

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III  
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Komm. Direktor: PD Dr. med. M. Noutsias)

**Prognostische Relevanz der Gewebesauerstoffsättigung unter  
Ruhebedingungen bei Patienten in der Frühphase eines  
Multiorgandysfunktionssyndroms –  
Eine Teilauswertung der Studie: „Senkung einer erhöhten Herzfrequenz durch  
Ivabradin bei Patienten mit Multiorgandysfunktionssyndrom (MODIFY)“**

**Dissertation**

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

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

von Diana Reisberg, geb. Huster  
geboren am 03.12.1988 in Reichenbach/Vogtl.

Betreuer: Prof. Dr. med. Henning Ebelt

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Henning Ebelt, Erfurt
2. PD Dr. med. Rüdiger Pfeifer, Jena
3. Prof. Dr. med. Wilhelm Behringer, Jena

19.07.2017

09.04.2018

## Referat

*Hintergrund:* Patienten weisen im Schockzustand eine reduzierte periphere Durchblutung auf, um eine ausreichende Sauerstoffversorgung lebenswichtiger Organe wie Herz und Gehirn sicherzustellen. Die frühzeitige Erkennung einer verminderten Gewebesauerstoffsättigung (StO<sub>2</sub>) im Bereich der Mikrozirkulation könnte die Chance zum schnellstmöglichen Therapieeingriff bieten und auf diese Weise die Prognose von Patienten in der Frühphase eines Multiorgan dysfunktionssyndroms (MODS) verbessern.

*Methoden:* Im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Phase-II-Studie der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Halle (Saale) wird bei 60 Patienten in der Frühphase eines MODS (APACHE II-Score  $\geq 20$ ) über einen Studienzeitraum von vier Tagen die Gewebesauerstoffsättigung mittels des InSpectra™ StO<sub>2</sub>-Systems kontinuierlich aufgezeichnet und anschließend mit bekannten Hypoxie-Indikatoren (pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>), arterielle Sauerstoffsättigung (SaO<sub>2</sub>), zentral-venöse Sauerstoffsättigung (ScvO<sub>2</sub>), pH-Wert, Serum-Laktatspiegel) verglichen. Klinische Endpunkte der Studie sind neben der 28-Tage- und 6-Monate-Letalität auch die Notwendigkeit zur Beatmung und Nierenersatztherapie während des Klinikaufenthaltes.

*Ergebnisse:* Studienteilnehmer mit einer StO<sub>2</sub> <75% weisen im Vergleich zu Patienten mit einer StO<sub>2</sub>  $\geq 75\%$  eine erhöhte 28-Tage- und 6-Monate-Letalität auf. Hinsichtlich der Notwendigkeit zur Beatmung oder Nierenersatztherapie ergibt sich keine prognostische Aussagekraft. Des Weiteren kann eine Korrelation der Gewebesauerstoffsättigung mit bekannten Hypoxie-Indikatoren, wie SpO<sub>2</sub>, ScvO<sub>2</sub> und dem Serum-Laktatspiegel bestätigt werden. Ebenso zeigen Patienten mit einer reduzierten StO<sub>2</sub> tendenziell eine höhere Krankheitsschwere gemessen am APACHE II-Score.

*Schlussfolgerung:* Die Gewebesauerstoffsättigung unter Ruhebedingungen zeigt prognostische Relevanz bei Patienten in der Frühphase eines MODS. Die rasche und nicht-invasive Erhebung dieses Parameters könnte somit bei der Risikostratifizierung dieser Patienten von Nutzen sein.

Reisberg, Diana: Prognostische Relevanz der Gewebesauerstoffsättigung unter Ruhebedingungen bei Patienten in der Frühphase eines Multiorgan dysfunktionssyndroms – Eine Teilauswertung der Studie: „Senkung einer erhöhten Herzfrequenz durch Ivabradin bei Patienten mit Multiorgan dysfunktionssyndrom (MODI<sub>f</sub>Y)“, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 79 Seiten, 2018

## Inhaltsverzeichnis

<b>Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole .....</b>	<b>IV</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Das Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS) .....	1
1.1.1 Definition .....	1
1.1.2 Pathophysiologie und Klinik.....	1
1.1.3 Diagnostik und Score-Systeme zur Quantifizierung des Schweregrades .....	3
1.1.4 Prognose des MODS .....	5
1.2 Schock und Minderperfusion .....	5
1.2.1 Definition und Arten des Schocks .....	5
1.2.2 Hypoxie und bekannte Indikatoren des Perfusionsstatus .....	9
1.3 Die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins .....	9
1.3.1 Überblick der verschiedenen Formen der Sauerstoffsättigung.....	9
1.3.2 Die Gewebesauerstoffsättigung (StO <sub>2</sub> ).....	11
1.4 Die MODI <sub>Y</sub> -Studie.....	12
1.4.1 Hintergrund der Studie .....	13
1.4.2 Ivabradin (Procoralan®) .....	14
<b>2 Zielstellung .....</b>	<b>18</b>
<b>3 Material und Methodik .....</b>	<b>19</b>
3.1 Studiendesign.....	19
3.2 Studienpopulation.....	20
3.2.1 Einschlusskriterien .....	20
3.2.2 Ausschlusskriterien .....	20
3.2.3 Einteilung der Patienten und Intervention .....	21
3.3 Datenerhebung .....	22
3.3.1 Screening, Aufklärung und Anamnese.....	22
3.3.2 Übersicht der Parameter .....	22
3.3.3 InSpectra™ StO <sub>2</sub> .....	23
3.3.4 Laborwerte.....	25
3.3.5 Pulsoxymetrie .....	26
3.3.6 Follow-up .....	26

3.4 Statistik.....	27
3.5 Ethikkommission .....	27
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>28</b>
4.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs .....	28
4.2 APACHE II-Score .....	30
4.3 Charakterisierung der Gewebesauerstoffsättigung (StO <sub>2</sub> ) .....	31
4.3.1 Allgemeine Charakterisierung der Gewebesauerstoffsättigung .....	31
4.3.2 Einfluss von Ivabradin auf die Gewebesauerstoffsättigung .....	33
4.3.3 Einfluss des MODS-Typs auf die Gewebesauerstoffsättigung.....	34
4.3.4 Einfluss des Patientenalters auf die Gewebesauerstoffsättigung .....	35
4.4 Korrelation der Gewebesauerstoffsättigung mit bekannten Hypoxie-Indikatoren und dem APACHE II-Score .....	36
4.4.1 Überblick der erhobenen Parameter.....	36
4.4.2 Korrelation der Gewebesauerstoffsättigung mit bekannten Hypoxie-Indikatoren..	37
4.4.3 Korrelation der Gewebesauerstoffsättigung mit dem APACHE II-Score .....	40
4.5 Prognostische Relevanz der Gewebesauerstoffsättigung (StO <sub>2</sub> ) .....	41
4.5.1 Prognostische Relevanz der Gewebesauerstoffsättigung im Gesamtkollektiv .....	41
4.5.2 Prognostische Relevanz der Gewebesauerstoffsättigung in Abhängigkeit von der Therapiegruppe .....	45
4.5.3 Prognostische Relevanz der Gewebesauerstoffsättigung in Abhängigkeit vom Typ des Multiorgandysfunktionssyndroms .....	46
4.5.4 Prognostische Relevanz der Gewebesauerstoffsättigung in Abhängigkeit vom Patientenalter .....	48
4.5.5 Vergleich der prognostischen Relevanz der Gewebesauerstoffsättigung mit dem APACHE II-Score anhand von ROC-Kurven .....	50
<b>5 Diskussion.....</b>	<b>52</b>
5.1 Charakterisierung der Gewebesauerstoffsättigung.....	52
5.2 Korrelation der Gewebesauerstoffsättigung mit bekannten Hypoxie-Indikatoren.....	54
5.3 Korrelation der Gewebesauerstoffsättigung mit dem APACHE II-Score.....	59
5.4 Prognostische Relevanz der Gewebesauerstoffsättigung .....	60
5.5 Limitationen und Methodenkritik.....	64
5.5.1 Studiendesign der MODI <sub>f</sub> -Studie .....	64
5.5.2 Datenerhebung.....	65

5.5.3 Patientenkollektiv .....	67
5.5.4 Weitere Limitationen .....	68
<b>6 Zusammenfassung .....</b>	<b>69</b>
<b>7 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>71</b>
<b>8 Thesen .....</b>	<b>79</b>
<b>9 Lebenslauf .....</b>	<b>VII</b>
<b>10 Selbstständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Promotionsversuche .....</b>	<b>VIII</b>
<b>11 Danksagung .....</b>	<b>IX</b>

## Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

AM	Adhäsionsmoleküle
APACHE II-Score	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II-Score
AUC	Area Under the Curve
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BMI	Body-Mass-Index
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CCT	Craniale Computertomographie
CL <sub>Krea</sub>	Kreatinin-Clearance
COHb	Carboxyhämoglobin
CT	Computertomographie
D <sub>Aa</sub> O <sub>2</sub>	Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruck-Differenz
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
EEG	Elektroenzephalogramm
EGDT	Early Goal-Directed Therapy
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyographie
GCS	Glasgow-Coma-Scale
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HCN-Kanal	Hyperpolarization-activated, cyclic nucleotide-gated-Kanal
HF	Herzfrequenz
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
Hkt	Hämatokrit
HOCl	Hypochlorige Säure
HZV	Herzzeitvolumen
I <sub>f</sub> -Kanal	„Funny“-Kanal; Synonym des HCN-Kanals
IFN-γ	Interferon γ
Ig	Immunglobulin
IL-1	Interleukin 1
IL-6	Interleukin 6
ITS	Intensivstation
i.v.	Intravenös

K <sup>+</sup>	Kalium
KHK	Koronare Herzkrankheit
KKS	Koordinierungszentrum für klinische Studien
kMODS	Koronares Multiorgandysfunktionssyndrom
LOCF	Last observation carried forward
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
MAO-Hemmer	Monoaminoxidase-Hemmer
MetHb	Methämoglobin
MODI <sub>Y</sub>	Kurztitel der Studie: „Senkung einer erhöhten Herzfrequenz durch Ivabradin bei Patienten mit Multiorgandysfunktionssyndrom“
MODS	Multiorgandysfunktionssyndrom
MOV	Multiorganversagen
Na <sup>+</sup>	Natrium
NI	Niereninsuffizienz
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
NO	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt
NYHA	New York Heart Association
O <sup>2-</sup>	Superoxidanion
PAF	Plättchen-aktivierender Faktor
PAK	Pulmonalarterienkatheter
pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxid-Partialdruck
PEG-Sonde	Perkutane Endoskopische Gastrostomie-Sonde
PG	Prostaglandine
PICCO	Pulse Contour Cardiac Output
PNS	Peripheres Nervensystem
pO <sub>2</sub>	Sauerstoff-Partialdruck
ROC-Kurve	Receiver-Operating-Characteristic-Kurve
RR	Blutdruck
SA-Block	Sinuatraler Block
SaO <sub>2</sub>	Arterielle Sauerstoffsättigung
SAPS II-Score	Simplified Acute Physiology II-Score
ScvO <sub>2</sub>	Zentral-venöse Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung

sMODS	Septisches Multiorgandysfunktionssyndrom
SO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
SOFA-Score	Sequential Organ Failure Assessment-Score
SpO <sub>2</sub>	Pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung
STEMI	ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt
StO <sub>2</sub>	Gewebesauerstoffsättigung
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UKH	Universitätsklinikum Halle (Saale)
ZVK	Zentral-venöser Katheter
♂	Männer
♀	Frauen

## **1 Einleitung**

### **1.1 Das Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS)**

Trotz stetiger Fortschritte der Intensivmedizin bleiben kritisch kranke Patienten mit einem Multiorgandysfunktionssyndrom (Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS) eine große medizinische Herausforderung [Briegel, 2012; Bauer und Kortgen, 2013]. Ca. 15% aller Intensivpatienten entwickeln im Verlauf ein MODS [Marshall et al., 1995]. Bei einer Letalitätsrate von 20-100% [Müller-Werdan et al., 2011; Fresenius, 2014] gilt das Multiorgandysfunktionssyndrom als häufigste Todesursache auf Intensivstationen und kann bei schätzungsweise 80% der verstorbenen Intensivpatienten nachgewiesen werden [Tran et al., 1990; Marshall et al., 1995]. Anhand weltweit hoher Inzidenzen sowie steigenden Behandlungskosten werden die Bedeutung dieses Krankheitsbildes und die Notwendigkeit weiterer medizinischer Forschung ersichtlich.

#### **1.1.1 Definition**

Nach dem heutigen Verständnis beschreibt das MODS ein komplexes und schwerwiegendes Krankheitsbild, das durch Funktionseinschränkungen von mindestens zwei vitalen Organsystemen des Körpers gekennzeichnet ist [Schuster und Müller-Werdan, 2005; Bauer und Kortgen, 2013]. Dabei sind das Ausmaß der Störung und die Anzahl der akut betroffenen Organe sehr variabel und entscheidend für die Prognose der Patienten [Müller-Werdan et al., 2011]. Es ist bekannt, dass das prinzipiell reversible MODS bei prolongiertem Verlauf schließlich bis zum Multiorganversagen (MOV) mit irreversibler Zellschädigung und Tod fortschreiten kann [Werdan und Ruß, 2012].

#### **1.1.2 Pathophysiologie und Klinik**

Auslöser eines MODS können nach aktuellen Erkenntnissen verschiedene Stimuli sein, wie z.B. Verbrennungen, Traumata, kardiogener Schock oder auch eine Pankreatitis [Fresenius, 2014]. Die klinisch häufigste Ursache bleibt jedoch die bakterielle Sepsis [Schuster und Müller-Werdan, 2005]. Infolge dessen kommt es im Rahmen einer Kaskade zur Aktivierung von Monozyten und Makrophagen mit konsekutiver Bildung und Freisetzung von Entzündungsmediatoren und letztendlich zur Schädigung der Zellfunktion unterschiedlicher

Gewebe und Organe. Toxische Wirkung erzielen dabei u.a. Stickstoffmonoxid und Sauerstoffradikale [Vollmar, 2011]. Abbildung 1 zeigt einen Überblick der Pathomechanismen des MODS.

So dienen die Abwehrmechanismen des Körpers der Zerstörung von Bakterien und Toxinen, schädigen aber im Rahmen einer Überaktivierung des Immunsystems ebenso die eigenen Organe. Aufgrund der aggressiven Eigenschaften der Zytokine ist dabei die Entwicklung eines MODS eine möglichen Folge [Werdan, 2001].

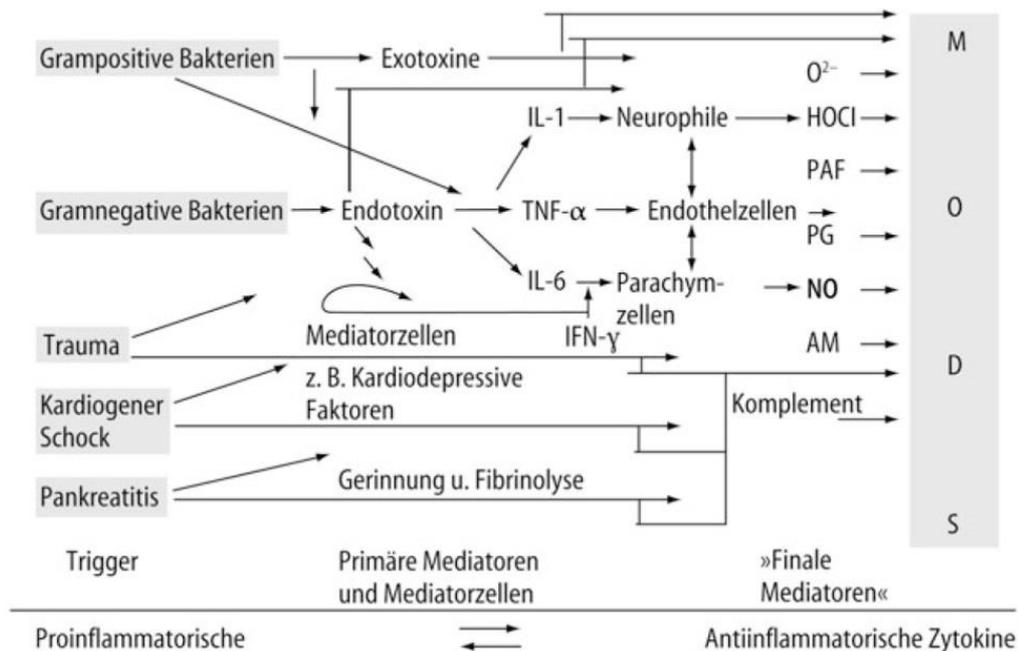


Abb. 1: Pathomechanismen des Multiorganversagens [Müller-Werdan et al., 2011]

TNF- $\alpha$  = Tumornekrosefaktor  $\alpha$ , IL-1 = Interleukin 1, IL-6 = Interleukin 6, IFN- $\gamma$  = Interferon  $\gamma$ , O<sup>2-</sup> = Superoxidion, HOCl = hypochlorige Säure, PAF = Plättchen-aktivierender Faktor, PG = Prostaglandine, NO = Stickstoffmonoxid, AM = Adhäsionsmoleküle, MODS = Multiorganversagenssyndrom

Klinisch präsentiert sich das MODS in unterschiedlichen Formen. Tabelle 1 zeigt eine Synopsis der verschiedenen Organsysteme sowie der dazugehörigen diagnostischen Kriterien. Eine Unterscheidung zwischen MODS und MOV kann sich schwierig gestalten, da einige Organe Zeichen einer Dysfunktion aufweisen, während sich bei anderen Organen bereits ein Multiorganversagen entwickelt hat [Schuster und Müller-Werdan, 2005].

Tab. 1: Formen und diagnostische Kriterien des Multiorgandysfunktionssyndroms  
[modifiziert nach: Müller-Werdan et al., 2011]

Organ	Dysfunktion	Diagnostik
<b>Lunge</b>	Lungenödem	Hypoxämie, pathologischer Röntgen-Thorax
<b>Niere</b>	prärenales Nierenversagen, akute Tubulusnekrose	Serumkreatinin >265 µmol/l, Urinausscheidung <20 ml/h, CL <sub>Krea</sub> <15 ml/min
<b>Gehirn</b>	Enzephalopathie, Rindennekrose	neurologischer Status, CCT, EEG, GCS, Ammoniak
<b>PNS, Muskel</b>	Polyneuropathie, Myopathie	neurologischer Status, EMG, Muskelbiopsie, GCS
<b>Herz</b>	Myokardischämie, Kardiomyopathie, Arrhythmien	RR, PAK, PICCO, Herzindex, Cardiac Power Index
<b>Kreislauf</b>	Sepsis, Anaphylaxie	systemischer Gefäßwiderstand↓
<b>Gastrointestinal</b>	Ileus, Gastritis, Stressulkus, Cholezystitis, Pankreatitis	Enzyme, Endoskopie, Sonographie, CT
<b>Leber</b>	Hepatitis, intrahepatische Cholestase, Schockleber	Serumbilirubin >34 µmol/l, Transaminasen↑
<b>Gerinnung</b>	DIC, Verdünnungsthombozytopenie	Thrombozyten↓, Fibrinogen↓, pathologischer Gerinnungstest
<b>Immunsystem</b>	Störung der Immunantwort	Immunglobuline, Differenzial-Blutbild
<b>Stoffwechsel</b>	gestörte Sauerstoff- und Glukoseaufnahme und -verwertung, Lipolyse	Blutzucker, Blutfette

CL<sub>Krea</sub> = Kreatinin-Clearance, CCT = craniale Computertomographie, EEG = Elektroenzephalogramm, GCS = Glasgow-Coma-Scale, PNS = peripheres Nervensystem, EMG = Elektromyographie, RR = Blutdruck, PAK = Pulmonalarterienkatheter, PICCO = Pulse Contour Cardiac Output, CT = Computertomographie, DIC = disseminierte intravasale Gerinnung, ↓ = vermindert, ↑ = erhöht

### 1.1.3 Diagnostik und Score-Systeme zur Quantifizierung des Schweregrades

Zusätzlich zu den o.g. diagnostischen Kriterien des MODS haben sich in den vergangenen

Jahren eine Reihe von Score-Systemen etabliert, die bei der Diagnosestellung, Einschätzung von Schweregrad und Prognose, Verlaufsbeurteilung sowie der Therapiekontrolle des MODS hilfreich sind und in der klinischen Routine Anwendung finden. Dazu zählt neben dem SAPS II-Score (Simplified Acute Physiology II) und SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment) auch der von William A. Knaus entwickelte und erstmals 1981 eingesetzte APACHE-Score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) [Knaus et al., 1981]. Aufgrund der Vielzahl an Parametern und sich daraus ergebenden Schwierigkeiten beim täglichen klinischen Einsatz erfolgte die Weiterentwicklung zum APACHE II-Score [Knaus et al., 1985], der bis heute routinemäßig auf vielen Intensivstationen verwendet wird. Zahlreiche Studien belegen die positive Korrelation zwischen Score-Punktzahl und dem Schweregrad des MODS und weisen die prognostische Relevanz von APACHE II nach [Pilz und Werdan, 1998; Capuzzo et al., 2000; Knaus, 2002]. In Abbildung 2 sind die 12 Parameter des APACHE II-Scores aufgelistet. Zusätzlich fließen das Alter sowie Vorerkrankungen des Patienten in die Berechnungen ein und ergeben einen Gesamtwert von maximal 71 Punkten. Je höher die erreichte Score-Punktzahl, desto geringer ist die Überlebenschance des Patienten [Knaus, 2002; Müller-Werdan et al., 2011].

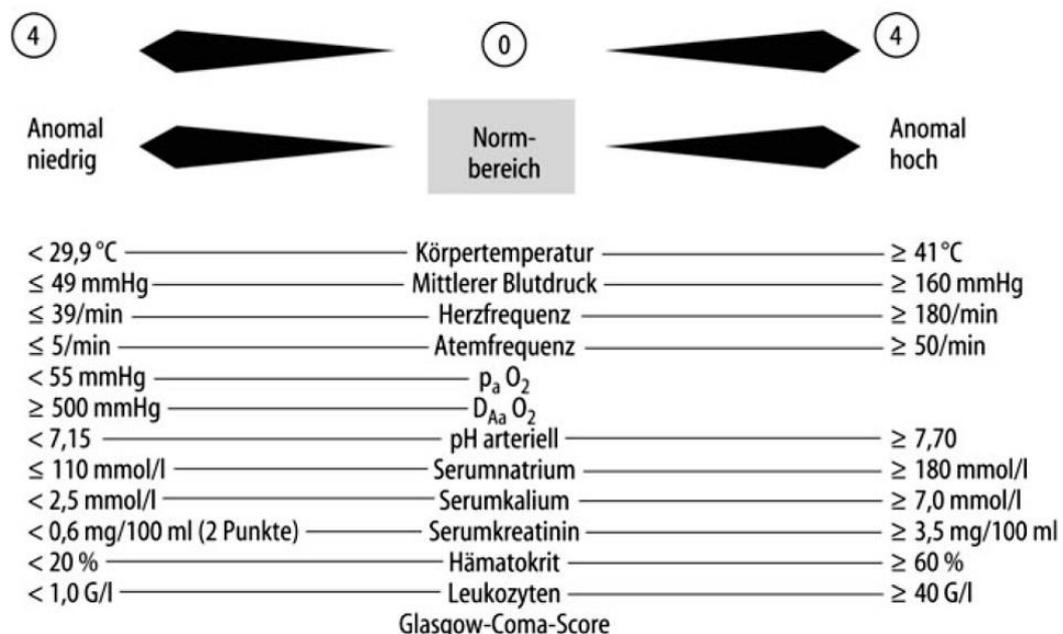


Abb. 2: APACHE II-Score [aus: Müller-Werdan et al., 2011]

$p_a O_2$  = arterieller Sauerstoffpartialdruck,  $D_{Aa} O_2$  = alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruck-Differenz, APACHE II-Score = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II-Score

### 1.1.4 Prognose des MODS

Die Prognose der an einem MODS erkrankten Patienten wird entscheidend von der Anzahl der betroffenen Organe sowie der Krankheitsdauer beeinflusst. Studien zufolge beträgt die Letalität innerhalb der ersten 24 Stunden bei Versagen eines Organsystems etwa 22% und steigt in den folgenden sieben Tagen auf bis zu 41% an [Fresenius, 2014]. Bei zwei Organsystemen wird die Mortalitätsrate bereits auf 60% geschätzt und steigt bei drei oder mehr Organsystemen letztendlich auf 80-100% [Werdan, 2006; Fresenius, 2014]. Zudem gilt das Alter als ein bedeutender Einflussfaktor. Bei Patienten über 65 Jahre erhöht sich die Letalitätsrate um weitere 20% [Fresenius, 2014].

Das MODS ist potentiell reversibel, geht aber häufig in ein Multiorganversagen über [Müller-Werdan et al., 2011; Fresenius, 2014].

## 1.2 Schock und Minderperfusion

### 1.2.1 Definition und Arten des Schocks

Als Schock wird ein Zustand mit ausgeprägter Reduktion der effektiven Durchblutung definiert, die nach folglich Gewebehypoxie zu einer schweren Beeinträchtigung essenzieller Zellfunktionen lebenswichtiger Organe führt [Werdan und Ruß, 2012; Bauer und Kortgen, 2013]. Gründe dieser Minderperfusion können nach heutigen Erkenntnissen eine kritische Abnahme des Blutvolumens, eine Abnahme der Herzleistung, Störungen der Makro- und Mikrozirkulation sowie eine Beeinträchtigung der O<sub>2</sub>-Aufnahme in der Lunge und der O<sub>2</sub>-Abgabe im Gewebe sein [Werdan und Ruß, 2012; Ziegenfuß, 2014]. Entsprechend der Pathophysiologie werden aktuell vier Schockformen unterschieden, die in Tabelle 2 näher aufgeführt sind.

Tab. 2: Pathophysiologische Schockformen [modifiziert nach: Vincent et al., 2012]

Pathophysiologische Schockform	Primäre Auslöser
<b>Hypovolämisch</b>	Blutung, Trauma, Dehydratation, Verbrennung
<b>Kardiogen</b>	Myokardinfarkt, Kardiomyopathie, Myokarditis, Vitien, Arrhythmien
<b>Obstruktiv</b>	Lungenarterienembolie, Tamponade, Aortendissektion
<b>Distributiv</b>	Sepsis, Anaphylaxie, Neurogene Störung

Allen Schockformen gemeinsam sind dabei folgende klinische Charakteristika: arterielle Hypotonie, Tachykardie, Oligurie/Anurie sowie ein eingeschränkter Bewusstseinszustand. Daneben weist jeder Schocktyp zusätzlich formspezifische Befunde auf [Nicolai, 2012; Ziegenfuß, 2014].

In der vorliegenden Arbeit gilt dem kardiogenen und septischen Schock besonderes Augenmerk. Aufgrund dessen wird auf diese beiden Schockformen nun etwas näher eingegangen.

### Kardiogener Schock

Trotz stetiger Verbesserungen der Therapiestrategien weist der kardiogene Schock mit 50-80% weiterhin eine hohe Sterblichkeitsrate auf [Hollenberg et al., 1999; Goldberg et al., 2009]. Dabei stellt der akute Herzinfarkt die häufigste Ursache des kardiogenen Schocks dar [Hollenberg et al., 1999; Müller-Werdan et al., 2011]. Die Myokardischämie führt zu Wandbewegungsstörungen, eingeschränkter Kontraktilität und folglich zu einer kritischen Verminderung der kardialen Pumpleistung. Letztendlich bedingt die Funktionsstörung des Herzens eine inadäquate Sauerstoffversorgung der Organe [Adams et al., 2001], nicht allein durch die Verminderung des Herzschlagvolumens, sondern auch aufgrund der Aktivierung des Sympathikus und peripherer Vasokonstriktion (vgl. Abb. 3) [Hollenberg et al., 1999]. Zu den diagnostischen Kriterien zählen neben den allgemeinen klinischen Schockcharakteristika wie Kreislaufzentralisation und Bewusstseinsintrübung auch hämodynamische Parameter (Steigerung der Vorlast mit Anstieg des zentral-venösen Drucks, Abfall des systolischen Blutdrucks  $<90$  mmHg, Abfall des Herz-Zeit-Index  $<2,2$  l/min/m<sup>2</sup>) [Adams et al., 2001]. Die reduzierte Durchblutung der Organe führt zu einer verstärkten Sauerstoffausschöpfung mit Abfall der venösen Sauerstoffsättigung sowie zu einem Anstieg des Laktatwertes im Serum [Müller-Werdan et al., 2011].

Primäres Therapieziel ist demnach die rasche Wiedereröffnung des verschlossenen Infarktgefäßes, i.d.R. mittels perkutaner Koronarintervention, um weitreichende negative Auswirkungen des Sauerstoffmangels zu minimieren und die Letalitätsrate zu senken. Die Prognose der Patienten mit kardiogenem Schock wird v.a. durch das im Rahmen des Schockgeschehens auftretende MODS bestimmt, welches es zu begrenzen gilt [Werdan et al., 2011].

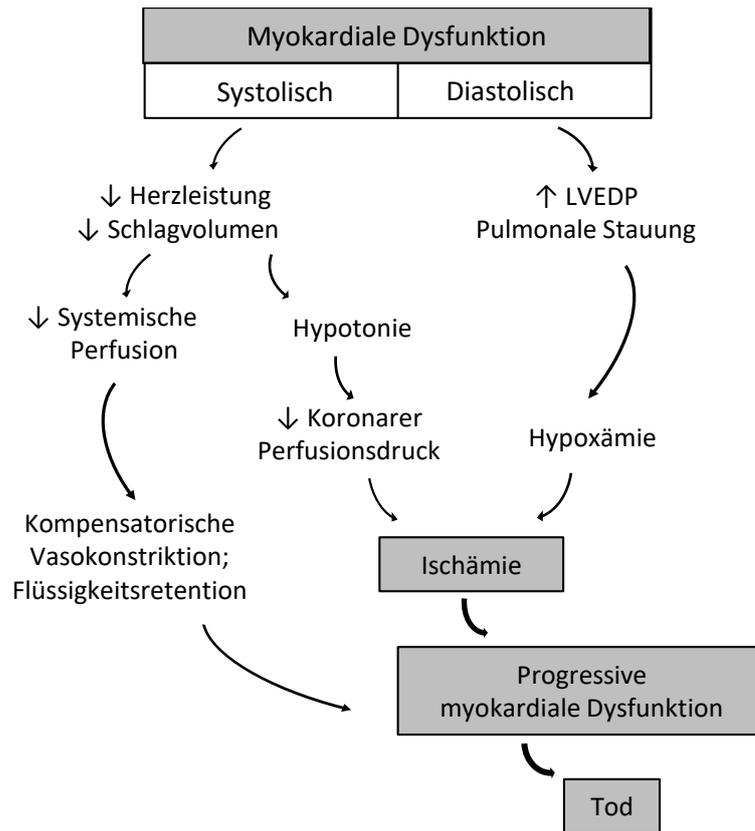


Abb. 3: Pathomechanismen des kardiogenen Schocks [modifiziert nach: Hollenberg et al., 1999]

LVEDP = Linksventrikulärer enddiastolischer Druck, ↓ = vermindert, ↑ = erhöht

### Septischer Schock

Jährlich erkranken in Deutschland schätzungsweise 75.000 Patienten an einer schweren Sepsis bzw. einem septischen Schock und verursachen Gesamtkosten von etwa 6,3 Mrd. € [Moerer und Burchardi, 2006; Engel et al., 2007; Hagel und Brunkhorst, 2011]. Ähnlich dem kardiogenen Schock weist auch der septische Schock Letalitätsraten von 40-80% auf [Martin, 2012; Hagel et al., 2013]. Das septische MOV zählt somit zu den häufigsten Todesursachen kritisch kranker Patienten auf Intensivstationen [Schuster und Müller-Werdan, 2005].

Nach derzeitigem Wissensstand wird die Sepsis definiert als „die Gesamtheit der lebensbedrohlichen klinischen Krankheitserscheinungen und pathophysiologischen Veränderungen als Reaktion auf die Aktion pathogener Keime und ihrer Produkte, die aus einem Infektionsherd in den Blutstrom eindringen, die großen biologischen Kaskadensysteme und spezielle Zellsysteme aktivieren und die Bildung und Freisetzung humoraler und zellulärer

Mediatoren auslösen“ [Schuster und Müller-Werdan, 2005].

Nach Empfehlungen der amerikanischen Konsensuskonferenz zur Definition von Sepsis und Organversagen 1991 können verschiedene Sepsis-Stadien unterschieden werden (vgl. Tab. 3).

Tab. 3: Stadien der Sepsis [modifiziert nach: Bone et al., 1992]

Begriff	Definition
<b>Sepsis</b>	Systemische Reaktion auf eine nachgewiesene Infektion, die durch 2 oder mehr der folgenden Symptome gekennzeichnet ist: 1. Körpertemperatur >38,0 °C oder <36,0 °C 2. Herzfrequenz >90/min 3. Atemfrequenz >20/min oder $p_a\text{CO}_2$ <32 mmHg 4. Leukozyten >12000/mm <sup>3</sup> oder <4000/mm <sup>3</sup> , oder >10% unreife (stabförmige) Formen
<b>Schwere Sepsis</b>	Sepsis assoziiert mit Organdysfunktion, Hypotonie oder Minderperfusion (Azidose, Oligurie, Bewusstseinsstörung)
<b>Septischer Schock</b>	Schwere Sepsis + arterielle Hypotension trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr: systolischer Druck <90 mmHg oder mittlerer Druck <60 mmHg, Einsatz von Vasopressoren notwendig

Die Pathomechanismen mit Keiminvasion, Mediatorexplosion und Zellschädigung wurden bereits im Kapitel 1.1.2 Pathophysiologie und Klinik des MODS (Abb. 1) graphisch dargestellt. Dabei kann im Rahmen der Sepsis nach überschießender Reaktion des Immunsystems und Zellschädigung durch Toxine eine Dysfunktion verschiedener Organsysteme eintreten [Vollmar, 2011]. Körpereigene Mediatoren und bakterielle Toxine bewirken eine Vasodilatation/Vasoplegie und Endothelschäden mit der Folge von Ödembildung, Blutdruckabfall sowie kompensatorischem Herzfrequenzanstieg [Ebelt und Werdan, 2012; Ziegenfuß, 2014]. Störungen im Bereich der Mikrozirkulation, die u.a. aufgrund septisch bedingter Gerinnungsaktivierung auftreten, führen zur globalen Perfusionsminderung und folglich vermindertem Sauerstoffangebot der Organe [Schuster und Müller-Werdan, 2005; Briegel, 2012]. Zusätzlich verursachen Toxine und Mediatoren Sauerstoffverwertungs- und Zellfunktionsstörungen, die sich paraklinisch u.a. als Laktatanstieg zeigen. Typische

sepsisbedingte Organdysfunktionen manifestieren sich in Form von akutem Nierenversagen, Lungenschädigung, Enzephalopathie oder auch der septischen Kardiomyopathie [Ebelt und Werdan, 2012].

### **1.2.2 Hypoxie und bekannte Indikatoren des Perfusionsstatus**

Als ein wichtiges Ziel der Intensivmedizin gilt die Aufrechterhaltung einer adäquaten Sauerstoffversorgung des Körpers, die im Rahmen eines Schockgeschehens häufig gestört ist [Bauer und Kortgen, 2013]. Im Zuge der sogenannten Zentralisation wird zur Gewährleistung einer ausreichenden Durchblutung lebenswichtiger Organe, wie Herz und Gehirn, die Sauerstoffversorgung peripherer Gewebe gedrosselt. Zur frühzeitigen Aufdeckung dieser Imbalance zwischen O<sub>2</sub>-Angebot und -Verbrauch werden verschiedene Verfahren und Indikatoren genutzt. Dabei gilt als erwiesen, dass die Beurteilung der Hämodynamik mittels arteriellen Blutdruckes, Herzfrequenz, zentralen Venendruckes und Urinproduktion allein nicht ausreicht, um eine Gewebhypoxie sicher zu erkennen [Rady et al., 1996; Bauer, 2016]. Patienten nach Stabilisierung des Kreislaufes und Normalisierung der Vitalparameter zeigen häufig noch fortlaufend erhöhte Laktat-Spiegel im Serum sowie eine verminderte zentral-venöse Sauerstoffsättigung (ScvO<sub>2</sub>) als Zeichen des peripheren Sauerstoffmangels [Rivers et al., 2001; Bauer, 2016]. Somit zählen neben arterieller (SaO<sub>2</sub>) und pulsoxymetrischer Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) vor allem die zentral-venöse Sauerstoffsättigung (ScvO<sub>2</sub>), der pH-Wert und der Laktat-Spiegel zu den bedeutendsten Perfusionsindikatoren. Studien belegten in der Vergangenheit immer wieder den Nutzen dieser Parameter im Zuge der Feststellung einer Gewebhypoxie und Kontrolle des Therapieverlaufs [Rady et al., 1996; Rivers et al., 2001; Ducrocq et al., 2013].

## **1.3 Die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins**

### **1.3.1 Überblick der verschiedenen Formen der Sauerstoffsättigung**

Die Sauerstoffsättigung gibt den prozentualen Anteil des mit Sauerstoff gesättigten Hämoglobins am Gesamthämoglobin des Blutes wieder. Da mit etwa 1-2 % ein geringer Anteil des Hämoglobins als Methämoglobin (MetHb) und Carboxyhämoglobin (COHb) vorliegt, ist das im Blut zirkulierende Hämoglobin praktisch nie zu 100% mit Sauerstoff gesättigt. Zudem strömt eine geringe Menge als sogenanntes „Shuntblut“ in die arterielle Strombahn ein und nimmt

auf diese Weise nicht am pulmonalen Gasaustausch teil [Wilhelm et al., 2011]. Während die arterielle Sauerstoffsättigung ( $SaO_2$ ) die Fähigkeit der Sauerstoffaufnahme in der Lunge widerspiegelt, stellt die zentral-venöse  $O_2$ -Sättigung ( $ScvO_2$ ) ein Korrelat des Sauerstoffverbrauches im Körper dar. Die im Fokus der vorliegenden Arbeit stehende Gewebesauerstoffsättigung ( $StO_2$ ) misst dagegen die Sauerstoffversorgung im Bereich der Mikrozirkulation und scheint so vor einer unzureichenden Durchblutung lebenswichtiger Organe zu warnen [Cohn et al., 2007; Creteur, 2008]. Die verschiedenen Formen der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins sind in Tabelle 4 aufgeführt sowie in Abbildung 4 graphisch dargestellt.

Beim Monitoring der Blutgase sind verschiedene Methoden etabliert und dabei v.a. die Pulsoxymetrie sowie Blutgasanalytoren im klinischen Alltag weit verbreitet. In den letzten Jahren ist zudem auch die Anwendung der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) weiter fortgeschritten, die u.a. zur nicht-invasiven Messung von  $StO_2$  dient und eine Minderperfusion im Rahmen eines Schockgeschehens abzubilden vermag [Shapiro et al., 2011]. Ein mögliches Messverfahren bietet dabei das InSpectra™-System der Firma Hutchinson Technology Inc. (Minnesota, USA).

Tab. 4: Formen der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins  
[modifiziert nach: Hutchinson Technology Inc., 2011]

	Arteriell		Zentral-Venös	Gewebe
	$SaO_2$	$SpO_2$	$ScvO_2$	$StO_2$
<b>Messstelle</b>	Arterie	Arterie	Vena cava, rechter Vorhof	periphere Mikrozirkulation
<b>Verfahren</b>	Blutgasanalyse	Pulsoxymetrie	Blutgasanalyse	InSpectra™-System (NIRS)
<b>Bedeutung</b>	$O_2$ -Aufnahme der Lunge	$O_2$ -Aufnahme der Lunge	globaler $O_2$ -Verbrauch	Gewebe- Perfusionsstatus
<b>Normwert</b>	95 - 98,5 % <sup>1</sup>	95 - 99 % <sup>2</sup>	70 - 80 % <sup>1</sup>	75 - 95 % <sup>3</sup>

$SaO_2$  = arterielle Sauerstoffsättigung,  $SpO_2$  = pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung,  $ScvO_2$  = zentral-venöse Sauerstoffsättigung,  $StO_2$  = Gewebesauerstoffsättigung, NIRS = Nahinfrarotspektroskopie,  $O_2$  = Sauerstoff, 1 [aus: Laborkatalog des Zentrallabors des Universitätsklinikums Halle/Saale], 2 [Deakin et al., 2010; Wetsch et al., 2014], 3 [Crookes et al., 2005; Cohn et al., 2007]

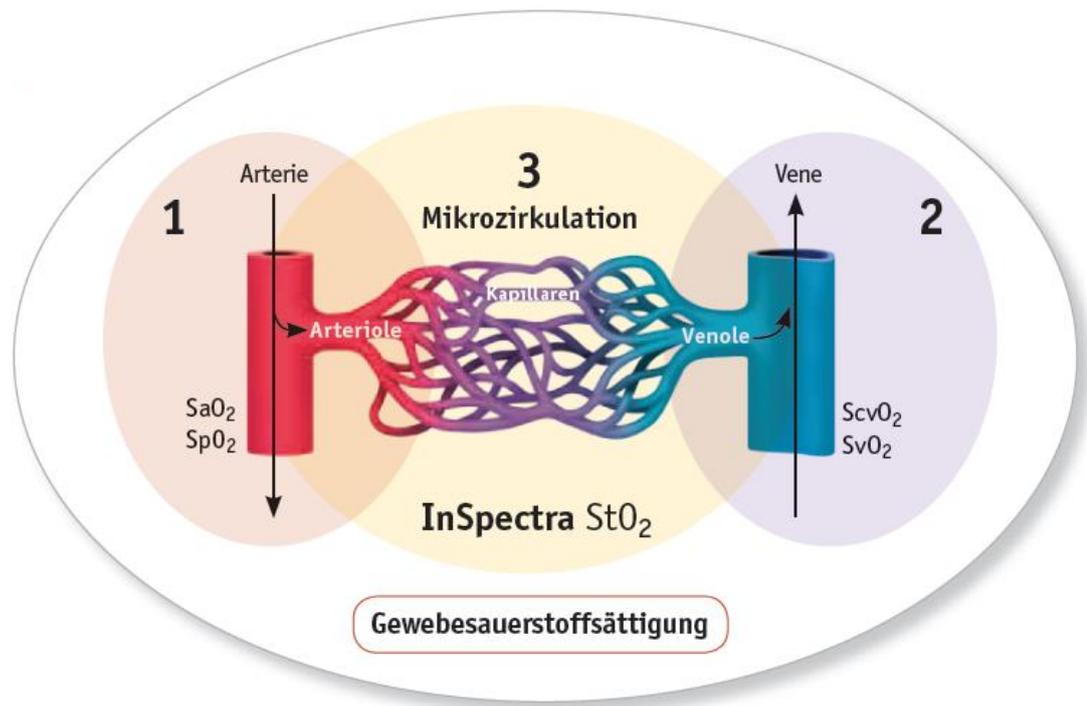


Abb. 4: Messung der Gewebesauerstoffsättigung ( $StO_2$ ) im Bereich der Mikrozirkulation  
[modifiziert nach: Hutchinson Technology Inc., 2011]

$SaO_2$  = arterielle Sauerstoffsättigung,  $SpO_2$  = pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung,  $ScvO_2$  = zentral-venöse Sauerstoffsättigung,  $SvO_2$  = venöse Sauerstoffsättigung,  $StO_2$  = Gewebesauerstoffsättigung

### 1.3.2 Die Gewebesauerstoffsättigung ( $StO_2$ )

Die mittels Nahinfrarotspektroskopie nicht-invasiv messbare Gewebesauerstoffsättigung ( $StO_2$ ) stellt den Fokus der vorliegenden Arbeit dar. Sie gibt den Anteil des oxygenierten Hämoglobins am Gesamthämoglobin im Bereich der Mikrozirkulation des Gewebes an. Das Messverfahren wird im Kapitel 3 Material und Methoden näher beschrieben.

Die zentrale Aufgabe von  $StO_2$  besteht in der frühzeitigen Erkennung einer peripheren Minderperfusion [Kyle et al., 2012; Lee et al., 2015] und der sich daraus ergebenden Möglichkeit zum schnellen Therapieeingriff. Im Vergleich zu anderen Indikatoren des Perfusionsstatus, wie z.B. Laktat, bedarf es hier keinerlei invasiver Maßnahmen. Ein weiterer Vorteil ist die kontinuierliche Messung im 2-Sekunden-Intervall und damit die Beobachtung der Gewebesauerstoffsättigung ohne Zeitverzögerung.

In einer Vielzahl von Studien wurde untersucht, inwiefern  $StO_2$  als Diagnosehilfe für einen beginnenden Schock dienen kann und prognostische Aussagen liefert [Mesquida et al., 2011;

Norzan und Wahab, 2012; Lima et al., 2012; Dommann, 2015]. Dabei konnte zum einen aufgezeigt werden, dass eine niedrige Gewebesauerstoffsättigung mit einem erhöhten APACHE II-Score als Hinweis für den Schweregrad der Erkrankung einhergeht [Lima et al., 2009]. Zum anderen wurde mehrmals eine negative Korrelation zwischen  $StO_2$  und dem Serum-Laktatspiegel nachgewiesen [Moore et al., 2007; Putnam et al., 2007]. Ebenso versuchte man mögliche positive Zusammenhänge zwischen  $StO_2$  auf der einen Seite und  $ScvO_2$  und pH-Wert auf der anderen Seite aufzudecken [Crawford et al., 2007; Mulier et al., 2008; Mesquida et al., 2009; Napoli et al., 2010; Mesquida et al., 2011]. Auch die prognostische Relevanz von  $StO_2$  in Bezug auf Morbidität und Mortalität wurde in einer Reihe von Studien analysiert, bisher jedoch vor allem bei Patienten mit Sepsis [Skarda et al., 2007; Colin et al., 2012; Ait-Oufella et al., 2012] oder traumatischem Schock [Moore et al., 2007; Moore et al., 2008; Beilman et al., 2009]. Dabei gelang es in der Mehrzahl der Fälle die Hypothese zu bestätigen, dass eine niedrige Gewebesauerstoffsättigung mit einem schlechten klinischen Verlauf der Patienten einhergeht. Sowohl Cohn et al., 2007, als auch Creteur, 2008, zeigten in ihren Studien, dass  $StO_2$  durchaus zur frühzeitigen Erkennung einer peripheren Minderperfusion geeignet ist und Aussagekraft hinsichtlich der Entwicklung eines MODS besitzt. Bezüglich der prognostischen Relevanz der Gewebesauerstoffsättigung bei Patienten in der Frühphase eines Multiorgan-dysfunktionssyndroms liegen aktuell jedoch nur unzureichende Kenntnisse vor.

#### **1.4 Die MODiY-Studie**

MODiY ist der Kurztitel der Studie „Senkung einer erhöhten Herzfrequenz durch Ivabradin bei Patienten mit Multiorgan-dysfunktionssyndrom“, die an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Halle (Saale) durchgeführt wird [Nuding et al., 2011]. Im Rahmen der prospektiven Phase-II-Studie soll die Wirkung von Ivabradin (Procoralan®) bezüglich Herzfrequenzreduktion und Prognoseverbesserung bei Patienten in der Frühphase eines MODS näher untersucht werden. Primäres Studienziel ist eine Senkung der Herzfrequenz mittels Ivabradin 96 Stunden nach Beginn der Studienbehandlung um mindestens 10 Schläge pro Minute [Nuding et al., 2011].

In der vorliegenden Dissertation werden Daten der MODiY-Studie zur Gewebesauerstoffsättigung ( $StO_2$ ) ausgewertet.

### 1.4.1 Hintergrund der Studie

Das Multiorgan dysfunktionssyndrom weist mit 20-100% eine hohe Letalitätsrate auf und trägt entscheidend zur Prognose von Intensivpatienten bei [Müller-Werdan et al., 2011]. Trotz vielzähliger Studien sind die aktuell verfügbaren therapeutischen Maßnahmen zur Behandlung des MODS noch sehr beschränkt [Nuding et al., 2011].

Es ist bekannt, dass eine inadäquate Sinustachykardie das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht und eng mit der Letalität von kritisch kranken Patienten korreliert [Gillman et al., 1993; Diaz et al., 2005; Bruguera Cortada und Varela, 2009; Cooney et al., 2010; Hoke et al., 2012]. Die Auswirkungen einer erhöhten Herzfrequenz sind in Abbildung 5 dargestellt. Nachteilige Folgen der Sinustachykardie zeigen sich dabei zum einen im gesteigerten Sauerstoffbedarf des Myokards, zum anderen im reduzierten koronaren Blutfluss aufgrund der verkürzten Diastolendauer [Reil und Böhm, 2008]. Des Weiteren geht eine erhöhte Herzfrequenz mit einer vermehrten Rupturneigung atherosklerotischer Plaques einher [Heidland und Strauer, 2001; Custodis et al., 2010]. Aufgrund dessen gilt die Herzfrequenzsenkung als ein etabliertes Therapieziel vieler kardiovaskulärer Erkrankungen. Beta-Rezeptoren-Blocker sind diesbezüglich die Medikamente der ersten Wahl und bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK), chronischer Herzinsuffizienz oder auch als Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt fest im Therapieregime integriert [Montalescot et al., 2013; Nationale Versorgungsleitlinie, 2016]. Unerwünschte Wirkungen wie Bronchokonstriktion verbieten jedoch in einigen Fällen die Therapie mit Betablockern [Lewis und Lofthouse, 1993; Winchester und Pepine, 2014]. Bei den meisten MODS-Patienten sind zur hämodynamischen Stabilisierung der Schocksituation Katecholamine erforderlich und infolgedessen auch hier Betablocker kontraindiziert [Nuding et al., 2011]. So versuchte man weitere Ansätze zur Herzfrequenzsenkung zu analysieren. Dabei geriet u.a. auch der für die Schrittmacheraktivität mitverantwortliche „Funny“-Kanal ( $I_f$ -Kanal) in den Fokus. Dieser Kanal stellt den Angriffspunkt des Prüfmedikamentes Ivabradin (Procoralan®) dar, dessen Wirkung und Nutzen bei Patienten mit MODS im Rahmen der MODI<sub>f</sub>-Studie näher untersucht werden soll.



$I_f$ -Kanals [Thollon et al., 2007; SERVIER Deutschland GmbH, 2016]. Infolgedessen sinkt nicht nur die Herzfrequenz, sondern gleichzeitig auch der myokardiale Sauerstoffverbrauch bei Ökonomisierung der Herzarbeit. Ebenso führt die Verlängerung der Diastole zu einem verbesserten koronaren Blutfluss mit antiischämischer und antianginöser Wirkung [DiFrancesco und Camm, 2004; Ferrari und Ceconi, 2011]. Abbildung 6 zeigt graphisch das im Sinusknoten generierte Schrittmacher-Aktionspotential sowie die Wirkung von Ivabradin am „Funny“-Kanal.

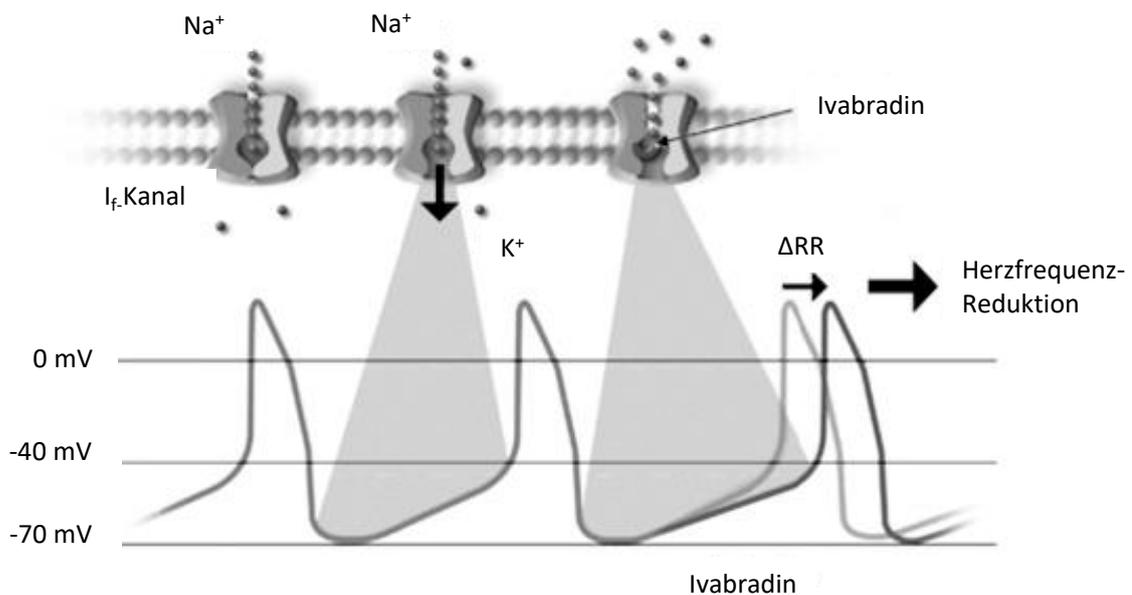


Abb. 6: Herzfrequenzsenkung mittels Ivabradin am  $I_f$ -Kanal [modifiziert nach: Canet et al., 2011]

$Na^+$  = Natrium,  $K^+$  = Kalium,  $I_f$ -Kanal = „Funny“-Kanal/ HCN-Kanal,  $\Delta RR$  = Differenz der R-Zacken

Im Gegensatz zu Betablockern senkt Ivabradin allein die Herzfrequenz ohne die Kontraktionskraft des Herzmuskels zu beeinflussen [Manz et al., 2003; Gräfe, 2006]. Auch unerwünschte extrakardiale Wirkungen wie Broncho- oder Vasokonstriktion wurden für Ivabradin im Gegensatz zu Betablockern bisher nicht beschrieben [DiFrancesco und Camm, 2004; Canet et al., 2011; Majewski et al., 2012].

Im Rahmen der BEAUTIFUL-Studie wurde die Wirksamkeit von Ivabradin bei Patienten mit stabiler KHK und linksventrikulärer Dysfunktion untersucht [Fox et al., 2008]. Den therapeutischen Nutzen von Ivabradin hinsichtlich Herzfrequenzreduktion und Senkung von Morbidität und Mortalität kardiovaskulär erkrankter Patienten bestätigten in den vergangenen

Jahren eine Reihe weiterer Studien, u.a. die INITIATIVE-Studie [Tardif et al., 2005], die SHIfT-Studie [Swedberg et al., 2010] oder die REDUCTION-Studie [Koester et al., 2009].

Ivabradin wurde zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen wie der KHK und nicht primär für die Intensivmedizin entwickelt. Untersuchungen mit der Frage, ob auch MODS-Patienten von der Herzfrequenzsenkung mittels Ivabradin profitieren, stehen bisher noch aus und gaben Anlass für die durchgeführte MODiY-Studie.

Ivabradin gilt allgemein als sicheres Medikament zur selektiven Herzfrequenzreduktion am Sinusknoten [Savelieva und Camm, 2008; Canet et al., 2011]. Dennoch werden einige unerwünschte Wirkungen als häufig (1:100 - 1:10) beschrieben. Dazu zählen u.a. Bradykardie, Kopfschmerzen, Schwindel, AV-Block I°, ventrikuläre Extrasystolen und Vorhofflimmern [SERVIER Deutschland GmbH, 2016]. Da HCN-Kanäle neben dem Herzen auch im Bereich der Retina auftreten, übt Ivabradin auch hier unter Triggerbedingungen (z.B. schnelle Lichtstärkenveränderung) eine partiell hemmende Funktion aus. Infolgedessen berichten Patienten häufig von lichtbedingten visuellen Symptomen (Phosphene), die als vorübergehende verstärkte Helligkeit in einem begrenzten Bereich des Gesichtsfeldes wahrgenommen werden [Borer et al., 2003; Savelieva und Camm, 2008; Tardif et al., 2009; SERVIER Deutschland GmbH, 2016].

Seit Oktober 2005 ist Ivabradin in Europa zur symptomatischen Behandlung der chronisch stabilen Angina pectoris bei Erwachsenen mit Sinusrhythmus, Herzfrequenzen >70/min und Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeit für Betablocker zugelassen. Dabei ist es auch indiziert in Kombination mit Betablockern bei Patienten, die mit einer optimalen Betablocker-Dosis unzureichend eingestellt sind [SERVIER Deutschland GmbH, 2016].

Im Februar 2012 wurde die Zulassung erweitert zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz bei Patienten mit NYHA-Stadium II-IV, systolischer Dysfunktion, Sinusrhythmus und Herzfrequenzen >75/min in Kombination mit der Standardtherapie einschließlich Betablocker oder als Monotherapeutikum, wenn Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeit gegen Betablocker vorliegen [SERVIER Deutschland GmbH, 2016].

Im Jahr 2014 wurden neue Kontraindikationen und Empfehlungen zur Therapie mit Ivabradin (Procoralan®) veröffentlicht [Deutsches Ärzteblatt, 2014; SERVIER Deutschland GmbH, 2016]. In der SIGNIFY-Studie hatte Ivabradin in einer vorab festgelegten Patienten-Subgruppe mit symptomatischer Angina pectoris ein geringes, jedoch statistisch signifikant erhöhtes Risiko für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und nicht tödlichem Myokardinfarkt. Der Hersteller Servier berichtet weiter, dass in der SIGNIFY-Studie auch die Inzidenz von

Bradykardien (symptomatisch und asymptomatisch) signifikant höher war als unter Placebo. Zudem zeigte sich in einer zusammenfassenden Analyse aller doppelblinden, kontrollierten klinischen Studien der Phasen II und III eine signifikant erhöhte Inzidenz von Vorhofflimmern unter Ivabradin im Vergleich zu Placebo. Als Konsequenz wurden neue Empfehlungen zur Anwendung von Ivabradin herausgegeben:

- Bei der symptomatischen Behandlung von Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris sollte eine Ivabradinbehandlung nur begonnen werden, wenn die Ruheherzfrequenz des Patienten größer oder gleich 70 Schläge pro Minute ist.
- Ivabradin sollte abgesetzt werden, wenn die Symptome der Angina pectoris sich nicht innerhalb von drei Monaten verbessern.
- Die gleichzeitige Anwendung von Ivabradin mit Verapamil oder Diltiazem ist nun kontraindiziert.
- Vor Behandlungsbeginn oder wenn eine Dosistitration erwogen wird, sollte die Herzfrequenz öfter anhand von wiederholten Messungen, EKG oder einer ambulanten 24-Stunden-Überwachung kontrolliert werden.
- Eine regelmäßige klinische Überwachung bezüglich des Auftretens von Vorhofflimmern wird empfohlen. Falls während der Behandlung Vorhofflimmern auftritt, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer fortgesetzten Therapie mit Ivabradin sorgfältig überdacht werden [Deutsches Ärzteblatt, 2014].

## **2 Zielstellung**

Ziel dieser Arbeit ist es, im Rahmen der MODIFY-Studie bei Patienten in der Frühphase eines Multiorgandysfunktionssyndroms die Gewebesauerstoffsättigung ( $StO_2$ ) unter Ruhebedingungen zu charakterisieren und deren prognostische Relevanz zu untersuchen. Dabei soll zum einen die Hypothese überprüft werden, inwieweit eine niedrige Gewebesauerstoffsättigung ( $StO_2 < 75\%$ ) mit einem ungünstigen klinischen Verlauf der betroffenen Patienten einhergeht. Ebenso soll die Beziehung zwischen  $StO_2$  und anderen Hypoxie-Indikatoren, wie z.B. der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung ( $SpO_2$ ) und der zentral-venösen Sauerstoffsättigung ( $ScvO_2$ ) untersucht und ein möglicherweise existierender Zusammenhang beschrieben werden.

Folgende Fragestellungen sollen im Einzelnen untersucht werden:

1. Haben die Therapie mit Ivabradin, der Typ des Multiorgandysfunktionssyndroms und das Alter des Patienten einen Einfluss auf die Gewebesauerstoffsättigung?
2. Korreliert die Gewebesauerstoffsättigung ( $StO_2$ ) mit der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung ( $SpO_2$ ), der arteriellen Sauerstoffsättigung ( $SaO_2$ ), der zentral-venösen Sauerstoffsättigung ( $ScvO_2$ ), dem pH-Wert oder dem Serum-Laktatspiegel?
3. Korreliert die Gewebesauerstoffsättigung ( $StO_2$ ) mit dem APACHE II-Score als Maß des Schweregrades eines Multiorgandysfunktionssyndroms?
4. Zeigt die Gewebesauerstoffsättigung ( $StO_2$ ) prognostische Relevanz bei Patienten in der Frühphase eines Multiorgandysfunktionssyndroms hinsichtlich der Letalitätsrate und der Notwendigkeit zur Beatmung und Nierenersatztherapie?

### 3 Material und Methodik

#### 3.1 Studiendesign

Bei MODiY handelt es sich um eine prospektive, zweiarmige, nicht-verblindete, randomisierte, kontrollierte Phase-II-Studie zur Erfassung der Wirkung von Ivabradin bezüglich Herzfrequenzsenkung bei Patienten mit Multiorgandysfunktionssyndrom [Nuding et al., 2011]. Primäres Ziel der Studie ist die Senkung der Herzfrequenz 96 Stunden nach Beginn der Studienbehandlung in einen prognostisch günstigeren Bereich um mindestens 10 Schläge/min. Durchgeführt wird die Interventionsstudie ausschließlich an Patienten der Internistischen Intensivstation der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Halle (Saale). In der vorliegenden Dissertation werden Daten der MODiY-Studie zur Gewebesauerstoffsättigung (StO<sub>2</sub>) ausgewertet.

Die Dauer der Studienteilnahme setzt sich zusammen aus vier Tagen Therapie (Tag 0: Baseline, Tag 1-4: Verlauf) sowie sechs Monaten Nachbeobachtung zur Analyse der 28-Tage- und 6-Monate-Letalität. Abbildung 7 gibt in Form eines Flowcharts einen Überblick des Studienablaufes.

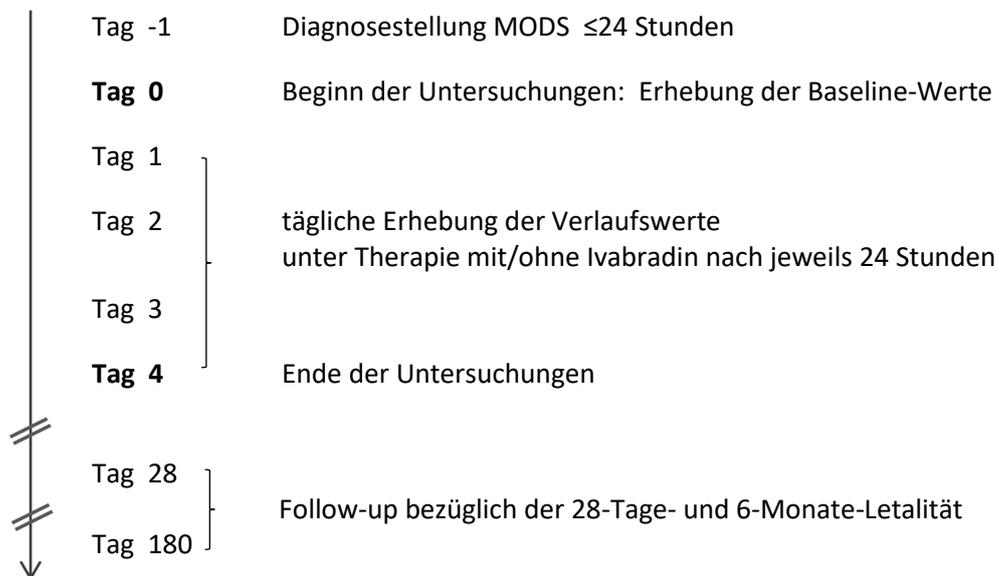


Abb. 7: Überblick des Studienablaufes

### **3.2 Studienpopulation**

Innerhalb eines Zeitraumes von 18 Monaten (Mai 2010 bis Oktober 2011) werden insgesamt 70 Patienten im Alter von 18 bis 83 Jahren in die MODI<sub>f</sub>Y-Studie eingeschlossen, davon 48 Männer und 22 Frauen.

#### **3.2.1 Einschlusskriterien**

Folgenden Kriterien führen zum Einschluss der Patienten in die MODI<sub>f</sub>Y-Studie [Nuding et al., 2011]:

- Multiorgandysfunktionssyndrom (APACHE II-Score  $\geq 20$ ) infolge koronarer und nichtkoronarer Genese (kardiogener und septischer Schock)
- Diagnose MODS  $\leq 24$  Stunden
- studienunabhängige Indikation zum invasiven hämodynamischen Monitoring
- Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz  $\geq 90$ /min
- bestehende Kontraindikationen gegen Betablocker
- unterzeichnete Einwilligungserklärung oder ermittelter mutmaßlicher positiver Patientenwille zur Studienbehandlung

#### **3.2.2 Ausschlusskriterien**

Bei Zutreffen eines der folgenden Kriterien ist eine Studienteilnahme ausgeschlossen [Nuding et al., 2011]:

- Patienten  $< 18$  Jahre
- Schwangerschaft, Stillzeit
- Patienten mit
  - chronischer Niereninsuffizienz (GFR  $< 30$  ml/min)
  - maligner Hyperthermie
  - Verbrennungen
  - akuter Abstoßungsreaktion nach Organtransplantation
  - transfusionspflichtiger Blutung
  - Sick-Sinus-Syndrom, SA-Block, AV-Block III°, Herzschrittmacher, hochgradige

### Klappenvitien

- anderer Schockform neben dem septischen oder kardiogenen Schock
- schwerer Leberinsuffizienz
- vermuteter hypoxischer Hirnschädigung nach Reanimation
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ivabradin
- Anwendung von starken Cytochrom P450 3A4-Hemmern (z.B. Antimykotika vom Azoltyp, Makrolidantibiotika, HIV-Proteaseinhibitoren, Nefazodon)
- Teilnahme an anderen Studien innerhalb der letzten 3 Monate

### 3.2.3 Einteilung der Patienten und Intervention

Die Einteilung der Patienten bezüglich der vorgesehenen Therapie in Ivabradin- und Kontrollgruppe erfolgt zentral mittels Online-Randomisierung durch das Koordinierungszentrum für klinische Studien Halle (KKS). Der Ivabradin-Gruppe werden 36 Patienten, der Kontrollgruppe 34 Patienten zugewiesen.

1. Ivabradin-Gruppe: Leitliniengerechte intensivmedizinische Standardbehandlung + Ivabradin (Procoralan®) enteral in Form einer Filmtablette (per os, via Magensonde oder PEG-Sonde) für 4 Tage (Startdosis 2 x 5 mg/d; Zieldosis 2 x 7,5 mg/d; vgl. Tab. 5)
2. Kontrollgruppe: Leitliniengerechte intensivmedizinische Standardbehandlung (ohne Ivabradin)

Die Therapie wird innerhalb der ersten 24 Stunden nach Diagnosestellung begonnen und für insgesamt 96 Stunden fortgeführt. Nach berechneter Herzfrequenz mittels EKG erfolgt die Gabe des Prüfmedikamentes zweimal täglich zu den festen Zeiten 6:00 Uhr und 18:00 Uhr.

Tab. 5: Dosierungsplan des Prüfmedikamentes Ivabradin (Procoralan®)  
[Nuding et al., 2011]

Therapietag	Aktuelle Herzfrequenz (HF)	Dosis
<b>1 + 2</b>	HF $\geq$ 60/min	5 mg
<b>3 + 4</b>	60/min $\leq$ HF $\leq$ 90/min	5 mg
	HF $\geq$ 90/min	7,5 mg

Bei einer Herzfrequenz von  $<60$ /min oder neu aufgetretenem Vorhofflimmern wird die Gabe von Ivabradin bis zur nächsten planmäßigen Gabe pausiert, bei Patienten mit akutem Nierenversagen bereits bei einer HF  $<70$ /min [Nuding et al., 2011].

Während des Studienzeitraumes von Mai 2010 bis Oktober 2011 erfolgt die Verabreichung des Prüfmedikamentes mit der größtmöglichen Sorgfalt und Sicherheit für die Patienten und unter Beachtung der bekannten Indikationen und Kontraindikationen.

Neben der Intervention erfolgt prospektiv eine weitere Gruppenzuordnung für Subgruppenanalysen entsprechend dem Alter ( $<70$  Jahre vs.  $\geq 70$  Jahre) und der Ursache des MODS (koronar vs. septisch). Als koronares MODS gilt dabei jeder primäre ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) und/oder Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI) mit kardiogenem Schock und sich konsekutiv entwickelndem Multiorgan-dysfunktionssyndrom.

### **3.3 Datenerhebung**

#### **3.3.1 Screening, Aufklärung und Anamnese**

Das Screening der Patienten hinsichtlich der Eignung zur Studie umfasst neben den Ein- und Ausschlusskriterien die Bestimmung der mittleren Herzfrequenz über einen Zeitraum von sechs Stunden als Basiswert.

Der Patient bzw. gesetzliche Vertreter wird über den Zweck der Studie, Nutzen, Risiko und eventuell auftretende Nebenwirkungen sowie die Freiwilligkeit zur Teilnahme aufgeklärt.

Nach Studieneinschluss erfolgt die Randomisierung und Gruppenzuweisung des Patienten durch das Koordinierungszentrum für klinische Studien Halle.

Die Erhebung der anamnestischen Daten beinhaltet neben Name, Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht auch Angaben zur Krankengeschichte. Dazu zählen arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz, Tumorerkrankungen sowie Z. n. Herzinfarkt und Schlaganfall.

#### **3.3.2 Übersicht der Parameter**

In Tabelle 6 sind die Parameter der Datenerhebung aufgelistet.

Tab. 6 : Übersicht der Parameter der Datenerhebung

Anamnese	StO <sub>2</sub>	SpO <sub>2</sub>	Labor
Geschlecht	InSpectra™	Pulsoxymeter	arteriell + venös
Alter			
BMI			SO <sub>2</sub>
arterielle Hypertonie			pO <sub>2</sub>
Diabetes mellitus			pCO <sub>2</sub>
chronische NI			pH-Wert
Z.n. Schlaganfall			Serum-Laktat
Z.n. Herzinfarkt			Hkt
Tumore			
			
Tag 0: Baseline Tag 1-4: Verlauf			

BMI = Body-Mass-Index, NI = Niereninsuffizienz, StO<sub>2</sub> = Gewebesauerstoffsättigung, SpO<sub>2</sub> = pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung, SO<sub>2</sub> = Sauerstoffsättigung, pO<sub>2</sub> = Sauerstoffpartialdruck, pCO<sub>2</sub> = Kohlendioxidpartialdruck, Hkt = Hämatokrit, Z.n. = Zustand nach

Des Weiteren werden der APACHE II-Score, die Notwendigkeit zur invasiven Beatmung und Nierenersatztherapie während des stationären Aufenthaltes, der Typ des MODS sowie die 28-Tage- und 6-Monate-Letalität erfasst.

### 3.3.3 InSpectra™ StO<sub>2</sub>

Im Fokus dieser Arbeit steht die Gewebesauerstoffsättigung (StO<sub>2</sub>). Zur Messung des Parameters dient der InSpectra™ StO<sub>2</sub> Tissue Oxygenation Monitor Modell 650 der Firma Hutchinson Technology Inc. (Minnesota, USA).

Das InSpectra™ StO<sub>2</sub>-System setzt sich aus Monitor, Sensor und Verbindungsstück zusammen (vgl. Abb. 8). Zunächst wird die Handfläche des Patienten gründlich gesäubert und getrocknet. Nach Einschalten des Monitors und Verbindung mit dem Sensor wird anschließend der Schutzstreifen von der Sensoroberfläche entfernt und der Sensor in der Mittelachse des Daumenballens positioniert. Zum Schutz des Sensors und Vorbeugung möglicher Stellungswechsel wird abschließend der Sensor am Thenar mittels einer selbstklebenden Binde fixiert. Der InSpectra™-Monitor zeichnet fortan im Intervall von zwei Sekunden die Gewebesauerstoffsättigung (StO<sub>2</sub>) des Patienten auf.

StO<sub>2</sub> wird einmal täglich dokumentiert. Dabei gelten die Werte am Tag des Studieneinschlusses (Tag 0) als Basiswert und Tag 1-4 als Verlaufsdaten. Basierend auf vergangenen Studien wird als Normbereich ein StO<sub>2</sub>-Wert von 75-95% definiert [Crookes et al., 2005; Cohn et al., 2007].



Abb. 8: Aufbau des InSpectra™-Systems [aus: Vorwerk und Coats, 2012]

### Messmethode

Die Erfassung von StO<sub>2</sub> mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) erfolgt primär im Bereich der Mikrozirkulation, wo der Sauerstoffaustausch zwischen Blut und Gewebe stattfindet (vgl. Abb. 4 im Kapitel 1.3.1.). Über den InSpectra™-Sensor dringt Infrarotlicht einer Wellenlänge von 700-1000 nm durch die Haut des Daumenballens bis zu 15 mm tief ins Gewebe ein, wird dort gestreut und von oxygeniertem bzw. deoxygeniertem Hämoglobin unterschiedlich absorbiert. Das reflektierte Licht wird schließlich registriert und fließt in die Berechnungen für StO<sub>2</sub> ein (vgl. Abb. 9). Die Messung der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins im Gewebe basiert somit auf spektrophotometrischen Prinzipien, welche die Lichtabsorption mit der chemischen Konzentration in Verbindung setzen. Die bekannten spezifischen Absorptionsspektren von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin erlauben auf diese Weise Rückschlüsse über die Sauerstoffsättigung im Gewebe. So lässt sich StO<sub>2</sub> folgendermaßen berechnen:

$$\text{StO}_2 [\%] = \frac{\text{Oxygeniertes Hämoglobin}}{\text{Gesamt-Hämoglobin}}$$

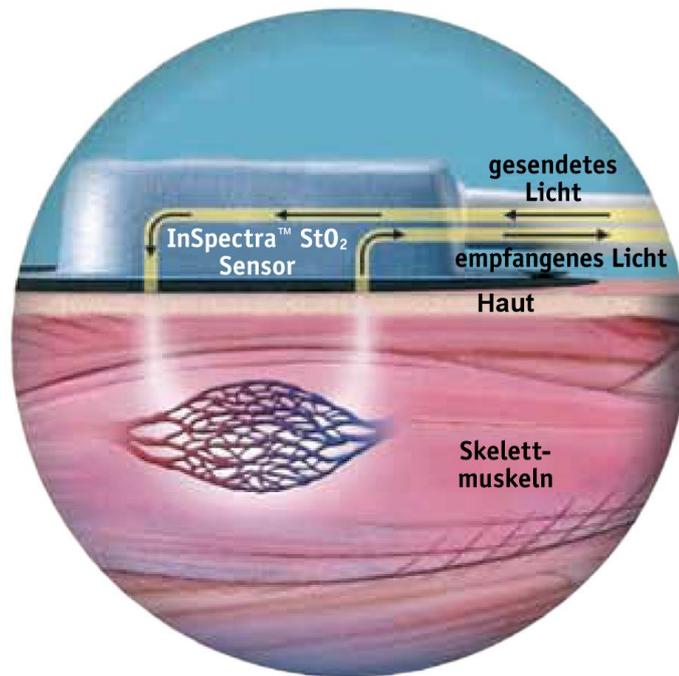


Abb. 9: Messung der Gewebesauerstoffsättigung ( $StO_2$ ) mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)  
[modifiziert nach: Beilman und Blondet, 2009]

### 3.3.4 Laborwerte

Neben  $StO_2$  werden ebenso einmal täglich folgende Laborwerte der Patienten erfasst:

- Sauerstoffsättigung ( $SO_2$ )
- Sauerstoff-Partialdruck ( $pO_2$ )
- Kohlendioxid-Partialdruck ( $pCO_2$ )
- pH-Wert
- Serum-Laktat
- Hämatokrit (Hkt)

Die aufgeführten Parameter werden sowohl arteriell als auch venös bestimmt. Nach Abnahme der Blutproben über einen arteriellen Zugang und zentral-venösen Katheter erfolgen die Analyse mithilfe des Blutgasanalysator ABL 800 Flex der Firma Radiometer GmbH (Willich, Deutschland) sowie die Dokumentation der Werte. Der Analysator ABL 800 Flex befindet sich auf der Intensivstation im Routine-Einsatz, sodass alle Anwender mit dem Gerät vertraut sind. Tabelle 7 gibt einen Überblick der Normwerte.

Tab. 7: Normwerte der Blutgasanalyse  
[aus: Laborkatalog des Zentrallabors des Universitätsklinikums Halle/Saale]

		Referenzwert	
		♂	♀
SaO <sub>2</sub>	[%]	95,0 - 98,5	
ScvO <sub>2</sub>	[%]	70 - 80	
pO <sub>2</sub> _arteriell	[kPa]	9,5 - 13,9	
pO <sub>2</sub> _venös	[kPa]	4,8 - 5,9	
pCO <sub>2</sub> _arteriell	[kPa]	4,7 - 6,1	4,3 - 5,7
pCO <sub>2</sub> _venös	[kPa]	4,9 - 6,7	
pH_arteriell	-	7,37 - 7,45	
pH_venös	-	7,35 - 7,43	
Laktat_arteriell	[mmol/l]	< 2,2	
Laktat_venös	[mmol/l]	< 2,2	
Hkt_arteriell	[%]	42 - 52	37 - 47
Hkt_venös	[%]	42 - 52	37 - 47

SaO<sub>2</sub> = arterielle Sauerstoffsättigung, ScvO<sub>2</sub> = zentral-venöse Sauerstoffsättigung, pO<sub>2</sub> = Sauerstoffpartialdruck, pCO<sub>2</sub> = Kohlendioxidpartialdruck, Hkt = Hämatokrit, ♂ = Männer, ♀ = Frauen

### 3.3.5 Pulsoxymetrie

Zur Messung der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) wird ein Silikon-Mehrweg-Pulsoxymeter M1191B der Firma Philips (Amsterdam, Niederlande) genutzt, das am Finger angebracht wird. Ähnlich dem Prinzip bei InSpectra™ dient auch hier ein Infrarot-Sensor zur Messung der Lichtabsorption durch Hämoglobin. Die Daten werden kontinuierlich auf dem Patienten-Überwachungsmonitor IntelliVue MX 800 der Firma Philips (Amsterdam, Niederlande) aufgezeichnet und ebenso wie alle anderen Parameter einmal täglich erfasst. In Anlehnung an vergangene Studien gelten SpO<sub>2</sub>-Werte zwischen 95 - 100% als Zeichen einer guten Sauerstoffversorgung [Deakin et al., 2010; Wetsch et al., 2014].

### 3.3.6 Follow-up

Im Anschluss an den Krankenhausaufenthalt werden alle Studienteilnehmer nach 28 Tagen und sechs Monaten telefonisch kontaktiert zur Analyse der 28-Tage- und 6-Monate-Letalität.

### **3.4 Statistik**

Die statistische Aufarbeitung der Daten erfolgt mittels SPSS Statistics 19.0 für Windows der Firma IBM (Armonk, USA). Zur Erstellung der Abbildungen und Tabellen dienen zusätzlich Word 2010 und Powerpoint 2010 der Firma Microsoft (Redmond, USA). Vor Beginn der Auswertung werden die Variablen mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung überprüft. Zur Beschreibung normalverteilter Variablen werden Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung ( $\sigma$ ), zur Beschreibung nicht-normalverteilter Variablen Median ( $\tilde{x}$ ) und Interquartilrange (IQR) berechnet. Kategoriale Variablen werden als Fallzahl (N) sowie in Prozent (%) dokumentiert. In Abhängigkeit vom Messniveau der Zielvariablen wird der entsprechende Signifikanztest gewählt. Zum Vergleich der Mittelwerte normalverteilter metrischer Daten kommt der t-Test zum Einsatz, bei fehlender Normalverteilung der Mann-Whitney-U-Test. Der Chi-Quadrat-Test wird im Falle kategorialer Variablen angewandt. Mittels des Testes für gepaarte Stichproben sowie des Cochran's-Q-Test können einzelne Parameter im Verlauf analysiert werden. Bei Patienten, die vor Ende des Messzeitraumes (vor Tag 4) versterben, werden die zuletzt gemessenen Werte fortgeführt (last observation carried forward). Als Zusammenhangsmaß dient der Korrelationskoeffizient (r) nach Pearson. Für die grafische Darstellung der Überlebenszeit wird die Kaplan-Meier-Kurve genutzt und mittels Log-Rank-Test die entsprechenden Signifikanzen ermittelt. Zur Berechnung der möglichen Prädiktion der Parameter hinsichtlich der Studienendpunkte dient neben der logistischen Regression auch die Analyse mittels ROC-Kurven (Receiver Operating Characteristic) und der anschließende Vergleich der AUC-Werte (Area under the curve). Das Signifikanzniveau wird für alle Tests mit  $\alpha=0,05$  festgelegt. Nachgewiesene Unterschiede zwischen zwei Stichproben werden bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p<0,05$  als signifikant betrachtet.

### **3.5 Ethikkommission**

Das Prüfprotokoll der MODIFY-Studie wurde der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg vorgelegt und mit dem Schreiben vom 9. Februar 2010 genehmigt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Innerhalb der Studiendauer von 18 Monaten werden 70 Patienten der Internistischen Intensivstation des Universitätsklinikums Halle (Saale) im Alter von  $61 \pm 15$  Jahren (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) mit neu aufgetretenem MODS in die MODI<sub>f</sub>Y-Studie eingeschlossen. Davon erhalten 60 Patienten eine Messung der Gewebesauerstoffsättigung zu Studienbeginn (StO<sub>2</sub>-Baseline) und bilden das StO<sub>2</sub>-Kollektiv. Einen Überblick der Patientendaten zeigt Tabelle 8. Das StO<sub>2</sub>-Kollektiv umfasst 42 Männer und 18 Frauen mit einem mittleren APACHE II-Score bei Studieneinschluss von  $35 \pm 6$  Punkten.

Tab. 8: Charakterisierung des Patientenkollektivs

	MODI <sub>f</sub> Y - Kollektiv		StO <sub>2</sub> - Kollektiv	
	(N=70)		(N=60)	
Alter [Jahre]	61 $\pm$ 15		61 $\pm$ 15	
<70 Jahre	45	(64%)	37	(62%)
$\geq$ 70 Jahre	25	(36%)	23	(38%)
Geschlecht [Männer]	48	(69%)	42	(70%)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	27 $\pm$ 8		26 $\pm$ 7	
APACHE II-Score - Baseline	34 $\pm$ 6		35 $\pm$ 6	
<b>Therapie</b>				
Ivabradin	36	(51%)	31	(52%)
Kontrolle	34	(49%)	29	(48%)
<b>MODS-Typ</b>				
Koronar	17	(24%)	15	(25%)
Septisch	53	(76%)	45	(75%)
<b>Komorbiditäten</b>				
arterielle Hypertonie	30	(43%)	25	(42%)
Diabetes mellitus	23	(33%)	18	(30%)
chronische Niereninsuffizienz	6	(9%)	6	(10%)
Z.n. Herzinfarkt	15	(21%)	12	(20%)
Z.n. Schlaganfall	4	(6%)	2	(3%)
Tumorerkrankungen	15	(21%)	12	(20%)

Das StO<sub>2</sub>-Kollektiv bezieht alle Patienten der MODI<sub>f</sub>Y-Studie ein, die eine StO<sub>2</sub>-Messung bei Studieneinschluss (StO<sub>2</sub>-Baseline) aufweisen. Daten: Anzahl N (%) bzw. Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. StO<sub>2</sub> = Gewebesauerstoffsättigung, BMI = Body-Mass-Index, Z.n. = Zustand nach, APACHE II-Score = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II-Score, MODS = Multiorgandysfunktionssyndrom, MODI<sub>f</sub>Y = Kurztitel der Studie: Senkung einer erhöhten Herzfrequenz durch Ivabradin bei Patienten mit Multiorgandysfunktionssyndrom

Alle folgenden Aussagen der vorliegenden Arbeit beziehen sich ausschließlich auf das oben beschriebene StO<sub>2</sub>-Patientenkollektiv. Für Verlaufsanalysen werden bei Patienten, die vor Ende des Messzeitraumes (vor Tag 4) versterben, die zuletzt gemessenen Werte fortgeführt (last observation carried forward), sodass die Anzahl N=60 konstant bleibt. Tatsächlich versterben innerhalb des Untersuchungszeitraumes insgesamt 11 Patienten (Anzahl Studienteilnehmer zu Studienbeginn: 60, Tag 1: 58, Tag 2: 55, Tag 3: 53, Tag 4: 49).

Abbildung 10 stellt die Altersverteilung im StO<sub>2</sub>-Patientenkollektiv anhand eines Histogramms dar. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses sind im StO<sub>2</sub>-Kollektiv 62% der Teilnehmer <70 Jahre verglichen mit 38% ≥70 Jahre.

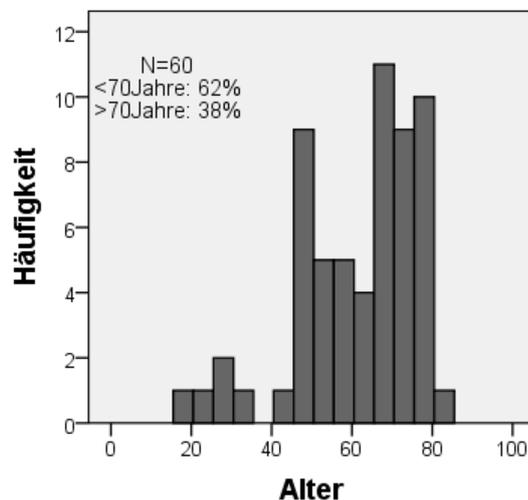


Abb. 10: Altersverteilung im StO<sub>2</sub>-Patientenkollektiv

Neben der arteriellen Hypertonie (42%), Diabetes mellitus (30%) und chronischer Niereninsuffizienz (10%) sind ebenso der Zustand nach Herzinfarkt (20%), Schlaganfall (3%) und bestehende Tumorerkrankungen (20%) als Komorbiditäten dokumentiert (vgl. Tab. 8).

Bei Einteilung der Patienten in Subgruppen anhand der verabreichten Therapie (Ivabradin vs. Kontrolle) bzw. anhand des MODS-Typs (koronar vs. septisch) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der oben aufgeführten Basisdaten des Patientenkollektivs. Dies gilt ebenso nach Aufteilung der Studienpopulation hinsichtlich des Alters in die Gruppen <70 Jahre und ≥70 Jahre. Allein die arterielle Hypertonie tritt bei Patienten ≥70 Jahre signifikant häufiger auf im Vergleich zur Gruppe <70 Jahre (≥70 Jahre: 65%, <70 Jahre: 27%, p=0,004).

## 4.2 APACHE II-Score

Tabelle 9 zeigt den Verlauf der APACHE II-Werte im StO<sub>2</sub>-Patientenkollektiv. Der APACHE II-Score verbessert sich täglich signifikant mit einem deutlichen Unterschied zwischen Tag 0 und 4 ( $p < 0,001$ ).

Tab. 9: APACHE II-Score des StO<sub>2</sub>-Patientenkollektivs im Verlauf (N=60)

	Baseline	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
<b>APACHE II-Score</b>	35 ± 6	31 ± 10	30 ± 9	30 ± 9	29 ± 9
Test auf gepaarte Stichproben mit Referenz 'Baseline': p-Wert	-	0,004	<0,001	<0,001	<0,001

Daten: Mittelwert ± Standardabweichung. Signifikanzniveau  $p < 0,05$ , APACHE II-Score = Akute Physiology And Chronic Health Evaluation II-Score, StO<sub>2</sub> = Gewebesauerstoffsättigung

Beim Vergleich der Ivabradin- und Kontrollgruppe sieht man einen fast identischen Verlauf: der APACHE II-Score verbessert sich jeweils von  $34 \pm 6$  Punkten am Tag des Studieneinschlusses auf  $29 \pm 9$  Punkte am Tag 4. Die Subgruppenanalyse bezüglich des MODS-Typs zeigt dagegen tendenziell niedrigere APACHE II-Werte bei koronarer Genese des MODS (vgl. Abb. 11), jedoch ohne signifikante Differenzen.

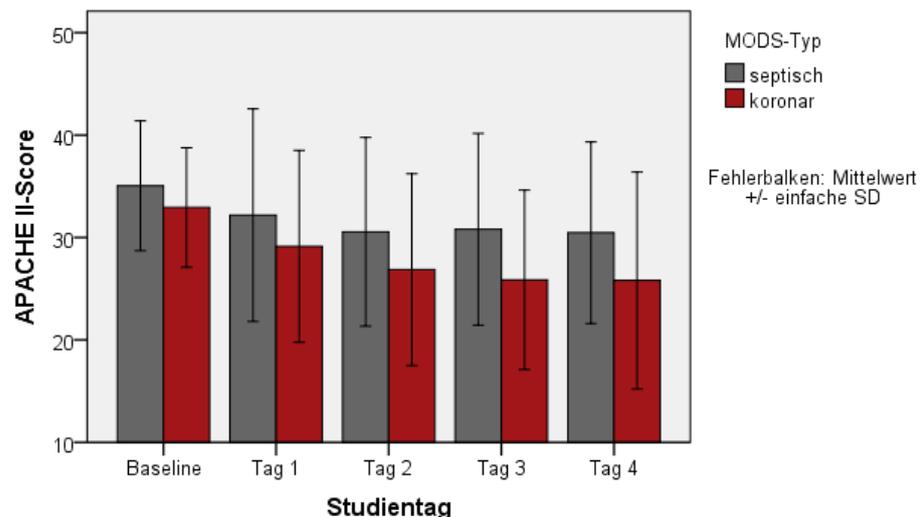


Abb. 11: APACHE II-Score im Verlauf in Abhängigkeit vom Typ des Multiorgandysfunktionssyndroms (N=60)

APACHE II-Score = Akute Physiology And Chronic Health Evaluation II-Score, MODS = Multiorgandysfunktionssyndrom, SD = Standardabweichung

Bei Aufteilung des StO<sub>2</sub>-Kollektivs hinsichtlich des Alters ergeben sich tendenziell niedrigere APACHE II-Werte in der Gruppe <70 Jahre verglichen mit Patienten ≥70 Jahre (vgl. Abb. 12). Ein signifikanter Unterschied kann dennoch nicht bestätigt werden.

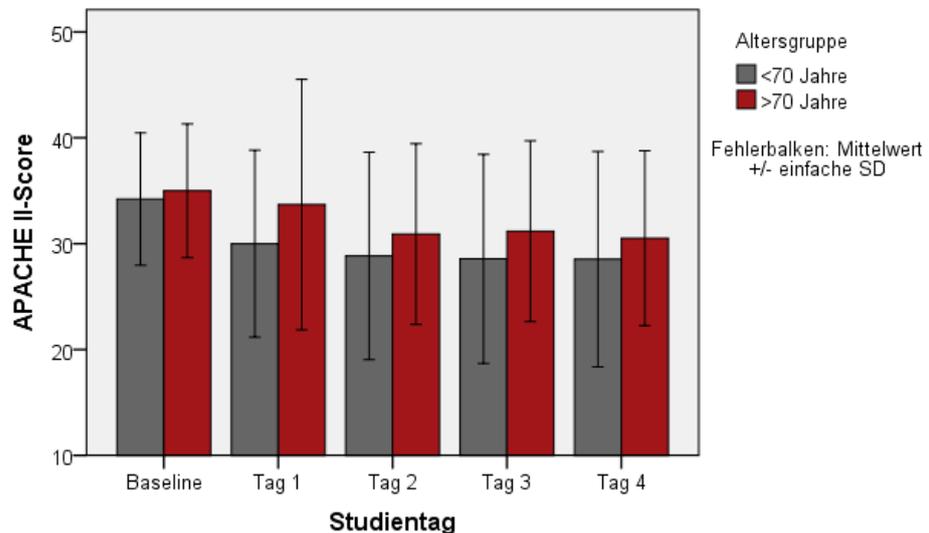


Abb. 12: APACHE II-Score im Verlauf in Abhängigkeit vom Patientenalter (N=60)

APACHE II-Score = Akute Physiology And Chronic Health Evaluation II-Score, SD = Standardabweichung

### 4.3 Charakterisierung der Gewebesauerstoffsättigung (StO<sub>2</sub>)

#### 4.3.1 Allgemeine Charakterisierung der Gewebesauerstoffsättigung

Den zentralen Punkt dieser Arbeit stellt die Gewebesauerstoffsättigung (StO<sub>2</sub>) dar, die am Tag des Studieneinschlusses (Baseline) und im Verlauf (Tag 1-4) jeweils einmal täglich mithilfe des InSpectra™-Systems gemessen wird.

Abbildung 13 zeigt die StO<sub>2</sub>-Mittelwerte im Verlauf. Die StO<sub>2</sub>-Baseline beträgt im Mittel 82,1 ± 10,8%. Sowohl am Studientag 1 als auch am Tag 2 steigt StO<sub>2</sub> signifikant im Vergleich zu StO<sub>2</sub>-Baseline (Tag 1: StO<sub>2</sub>=85,6 ± 9,2%, Mittelwertdifferenz=3,53%, p=0,012; Tag 2: StO<sub>2</sub>=85,5 ± 9,0%, Mittelwertdifferenz=3,58%, p=0,029). An den folgenden zwei Messtagen dagegen kann wieder ein Abwärtstrend beobachtet werden (Tag 3: StO<sub>2</sub>=83,8 ± 11,8%; Tag 4: StO<sub>2</sub>=83,5 ± 12,7%).

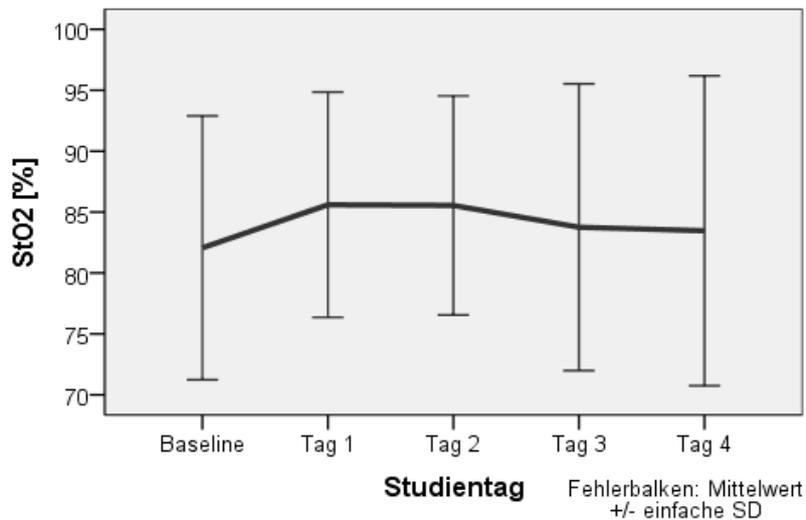


Abb. 13: Darstellung der Gewebesauerstoffsättigung im Verlauf (N=60)

StO<sub>2</sub> = Gewebesauerstoffsättigung, SD = Standardabweichung

Der Cut-off der Gewebesauerstoffsättigung zur Aufdeckung einer Minderperfusion wird in der Praxis häufig bei 75% angesetzt [Crookes et al., 2005; Cohn et al., 2007; Carlile et al., 2015]. Aufgrund dessen wird im Laufe der Untersuchungen das StO<sub>2</sub>-Patientenkollektiv bei einigen Fragestellungen in die Gruppen StO<sub>2</sub> <75% und ≥75% eingeteilt.

In Abbildung 14 ist der Anteil von Patienten mit StO<sub>2</sub> <75% an den jeweiligen Studientagen dargestellt. Auch hier zeigt sich eine Verminderung des Anteils an den ersten beiden Messtagen (Baseline: 15%, Tag 1: 10%, Tag 2: 13,3%) im Sinne einer tendenziellen Verbesserung der Gewebesauerstoffsättigung im Patientenkollektiv. An Tag 3 (20%) und Tag 4 (16,7%) übersteigt der Anteil der Patienten mit einem StO<sub>2</sub> <75% die Ausgangswerte, jedoch ohne signifikanten Unterschied.

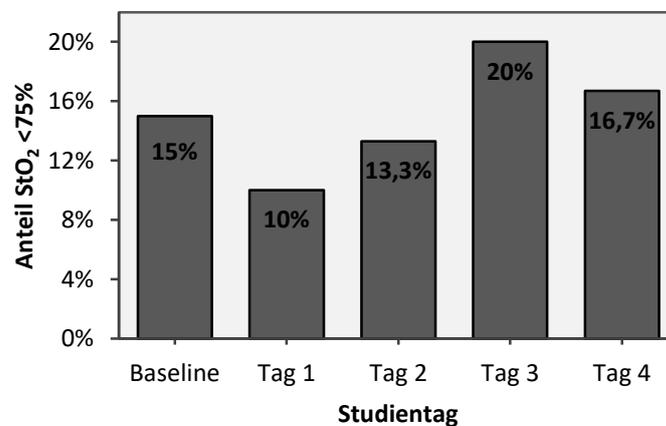


Abb. 14: Darstellung des Anteils von Patienten mit einer Gewebesauerstoffsättigung (StO<sub>2</sub>) <75% im Verlauf

Die weibliche Studiengruppe zeigt im Vergleich zu den Männern im Verlauf geringfügig höhere  $StO_2$ -Werte, jedoch ohne Erreichen den Signifikanzniveaus.

#### 4.3.2 Einfluss von Ivabradin auf die Gewebesauerstoffsättigung

Abbildung 15 stellt den Verlauf der Gewebesauerstoffsättigung ( $StO_2$ ) nach Aufteilung der Patienten in die Ivabradin- und Kontrollgruppe dar. Dabei weisen die Subgruppen keine signifikanten Unterschiede auf. Bei Patienten, die das Prüfmedikament Ivabradin erhalten, können aber zu jedem Zeitpunkt vergleichsweise niedrigere  $StO_2$ -Werte gemessen werden.

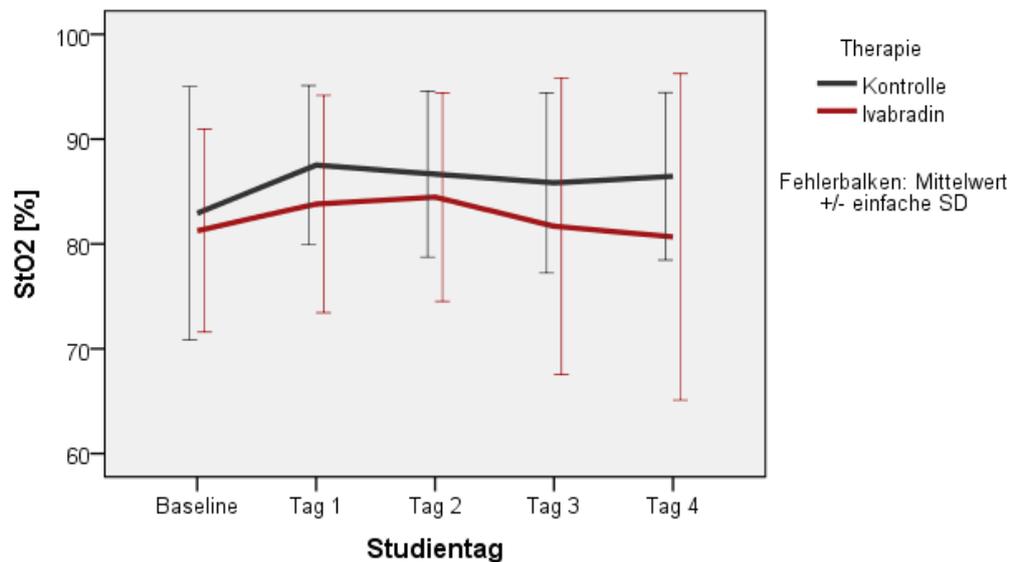


Abb. 15: Darstellung der Gewebesauerstoffsättigung im Verlauf in Abhängigkeit vom Therapie-Arm (N=60)

$StO_2$  = Gewebesauerstoffsättigung, SD = Standardabweichung

In Tabelle 10 ist der Anteil der Patienten mit einer Gewebesauerstoffsättigung  $<75\%$  bzw.  $\geq 75\%$  innerhalb der Therapiegruppen aufgelistet. Es ist erkennbar, dass Patienten der Ivabradin-Gruppe an allen Tagen häufiger  $StO_2$ -Werte  $<75\%$  aufzeigen als Patienten der Kontrollgruppe. Ein signifikanter Unterschied kann jedoch nur am Studientag 1 nachgewiesen werden (Anteil von  $StO_2 < 75\%$ : Ivabradin: 19,4%, Kontrolle: 0%,  $p=0,013$ ).

Tab. 10: Anteil von Patienten mit einer Gewebesauerstoffsättigung ( $StO_2$ ) <75% bzw.  $\geq 75\%$  in Abhängigkeit vom Therapie-Arm (N=60)

Therapie	$StO_2$	Baseline	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
Ivabradin	<75%	7 (22,6%)	6 (19,4%)	5 (16,1%)	7 (22,6%)	6 (19,4%)
	$\geq 75\%$	24 (77,4%)	25 (80,6%)	26 (83,9%)	24 (77,4%)	25 (80,6%)
Kontrolle	<75%	2 (6,9%)	0 (0%)	3 (10,3%)	5 (17,2%)	4 (13,8%)
	$\geq 75\%$	27 (93,1%)	29 (100%)	26 (89,7%)	24 (82,8%)	25 (86,2%)
p-Wert		0,089	0,013	0,478	0,517	0,563

Daten: Anzahl N (%). Signifikanzniveau  $p < 0,05$ ,  $StO_2$  = Gewebesauerstoffsättigung

#### 4.3.3 Einfluss des MODS-Typs auf die Gewebesauerstoffsättigung

In der folgenden Abbildung ist  $StO_2$  im Verlauf, getrennt nach der Genese des Multiorgan-dysfunktionssyndroms (MODS), graphisch dargestellt.

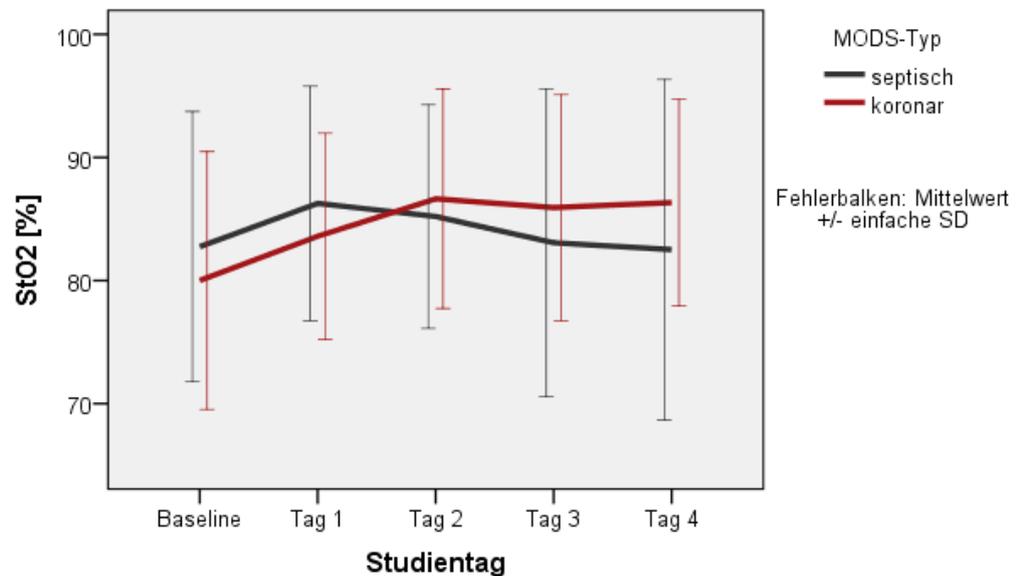


Abb. 16: Darstellung der Gewebesauerstoffsättigung im Verlauf in Abhängigkeit vom MODS-Typ (N=60)

$StO_2$  = Gewebesauerstoffsättigung, MODS = Multiorgan-dysfunktionssyndrom, SD = Standardabweichung

Am Tag des Studieneinschlusses sowie an Tag 1 werden bei Patienten mit koronarem MODS niedrigere, ab Tag 2 jedoch höhere  $StO_2$ -Werte gemessen im Vergleich zu Patienten mit

septischer Genese des MODS. Die  $StO_2$ -Mittelwerte beider Gruppen sind nicht signifikant verschieden. Während die Gewebesauerstoffsättigung beim septischen MODS nahezu auf gleichem Niveau bleibt, verbessert sie sich beim koronaren MODS im Beobachtungszeitraum deutlich (kMODS:  $StO_2$  Baseline= $80,0 \pm 10,5\%$ ,  $StO_2$  Tag 2= $86,6 \pm 8,9\%$ ,  $p=0,115$ ).

Abbildung 17 zeigt den Anteil von Patienten mit einer Gewebesauerstoffsättigung ( $StO_2$ )  $<75\%$  in Abhängigkeit von der Ursache des Multiorgandysfunktionssyndroms. Dabei kann an allen Messtagen beim koronaren MODS ein tendenziell geringerer Anteil an Studienteilnehmern mit einem  $StO_2$ -Wert  $<75\%$  gegenüber dem septischen MODS beobachtet werden, jedoch ohne signifikanten Unterschied.

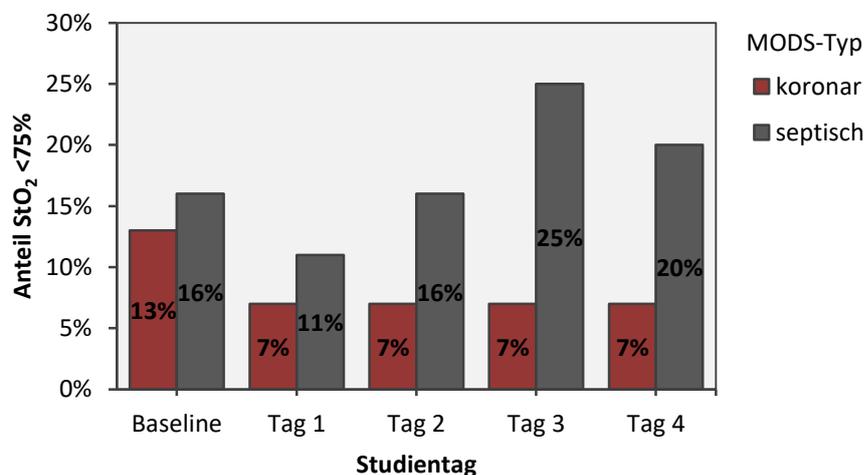


Abb. 17: Anteil von Patienten mit einer Gewebesauerstoffsättigung ( $StO_2$ )  $<75\%$  in Abhängigkeit vom MODS-Typ (N=60)

$StO_2$  = Gewebesauerstoffsättigung, MODS = Multiorgandysfunktionssyndrom

#### 4.3.4 Einfluss des Patientenalters auf die Gewebesauerstoffsättigung

Abbildung 18 stellt den Verlauf der Gewebesauerstoffsättigung ( $StO_2$ ) nach Aufteilung der Patienten in die Altersgruppen  $<70$  Jahre und  $\geq 70$  Jahre dar. Mit Ausnahme der  $StO_2$ -Messung am Tag des Studieneinschlusses (Baseline) weisen Patienten  $<70$  Jahre tendenziell höhere  $StO_2$ -Werte auf. Ein signifikanter Unterschied kann jedoch nicht nachgewiesen werden. Auch der Anteil von Patienten mit einer Gewebesauerstoffsättigung  $<75\%$  variiert im Studienverlauf in beiden Gruppen nur geringfügig.

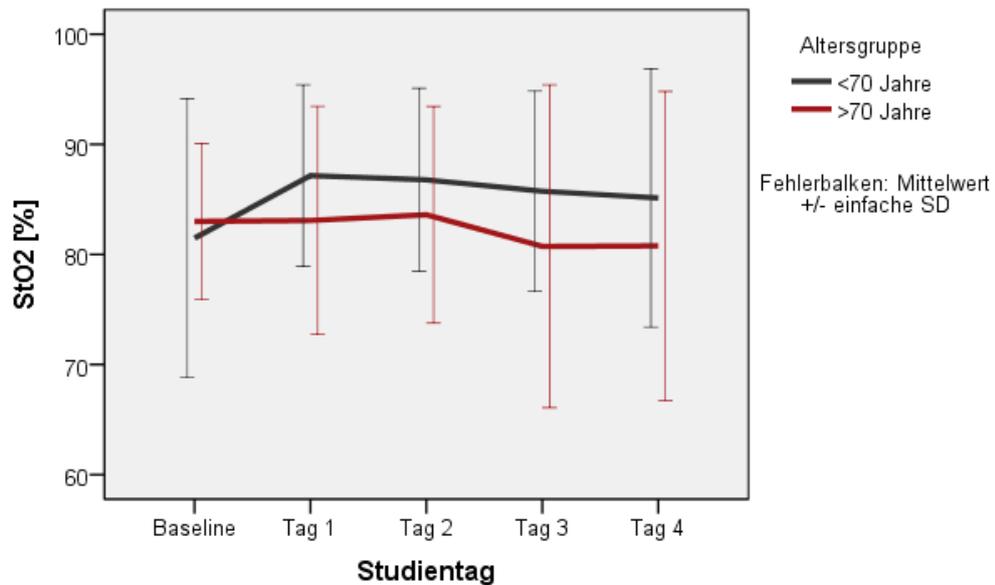


Abb. 18: Darstellung der Gewebesauerstoffsättigung im Verlauf in Abhängigkeit vom Patientenalter (N=60)

$StO_2$  = Gewebesauerstoffsättigung, SD = Standardabweichung

#### **4.4 Korrelation der Gewebesauerstoffsättigung mit bekannten Hypoxie-Indikatoren und dem APACHE II-Score**

##### **4.4.1 Überblick der erhobenen Parameter**

Tabelle 11 gibt einen Überblick der erhobenen Laborparameter,  $SpO_2$  und  $StO_2$  im Studienverlauf. Die Erfassung des Entzündungsparameters CRP erfolgt ausschließlich am Tag des Studieneinschlusses jedes Patienten sowie an Tag 4. Die Normwerte werden im Kapitel 3.3.4. (Tabelle 7) aufgelistet.

Das CRP zeigt während des Beobachtungszeitraumes deutlich erhöhte Werte, fällt jedoch zunehmend im Verlauf (Baseline:  $209,2 \pm 156,9$  mg/l, Tag 4:  $154,6 \pm 122,3$  mg/l). Der mittlere arterielle pH-Wert steigt aus dem azidotischen Bereich zu Beginn (Baseline:  $7,30 \pm 0,11$ ) ab Tag 4 in den Normbereich (Tag 4:  $7,38 \pm 0,12$ ). Der arterielle Serum-Laktat Spiegel der Patienten bleibt dagegen stetig oberhalb des Referenzbereiches von  $<2,2$  mmol/l. Ebenso erreicht der arterielle Hämatokrit im Studienverlauf nicht den Normwert, sondern zeigt über alle Messtage hinweg Werte unterhalb des Normbereiches. Alle übrigen Parameter weisen im gesamten Verlauf der Norm entsprechende Mittelwerte auf.

Tab. 11: Übersicht der erhobenen Laborwerte sowie der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) und der Gewebesauerstoffsättigung (StO<sub>2</sub>) im Verlauf (N=60)

		Baseline	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
SpO <sub>2</sub>	[%]	95,8 ± 5,9	95,0 ± 7,9	95,7 ± 7,0	96,1 ± 6,4	95,3 ± 7,7
CRP	[mg/l]	209,2 ± 156,9	-	-	-	154,6 ± 122,3
SaO <sub>2</sub>	[%]	95,3 ± 5,5	95,5 ± 8,4	96,1 ± 4,3	96,4 ± 3,2	96,4 ± 3,6
ScvO <sub>2</sub>	[%]	75,4 ± 11,8	75,5 ± 14,0	76,8 ± 12,1	75,2 ± 13,5	72,9 ± 12,6
pO <sub>2_a</sub>	[kPa]	14,8 ± 6,9	14,4 ± 5,2	13,8 ± 4,6	13,9 ± 5,9	15,0 ± 7,9
pCO <sub>2_a</sub>	[kPa]	6,3 ± 2,2	5,9 ± 1,6	6,0 ± 1,5	5,7 ± 1,9	5,4 ± 1,3
pH <sub>a</sub>	-	7,30 ± 0,11	7,33 ± 0,11	7,35 ± 0,12	7,36 ± 0,13	7,38 ± 0,12
Laktat <sub>a</sub>	[mmol/l]	3,3 ± 3,9	3,0 ± 4,1	3,1 ± 4,4	3,5 ± 5,1	3,7 ± 5,3
Hkt <sub>a</sub>	[%]	33,1 ± 6,1	32,2 ± 5,6	31,7 ± 6,3	31,6 ± 5,3	31,9 ± 6,7
StO <sub>2</sub>	[%]	82,1 ± 10,8	85,6 ± 9,2	85,5 ± 9,0	83,8 ± 11,8	83,5 ± 12,7

SaO<sub>2</sub> = arterielle Sauerstoffsättigung, ScvO<sub>2</sub> = zentral-venöse Sauerstoffsättigung, pO<sub>2\_a</sub> = arterieller Sauerstoffpartialdruck, pCO<sub>2\_a</sub> = arterieller Kohlendioxidpartialdruck, pH<sub>a</sub> = arterieller pH-Wert, Laktat<sub>a</sub> = arterieller Serum-Laktatspiegel, Hkt<sub>a</sub> = arterieller Hämatokrit, StO<sub>2</sub> = Gewebesauerstoffsättigung

#### 4.4.2 Korrelation der Gewebesauerstoffsättigung mit bekannten Hypoxie-Indikatoren

In Tabelle 12 sind die Korrelationen der Gewebesauerstoffsättigung mit bekannten Indikatoren des Hypoxiestatus aufgezeigt. Dazu zählen v.a. SpO<sub>2</sub>, ScvO<sub>2</sub>, pH-Wert und Serum-Laktatspiegel, wobei die ersten drei Parameter bei einer verminderten Sauerstoffversorgung erniedrigt sind, Laktat dagegen erhöht. Für die Analyse wird der Korrelationskoeffizient nach Pearson genutzt. Die Korrelationen sind für jeden Messtag einzeln und als Messwert-Pool der Gesamt-Kohorte aufgeführt.

Tab. 12: Korrelation der Gewebesauerstoffsättigung (StO<sub>2</sub>) mit Hypoxie-Indikatoren (N=60)

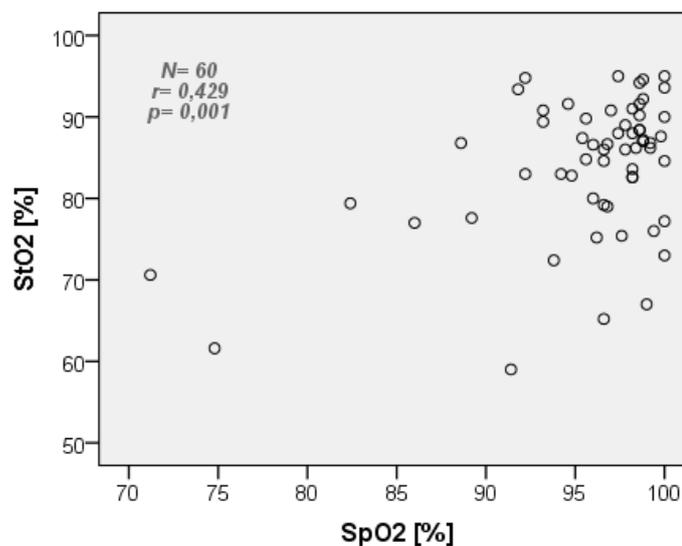
		SpO <sub>2</sub>	SaO <sub>2</sub>	ScvO <sub>2</sub>	pH <sub>a</sub>	Laktat <sub>a</sub>
Baseline	r	0,152	0,073	0,305	-0,170	-0,348
	p-Wert	0,247	0,582	0,018	0,195	0,006
Tag 1	r	0,483	0,295	0,593	0,171	-0,306

<b>Tag 2</b>	p-Wert	<0,001	0,046	<0,001	0,191	0,017
	r	0,488	0,372	0,577	0,345	-0,442
<b>Tag 3</b>	p-Wert	<0,001	0,004	<0,001	0,007	<0,001
	r	0,221	0,252	0,618	0,362	-0,418
<b>Tag 4</b>	p-Wert	0,098	0,056	<0,001	0,005	0,001
	r	0,196	0,083	0,438	0,355	-0,459
<b>Gesamt-Kohorte</b>	p-Wert	0,137	0,527	<0,001	0,005	<0,001
	r	0,429	0,322	0,606	0,406	-0,441
	p-Wert	0,001	0,012	<0,001	0,001	<0,001

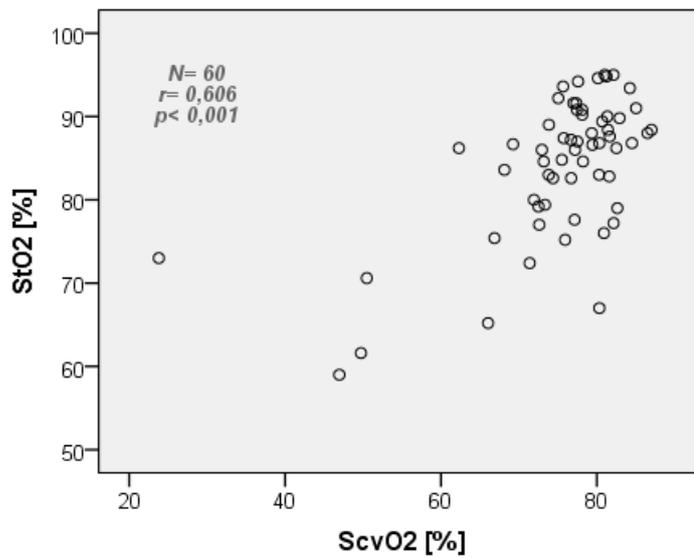
Signifikanzniveau  $p < 0,05$ ,  $r$  = Korrelationskoeffizient nach Pearson,  $SpO_2$  = pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung,  $SaO_2$  = arterielle Sauerstoffsättigung,  $ScvO_2$  = zentral-venöse Sauerstoffsättigung,  $pH_a$  = arterieller pH-Wert,  $Laktat_a$  = arterieller Serum-Laktatspiegel

In den Abbildungen 19 a-c sind die Korrelationen von  $StO_2$  mit der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung ( $SpO_2$ ), der zentral-venösen Sauerstoffsättigung ( $ScvO_2$ ) sowie dem arteriellen Serum-Laktatspiegel der Studienteilnehmer mittels Streudiagrammen graphisch dargestellt. Zur Analyse wird dafür der Messwert-Pool über alle vier Studientage als Mittelwert (Gesamt-Kohorte) genutzt.  $SpO_2$  und  $ScvO_2$  korrelieren positiv mit der Gewebesauerstoffsättigung, der Laktat-Spiegel korreliert negativ. Dabei zeigen sich bei allen genannten Parametern signifikante Zusammenhänge mit  $StO_2$  im Studienverlauf.

a)  $SpO_2$



b) ScvO<sub>2</sub>



c) Laktat-Spiegel

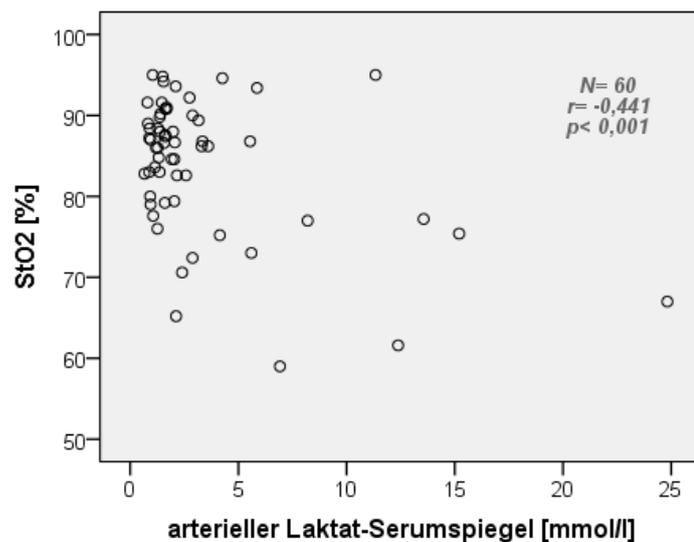


Abb. 19: Darstellung der Korrelation der Gewebesauerstoffsättigung (StO<sub>2</sub>) mit a) SpO<sub>2</sub>, b) ScvO<sub>2</sub> und c) Laktat-Spiegel der Gesamt-Kohorte mittels Streudiagrammen

StO<sub>2</sub> = Gewebesauerstoffsättigung, SpO<sub>2</sub> = pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung, ScvO<sub>2</sub> = zentral-venöse Sauerstoffsättigung, N = Anzahl der Patienten, r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, p = Signifikanzniveau

Tabelle 13 zeigt den Vergleich der Mittelwerte von StO<sub>2</sub> und den Hypoxie-Indikatoren bei Studieneinschluss nach Gruppierung anhand der StO<sub>2</sub>-Baseline. Alle Messdaten lassen in der jeweiligen Gruppe mit StO<sub>2</sub>-Baseline <75% ungünstigere Werte erkennen im Vergleich zur Gruppe mit StO<sub>2</sub>-Baseline ≥75%. Einzig die pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) zeigt

nahezu identische Werte in beiden Gruppen. Signifikante Unterschiede der Mittelwerte ergeben sich ausschließlich für  $StO_2$  (<75%:  $62,6 \pm 11,6\%$ ,  $\geq 75\%$ :  $85,5 \pm 6,0\%$ ,  $p < 0,001$ ).

Tab. 13: Vergleich der Baseline-Mittelwerte bei  $StO_2 < 75\%$  (N=9) und  $\geq 75\%$  (N=51)

	$StO_2$	$SpO_2$	$ScvO_2$	Laktat_a
<b><math>StO_2</math>-Baseline &lt;75%</b>	$62,6 \pm 11,6\%$	$96,1 \pm 8,5\%$	$65,6 \pm 19,0\%$	$5,4 \pm 5,2$ mmol/l
<b><math>StO_2</math>-Baseline <math>\geq 75\%</math></b>	$85,5 \pm 6,0\%$	$95,7 \pm 5,4\%$	$77,1 \pm 9,2\%$	$2,9 \pm 3,5$ mmol/l
p-Wert	<0,001	0,858	0,112	0,072

Daten: Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. Signifikanzniveau  $p < 0,05$ ,  $StO_2$  = Gewebesauerstoffsättigung,  $SpO_2$  = pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung,  $ScvO_2$  = zentral-venöse Sauerstoffsättigung, Laktat\_a = arterieller Serum-Laktatspiegel

#### 4.4.3 Korrelation der Gewebesauerstoffsättigung mit dem APACHE II-Score

Der APACHE II-Score des Patientenkollektivs wurde bereits im Abschnitt 4.2. näher beschrieben. Niedrige Werte der Gewebesauerstoffsättigung gehen mit einem höheren APACHE II-Score einher. Dabei weisen Patienten mit einer Gewebesauerstoffsättigung bei Studienbeginn von <75% tendenziell höhere APACHE II-Werte auf im Vergleich zu Patienten mit  $StO_2$ -Baseline  $\geq 75\%$ . Ein signifikanter Unterschied kann jedoch nicht nachgewiesen werden (vgl. Abb. 20).

Die Korrelation der Gewebesauerstoffsättigung mit dem APACHE II-Score zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses kann bei einem Korrelationskoeffizienten von  $r = -0,163$  nur als sehr schwach eingeschätzt werden ( $p = 0,212$ ). Ähnliche Werte zeigen sich auch im Studienverlauf (Tag 1:  $r = 0,049$ , Tag 2:  $r = -0,192$ , Tag 3:  $r = -0,245$ , Tag 4:  $r = -0,291$ ).

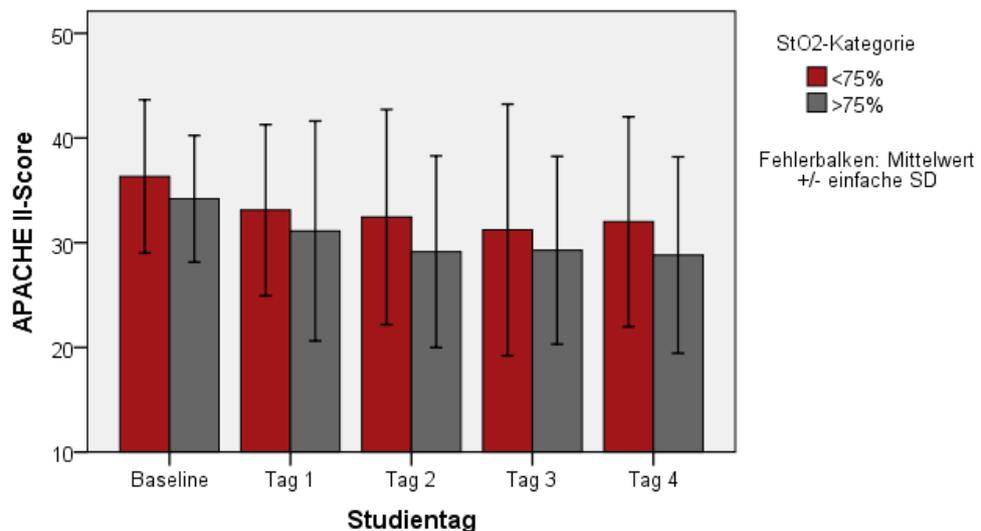


Abb. 20: APACHE II-Score im Verlauf in Abhängigkeit von der Gewebesauerstoffsättigung bei Studienbeginn (StO<sub>2</sub>-Baseline)

APACHE II-Score = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II-Score, StO<sub>2</sub> = Gewebesauerstoffsättigung, SD = Standardabweichung

#### **4.5 Prognostische Relevanz der Gewebesauerstoffsättigung (StO<sub>2</sub>)**

##### **4.5.1 Prognostische Relevanz der Gewebesauerstoffsättigung im Gesamtkollektiv**

Tabelle 14 zeigt die vier Studienendpunkte im Gesamtkollektiv sowie nach Einteilung anhand der Kategorie StO<sub>2</sub>-Baseline. Insgesamt sind 32 von 60 Patienten (53,3%) 28 Tage nach Studieneinschluss verstorben. Bezüglich der Gewebesauerstoffsättigung ergibt sich eine signifikant höhere 28-Tage-Letalitätsrate bei Patienten mit StO<sub>2</sub>-Baseline <75% im Vergleich zu Patienten mit StO<sub>2</sub> ≥75% (88,9% vs. 47,1%, p=0,02). Nach einem Follow-up von 6 Monaten sind 38 von 60 Studienteilnehmern verstorben (63,3%). Auch hier zeigt sich eine höhere Sterblichkeit in der Gruppe mit StO<sub>2</sub>-Baseline <75% (88,9% vs. 58,8%; p=0,084). Eine Notwendigkeit zur maschinellen Beatmung ergibt sich mit 93,3% bei der Mehrzahl der Studienteilnehmern, ohne dass dabei ein wesentlicher Einfluss der StO<sub>2</sub> zu erkennen wäre (<75%: 88,9%, ≥75%: 94,1%, p=0,562). Die Notwendigkeit zur Anwendung eines akuten Nierenersatzverfahrens tritt innerhalb des Beobachtungszeitraums von 4 Tagen insgesamt bei 40% der Patienten auf. Dabei zeigt sich auch in diesem Punkt keine signifikante Differenz zwischen den StO<sub>2</sub>-Gruppen (<75%: 44,4%, ≥75%: 39,2%, p=0,768).

Tab. 14: Studienendpunkte im Gesamtkollektiv und getrennt nach  $StO_2$ -Baseline  $<75\%$  vs.  $\geq 75\%$

	StO <sub>2</sub> -Kollektiv		StO <sub>2</sub> -Baseline		
	(N=60)		<75% (N=9)	≥75% (N=51)	p-Wert
<b>28-Tage-Letalität</b>	32	(53,3%)	8 (88,9%)	24 (47,1%)	0,020
<b>6-Monate-Letalität</b>	38	(63,3%)	8 (88,9%)	30 (58,8%)	0,084
<b>invasive Beatmung</b>	56	(93,3%)	8 (88,9%)	48 (94,1%)	0,562
<b>Nierenersatztherapie</b>	24	(40,0%)	4 (44,4%)	20 (39,2%)	0,768

Daten: Anzahl N (%) der Verstorbenen bzw. des Auftretens der Beatmungs-/Dialysepflicht; p-Wert als Vergleichsmaß zwischen den Gruppen  $StO_2 < 75\%$  und  $\geq 75\%$ . Signifikanzniveau  $p < 0,05$ ;  $StO_2$  = Gewebesauerstoffsättigung

Es zeigen sich im Studienverlauf stets höhere Werte der Gewebesauerstoffsättigung bei Patienten, die nach 28 Tagen noch am Leben sind, im Vergleich zu den bis dahin Verstorbenen (vgl. Abb. 21). Ein signifikanter Unterschied der Gruppen liegt am Tag des Studieneinschlusses vor (Überlebende:  $StO_2=85,5\%$ , Versterbende:  $StO_2=79,1\%$ ,  $p=0,022$ ), sowie an Tag 3 (Überlebende:  $StO_2=87,2\%$ , Versterbende:  $StO_2=80,8\%$ ,  $p=0,031$ ) und Tag 4 (Überlebende:  $StO_2=87,4\%$ , Versterbende:  $StO_2=80,0\%$ ,  $p=0,018$ ).

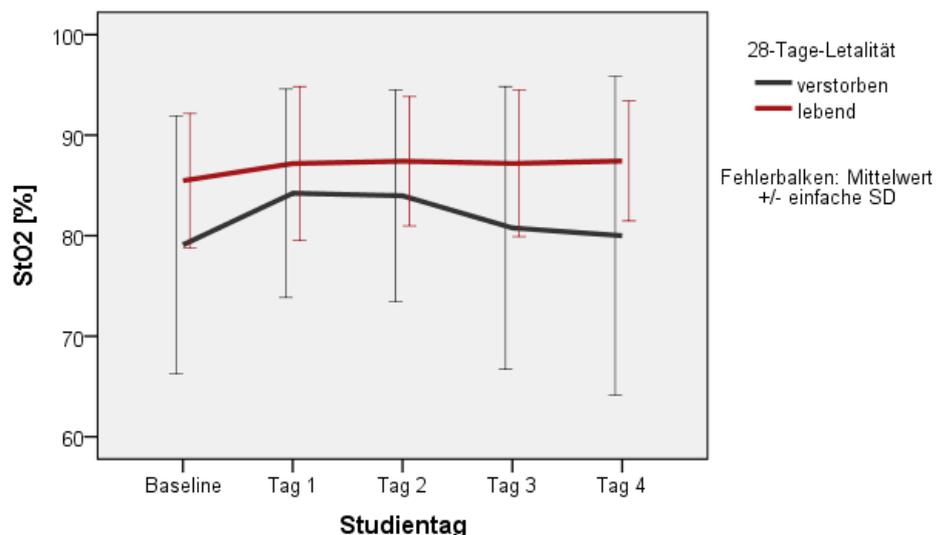


Abb. 21: Verlauf der Gewebesauerstoffsättigung in Abhängigkeit von der 28-Tage-Letalität

$StO_2$  = Gewebesauerstoffsättigung, SD = Standardabweichung

## Regressionsanalysen

In Regressionsanalysen zeigt sich, dass Patienten mit StO<sub>2</sub>-Baseline <75% ein 9-fach erhöhtes Risiko haben nach 28 Tagen zu versterben im Vergleich zur Gruppe mit StO<sub>2</sub> ≥75% (p=0,045; vgl. Tab. 15). Nach Adjustierung im Hinblick auf den Therapie-Arm sowie den APACHE II-Score bei Studienbeginn verringert sich das Risiko auf 8,4 (p=0,065). Auch das 6-Monate-Letalitätsrisiko ist mit einem Faktor von 5,6 (adjustiert: 4,2) bei Patienten mit StO<sub>2</sub>-Baseline <75% deutlich erhöht, wenn auch ohne Erreichen des Signifikanzniveaus (p=0,117). Im Hinblick auf die Endpunkte Beatmungspflicht bzw. Notwendigkeit eines akuten Nierenersatzverfahrens ergibt sich kein nachweisbarer Effekt.

*Tab. 15: Logistische Regressionsanalyse für den Einfluss der Variablen StO<sub>2</sub>-Baseline <75% (kategorial) auf klinische Endpunkte (N= 60)*

	OR	CI <sub>95%</sub> der OR	p-Wert	* adj. OR	CI <sub>95%</sub> der OR	p-Wert
<b>28-Tage-Letalität</b>	9,000	[1,048; 77,29]	0,045	8,426	[0,876; 81,036]	0,065
<b>6-Monate-Letalität</b>	5,600	[0,651; 48,188]	0,117	4,230	[0,458; 39,050]	0,203
<b>invasive Beatmung</b>	0,500	[0,046; 5,423]	0,569	0,345	[0,024; 5,055]	0,437
<b>Nierenersatztherapie</b>	1,240	[0,297; 5,181]	0,768	0,979	[0,213; 4,505]	0,979

*Daten beziehen sich auf das Risiko zu versterben bzw. des Auftretens der Beatmungs-/Dialysepflicht. Signifikanzniveau p<0,05; \*Adjustiert nach APACHE II-Score-Baseline und dem Therapie-Arm; StO<sub>2</sub> = Gewebesauerstoffsättigung, OR = Odds Ratio, CI<sub>95%</sub> = 95%iges Konfidenzintervall, adj. = adjustiert*

Die Regressionsanalysen unter Verwendung der Gewebesauerstoffsättigung als metrische Variable sind in Tabelle 16 aufgeführt. Ein Anstieg von StO<sub>2</sub>-Baseline um 1% senkt das 28-Tage-Letalitätsrisiko um 6,7% (p=0,034), nach Adjustierung für den Therapie-Arm und APACHE II-Score um 6,9% (p=0,056). In Analogie hierzu sinkt das Risiko, nach 6 Monaten zu versterben, um 5% (adjustiert: 4,5%) bei einem Anstieg von StO<sub>2</sub>-Baseline um eine Einheit (1%), jedoch ohne Signifikanznachweis. Ein Einfluss der Gewebesauerstoffsättigung zum Zeitpunkt des Studienbeginns auf die Notwendigkeit zur maschinellen Beatmung bzw. Nierenersatztherapie ist wiederum nicht erkennbar.

Tab. 16: Logistische Regressionsanalyse für den Einfluss der Variablen  $StO_2$ -Baseline (metrisch) auf klinische Endpunkte (N=60)

	OR	CI <sub>95%</sub> der OR	p-Wert	* adj. OR	CI <sub>95%</sub> der OR	p-Wert
<b>28-Tage-Letalität</b>	0,933	[0,874; 0,995]	0,034	0,931	[0,866; 1,002]	0,056
<b>6-Monate-Letalität</b>	0,950	[0,892; 1,011]	0,106	0,955	[0,892; 1,022]	0,179
<b>invasive Beatmung</b>	1,019	[0,938; 1,108]	0,657	1,037	[0,941; 1,143]	0,459
<b>Nierenersatztherapie</b>	0,999	[0,952; 1,048]	0,969	1,008	[0,959; 1,059]	0,752

Daten beziehen sich auf das Risiko zu versterben bzw. des Auftretens der Beatmungs-/Dialysepflicht. Signifikanzniveau  $p < 0,05$ ; \*Adjustiert nach APACHE II-Score-Baseline und dem Therapie-Arm;  $StO_2$  = Gewebesauerstoffsättigung, OR = Odds Ratio, CI<sub>95%</sub> = 95%iges Konfidenzintervall, adj. = adjustiert

### Überlebenszeitanalysen

Die folgenden Abbildungen 22 und 23 stellen die Überlebenszeit sowohl im gesamten  $StO_2$ -Patientenkollektiv als auch nach Gruppierung in  $StO_2$ -Baseline  $<75\%$  vs.  $\geq 75\%$  anhand von Kaplan-Meier-Kurven graphisch dar.

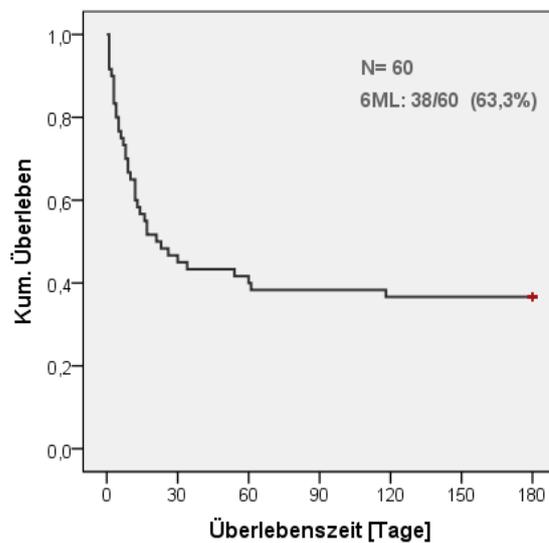


Abb. 22: Darstellung der Überlebenszeit im gesamten Patientenkollektiv

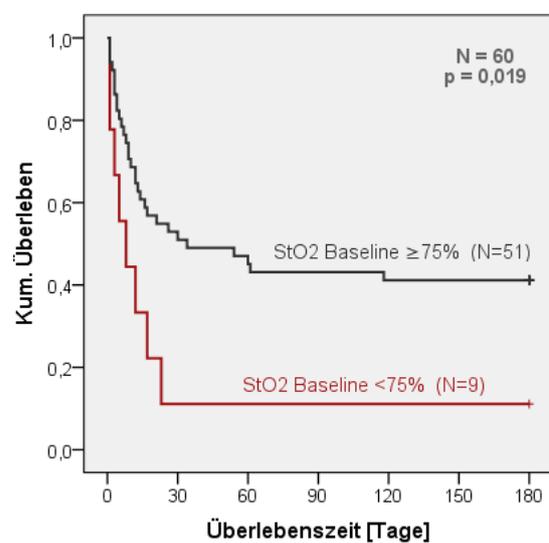


Abb. 23: Darstellung der Überlebenszeit, getrennt nach  $StO_2$ -Baseline

$StO_2$  = Gewebesauerstoffsättigung, N = Anzahl der Patienten, 6ML = 6-Monate-Letalität, p = Signifikanzniveau

Im Gesamtkollektiv sind 53,3% der Patienten nach 28 Tagen und 63,3% zum Ende des Beobachtungszeitraums von 6 Monaten verstorben. Die mediane Überlebenszeit, bezogen auf

die Studiendauer von 180 Tagen, beträgt 21 Tage. Beim Vergleich der Subgruppen ergibt sich ein deutlicher Nachteil bei Patienten mit einer anfänglich niedrigeren Gewebesauerstoffsättigung. Die mediane Überlebenszeit ist in beiden Gruppen signifikant verschieden:  $StO_2 < 75\%$ : 8 Tage;  $StO_2 \geq 75\%$ : 34 Tage,  $p=0,019$ .

#### 4.5.2 Prognostische Relevanz der Gewebesauerstoffsättigung in Abhängigkeit von der Therapiegruppe

Der Einfluss der verabreichten Therapie auf die prognostische Aussagekraft von  $StO_2$  hinsichtlich des klinischen Verlaufes der Patienten wurde bereits im Rahmen der Regressionsmodelle mithilfe der Adjustierung berücksichtigt (vgl. Kapitel 4.5.1., Tabelle 15 und 16). Nun soll der Aspekt anhand von Überlebenszeitanalysen aufgegriffen werden.

In den Abbildungen 24 und 25 ist die Überlebenszeit der Ivabradin- gegenüber der Kontrollgruppe mit Aufteilung in die Subgruppen  $StO_2$ -Baseline  $< 75\%$  und  $\geq 75\%$  aufgezeigt.

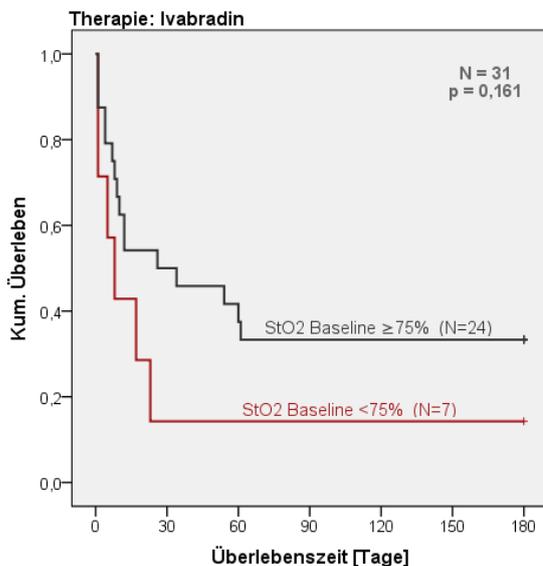


Abb. 24: Darstellung der Überlebenszeit der Ivabradin-Gruppe, getrennt nach  $StO_2$ -Baseline

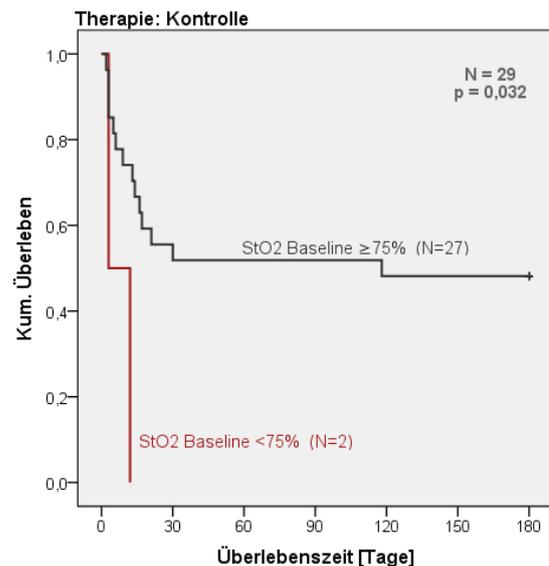


Abb. 25: Darstellung der Überlebenszeit der Kontrollgruppe, getrennt nach  $StO_2$ -Baseline

$StO_2$  = Gewebesauerstoffsättigung, N = Anzahl der Patienten, p = Signifikanzniveau

Die mediane Überlebenszeit, bezogen auf die Studiendauer von 180 Tagen, beträgt in der Ivabradin-Gruppe 17 Tage, bei Patienten der Kontrollgruppe 30 Tage. Beide Kollektive weisen

eine längere Überlebenszeit bei Patienten mit  $\text{StO}_2$ -Baseline  $\geq 75\%$  im Vergleich zu  $< 75\%$  auf. In der Ivabradin-Gruppe ist der Unterschied jedoch ohne signifikanten Nachweis ( $\text{StO}_2 < 75\%$ : 8 Tage,  $\geq 75\%$ : 26 Tage,  $p=0,161$ ). Innerhalb der Kontrollgruppe dagegen sind die medianen Überlebenszeiten, bezogen auf eine Studiendauer von 180 Tagen, signifikant verschieden voneinander ( $\text{StO}_2 < 75\%$ : 3 Tage,  $\geq 75\%$ : 118 Tage,  $p=0,032$ ).

Hinsichtlich der Letalitätsraten zeigen sich ähnliche Ergebnisse wie im  $\text{StO}_2$ -Gesamtkollektiv: trotz fehlendem signifikanten Nachweis ergeben sich in beiden Therapiegruppen tendenziell höhere Letalitätsraten bei Patienten mit  $\text{StO}_2$ -Baseline  $< 75\%$ . Die Notwendigkeit zur invasiven Beatmung und Nierenersatztherapie unterscheidet sich nur unwesentlich.

#### **4.5.3 Prognostische Relevanz der Gewebesauerstoffsättigung in Abhängigkeit vom Typ des Multiorgandysfunktionssyndroms**

Im folgenden Abschnitt soll die Frage beantwortet werden, inwiefern der MODS-Typ Einfluss nimmt auf die prognostische Aussagekraft von  $\text{StO}_2$ .

Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven sind für koronares und septisches MODS ähnliche Ergebnisse erkennbar. Patienten mit einer  $\text{StO}_2$ -Baseline  $\geq 75\%$  weisen eine deutlich längere Überlebenszeit auf im Vergleich zu Patienten mit  $\text{StO}_2$ -Baseline  $< 75\%$  (vgl. Abb. 26 und 27).

Beim koronaren MODS zeigt sich insgesamt eine mediane Überlebenszeit von 34 Tagen. Patienten in diesem Stratum mit  $\text{StO}_2$ -Baseline  $< 75\%$  leben im Median 12 Tage, Patienten mit  $\text{StO}_2$ -Baseline  $\geq 75\%$  dagegen  $> 180$  Tage ( $p < 0,01$ ). In Analogie hierzu beträgt die mediane Überlebenszeit für das Stratum der Patienten mit septischem MODS 17 Tage. Bei Anwendung des Log-Rank-Tests ergibt sich auch in dieser Gruppe eine nachweisbare Differenz der medianen Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Gewebesauerstoffsättigung ( $\text{StO}_2$ -Baseline  $< 75\%$ : 5 Tage,  $\geq 75\%$ : 26 Tage,  $p=0,034$ ).

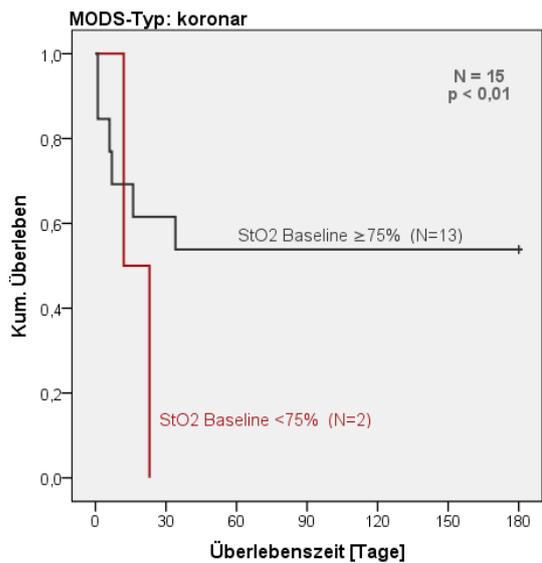


Abb. 26: Darstellung der Überlebenszeit bei koronarem MODS, getrennt nach  $StO_2$ -Baseline

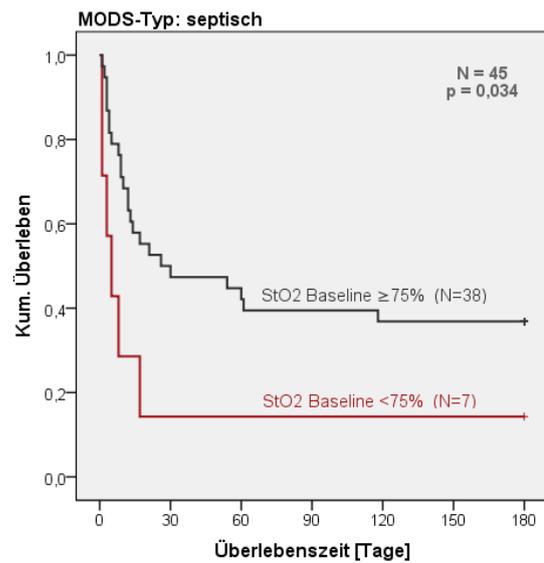


Abb. 27: Darstellung der Überlebenszeit bei septischem MODS, getrennt nach  $StO_2$ -Baseline

$StO_2$  = Gewebesauerstoffsättigung, MODS = Multiorgan dysfunktionssyndrom, N = Anzahl der Patienten, p = Signifikanzniveau

In Tabelle 17 und 18 sind die Ergebnisse der Regressionsanalysen hinsichtlich des Einflusses der Gewebesauerstoffsättigung auf klinische Studienendpunkte getrennt für koronares und septisches MODS aufgeführt. Für beide MODS-Strata ergibt sich tendenziell ein verringertes Letalitätsrisiko bei einem Anstieg der  $StO_2$ -Baselinewerte. In Bezug auf die Notwendigkeit zur invasiven Beatmung oder Nierenersatztherapie ist kein Effekt erkennbar.

Tab. 17: Logistische Regressionsanalyse bei Patienten mit **koronarem** Multiorgan dysfunktionssyndrom: Einfluss von  $StO_2$ -Baseline (metrisch) auf klinische Studienendpunkte (N=15)

	OR	CI <sub>95%</sub> der OR	p-Wert	* adj. OR	CI <sub>95%</sub> der OR	p-Wert
<b>28-Tage-Letalität</b>	0,809	[0,619; 1,057]	0,120	0,829	[0,630; 1,092]	0,182
<b>6-Monate-Letalität</b>	0,804	[0,619; 1,045]	0,103	0,816	[0,615; 1,085]	0,162
<b>invasive Beatmung</b>	-	-	-	-	-	-
<b>Nierenersatztherapie</b>	0,935	[0,821; 1,065]	0,310	0,965	[0,838; 1,111]	0,619

Daten beziehen sich auf das Risiko zu versterben bzw. des Auftretens der Beatmungs-/Dialysepflicht. Signifikanzniveau  $p < 0,05$ ; \*Adjustiert nach APACHE II-Score-Baseline und dem Therapie-Arm;  $StO_2$  = Gewebesauerstoffsättigung, OR = Odds Ratio, CI<sub>95%</sub> = 95%iges Konfidenzintervall, adj. = adjustiert

Tab. 18: Logistische Regressionsanalyse bei Patienten mit **septischem** Multiorgandysfunktions-syndrom: Einfluss von StO<sub>2</sub>-Baseline (metrisch) auf klinische Studienendpunkte (N=45)

	OR	CI <sub>95%</sub> der OR	p-Wert	* adj. OR	CI <sub>95%</sub> der OR	p-Wert
<b>28-Tage-Letalität</b>	0,945	[0,882; 1,012]	0,106	0,942	[0,870; 1,019]	0,135
<b>6-Monate-Letalität</b>	0,965	[0,902; 1,032]	0,296	0,970	[0,902; 1,043]	0,409
<b>invasive Beatmung</b>	1,024	[0,944; 1,112]	0,566	1,038	[0,943; 1,144]	0,445
<b>Nierenersatztherapie</b>	1,017	[0,960; 1,077]	0,570	1,025	[0,965; 1,087]	0,424

Daten beziehen sich auf das Risiko zu versterben bzw. des Auftretens der Beatmungs-/Dialysepflicht. Signifikanzniveau  $p < 0,05$ ; \*Adjustiert nach APACHE II-Score-Baseline und dem Therapie-Arm; StO<sub>2</sub> = Gewebesauerstoffsättigung, OR = Odds Ratio, CI<sub>95%</sub> = 95%iges Konfidenzintervall, adj. = adjustiert

#### 4.5.4 Prognostische Relevanz der Gewebesauerstoffsättigung in Abhängigkeit vom Patientenalter

In den Abbildungen 28 und 29 erfolgt eine Darstellung der Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom StO<sub>2</sub>-Baselinewert getrennt nach dem Alter.

In der Gruppe <70 Jahre beträgt die mediane Überlebenszeit 23 Tage. Es wird ersichtlich, dass Patienten mit StO<sub>2</sub>-Baseline <75% eine signifikant kürzere mediane Überlebenszeit aufweisen im Vergleich zu Patienten mit StO<sub>2</sub>-Baseline ≥75% (8 Tage vs. >180 Tage,  $p=0,004$ ).

In der Studiengruppe ≥70 Jahre liegt die mediane Überlebenszeit mit 21 Tagen leicht unterhalb der Vergleichsgruppe <70 Jahre. Auch hier ergibt sich bei Patienten mit StO<sub>2</sub>-Baseline <75% eine kürzere mediane Überlebenszeit verglichen mit StO<sub>2</sub>-Baseline ≥75%, jedoch ohne Erreichen des Signifikanzniveaus (1 Tag vs. 21 Tage,  $p=0,606$ ).

In Tabelle 19 und 20 sind die Ergebnisse der Regressionsanalysen zum Einfluss der Gewebesauerstoffsättigung auf klinische Studienendpunkte getrennt für die Altersgruppen <70 Jahre sowie ≥70 Jahre aufgeführt.

Bei Studienteilnehmern mit einem Alter <70 Jahre führt ein Anstieg der StO<sub>2</sub>-Baseline um 1% zu einer Senkung sowohl des 28-Tage- als auch 6-Monate-Letalitätsrisikos um 7,5% (adjustiert: 7,1%); in der Gruppe von Patienten ≥70 Jahre ist dieser Effekt nicht so deutlich zu erkennen. Das Risiko bezüglich der Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder Nierenersatztherapie wird in beiden Altersgruppen nicht signifikant durch die StO<sub>2</sub> beeinflusst.

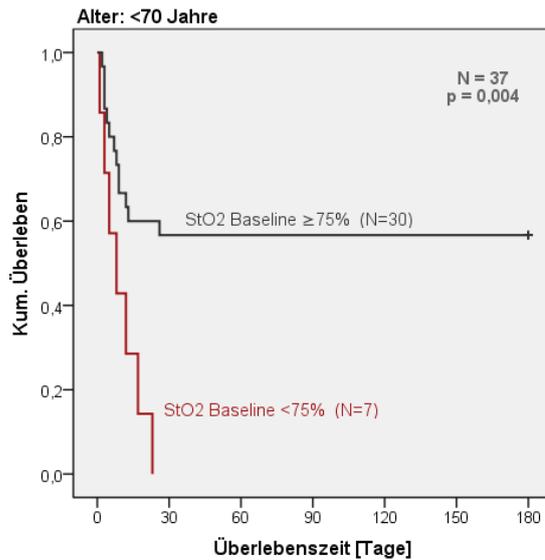


Abb. 28: Darstellung der Überlebenszeit bei Patienten <70 Jahre, getrennt nach StO<sub>2</sub>-Baseline

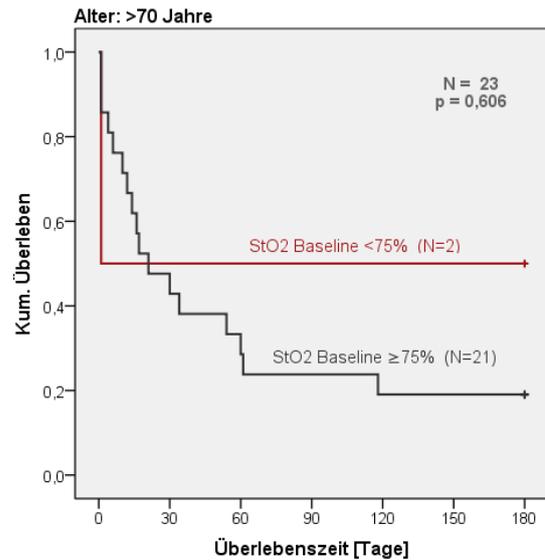


Abb. 29: Darstellung der Überlebenszeit bei Patienten ≥70 Jahre, getrennt nach StO<sub>2</sub>-Baseline

StO<sub>2</sub> = Gewebesauerstoffsättigung, N = Anzahl der Patienten, p = Signifikanzniveau

Tab. 19: Logistische Regressionsanalyse bei Patienten <70 Jahre: Einfluss von StO<sub>2</sub>-Baseline (metrisch) auf klinische Studienendpunkte (N=37)

	OR	CI <sub>95%</sub> der OR	p-Wert	* adj. OR	CI <sub>95%</sub> der OR	p-Wert
<b>28-Tage-Letalität</b>	0,925	[0,853; 1,002]	0,056	0,929	[0,850; 1,015]	0,103
<b>6-Monate-Letalität</b>	0,925	[0,853; 1,002]	0,056	0,929	[0,850; 1,015]	0,103
<b>invasive Beatmung</b>	0,989	[0,830; 1,178]	0,902	0,971	[0,837; 1,127]	0,703
<b>Nierenersatztherapie</b>	1,018	[0,964; 1,074]	0,518	1,021	[0,966; 1,079]	0,460

Daten beziehen sich auf das Risiko zu versterben bzw. des Auftretens der Beatmungs-/Dialysepflicht. Signifikanzniveau  $p < 0,05$ ; \*Adjustiert nach APACHE II-Score-Baseline und dem Therapie-Arm; StO<sub>2</sub> = Gewebesauerstoffsättigung, OR = Odds Ratio, CI<sub>95%</sub> = 95%iges Konfidenzintervall, adj. = adjustiert

Tab. 20: Logistische Regressionsanalyse bei Patienten  $\geq 70$  Jahre: Einfluss von  $StO_2$ -Baseline (metrisch) auf klinische Studienendpunkte (N=23)

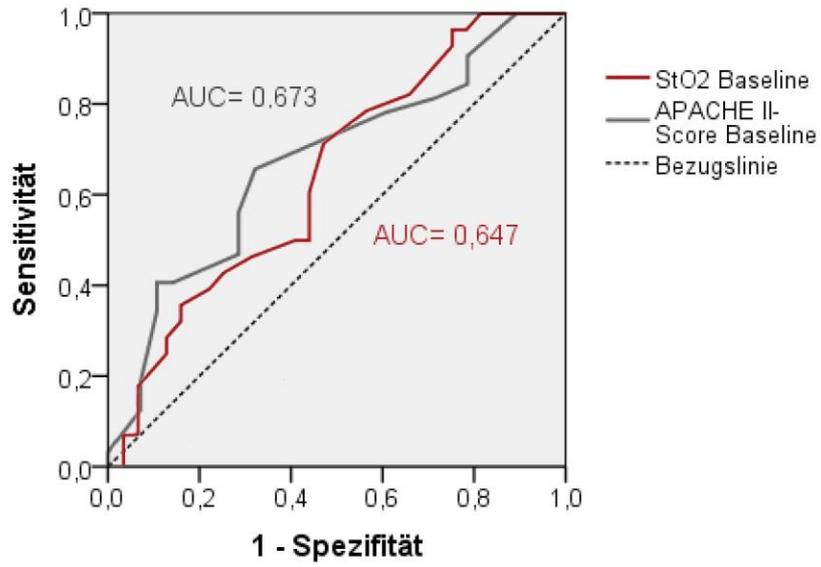
	OR	CI <sub>95%</sub> der OR	p-Wert	* adj. OR	CI <sub>95%</sub> der OR	p-Wert
<b>28-Tage-Letalität</b>	0,953	[0,843; 1,077]	0,440	0,949	[0,822; 1,095]	0,474
<b>6-Monate-Letalität</b>	1,051	[0,904; 1,221]	0,516	1,068	[0,899; 1,269]	0,454
<b>invasive Beatmung</b>	1,126	[0,914; 1,387]	0,264	1,124	[0,905; 1,356]	0,289
<b>Nierenersatztherapie</b>	0,893	[0,763; 1,045]	0,157	0,881	[0,720; 1,077]	0,217

Daten beziehen sich auf das Risiko zu versterben bzw. des Auftretens der Beatmungs-/Dialysepflicht. Signifikanzniveau  $p < 0,05$ ; \*Adjustiert nach APACHE II-Score-Baseline und dem Therapie-Arm;  $StO_2$  = Gewebesauerstoffsättigung, OR = Odds Ratio, CI<sub>95%</sub> = 95%iges Konfidenzintervall, adj. = adjustiert

#### 4.5.5 Vergleich der prognostischen Relevanz der Gewebesauerstoffsättigung mit dem APACHE II-Score anhand von ROC-Kurven

Abbildung 30 stellt die ROC-Kurve (Receiver-Operating-Characteristic-Kurve) hinsichtlich der 28-Tage-Letalität für die Variablen APACHE II-Score bzw.  $StO_2$  zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses dar. Dabei ergeben sich für die  $StO_2$  eine AUC (Area under the curve) von 0,647 (CI<sub>95%</sub>: 0,508-0,786;  $p=0,051$ ) und für den APACHE II-Score eine AUC von 0,673 (CI<sub>95%</sub>: 0,536-0,810;  $p=0,022$ ). Niedrige  $StO_2$ -Werte und eine hohe Score-Punktzahl des APACHE II zeigen somit eine ähnliche Aussagekraft bezüglich des Eintreffens der 28-Tage-Letalität bei Patienten in der Frühphase eines MODS, allerdings erreicht die ROC-Analyse nur für den APACHE II-Wert statistische Signifikanz.

Ähnliche Ergebnisse stellen sich auch im Hinblick auf die 6-Monate-Letalität dar. Die berechneten Baseline-AUC für die Gewebesauerstoffsättigung (0,611, CI<sub>95%</sub>: 0,467-0,755;  $p=0,154$ ) und für den APACHE II-Score (0,643, CI<sub>95%</sub>: 0,499-0,787;  $p=0,067$ ) sind in ihrer Tendenz vergleichbar.



*Abb. 30: ROC-Kurve zur Vorhersage der 28-Tage-Sterblichkeit für die Variablen StO<sub>2</sub> und APACHE II-Score bei Studieneinschluss*

*StO<sub>2</sub> = Gewebesauerstoffsättigung, APACHE II-Score = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II-Score, AUC = Area under the curve, ROC-Kurve = Receiver-Operating-Characteristic-Kurve*

## 5 Diskussion

### 5.1 Charakterisierung der Gewebesauerstoffsättigung

In der vorliegenden Arbeit wird die Gewebesauerstoffsättigung (StO<sub>2</sub>) unter Ruhebedingungen bei Patienten in der Frühphase eines Multiorgan dysfunktionssyndroms (MODS) untersucht. Dabei liegen die StO<sub>2</sub>-Ausgangswerte der Probanden mit  $82 \pm 11\%$  überwiegend im unteren Normbereich. In einer vergleichbaren Studie an Patienten in der Frühphase einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks konnten mit  $78 \pm 12\%$  ähnliche Baseline-Werte der Gewebesauerstoffsättigung gemessen werden [Mesquida et al., 2009]. Auch in weiteren Untersuchungen an Patienten mit septischem Schock [Payen et al., 2009] oder traumatischem Schock [McKinley et al., 2000] finden sich StO<sub>2</sub>-Ausgangswerte von etwa 82%.

#### StO<sub>2</sub> und MODS-Typ

Bei der Zusammenschau der Daten wird deutlich, dass die Patienten mit septisch bedingtem MODS (sMODS) bei Studieneinschluss sowie am Tag 1 tendenziell bessere, im Verlauf jedoch tendenziell schlechtere StO<sub>2</sub>-Werte aufweisen im Vergleich zu Patienten mit koronar bedingtem MODS (kMODS). Eine mögliche Erklärung für die anfangs höheren StO<sub>2</sub>-Werte bei sMODS liefert die Arbeitsgruppe von Creteur et al., 2007. Diese beschreibt, dass im Rahmen der Sepsis eine Endotheldysfunktion auftreten kann mit Verlust der Fähigkeit zur Regulation des Gefäßtonus und Produktion vasoaktiver Mediatoren. Die resultierende Vasodilatation und vorübergehende reaktive Hyperämie könnten die Störungen im Bereich der Mikrozirkulation überdecken und zu normwertigen StO<sub>2</sub>-Messergebnissen führen [Creteur et al., 2007].

Des Weiteren kann auch das Phänomen der zytopathischen Hypoxie eine Erklärung für die anfangs höheren, d.h. scheinbar besseren StO<sub>2</sub>-Werte bei Patienten mit sMODS sein. Im Fokus steht dabei die Störung der mitochondrialen Atmungskette durch Toxine und verschiedene Mediatoren bei Patienten im septischen Schock [Ebelt und Werdan, 2012; Müller-Werdan et al., 2016]. Infolgedessen lassen sich im Fall eines sMODS mitunter sogar bessere Werte des Gewebesauerstoffpartialdrucks messen im Vergleich zu gesunden Probanden [Boekstegers et al., 1994]. Auch Leichtle et al., 2013, beschreiben in ihrer Studie, dass Sepsispatienten entweder StO<sub>2</sub>-Werte auf niedrigem Level aufzeigen als Resultat der globalen Hypoperfusion im septischen Schock, oder aber auch hohe Messwerte aufgrund einer inadäquaten Sauerstoffverwertung. Eine ähnliche Erklärung geben auch Lichtenstern et al., 2012. Sie beschreiben, dass die Entwicklung von Organversagen bei Sepsispatienten maßgeblich auf den pathologischen Veränderungen der Vasomotorik und Mikrozirkulation basiert. Auf der einen

Seite führen die Vasokonstriktion kleiner Arteriolen sowie die Öffnung arteriovenöser Shunts zu einem kapillären Perfusionsstopp, gefolgt von Ischämie. Zum anderen bedingen vasodilatatorische Mediatoren (wie z.B. Stickstoffmonoxid) eine Reduktion des Gefäßwiderstandes und Abfall des Blutdrucks mit nachfolgender Einschränkung der Sauerstoffversorgung peripherer Gewebe [Lichtenstern et al., 2012]. Des Weiteren kann auf dem Boden einer septischen Kardiomyopathie eine reduzierte kardiale Pumpfunktion mit einer weiteren Verschlechterung der kardiozirkulatorischen Situation und Sauerstoffversorgung der Gewebe einhergehen [Lichtenstern et al., 2012].

Anders als die Dominanz der Vasodilatation im Rahmen des septischen Schocks, führt die Hypotension beim kardiogenen Schock über neurohumorale Kompensationsmechanismen zumindest in der Anfangsphase zur peripheren Vasokonstriktion, sodass in der Folge der  $\text{StO}_2$ -Wert sinkt [Lima et al., 2012].

Die  $\text{StO}_2$ -Messwerte bleiben in den eigenen Untersuchungen beim septisch bedingten MODS nahezu auf gleichem Niveau, wohingegen sie sich beim koronaren MODS im Beobachtungszeitraum tendenziell verbessern. Ein Erklärungsansatz könnte sein, dass beim septischen Schock im Vergleich zum kardiogenen Schock eine veränderte Kaskade von Botenstoffen aktiviert wird, welche wiederum einen anderen Effekt auf die periphere Mikrozirkulation hat.

#### StO<sub>2</sub> und Patientenalter

Patienten der Gruppen <70 Jahre und ≥70 Jahre zeigen bei Studieneinschluss annähernd gleiche Werte der Gewebesauerstoffsättigung. Im Studienverlauf bleibt eine Verbesserung der  $\text{StO}_2$  bei Probanden mit höherem Lebensalter jedoch aus. Dies könnte zum einen daran liegen, dass ältere Patienten über weniger Ressourcen verfügen und sich insgesamt schlechter erholen. Zum anderen kann auch das Alter selbst die Gewebesauerstoffsättigung beeinflussen. Die im Alter zunehmende Häufigkeit an Vorerkrankungen mit Perfusionsstörungen (Verkalkung der Gefäße, Diabetes mellitus, Raucher etc.) sowie auch kardiale und pulmonale Dysfunktionen können erklärend für niedrige  $\text{StO}_2$ -Werte sein [Hutchinson Technology Inc., 2011].

Ein signifikanter Einfluss des Patientenalters auf die  $\text{StO}_2$  bei Patienten in der Frühphase eines MODS kann in dieser Studie dennoch nicht gezeigt werden.

Im Rahmen der Subgruppenanalyse erreichen Frauen im Vergleich zu Männern tendenziell höhere  $\text{StO}_2$ -Werte. Dagegen beschreiben sowohl Kyle et al., 2012, als auch Lee et al., 2015, in ihren Studien an gesunden Probanden signifikant bessere Werte der Gewebesauerstoffsättigung bei Männern. In einer Arbeit von Rokuss hinsichtlich dem Monitoring bei kritisch

kranken Patienten kann kein Unterschied der  $\text{StO}_2$ -Werte zwischen Frauen und Männern festgestellt werden [Rokuss, 2009]. In allen genannten Studien erfolgt die  $\text{StO}_2$ -Messung am Thenar, sodass ein Einfluss des Messortes auf die Studienergebnisse ausgeschlossen werden kann.

Die vorliegenden Ergebnisse sprechen nicht dafür, dass die Gabe der im Rahmen der MODIFY-Studie verabreichten Prüfsubstanz Ivabradin einen Einfluss auf die Gewebesauerstoffsättigung ausüben würde. Es werden bei Patienten der Ivabradin-Gruppe, verglichen mit denen der Kontrollgruppe, tendenziell schlechtere  $\text{StO}_2$ -Werte gemessen. Vor Therapiebeginn werden jedoch bereits mehr Patienten mit  $\text{StO}_2$ -Baseline  $<75\%$  der Ivabradin-Gruppe zugewiesen, sodass hier eine ungünstigere Ausgangslage angenommen werden kann. In der Literatur findet sich eine kleine Studie an drei Patienten mit septisch bedingtem MODS, die beschreibt, dass die Gabe von Ivabradin bei diesen Patienten eine Reduktion der Herzfrequenz bewirkt und die Hämodynamik verbessert. Parallel hierzu kann ein Anstieg der zentral-venösen Sauerstoffsättigung und ein Abfall des Serum-Laktatspiegels im Verlauf von 18 Stunden nach Ivabradin-Gabe beobachtet werden [De Santis et al., 2014].

$\text{StO}_2$ , gemessen mittels Nahinfrarotspektroskopie am Thenar, steigt im Gesamtkollektiv der MODS-Patienten signifikant an den beiden folgenden Studientagen an (Baseline:  $82 \pm 11\%$ , Tag 2:  $86 \pm 9\%$ ). Dies könnte somit bereits auf eine klinische Besserung der Patienten nach Behandlungsbeginn hindeuten. In einer von Payen et al. veröffentlichten Studie 2009 werden 43 Patienten mit septischem Schock untersucht. Auch hier wird eine schrittweise Besserung der  $\text{StO}_2$ -Werte innerhalb von drei Tagen beobachtet ( $\text{StO}_2$ -Baseline  $82 (75-88)\%$ , Tag 3:  $88 (80-92)\%$ ). McKinley et al. beschreiben bei Patienten mit traumatischem Schock eine signifikante Besserung von  $\text{StO}_2$  bereits innerhalb von 36 Stunden nach Therapiebeginn [McKinley et al., 2000].

## **5.2 Korrelation der Gewebesauerstoffsättigung mit bekannten Hypoxie-Indikatoren**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll auch analysiert werden, ob  $\text{StO}_2$  mit der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung ( $\text{SpO}_2$ ) sowie den invasiv-messbaren Parametern der arteriellen Blutgasanalyse, der zentral-venösen Sauerstoffsättigung ( $\text{ScvO}_2$ ) und dem Serum-Laktatspiegel korreliert.

Sowohl die Pulsoxymetrie zur Erhebung von  $\text{SpO}_2$  als auch die Blutgasanalyse zur Ermittlung

von  $\text{SaO}_2$ ,  $\text{ScvO}_2$ , pH-Wert und Laktat gehören weltweit zur routinemäßigen Diagnostik auf Intensivstationen. Im Gegensatz dazu findet die Messung der Gewebesauerstoffsättigung bisher nur sporadisch Anwendung. Besonders die zentral-venöse Sauerstoffsättigung und der Serum-Laktatspiegel eignen sich zur Aufdeckung einer Sauerstoff-Imbalance [Lichtenstern et al., 2012; Ducrocq et al., 2013]. Nachteile der invasiven Sauerstoffmessung, wie z.B. ein erhöhtes Infektionsrisiko, Zeitverzögerung bis zur Einleitung einer adäquaten Therapie sowie ein nicht unerheblicher Kostenfaktor, schränken die Anwendung in einigen Bereichen jedoch ein. Trotz einer recht großen Anfälligkeit für Störfaktoren ist die Pulsoxymetrie im klinischen Alltag bisher am weitesten zur Überwachung des kardiopulmonalen Status verbreitet, nicht nur auf Intensivstationen, sondern bereits präklinisch im Rettungsdienst, in der Notaufnahme, auf Normalstation und auch zur Überwachung im OP. Ein Grund dafür liegt vor allem in der schnellen und nicht-invasiven Verfügbarkeit sowie der einfachen Handhabung [Bösch und Criée, 2013].

Dass die Gewebesauerstoffsättigung das Potential zur Erkennung einer inadäquaten Sauerstoffversorgung im Bereich der Mikrozirkulation peripherer Organe aufzeigt, bestätigen dennoch eine Reihe von Studien, u.a. an kritisch Kranken [Creteur, 2008], Sepsis-Patienten [Skarda et al., 2007; Doerschug et al., 2007] und Patienten mit traumatischem Schock [Moore et al., 2007]. Ebenso beschreiben einige Arbeiten, dass  $\text{StO}_2$  als Parameter zur Identifizierung von Patienten mit schwerem Schock verwendet werden kann [Crookes et al., 2005; Creteur et al., 2007; Mulier et al., 2008; Payen et al., 2009; Shapiro et al., 2011]. Aus der Studie von Norzan et al., 2012, geht hervor, dass ein  $\text{StO}_2$ -Wert  $<75\%$  als Indikator für eine Minderperfusion und Dehydratation bei Kindern geeignet ist. Dommann beobachtet 2015, dass ein Abfall der Gewebesauerstoffsättigung als Hinweis einer gestörten Mikroperfusion zeitlich einem Anstieg des Laktatwertes sowie des Basendefizits vorausgeht. Auch ein Nachhängen wird nicht beschrieben; allein der Verlauf von  $\text{StO}_2$  bildet die Wirksamkeit der initiierten Therapie mit Besserung der Sauerstoffversorgung zeitnah ab [Dommann, 2015].

Bei Betrachtung der Hypoxie-Indikatoren fallen in der vorliegenden Arbeit nahezu gleichbleibende Werte von  $\text{SaO}_2$ ,  $\text{ScvO}_2$  und  $\text{SpO}_2$  im Studienverlauf trotz intensivmedizinischer Therapie auf. Die Möglichkeit zur Beurteilung einer klinischen Besserung der Patienten anhand der genannten Parameter kann demnach nicht bestätigt werden. Grenzen sind dieser Aussage jedoch dadurch gesetzt, dass die Werte ausschließlich einmal täglich erfasst und eine Rhythmik im Tagesverlauf nicht einbezogen wird. Wie in dieser Arbeit finden sich auch in der von Payen et al. veröffentlichten Studie 2009 an Patienten mit septischem Schock in den ersten drei

Tagen stets  $\text{SpO}_2$ -Werte von durchschnittlich 99% ohne direkten Bezug zum klinischen Zustand. Hinsichtlich der Laktatwerte wird in der zitierten Studie ein ähnlicher Verlauf wie in der vorliegenden Arbeit beobachtet. Bei auffallend weiten 95%-Konfidenzintervallen bleibt der Serum-Laktatspiegel stets über dem Normbereich von 2,2 mmol/l ohne relevante Veränderung im Verlauf der drei Studientage. Bei einem anhaltenden Sauerstoffdefizit wechselt der Metabolismus von aerob zu anaerob, gefolgt von systemischer Akkumulation anaerober Stoffwechselprodukte wie u.a. Laktat. Nach einer Kreislaufstabilisierung zeigen Patienten häufig rasch wieder normalisierte Vitalparameter auf, während ein anhaltend erhöhter Laktatspiegel auf eine fortbestehende Gewebehypoxie und die Notwendigkeit weiterer stabilisierender Therapiemaßnahmen hindeutet [Bauer, 2016].

Hinsichtlich der Korrelation der Gewebesauerstoffsättigung mit den bereits bekannten Hypoxie-Indikatoren können folgende Ergebnisse erhoben werden:

$\text{StO}_2$  korreliert schwach positiv mit  $\text{SpO}_2$  ( $r=0,429$ ,  $p=0,001$ ). Dagegen kann in einer Reihe anderer Studien kein signifikanter Zusammenhang zwischen  $\text{StO}_2$  und  $\text{SpO}_2$  aufgezeigt werden [Crawford et al., 2007; Payen et al., 2009; Leone et al., 2009].

In Bezug auf die arterielle Sauerstoffsättigung ( $\text{SaO}_2$ ) ergibt sich ebenso eine schwach positive Korrelation ( $r=0,322$ ,  $p=0,012$ ), die auch von Crawford et al., 2007, beschrieben wird. Die Arbeitsgruppe um Li et al. untersucht in ihrer Studie Patienten mit septischem Schock und kann ebenfalls eine gute Korrelation von  $\text{SaO}_2$  und  $\text{StO}_2$  beobachten ( $r=0,501$ ,  $p=0,011$ ) [Li et al., 2015].

Studien zur zentral-venösen Sauerstoffsättigung ( $\text{ScvO}_2$ ) kommen zum Teil zu sehr unterschiedlichen Aussagen. In der vorliegenden Arbeit korreliert  $\text{StO}_2$ , gemessen am Thenar, signifikant positiv mit  $\text{ScvO}_2$  ( $r=0,606$ ,  $p<0,001$ ). Mancini et al. stellen in ihrer Studie aus dem Jahr 1994 an gesunden Probanden eine starke Korrelation mit  $r=0,92$  zwischen den genannten Parametern fest. Ähnliche Ergebnisse mit  $r=0,86$  [Crawford et al., 2007] und  $r=0,76$  [Crawford et al., 2008] finden sich auch in Arbeiten um Crawford et al. bei kritisch kranken Patienten in der Notaufnahme. Ebenso wird ein positiver Zusammenhang zwischen  $\text{StO}_2$  und  $\text{ScvO}_2$  bei einer Reihe von Studien an Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock beschrieben: Mesquida et al. untersuchen im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie 40 Intensivpatienten in der Frühphase der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks und bestätigen eine Korrelation zwischen  $\text{StO}_2$ , gemessen am Thenar, und  $\text{ScvO}_2$  ( $r=0,39$ ,  $p=0,017$ ) [Mesquida et al., 2009]. Auch in der Studie von Napoli et. al an 40 Sepsispatienten korreliert

StO<sub>2</sub> signifikant positiv mit ScvO<sub>2</sub> [Napoli et al., 2010].

Neben der Messung der Gewebesauerstoffsättigung am Thenar finden sich in der Literatur einige Untersuchungen auch im Bereich des Musculus masseter. Dabei können ebenfalls positive Korrelationen mit ScvO<sub>2</sub> ( $r=0,65$ ,  $p<0,01$ ) bei Sepsispatienten beobachtet werden [Nardi et al., 2010]. Colin et. al untersuchen in ihrer Studie den Zusammenhang zwischen StO<sub>2</sub> und ScvO<sub>2</sub> an 38 Intensivpatienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock und variieren den StO<sub>2</sub>-Messbereich zwischen Thenar, Musculus masseter und Musculus deltoideus. Dabei scheint die Masseter-StO<sub>2</sub> am besten mit ScvO<sub>2</sub> zu korrelieren [Colin et al., 2012]. Lichtenstern et al., 2012, analysieren bei Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock die cerebrale Gewebesauerstoffsättigung, gemessen frontal mittels NIRS, und bestätigen eine signifikante Korrelation mit ScvO<sub>2</sub>. Auch Li et al. weichen vom üblichen Messpunkt am Thenar ab und platzieren den StO<sub>2</sub>-Sensor entlang des Musculus sternocleidomastoideus in unmittelbarer Nähe zur Vena jugularis interna. An 25 Schock-Patienten kann auch hier eine signifikant positive Korrelation mit ScvO<sub>2</sub> festgestellt werden ( $r=0,843$ ,  $p<0,001$ ) [Li et al., 2015].

Einige Studien an kritisch Kranken [Rokuss, 2009] und Sepsispatienten [Permpikul und Cheranakhorn, 2014] beschreiben dagegen lediglich sehr schwache Zusammenhänge zwischen StO<sub>2</sub> und ScvO<sub>2</sub>. In einer Reihe von Studien besteht keine signifikante Korrelation zwischen den genannten Parametern [Lima et al., 2009; Payen et al., 2009; Leone et al., 2009; Dommann, 2015].

Dass ScvO<sub>2</sub> als guter Prognoseparameter hinsichtlich der Letalität schwerkranker Patienten fungiert, bestätigen viele Arbeiten [Rady et al., 1996; Bracht et al., 2007; Ait-Oufella et al., 2012; Ducrocq et al., 2013]. Zudem wird ScvO<sub>2</sub> in einigen Therapiealgorithmen wie z.B. der Early Goal-Directed Therapy (EGDT) eingesetzt. Hier könnte die StO<sub>2</sub> eventuell anstelle der ScvO<sub>2</sub> verwendet werden. Dazu bedarf es jedoch weiteren Überprüfungen in klinischen Studien. Jones et. al zeigen in ihrer Studie an 300 Patienten mit schwerer Sepsis, dass die Laktat-Clearance der ScvO<sub>2</sub> nicht unterlegen ist und als sichere und effiziente Alternative zur invasiven ScvO<sub>2</sub>-Messung angesehen werden kann [Jones et al., 2010]. Der Nachweis einer guten Korrelation von weniger-invasiven Parametern mit ScvO<sub>2</sub> könnte auf diese Weise wertvolle Zeit bis zur Therapieeinleitung sparen und zudem Komplikationsraten reduzieren.

Bei Betrachtung der Ergebnisse in Bezug auf den arteriellen pH-Wert ergibt sich eine schwach positive Korrelation mit StO<sub>2</sub> ( $r=0,406$ ,  $p=0,001$ ). In der Beobachtungsstudie von Crawford et al. an 500 kritisch kranken Patienten in der Notfallambulanz kann dagegen kein Zusammenhang zwischen StO<sub>2</sub> und dem pH-Wert beobachtet werden ( $r=-0,002$ ,  $p=0,976$ ) [Crawford et al.,

2007]. Patienten weisen im Rahmen des Schockgeschehens eine verminderte periphere Durchblutung auf um die Sauerstoffversorgung lebenswichtiger Organe sicherzustellen. Die folglich auftretende Gewebhypoxie bedingt ein Absinken sowohl der  $StO_2$  als auch des pH-Wertes. Somit würde man wie in der vorliegenden Arbeit eine positive Korrelation zwischen  $StO_2$  und dem pH-Wert erwarten. Crawford et. al untersuchen dagegen Patienten in der Notaufnahme. Die bei Schmerzen häufig auftretende Hyperventilation der Patienten führt zum Absinken des  $pCO_2$  und zum Anstieg des pH-Wertes, wohingegen der ineffektive Gasaustausch in einer Hypoxie sowie dem  $StO_2$ -Abfall mündet. Erst nach Einleitung einer adäquaten Schmerztherapie und Beatmung würde man ähnliche Korrelationen erwarten.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen vieler anderer Studien kann auch in der vorliegenden Arbeit eine signifikant negative Korrelation zwischen  $StO_2$  und dem Serum-Laktat Spiegel festgestellt werden ( $r=-0,441$ ,  $p<0,001$ ). Dieser Zusammenhang wurde in der Vergangenheit sowohl bei Sepsis-Patienten [Leone et al., 2009; Ait-Oufella et al., 2012; Leichtle et al., 2013], als auch bei Patienten mit traumatischem Schock [McKinley et al., 2000; Moore et al., 2007] oder im Rahmen einer Bypass-OP [Putnam et al., 2007] beschrieben. In einer prospektiven Beobachtungsstudie von Lima et al., 2009, werden 22 kritisch kranke Patienten untersucht. Dabei zeigt sich keine Differenz der Baseline-Laktatwerte nach Aufteilung in die Gruppen  $StO_2 <70\%$  vs.  $\geq 70\%$ , doch findet sich eine langsamere Erholung der Laktatwerte in der Gruppe mit  $StO_2 <70\%$ . Weitere Studien können dagegen keine signifikante Korrelation zwischen  $StO_2$  und Laktat bestätigen [Crawford et al., 2007; Mulier et al., 2008; Dommann, 2015].

Trotz zahlreicher Einschränkungen ist das Serum-Laktat ein weit verbreiteter Parameter zur Erfassung einer anaeroben Stoffwechsellage. Den Nutzen von Laktat sowohl als Verlaufparameter zur Kontrolle des Therapieerfolges als auch zur Prognoseeinschätzung können eine Reihe von Studien belegen [Moore et al., 2007; Payen et al., 2009; Shapiro et al., 2011; Ait-Oufella et al., 2012; Vorwerk und Coats, 2012; Ducrocq et al., 2013]. Die vorliegenden eigenen Ergebnisse würden es rechtfertigen, im Rahmen einer prospektiven Studie zu überprüfen, ob  $StO_2$  diesbezüglich dem Laktat gleichwertig ist.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass bei Patienten in der Frühphase eines MODS die nicht-invasiv bestimmte Gewebesauerstoffsättigung ( $StO_2$ ) mit bekannten Hypoxie-Indikatoren ( $SpO_2$ ,  $SaO_2$ ,  $ScvO_2$ , pH-Wert, Serum-Laktat) korreliert. Somit scheint die  $StO_2$ -Messung eine potente Methode im intensivmedizinischen Setting und klinischen Monitoring bei Patienten mit MODS/Schock zu sein.

### **5.3 Korrelation der Gewebesauerstoffsättigung mit dem APACHE II-Score**

Klinische Scores können bei der Diagnosestellung, Einteilung in Schweregrade und Verlaufsbeurteilung von Erkrankungen hilfreich sein und finden aus diesem Grund regelhafte Anwendung im klinischen Alltag. Dazu zählt auch der APACHE II-Score zur Beurteilung von kritisch kranken Patienten, der routinemäßig auf vielen Intensivstationen eingesetzt wird (siehe 1.1.3.). In der vorliegenden Studie kann eine Besserung des APACHE II im Verlauf beobachtet werden, was aufgrund der intensiv-medizinischen Behandlung zu erwarten war. Bei Patienten, die vor Ende des Messzeitraumes (vor Tag 4) versterben, werden die zuletzt gemessenen Werte fortgeführt (last observation carried forward) mit dem Ziel, die Fallzahl nicht zu drastisch minimieren zu müssen und die Bias so gering wie möglich zu halten. Dennoch kann die gewählte statistische Methode zu verfälschten Ergebnissen führen.

Zwischen den Therapiegruppen ergeben sich keine Unterschiede hinsichtlich des APACHE II-Scores. Bei Betrachtung in Bezug auf das Alter weisen Patienten <70 Jahre jedoch tendenziell bessere Score-Werte auf verglichen mit der Gruppe  $\geq 70$  Jahre. Da in die Berechnung des APACHE II-Scores sowohl das Alter als auch Vorerkrankungen der Patienten einfließen, weisen ältere Patienten bei gleichem klinischen Zustand demnach bereits definitionsgemäß einen höheren Punktwert auf. Zudem verfügen jüngere Patienten in der Regel über ein größeres Potential an Ressourcen und erholen sich im Allgemeinen rascher.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll auch untersucht werden, inwiefern  $\text{StO}_2$  mit dem APACHE II-Score als Ausdruck des Schweregrades eines MODS korreliert. Dabei findet sich nur ein schwach negativer Zusammenhang ( $r = -0,163$  bis  $-0,291$ ) ohne Erreichen des Signifikanzniveaus, d.h. niedrige  $\text{StO}_2$ -Werte gehen tendenziell mit einer erhöhten Score-Punktzahl des APACHE II einher. Auch in der Studie von Mulier et al., 2008, kann keine signifikante Korrelation zwischen  $\text{StO}_2$  und dem APACHE II-Score bei Patienten mit schwerer Sepsis festgestellt werden.

Bei Aufteilung der Patienten hinsichtlich  $\text{StO}_2$  zeigen sich in der vorliegenden Arbeit tendenziell bessere APACHE II-Werte in der Gruppe der Patienten mit einem  $\text{StO}_2$ -Ausgangswert  $\geq 75\%$  im Vergleich zu  $< 75\%$ . Diese Erkenntnis wird auch in anderen Studien belegt [Crawford et al., 2008; Lima et al., 2009]. Die vorliegende Untersuchung lässt tendenziell einen Zusammenhang zwischen  $\text{StO}_2$  und dem APACHE II-Score erkennen und bietet Hinweise auf den möglichen Nutzen von  $\text{StO}_2$  zur Einschätzung des Schweregrades eines MODS sowie dessen Verlaufsbeurteilung.

#### **5.4 Prognostische Relevanz der Gewebesauerstoffsättigung**

Primäres Ziel dieser Arbeit ist es zu analysieren, ob die Gewebesauerstoffsättigung prognostische Relevanz bei Patienten in der Frühphase eines MODS hinsichtlich der Sterblichkeit und der Notwendigkeit zur Beatmung oder dem Einsatz eines akuten Nierenersatzverfahrens aufzeigt.

Die erhobenen Ergebnisse lassen für  $\text{StO}_2$  eine prognostische Aussagekraft in Bezug auf die Vorhersage der 28-Tage- als auch 6-Monate-Letalität erkennen. Ein Anstieg der Gewebesauerstoffsättigung zu Studienbeginn um 1% reduziert das 28-Tage-Letalitätsrisiko signifikant um 6,7% ( $p=0,034$ ), das 6-Monate-Letalitätsrisiko um 5% ( $p=0,106$ ). Bei Betrachtung der ROC-Kurven ergibt sich für den  $\text{StO}_2$ -Ausgangswert (Baseline) eine relativ geringe AUC, sowohl in Bezug auf die 28-Tage-Letalität ( $\text{AUC}=0,647$ ,  $\text{CI}_{95\%}$ : 0,508-0,786) als auch die 6-Monate-Letalität ( $\text{AUC}=0,611$ ,  $\text{CI}_{95\%}$ : 0,467-0,755). Zudem liegen die unteren Grenzen der 95%-Konfidenzintervalle nah an dem Wert 0,5 als der zu erwartenden Trefferwahrscheinlichkeit eines Zufallsprozesses. Klinisch von größerem Interesse ist die Beobachtung, dass Patienten mit  $\text{StO}_2$ -Baseline  $<75\%$  eine signifikant erhöhte 28-Tage-Letalität aufweisen im Vergleich zur Gruppe der Patienten mit  $\text{StO}_2 \geq 75\%$  (88,9% vs. 47,1%,  $p=0,020$ ; Odds Ratio=9,0,  $p=0,045$ ). Die 6-Monate-Letalität ist dagegen nur tendenziell erhöht (88,9% vs. 58,8%,  $p=0,084$ ; Odds Ratio=5,6,  $p=0,117$ ). Die Gewebesauerstoffsättigung kann demnach im untersuchten Patientenkollektiv als prognostischer Marker hinsichtlich der Letalität angesehen werden.

Diese Hypothese wird bereits in einigen Studien untersucht, zum Teil mit unterschiedlichen Ergebnissen. Die Arbeitsgruppe um Ait-Oufella findet in ihrer Studie an 52 Patienten mit septischem Schock signifikant niedrigere  $\text{StO}_2$ -Werte bei denjenigen, die nach 14 Tagen verstorben sind [Ait-Oufella et al., 2012]. Zur gleichen Aussage kommen auch Leone et al., jedoch im Hinblick auf die 28-Tage-Letalität [Leone et al., 2009]. Eine Reihe weiterer Studien bestätigt den Nutzen von  $\text{StO}_2$  als Prognoseparameter hinsichtlich der Entwicklung eines MODS sowie der 28-Tage-Letalität bei Traumapatienten [Beilman et al., 2006; Cohn et al., 2007; Moore et al., 2007; Beilman et al., 2009; Nicks et al., 2015]. Dabei können in Bezug auf das Letalitätsrisiko tendenziell höhere AUC-Werte erhoben werden, verglichen mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit (Beilman et al., 2006: 0,696; Cohn et al., 2007: 0,724; Moore et al., 2007: 0,720). Auch Studien an kritisch kranken Patienten in der Notfallambulanz [Crawford et al., 2007] oder nach Aufnahme auf eine Intensivstation [Lima et al., 2009; Iyegha et al., 2014] weisen nach, dass eine niedrige Gewebesauerstoffsättigung mit einer erhöhten

Letalitätsrate assoziiert ist. Im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie von Colin et al. an 38 Patienten mit schwerer Sepsis wird die prognostische Aussagekraft von  $StO_2$  hinsichtlich der 28-Tage-Letalität untersucht. Dabei wird  $StO_2$ , gemessen am Thenar, in seiner Möglichkeit zur Prädiktion der Mortalität geringer eingestuft im Vergleich zu Messungen am Masseter oder Deltoid (AUC: Thenar 0,66 (0,46-0,86) vs. Masseter 0,87 (0,75-0,98) vs. Deltoid 0,88 (0,77-0,98)) [Colin et al., 2012]. Die Arbeitsgruppe um Vorwerk und Coats analysiert die Gewebesauerstoffsättigung bei Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock in der Notaufnahme.  $StO_2$ -Baselinewerte allein sind hier nicht geeignet die 30-Tage-Letalität zu prognostizieren, jedoch gehen anhaltend niedrige  $StO_2$ -Werte (<75%) mit einem zweifach erhöhten Letalitätsrisiko einher [Vorwerk und Coats, 2012]. Neben der Mehrzahl von Studien an Sepsis- und Traumapatienten existieren auch Arbeiten an Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, u.a. von Hogan et al., 2005. In dieser Studie sind niedrige  $StO_2$ -Werte ebenfalls mit einem signifikant schlechteren klinischen Verlauf sowie einer erhöhten 6-Monate-Letalität assoziiert [Hogan et al., 2005]. Sagraves et al. untersuchen die prähospitale Anwendung des  $StO_2$ -Monitors und beschreiben ein dreifach erhöhtes Sterberisiko bei Abfall des  $StO_2$ -Wertes um 10% [Sagraves et al., 2009].

Die oben genannten Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen unterstützen die Beobachtungen der vorliegenden Arbeit. Allerdings finden sich in der Literatur auch Studien, die einer prognostischen Aussagekraft von  $StO_2$  unter Ruhebedingungen in Bezug auf die Letalität widersprechen. Sowohl Payen et al., 2009, als auch Shapiro et al., 2011, stellen in ihren Studien an Patienten mit septischem Schock keine signifikant verschiedenen Werte der  $StO_2$ -Baseline nach Aufteilung hinsichtlich der Letalität fest. Zum gleichen Ergebnis kommen auch Goulet et al. in einer prospektiven Arbeit an 98 Sepsis-Patienten in der Notaufnahme [Goulet et al., 2014]. In einer von Furmaga et al. veröffentlichten Studie an Patienten mit hämorrhagischem Schock zeigen sich ebenfalls keine signifikant divergierenden  $StO_2$ -Werte bei Patienten, die im Verlauf ein MODS entwickeln oder noch im Krankenhaus versterben (AUC=0,54) [Furmaga et al., 2015].

Es wird demnach weiterer Studien und Untersuchungen mit größeren Fallzahlen bedürfen, um den prognostischen Nutzen der Gewebesauerstoffsättigung hinsichtlich der Letalität zu klären. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen für  $StO_2$  jedoch durchaus eine Aussagekraft bezüglich des klinischen Verlaufes bei Patienten in der Frühphase eines MODS erkennen.

Neben der prognostischen Relevanz hinsichtlich der Letalität wird in dieser Studie auch die Aussagekraft von  $StO_2$  in Bezug auf die Notwendigkeit zur Beatmung und Nierenersatztherapie

analysiert. Eine Vorhersagekraft von  $StO_2$  kann diesbezüglich anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht gefunden werden. Eine mögliche Erklärung dafür kann in den unterschiedlichen Fallzahlen der Subgruppen liegen. Bei einer Beatmungshäufigkeit von 93,3% der Studienteilnehmer ist eine verlässliche statistische Auswertung dieser Fragestellung nicht durchführbar und die Betrachtungen werden deshalb auf eine deskriptive Auswertung beschränkt. Zudem lässt sich aus den erhobenen Daten nicht erkennen, in welchem Anteil es zu einer vorübergehenden oder aber dauerhaften Beatmungspflicht kommt. Aufgrund der kleinen Kohorte wären Aussagen hierzu nicht repräsentativ.

Hinsichtlich der Dialysepflicht zeigt sich keine signifikante Differenz zwischen den Gruppen  $StO_2$ -Baseline  $<75\%$  vs.  $\geq 75\%$  (44,4% vs. 39,2%,  $p=0,768$ ). Auch bei Betrachtung der ROC-Kurve kann eine Eignung von  $StO_2$  als prognostischer Marker zur Vorhersage einer notwendigen Nierenersatztherapie nicht festgestellt werden (AUC=0,518,  $CI_{95\%}$ : 0,362-0,647;  $p=0,815$ ). Vergleichende Studien mit ähnlichen Ansätzen stehen bislang in der Literatur nicht zur Verfügung.

#### $StO_2$ und Therapie

Die Gewebesauerstoffsättigung weist in der vorliegenden Arbeit auch ungeachtet von der Therapie eine prognostische Relevanz hinsichtlich des klinischen Verlaufes der Patienten auf. Es finden sich in beiden Behandlungsgruppen tendenziell höhere Letalitätsraten und kürzere mediane Überlebenszeiten bei Patienten mit einer  $StO_2$ -Baseline  $<75\%$  im Vergleich zu  $\geq 75\%$ . Aus den Kaplan-Meier-Kurven geht hervor, dass im untersuchten Datensatz die Probanden der Ivabradin-Gruppe eine kürzere mediane Überlebenszeit, verglichen mit der Kontrollgruppe, aufzeigen (17 Tage vs. 30 Tage). Jedoch wird bei Studienbeginn auch eine größere Anzahl an Patienten mit  $StO_2$ -Baseline  $<75\%$  der Ivabradin-Gruppe zugewiesen. Aufgrund dessen kann mit Hilfe der statistischen Methoden nicht differenziert werden, ob die Therapie mit Ivabradin zu einem ungünstigeren klinischen Verlauf der Patienten führt oder ob die schlechtere Ausgangslage (fortgeschrittenes Stadium der Perfusionsstörung, niedrigere Werte der  $StO_2$ -Baseline) entscheidend hierfür ist. In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu erwähnen, dass im Gesamtkollektiv der MODIFY-Studie kein Anhalt für eine möglicherweise negative Beeinflussung des klinischen Verlaufs durch Ivabradin gewonnen wurde.

#### $StO_2$ und Typ des MODS

Die prognostische Relevanz der Gewebesauerstoffsättigung ist in der vorliegenden Untersuchung nicht vom Typ, d.h. der Genese des Multiorgan-dysfunktionssyndroms abhängig. Sowohl beim septisch als auch beim koronar bedingten MODS ergeben sich signifikant kürzere

mediane Überlebenszeiten bei Patienten mit  $\text{StO}_2$ -Baseline  $<75\%$  im Vergleich zu  $\geq 75\%$ .

Bezogen auf die Studiendauer von 180 Tagen zeigen Patienten mit septisch bedingtem MODS (sMODS) eine mediane Überlebenszeit von 17 Tagen, Patienten mit koronarem MODS (kMODS) dagegen 34 Tage. Ob dieser Unterschied auf die tendenziell schlechteren  $\text{StO}_2$ -Werte bei Patienten mit sMODS zurückzuführen ist, lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht beantworten. Es könnte jedoch die Hypothese aufgestellt werden, dass Patienten im septischen Schock, bei denen sich eine zunehmende Störung der Mikrozirkulation entwickelt, bei ausbleibender Besserung der  $\text{StO}_2$ -Werte einen schlechteren klinischen Verlauf zu erwarten haben verglichen mit Patienten mit koronar bedingtem MODS.

### StO<sub>2</sub> und Patientenalter

Bei der Zusammenschau der Daten wird ebenfalls deutlich, dass das Patientenalter die prognostische Aussagekraft der Gewebesauerstoffsättigung in der Frühphase des MODS nicht nennenswert beeinflusst. Sowohl in der Studiengruppe  $<70$  Jahre als auch  $\geq 70$  Jahre zeigen sich kürzere mediane Überlebenszeiten bei Patienten mit  $\text{StO}_2$ -Baseline  $<75\%$  im Vergleich zu  $\geq 75\%$ . Auch die medianen Überlebenszeiten in den beiden Altersgruppen sind nahezu gleich ( $<70$  Jahre: 23 Tage;  $\geq 70$  Jahre: 21 Tage). Entgegen dieser Aussage sind in der Studie von Vorwerk und Coats zur Gewebesauerstoffsättigung bei Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock die Überlebenden signifikant jünger [Vorwerk und Coats, 2012].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Patienten-Subgruppen mit tendenziell niedrigeren  $\text{StO}_2$ -Werten (Ivabradin-Gruppe, septisch bedingtes MODS, Alter  $\geq 70$  Jahre) auch kürzere mediane Überlebenszeiten aufweisen, zum Teil mit deutlichen Unterschieden zur jeweiligen Vergleichsgruppe.

### StO<sub>2</sub> und APACHE II-Score

Ein weiterer Aspekt der Untersuchungen gilt dem Vergleich der prognostischen Aussagekraft von  $\text{StO}_2$  mit der des APACHE II-Scores bei Studieneinschluss. Bei Betrachtung der ROC-Kurve zeigen sich ähnliche Stärken der Aussagekraft niedriger  $\text{StO}_2$ -Werte und hoher Score-Punktzahl des APACHE II bezüglich des Eintreffens der 28-Tage-Letalität bei Patienten in der Frühphase eines MODS (AUC:  $\text{StO}_2$ : 0,647,  $\text{CI}_{95\%}$ : 0,508-0,786;  $p=0,051$ ; APACHE II: 0,673,  $\text{CI}_{95\%}$ : 0,536-0,810;  $p=0,022$ ). Ähnliche Ergebnisse lassen sich auch im Hinblick auf die 6-Monate-Letalität sowie die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie erkennen. Die Untersuchungen bestätigen demnach den prognostischen Nutzen sowohl von  $\text{StO}_2$  als auch des APACHE II-Scores hinsichtlich der Verlaufsbeurteilung und Prognoseevaluierung bei MODS-Patienten.

Die Eignung des APACHE II-Scores zur Vorhersage des klinischen Verlaufes kritisch kranker Patienten belegen eine Vielzahl weiterer Studien. Untersuchungen an 531 Intensivpatienten können hinsichtlich der Krankenhausletalität für den APACHE II-Score eine AUC von 0,859 ermitteln [von Bierbrauer et al., 1998]. Die Arbeitsgruppe um Nguyen et. al beschreibt in ihrer Studie an 246 Patienten mit schwerer Sepsis für den APACHE II-Score eine AUC von 0,73 in Bezug auf die Prädiktion der Krankenhausmortalität [Nguyen et al., 2008], Olsson und Lind in einer Studie an kritisch kranken Patienten eine AUC von 0,901 [Olsson und Lind, 2003].

## **5.5 Limitationen und Methodenkritik**

### **5.5.1 Studiendesign der MODIFY-Studie**

In der vorliegenden Dissertation werden Daten der MODIFY-Studie [Nuding et al., 2011] zur Gewebesauerstoffsättigung ausgewertet. Dabei handelt es sich um eine prospektive, zweiarmige, nicht-verblindete, randomisierte, kontrollierte Phase-II-Studie.

Die Einteilung der Patienten in eine Ivabradin- und eine Kontrollgruppe erfolgt zentral mittels Online-Randomisierung durch das Koordinierungszentrum für klinische Studien Halle (KKS). Die Randomisierung als eines der wichtigsten Kriterien einer klinischen Studie ist erfolgreich, was an der nahezu identischen Verteilung der patientenbezogenen Merkmale und Risikoprofile ersichtlich wird. Die Ivabradin-Gruppe erhält im Vergleich zur Kontrollgruppe zusätzlich zur leitliniengerechten Standardtherapie das Prüfmedikament Ivabradin (Procoralan®). Es wird jedoch nicht gegen ein Placebo getestet. Somit sind sowohl Patient als auch Prüfarzt, Untersucher, Pflegekräfte, Dokumentationsassistenten und Auswerter der Studie nicht verblindet. Mögliche Bias, die durch intensivere medizinische Betreuung und Untersuchung, engmaschigere Überwachung und subjektive Einflüsse bei der statistischen Datenauswertung entstehen, können deshalb nicht ausgeschlossen werden.

Durchgeführt wird die Interventionsstudie ausschließlich an Patienten der Internistischen Intensivstation der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Halle (Saale). Im Gegensatz zu multizentrischen Studien besteht hier zum einen das Risiko, aufgrund der geringeren Probandenzahl tatsächlich vorhandene Therapieunterschiede sowie weitere Hypothesen nicht beweisen zu können. Zum anderen können die Ergebnisse aufgrund der relativen Homogenität der Studienpopulation nur bedingt auf die Gesamtheit der MODS-Patienten übertragen werden. Auf der einen Seite steht dabei das Universitätsklinikum als

Zentrum der Maximalversorgung. Hier werden üblicherweise eher schwerer erkrankte Patienten versorgt im Vergleich zu kleineren Kliniken. Zudem wird die Studiengruppe hinsichtlich des medizinischen Fachgebiets eingeschränkt. Neben der internistischen Intensivstation (ITS) findet man Patienten mit einem MODS ebenso auf chirurgischen sowie anästhesiologischen Intensivstationen. Auch die relativ homogene Patientenbetreuung durch eine begrenzte Anzahl an Ärzten und Pflegekräften einer Klinik mindert das Potential der Übertragbarkeit der Studienergebnisse im Vergleich zu multizentrischen Studien. Wünschenswert wäre aufgrund dessen die Fortsetzung dieser Studie an mehreren Studienzentren, auch um ggf. lokal vorkommende Studieneinflüsse zu identifizieren.

### **5.5.2 Datenerhebung**

Die Diagnosestellung eines MODS gefolgt von der Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Erhebung der Basis- und Verlaufsdaten wird von verschiedenen Prüfärzten und Doktoranden durchgeführt. Variabilitäten in der Untersuchungsmethodik unterschiedlicher Ärzte können als mögliche Bias nicht ausgeschlossen werden. Zudem führt die Teilnahme an dieser Studie möglicherweise zu einer höheren Sensibilisierung der Ärzte und Pflegekräfte hinsichtlich der Erkennung eines MODS. Somit könnte bei diesen Patienten eine schnellere leitliniengerechte Therapie erfolgen im Vergleich zur Betreuung durch nicht sensibilisiertes Personal.

Als eines der Einschlusskriterien der MODIFY-Studie gilt ein MODS infolge koronarer oder nichtkoronarer, d.h. septischer Genese. Bei Patienten mit einem Verbrennungsschock oder auch polytraumatisierten Patienten entwickelt sich nicht selten im Verlauf ebenso ein MODS [Moore et al., 2007; Beilman et al., 2009]. Die Ausweitung der Untersuchungen zur Gewebesauerstoffsättigung auf andere MODS-Ursachen könnte durchaus Einfluss auf die Studienergebnisse zeigen und neue Erkenntnisse liefern.

Die Dauer der Studienteilnahme setzt sich zusammen aus vier Tagen Therapie (Tag 0: Baseline, Tag 1-4: Verlauf) sowie sechs Monaten Nachbeobachtung zur Analyse der 28-Tage- und 6-Monate-Letalität. Die genannten Beobachtungszeiträume wurden bewusst gewählt und im Prüfplan der MODIFY-Studie [Nuding et al., 2011] festgelegt, um die Ergebnisse mit anderen Studien vergleichen zu können.

Zudem wurde vor Studienbeginn auch die notwendige Fallzahl ermittelt. Bei einer Power von 60% und einer erwarteten Drop-out-Rate von 25% sollen 35 Patienten je Gruppe in die

MODIFY-Studie eingeschlossen werden. Leider kann nur von 60 der 70 Patienten des MODIFY-Kollektivs ein Baseline-Wert der Gewebesauerstoffsättigung ermittelt werden, vor allem aufgrund technischer Schwierigkeiten. Die geringere Fallzahl kann eine Erklärung für die häufig nur als Tendenz erkennbaren Ergebnisse ohne Erreichen des Signifikanzniveaus sein.

StO<sub>2</sub> wird mittels des InSpectra™ StO<sub>2</sub>-Systems über den genannten Behandlungszeitraum von vier Tagen gemessen. Aufgrund zwischenzeitlich notwendiger Diagnostik, wie z.B. MRT/CT, wird der StO<sub>2</sub>-Sensor bei einigen Patienten zwischenzeitlich entfernt. Die anschließende Neupositionierung vor der folgenden Messung kann als Fehlerquelle nicht ausgeschlossen werden.

Laut verschiedener Studien erfolgt die StO<sub>2</sub>-Messung am effektivsten im Bereich des Daumenballens, da hier neben gut durchbluteter Muskulatur der Fettgewebsanteil sowie auch die Ödemneigung sehr gering sind und somit Störeffekte minimal gehalten werden [Poeze, 2006; Payen et al., 2009; Colin et al., 2012]. Aufgrund dessen wird auch in dieser Studie der StO<sub>2</sub>-Sensor am Thenar platziert und von weniger üblichen Messpunkten (wie z.B. Knie, Musculus masseter, Musculus deltoideus) abgesehen.

Basierend auf Ergebnissen anderer Studien [Crookes et al., 2005; Cohn et al., 2007; Carlile et al., 2015] und Fachinformationen der Firma Hutchinson Technology Inc. (Minnesota, USA) wird als Normbereich ein StO<sub>2</sub>-Wert von 75-95% definiert. Abweichende StO<sub>2</sub>-Werte können ganz verschiedene Ursachen haben. Als mögliche Erklärungen für sehr niedrige StO<sub>2</sub>-Werte (<75%) gelten dabei Blutungen, Hypovolämie, ein kompensierter Schock mit peripherer Vasokonstriktion, kardiale oder pulmonale Dysfunktion, die Gabe von Vasopressoren sowie Vorerkrankungen mit Perfusionsstörungen. Auch ein Verbiegen/ Verkrampfen der Hand des Patienten kann ein Grund für auffallend niedrige StO<sub>2</sub>-Werte sein [Hutchinson Technology Inc., 2011]. Im Gegensatz dazu können verschiedene Faktoren ebenso zu sehr hohen StO<sub>2</sub>-Werten (>95%) führen. Dazu zählen u.a. die Gabe von Vasodilatoren, Störungen der zellulären Sauerstoffverwertung sowie eine systemische Vasodilatation und ein hohes Herzzeitvolumen bei schwerer Sepsis, neurogenem Schock oder portaler Hypertonie [Hutchinson Technology Inc., 2011; Lima et al., 2012].

In der Praxis wird die Gewebesauerstoffsättigung üblicherweise in die Gruppen <75% und ≥75% eingeteilt [Crookes et al., 2005; Anderson et al., 2007; Cohn et al., 2007; Mesquida et al., 2011; Carlile et al., 2015]. Einheitlich validierte Cut-off-Werte führen zu einer besseren Vergleichbarkeit verschiedener Studien. Dennoch weichen eine Reihe von Studien vom

genannten Cut-off-Wert ab und nutzen dagegen die Einteilung in  $\text{StO}_2 < 70\%$  vs.  $\geq 70\%$  [Lima et al., 2009; Beilman et al., 2009; Leichtle et al., 2013; Iyegha et al., 2014]. Der in dieser Arbeit verwendete Cut-off-Wert von 75% orientiert sich neben der Mehrzahl der Studien v.a. an den Herstellerangaben von Hutchinson Technology Inc. und hat sich im Rahmen der Analysen als praktisch erwiesen.

Neben der Gewebesauerstoffsättigung werden auch Daten hinsichtlich der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung sowie verschiedene Laborwerte ermittelt. Sowohl die dazu genutzten Pulsoxymeter als auch der Blutgasanalysator befinden sich auf der Internistischen Intensivstation im Routine-Einsatz, sodass alle Anwender mit den Geräten vertraut sind. Bedienungs- und Messfehler, die die üblichen Limitationen der Messmethodik überschreiten, sind dahingehend eher unwahrscheinlich.

### **5.5.3 Patientenkollektiv**

Im Rahmen der MODIFY-Studie werden über einen Zeitraum von 18 Monaten 70 Patienten der Internistischen Intensivstation des Universitätsklinikums Halle (Saale) mit neu aufgetretenem MODS rekrutiert. 60 der 70 Probanden erhalten eine Messung der Gewebesauerstoffsättigung zu Studienbeginn ( $\text{StO}_2$ -Baseline) und bilden damit das  $\text{StO}_2$ -Kollektiv als Datengrundlage für die vorliegenden Auswertungen. Der Größenumfang der Studie ( $N=60$ ) ist im Vergleich zu anderen Studien im mittleren Niveau einzuordnen.

Die Patienten beider Kollektive zeigen nahezu gleiche Verteilungen sowohl hinsichtlich Alter, Geschlecht und Komorbiditäten, als auch in Bezug auf den Typ des MODS. Aufgrund der Randomisierung zu Studienbeginn ist die Zuweisung zur Ivabradin- und Kontrollgruppe weitestgehend ausgeglichen (31 vs. 29 Probanden). In den anderen, anhand klinischer Parameter eingeteilten Subgruppen sind die Fallzahlen dagegen teilweise sehr eingeschränkt. Zum einen überwiegt die Gruppe  $< 70$  Jahre im Vergleich zu  $\geq 70$  Jahre deutlich (37 vs. 23 Probanden). Zum anderen werden mehr Patienten mit septischem MODS als koronarem MODS in die Studie eingeschlossen (45 vs. 15 Probanden).

Aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes versterben einige Patienten bereits in den ersten Tagen nach Studieneinschluss. Um einen Bias durch den Wegfall der Werte der verstorbenen Patienten im Zeitverlauf zu minimieren, werden bei den genannten Patienten im Rahmen der statistischen Auswertung die zuletzt gemessenen Werte fortgeführt (last observation carried

forward). Dieses Vorgehen kann jedoch auch einen Einfluss auf die Ergebnisse ausüben [Saha und Jones, 2016].

#### 5.5.4 Weitere Limitationen

Neben den bereits genannten Limitationen der Studie hinsichtlich Studiendesign, Datenerhebung und Patientenkollektiv soll letztlich noch auf zwei weitere mögliche Kritikpunkte eingegangen werden. Zum einen wird in der vorliegenden Arbeit ein möglicher Einfluss von Katecholaminen auf die Gewebesauerstoffsättigung nicht untersucht. Gerade im septischen und kardiogenen Schock werden diese Substanzen jedoch zur hämodynamischen Stabilisierung der Patienten therapeutisch eingesetzt und nehmen mittels peripherer Vasokonstriktion und Beeinflussung des Herzzeitvolumens direkten Einfluss auf die Makro- und Mikroperfusion [Schwertz et al., 2004; Werdan et al., 2011; Riessen et al., 2016]. Ob es einen Zusammenhang zwischen der Gabe von Katecholaminen und den  $StO_2$ -Messwerten gibt, der die Studienergebnisse relevant beeinflusst, kann anhand dieser Arbeit nicht beurteilt und sollte in weiteren Studien analysiert werden. Creteur et al. können allerdings in ihren Untersuchungen an Sepsis-Patienten keine Korrelation zwischen  $StO_2$  und der Katecholamindosis feststellen [Creteur et al., 2007].

Des Weiteren werden in die statistische Auswertung ausschließlich Daten der Gewebesauerstoffsättigung unter Ruhebedingungen einbezogen. Als Alternative dazu existieren ebenso dynamische  $StO_2$ -Messungen unter kurzzeitiger Ischämie und Reperfusion (Vasookklusionstest), die jedoch im Rahmen weiterer Auswertungen der MODI<sub>Y</sub>-Studie betrachtet werden. Einige Studien belegen den Vorteil der Okklusionsparameter gegenüber der  $StO_2$ -Messung in Ruhe. Dabei findet die Arbeitsgruppe um Payen et al. signifikante Korrelationen mit hämodynamischen und metabolischen Messwerten ausschließlich bei den dynamischen  $StO_2$ -Parametern (z.B. Reperfusion slope) und bestätigt deren prognostische Relevanz in Bezug auf die 28-Tage-Letalität [Payen et al., 2009]. Auch andere Studien widerlegen eine prognostische Aussagekraft der Gewebesauerstoffsättigung unter Ruhebedingungen, bestätigen diese jedoch nach Analyse der Vasookklusions-Parameter [Doerschug et al., 2007; Gomez et al., 2008; Shapiro et al., 2011]. Die Auswertung der im Rahmen der MODI<sub>Y</sub>-Studie erhobenen Daten zur prognostischen Relevanz von  $StO_2$  unter kurzzeitiger Ischämie bei Patienten in der Frühphase eines MODS steht bislang noch aus.

## **6 Zusammenfassung**

Zur frühzeitigen Erkennung einer möglichen Sauerstoff-Imbalance werden bisher bei Intensivpatienten neben der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung ( $SpO_2$ ) v.a. invasive und nicht-kontinuierlich messbare Hypoxie-Indikatoren ( $SaO_2$ ,  $ScvO_2$ , Serum-Laktat und pH-Wert) genutzt, die jedoch in einigen Bereichen ein effektives Monitoring limitieren. Mit der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) steht ein Verfahren zur Verfügung, das nicht-invasiv die Gewebesauerstoffsättigung ( $StO_2$ ) messen und Rückschlüsse auf die Mikrozirkulation peripherer Gewebe erlauben kann.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, im Rahmen der MODI<sub>f</sub>-Studie [Nuding et al., 2011] bei Patienten in der Frühphase eines MODS die Gewebesauerstoffsättigung ( $StO_2$ ) unter Ruhebedingungen zu charakterisieren und deren prognostische Relevanz zu untersuchen. Zudem soll die Beziehung zwischen  $StO_2$  und den im klinischen Alltag routinemäßig eingesetzten Hypoxie-Indikatoren ( $SpO_2$ ,  $ScvO_2$ ,  $SaO_2$ , pH-Wert und Serum-Laktatspiegel) analysiert und möglicherweise existierende Zusammenhänge beschrieben werden.

Innerhalb eines Zeitraumes von 18 Monaten (Mai 2010 bis Oktober 2011) werden insgesamt 70 Patienten im Alter von 18 bis 83 Jahren in die MODI<sub>f</sub>-Studie eingeschlossen. Bei 60 der 70 Probanden können Werte der Gewebesauerstoffsättigung zu Studienbeginn ( $StO_2$ -Baseline) erhoben und diese somit in das  $StO_2$ -Kollektiv einbezogen werden. Das  $StO_2$ -Kollektiv ist Gegenstand aller folgenden Untersuchungen der vorliegenden Arbeit.

Durchgeführt wird die prospektive, randomisierte Phase-II-Studie ausschließlich an Patienten der Internistischen Intensivstation der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Halle (Saale). Über einen Studienzeitraum von vier Tagen (Tag 0: Baseline, Tag 1-4: Verlauf) wird die Gewebesauerstoffsättigung mittels des InSpectra™  $StO_2$ -Systems kontinuierlich aufgezeichnet und anschließend mit den o.g. Hypoxie-Indikatoren verglichen. Zudem wird die prognostische Aussagekraft von  $StO_2$  im Hinblick auf die 28-Tage- und 6-Monate-Letalität sowie die Notwendigkeit zur Beatmung und Nierenersatztherapie während des Klinikaufenthaltes untersucht.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass weder die Therapie mit Ivabradin noch der MODS-Typ (koronar vs. septisch) oder das Patientenalter einen signifikanten Einfluss auf die Gewebesauerstoffsättigung nehmen. Tendenziell schlechtere  $StO_2$ -Werte finden sich jedoch in der Ivabradin-Gruppe sowie bei Patienten mit septisch bedingtem MODS und einem Alter  $\geq 70$  Jahre. Werte der Gewebesauerstoffsättigung zu Studienbeginn ( $StO_2$ -Baseline) von  $<75\%$

gehen mit gleichzeitig schlechteren Werten bekannter Hypoxie-Indikatoren einher. Bis auf die zentral-venöse Sauerstoffsättigung ergeben sich jedoch nur schwache Korrelationen zwischen  $\text{StO}_2$  und den genannten Parametern. Des Weiteren gehen niedrige  $\text{StO}_2$ -Werte mit einer erhöhten Punktzahl des APACHE II-Scores einher als Hinweis auf den Schweregrad eines MODS. Hinsichtlich der prognostischen Relevanz zeigen Studienteilnehmer mit einer  $\text{StO}_2$ -Baseline  $<75\%$  im Vergleich zu  $\geq 75\%$  eine signifikant erhöhte 28-Tage-Letalität (88,9% vs. 47,1%,  $p=0,020$ ). Auch in Bezug auf die 6-Monate-Letalität ist diesbezüglich eine Tendenz zu erkennen. Im Hinblick auf die Notwendigkeit einer Beatmung oder Nierenersatztherapie während des Klinikaufenthaltes weist  $\text{StO}_2$  unter Ruhebedingungen keine prognostische Bedeutung auf. Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven kann eine signifikant kürzere mediane Überlebenszeit bei Patienten mit einer  $\text{StO}_2$ -Baseline  $<75\%$  im Vergleich zu  $\geq 75\%$  festgestellt werden, unabhängig von der Therapie, dem MODS-Typ oder dem Patientenalter. Im Rahmen der Analyse der ROC-Kurven kann der prognostische Nutzen sowohl von  $\text{StO}_2$  als auch des APACHE II-Scores bei MODS-Patienten bestätigt werden.

Anhand der Ergebnisse kann davon ausgegangen werden, dass die Gewebesauerstoffsättigung die Erkennung einer inadäquaten Sauerstoffversorgung bei Patienten in der Frühphase eines MODS ermöglicht. Neben den bekannten Standardverfahren wie Pulsoxymetrie und Blutgasanalyse könnte somit die Nahinfrarotspektroskopie als nicht-invasive Methode das Monitoring von kritisch Kranken ergänzen und der Prognoseeinschätzung dienen. Zukünftig sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen notwendig, um den Stellenwert von  $\text{StO}_2$  in der Überwachung und Therapiesteuerung von Intensiv-Patienten zu analysieren.

## 7 Literaturverzeichnis

- Adams, H. A., Baumann, G., Gansslen, A., Janssens, U., Knoefel, W., Koch, T. et al. (2001). Definition of shock types. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 36(Suppl 2), 140-143.
- Ait-Oufella, H., Joffre, J., Boelle, P. Y., Galbois, A., Bourcier, S., Baudel, J. L. et al. (2012). Knee area tissue oxygen saturation is predictive of 14-day mortality in septic shock. *Intensive Care Med*, 38(6), 976-983.
- Anderson, L., Myers, D. E., Ortner, J. P., Wheatley, G. L. (2007). Hutchinson Technology Incorporated (Antragssteller). Clinical applications of StO<sub>2</sub> analysis. Patentschrift: US 20070203406A1, Veröffentlichungsdatum: 30. August 2007.
- Bauer, M. (2016). Frühzeitiges Erkennen hämodynamischer Störungen – Indikation zum erweiterten hämodynamischen Monitoring, [http://www.pulsion.com/fileadmin/pulsion\\_share/Education/CaseReports/Deutsch/Bauer.pdf](http://www.pulsion.com/fileadmin/pulsion_share/Education/CaseReports/Deutsch/Bauer.pdf), *Letzter Zugriff: 11.03.2016*.
- Bauer, M., Kortgen, A. (2013). Schock und Multiorganversagen. In: W. Wilhelm (Hrsg.), *Praxis der Intensivmedizin* (2. Aufl., S. 473-482), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- Beilman, G. J., Blondet, J. J. (2009). Near-infrared spectroscopy-derived tissue oxygen saturation in battlefield injuries: a case series report. *World J Emerg Surg*, 4, 25.
- Beilman, G. J., Blondet, J. J., Nelson, T. R., Nathens, A. B., Moore, F. A., Rhee, P. et al. (2009). Early hypothermia in severely injured trauma patients is a significant risk factor for multiple organ dysfunction syndrome but not mortality. *Ann Surg*, 249(5), 845-850.
- Beilman, G. J., Nathens, A. B., Moore, F. A., Rhee, P., Puyana, J. C., Moore, E. E. et al. (2006). Non-invasive near infrared spectroscopy-derived StO<sub>2</sub> predicts mortality in severe traumatic injury. *Ann Emerg Med*, 48(4), S2.
- Biel, M., Schneider, A., Wahl, C. (2002). Cardiac HCN channels: structure, function, and modulation. *Trends Cardiovasc Med*, 12(5), 206-212.
- Boekstegers, P., Weidenhöfer, S., Kapsner, T., Werdan, K. (1994). Skeletal muscle partial pressure of oxygen in patients with sepsis. *Crit Care Med*, 22(4), 640-650.
- Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A. et al. (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 101(6), 1644-1655.
- Borer, J. S., Fox, K., Jaillon, P., Lerebours, G. (2003). Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation*, 107(6), 817-823.
- Bösch, D., Criée, C.-P. (2013). Pulsoxymetrie. In: D. Bösch, C.-P. Criée (Hrsg.), *Lungenfunktionsprüfung* (3. Aufl., S. 151-156), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- Bracht, H., Hanggi, M., Jeker, B., Wegmuller, N., Porta, F., Tuller, D. et al. (2007). Incidence of low central venous oxygen saturation during unplanned admissions in a multidisciplinary intensive care unit: an observational study. *Crit Care*, 11(1), R2.
- Briegel, J. (2012). Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), Sepsis und Multiorganversagen. In: R. Rossaint (Hrsg.), *Die Anästhesiologie* (3. Aufl., S. 1578-1592), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- Brown, H. F., DiFrancesco, D., Noble, S. J. (1979). How does adrenaline accelerate the heart? *Nature*, 280(5719), 235-236.
- Bruguera Cortada, J., Varela, A. (2009). Role of heart rate in cardiovascular diseases: how the results of the BEAUTIFUL study change clinical practice. *Am J Cardiovasc Drugs*, 9(1), 9-12.
- Canet, E., Lerebours, G., Vilaine, J. P. (2011). Innovation in coronary artery disease and heart failure: clinical benefits of pure heart rate reduction with ivabradine. *Ann N Y Acad Sci*,

1222, 90-99.

- Capuzzo, M., Valpondi, V., Sgarbi, A., Bortolazzi, S., Pavoni, V., Gilli, G. et al. (2000). Validation of severity scoring systems SAPS II and APACHE II in a single-center population. *Intensive Care Med*, 26(12), 1779-1785.
- Carlile, C., Wade, C. E., Baraniuk, M. S., Holcomb, J. B., Moore, L. J. (2015). Evaluation of StO<sub>2</sub> tissue perfusion monitoring as a tool to predict the need for lifesaving interventions in trauma patients. *Am J Surg*, 210(6), 1070-1075.
- Cohn, S. M., Nathens, A. B., Moore, F. A., Rhee, P., Puyana, J. C., Moore, E. E. et al. (2007). Tissue oxygen saturation predicts the development of organ dysfunction during traumatic shock resuscitation. *J Trauma*, 62(1), 44-55.
- Colin, G., Nardi, O., Polito, A., Aboab, J., Maxime, V., Clair, B. et al. (2012). Masseter tissue oxygen saturation predicts normal central venous oxygen saturation during early goal-directed therapy and predicts mortality in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*, 40(2), 435-440.
- Cooney, M. T., Vartiainen, E., Laatikainen, T., Juolevi, A., Dudina, A., Graham, I. M. (2010). Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. *Am Heart J*, 159(4), 612-619.
- Crawford, J., Otero, R., Goyal, N., Sankey, S., Rivers, E. (2007). Near infrared spectroscopy to assess systemic perfusion in the critically ill. *Crit Care Med*, 35(12), A254, Abstract 913.
- Crawford, J., Otero, R., Rivers, E. P., Goldsmith, D. (2008). Near-infrared spectroscopy as a potential surrogate for mixed venous oxygen saturation for evaluation of patients with hemodynamic derangements. *Crit Care*, 12(2), 27-28, Abstract P69.
- Creteur, J. (2008). Muscle StO<sub>2</sub> in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*, 14(3), 361-366.
- Creteur, J., Carollo, T., Soldati, G., Buchele, G., De Backer, D., Vincent, J. L. (2007). The prognostic value of muscle StO<sub>2</sub> in septic patients. *Intensive Care Med*, 33(9), 1549-1556.
- Crookes, B. A., Cohn, S. M., Bloch, S., Amortegui, J., Manning, R., Li, P. et al. (2005). Can near-infrared spectroscopy identify the severity of shock in trauma patients? *J Trauma*, 58(4), 806-816.
- Custodis, F., Schirmer, S. H., Baumhakil, M., Heusch, G., Bohm, M., Laufs, U. (2010). Vascular pathophysiology in response to increased heart rate. *J Am Coll Cardiol*, 56(24), 1973-1983.
- De Santis, V., Frati, G., Greco, E., Tritapepe, L. (2014). Ivabradine: a preliminary observation for a new therapeutic role in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Clin Res Cardiol*, 103(10), 831-834.
- Deakin, C. D., Nolan, J. P., Soar, J., Sunde, K., Koster, R. W., Smith, G. B. et al. (2010). European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation*, 81(10), 1305-1352.
- Deutsches Ärzteblatt (2014). Neue Kontraindikationen und Empfehlungen zur Therapie mit Procoralan® (Ivabradin), [http://www.aerzteblatt.de/archiv/166937/Kurz-informiert, Letzter Zugriff: 09.11.2015](http://www.aerzteblatt.de/archiv/166937/Kurz-informiert,Letzter_Zugriff:09.11.2015). *Dtsch Arztebl*, 111(51-52), A-2287.
- Diaz, A., Bourassa, M. G., Guertin, M. C., Tardif, J. C. (2005). Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J*, 26(10), 967-974.
- DiFrancesco, D. (2010). The role of the funny current in pacemaker activity. *Circ Res*, 106(3), 434-446.
- DiFrancesco, D., Camm, J. A. (2004). Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs*, 64(16), 1757-1765.
- Doerschug, K. C., Delsing, A. S., Schmidt, G. A., Haynes, W. G. (2007). Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis. *Am J Physiol*

*Heart Circ Physiol*, 293(2), H1065-1071.

- Dommann, K. (2015). Validierung der nichtinvasiven Messung der Gewebeoxygenierung bei Patienten mit herzchirurgischen Operationen und erweitertem hämodynamischem Monitoring. Dissertation, Medizinische Fakultät der RWTH Aachen.
- Ducrocq, N., Kimmoun, A., Levy, B. (2013). Lactate or ScvO<sub>2</sub> as an endpoint in resuscitation of shock states? *Minerva Anesthesiol*, 79(9), 1049-1058.
- Ebelt, H., Werdan, K. (2012). Septischer Kreislaufschock und septische Kardiomyopathie. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 107(1), 24-28.
- Engel, C., Brunkhorst, F. M., Bone, H. G., Brunkhorst, R., Gerlach, H., Grond, S. et al. (2007). Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med*, 33(4), 606-618.
- Ferrari, R., Ceconi, C. (2011). Selective and specific I(f) inhibition with ivabradine: new perspectives for the treatment of cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 9(8), 959-973.
- Fox, K., Ford, I., Steg, P. G., Tendera, M., Ferrari, R. (2008). Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 372(9641), 807-816.
- Fresenius, M. (2014). SIRS, Sepsis und Multiorganversagen. In: M. Fresenius, et al. (Hrsg.), *Repetitorium Intensivmedizin* (5. Aufl., S. 453-482), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- Furmaga, W., Cohn, S., Prihoda, T. J., Muir, M. T., Mikhailov, V., McCarthy, J. et al. (2015). Novel markers predict death and organ failure following hemorrhagic shock. *Clin Chim Acta*, 440, 87-92.
- Gillman, M. W., Kannel, W. B., Belanger, A., D'Agostino, R. B. (1993). Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J*, 125(4), 1148-1154.
- Goldberg, R. J., Spencer, F. A., Gore, J. M., Lessard, D., Yarzebski, J. (2009). Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Circulation*, 119(9), 1211-1219.
- Gomez, H., Torres, A., Polanco, P., Kim, H. K., Zenker, S., Puyana, J. C. et al. (2008). Use of non-invasive NIRS during a vascular occlusion test to assess dynamic tissue O<sub>2</sub> saturation response. *Intensive Care Med*, 34(9), 1600-1607.
- Goulet, H., Andre, S., Sahakian, G. D., Freund, Y., Khelifi, G., Claessens, Y. E. et al. (2014). Accuracy of oxygen tissue saturation values in assessing severity in patients with sepsis admitted to emergency departments. *Eur J Emerg Med*, 21(4), 266-271.
- Gräfe, K. (2006). Ivabradin senkt die Herzfrequenz, <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=651>, *Letzter Zugriff: 08.11.2015*. Ausgabe 05/2006.
- Hagel, S., Brunkhorst, F. (2011). Sepsis. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 48(1), 57-73.
- Hagel, S., Pletz, M. W., Brunkhorst, F. M., Seifert, H., Kern, W. V. (2013). Bakteriämie und Sepsis. *Der Internist*, 54(4), 399-407.
- Heidland, U. E., Strauer, B. E. (2001). Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation*, 104(13), 1477-1482.
- Hogan, C. J., Hess, M. L., Ward, K. R., Gennings, C. (2005). The utility of microvascular perfusion assessment in heart failure: a pilot study. *J Card Fail*, 11(9), 713-719.
- Hoke, R. S., Müller-Werdan, U., Lautenschläger, C., Werdan, K., Ebelt, H. (2012). Heart rate as an independent risk factor in patients with multiple organ dysfunction: a prospective, observational study. *Clin Res Cardiol*, 101(2), 139-147.
- Hollenberg, S. M., Kavinsky, C. J., Parrillo, J. E. (1999). Cardiogenic shock. *Ann Intern Med*, 131(1), 47-59.
- Hutchinson Technology Inc. (2011). What is InSpectra™ StO<sub>2</sub>?, <http://www.thinkmdi.net/uploads/StO2%20Brochure-MDI.pdf>, *Letzter Zugriff:*

28.05.2017.

- Iyegha, U. P., Conway, T., Pokorney, K., Mulier, K. E., Nelson, T. R., Beilman, G. J. (2014). Low StO<sub>2</sub> measurements in surgical intensive care unit patients is associated with poor outcomes. *J Trauma Acute Care Surg*, 76(3), 809-816.
- Jones, A. E., Shapiro, N. I., Trzeciak, S., Arnold, R. C., Claremont, H. A., Kline, J. A. (2010). Lactate Clearance vs Central Venous Oxygen Saturation as Goals of Early Sepsis Therapy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 303(8), 739-746.
- Knaus, W. A. (2002). APACHE 1978-2001: the development of a quality assurance system based on prognosis: milestones and personal reflections. *Arch Surg*, 137(1), 37-41.
- Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., Zimmerman, J. E. (1985). APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 13(10), 818-829.
- Knaus, W. A., Zimmerman, J. E., Wagner, D. P., Draper, E. A., Lawrence, D. E. (1981). APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*, 9(8), 591-597.
- Koester, R., Kaehler, J., Meinertz, T. (2009). Treatment of stable angina pectoris by ivabradine in every day practice: The REDUCTION Study. *Am Heart J*, 158(4), e51-57.
- Kyle, B., Litton, E., Ho, K. M. (2012). Effect of hyperoxia and vascular occlusion on tissue oxygenation measured by near infra-red spectroscopy (InSpectra): a volunteer study. *Anaesthesia*, 67(11), 1237-1241.
- Laborkatalog des Zentrallabors des Universitätsklinikums Halle/Saale. *Letzter Zugriff: 11.12.2012*.
- Lee, J. H., Park, Y. H., Kim, H. S., Kim, J. T. (2015). Comparison of two devices using near-infrared spectroscopy for the measurement of tissue oxygenation during a vascular occlusion test in healthy volunteers (INVOS vs. InSpectra). *J Clin Monit Comput*, 29(2), 271-278.
- Leichtle, S. W., Kaoutzanis, C., Brandt, M.-M., Welch, K. B., Purtil, M.-A. (2013). Tissue oxygen saturation for the risk stratification of septic patients. *J Crit Care*, 28(6), 1111, e1-5.
- Leone, M., Blidi, S., Antonini, F., Meyssignac, B., Bordon, S., Garcin, F. et al. (2009). Oxygen Tissue Saturation Is Lower in Nonsurvivors than in Survivors after Early Resuscitation of Septic Shock. *Anesthesiology*, 111(2), 366-371.
- Lewis, R. V., Lofthouse, C. (1993). Adverse reactions with beta-adrenoceptor blocking drugs. An update. *Drug Safety*, 9(4), 272-279.
- Li, T., Duan, M., Li, K., Yu, G., Ruan, Z. (2015). Bedside monitoring of patients with shock using a portable spatially-resolved near-infrared spectroscopy. *Biomed Opt Express*, 6(9), 3431-3436.
- Lichtenstern, C., Koch, C., Rohrig, R., Rosengarten, B., Henrich, M., Weigand, M. A. (2012). Near-infrared spectroscopy in sepsis therapy : predictor of a low central venous oxygen saturation. *Anaesthetist*, 61(10), 883-891.
- Lima, A., van Bommel, J., Jansen, T. C., Ince, C., Bakker, J. (2009). Low tissue oxygen saturation at the end of early goal-directed therapy is associated with worse outcome in critically ill patients. *Crit Care*, 13(Suppl 5), S13.
- Lima, A., van Genderen, M. E., Klijn, E., Bakker, J., van Bommel, J. (2012). Peripheral vasoconstriction influences thenar oxygen saturation as measured by near-infrared spectroscopy. *Intensive Care Med*, 38(4), 606-611.
- Majewski, S., Slomka, S., Zielinska-Wyderkiewicz, E., Ciebiada, M., Gorski, P. (2012). Heart rate-lowering efficacy and respiratory safety of ivabradine in patients with obstructive airway disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Cardiovasc Drugs*, 12(3), 179-188.
- Mancini, D. M., Bolinger, L., Li, H., Kendrick, K., Chance, B., Wilson, J. R. (1994). Validation of near-infrared spectroscopy in humans. *J Appl Physiol*, 77(6), 2740-2747.
- Manz, M., Reuter, M., Lauck, G., Omran, H., Jung, W. (2003). A single intravenous dose of

- ivabradine, a novel I(f) inhibitor, lowers heart rate but does not depress left ventricular function in patients with left ventricular dysfunction. *Cardiology*, 100(3), 149-155.
- Marshall, J. C., Cook, D. J., Christou, N. V., Bernard, G. R., Sprung, C. L., Sibbald, W. J. (1995). Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*, 23(10), 1638-1652.
- Martin, G. S. (2012). Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 10(6), 701-706.
- McKinley, B. A., Marvin, R. G., Cocanour, C. S., Moore, F. A. (2000). Tissue hemoglobin O<sub>2</sub> saturation during resuscitation of traumatic shock monitored using near infrared spectrometry. *J Trauma*, 48(4), 637-642.
- Mesquida, J., Gruartmoner, G., Martinez, M. L., Masip, J., Sabatier, C., Espinal, C. et al. (2011). Thenar oxygen saturation and invasive oxygen delivery measurements in critically ill patients in early septic shock. *Shock*, 35(5), 456-459.
- Mesquida, J., Masip, J., Gili, G., Artigas, A., Baigorri, F. (2009). Thenar oxygen saturation measured by near infrared spectroscopy as a noninvasive predictor of low central venous oxygen saturation in septic patients. *Intensive Care Med*, 35(6), 1106-1109.
- Moerer, O., Burchardi, H. (2006). Kosten der Sepsis. *Anaesthesist*, 55(Suppl 1), 36-42.
- Montalescot, G., Sechtem, U., Achenbach, S., Andreotti, F., Arden, C., Budaj, A. et al. (2013). ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*, 34(38), 2949-3003.
- Moore, F. A., Cohn, S. M., Nathens, A. B., Rhee, P., Puyana, J. C., Moore, E. E. (2007). Tissue oxygen saturation predicts the development of organ failure during traumatic shock resuscitation. *Inflamm Res*, 56(2), 217-218.
- Moore, F. A., Nelson, T., McKinley, B. A., Moore, E. E., Nathens, A. B., Rhee, P. et al. (2008). Massive transfusion in trauma patients: tissue hemoglobin oxygen saturation predicts poor outcome. *J Trauma*, 64(4), 1010-1023.
- Mulier, K. E., Skarda, D. E., Taylor, J. H., Myers, D. E., McGraw, M. K., Gallea, B. L. et al. (2008). Near-infrared spectroscopy in patients with severe sepsis: correlation with invasive hemodynamic measurements. *Surg Infect (Larchmt)*, 9(5), 515-519.
- Müller-Werdan, U., Buerke, M., Nuding, S., Prondzinsky, R., Loppnow, H., Ebelt, H. et al. (2011). Schock. In: E. Erdmann (Hrsg.), *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße* (8. Aufl., S. 181-246), Springer-Verlag, Heidelberg.
- Müller-Werdan, U., Prondzinsky, R., Werdan, K. (2016). Effect of inflammatory mediators on cardiovascular function. *Curr Opin Crit Care*, 22(5), 453-463.
- Napoli, A. M., Machan, J. T., Forcada, A., Corl, K., Gardiner, F. (2010). Tissue oxygenation does not predict central venous oxygenation in emergency department patients with severe sepsis and septic shock. *Acad Emerg Med*, 17(4), 349-352.
- Nardi, O., Gonzalez, H., Fayssoil, A., Annane, D. (2010). Masseter muscle oxygen saturation is associated with central venous oxygen saturation in patients with severe sepsis. *J Clin Monit Comput*, 24(4), 289-293.
- Nationale Versorgungsleitlinie (2016). Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie: Chronische KHK (2016), <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-4aufl-vers1-lang.pdf>, *Letzter Zugriff: 09.03.2016. AWMF- Register- Nr.: nvl- 004, 4. Auflage, Version 1.*
- Nguyen, H. B., Banta, J. E., Cho, T. W., Van Ginkel, C., Burroughs, K., Wittlake, W. A. et al. (2008). Mortality predictions using current physiologic scoring systems in patients meeting criteria for early goal-directed therapy and the severe sepsis resuscitation bundle. *Shock*, 30(1), 23-28.
- Nicks, B. A., Campons, K. M., Bozeman, W. P. (2015). Association of low non-invasive near-infrared spectroscopic measurements during initial trauma resuscitation with future

- development of multiple organ dysfunction. *World J Emerg Med*, 6(2), 105-110.
- Nicolai, T. (2012). Sepsis, septischer Schock. In: T. Nicolai (Hrsg.), *Pädiatrische Notfall- und Intensivmedizin* (4. Aufl., S. 210-217), Springer-Verlag, Heidelberg.
- Norzan, N. A., Wahab, M. A. (2012). Non invasive method of assessing hypoperfusion in paediatric cases in emergency department - our experience using StO<sub>2</sub>. *Critical Care & Shock*, 15(3), 83-84.
- Nuding, S., Ebelt, H., Hoke, R. S., Krummenerl, A., Wienke, A., Müller-Werdan, U. et al. (2011). Reducing elevated heart rate in patients with multiple organ dysfunction syndrome by the I (f) (funny channel current) inhibitor ivabradine : MODI (f)Y trial. *Clin Res Cardiol*, 100(10), 915-923.
- Olsson, T., Lind, L. (2003). Comparison of the rapid emergency medicine score and APACHE II in nonsurgical emergency department patients. *Acad Emerg Med*, 10(10), 1040-1048.
- Payen, D., Luengo, C., Heyer, L., Resche-Rigon, M., Kerever, S., Damoiseil, C. et al. (2009). Is thenar tissue hemoglobin oxygen saturation in septic shock related to macrohemodynamic variables and outcome? *Crit Care*, 13(5), S6.
- Permpikul, C., Cheranakhorn, C. (2014). The temporal changes of tissue oxygen saturation (StO<sub>2</sub>) and central venous oxygen saturation (ScvO<sub>2</sub>) during sepsis/septic shock resuscitation. *J Med Assoc Thai*, 97(Suppl 3), 168-175.
- Pilz, G., Werdan, K. (1998). Scores for multiple organ dysfunction and multiple organ failure. *Internist (Berl)*, 39(5), 502-508.
- Poeze, M. (2006). Tissue-oxygenation assessment using near-infrared spectroscopy during severe sepsis: confounding effects of tissue edema on StO<sub>2</sub> values. *Intensive Care Med*, 32(5), 788-789.
- Putnam, B., Bricker, S., Fedorka, P., Zelada, J., Shebrain, S., Omari, B. et al. (2007). The correlation of near-infrared spectroscopy with changes in oxygen delivery in a controlled model of altered perfusion. *Am Surg*, 73(10), 1017-1022.
- Rady, M. Y., Rivers, E. P., Nowak, R. M. (1996). Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate. *Am J Emerg Med*, 14(2), 218-225.
- Reil, J. C., Böhm, M. (2008). BEAUTIFUL results--the slower, the better? *Lancet*, 372(9641), 779-780.
- Riessen, R., Tschritter, O., Janssens, U., Haap, M. (2016). Katecholamine: Pro und Kontra. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 111(1), 37-46.
- Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B. et al. (2001). Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 345(19), 1368-1377.
- Rokuss, K. (2009). *Monitoring kritisch-kranker Patienten im Kontext der Intensivmedizin: Analyse zur Messgenauigkeit zweier neuartiger Messverfahren*. Dissertation, Medizinische Fakultät Mannheim, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg.
- Sagraves, S. G., Newell, M. A., Bard, M. R., Watkins, F. R., Corcoran, K. J., McMullen, P. D. et al. (2009). Tissue oxygenation monitoring in the field: a new EMS vital sign. *J Trauma*, 67(3), 441-444.
- Saha, C., Jones, M. P. (2016). Type I and Type II error rates in the last observation carried forward method under informative dropout. *J. Appl. Statist.*, 43(2), 336-350.
- Savelieva, I., Camm, A. J. (2008). I f inhibition with ivabradine : electrophysiological effects and safety. *Drug Saf*, 31(2), 95-107.
- Schuster, H. P., Müller-Werdan, U. (2005). Definition und Diagnose von Sepsis und Multiorganversagen. In: K. Werdan (Hrsg.), *Sepsis und MODS* (4. Aufl., S. 3-22), Springer-Verlag, Heidelberg.
- Schwartz, H., Müller-Werdan, U., Prondzinsky, R., Werdan, K., Buerke, M. (2004). Katecholamine im kardiogenen Schock: hilfreich, nutzlos oder gefährlich? *Dtsch med*

- Wochenschr*, 129(37), 1925-1930.
- SERVIER Deutschland GmbH (2016). Fachinformation Procoralan®, <http://www.fachinfo.de/pdf/009422>, *Letzter Zugriff: 28.05.2017*.
- Shapiro, N. I., Arnold, R., Sherwin, R., O'Connor, J., Najarro, G., Singh, S. et al. (2011). The association of near-infrared spectroscopy-derived tissue oxygenation measurements with sepsis syndromes, organ dysfunction and mortality in emergency department patients with sepsis. *Crit Care*, 15(5), R223.
- Skarda, D. E., Mulier, K. E., Myers, D. E., Taylor, J. H., Beilman, G. J. (2007). Dynamic near-infrared spectroscopy measurements in patients with severe sepsis. *Shock*, 27(4), 348-353.
- Swedberg, K., Komajda, M., Bohm, M., Borer, J. S., Ford, I., Dubost-Brama, A. et al. (2010). Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 376(9744), 875-885.
- Tardif, J. C., Ford, I., Tendera, M., Bourassa, M. G., Fox, K. (2005). Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*, 26(23), 2529-2536.
- Tardif, J. C., Ponikowski, P., Kahan, T. (2009). Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*, 30(5), 540-548.
- Thollon, C., Bedut, S., Villeneuve, N., Coge, F., Piffard, L., Guillaumin, J. P. et al. (2007). Use-dependent inhibition of hHCN4 by ivabradine and relationship with reduction in pacemaker activity. *Br J Pharmacol*, 150(1), 37-46.
- Tran, D. D., Groeneveld, A. B., van der Meulen, J., Nauta, J. J., Strack van Schijndel, R. J., Thijs, L. G. (1990). Age, chronic disease, sepsis, organ system failure, and mortality in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*, 18(5), 474-479.
- Vincent, J. L., Ince, C., Bakker, J. (2012). Clinical review: Circulatory shock - an update: a tribute to Professor Max Harry Weil. *Crit Care*, 16(6), 239.
- Vollmar, B. (2011). Pathophysiologische Grundlagen der chirurgisch-bedingten Sepsis. *Der Chirurg*, 82(3), 199-207.
- von Bierbrauer, A., Riedel, S., Cassel, W., von Wichert, P. (1998). Validierung des Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) III Scoringsystems und Vergleich mit APACHE II auf einer deutschen Intensivstation. *Der Anaesthesist*, 47(1), 30-38.
- Vorwerk, C., Coats, T. J. (2012). The prognostic value of tissue oxygen saturation in emergency department patients with severe sepsis or septic shock. *Emerg Med J*, 29(9), 699-703.
- Werdan, K. (2001). Pathophysiology of Septic Shock and Multiple Organ Dysfunction Syndrome and Various Therapeutic Approaches with Special Emphasis on Immunoglobulins. *Ther Apher*, 5(2), 115-122.
- Werdan, K. (2006). MODS, Schock, SIRS und Sepsis- die "Probleme" des kritisch Kranken. In: P. C. Scriba, K. Werdan (Hrsg.), *PMS- Symposium: Pharmakotherapie beim kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation*. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 56 (11. Aufl., S. 771-773), Editio Cantor Verlag, Aulendorf.
- Werdan, K., Ruß, M. (2012). Grundlagen der Notfall- und Intensivtherapie: Schock. In: T. R. Weihrauch (Hrsg.), *Internistische Therapie 2012/2013* (19. Aufl., S. 125-152), Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München.
- Werdan, K., Ruß, M., Buerke, M., Engelmann, L., Ferrari, M., Friedrich, I. et al. (2011). Deutsch-österreichische S3-Leitlinie „Infarktbedingter kardiogener Schock – Diagnose, Monitoring und Therapie“. *Der Kardiologe*, 3(5), 166-224.
- Wetsch, W. A., Hinkelbein, J., Spöhr, F. (2014). 7.2.2 Apparatives Standard-Monitoring. In: W. A. Wetsch, J. Hinkelbein, F. Spöhr (Hrsg.), *Kurzlehrbuch Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie* (1. Aufl., S. 121-122), Georg Thieme Verlag, Köln und Trier.

- Wilhelm, W., Larsen, R., Pargger, H., Ziegeler, S., Mertzlufft, F. (2011). Hämodynamisches und respiratorisches Monitoring, intravasale Katheter. In: H. Burchardi, R. Larsen, G. Marx, E. Muhl , J. Schölmerich (Hrsg.), *Die Intensivmedizin* (11. Aufl., S. 174-177), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- Winchester, D. E., Pepine, C. J. (2014). Usefulness of Beta blockade in contemporary management of patients with stable coronary heart disease. *Am J Cardiol*, 114(10), 1607-1612.
- Ziegenfuß, T. (2014). Schock und Schockformen. In: T. Ziegenfuß (Hrsg.), *Notfallmedizin* (6. Aufl., S. 261-276), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.

## **8 Thesen**

1. Die Gewebesauerstoffsättigung (StO<sub>2</sub>) gestattet die Erkennung einer inadäquaten Sauerstoffversorgung im Bereich der Mikrozirkulation peripherer Organe.
2. Die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) ist eine praktikable Möglichkeit der nicht-invasiven StO<sub>2</sub>-Messung im intensivmedizinischen Setting.
3. Ausgangswerte der StO<sub>2</sub> <75% gehen mit gleichzeitig schlechteren Werten bekannter Hypoxie-Indikatoren (SpO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>, ScvO<sub>2</sub>, pH-Wert, Serum-Laktatspiegel) einher, jedoch ergeben sich nur schwache Korrelationen mit den genannten Parametern.
4. StO<sub>2</sub> korreliert mit dem APACHE II-Score als Hinweis auf den Schweregrad des MODS.
5. Die Gewebesauerstoffsättigung der Thenarmuskulatur bei Patienten in der Frühphase eines MODS ist von prognostischer Bedeutung hinsichtlich der 28-Tage- und 6-Monate-Letalität, jedoch nicht in Bezug auf die Notwendigkeit zur Beatmung oder Nierenersatztherapie.
6. Die prognostische Relevanz der Gewebesauerstoffsättigung wird nicht von der Therapie mit Ivabradin, dem MODS-Typ oder dem Patientenalter beeinflusst.
7. Patienten mit einer StO<sub>2</sub>-Baseline <75% zeigen im Vergleich zu ≥75% eine signifikant kürzere mediane Überlebenszeit.
8. Die StO<sub>2</sub>-Messung kann als eine Methode zur Akutdiagnostik und Risikostratifizierung in der Frühphase des MODS angesehen werden und ist in prognostischer Hinsicht dem APACHE II-Score gleichwertig.

## **9 Lebenslauf**

### **Persönliche Daten**

Name	Diana Reisberg, geb. Huster
Geburtsdatum	03.12.1988
Geburtsort	Reichenbach/Vogtl.
Familienstand	verheiratet

### **Schulische Ausbildung**

1995-1999	Grundschule Hauptmannsgrün
1999-2007	Goethe-Gymnasium Reichenbach
30.06.2007	Allgemeine Hochschulreife (Abitur)

### **Akademische Ausbildung**

2007-2013	Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
15.09.2009	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
07.11.2013	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04.12.2013	Approbation als Ärztin

### **Berufliche Laufbahn**

Seit 01.05.2014	Ärztin in Weiterbildung für Kinder- und Jugendmedizin im AMEOS Klinikum Aschersleben
02/2016-03/2017	Mutterschutz/Elternzeit

Halle, den 11.04.2018

Diana Reisberg

## **10 Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, Diana Reisberg, geboren am 03.12.1988 in Reichenbach/Vogtl., dass ich die vorliegende Arbeit ohne unerlaubte Hilfe und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen wörtlich und inhaltlich übernommenen Daten und Gedanken sind als solche gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Dissertation keine entgeltliche Hilfe von Beratungsdiensten in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir finanzielle Leistungen erhalten, die im Zusammenhang mit der vorgelegten Arbeit stehen.

Halle, den 11.04.2018

Diana Reisberg

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Die vorliegende Dissertation wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Frühere Promotionsversuche mit dieser oder einer anderen Arbeit liegen nicht vor.

Halle, den 11.04.2018

Diana Reisberg

## 11 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. H. Ebelts für die Bereitstellung des Themas, die gute Betreuung und konstruktive Kritik bei der Fertigstellung meiner Dissertation bedanken. Dieses Engagement, auch an freien Tagen, ist nicht selbstverständlich.

Mein weiterer Dank gilt dem derzeitigen kommissarischen Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Universitätsklinik Halle (Saale), Herrn PD Dr. med. M. Noutsias sowie dem ehemaligen Direktor Prof. Dr. med. K. Werdan für die Möglichkeit an ihrer Klinik zu promovieren.

Für die engagierte Unterstützung in allen organisatorischen Fragen danke ich außerdem unserer Studienassistentin Frau K. Ludwig.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Studienteam Franz Härtel und Martin Peters bedanken. Nur mit eurer Hilfe war diese nahezu 24-Stunden-Bereitschaft möglich. Gemeinsame Diskussionsrunden brachten immer wieder neue Ideen.

Zudem danke ich den Schwestern und Pflägern der Internistischen Intensivstation für die freundliche Zusammenarbeit und Nutzung der Räumlichkeiten.

Mein großer Dank gilt meinen lieben Eltern Roswitha und Rainer Huster für ihr Vertrauen und ihre stetige Unterstützung, ohne diese mein Studium und die Entstehung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wären.

Vielen Dank auch an meinen Bruder Daniel sowie meine Freunde. Ihr habt seit Studienbeginn für die notwendige Ablenkung und Motivation gesorgt. Jenni und André, euch gilt ein besonders großer Dank für die hilfreiche Kritik in den letzten Zügen der Arbeit!

Schließlich danke ich dir, Mathias, für die unendliche Geduld und liebevolle Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit. Neben dem Korrekturlesen sowie Formatieren der Dissertation verhalfst du mir mit viel Engagement immer wieder zu neuer Motivation.

Tom, dein Geburtstag war die notwendige Deadline für Mama und Papa, danke! :)