

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Manfred Thiel)

Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung im septischen Schock – Gibt es
eine Obergrenze?

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von

Jan Dertinger

aus
Heilbronn
2020

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. med. Manfred Thiel

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1	EINLEITUNG	1
1.1	Definition Sepsis.....	1
1.1.1	Update der Definitionen und der klinischen Kriterien der Sepsis 2016	3
1.2	Epidemiologie der Sepsis	3
1.3	Pathophysiologie der Sepsis	4
1.4	Mikrozirkulation im septischen Schock: Mikrozirkulation als Motor der Sepsis	5
1.5	Laktat als weiterer Hypoxieparameter	6
1.6	Die Zentralvenöse Sauerstoffsättigung – ScvO ₂	6
1.7	Zielsetzung der Arbeit.....	10
2	MATERIAL UND METHODEN.....	11
2.1	Datengrundlage	11
2.1.1	Einschlusskriterien.....	11
2.1.2	Ausschlusskriterien.....	12
2.2	Erhobene Daten	13
2.3	SAPS II- und SOFA-Scores.....	14
2.4	Datenerfassung und Statistik.....	16
3	ERGEBNISSE	17
3.1	Patientenkollektiv.....	17
3.1.1	Sepsisursachen	20
3.1.2	Vorerkrankungen	21
3.1.3	Intensivstations- und Krankenhausaufenthalt	22
3.1.4	Arterenoldosierung	23
3.1.5	Cardiac Index	24
3.1.6	Volumenstatus.....	25
3.1.7	Laktat.....	26
3.1.8	SAPS II- und SOFA-Scores.....	27

3.1.9	Verlauf ScvO ₂	28
3.1.10	Minima und Maxima ScvO ₂	29
3.2	Mortalität im Bezug zu ScvO ₂	31
3.2.1	Grenzziehung 65%, 70%, 75%, 80% und 85% ScvO ₂	31
3.3	Korrelationen	35
3.4	Odds Ratios bei Gruppierungen nach Intervall zwischen 66% und 75%	38
3.5	Odds Ratios bei Gruppierungen nach Intervall zwischen 70% und 80%	41
3.6	Übersicht Odds Ratios nach den Gruppen 66-75% ScvO ₂ und 71-80% ScvO ₂	45
3.7	Kaplan Meier Kurven für ScvO ₂ nach 72h	46
4	DISKUSSION	48
4.1	Limitationen der Studie	48
4.2	ScvO ₂ -Sättigung, Laktat und Mikrozirkulation	49
4.3	Cardiac Index und zentralvenöse Sättigung	51
4.4	Volumentherapie und „Early-goal-directed-therapy“ – Eckpfeiler der Therapie des septischen Schocks	52
4.4	Scoringssysteme (SAPS und SOFA II)	54
4.5	Der ideale Parameter	55
5	ZUSAMMENFASSUNG	56
6	TABELLARISCHER ANHANG	58
6.1	Verwendete ICD-10 Codes zur Patientenidentifizierung:	58
7	LEBENS LAUF	59
8	PUBLIKATIONS LISTE	60
9	DANKSAGUNG	61

10 LITERATURVERZEICHNIS.....	62
------------------------------	----

1 EINLEITUNG

1.1 Definition Sepsis

Heutzutage verknüpft man den Begriff Sepsis oftmals mit der Intensivmedizin. „Sepsis“ als medizinischer Terminus wurde jedoch schon von Hippokrates (um 400 v. Chr.) verwendet und kommt vom griechischen σηπω („faul machen“). Erst mit der Entdeckung von Bakterien durch Louis Pasteur (1822-1895) entwickelte sich ein moderner Blick auf die Sepsis. Dennoch dauerte es bis 1989, bis der Intensivmediziner Roger C. Bone (1941-1997) eine bis heute verwendete Definition aufstellte: „Sepsis ist definiert als eine Invasion von Mikroorganismen und/oder ihrer Toxine in den Blutstrom zusammen mit der Reaktion des Organismus auf diese Invasion.“¹ Die Sepsis ist definiert als ein „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) mit klinisch oder mikrobiologisch nachgewiesener infektiologischer Genese einer Infektion. Die schwere Sepsis ist definiert als eine Sepsis mit einer akuten Organdysfunktion. Der septische Schock ist definiert als eine Sepsis mit einem MAP \leq 70mmHg trotz adäquater Volumenzufuhr oder Vasopressoreinsatz, um den Blutdruck über diesen Wert anzuheben. Diese Diagnosekriterien der ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz wurden für die hier vorliegende Untersuchung genutzt².

Diagnosekriterien für SIRS, Sepsis und schwere Sepsis (ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz) Sepsis-2

I. Nachweis der Infektion

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

II. Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS): mindestens zwei der folgenden Kriterien und I. erfüllt:

- Körpertemperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ oder $\leq 36^{\circ}\text{C}$
- Tachykardie: Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$
- Tachypnoe: Atemfrequenz $\geq 20/\text{min}$ oder Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 4,3 \text{ kPa}$ bzw. 33 mmHg)
- Leukozytose (≥ 12.000 weiße Blutkörperchen/ mm^3) oder Leukopenie ($\leq 4.000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife neutrophile Granulozyten im Differentialblutbild

III. Akute Organdysfunktion/Schwere Sepsis: mindestens eines der folgenden Kriterien und I. + II. erfüllt:

- akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium
- relative/absolute Thrombozytopenie: innerhalb von 24 Stunden Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% oder Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\text{mm}^3$ bei Ausschluss einer Erkrankung des Immunsystems oder einer akuten Blutung
- arterielle Hypoxämie: $\text{PaO}_2 \leq 10 \text{ kPa}$ (75 mmHg) unter Raumluft oder ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis $\leq 33 \text{ kPa}$ (250 mmHg) unter Sauerstoffverabreichung bei Ausschluss einer kardialen oder pulmonalen Vorerkrankung
- renale Dysfunktion: Harnproduktion (Diurese) $\leq 0,5 \text{ ml/kg}$ Körpergewicht/h für mindestens zwei Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder Anstieg des Serumkreatinins um das Doppelte des lokal üblichen oberen Referenzwertes
- metabolische Azidose: Base Excess $\leq -5 \text{ mmol/L}$ oder Laktat $\geq 1,5$ -fach oberhalb des lokal üblichen Referenzwertes
- arterielle Hypotension: systolischer arterieller Blutdruck $\leq 90 \text{ mmHg}$ oder mittlerer arterieller Blutdruck $\leq 70 \text{ mmHg}$ über mindestens eine Stunde trotz adäquater Volumenzufuhr bei Abwesenheit anderer Schockursachen → Septischer Schock

1.1.1 Update der Definitionen und der klinischen Kriterien der Sepsis 2016

Eine Arbeitsgruppe der Society of Critical Care Medicine und der European Society of Intensive Care Medicine stellte 2016 mit der Publikation „The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)“ neue Definitionen und klinische Kriterien für das SIRS, die Sepsis und den septischen Schock vor.³⁻⁵ Da diese Arbeit jedoch Patienten betrachtet, die vor den neuen Definitionen behandelt wurden, werden jedoch weiterhin die Diagnosekriterien der ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz von 2001 (inzwischen als Sepsis-2 bekannt) genutzt.

Trotzdem soll an dieser Stelle ein kurzer Blick auf die neuen Definitionen und insbesondere die Änderungen geworfen werden.

Nach der neuen Sepsis-3 Definition wird die Sepsis als lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund einer fehlregulierten Körperantwort auf eine Infektion definiert.

Die SIRS-Kriterien wurden von der Arbeitsgruppe als unspezifisch eingeschätzt.^{4, 5} Statt diesen wird bei Patienten, bei welchen man eine Infektion vermutet, ein abgeänderter SOFA-Score, der sogenannte Quick SOFA (qSOFA) genutzt (Tab. 1). Bei einem qSOFA ≥ 2 und dem Vorliegen einer Organdysfunktion wird ein SOFA-Score erhoben. Falls dieser SOFA ≥ 2 , ist von einer Sepsis auszugehen.

Tabelle 1 qSOFA Kriterien

qSOFA (Quick SOFA) Criteria	Points
Respiratory rate $\geq 22/\text{min}$	1
Change in mental status	1
Systolic blood pressure $\leq 100 \text{ mmHg}$	1

Der septische Schock liegt nach dieser Definition vor, wenn die Sepsiskriterien erfüllt werden, die Gabe von Vasopressoren, typischerweise Norepinephrin (mit möglicher Ergänzung durch Vasopressin oder Epinephrin), in patienten- und situationsadaptierter Dosis, notwendig ist, um einen mittleren arteriellen Blutdruck $\geq 65 \text{ mmHg}$ zu erhalten, und bei einem Laktatwert im Serum von $> 2 \text{ mmol/L}$ trotz adäquater Volumenzufuhr.^{5, 6}

1.2 Epidemiologie der Sepsis

Die Sepsis stellt ein häufiges Krankheitsbild mit einer hohen Sterblichkeit dar. Das Kompetenznetzwerk Sepsis (Sepnet) führte 2003 eine prospektive Querschnittsstudie zur Sepsisprävalenz durch. Dabei wurden an 310 Krankenhäusern in Deutschland mit 454 Intensivstationen Patienten nach den Kriterien der ACCP/SCCM Konsensuskonferenz untersucht. Dabei wiesen 12,4% aller Intensivpatienten eine Sepsis auf und 11,0% eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock.⁶ Laut derselben Studie erkrankten somit pro Jahr 79.000 Einwohner Deutschlands an einer Sepsis, was einer Inzidenz von 116/100.000 entspricht. Weitere 75.000 Einwohner Deutschlands weisen pro Jahr sogar eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock auf, was einer Inzidenz von 110/100.000 entspricht. Die 90-Tage-Mortalität betrug bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock 54% – Somit ist die Sepsis mit ca. 60.000 Sterbefällen pro Jahr die dritthäufigste Todesursache in Deutschland.⁶

Trotz des Fortschrittes der modernen Medizin ist eine Sepsis weiterhin als eine schwere Erkrankung mit schlechter Prognose zu werten, da die Letalität je nach Studie

30-50% beträgt. Liegt weiterhin ein septischer Schock vor, steigt diese sogar noch weiter an.^{7, 8} Die Sepsis ist somit die häufigste Todesursache auf nicht-kardiologischen Intensivstationen.⁷ Damit verknüpft ist ein hoher personeller, zeitlicher und finanzieller Aufwand, um den Patienten die bestmögliche Behandlung zukommen zu lassen.

In einer Studie aus den Vereinigten Staaten von Amerika wurden Zahlen von 22100 US-Dollar pro Fall genannt mit daraus folgenden jährlichen Kosten von 16,7 Milliarden US-Dollar.⁹ Weiterhin stieg die Inzidenz der Sepsis in den USA jährlich um 7-8% an, von 221/100.000 Einwohnern im Jahr 2000 auf 377/100.000 Einwohner im Jahr 2008.¹⁰

Aktuelle Studien zeigen, dass die Prävalenz der Sepsis weiter zugenommen hat.¹¹⁻¹³ Laut einer großen europäischen Studie beträgt die Prävalenz der Sepsis auf nicht kardiochirurgischen Intensivstationen 37%, jedoch mit großen Unterschieden im Hinblick auf die Mortalitätsrate in den verschiedenen Ländern, welche in der Studie betrachtet wurden.^{11, 14, 15}

1.3 Pathophysiologie der Sepsis

Pathophysiologisch betrachtet entsteht die Sepsis aus dem Zusammenwirken der Infektion und der immunologischen Antwort des Organismus.

Pathogenetisch grundlegend ist dabei das Eindringen von Krankheitserregern, seien es Bakterien, Viren, Parasiten oder auch Pilze, bzw. das Eindringen der von den Erregern produzierten Toxine in den Kreislauf. Prinzipiell kann jeder Erreger eine Sepsis triggern. Unter normalen Umständen ist das Immunsystem in der Lage, solche eingedrungenen Erreger oder ihre Toxine zu neutralisieren. Falls jedoch spezielle Bedingungen vorliegen wie beispielsweise:

- eine eingeschränkte Immunabwehr des Organismus, zum Beispiel durch eine Vorerkrankung oder eine bestehende immunsuppressive Therapie,
- eine Infektion von immunologisch schlechter geschützten Körperregionen wie dem Gehirn,
- eine fehlende oder nicht ausreichende Behandlung eines lokal begrenzten Infektes und eine damit einhergehende Überwindung der Immunabwehr,
- eine Infektion mit einer hohen Anzahl von Erregern,
- eine Infektion mit einem oder mehreren Erregern mit hoher Virulenz,
- ein Trauma, beispielsweise eine ausgedehnte Operation oder auch ein Polytrauma nach Unfall,

dann kann es über den Blutkreislauf zu einer Ausbreitung der Infektion auf den gesamten Körper kommen.

Es kommt zu einer Aktivierung immunkompetenter Zellen des angeborenen unspezifischen und erworbenen spezifischen Immunsystems und zur Ausschüttung primärer Inflammationsmediatoren, vor allem von Tumor-Nekrose-Faktor alpha und Interleukin-1. Diese primäre Immunantwort wird dadurch verstärkt, dass weitere, sekundäre Mediatoren freigesetzt werden. Um eine überschießende Immunantwort zu verhindern, werden jedoch nicht nur pro-, sondern auch antiinflammatorische Substanzen freigesetzt (zum Beispiel Interleukin 1-Rezeptor-Antagonisten) und die Apoptose immunkompetenter Zellen wird eingeleitet.¹⁶

In Abhängigkeit von der Dauer der Sepsis und der Immunkompetenz des Patienten kann es zu einer unangemessenen, exzessiven Entzündungsreaktion des

Gesamtorganismus kommen mit Entwicklung multipler Organdysfunktionen bis hin zum multiplen Organversagen.¹⁷ Ursache hierfür ist unter anderem auch die zunehmende Schädigung der Mikrozirkulation.

1.4 Mikrozirkulation im septischen Schock: Mikrozirkulation als Motor der Sepsis

Laut Ince (2015) bildet die Mikrozirkulation die wichtigste Grundlage, um eine ausreichende Gewebeoxygenierung zu erreichen und darüber eine adäquate Organfunktion zu ermöglichen. Die Mikrozirkulation besteht aus den kleinsten Blutgefäßen des Körpers mit einem Durchmesser von unter 100 µm, also aus den Arteriolen, den Kapillaren und den Venolen. In diesen Gefäßen findet der Sauerstoffaustausch zwischen dem Blutkreislauf und den Zellen der Organe statt. Im septischen Schock sind die regulatorischen Mechanismen der Mikrozirkulation deutlich gestört. Wichtige Faktoren sind dabei:¹⁸⁻²⁰

Die endotheliale Dysfunktion mit einer verminderten Sensitivität gegenüber vasodilatatorischen und vasokonstriktorischen Substanzen und einer erhöhten Gerinnungsneigung. Veränderungen der Glykokalyx der Gefäßwände und darauf folgend:

- Adhäsion von Leukozyten an das Endothel, welche dann Cytokine ausschütten, die die Entzündungsreaktion vorantreiben,
- verminderte Formbarkeit und Aggregation der Erythrozyten, was die Durchblutung der kleinsten Gefäße und damit den Sauerstofftransport weiter behindert,
- eine Aktivierung der Gerinnungskaskade und die damit verbundene Thromboseneigung, was zu Thrombosen in der Mikrozirkulation führt.^{18, 19}

Dadurch entstehen Missverhältnisse in der Durchblutung der Gefäße, wobei manche Kapillaren minderperfundiert sind und andere einen abnormal hohen Blutfluss aufweisen. Es kommt zur Heterogenität in der Verteilung des Herzzeitvolumens mit Ausbildung ischämischer Areale und verstärkter Sauerstoffausschöpfung des abfließenden Blutes und in hyperperfundierten Arealen zum venösen Abfluss von sauerstoffreichem Blut infolge anatomischer und funktioneller Shuntperfusion. Aufgrund der Fehlverteilung der Perfusion im Gewebe auf mikrovaskulärer Ebene zählt der septische Schock auch zu den Formen des distributiven Schocks.¹⁹

Obwohl die Bedeutung der Mikrozirkulation in den letzten Jahren immer offensichtlicher geworden ist und der technische Fortschritt in der Medizin voranschreitet, ist noch kein intensivmedizinisches Monitoringverfahren etabliert, welches die Störung der Mikrozirkulation zuverlässig erfassen kann. Eine zuverlässige Messung der Mikrozirkulation wäre jedoch sehr wünschenswert, da deren Störung mit der Häufigkeit und Schwere von Organdysfunktionen und gesteigerter Mortalität assoziiert ist.²¹⁻²⁵

Angewandte experimentelle Methoden sind beispielsweise die Nahinfrarotspektroskopie an der Stirn, der Thenarmuskulatur oder die

Sauerstoffsättigung an Masseter- und Deltoidmuskulatur.²⁶⁻³¹

Bis einfache Methoden zur Quantifizierung von Mikrozirkulationsstörungen in der Klinik routinemäßig eingesetzt werden können, dient bis heute vor allem die Messung des Laktatwertes als wichtiger Parameter zur Abschätzung des Vorliegens einer Gewebshypoxie.

1.5 Laktat als weiterer Hypoxieparameter

Laktat ist schon seit über 100 Jahren als Parameter für eine Gewebshypoxie bekannt.³² Unter physiologischen Bedingungen wird am Tag circa 1,5 mol Laktat über den Glukosemetabolismus produziert.³³

Sowohl die Laktatkonzentration im Serum als auch die nachfolgend im Detail weiter dazulegende zentralvenöse Sauerstoffsättigung sind weitreichend als Indikatoren für eine adäquate Sauerstoffversorgung und eine globale Sauerstoffbalance anerkannt. Aus diesen Gründen wurden beide Parameter seit Jahren als Kontrollparameter für die Behandlung des septischen Schocks genutzt (siehe Kap. 1.7).³⁴⁻³⁶

Allerdings kann die Laktatbildung nicht nur infolge zellulärer Hypoxie, sondern auch als Ergebnis einer gestiegenen Pyruvat-Produktion über einen Beta-2-Agonismus ansteigen, wenn die oxydative Kapazität der Mitochondrien für das vermehrt gebildete Pyruvat in der Leber überstiegen wird. Die verringerte hepatische Laktatclearance führt dann zu einem nicht hypoxisch bedingten Anstieg der Laktatkonzentration im Blut.^{33, 37}

Aus diesen Gründen ist eine hohe Laktatkonzentration nicht unbedingt Ausdruck einer Gewebshypoxie und kann unter solchen Bedingungen nicht durch eine Verbesserung der Sauerstofftransportkapazität beeinflusst werden. Weiterhin werfen neuere Studien Zweifel am Konzept von Behandlungsstrategien auf, die auf einer alleinigen Beeinflussung von Laktatkonzentrationen basieren. Laktat sollte demnach immer in der Zusammenschau mit anderen Parametern, wie beispielsweise der zentralvenösen Sauerstoffsättigung, genutzt werden.^{33, 37, 38}

1.6 Die Zentralvenöse Sauerstoffsättigung – ScvO₂

Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung gilt als Surrogatparameter zwischen dem Verhältnis von Sauerstoffangebot (DO₂) und dem Sauerstoffverbrauch (VO₂) in dem Organismus. Je höher z. B. der Verbrauch an Sauerstoff in Relation zum Sauerstoffangebot ist, desto mehr Sauerstoff wird aus dem arteriellen Blut auf seinem Weg durch die Gewebe extrahiert und die Sauerstoffsättigung des zum rechten Herzen zurückkehrenden venösen Blutes nimmt ab. Umgekehrt steigt die zentralvenöse Sauerstoffsättigung an, wenn das Sauerstoffangebot in Relation zum Verbrauch an Sauerstoff erhöht ist.

Da der venöse Rückstrom sowohl über die untere als auch über die obere Hohlvene erfolgt und das venöse Blut erst im rechten Herzen vollständig durchmischt wird, müssten die Verhältnisse von Sauerstoffangebot zum Verbrauch korrekterweise anhand der Sättigungswerte im pulmonal-arteriellen Blut beurteilt werden.

Trotz dieser Limitation hat sich die Messung der zentralvenösen Sättigung als Ersatz für die Bestimmung der gemischt-venösen Sättigung im pulmonalarteriellen Blut seit

langer Zeit etabliert.

Schon 1972 wurde von Lee et al. eine Studie zur zentralvenösen Sauerstoffsättigung im Schock veröffentlicht, in der eine Veränderung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung im Verlauf eines Schocks unter Therapie beschrieben wurde.³⁹

Besondere Aufmerksamkeit erfuhr die Messung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung seit der wegweisenden Arbeit zur „Early goal-directed therapy (EGDT) in the treatment of severe sepsis and septic shock“. Heutzutage ist sie ein Routineparameter auf den Intensivstationen⁴⁰

Gemessen wird der Parameter mit Hilfe eines zentralvenös liegenden Zugangs, einem zentralen Venenkatheter (ZVK; CVC = central venous catheter). Zentrale Venenkatheter dienen der Überwachung neben der zentralvenösen Sättigung, des Volumenstatus des Patienten anhand des zentralen Venendrucks, der veno-venösen Hämofiltration und der Infusion von Medikamenten, Chemotherapeutika oder Nährlösungen, deren peripher-venöse Applikation aufgrund reizender oder toxischer Wirkung nicht geeignet ist.⁴¹

ZVK werden über eine große Vene, beispielsweise die Vena jugularis interna oder die Vena femoralis in den Körper eingeführt und kommen in der Vena cava vor dem rechten Vorhof zum Liegen. Dies sollte mit Hilfe eines anterior-posterioren Röntgenbildes des Thorax radiologisch kontrolliert sein, damit eine zentralvenöse Lage gesichert ist. Bei der Anlage des zentralen Venenkatheters kann jedoch auch eine Lagekontrolle mit Hilfe des abgeleiteten EKGs durchgeführt werden. Dabei wird über den Seldinger-Draht während der Anlage eine Ableitung durchgeführt, und anhand der erhöhten P-Welle im EKG lässt sich die zentralvenöse Lage bestätigen.⁴¹ Dabei ist ein steriles Vorgehen unerlässlich, da Infektionen der Katheter auf Intensivstationen ein besonderes Problem darstellen.⁴² Diese bringen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für die Intensivpatienten mit sich, weswegen eine Adhärenz an entsprechende Empfehlungen auf Intensivstationen etabliert sein sollte, um katheterassoziierten Infektionen vorzubeugen.⁴³

Die Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign von 2012 empfehlen als Zielgröße eine zentralvenöse Sauerstoffsättigung >70% in den ersten 6 Stunden der Behandlung zu erreichen und im Verlauf zu erhalten.³⁴ Dabei errechnet sich die Größe der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (ScvO₂) wie folgt:

$$\text{ScvO}_2 = \text{SaO}_2 - (\text{VO}_2/\text{HZV}) \times 1/\text{Hb}$$

abgeleitet von

$$\text{VO}_2 = \text{HZV} \times \text{Hb} \times (\text{SaO}_2 - \text{ScvO}_2)$$

SaO₂= arterielle Sauerstoffsättigung, VO₂ = Sauerstoffverbrauch, HZV= Herzzeitvolumen, Hb = Hämoglobinmenge

Demzufolge ist die ScvO₂ bei gegebener Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes umso niedriger, je höher der Sauerstoffverbrauch in Relation zum Herzzeitvolumen bei gegebener Hämoglobinkonzentration ist. Umgekehrt gilt, dass die ScvO₂ umso höher bei erniedrigtem Sauerstoffverbrauch in Relation zum Herzzeitvolumen bei gegebener

Hämoglobinkonzentration ist. Vereinfacht reflektiert die zentralvenöse Sauerstoffsättigung bei stabiler pulmonaler Oxygenierung des arteriellen Blutes mit konstantem Hämoglobinwert die Beziehung des Sauerstoffverbrauchs (VO₂) zum Herzzeitvolumen und damit zum HZV abhängigen Sauerstoffangebot (DO₂). Die ScvO₂ nimmt ab mit Steigerung des VO₂ in Relation zum DO₂ oder bei Abnahme des DO₂ in Relation zum VO₂. Eine Steigerung des VO₂ kommt z.B. bei Hyperthermie durch Hyperthyreose oder bei Fieber vor. Eine Abnahme des DO₂ wird angetroffen infolge Hypovolämie bedingter Reduktion des HZVs (hypovolämer Schock) oder eingeschränkter Pumpfunktion des Herzens (kardiogener Schock). Umgekehrt nimmt die ScvO₂ zu bei Abnahme des VO₂ in Relation zum DO₂ oder bei Zunahme des DO₂ in Relation zum VO₂. Ersteres wird in der Klinik selten angetroffen, ist jedoch mit Eintreten einer Hypothermie unter Narkose (bei Ausschalten einer Gegenregulation zur Aufrechterhaltung der Körpertemperatur) möglich. Letzteres wird beobachtet bei iatrogener Steigerung des Herzzeitvolumens durch positiv inotrope und vasodilatierend wirksame Katecholamine (z.B. Dobutamin) oder bei Vasoparalyse (allergischer und septischer Schock).

Beim septischen Schock können verschiedene pathophysiologische makro-/mikrohämodynamische Konstellationen vorliegen, welche den Wert der ScvO₂ bestimmen.

Didaktisch in ihrer isolierten Form oft unterschieden, jedoch in der Klinik selten beobachtet, können beim hypodynamen septischen Schock eine Hypovolämie und eine eingeschränkte Pumpfunktion des Herzens über die Kombination der Komponenten eines hypovolämen und kardiogenen Schocks zu einer erheblichen Reduktion des herzeitvolumen-abhängigen DO₂ bei oftmals erhöhtem VO₂ zu einer Reduktion der ScvO₂ führen.

Beim hyperdynamen septischen Schock liegt hingegen oftmals nach ausgeglichenem Volumenstatus z.B. durch adäquate Volumentherapie ein durch peripher-arterielle Vasodilatation erniedrigter system-vaskulärer Widerstand vor mit erheblichem Anstieg des Herzzeitvolumens. In dieser Situation ist das systemische Sauerstoffangebot in Relation zum Verbrauch deutlich erhöht und führt so zu einer Steigerung der ScvO₂. Hinzu kommt eine weitere Besonderheit des septischen Schocks, die sogenannte Shuntperfusion der Gewebe. Diese kann anatomisch durch Öffnung arterio-venöser Verbindungen häufiger jedoch funktionell bedingt sein. Funktionell durch i) Erhöhung der Fließgeschwindigkeit des arteriellen Blutes mit Reduktion der Zeit zur Abgabe des Sauerstoffs an die Gewebe, ii) durch Behinderung der Diffusion von Sauerstoff zu den Mitochondrien durch verlängerte Diffusionsstrecken infolge von Flüssigkeitsüberladung des Interstitiums und iii) durch Reduktion des Sauerstoffverbrauchs infolge Dysfunktion der Mitochondrien (zytopathische Hypoxie), wobei Sauerstoff im Überschuss vorhanden ist, jedoch aufgrund einer eingetretenen Dysfunktion der Mitochondrien (Toxinwirkungen, NO) nicht mehr verwertet wird.

Nach dem bisherigen Forschungsstand stehen die Parameter der Makrozirkulation wie Herzzeitvolumen, Herzfrequenz oder der mittlere arterielle Blutdruck jedoch in keinem verlässlichen Zusammenhang mit Störungen der Mikrozirkulation.⁴⁴⁻⁴⁶

Es gibt allerdings Hinweise darauf, dass die zentralvenöse Sauerstoffsättigung eine Rolle beim Erkennen von mikrozirkulatorischen Störungen spielen könnte.

Laut der Studie von Textoris et al. ist die Wahrscheinlichkeit zu versterben bei Intensivpatienten erhöht, deren zentralvenöse Sauerstoffsättigung in den ersten 72 Stunden mindestens einmal über 80% gesteigert ist⁴⁷. Dem zugrunde liegen könnten alle o.g. Störungen, welche auf makro- und mikrozirkulatorischer Ebene zu einer Erhöhung der ScvO₂ führen (z.B. Überangebot von Sauerstoff bei makrohämodynamisch hyperdynamer Herz-Kreislaufsituation und/oder Sauerstofffehlverteilung und Verwertung auf der Ebene der Mikrozirkulation durch Shuntperfusion oder/und mitochondrialer Dysfunktion).

Boulain et al. konnten andererseits in einer Studie zeigen, dass Patienten mit einer zentralvenösen Sauerstoffsättigung von unter 70% in den ersten 6 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation eine erhöhte Mortalität nach 28 Tagen haben⁴⁸. Dies könnte auf einer hypodynamischen Herz-Kreislaufsituation beruhen mit zu geringem Sauerstoffangebot infolge Hypovolämie und/oder myokardial eingeschränkter Pumpfunktion.

In beiden Situationen kommt es zu Abweichungen der ScvO₂ über oder unter die Norm mit letztlich resultierendem Sauerstoff-/Energiedefizit auf zellulärer Ebene.

Ob eine dauerhafte Überwachung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung einer sonst üblichen, intermittierenden Überwachung überlegen ist, konnte allerdings bislang zumindest für die ersten 6 Stunden nicht belegt werden.⁴⁹ Die auf Intensivstationen dauerhaft gegebene Überwachung der peripheren Sauerstoffsättigung hat dabei keinerlei Korrelation mit der zentralvenösen Sauerstoffsättigung.⁵⁰

Neuere intensivmedizinische Studien, die die klassischen Behandlungszielwerte für die zentralvenöse Sauerstoffsättigung mit den jeweils üblichen Abläufen vergleichen, zeigen zudem keine Überlebensvorteile für die Patienten.⁵¹⁻⁵³ Ein aktuelles Review bescheinigt der „early resuscitation guided by venous oxygen saturation“ keine Überlebensvorteile⁵⁴.

Als Konsequenz daraus ist das Erreichen eines Zielwertes der zentralvenösen Sauerstoffsättigung in der aktuellen Fassung der Guidelines der Surviving Sepsis Campaign kein Bestandteil der primären Patientenversorgung mehr.³

Eine aktuelle Fragestellung ist demnach natürlich, ob die zentralvenöse Sauerstoffsättigung im septischen Schock als Parameter überhaupt noch genutzt werden soll.

1.7 Zielsetzung der Arbeit

Vor diesem pathophysiologischen klinischen Hintergrund ist das Ziel der vorliegenden Arbeit folgende Hypothesen zu prüfen:

Bei Patienten mit septischen Schock ist die Mortalität und die Schwere der Organdysfunktionen erhöht, wenn innerhalb der ersten 72 h nach Aufnahme auf die Intensivstation der Zielwert der ScvO₂

a) nicht über 65 %

oder

b) über 80%

ansteigt.

Weiterhin soll geprüft werden, ob über die zeitabhängige Analyse der ScvO₂ eine Vorhersage der Mortalität ermöglicht.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Datengrundlage

In der vorliegenden Arbeit wurden die elektronischen Krankenakten (im System ICIP (IntelliVue Clinical Information Portfolio) von Phillips) von Patienten, die zwischen dem 01.07.2007 und dem 18.10.2013 auf die anästhesiologisch betreuten Intensivstationen des Universitätsklinikum Mannheim aufgenommen wurden, betrachtet.

Die Studie wurde von der örtlichen Ethikkommission am 06.05.2014 genehmigt. Die Nummer des Bescheides ist 2014-816R-MA.

2.1.1 Einschlusskriterien

Über eine Abfrage der anonymisierten Daten in einer SAS-Datenbank wurden von den insgesamt 16044 Patienten 466 Patienten selektiert, die in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation einen gesicherten septischen Schock hatten. Die Einschlusskriterien waren:

1. Das codierte Vorliegen eines der folgenden Krankheitsbilder: Sepsis, septischer Schock, Infektiöses SIRS, Pneumonie, ARDS, Peritonitis, Darmischämie, Anastomoseninsuffizienz, Pankreatitis. Die Liste mit den ICD-10 Codes, die genutzt wurde, ist im Anhang zu finden.
2. Mindestens eine gemessene zentralvenöse Sättigung in den ersten 48 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation.
3. Die Gabe von Arterenol über einen Perfusor in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme mit nachfolgendem konstantem Bedarf.
4. Das Vorhandensein eines zentralvenösen Katheters oder eines Schockkatheters in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation, wobei die zentralvenöse Lage radiologisch kontrolliert war.

Die so gefundenen anonymisierten Patienten wurden, um die Sicherheit der Patientendaten zu gewährleisten, über einen Treuhänder mit den Fallnummern verknüpft. Somit konnte zusätzlich zu den elektronischen Krankenakten auch das Patienteninformationssystem SAP genutzt werden, um die Patientendaten zu vervollständigen.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Patienten, die die oben genannten Einschlusskriterien erfüllten, jedoch in der Durchsicht der Akten nicht verwendbare Daten lieferten, wurden ausgeschlossen, sodass am Ende noch 238 Patienten übrig blieben.

Gründe für den Ausschluss waren:

- Fehlendes Vorliegen eines septischen Schocks bei Aufnahme auf die Intensivstation, darunter:
 - o Aufnahme wegen einer Subarachnoidalblutung mit Sepsis im Verlauf.
 - o Aufnahme wegen eines rupturierten Bauchaortenaneurysmas mit Sepsis im Verlauf.
- Behandlung mit ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung).
- Behandlung mit PECLA (pumpenlose extrakorporale Membranoxygenierung).
- Keine zentralvenöse Lage des Venenkatheters.
- Keine ScvO₂-Messung in den ersten 72 Stunden vorliegend.
- Keine Sepsis während des Aufenthalts.
- Nichtinfektiöser septischer Schock durch Zytostatika.
- Zweite Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation im Verlauf der Sepsis.

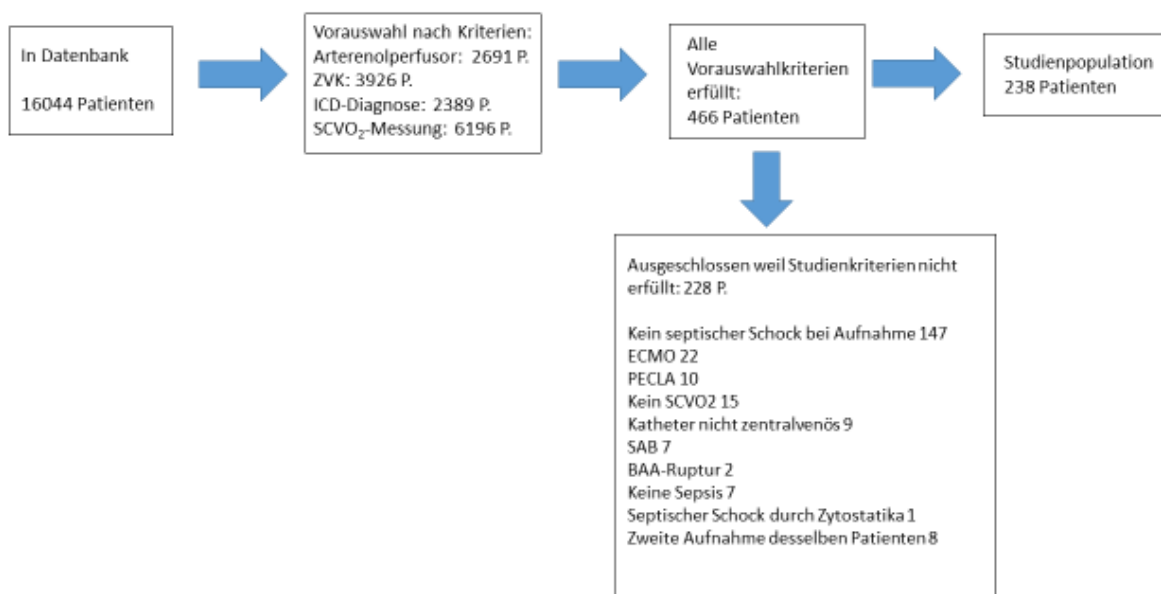


Abbildung 1 – Studienpopulation

2.2 Erhobene Daten

Bei den Patienten wurden die ScvO₂-Werte zu den Zeitpunkten der Intervalle 6h, 12h, 24h, 48h und 72h erhoben. Dabei galt, dass bei mehreren Messwerten im Intervall als 6h-Wert der erste vorliegende Messwert erhoben wurde. Bei den 12-, 24-, 48- und 72h-Werten galt, dass bei mehreren Werten der Wert erhoben wurde, welcher am nächsten zum Ende des Intervalls lag.

Wenn einer oder mehrere ScvO₂-Messwerte vorlagen, wurden zum selben Zeitpunkt auch andere Messwerte erfasst:

- der mittlere arterielle Blutdruck
- die Herzfrequenz
- die Temperatur
- der Cardiac Index
- die Arterienoldosis
- der Laktatwert
- der Bilirubinwert
- der Kreatininwert
- der Hämoglobinwert
- der Procalcitoninwert
- der Wert des C-reaktiven Proteins

Des Weiteren wurden der SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) und der SOFA-Score (Systemic Organ Failure Assessment Score) bei 24h, 48h und 72h erhoben, falls ScvO₂-Messungen in den jeweiligen 24h-Intervallen vorlagen.

Des Weiteren erfasst wurden:

- die Nettoflüssigkeitsaufnahme der Patienten zu den Zeitpunkten 24h und 48h
- der Einsatz von Nierenersatzverfahren und apparativer Beatmung.

Für jeden Patienten wurden weiterhin epidemiologische Daten, wie das Alter, Vorerkrankungen, Ursprung der Sepsis, Aufenthaltsdauer und Todeseintritt im Krankenhaus und auf der Intensivstation, erhoben.

2.3 SAPS II- und SOFA-Scores

Der Simplified Acute Physiology Score ist anhand von Untersuchungen von europäischen Patientenkollektiven entwickelt worden. Hier fließen Parameter wie Alter des Patienten, verschiedene Vitalparameter (z.B. systolischer Blutdruck, Herzfrequenz etc), Laborwerte (z.B. Kalium im Serum, Bilirubin im Serum etc.), vorbestehende chronische Erkrankungen, die Glasgow-Coma-Scale (GCS) ein, aber auch andere Faktoren wie beispielsweise die Art der Aufnahme (elektiv vs. notfallmäßig). Je höher die Punktzahl des SAPS II, desto schlechter die Prognose des Patienten. Die maximal erreichbare Punktzahl ist 170. Der SAPS II kommt ohne eine primäre Diagnose aus und kann trotzdem eine Einschätzung des Mortalitätsrisikos ermöglichen.

Der Systemic Organ Failure Assessment Score setzt sich aus sechs unterschiedlichen Scores von Organsystemen zusammen. Diese sind das respiratorische System, das kardiovaskuläre System, das hepatische System, das Gerinnungssystem, das renale System und das neurologische System. Sowohl der höchste als auch der mittlere SOFA-Score sind Prädiktoren für das Outcome der Patienten. Ein Anstieg des SOFA-Scores innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden sagt eine Mortalität zwischen 50-95% voraus.⁵⁵⁻⁵⁸

Berechnung des SOFA-Scores nach Vincent JL⁵⁵:

Organsystem	Parameter	1	2	3	4
Atmung	PaO ₂ /FiO ₂	< 400 mmHg	< 300 mmHg	< 200 mmHg und künstliche Beatmung	< 100 mmHg und künstliche Beatmung
Nervensystem	Glasgow Coma Scale (GCS)	13–14	10–12	6–9	< 6
Herz-Kreislauf-System	Blutdruck und Katecholaminsupport	MAP < 70 mm/Hg	Dopamin ≤ 5 µg/kg/min oder Dobutamin (beliebige Dosis)	Dopamin > 5 µg/kg/min oder Adrenalin ≤ 0.1 µg/kg/min oder Noradrenalin ≤ 0.1 µg/kg/min	Dopamin > 15 µg/kg/min oder Adrenalin > 0.1 µg/kg/min oder Noradrenalin > 0.1 µg/kg/min
Leber	Bilirubin	1.2–1.9 mg/dl [20–32 µmol/l]	2.0–5.9 mg/dl [33–101 µmol/l]	6.0–11.9 mg/dl [102–204 µmol/l]	> 12.0 mg/dl [> 204 µmol/l]
Gerinnung	Thrombozyten	< 150.000 /µl	< 100.000 /µl	< 50.000 /µl	< 20.000 /µl
Niere	Kreatinin	1.2–1.9 mg/dl [110–170 µmol/l]	2.0–3.4 mg/dl [171–299 µmol/l]	3.5–4.9 mg/dl [300–440 µmol/l] (oder Urin < 500 ml/d)	> 5.0 mg/dl [> 440 µmol/l] (oder Urin < 200 ml/d)

Abbildung 2 SOFA-Score

Bei nicht betroffenen Organsystemen werden 0 Punkte angerechnet.

2.4 Datenerfassung und Statistik

Die Erfassung der Daten und die grafische Darstellung erfolgte mit Microsoft Excel® 2010 bzw. 2013.

Die statistischen Analysen wurden mit SAS Version 9.4 (SAS Institute Inc.) durchgeführt. Hierzu wurden für die Gruppen der Überlebenden und Verstorbenen t-Tests und Chi²-Tests durchgeführt, um Vergleiche zwischen den Gruppen anstellen zu können.

Die Korrelationsanalysen und Berechnungen der ODDS-Ratios mit 95%-Konfidenzintervallen wurden mittels logistischer Regressionsanalysen durchgeführt.

ROC-Parameteranalysen wurden durchgeführt, um sinnvolle Grenzwerte für die beiden Patientenkollektive zu den entsprechenden Zeitpunkten zu finden.

Ein p-Wert von <0,05 wurde hierbei als statistisch signifikant angesehen.

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten der Gruppen, die entsprechend ihrer zentralvenösen Sauerstoffsättigungen aufgeteilt wurden, wurden mit Kaplan-Meier-Überlebenskurven dargestellt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Patientenkollektiv

In die vorliegende Studie wurden 238 Patienten eingeschlossen. Im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes verstarben 137 Patienten (57,6%), 101 Patienten (42,4%) überlebten (s.a. Tab. 1).

In der Gruppe der Verstorbenen waren 77% Männer (n=92) und 33% Frauen (n=45), bei den Überlebenden 76% Männer (n=67) und 34% Frauen (n=34).

Das mittlere Alter lag bei 63,7 Jahren. In der Gruppe der Verstorbenen lag das mittlere Alter bei 67,0 Jahren, bei den Überlebenden bei 59,3 Jahren. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,05$).

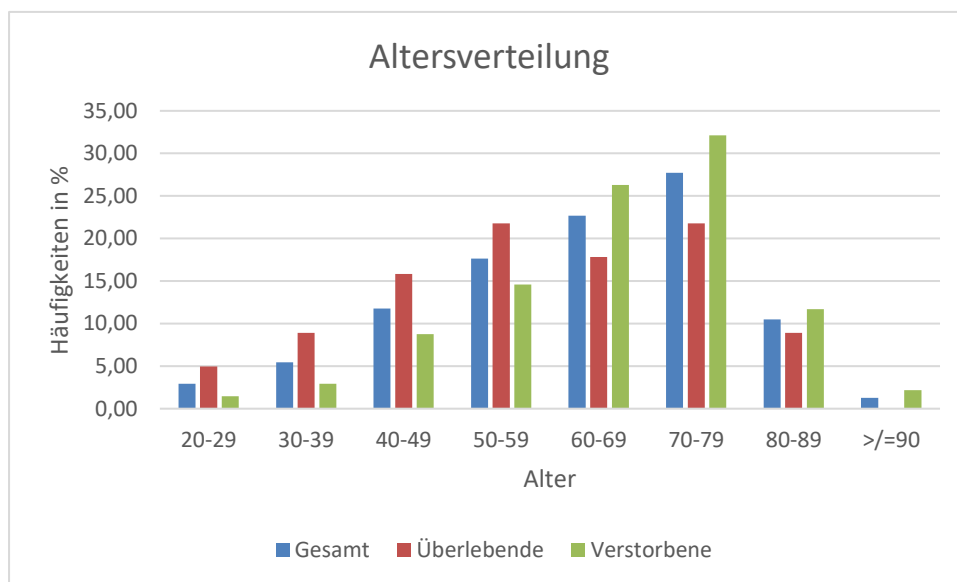


Abbildung 3 Altersverteilung

Tabelle 2 Patientencharakteristika

Tabelle 1.
Patientencharakteristika

	Gesamt	Überlebende	Verstorbene	p-Werte
<i>Anzahl n</i>	238	101	137	
<i>Alter - Jahre</i>	64±15	59±16	67±14	0,00009
<i>Männliches Geschlecht - Anzahl (%)</i>	159 (77)	67 (76)	92 (77)	0,89480
<i>Ursprung der Sepsis - Anzahl (%)</i>				
<i>Abdominell</i>	115 (48)	45 (45)	70 (51)	0,31830
<i>Respiratorisch</i>	82 (34)	37 (37)	45 (33)	0,54340
<i>Urogenital</i>	11 (5)	8 (8)	3 (2)	0,03740
<i>Haut/Weichgewebe</i>	10 (4)	3 (3)	7 (5)	0,41620
<i>Andere/Unbekannt</i>	20 (8)	8 (8)	12 (9)	0,81780
<i>Vorerkrankungen - Anzahl (%)</i>				
<i>Diabetes Mellitus</i>	48 (20)	19 (19)	29 (21)	0,63420
<i>Hypertonie</i>	114 (48)	49 (49)	65 (47)	0,87030
<i>Bestehende maligne Erkrankung</i>	66 (28)	18 (18)	48 (35)	0,00340
<i>Eingeschränkte Immunfunktion</i>	22 (9)	10 (10)	12 (9)	0,76370
<i>Positivbilanz Flüssigkeit nach Aufnahme ICU</i>				
<i>Bilanz 24 Stunden -ml</i>	6800±5004	6834±4948	6773±5049	0,92803
<i>Bilanz 48 Stunden -ml</i>	10382±7950	10295±7482	10460±8344	0,88079
<i>Zum Zeitpunkt 6 Stunden nach Aufnahme ICU</i>				
<i>Anzahl n</i>	129	71	58	
<i>Mittlerer arterieller Druck - mmHg</i>	76±14	77±14	74±13	0,37157
<i>Herzfrequenz - bpm</i>	106±21	105±20	107±22	0,51748
<i>Temperatur - °C</i>	38,9±1,2	37±1	36,8±1,3	0,51513
<i>Cardiac Index - l/min/m²</i>	3,78±1,34	4,05±1,39	3,36±1,15	0,21616
<i>Arterenoldosis - µg/kg/min</i>	0,37±0,43	0,33±0,37	0,39±0,48	0,40960
<i>Laktat - mmol/l</i>	3,7±3,5	2,8±2,5	4,4±0,5	0,01021
<i>Bilirubin - mg/dl</i>	1,2±1,2	1,2±1,4	1,2±1,0	0,85060
<i>Kreatinin - mg/dl</i>	2,2±2,2	2,2±2,6	2,2±1,8	0,90576
<i>Hämoglobin - g/dl</i>	10,3±1,9	10,7±1,9	9,9±1,8	0,01768
<i>Procalcitonin - µg/l</i>	22,5±44,5	30,8±54,9	16,7±34,1	0,11701
<i>C-reaktives Protein - mg/l</i>	205±108	196±101	214±113	0,43948
<i>SCVO₂ - %</i>	74,3±9,8	75,7±9,1	73,1±10,1	0,13042
<i>Zum Zeitpunkt 12 Stunden nach Aufnahme ICU</i>				
<i>Anzahl n</i>	88	42	46	
<i>Mittlerer arterieller Druck - mmHg</i>	75±13	76±15	74±12	0,46545
<i>Herzfrequenz - bpm</i>	99±20	97±20	101±20	0,37858
<i>Temperatur - °C</i>	36,9±1,5	37,1±0,9	36,6±1,8	0,08292
<i>Cardiac Index - l/min/m²</i>	3,42±1,03	3,50±1,10	3,31±0,89	0,64112

Arterenoldosis - $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	0,53 \pm 0,98	0,34 \pm 0,52	0,70 \pm 1,23	0,08654
Laktat - mmol/l	3,9 \pm 4,2	2,9 \pm 2,3	4,8 \pm 5,2	0,02956
Bilirubin - mg/dl	1,5 \pm 1,2	1,3 \pm 1,0	1,7 \pm 1,3	0,26872
Kreatinin - mg/dl	20,9 \pm 1,6	2,0 \pm 1,8	2,2 \pm 1,5	0,59912
Hämoglobin - g/dl	10,1 \pm 2,0	10,6 \pm 2,4	9,6 \pm 1,4	0,01093
Procalcitonin - $\mu\text{g}/\text{l}$	38,1 \pm 84,4	39,1 \pm 60,9	37,2 \pm 101,6	0,93181
C-reaktives Protein - mg/l	202 \pm 97	235 \pm 81	171 \pm 101	0,03102
SCVO2 - %	73,9 \pm 8,1	74,4 \pm 7	73,4 \pm 9,0	0,55518

Zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Aufnahme ICU

Anzahl n	104	47	57	
Mittlerer arterieller Druck - mmHg	75 \pm 11	76 \pm 10	75 \pm 11	0,79681
Herzfrequenz - bpm	105 \pm 20	107 \pm 22	103 \pm 18	0,29981
Temperatur - °C	37,1 \pm 1,0	37,3 \pm 1,1	36,9 \pm 0,9	0,07243
Cardiac Index - l/min/m ²	4,21 \pm 1,62	4,38 \pm 1,76	3,98 \pm 1,36	0,52685
Arterenoldosis - $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	0,41 \pm 0,57	0,32 \pm 0,48	0,49 \pm 0,63	0,13031
Laktat - mmol/l	3,2 \pm 3,1	2,3 \pm 1,8	3,9 \pm 3,7	0,01179
Bilirubin - mg/dl	1,5 \pm 1,8	1,6 \pm 2,5	1,4 \pm 1,2	0,73707
Kreatinin - mg/dl	2,2 \pm 1,6	2,0 \pm 1,5	2,4 \pm 1,7	0,16985
Hämoglobin - g/dl	9,8 \pm 1,5	9,8 \pm 1,7	9,8 \pm 1,3	0,83456
Procalcitonin - $\mu\text{g}/\text{l}$	43,7 \pm 80,8	44,3 \pm 67,2	43,1 \pm 91,1	0,95327
C-reaktives Protein - mg/l	237 \pm 99	262,3 \pm 92,2	212,3 \pm 98,5	0,10967
SOFA-Score	13,3 \pm 2,5	12,5 \pm 2,3	14,0 \pm 2,5	0,00005
SAPS-II-Score	65,8 \pm 14,6	61,4 \pm 14,2	69,7 \pm 13,9	0,00010
SCVO2 - %	74,5 \pm 7,8	74,6 \pm 6,9	74,4 \pm 8,4	0,85260

Zum Zeitpunkt 48 Stunden nach Aufnahme ICU

Anzahl n	126	63	63	
Mittlerer arterieller Druck - mmHg	76 \pm 11	74 \pm 7	74 \pm 11	0,06615
Herzfrequenz - bpm	98 \pm 23	78 \pm 12	100 \pm 23	0,35767
Temperatur - °C	37,2 \pm 0,9	37,3 \pm 0,9	37,1 \pm 1,0	0,27727
Cardiac Index - l/min/m ²	4,14 \pm 1,15	4,27 \pm 1,61	3,86 \pm 1,19	0,47073
Arterenoldosis - $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	0,37 \pm 0,41	0,30 \pm 0,38	0,44 \pm 0,43	0,05448
Laktat - mmol/l	3,1 \pm 4,0	2,2 \pm 1,9	4,0 \pm 5,2	0,01416
Bilirubin - mg/dl	1,6 \pm 1,6	1,5 \pm 1,8	1,8 \pm 1,4	0,51703
Kreatinin - mg/dl	2,0 \pm 1,3	1,9 \pm 1,3	2,2 \pm 1,3	0,15001
Hämoglobin - g/dl	9,6 \pm 1,7	9,9 \pm 1,9	9,4 \pm 1,6	0,10249
Procalcitonin - $\mu\text{g}/\text{l}$	39,9 \pm 71,6	47,5 \pm 79,7	34,0 \pm 63,5	0,40124
C-reaktives Protein - mg/l	236,4 \pm 93,3	263,5 \pm 78,3	201,5 \pm 99,4	0,01417
SOFA-Score	12,9 \pm 3,0	12,2 \pm 2,8	13,5 \pm 3,0	0,01774
SAPS-II-Score	60,6 \pm 13,2	58,9 \pm 12,8	62,4 \pm 13,4	0,14957
SCVO2 - %	73,3 \pm 8,5	61,4 \pm 14,2	72,5 \pm 9,4	0,29311

Zum Zeitpunkt 72 Stunden nach Aufnahme ICU

Anzahl n	84	45	39	
Mittlerer arterieller Druck - mmHg	78 \pm 13	80 \pm 13	76 \pm 13	0,20194
Herzfrequenz - bpm	94 \pm 18	91 \pm 17	98 \pm 19	0,08892

Temperatur - °C	36,9±0,9	37,2±0,7	36,6±1,0	0,00392
Cardiac Index - l/min/m ²	3,76±1,30	3,75±1,39	3,79±1,13	0,94312
Arterenoldosis - µg/kg/min	0,20±0,32	0,11±0,17	0,31±0,42	0,00508
Laktat - mmol/l	2,2±2,6	1,6±1,1	2,9±3,5	0,02483
Bilirubin - mg/dl	1,5±1,8	0,8±0,6	2,1±2,2	0,04240
Kreatinin - mg/dl	2,0±1,6	1,9±1,9	2,1±1,1	0,53713
Hämoglobin - g/dl	9,3±1,3	9,1±1,2	9,4±1,5	0,41609
Procalcitonin - µg/l	19,1±33,4	19,2±26,2	19,0±38,9	0,98825
C-reaktives Protein - mg/l	246,0±111,5	237,3±100,2	259,7±126,0	0,57039
SOFA-Score	11,9±3,3	10,9±3,1	13,1±3,2	0,00273
SAPS-II-Score	59,0±14,0	54,3±13,6	64,3±12,4	0,00109
SCVO2 - %	72,1±9,7	71,2±7,7	73,1±11,6	0,37302
Outcome				
	Gesamt	Überlebende	Tote	
Anzahl	238	101	137	
Mortalität Krankenhaus - Anzahl (%)	137 (57,6)			
Aufenthalt Intensivstation - Tage	14,1±18,0	17,9±18,6	11,3±17,0	0,00546
Aufenthalt Krankenhaus - Tage	30,6±45,5	49,0±46,3	17,0±39,7	0,00000
Entlassung in externes Haus - Anzahl (%)	33 (13,9)			
Prozeduren in den ersten 72 Stunden				
Nierenersatz - Anzahl (%)	46 (19,3)	12 (11,9)	34 (24,8)	0,01250
Maschinelle Beatmung - Anzahl (%)	222 (93,3)	93 (92,1)	129 (94,2)	0,52620

Es wurden Mittelwert ± Standardabweichung abgebildet.

Die Testung erfolgte mittels t-Tests, eine Standardabweichung von <0,05 wurde als signifikant angenommen und rot markiert.

3.1.1 Sepsisursachen

Die Sepsis war bei den Verstorbenen in 51% der Fälle abdominellen Ursprungs (n=70), in 33% respiratorischen Ursprungs (n=45), in 2% urogenitalen Ursprungs (n=3), in 5% der Fälle von der Haut oder dem Weichgewebe ausgehend (n=7) und in 9% der Fälle war der Ursprung nicht bekannt (n=12). Bei den Überlebenden ergibt sich für die Verteilung des Ursprungs in 45% der Fälle ein abdomineller Ursprung (n=45), in 37% ein respiratorischer Ursprung (n=37), in 8% ein urogenitaler Ursprung (n=8), in 3% der Fälle ein von der Haut oder dem Weichgewebe ausgehender Ursprung (n=3) und in 8% der Fälle ein nicht bekannter Ursprung (n=8).

3.1.2 Vorerkrankungen

In Sachen Vorerkrankungen litten 21% der Verstorbenen (n=29) und 19% der Überlebenden (n=19) an einem Diabetes Mellitus. Bei 47% der Verstorbenen (n=65) und 49% der Überlebenden (n=49) lag eine Hypertonie vor. 35% der Verstorbenen (n=48) und 18% der Überlebenden (n=18) hatten eine aktuell bestehende maligne Erkrankung, dabei ist das statistisch signifikant häufigere Vorliegen einer malignen Erkrankung bei der Gruppe der verstorbenen Patienten im Chi2-Test ($p=0,0034$) hervorzuheben. Eine eingeschränkte Immunfunktion lag bei 9% der Verstorbenen (n=12) und bei 10% der Überlebenden (n=10) vor.

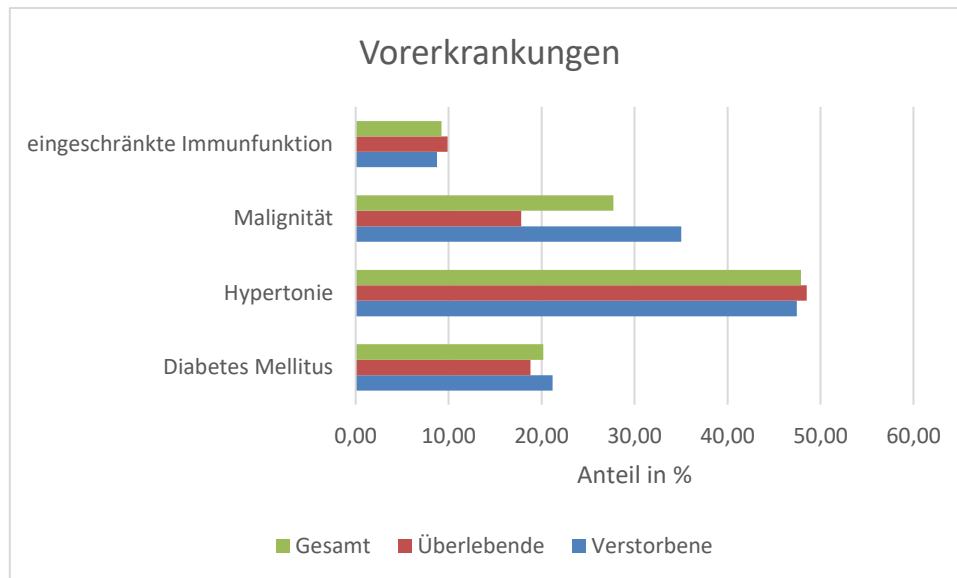


Abbildung 4 Vorerkrankungen

3.1.3 Intensivstations- und Krankenhausaufenthalt

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation betrug bei der Gruppe der Verstorbenen 11,32 Tage, bei den Überlebenden 17,86 Tage, was einen signifikanten Unterschied im t-Test darstellt ($p < 0,05$).

Auch im Hinblick auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes nach dem septischen Schock liegt mit 16,98 Tagen bei den Verstorbenen und 49,01 Tagen bei den Überlebenden ein signifikanter Unterschied im t-Test vor ($p < 0,05$).

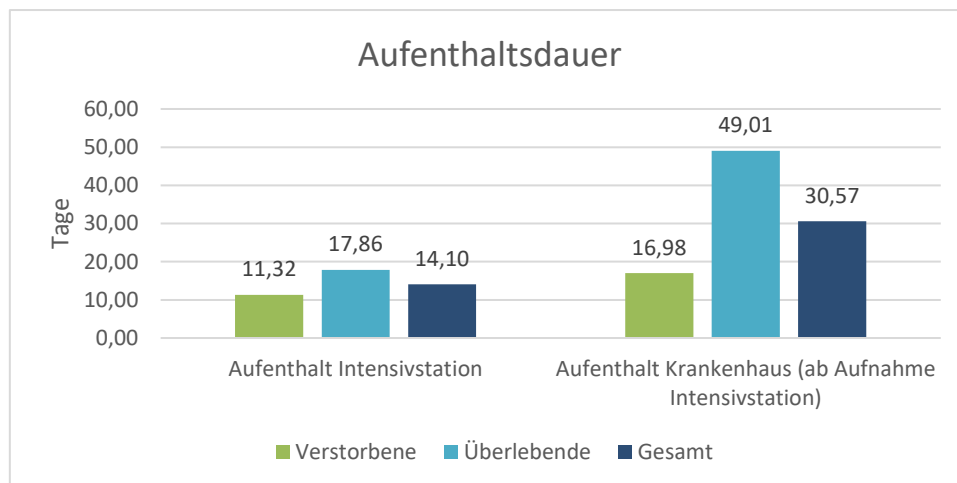


Abbildung 5 Aufenthaltsdauer

3.1.4 Arterenoldosierung

Die Dosierung des Arterenols zeigt ein deutliches Maximum in der Gruppe der Verstorbenen bei 12h. Weiterhin zeigt sich ein Abfall des Bedarfs nach 48 Stunden in beiden Gruppen. Zum Zeitpunkt 72h zeigt sich ein statistisch signifikanter niedrigerer Arterenolbedarf in der Gruppe der Überlebenden im t-Test ($p < 0,05$).

*Tabelle 3 – Arterenoldosierung Mittelwerte zum jeweiligen Zeitpunkt im t-Test \pm Standardabweichung
Signifikante Ergebnisse rot markiert
(n) Anzahl der Messungen*

	Verstorbene	Überlebende	p-Wert
Arterenoldosierung 6h	0,39 \pm 0,48 μ g/kg /min (n 71)	0,33 \pm 0,37 μ g/kg /min (n 58)	0,40
Arterenoldosierung 12h	0,70 \pm 1,23 μ g/kg /min (n 46)	0,34 \pm 0,52 μ g/kg /min (n 42)	0,08
Arterenoldosierung 24h	0,49 \pm 0,63 μ g/kg /min (n 57)	0,32 \pm 0,48 μ g/kg /min (n 47)	0,13
Arterenoldosierung 48h	0,44 \pm 0,43 μ g/kg /min (n 63)	0,30 \pm 0,38 μ g/kg /min (n 63)	0,05
Arterenoldosierung 72h	0,31 \pm 0,42 μ g/kg /min (n 39)	0,11 \pm 0,17 μ g/kg /min (n 45)	0,005

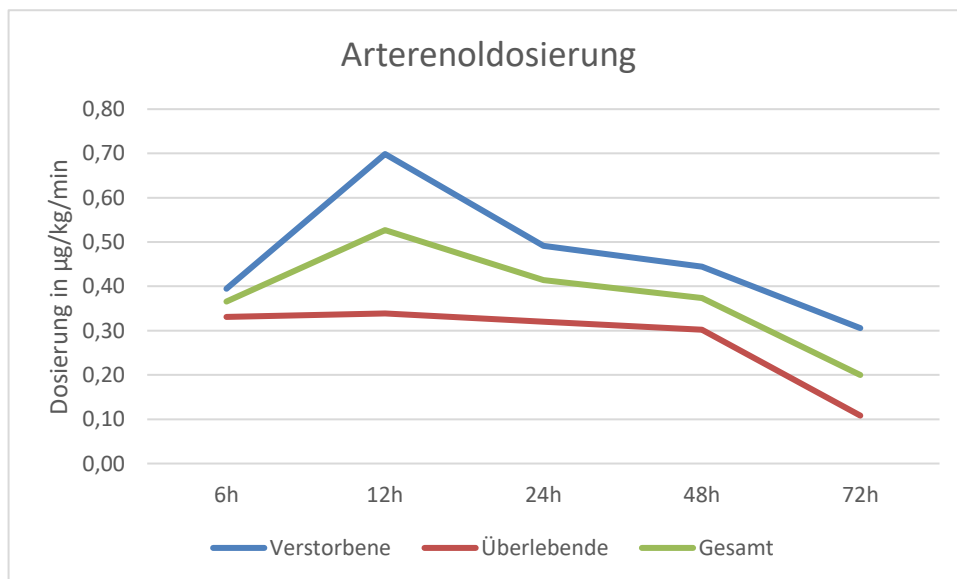


Abbildung 6 Mittelwerte der Arterenoldosierung

3.1.5 Cardiac Index

Der Cardiac Index unterscheidet sich bei den beiden Gruppen am meisten innerhalb der ersten 6 Stunden. Jedoch ist dieser Unterschied nicht signifikant. Der jeweils höchste Punkt ist im Intervall 24h erreicht. Zum letzten Messzeitpunkt 72h ist der Cardiac Index bei beiden Gruppen fast identisch.

*Tabelle 4 - Cardiac Index Mittelwerte zum jeweiligen Testzeitpunkt im t-Test
Signifikante Ergebnisse rot markiert
(n) Anzahl der Messungen*

	Verstorbene	Überlebende	p- Werte
Cardiac Index 6h	3,36±1,15l/min/m ² (n 10)	4,05±1,39l/min/m ² (n 16)	0,22
Cardiac Index 12h	3,31±0,89l/min/m ² (n 10)	3,50±1,10l/min/m ² (n 16)	0,64
Cardiac Index 24h	3,98±1,36l/min/m ² (n 12)	4,38±1,76l/min/m ² (n 16)	0,53
Cardiac Index 48h	3,86±1,19l/min/m ² (n 11)	4,27±1,61l/min/m ² (n 25)	0,47
Cardiac Index 72h	3,79±1,13l/min/m ² (n 10)	3,75±1,39l/min/m ² (n 18)	0,94

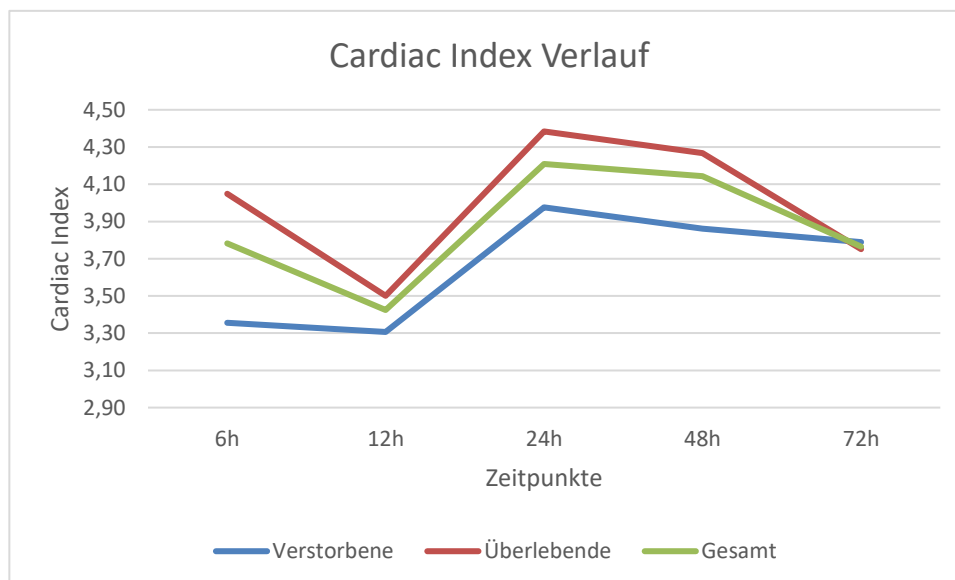


Abbildung 7 Mittelwerte des Cardiac Index zum jeweiligen Zeitpunkt

3.1.6 Volumenstatus

Bei der Betrachtung der Nettovolumenstatus ist kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen. In den ersten 24 Stunden erhielten beide Gruppen im Schnitt 6,7-6,8l, nach 48 Stunden hatten beide Gruppen eine Positivbilanz von rund 10l.

*Tabelle 5 Volumen Mittelwerte zum jeweiligen Testzeitpunkt im t-Test
Signifikante Ergebnisse rot markiert
(n) Anzahl der Messungen*

	<i>Verstorbene</i>	<i>Überlebende</i>	<i>p- Wert</i>
<i>24h</i>	6773ml (n 124)	6834ml (n 101)	0,93
<i>48h</i>	10460ml (n 112)	10295ml (n 100)	0,88

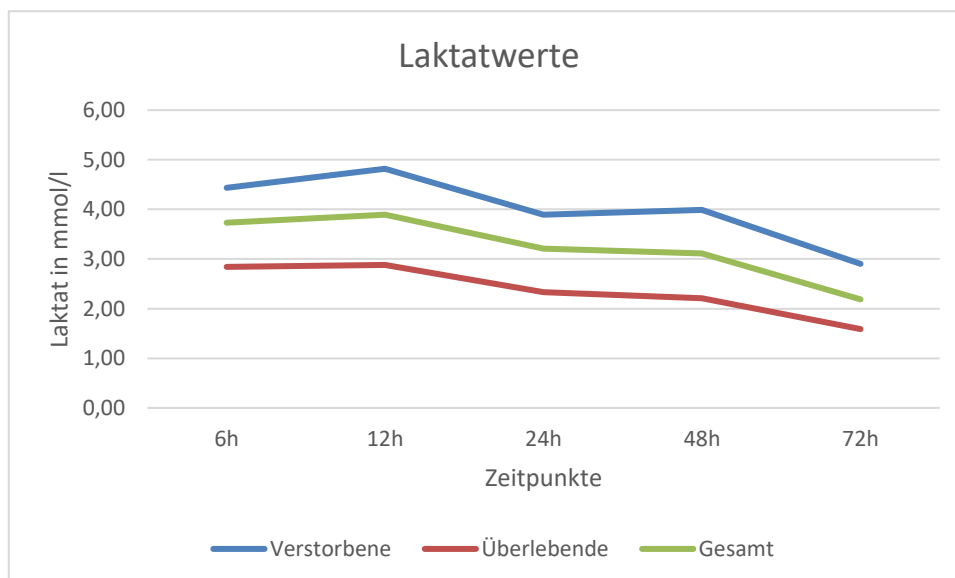
3.1.7 Laktat

Der Laktatwert als Parameter für die zelluläre Hypoxie zeigte sich über den Zeitverlauf bei jedem Zeitpunkt zwischen den beiden Gruppen als höher in der Gruppe der Verstorbenen als in der Gruppe der Überlebenden. Dies ist ein signifikanter Unterschied zu jedem Zeitpunkt im t-Test ($p < 0,05$). Der maximale Laktatwert wurde in jeder Gruppe zum Zeitpunkt 12h erreicht und fällt danach bei beiden Gruppen in ähnlicher Weise ab.

*Tabelle 6 Laktat Mittelwerte zum jeweiligen Testzeitpunkt im t-Test
Signifikante Ergebnisse rot markiert
(n) Anzahl der Messungen*

	Verstorbene	Überlebende	p-Wert
Laktat 6h	4,44±3,96 mmol/l (n 71)	2,84±2,50 mmol/l (n 56)	0,01
Laktat 12h	4,82±5,16 mmol/l (n 46)	2,88±2,30 mmol/l (n 42)	0,03
Laktat 24h	3,89±3,70 mmol/l (n 57)	2,34±1,18 mmol/l (n 45)	0,01
Laktat 48h	3,99±5,20 mmol/l (n 63)	2,21±1,90 mmol/l (n 61)	0,02
Laktat 72h	2,90±3,52 mmol/l (n 36)	1,59±1,09 mmol/l (n 43)	0,03

Abbildung 8 Laktatwerte



3.1.8 SAPS II- und SOFA-Scores

Bei den Vergleichen der Werte der SAPS II- und der SOFA-Scores ist bei 24h und 72h der SAPS II-Score bei den Überlebenden signifikant niedriger als bei der Gruppe der Verstorbenen. Zum Zeitpunkt 48h ist dies auch so, der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant. Bei der Gruppe der Überlebenden fällt der SAPS II-Score über den Verlauf der Beobachtung ab, bei den verstorbenen Patienten fällt er zwischen 24h und 48h ab, steigt jedoch dann wieder leicht an.

Die SOFA-Scores sind zu jedem Zeitpunkt bei der Gruppe der Überlebenden statistisch signifikant niedriger. Bei beiden Patientengruppen fällt der SOFA-Score über den Verlauf der Beobachtung ab.

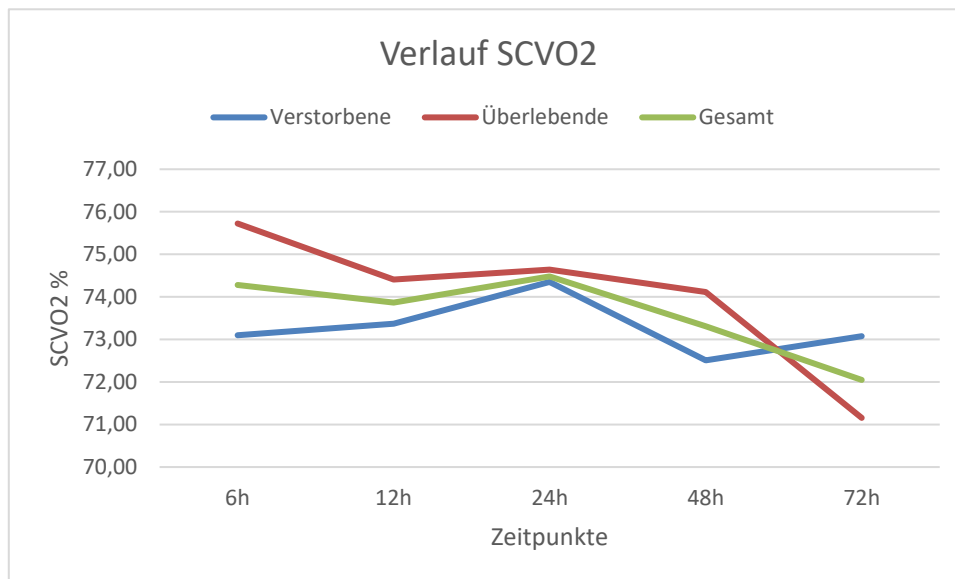
*Tabelle 7 SAPS II- und SOFA-Scores Mittelwerte im 24-Stunden-Zeitraum im t-Test
Signifikante Ergebnisse rot markiert
(n) Anzahl der Messungen*

SAPS II	24h	48h	72h
Überlebende	61,35±14,2 (n 84)	58,89±12,8 (n 61)	54,33±13,6 (n 43)
Verstorbene	69,73±13,9 (n 97)	62,40±13,4 (n 58)	64,29±12,4 (n 38)
p-Werte	<0,05	0,15	<0,05
SOFA			
	24h	48h	72h
Überlebende	12,51±2,3 (n 90)	12,23±2,8 (n 61)	10,89±3,1 (n 44)
Verstorbene	13,95±2,5 (n 105)	13,52±3,0 (n 58)	13,08±3,2 (n 37)
p-Werte	<0,05	0,02	<0,05

3.1.9 Verlauf ScvO₂

Im Verlauf der durchschnittlichen zentralvenösen Sauerstoffsättigung zu den jeweiligen Zeitpunkten hat die Gruppe der Überlebenden bis zum Zeitpunkt 72h die höheren Werte, zum Zeitpunkt 72h kehrt sich dies jedoch um und die Gruppe der Verstorbenen hat höhere Werte. Die Unterschiede sind jedoch statistisch nicht signifikant.

Abbildung 9 Verlauf ScvO₂ Mittelwerte zu den Zeitpunkten



		<i>Gesamt</i>	<i>Überlebende</i>	<i>Verstorbene</i>
<i>6h</i>	<i>Anzahl n</i>	129	71	58
<i>12h</i>	<i>Anzahl n</i>	88	42	46
<i>24h</i>	<i>Anzahl n</i>	104	47	57
<i>48h</i>	<i>Anzahl n</i>	126	63	63
<i>72h</i>	<i>Anzahl n</i>	84	45	39

3.1.10 Minima und Maxima ScvO₂

Bei einer Einteilung der Überlebenden und Verstorbenen nach minimaler und maximaler ScvO₂ ergibt sich bei der Betrachtung der maximalen ScvO₂ über den gesamten Aufenthalt ein signifikanter Unterschied im t-Test zwischen den beiden Gruppen, bei dem die Verstorbenen eine höhere maximale ScvO₂ aufweisen.

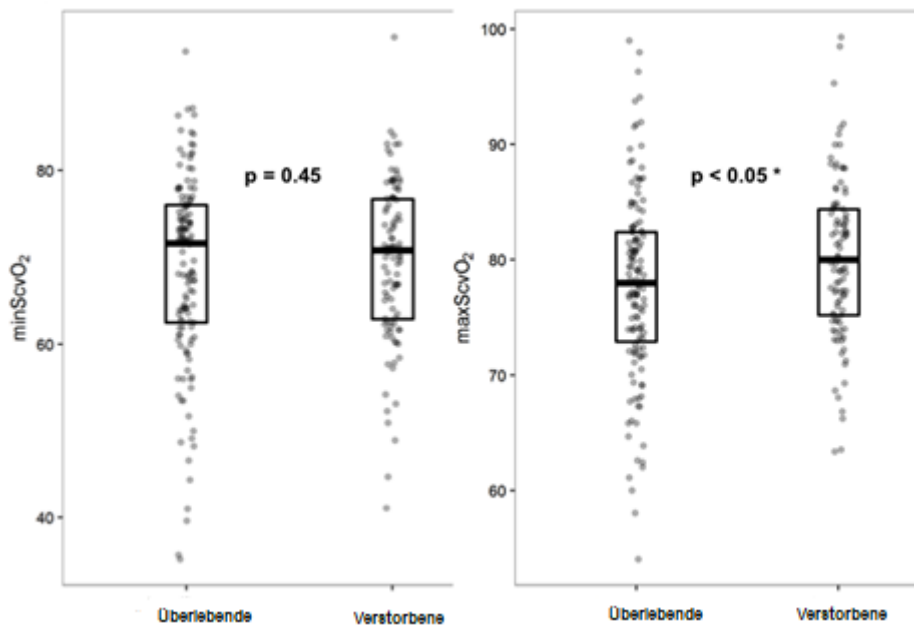


Abbildung 10 Boxplots nach minimaler und maximaler SCVO₂, signifikante Unterschiede im t-Test mit * markiert; es sind Median (dicke Linie in der Box), so wie oberes und unteres Quartil (Box ober- und unterhalb des Medians) dargestellt

Nach: Sturm T, Dertinger J, Hagmann M, Thiel M, Schneider-Lindner V (2017) Central Venous Oxygen Saturation above 75% on Day Three of Septic Shock is Associated with Tripled Mortality. *J Infect Dis Ther* 5: 338. doi:10.4172/2332-0877.1000338

Die Mortalität bei einer maximalen ScvO₂ unterscheidet sich bei Patienten mit einer maximalen ScvO₂ innerhalb der ersten 72 Stunden je nach Maximum signifikant. Dabei zeigen sich bei einem Grenzwert von 70% eine signifikant erhöhte Mortalität ($p > 0,05$) für eine ScvO₂ < 70%. Für den Grenzwert 80% konnte diese Mortalitätserhöhung nicht statistisch signifikant gezeigt werden, jedoch zeigt sich eine Tendenz in eine ähnliche Richtung.

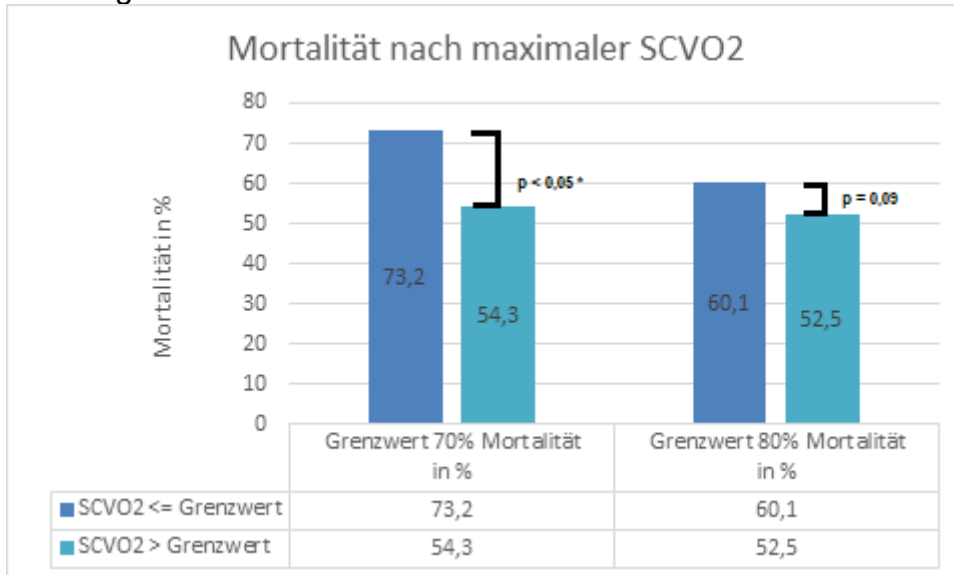


Abbildung 11 Mortalität nach maximaler ScvO₂ über den Beobachtungszeitraum
signifikante Ergebnisse im t-Test mit * markiert

3.2 Mortalität im Bezug zu ScvO₂

3.2.1 Grenzziehung 65%, 70%, 75%, 80% und 85% ScvO₂

Man kann bei einer Unterteilung der Gruppen in die Grenzwerte $\leq 65\%$ ScvO₂ und $>65\%$ ScvO₂ erkennen, dass Patienten mit einer ScvO₂ von $\leq 65\%$ in den ersten 24 Stunden eine höhere Mortalität aufweisen als die Gruppe mit den Patienten mit einer ScvO₂ $>65\%$. Dieser Unterschied gleicht sich jedoch im 48h-Intervall an. Im 72h-Intervall liegt für die Gruppe $\leq 65\%$ ScvO₂ wieder eine höhere Mortalität vor. Der größte Mortalitätsunterschied liegt im 12h-Intervall vor (72,7% gegenüber 49,4% Mortalität).

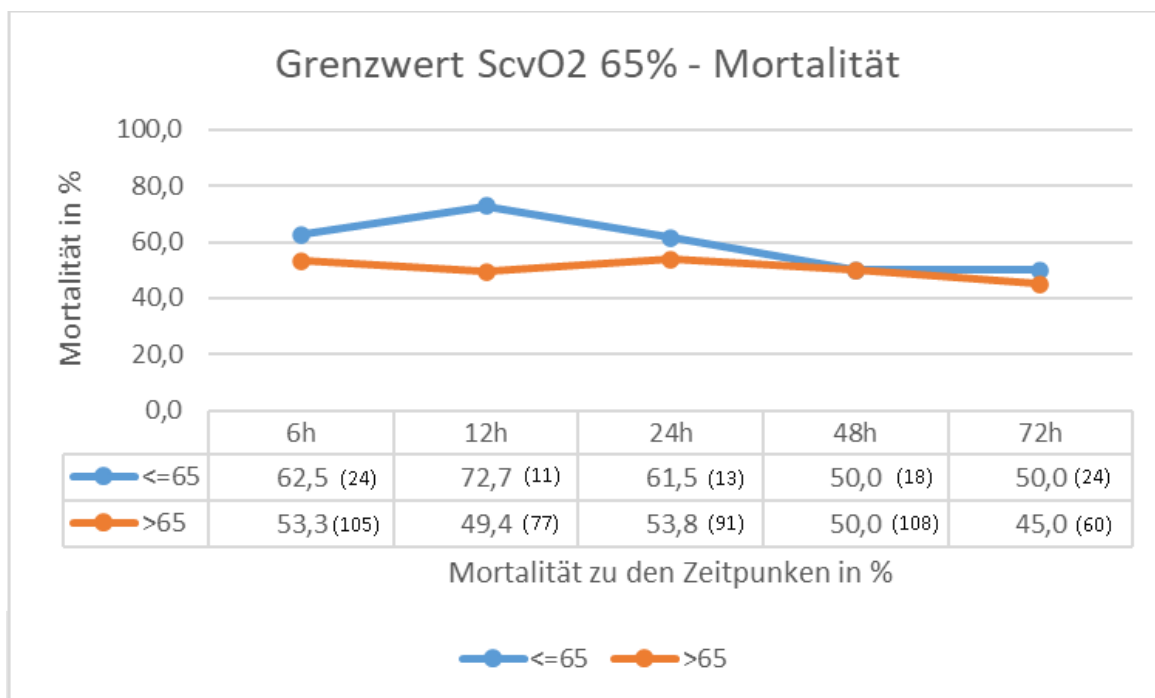


Abbildung 12 ScvO₂ 65% - Mortalität

Die Zahl in Klammern gibt die Anzahl der pro Zeitpunkt gemessenen Patienten an.

An der Grenze 70%, welche den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien entspricht, kann man eine geringere Mortalität der Patienten mit einer ScvO₂ $>70\%$ in den Intervallen 6h und 12h erkennen. Bei dieser Grenze liegt der Schnittpunkt der Kurve, also eine Angleichung der Mortalitäten im Intervall 24h vor. Im Intervall 48h gibt es wieder einen Überlebensvorteil für Patienten mit einer ScvO₂ $>70\%$, welcher sich jedoch im 72h-Intervall umkehrt.

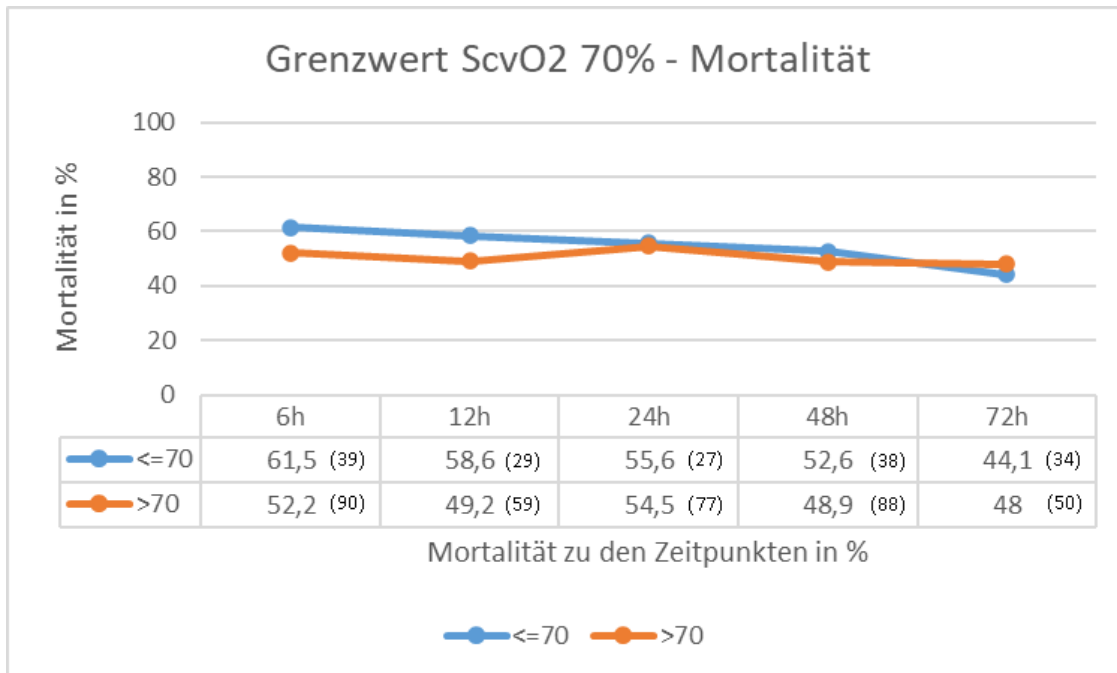


Abbildung 13 ScvO₂ 70% - Mortalität
Die Zahl in Klammern gibt die Anzahl der pro Zeitpunkt gemessenen Patienten an.

Bei einer Unterteilung der Gruppen in $\leq 75\%$ ScvO₂ und $>75\%$ ScvO₂ kann zum Zeitpunkt 6h eine höhere Mortalität bei Patienten mit einer ScvO₂ $\leq 75\%$ beobachtet werden. Die Kurven schneiden sich bei diesem Grenzwert zweimal, die Mortalitäten sind in den Intervallen 12h und 48h nahezu angeglichen. In den Intervallen 24h und 72h ist jedoch ein Überlebensvorteil für Patienten mit einer ScvO₂ unterhalb des Grenzwertes 75% festzustellen.

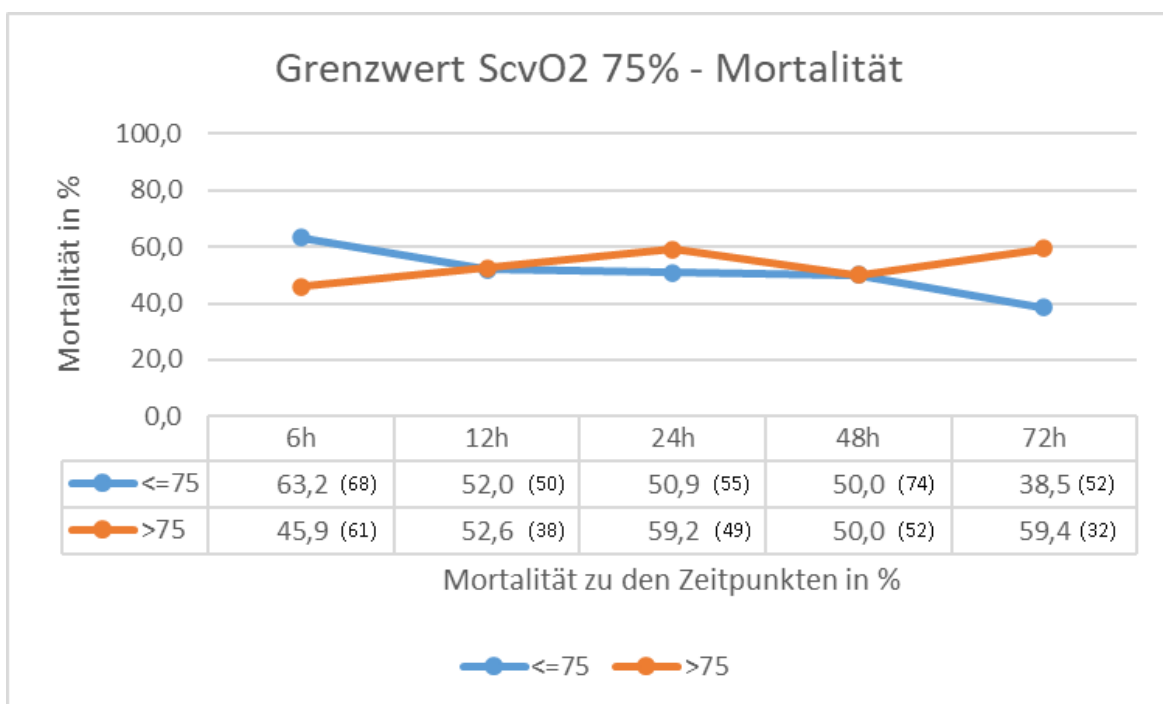


Abbildung 14 Grenzwert ScvO₂ 75% - Mortalität
Die Zahl in Klammern gibt die Anzahl der pro Zeitpunkt gemessenen Patienten an.

Bei einem Grenzwert von 80% ScvO₂ zeigt sich ein sehr ähnlicher Kurvenverlauf wie bei der Grenzziehung 75% mit zwei Schnittpunkten und ähnlichen Mortalitäten in den Intervallen 12h, 24h und 48h. Jedoch gibt es einen deutlichen Überlebensvorteil im Intervall 72h für Patienten mit einer ScvO₂ >80%.

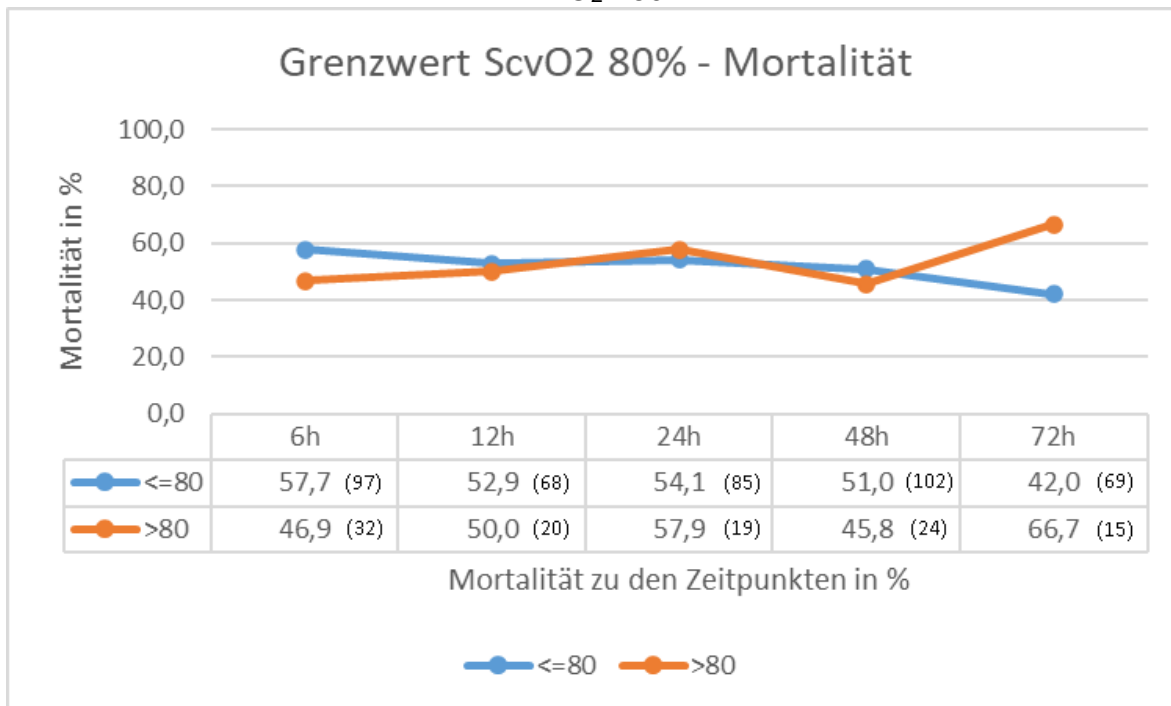


Abbildung 15 Grenzwert ScvO₂ 80% - Mortalität

Die Zahl in Klammern gibt die Anzahl der pro Zeitpunkt gemessenen Patienten an.

Beim Grenzwert 85% ScvO₂ gibt es große Schwankungen in der Kurve für die Mortalitäten >85% ScvO₂ mit ähnlichen Mortalitäten im Vergleich zu den Patienten unter dem Grenzwert in den 6h- und 24h-Intervallen, deutlich erhöhten Mortalitäten in den Intervallen 12h und 72h, und deutlich erniedrigten Mortalitäten im Intervall 48h. Jedoch sind die Patientenzahlen für die Gruppe der Patienten oberhalb des Grenzwertes sehr klein (6h: 14 Pat.; 12h: 5 Pat.; 24h: 6 Pat.; 48h: 4 Pat.; 72h: 5 Pat.).

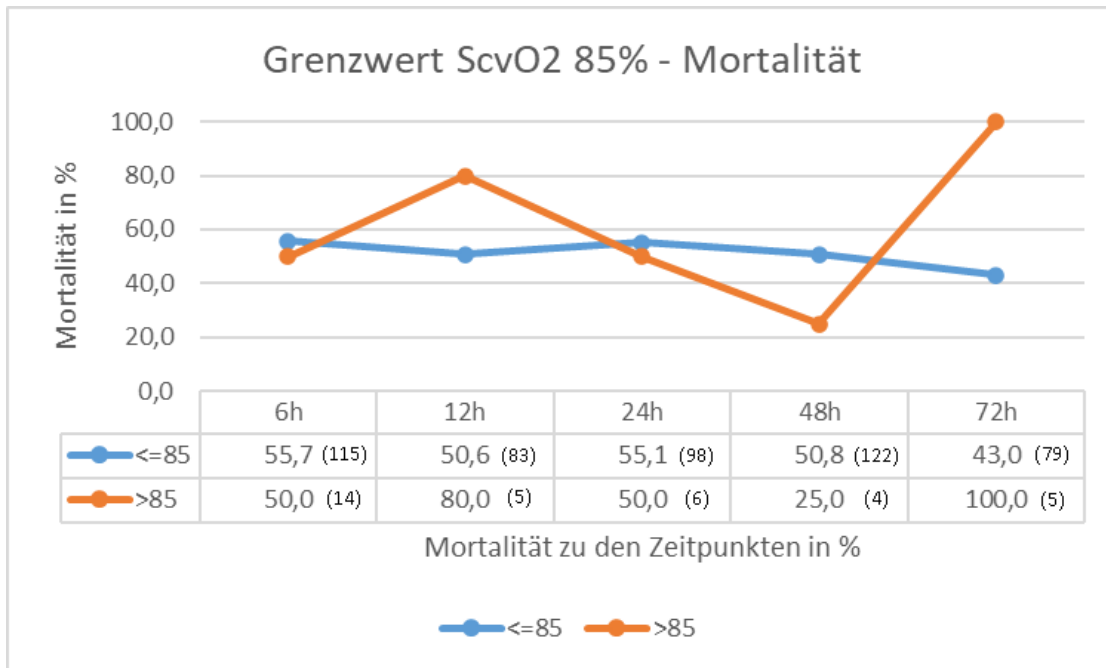


Abbildung 16 Grenzwert ScvO₂ 85% - Mortalität

Die Zahl in Klammern gibt die Anzahl der pro Zeitpunkt gemessenen Patienten an.

In der Zusammenschau der Werte erkennt man, dass je höher der Grenzwert liegt, desto früher gibt es Schnittpunkte in den Mortalitätskurven, also desto früher gibt es einen Überlebensvorteil für Patienten mit einer ScvO₂, die über dem jeweiligen Grenzwert liegt.

3.3 Korrelationen

Die berechneten Korrelationen im Gesamtkollektiv der Patienten sind in Tabelle 5 angegeben. Besonderes Augenmerk sollte auf die Korrelationen zwischen der ScvO₂ und dem Cardiac Index gelegt werden. Zu den Zeitpunkten 24h und 72h sind hier signifikante Korrelationen, die auf einen mäßig linearen Zusammenhang hindeuten, ersichtlich.

Tabelle 8 Korrelationen Gesamtpopulation der Studie mittels Pearson Korrelationstests statistisch signifikante Korrelationen mit $p < 0,05$ sind rot dargestellt.

Gesamt	6h	12h	24h	48h	72h
	Anzahl n	Anzahl n	Anzahl n	Anzahl n	Anzahl n
SCVO ₂	129	88	104	126	84
Cardiac Index	26	28	28	36	28
Laktat	127	88	102	124	79
HB	129	88	102	126	83
SAPS 2			181	119	81
Arterenol	129	88	104	126	84
MAP	129	88	104	126	84

Korrelationen Gesamt	6h	12h	24h	48h	72h
SCVO ₂ und CI	0,31163	0,34983	0,40250	0,28141	0,47194
SCVO ₂ und Laktat	-0,19351	-0,02293	0,02017	-0,02135	0,08752
SCVO ₂ und HB	0,10147	0,07128	0,09301	0,18656	-0,00355
SCVO ₂ und SAPS2			0,10486	-0,05385	-0,09926
SCVO ₂ und Arterenol	0,25257	-0,04888	0,15597	0,09113	0,06640
SCVO ₂ und MAP	0,14806	0,00366	-0,00765	0,01704	0,05356

Bei der Gruppe der Verstorbenen ist eine signifikante, deutlich lineare Korrelation zwischen der ScvO₂ und dem Cardiac Index zu erkennen. Diese Korrelation ist auch in der Abbildung 17 dargestellt. Die signifikante Korrelation zwischen der ScvO₂ und der Arterenoldosis ist jedoch nur als mäßig zu betrachten.

Tabelle 9 Korrelationen Verstorbene mittels Pearson Korrelationstests statistisch signifikante Korrelationen mit $p < 0,05$ sind rot dargestellt.

Verstorbene	6h	12h	24h	48h	72h
	Anzahl n	Anzahl n	Anzahl n	Anzahl n	Anzahl n
SCVO2	71	46	57	63	39
Cardiac Inde:	10	11	12	11	10
Laktat	71	46	57	63	36
HB	71	46	55	63	38
SAPS 2	0	0	97	58	38
Arterenol	71	46	57	63	39
MAP	71	46	57	63	39

Korrelationen Verstorbene	6h	12h	24h	48h	72h
SCVO2 und CI	0,51051	0,45701	0,46800	-0,05520	0,66823
SCVO2 und Laktat	-0,16370	-0,00255	-0,06293	-0,01663	0,11945
SCVO2 und HB	0,11987	0,04815	-0,01045	0,04813	-0,02342
SCVO2 und SAPS2			0,02079	-0,04874	-0,13222
SCVO2 und Arterenol	0,28868	-0,13259	0,06696	-0,02583	0,02483
SCVO2 und MAP	0,15365	0,05558	0,06248	0,03106	0,10005

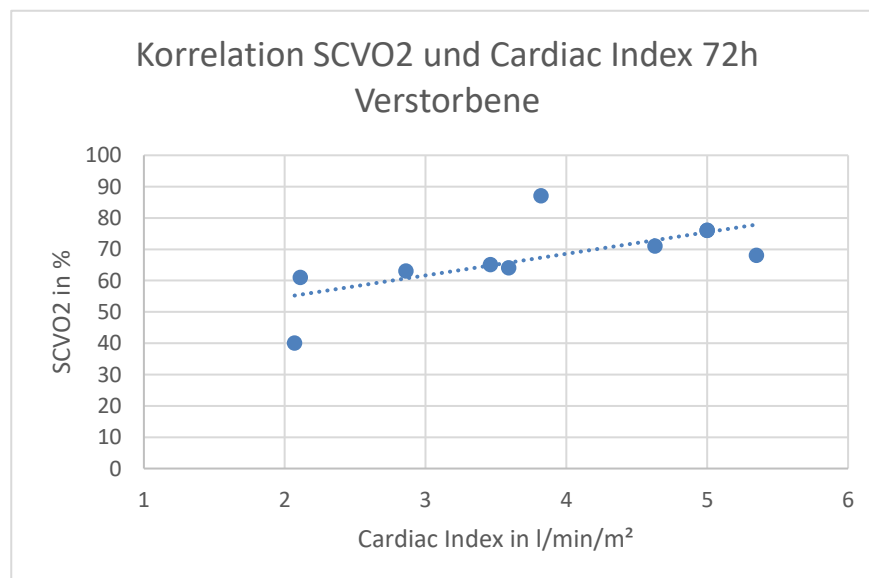


Abbildung 17 Korrelation SCVO2 und Cardiac Index 72h Verstorbene mittels Pearson Korrelationstests

In der Gruppe der Überlebenden sind zu den Zeitpunkten 24h zwischen der ScvO₂ und dem Laktat und zwischen der ScvO₂ und der Arterenol statistisch signifikante mäßige Korrelationen zu erkennen. Zum Zeitpunkt 48h sind statistisch signifikante mäßige Korrelationen zwischen der ScvO₂ und dem Hämoglobinwert und der ScvO₂ und der Arterenoldosierung zu erkennen.

Tabelle 10 Korrelationen Überlebende mittels Pearson Korrelationstests
statistisch signifikante Korrelationen mit $p < 0,05$ sind rot dargestellt.

Überlebende	6h	12h	24h	48h	72h
	Anzahl n	Anzahl n	Anzahl n	Anzahl n	Anzahl n
SCVO2	58	42	47	63	45
Cardiac Index	16	17	16	25	18
Laktat	56	42	45	61	43
HB	58	42	47	63	45
SAPS 2			84	61	43
Arterenol	58	42	47	63	45
MAP	58	42	47	63	45

Korrelationen Überlebende	6h	12h	24h	48h	72h
SCVO2 und CI	0,15292	0,28543	0,37400	0,38825	0,38824
SCVO2 und Laktat	-0,18710	-0,02771	0,33117	0,08629	-0,07836
SCVO2 und HB	0,01885	0,07061	0,21083	0,31801	-0,00069
SCVO2 und SAPS2			0,17752	-0,04132	0,24984
SCVO2 und Arterenol	0,22663	0,27203	0,34173	0,30135	0,08642
SCVO2 und MAP	0,12166	-0,06571	-0,11921	-0,03194	0,03364

3.4 Odds Ratios bei Gruppierungen nach Intervall zwischen 66% und 75%

Zur Berechnung der Odds Ratios wurden die Patienten der ScvO₂ nach in Gruppen unterteilt. Die Gruppenunterteilungen waren:

1. Eine ScvO₂ von ≤65%.
2. Eine ScvO₂ zwischen 66% und 75%.
3. Eine ScvO₂ von >75%.
4. Eine fehlende ScvO₂-Messung zum jeweiligen Zeitpunkt.

Damit wurden die Odds Ratios für den Eintritt des Ereignisses „Versterben“ berechnet. Als Bezugsgruppe wurde jeweils die Gruppe mit der ScvO₂ zwischen 66% und 75% verwendet.

Die Anzahl der Patienten *n* verteilte sich dabei folgendermaßen:

Tabelle 11 Gruppenunterteilung nach ScvO₂ 66-75%

<i>6h</i>	<i>n</i>	<i>n</i>
<i>SCVO2%</i>	Verstorben	Überlebende
<i></=65</i>	15	9
<i>66-75</i>	28	16
<i>>75</i>	28	33
<i>keine Messung</i>	66	43
<i>12h</i>	<i>n</i>	<i>n</i>
<i>SCVO2%</i>	Verstorben	Überlebende
<i></=65</i>	8	3
<i>66-75</i>	18	21
<i>>75</i>	20	18
<i>keine Messung</i>	91	59
<i>24h</i>	<i>n</i>	<i>n</i>
<i>SCVO2%</i>	Verstorben	Überlebende
<i></=65</i>	8	5
<i>66-75</i>	20	22
<i>>75</i>	29	20
<i>keine Messung</i>	80	54
<i>48h</i>	<i>n</i>	<i>n</i>
<i>SCVO2%</i>	Verstorben	Überlebende
<i></=65</i>	9	9
<i>66-75</i>	28	28
<i>>75</i>	26	26
<i>keine Messung</i>	74	38
<i>72h</i>	<i>n</i>	<i>n</i>

SCVO2%	Verstorben	Überlebende
</=65	12	12
66-75	8	20
>75	19	13
keine Messung	98	56

Zu den Zeitpunkten 6h, 12h, 24h und 48h sind die Odds Ratios zwischen den Gruppen jeweils statistisch nicht signifikant.

*Table 12 Odds Ratios nach ScvO₂ 66-75% 6h-48h
p-Werte mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt*

Zeitpunkt 6h

Gruppe	Odds Ratio Todeseintritt	95% Konfidenzintervall	95% Konfidenzintervall	p-Werte
keine Messung vs 66-75	0,877	0,425	1,810	0,7227
<=65 vs 66-75	0,952	0,340	2,667	0,9260
>75 vs 66-75	0,485	0,219	1,073	0,0740

Zeitpunkt 12h

Gruppe	Odds Ratio Todeseintritt	95% Konfidenzintervall	95% Konfidenzintervall	p-Werte
keine Messung vs 66-75	1,799	0,885	3,659	0,1047
<=65 vs 66-75	3,109	0,716	13,502	0,1300
>75 vs 66-75	1,296	0,529	3,174	0,5700

Zeitpunkt 24h

Gruppe	Odds Ratio Todeseintritt	95% Konfidenzintervall	95% Konfidenzintervall	p-Werte
keine Messung vs 66-75	1,630	0,812	3,272	0,1697
<=65 vs 66-75	1,760	0,494	6,273	0,3833
>75 vs 66-75	1,595	0,695	3,663	0,2711

Zeitpunkt 48h

Gruppe	Odds Ratio Todeseintritt	95% Konfidenzintervall	95% Konfidenzintervall	p-Werte
keine Messung vs 66-75	1,500	0,771	2,918	0,2324
<=65 vs 66-75	1,000	0,346	2,892	1,000
>75 vs 66-75	1,000	0,470	2,127	1,000

Zum Zeitpunkt 72h zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen den Gruppen mit einer ScvO₂ zwischen 66% und 75% und einer ScvO₂ über 75% mit einer Odds Ratio von 3,654, also einer 3,654-fach erhöhten Chance zu versterben, falls die ScvO₂ über 75% liegt. Ebenso statistisch signifikant ist der Unterschied zwischen den Gruppen mit einer ScvO₂ zwischen 66% und 75% und Patienten, die zu diesem Zeitpunkt von keiner Messung erfasst wurden. Dabei zeigt sich, dass Patienten ohne Messung eine 3,365-fach erhöhte Chance haben zu versterben. Der Unterschied zu den Patienten mit einem ScvO₂ $\leq 65\%$ und den Patienten mit einer ScvO₂ zwischen 66% und 75% ist nicht statistisch signifikant, zeigt jedoch eine Tendenz zur höheren Wahrscheinlichkeit zu versterben, wenn die ScvO₂ unter 65% liegt.

*Tabelle 13 Odds Ratios nach ScvO₂ 66-75% 72h
signifikante Ergebnisse im Chi-Quadrat-Test rot markiert*

Zeitpunkt 72h

Gruppe	Odds Ratio Todeseintritt	95% Konfidenzintervall	95% Konfidenzintervall	p-Werte
keine Messung vs 66-75	3,365	1,375	8,236	0,0079
≤ 65 vs 66-75	2,500	0,795	7,861	0,1170
> 75 vs 66-75	3,654	1,239	10,777	0,0189

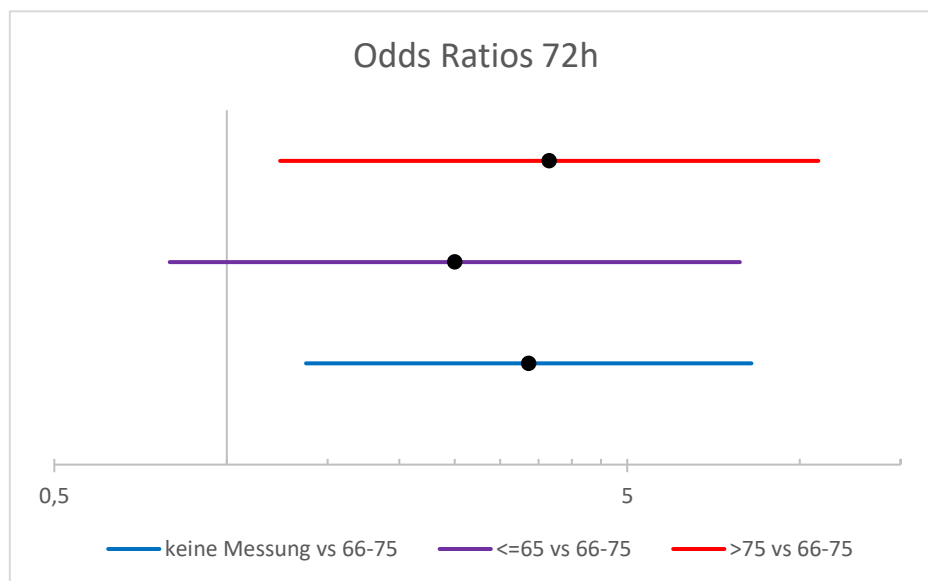


Abbildung 18 Odds Ratios nach ScvO₂ 66-75% 72h

Dies spiegelt sich auch in der Mortalitätsverteilung der drei Gruppen wider. Die Patienten mit einer ScvO₂ zwischen 66% und 75% haben mit 28,6% eine deutlich niedrigere Mortalität als die Patienten mit einer ScvO₂ von 65% und darunter und als Patienten mit einer ScvO₂ von über 75% (50,0% bzw. 59,4%).

Tabelle 14 Mortalität nach ScvO₂ 66-75% 72h

ScvO ₂ 72h	Mortalität in %	Anzahl der Patienten
≤65%	50,0	24
66-75%	28,6	28
>75%	59,4	32

3.5 Odds Ratios bei Gruppierungen nach Intervall zwischen 70% und 80%

Zur Berechnung der Odds Ratios wurden die Patienten in Gruppen nach der ScvO₂ unterteilt. Die Gruppenunterteilungen waren:

1. Eine ScvO₂ von ≤70%.
2. Eine ScvO₂ zwischen 70% und 80%.
3. Eine ScvO₂ von >80%.
4. Eine fehlende ScvO₂-Messung zum jeweiligen Zeitpunkt.

Damit wurden die Odds Ratios für den Eintritt des Ereignisses „Versterben“ berechnet. Als Bezugsgruppe wurde jeweils die Gruppe mit der ScvO₂ zwischen 70% und 80% verwendet.

Die Anzahl der Patienten n verteilte sich dabei folgendermaßen:

Tabelle 15 Gruppenunterteilung nach ScvO₂ 71-80%

6h	n	n
SCVO ₂ %	Verstorben	Überlebende
≤70	24	15
71-80	32	26
>80	15	17
keine Messung	66	43
12h	n	n
SCVO ₂ %	Verstorben	Überlebende
≤70	17	12
71-80	19	20
>80	10	10
keine Messung	91	59

24h	n	n
SCVO2%	Verstorben	Überlebende
≤ 70	15	12
71-80	31	27
> 80	11	8
keine Messung	80	54

48h	n	n
SCVO2%	Verstorben	Überlebende
≤ 70	20	18
71-80	32	32
> 80	11	13
keine Messung	74	38

72h	n	n
SCVO2%	Verstorben	Überlebende
≤ 70	15	19
71-80	14	21
> 80	10	5
keine Messung	98	56

*Tabelle 16 Odds Ratios ScvO₂ 71-80%
signifikante Ergebnisse im Chi-Quadrat-Test rot
markiert*

Zeitpunkt 6h

Gruppe	Odds Ratio Todeseintritt	95% Konfidenzintervall	95% Konfidenzintervall	p-Werte
keine Messung vs 71-80	1,247	0,655	2,376	0,5019
<=70 vs 71-80	1,300	0,569	2,972	0,5341
>80 vs 71-80	0,717	0,302	1,704	0,4513

Zeitpunkt 12h

Gruppe	Odds Ratio Todeseintritt	95% Konfidenzintervall	95% Konfidenzintervall	p-Werte
keine Messung vs 71-80	1,624	0,800	3,296	0,1799
<=70 vs 71-80	1,491	0,565	3,933	0,4193
>80 vs 71-80	1,053	0,358	3,094	0,9257

Zeitpunkt 24h

Gruppe	Odds Ratio Todeseintritt	95% Konfidenzintervall	95% Konfidenzintervall	p-Werte
keine Messung vs 71-80	1,290	0,694	2,400	0,4209
<=70 vs 71-80	1,089	0,435	2,726	0,8560
>80 vs 71-80	1,198	0,420	3,411	0,7357

Zeitpunkt 48h

Gruppe	Odds Ratio Todeseintritt	95% Konfidenzintervall	95% Konfidenzintervall	p-Werte
keine Messung vs 71-80	1,500	0,792	2,842	0,2138
<=70 vs 71-80	1,111	0,498	2,481	0,7972
>80 vs 71-80	0,846	0,330	2,168	0,7278

Zeitpunkt 72h

Gruppe	Odds Ratio Todeseintritt	95% Konfidenzintervall	95% Konfidenzintervall	p-Werte
keine Messung vs 71-80	2,625	1,238	5,567	0,0119
<=70 vs 71-80	1,184	0,455	3,083	0,7291
>80 vs 71-80	3,000	0,844	10,669	0,0897

Auch hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen den Gruppen mit einer ScvO₂ zwischen 71% und 80% und Patienten, die sich zu diesem Zeitpunkt in der Gruppe ohne Messung befinden. Dabei hat die Gruppe ohne Messung eine 2,625-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit zu versterben.

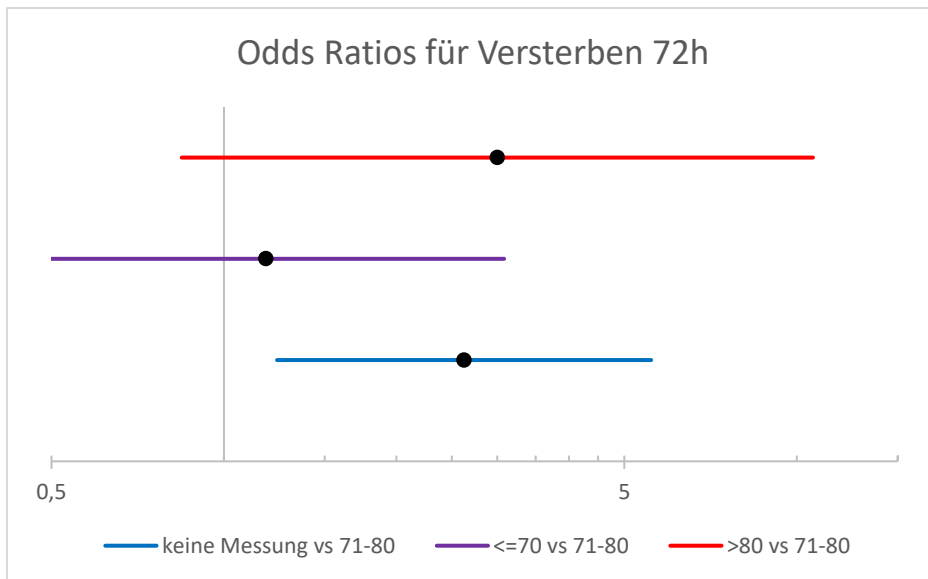


Abbildung 19 Odds Ratios nach ScvO2 71-80% 72h

Tabelle 17 Mortalität nach ScvO2 71-80% 72h

ScvO2 72h	Mortalität in %	Anzahl der Patienten
<=70%	44,1	34
71-80%	40,0	35
>80%	66,7	15

3.6 Übersicht Odds Ratios nach den Gruppen 66-75% ScvO₂ und 71-80% ScvO₂

Abbildung 20 zeigt nochmals optisch dargestellt die Odds Ratios nach den Unterteilungen 66-75% und 71-80% mit dem statistisch signifikanten Unterschied für Patienten mit einer zentralvenösen Sauerstoffsättigung >75%.

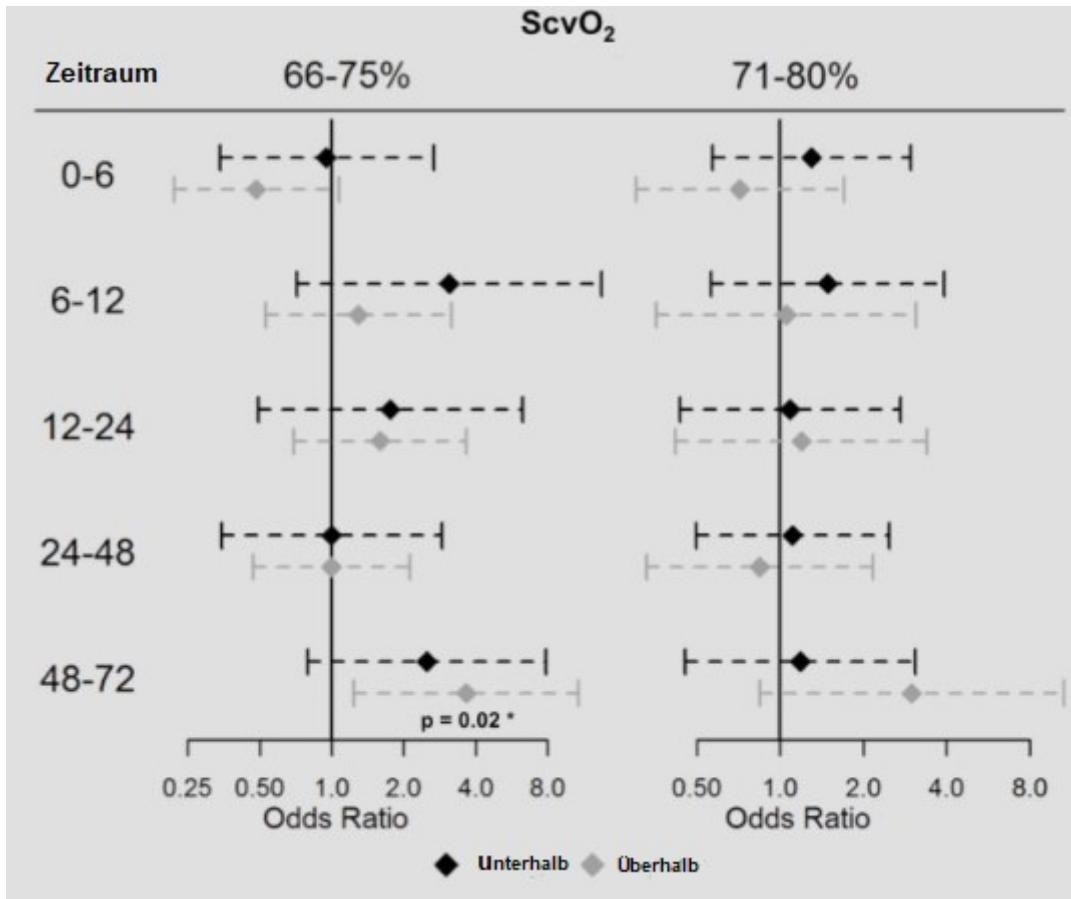


Abbildung 20 - Übersicht Forest-Plot der Odds Ratios nach Gruppen signifikanter p-Wert mit * markiert und angegeben

Nach: Sturm T, Dertinger J, Hagmann M, Thiel M, Schneider-Lindner V (2017) Central Venous Oxygen Saturation above 75% on Day Three of Septic Shock is Associated with Tripled Mortality. *J Infect Dis Ther* 5: 338. doi:10.4172/2332-0877.1000338

3.7 Kaplan Meier Kurven für ScvO₂ nach 72h

Bei der Analyse der Überlebenszeiten nach Kaplan Meier zeigt sich im Hinblick auf die Überlebenswahrscheinlichkeit bei der Einteilung mit dem Korridor von 66-75% ein signifikanter Unterschied (*im angepassten Chi-2-Test) zwischen der Gruppe mit dem höheren ScvO₂ und der Gruppe zwischen 66-75% ScvO₂. Die Patienten mit einem ScvO₂ über 75% hatten eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit. Bei der Einteilung mit dem Korridor von 71-80% ScvO₂ zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen über den Krankenhausaufenthalt.

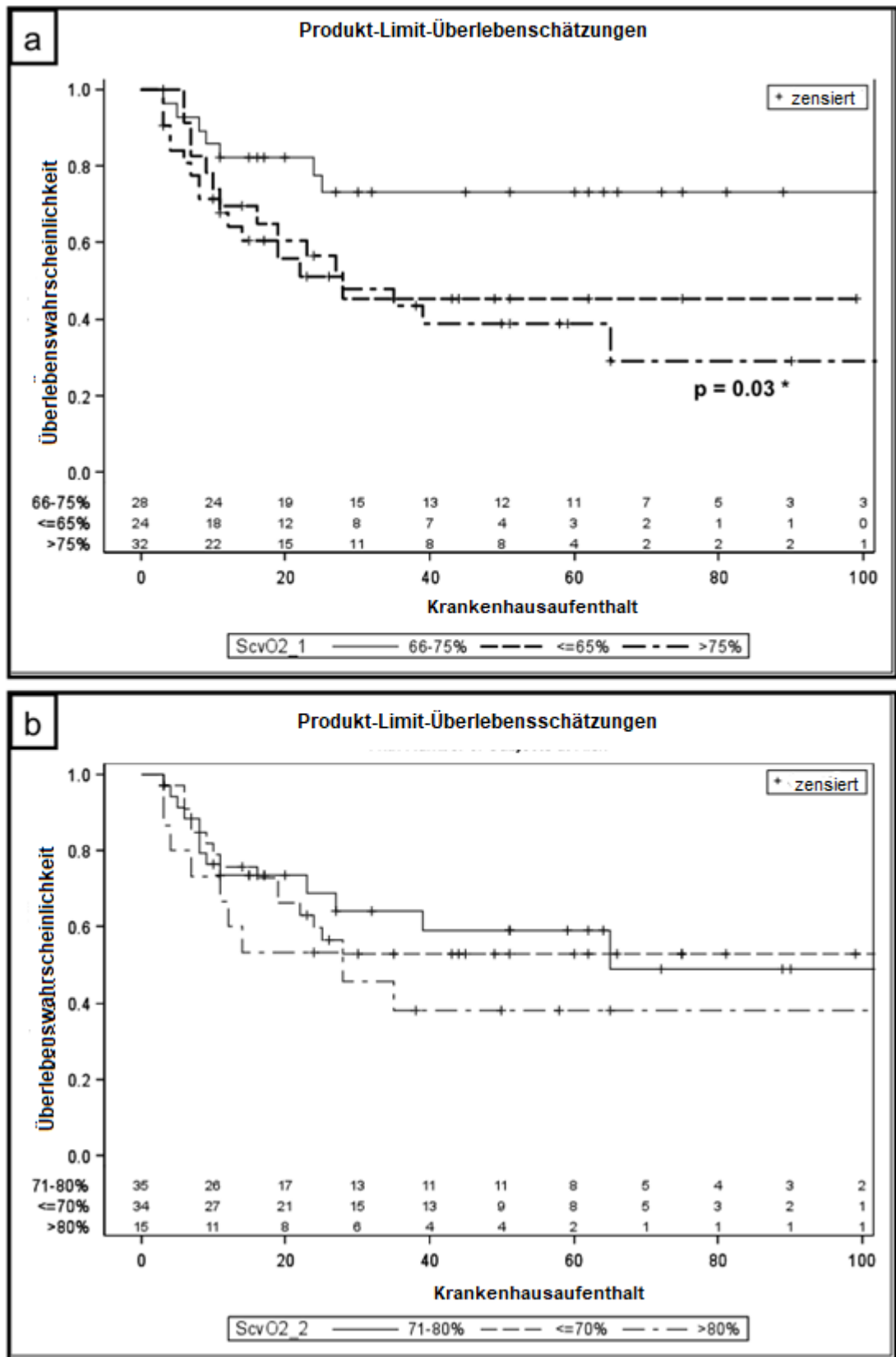


Abbildung 21 Kaplan Meier Kurven für ScvO2 nach 72h

Nach: Sturm T, Dertinger J, Hagmann M, Thiel M, Schneider-Lindner V (2017) Central Venous Oxygen Saturation above 75% on Day Three of Septic Shock is Associated with Tripled Mortality. *J Infect Dis Ther* 5: 338. doi:10.4172/2332-0877.1000338

4 DISKUSSION

4.1 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Betrachtung von Patienten, die zwischen dem 01.07.2007 und dem 18.10.2013 mit einem septischen Schock auf den Intensivstationen des Universitätsklinikums Mannheim aufgenommen und behandelt wurden.

Das Ziel der Studie bestand darin, die prognostische und diagnostische Wertigkeit der zentralvenösen Sauerstoffsättigung für Patienten im septischen Schock in intensivmedizinischer Behandlung zu untersuchen. Insbesondere war von Interesse, ob es einen Korridor von Werten gab, in dem ein Überlebensvorteil für Patienten im septischen Schock gegeben sein könnte.

Eine Limitation der vorliegenden Studie ist das retrospektive Design. Durch dieses konnten nicht für alle Zeitpunkte Messwerte erfasst werden und nicht für jeden Patienten lagen an den erfassten Zeitpunkten alle Messwerte vor. Gründe dafür sind beispielsweise nicht erhobene Messungen, ein Fehlen erfolgter Messungen in der Dokumentation oder ein Versterben des Patienten, bevor eine Messung zum jeweiligen Zeitpunkt erfolgen konnte. Jedoch konnten durch dieses Design in einer relativ kurzen Zeit viele Werte über einen Zeitraum von mehreren Jahren analysiert werden.

Als weitere Limitation ist die Auswahl der Zeitpunkte der Messung zu betrachten. Da definierte Zeiten und definierte Voraussetzungen innerhalb der Messzeitpunkte zur Vergleichbarkeit und zur statistischen Absicherung beitragen, war eben diese Festlegung bei einer retrospektiven Studie nötig. Dadurch gehen jedoch Messwerte verloren, sowohl weil potentiell mehrere Messwerte zwischen unseren definierten Zeitpunkten liegen, als auch, weil die Messwerte nicht mehr in unsere Messzeitpunkte fallen.

Weiterhin muss man die Frage stellen, warum für manche Patienten mehr Messwerte vorliegen als für andere. Dabei kommen einige mögliche Gründe in Frage. Möglicherweise sind Probleme hinsichtlich der zeitlichen Möglichkeiten zur Messung vorhanden – auf einer Intensivstation könnte dies beispielsweise eine personalintensive Reanimation bei einem anderen Patienten sein, sodass die Personalsituation einfach nicht ausreicht, um die Messungen vorzunehmen. Weiterhin könnten neue Verfahrensanweisungen über den Beobachtungszeitraum zu Veränderungen bei der Messhäufigkeit oder den Messzeitpunkten führen. Genauso wäre es denkbar, dass der jeweils verantwortliche Arzt innerhalb seiner Vorgaben selbst ein Anhänger häufigerer oder seltenerer Messungen ist.

Eine Kritik an der Messung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung ist, dass sie das Splanchnikusgebiet nicht ausreichend abbildet und die obere Körperhälfte überproportional repräsentiert ist.^{59, 60} Der Goldstandard für den Sauerstoffverbrauch des gesamten Körpers ist die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung, welche mittels eines Pulmonalkatheters in der Pulmonalarterie gemessen wird. Aufgrund der Invasivität dieses Verfahrens und der damit verbundenen Risiken wird jedoch im klinischen Alltag die zentralvenöse Sauerstoffsättigung als Surrogatparameter für die Sauerstoffausschöpfung verwendet.^{61, 62} Da unsere Studie retrospektiv mit klinischen Daten durchgeführt wurde, haben wir hierfür leider keine Vergleichsdaten zwischen der zentralvenösen und der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung.

In einer prospektiv durchgeführten Studie wäre es möglich, die Zeitpunkte für die Messung genauer festzulegen bzw. häufigere und konstantere Messungen durchzuführen. Es könnte auch ein größeres Kollektiv an Patienten, falls möglich mit ähnlichen Vorerkrankungen, gefunden werden, welches bessere Aussagen ermöglicht.

4.2 ScvO₂-Sättigung, Laktat und Mikrozirkulation

Im Hinblick auf die zentralvenöse Sauerstoffsättigung unterschieden sich die Gruppen der Überlebenden und der Verstorbenen in der frühen Phase des septischen Schocks hinsichtlich der Mortalität nicht signifikant voneinander. Allerdings besteht ein Trend zu geringerer Mortalität für die Zeitpunkte innerhalb der ersten 24 h (Abb. 12).

In Übereinstimmung mit Hypothese a) (s. 1.7 Zielsetzung dieser Arbeit) zeigt sich bei Patienten eine statistisch signifikante erhöhte Sterblichkeit, bei welchen in den ersten 72 Stunden nach Therapiebeginn keine ScvO₂ von wenigstens 70% erreicht wurde (Abbildung 11 Mortalität nach maximaler ScvO₂ über den Beobachtungszeitraum signifikante Ergebnisse im t-Test mit * markiert). Dies spricht für eine Problematik des Körpers, ausreichend Sauerstoff für die Endorgane bereitzustellen gekoppelt mit einer sepsisbedingten höheren Sauerstoffausschöpfung.^{41, 63}, sodass der Organismus offensichtlich ein kumulierendes Sauerstoffdefizit eingeht, welches über ein Defizit in der Energiegewinnung zur Entwicklung eines tödlichen Multiorganversagens führt.

Auch bei Messung der ScvO₂ innerhalb der ersten 6 Stunden zeigt sich bei Patienten, die eine höhere zentralvenöse Sättigung haben als ihre Vergleichsgruppen, ein Trend zu einer (statistisch nicht signifikanten) niedrigeren Mortalität (Abbildung 20 - Übersicht Forest-Plot der Odds Ratios nach Gruppen signifikanter p-Wert mit * markiert und angegeben). Zu vermuten ist, dass eine höhere zentralvenöse Sättigung bei Messzeitpunkt 6h eher protektiv wirkt und deshalb möglicherweise als positiver Prognosefaktor zu betrachten ist, da Patienten mit einer niedrigeren zentralvenösen Sauerstoffsättigung zu Beginn des septischen Schocks eher von dem Standpunkt des fehlenden Sauerstoffangebots betrachtet werden sollen, was somit prognostisch eher als negativ anzusehen wäre. Chung et al. konnten in ihrer Studie jedoch bei Patienten, die bei Aufnahme auf die Intensivstation entlang der Grenze von 70% ScvO₂ in 2 Gruppen unterteilt wurden, keine Unterschiede hinsichtlich der 28-Tages-Mortalität finden.⁶⁴

Zu der Überprüfung der Hypothese b) (s. 1.7 Zielsetzung dieser Arbeit), welche sinngemäß die These von Textoris et al. aufgreift, dass auch eine zu hohe zentralvenöse Sauerstoffsättigung insbesondere in der fortgeschrittenen Phase der Sepsis ein Prädiktor für eine höhere Mortalität ist⁴⁷, wurde die Einteilung der Patienten in die Gruppen nach der Höhe ihrer zentralvenösen Sauerstoffsättigung vorgenommen.

Mit Hilfe dieser Gruppen konnte zum Zeitpunkt 72h gezeigt werden, dass Patienten mit einer zentralvenösen Sauerstoffsättigung zwischen 66% und 75% eine dreifach höhere Überlebenschance aufweisen als Patienten mit einer zentralvenösen Sauerstoffsättigung von über 75% (s.a. Tab. 12, 13, Abb. 18, 20, 21).

Dieses Ergebnis ist als wichtigstes Ergebnis der Studie zu werten, da bislang eine zentralvenöse Sauerstoffsättigung von bis zu 80% als normal und wünschenswert betrachtet wird.⁴⁰ Dieses Ergebnis könnte als Hinweis darauf betrachtet werden, dass eine zentralvenöse Sauerstoffsättigung von über 75% ein Zeichen für eine Sauerstoffverwertungsstörung des Organismus ist und damit einen Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität darstellt. Dies hängt vermutlich ursächlich mit einem Versagen der Mikrozirkulation zusammen, durch welche die Endorgane das Sauerstoffangebot, welches nach Implementierung eines „Early-goal-directed-therapy“-Regimes ausreichend vorhanden sein sollte, nicht ausschöpfen können.⁶⁵ In Einklang damit steht die Studie von Sakr et al., in welcher gezeigt werden konnte, dass die Mikrozirkulation, quantifiziert durch die sublinguale Messung der Durchblutung der kleinsten Gefäße, bei Überleben des septischen Schocks im Verlauf des Schocks wieder zunahm, während dies bei Patienten, die den septischen Schock nicht überlebten, nicht der Fall war.⁶⁵ Passend dazu war in der vorliegenden Untersuchung zu beobachten, dass keine Patienten mit einer zentralvenösen Sauerstoffsättigung über 85% zum Zeitpunkt 72h überlebten (s. Abb. 16).

Wenn man nun die Grenzziehungen verändert und die Grenze für die Vergleichsgruppe bei einer zentralvenösen Sauerstoffsättigung zwischen 71% und 80% zieht, ergibt sich ein ähnliches Bild. Es gibt bis auf den Zeitpunkt 72h nach Aufnahme keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Beim Zeitpunkt 72h gibt es einen Unterschied zwischen der Gruppe mit einer zentralvenösen Sauerstoffsättigung zwischen 71% und 80% und der Gruppe ohne Messwerte mit einem Überlebensvorteil für die Patienten ohne Messung. Möglicherweise ist dies darauf zurückzuführen, dass Patienten, die schon auf die Therapie der Sepsis angesprochen haben und sich auf dem Weg der Besserung befinden, zu diesem recht späten Zeitpunkt keinen Bedarf für ein weiteres Monitoring der zentralvenösen Sauerstoffsättigung haben.

Ein interessantes Ergebnis zeigt sich bei Patienten mit einer nur leicht erhöhten ScvO₂ von >75% in den späteren Phasen des septischen Schocks, welche ein erhöhtes Mortalitätsrisiko haben. Bislang wurde dies im klinischen Alltag als unauffällig wahrgenommen. In der Kardiochirurgie wird dies von manchen Autoren in Untersuchungen jedoch als Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität gesehen.^{66, 67}

Patienten, bei denen in den ersten 72 Stunden nach Therapiebeginn eine ScvO₂ von wenigstens 70% nicht erreicht wurde, hatten eine statistisch signifikante erhöhte Sterblichkeit. Da es noch keinen verlässlichen Parameter für die Mikrozirkulation gibt, wurde in dieser Arbeit die zentralvenöse Sauerstoffsättigung als möglicher Prädiktor für eine mikrozirkulatorische Störung diskutiert.

Alternativ oder komplementär zur Messung der ScvO₂ empfiehlt sich die Bestimmung des Laktatwertes⁶⁸. Auch bei Yu et al. zeigte sich die laktatgeführte Therapie als genauer und zuverlässiger als die Messung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung, jedoch sind laut den Autoren beide Parameter als Verlaufs- und Prognoseparameter für den weiteren Verlauf der Sepsis relevant.⁶⁹

In einer Studie von Lee et al. zeigte das 6h-Laktat den größten Vorhersagewert für die 28-Tage-Mortalität, die 6h-ScvO₂ zeigte hingegen nur bei Patienten, bei denen das Laktat nicht im Rahmen einer frühen Intervention nach der „Early-goal-directed-therapy“ normalisiert werden konnte, einen gewissen Vorhersagewert für die 28-Tage-Mortalität.⁷⁰

Die laktatgeführte „Early-goal-directed-therapy“ war in mehreren Studien der ScvO₂-geführten im Hinblick auf die Mortalität überlegen.^{71, 72} In einer Studie von Jones et al. fand sich jedoch kein Unterschied zwischen Patienten, welche als Ziel eine Normalisierung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung und des mittleren arteriellen Blutdrucks hatten, und Patienten, bei welchen zusätzlich noch eine Normalisierung des Laktats angestrebt wurde.⁷³

In der hier vorliegenden Arbeit war das Laktat in der Gruppe der Überlebenden zu jedem Messzeitpunkt signifikant niedriger als in der Gruppe der Verstorbenen, was den Parameter auch hier als prognostisch relevant erscheinen lässt, statistisch zuverlässige Zusammenhänge zwischen der zentralvenösen Sauerstoffsättigung und dem Laktat ließen sich jedoch nicht aufzeigen. Laktat als Zeichen der Organhypoxie ist in Deutschland auf Intensivstation durchweg verbreitet und kann in Abwesenheit einer nicht septisch bedingten Leberinsuffizienz durchaus als Parameter für den Verlauf der Organhypoxie verwendet werden.⁷⁴ Houwink et al. fanden in ihrer Studie ein Laktat von über 2 mmol/l nach 24 Stunden als stärksten Vorhersagewert für die Mortalität während des Intensivstationsaufenthaltes.⁶⁸

Am erfolgversprechendsten scheint es daher, nicht nur einen oder mehrere Laborwerte zur Beurteilung der Organperfusion heranzuziehen, sondern ein multimodales Herangehen mit makrohämodynamischen, metabolischen und mikrozirkulatorischen Perfusionsparametern vorzuziehen, hierfür ist jedoch noch weitere Forschung der zugrundeliegenden Mechanismen zu leisten.⁷⁵⁻⁷⁸

In der Betrachtung der Ergebnisse dieser Arbeit zeigt sich, dass die zentralvenöse Sauerstoffsättigung möglicherweise in Zukunft nicht nur als therapieführender Parameter genutzt werden sollte, sondern auch als prognostischer Marker, beispielsweise, um Patienten mit einer schlechteren Prognose bei einer zentralvenösen Sauerstoffsättigung von $\geq 80\%$ in den späteren Phasen der Sepsis zu identifizieren und die Therapie zu intensivieren bzw. in Zusammenschau mit anderen anzupassen.

4.3 Cardiac Index und zentralvenöse Sättigung

Bei der Betrachtung der Zusammenhänge zwischen dem Cardiac Index und der zentralvenösen Sättigung kann man aus dem statistisch signifikanten Zusammenhang zum Zeitpunkt 72h bei den Verstorbenen die Schlussfolgerung ziehen, dass die Behandlung der hämodynamischen Störung Früchte trägt, der Patient jedoch das gesteigerte Sauerstoffangebot nicht nutzen kann. Passend dazu ist die Arterienoldosierung zum Zeitpunkt 72h bei den Überlebenden signifikant niedriger ($0,11 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ gegenüber $0,31 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), was für eine Erholung der Makrozirkulation in der Gruppe der Überlebenden spricht.

Ein erhöhter Cardiac Index geht mit einer erhöhten zentralvenösen Sauerstoffsättigung einher. Als Grund dafür ist vermutlich ein Schaden an der Stelle des Sauerstoffaustausches, also der kapillären Endstrecke denkbar. Hervorgerufen durch den längeren Verlauf der Sepsis bis zu diesem Zeitpunkt mit Folgen wie mikrozirkulatorischer Shuntbildung, Zellschäden und Schäden an Zellorganellen wie beispielsweise Mitochondrien, bedingt durch das Kreislaufversagen und Entzündungsreaktionen des Organismus.^{19, 79} Dies stützt weiter die These, dass die

Mikro- und Makrozirkulation im septischen Schock voneinander entkoppelt sind, also von einer verbesserten Makrozirkulation kein Vorteil für die Mikrozirkulation entsteht.⁴⁵

Die Cardiac Index-Werte sind jedoch wegen einer geringen Anzahl der Messungen bei den eingeschlossenen Patienten kritisch zu hinterfragen. Zum Zeitpunkt 72h war nur für 28 von den 84 Patienten ein Messwert für den Cardiac Index verfügbar. Für die Messung des Cardiac Index ist ein material-, zeit- und personaltechnischer Aufwand notwendig, weshalb der Parameter nicht bei jedem Patienten gemessen wurde. Dies ist dem retrospektiven Charakter der Studie geschuldet. Wünschenswert wäre es natürlich, für jeden Zeitpunkt einen Cardiac Index zu bestimmen. Dies sollte bei zukünftigen prospektiven Studien berücksichtigt werden, da schon bei einer geringen Anzahl von Messungen signifikante Ergebnisse zu verzeichnen sind. Mit einer größeren Anzahl von Messungen sind also möglicherweise noch klarere Ergebnisse zu erhalten.

4.4. Volumentherapie und „Early-goal-directed-therapy“ – Eckpfeiler der Therapie des septischen Schocks

Die Therapie der Sepsis basiert grundsätzlich auf mehreren verschiedenen Maßnahmen: kausale, supportive und adjunktive Therapiemaßnahmen.^{41, 80}

Zur kausalen Ursachenbekämpfung sollten innerhalb der ersten 45 Minuten mindestens 2 Paare Blutkulturen (aerob und anaerob) abgenommen werden und innerhalb der ersten Stunde nach Abnahme der Blutkulturen eine antimikrobielle Therapie begonnen werden. Diese wird zuerst ungezielt begonnen mit einer weiten Wirkbreite gegen vermutete, beziehungsweise mögliche Erreger und einer Dosierung, die eine ausreichende Gewebekonzentration ermöglichen sollte. Die antibiotische Therapie sollte im Verlauf bei positiven Blutkulturen an mögliche Resistenzen und das Erregerspektrum angepasst werden.³⁴ Ein weiterer wichtiger Pfeiler der kausalen Therapie ist die Suche nach einem Infektfokus mit Hilfe von technischen Untersuchungen wie Röntgen-Thorax-Aufnahmen, Computertomographien oder Ultraschalluntersuchungen und der (häufig chirurgischen) Sanierung des Sepsisfokus.^{34, 81}

Die supportive Therapie zielt auf das Erhalten der Organfunktionen mittels Medikamenten bzw. Organersatztherapien, beispielsweise mittels mechanischer Beatmung oder Nierenersatztherapien.

Adjunktive Therapiemaßnahmen sind beispielsweise die Gabe von Glukortikosteroiden, eine Thromboseprophylaxe, eine Stressulkulprophylaxe, eine gezielte Insulintherapie und eine frühe enterale Ernährung.^{3, 6}

Wichtig ist das Etablieren eines zentralen Venenzugangs und einer invasiven Blutdruckmessung zur sicheren Überwachung der Kreislaufparameter, um damit über eine gewisse Erfolgskontrolle der ergriffenen Maßnahmen zu verfügen.⁸²

In dieser Arbeit richtete sich das Augenmerk vor allem auf die supportive Therapie und dabei auf die hämodynamische Stabilisierung.

In der Therapie der Sepsis ist seit der Arbeit von Rivers „Early goal-directed therapy

in the treatment of severe sepsis and septic shock“ der Faktor Zeit ein sehr wichtiger Faktor der Therapie.⁴⁰ In den Leitlinien von 2012: „Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012“ spiegelt sich dies in den Empfehlungen für die Therapie des septischen Schocks wider. In den ersten 6 Stunden der Behandlung sollten folgende Parameter erreicht werden bei Patienten, die eine sepsis-induzierte Gewebeshypoperfusion aufweisen (in den Leitlinien definiert als eine persistierende Hypotension nach Flüssigkeitsgabe):

- a) Zentralvenöser Druck zwischen 8-12mmHg
- b) Mittlerer arterieller Druck \geq 65mmHg
- c) Ausscheidung (Urin) \geq 0,5ml/kgKG/h
- d) Zentralvenöse Sauerstoffsättigung von $>70\%$

Diese Parameter sollen mit Hilfe von Flüssigkeitstherapie erreicht werden, dabei sind kristalloide Lösungen das Mittel der Wahl, hydroxethylstärkehaltige Infusionslösungen werden in den aktuellen Leitlinien nicht empfohlen.⁸³ Bei sehr hohem Flüssigkeitsbedarf wird stattdessen die Gabe von Humanalbumin empfohlen. Diese Flüssigkeitstherapie sollte dabei anfänglich ein Minimum von 30ml/kg überschreiten. Die Therapie soll bis zur Verbesserung von dynamischen Variablen (z.B. Schlagvolumenvarianz) oder statischen Variablen (z.B. mittlerer arterieller Druck oder Herzfrequenz) der Hämodynamik fortgeführt werden.

Weiterhin ist der Einsatz von Vasopressoren empfohlen, um einen mittleren arteriellen Blutdruck von mindesten 65 mmHg zu erreichen. Dabei ist Norepinephrin das Mittel der ersten Wahl, als zusätzliche Vasopressoren bzw. als Ersatz kann jedoch auch Epinephrin oder Vasopressin verwendet werden. Bei ausgewählten Patienten ist es auch möglich, Dobutamin zur weiteren Steigerung der Kontraktilität der Herzmuskulatur zu verwenden, dieses wird jedoch in den neuesten Leitlinien von 2020 kritisch betrachtet.^{34, 84}

Nach den Empfehlungen der Leitlinien sollte innerhalb der ersten Stunde nach Aufnahme ein arteriell gemessener Laktatwert vorliegen.⁵ Bei Patienten mit einem initial erhöhten Laktatwert ($>2\text{mmol/l}$)⁸⁴ sollte sich die Therapie der Sepsis, zusätzlich zu den anderen Zielwerten, auch an einer Normalisierung der Laktatwerte orientieren.³⁴ Mehrere Studien, die sich an den Laktatwerten zur Steuerung der Flüssigkeitstherapie orientierten, konnten einen Überlebensvorteil für die Patienten nachweisen.^{69, 73, 85, 86} In der hier vorliegenden Studie war der Laktatspiegel zu jedem Zeitpunkt bei den Überlebenden signifikant niedriger als bei den Verstorbenen.

Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (PRBC, packed red blood cells) zur Optimierung des Preloads und der Optimierung des Verhältnisses zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch wird in der Early-Goal-Directed-Therapy bei einem Hämatokrit von $<30\%$ und einem Defizit der Sauerstoffversorgung des Gewebes ($\text{ScvO}_2 <70\%$) empfohlen.^{40, 87} Andere Studien zeigten jedoch keinen Überlebensvorteil, beziehungsweise sogar negative Effekte durch die frühe Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, da die Erythrozyten durch die Lagerung funktionale und strukturelle Nachteile aufweisen, welche für die Gewebsoxygenierung wenig förderlich sind.^{88, 89} In den aktuellen Leitlinien von 2020 wird eine Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten bei septischen Patienten nur dann durchgeführt, wenn die Hämoglobinkonzentration bei Erwachsenen auf einen Wert von $<7,0\text{g/dl}$ sinkt und keine Hinweise auf eine anämische Hypoxie, wie z.B. Tachykardie, Hypotension, EKG-

Ischämie, Laktatacidose, eingeschränkte Kompensationsmöglichkeiten wie z.B. koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz oder eine zerebrovaskuläre Insuffizienz oder eine akute Hämorrhagie, vorliegen.⁸⁴

Die „Early-goal-directed-therapy“ ist auf Intensivstationen weltweit ein etabliertes Verfahren zur Behandlung der Sepsis und unterliegt immer noch weiterer Forschung.^{90, 91} Insbesondere die strikte Adhärenz an die Vorgaben der Surviving Sepsis Campaign wird diskutiert.^{92, 93}

In unserer Studie ergeben sich in der Volumentherapie bei den Patientenkollektiven keine signifikanten Unterschiede.

In den ersten 24 Stunden erhielten beide Gruppen im Schnitt etwa 6,7-6,8 Liter Flüssigkeit, nach 48 Stunden hatten beide Gruppen eine Positivbilanz von rund 10 Litern. Dies zeigt vor allem, dass die Idee hinter der Flüssigkeitstherapie in der frühen Sepsis auf der Intensivstationen bei unserem Patientenkollektiv angewandt und beherzigt wurde.³⁴

Auch wenn die Ergebnisse der „Early-goal-directed-therapy“ in mehreren Studien nicht zu einem ähnlich durchschlagenden Erfolg führen konnten,^{51, 52, 92, 94} so ist die frühe, nicht-protokollbasierte Volumentherapie ein Standard auf Intensivstationen, welcher im klinischen Alltag zu höherem Überleben im septischen Schock führt.^{95, 96}

Auf der anderen Seite ist zu erwähnen, dass die Adhärenz zu teilweise modifizierte und verbesserte Protokolle der „Early-goal-directed-therapy“ in anderen Studien die Ergebnisse von Rivers et al. zu bestätigen scheint.^{90, 97-99} Durch viele unterschiedliche Studiendesigns und unterschiedliche Endpunkte ist die Vergleichbarkeit der Studien natürlich zu hinterfragen.

Alle Studien stimmen jedoch darin überein, dass die Volumengabe mit Hilfe von kristalloiden Lösungen das wichtigste Standbein der Therapie der Sepsis ist.

4.4 Scoringssysteme (SAPS und SOFA II)

Es konnte gezeigt werden, dass der SOFA-Score ein zuverlässiger Vorhersagewert für die Organdysfunktionen und die Mortalität im untersuchten Patientenkollektiv ist, bei jeder Erhebung ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der Überlebenden und der Verstorbenen.

Die Studie von Ferreira et al. zeigte, dass sowohl der durchschnittliche also auch der höchste SOFA-Score über den Intensivaufenthalt ein Prädiktor für die Mortalität war. Eine Verschlechterung des SOFA-Score in den ersten 48 Stunden, unabhängig vom initialen SOFA-Score, war ein Prognoseparameter für eine erhöhte Mortalität von 37% im Vergleich zu Patienten, bei denen der SOFA-Score gleichbleibend war oder fiel, bei denen die Mortalität nur 6% betrug.^{57, 100} In unserer Studie zeigte sich bei den Überlebenden zwar erst nach 72 Stunden ein deutlicher Abfall des SOFA-Scores, jedoch zu diesem Zeitpunkt ein Abfallen um >1 Punkt, während die Gruppe der Verstorbenen über den gesamten Messzeitraum einen dezenten Abfall, jedoch von <1 Punkt zeigte. Es ist zu vermuten, dass auch bei der Gruppe der Verstorbenen ein dezenter Abfall des SOFA-Scores auf eine Besserung der zu Beginn vorhandenen

Organdysfunktion unter der Therapie hinweist, diese Verbesserung jedoch nicht „outcome-relevant“ war.

Der SAPS II-Score zeigte zumindest zu den Zeitpunkten 24h und 72h einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen der Überlebenden und der Verstorbenen.

Der SAPS II-Score ist insbesondere geeignet, das Mortalitätsrisiko vorherzusagen, ohne dass eine Primärdiagnose notwendig ist.^{101, 102} Da bei einer Sepsis die Ursache bis zum Erhalt aller Befunde unklar sein kann, ist der Score somit trotzdem für Vorhersagen geeignet.

4.5 Der ideale Parameter

Der ideale Parameter wäre in der Lage, mehrere Anforderungen zu erfüllen. Zum einen sollte er die Schwere der Erkrankung quantifizieren und die Prognose des Patienten vorhersagen können. Zum anderen sollte er einen Endpunkt für die Therapie zeigen können, um eine Übertherapie zu vermeiden. Weiterhin sollte er für die Weiterbehandlung des Patienten auch nach dem Verlassen der Intensivstation führend sein, um ein möglichst gutes Ergebnis für den Patienten zu erzielen.⁷¹ Leider ist noch kein Parameter verfügbar, welcher alle 3 gewünschten Eigenschaften in sich vereint, sodass, bis weitere Forschung ihn vielleicht hervorbringt, eine Kombination aller anderen Parameter genutzt werden muss, um die optimale Therapie für den Patienten zu etablieren.⁷¹

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Sepsis ist in Deutschland trotz deutlicher Fortschritte in der Behandlung immer noch ein Krankheitsbild mit einer hohen Sterblichkeitsrate von bis zu 25% der Patienten, im septischen Schock ist diese Zahl mit bis zu 60 % sogar noch höher. Die volkswirtschaftlichen Kosten für das Gesundheitssystem sind ebenfalls immens, insbesondere da die Menschen in unserer Gesellschaft immer älter werden und durch den medizinischen Fortschritt auch schwere chronische Krankheiten länger überleben.

Die hier vorliegende Untersuchung analysiert, inwieweit mit Hilfe des Parameters der zentralvenösen Sauerstoffsättigung eine Vorhersage über den Verlauf des septischen Schocks getroffen werden kann und ob eine Therapieanpassung anhand des Parameters in Erwägung gezogen werden sollte.

Die Ergebnisse bestärken die Hypothese, die die zentralvenöse Sauerstoffsättigung als potenziellen Parameter für einen unvorteilhaften Verlauf des septischen Schocks vermutet.

Die Hypothese a), in welcher vermutet wurde, dass Patienten mit einer ScvO₂ nicht über 65% in den ersten 72 Stunden eine schwerere Erkrankung mit konsekutiver schlechterer Prognose haben, kann hier zwar nicht bewiesen werden, jedoch zeigt sich, dass bei Patienten, bei welchen in den ersten 72 Stunden nach Therapiebeginn eine ScvO₂ von wenigstens 70% nicht erreicht wurde, eine deutliche erhöhte Mortalität vorlag. Die Grundannahme der Hypothese kann somit als richtig bewertet werden, ist jedoch nur für den höheren Wert von 70% ScvO₂ nachweisbar.

Die Hypothese b), welche besagt, dass Patienten mit einer ScvO₂ über 80% in den ersten 72 Stunden nach Therapiebeginn schwerer erkranken als die Vergleichsgruppe, kann für diesen vermuteten Grenzwert nicht verifiziert werden. Jedoch zeigte sich eine dreifach erhöhte Mortalitätsrate bei Patienten mit einer ScvO₂, die am dritten Tag über 75% lag, im Vergleich zu Patienten, die aktuell therapeutisch erwünschte Werte der ScvO₂ zwischen 66 und 75% aufwiesen. Der Grenzwert für eine zu hohe ScvO₂ ist also eher bereits bei 75% anzusetzen als bei den 80% aus der Hypothese, welche jedoch in ihrer Grundannahme als korrekt bewertet werden kann.

Hypothese a) spricht für ein unzureichendes Sauerstoffangebot in Relation zum Verbrauch, beispielsweise durch pulmonale oder kardiozirkulatorische Insuffizienz. Hypothese b) spricht für ein Überangebot von Sauerstoff im Vergleich zum Verbrauch infolge fehlender Sauerstoffausschöpfung und damit verbunden eine Gewebhypoxie, welche prognostisch als relevant anzusehen ist. Für den klinischen Alltag ist dieses Ergebnis deswegen interessant, weil bislang Werte der zentralvenösen Sauerstoffsättigung bis zu 80% als unauffällig betrachtet wurden. In der hier vorliegenden Untersuchung stellen diese jedoch einen Hinweis auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko dar.

Eine primär erhöhte ScvO₂ am Anfang eines septischen Schocks scheint also relativ unproblematisch für den weiteren Verlauf der Erkrankung zu sein. Es lässt sich vermuten, dass die mikrozirkulatorische Störung im Anfangsstadium des septischen Schocks bei den meisten Patienten kurz nach beziehungsweise vor Therapiebeginn

stark ausgeprägt ist und dass ein Rückgang dieser Störung im weiteren Verlauf der Sepsis ein Zeichen für eine bessere Prognose ist.

Auf die Frage nach einem Korridor der zentralvenösen Sauerstoffsättigung, in welchem eine niedrigere Mortalität zu finden ist, konnte in dieser Arbeit leider keine zufriedenstellende Antwort gegeben werden. Es gibt Hinweise auf einen Vorteil, wenn die zentralvenöse Sättigung sich zwischen 66 und 75% befindet, jedoch zeigte sich dieses nur zum Zeitpunkt 72h als statistisch signifikant nachweisbar.

Abschließend kann man sagen, dass die zentralvenöse Sauerstoffsättigung als singulärer Parameter nicht empfehlenswert für die Behandlung der Sepsis ist. Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung sollte in der Zusammenschau mit anderen Parametern der Makro- und Mikrozirkulation wie dem Lactat, dem mittleren arteriellen Blutdruck oder dem Cardiac Index genutzt werden, um die Therapie zu steuern. Insbesondere für die Beurteilung der Mikrozirkulation ist jedoch noch viel Forschung notwendig, da sich bislang noch kein Verfahren als dauerhaft im klinischen Alltag nutzbar erwiesen hat und es noch keinen Parameter gibt, welcher definitive, zuverlässige Rückschlüsse auf die Mikrozirkulation zulässt.

6 TABELLARISCHER ANHANG

6.1 Verwendete ICD-10 Codes zur Patientenidentifizierung:

R65.0!, R65.1!, R65.9!

A41.9

R57.2

A02.1, A03.9, A20.7, A21.7, A22.7, A23.9, A24.0, A24.1, A26.7, A28.0, A28.2, A32.7, A39.1, E35.1, A39.2, A39.3, A39.4, A40.0, A40.1, A40.2, A40.3, A40.8, A40.9, A41.0, A41.0, U80.00!, A41.1, A41.2, A41.3, A41.4, A41.51, A41.52, A41.58, A41.8, A41.9, A42.7, B37.7

T80.2, T81.1

U69.00!, J17.0, J17.1, J17.2, J17.3, J17.8, A15.0, A16.0, A16.1, A16.2, A20.2, A24.1, A41.9, A48.1, A48.2, B01.2, B05.2, B25.0, J10.0, J11.0, J12.0, J12.1, J12.2, J12.3, J12.8, J12.9, J13, J14, J15.0, J15.1, J15.2, J15.3, J15.4, J15.5, J15.6, J15.7, J15.8, J15.9, J16.0, J16.8, J18.0, J18.1, J18.2, J18.8, J18.9, J68.0, J69.0, J69.1, J69.8, J85.1, J85.2

J80

A01.0, K67.3, K67.8, K67.2, K67.1, K67.0, C78.6, K35.2, K35.30, K35.31, K57.00, K57.01, K57.02, K57.03, K57.20, K57.21, K57.22, K57.23, K57.40, K57.41, K57.42, K57.43, K57.80, K57.81, K57.82, K57.83, K65., K65.8, K65.9, N73.5

K55.0, K55.9

K91.83, K91.81, K91.82

K87.1, B25.2, B26.3, K85.00, K85.01, K85.10, K85.11, K85.20, K85.21, K85.30, K85.31, K85.8, K85.81, K85.90, K85.91

7 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Jan Dertinger
Geburtsdatum: 04.11.1987
Geburtsort: Heilbronn
Familienstand: verheiratet
Vater: Wolfgang Dertinger, Steuerfahnder
Mutter: Doris Dertinger, geb. Krieger, Erzieherin

SCHULISCHER WERDEGANG

1994-1998 Grundschole Grünewaldschule Heilbronn
1998-2007 Elly-Heuss-Knapp-Gymnasium Heilbronn
19.06.2007 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2007/08 Beginn des Studiums der Medizin
An der Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät
Mannheim
28.11.2013 Abschluss des Medizinstudiums
09.01.2014 Erteilung der Approbation

BERUFLICHER WERDEGANG

10/2014 bis heute Beginn der Facharztausbildung Anästhesie- und operative
Intensivmedizin am Theresienkrankenhaus Mannheim

8 PUBLIKATIONSLISTE

Sturm T, Dertinger J, Hagmann M, Thiel M, Schneider-Lindner V (2017) Central Venous Oxygen Saturation above 75% on Day Three of Septic Shock is Associated with Tripled Mortality. *J Infect Dis Ther* 5: 338. doi:10.4172/2332-0877.1000338

Copyright: © 2017 Sturm T, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License

9 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Manfred Thiel danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, die ausgezeichneten Möglichkeiten dieses zu bearbeiten und für die gute Betreuung.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Dr. Timo Sturm, der mich intensiv betreut hat und immer mit einem offenen Ohr für meine Arbeit mit Rat und Tat zur Verfügung stand.

Ebenso danke ich der TRACC-Group (Translational Research in Anaesthesiology and Critical Care), insbesondere Verena Schneider-Lindner die mich bei der Ausarbeitung der Statistik unterstützt hat.

Besonderer Dank gilt meiner Ehefrau Dr. Mona Dertinger, die mich im Hinblick auf diese Arbeit immer mit vollem Herzen unterstützt hat und mir häufiger einen Schubser in die richtige Richtung gegeben hat.

Weiterhin danke ich meinen Eltern, dass auch sie mich in der Anfertigung dieser Promotionsarbeit immer unterstützt und bestärkt haben.

10 LITERATURVERZEICHNIS

1. Geroulanos, S, Douka, ET: Historical perspective of the word "sepsis". *Intensive care medicine*, 32: 2077, 2006.
2. Levy, MM, Fink, MP, Marshall, JC, Abraham, E, Angus, D, Cook, D, Cohen, J, Opal, SM, Vincent, JL, Ramsay, G: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical care medicine*, 31: 1250-1256, 2003.
3. Rhodes, A, Evans, LE, Alhazzani, W, Levy, MM, Antonelli, M, Ferrer, R, Kumar, A, Sevransky, JE, Sprung, CL, Nunnally, ME, Rochweg, B, Rubenfeld, GD, Angus, DC, Annane, D, Beale, RJ, Bellingham, GJ, Bernard, GR, Chiche, JD, Coopersmith, C, De Backer, DP, French, CJ, Fujishima, S, Gerlach, H, Hidalgo, JL, Hollenberg, SM, Jones, AE, Karnad, DR, Kleinpell, RM, Koh, Y, Lisboa, TC, Machado, FR, Marini, JJ, Marshall, JC, Mazuski, JE, McIntyre, LA, McLean, AS, Mehta, S, Moreno, RP, Myburgh, J, Navalesi, P, Nishida, O, Osborn, TM, Perner, A, Plunkett, CM, Ranieri, M, Schorr, CA, Seckel, MA, Seymour, CW, Shieh, L, Shukri, KA, Simpson, SQ, Singer, M, Thompson, BT, Townsend, SR, Van der Poll, T, Vincent, JL, Wiersinga, WJ, Zimmerman, JL, Dellinger, RP: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical care medicine*, 45: 486-552, 2017.
4. Shankar-Hari, M, Phillips, GS, Levy, ML, Seymour, CW, Liu, VX, Deutschman, CS, Angus, DC, Rubenfeld, GD, Singer, M: Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 315: 775-787, 2016.
5. Singer, M, Deutschman, CS, Seymour, CW, Shankar-Hari, M, Annane, D, Bauer, M, Bellomo, R, Bernard, GR, Chiche, JD, Coopersmith, CM, Hotchkiss, RS, Levy, MM, Marshall, JC, Martin, GS, Opal, SM, Rubenfeld, GD, van der Poll, T, Vincent, JL, Angus, DC: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 315: 801-810, 2016.
6. Engel, C, Brunkhorst, FM, Bone, HG, Brunkhorst, R, Gerlach, H, Grond, S, Gruendling, M, Huhle, G, Jaschinski, U, John, S, Mayer, K, Oppert, M, Olthoff, D, Quintel, M, Ragaller, M, Rossaint, R, Stuber, F, Weiler, N, Welte, T, Bogatsch, H, Hartog, C, Loeffler, M, Reinhart, K: Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive care medicine*, 33: 606-618, 2007.
7. Informationen zur Sepsis Häufigkeit.
8. Brun-Buisson, C, Doyon, F, Carlet, J, Dellamonica, P, Gouin, F, Lepoutre, A, Mercier, JC, Offenstadt, G, Regnier, B: Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 274: 968-974, 1995.
9. Angus, DC, Linde-Zwirble, WT, Lidicker, J, Clermont, G, Carcillo, J, Pinsky, MR: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical care medicine*, 29: 1303-1310, 2001.
10. Hall, MJ, Williams, SN, DeFrances, CJ, Golosinskiy, A: Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. *NCHS data brief*: 1-8, 2011.

11. Vincent, JL, Sakr, Y, Sprung, CL, Ranieri, VM, Reinhart, K, Gerlach, H, Moreno, R, Carlet, J, Le Gall, JR, Payen, D: Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Critical care medicine*, 34: 344-353, 2006.
12. Kumar, G, Kumar, N, Taneja, A, Kaleekal, T, Tarima, S, McGinley, E, Jimenez, E, Mohan, A, Khan, RA, Whittle, J, Jacobs, E, Nanchal, R: Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest*, 140: 1223-1231, 2011.
13. Alberti, C, Brun-Buisson, C, Burchardi, H, Martin, C, Goodman, S, Artigas, A, Sicignano, A, Palazzo, M, Moreno, R, Boulme, R, Lepage, E, Le Gall, R: Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive care medicine*, 28: 108-121, 2002.
14. Fleischmann, C, Scherag, A, Adhikari, NK, Hartog, CS, Tsaganos, T, Schlattmann, P, Angus, DC, Reinhart, K: Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 193: 259-272, 2016.
15. Brun-Buisson, C: [Epidemiology of severe sepsis]. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*, 35: 513-520, 2006.
16. Neugebauer, E, Dimmeler, S, Troidl, H: [Mediator systems and infection]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*, 66: 2-10, 1995.
17. Angus, DC, van der Poll, T: Severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine*, 369: 840-851, 2013.
18. De Backer, D, Donadello, K, Taccone, FS, Ospina-Tascon, G, Salgado, D, Vincent, JL: Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Annals of intensive care*, 1: 27, 2011.
19. Ince, C: The microcirculation is the motor of sepsis. *Critical care (London, England)*, 9 Suppl 4: S13-19, 2005.
20. Vincent, JL, De Backer, D: Microcirculatory alterations in the critically ill. *Hospital practice (1995)*, 37: 107-112, 2009.
21. Trzeciak, S, Dellinger, RP, Parrillo, JE, Guglielmi, M, Bajaj, J, Abate, NL, Arnold, RC, Colilla, S, Zanotti, S, Hollenberg, SM: Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Annals of emergency medicine*, 49: 88-98, 98.e81-82, 2007.
22. Shapiro, NI, Arnold, R, Sherwin, R, O'Connor, J, Najarro, G, Singh, S, Lundy, D, Nelson, T, Trzeciak, SW, Jones, AE: The association of near-infrared spectroscopy-derived tissue oxygenation measurements with sepsis syndromes, organ dysfunction and mortality in emergency department patients with sepsis. *Critical care (London, England)*, 15: R223, 2011.
23. Leone, M, Bliidi, S, Antonini, F, Meyssignac, B, Bordon, S, Garcin, F, Charvet, A, Blasco, V, Albanese, J, Martin, C: Oxygen tissue saturation is lower in nonsurvivors than in survivors after early resuscitation of septic shock. *Anesthesiology*, 111: 366-371, 2009.
24. De Backer, D, Donadello, K, Sakr, Y, Ospina-Tascon, G, Salgado, D, Scolletta, S, Vincent, JL: Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Critical care medicine*, 41: 791-799, 2013.
25. Elbers, PW, Ince, C: Mechanisms of critical illness--classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Critical care (London, England)*, 10: 221, 2006.
26. De Backer, D, Donadello, K, Cortes, DO: Monitoring the microcirculation. *Journal of clinical monitoring and computing*, 26: 361-366, 2012.

27. Lichtenstern, C, Koch, C, Rohrig, R, Rosengarten, B, Henrich, M, Weigand, MA: [Near-infrared spectroscopy in sepsis therapy : predictor of a low central venous oxygen saturation]. *Der Anaesthetist*, 61: 883-891, 2012.
28. Colin, G, Nardi, O, Polito, A, Aboab, J, Maxime, V, Clair, B, Friedman, D, Orlikowski, D, Sharshar, T, Annane, D: Masseter tissue oxygen saturation predicts normal central venous oxygen saturation during early goal-directed therapy and predicts mortality in patients with severe sepsis. *Critical care medicine*, 40: 435-440, 2012.
29. Mesquida, J, Masip, J, Gili, G, Artigas, A, Baigorri, F: Thenar oxygen saturation measured by near infrared spectroscopy as a noninvasive predictor of low central venous oxygen saturation in septic patients. *Intensive care medicine*, 35: 1106-1109, 2009.
30. Koch, C, Rohrig, R, Monz, T, Hecker, A, Uhle, F, Schneck, E, Weigand, MA, Lichtenstern, C: Prospective evaluation of regional oxygen saturation to estimate central venous saturation in sepsis. *Journal of clinical monitoring and computing*, 29: 443-453, 2015.
31. Chierigo, M, Verdant, C, De Backer, D: Microcirculatory alterations in critically ill patients. *Minerva anesthesiologica*, 72: 199-205, 2006.
32. Kompanje, EJ, Jansen, TC, van der Hoven, B, Bakker, J: The first demonstration of lactic acid in human blood in shock by Johann Joseph Scherer (1814-1869) in January 1843. *Intensive care medicine*, 33: 1967-1971, 2007.
33. Suetrong, B, Walley, KR: Lactic Acidosis in Sepsis: It's Not All Anaerobic: Implications for Diagnosis and Management. *Chest*, 149: 252-261, 2016.
34. Dellinger, RP, Levy, MM, Rhodes, A, Annane, D, Gerlach, H, Opal, SM, Sevransky, JE, Sprung, CL, Douglas, IS, Jaeschke, R, Osborn, TM, Nunnally, ME, Townsend, SR, Reinhart, K, Kleinpell, RM, Angus, DC, Deutschman, CS, Machado, FR, Rubenfeld, GD, Webb, SA, Beale, RJ, Vincent, JL, Moreno, R: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical care medicine*, 41: 580-637, 2013.
35. van Beest, P, Wietasch, G, Scheeren, T, Spronk, P, Kuiper, M: Clinical review: use of venous oxygen saturations as a goal - a yet unfinished puzzle. *Critical care (London, England)*, 15: 232, 2011.
36. He, H, Long, Y, Liu, D, Wang, X, Zhou, X: Clinical classification of tissue perfusion based on the central venous oxygen saturation and the peripheral perfusion index. *Critical care (London, England)*, 19: 330, 2015.
37. Marik, PE: Early management of severe sepsis: concepts and controversies. *Chest*, 145: 1407-1418, 2014.
38. Joshi, R, de Witt, B, Mosier, JM: Optimizing oxygen delivery in the critically ill: the utility of lactate and central venous oxygen saturation (ScvO2) as a roadmap of resuscitation in shock. *The Journal of emergency medicine*, 47: 493-500, 2014.
39. Lee, J, Wright, F, Barber, R, Stanley, L: Central venous oxygen saturation in shock: a study in man. *Anesthesiology*, 36: 472-478, 1972.
40. Rivers, E, Nguyen, B, Havstad, S, Ressler, J, Muzzin, A, Knoblich, B, Peterson, E, Tomlanovich, M: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine*, 345: 1368-1377, 2001.
41. Wilhelm, W: *Praxis der Intensivmedizin*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2013.
42. Velasquez Reyes, DC, Bloomer, M, Morphett, J: Prevention of central venous line associated bloodstream infections in adult intensive care units: A systematic review. *Intensive & critical care nursing*, 43: 12-22, 2017.
43. Bell, T, O'Grady, NP: Prevention of Central Line-Associated Bloodstream Infections. *Infectious disease clinics of North America*, 31: 551-559, 2017.

44. Ospina-Tascon, G, Neves, AP, Occhipinti, G, Donadello, K, Buchele, G, Simion, D, Chierago, ML, Silva, TO, Fonseca, A, Vincent, JL, De Backer, D: Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive care medicine*, 36: 949-955, 2010.
45. Dyson, A, Cone, S, Singer, M, Ackland, GL: Microvascular and macrovascular flow are uncoupled in early polymicrobial sepsis. *British journal of anaesthesia*, 108: 973-978, 2012.
46. Kanoore Edul, VS, Ince, C, Dubin, A: What is microcirculatory shock? *Current opinion in critical care*, 21: 245-252, 2015.
47. Textoris, J, Fouche, L, Wiramus, S, Antonini, F, Tho, S, Martin, C, Leone, M: High central venous oxygen saturation in the latter stages of septic shock is associated with increased mortality. *Critical care (London, England)*, 15: R176, 2011.
48. Boulain, T, Garot, D, Vignon, P, Lascarrou, JB, Desachy, A, Botoc, V, Follin, A, Frat, JP, Bellec, F, Quenot, JP, Mathonnet, A, Dequin, PF: Prevalence of low central venous oxygen saturation in the first hours of intensive care unit admission and associated mortality in septic shock patients: a prospective multicentre study. *Critical care (London, England)*, 18: 609, 2014.
49. Huh, JW, Oh, BJ, Lim, CM, Hong, SB, Koh, Y: Comparison of clinical outcomes between intermittent and continuous monitoring of central venous oxygen saturation (ScvO₂) in patients with severe sepsis and septic shock: a pilot study. *Emergency medicine journal : EMJ*, 30: 906-909, 2013.
50. Permpikul, C, Cheranakhorn, C: The temporal changes of tissue oxygen saturation (StO₂) and central venous oxygen saturation (ScvO₂) during sepsis/septic shock resuscitation. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*, 97 Suppl 3: S168-175, 2014.
51. Yealy, DM, Kellum, JA, Huang, DT, Barnato, AE, Weissfeld, LA, Pike, F, Terndrup, T, Wang, HE, Hou, PC, LoVecchio, F, Filbin, MR, Shapiro, NI, Angus, DC: A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *The New England journal of medicine*, 370: 1683-1693, 2014.
52. Peake, SL, Delaney, A, Bailey, M, Bellomo, R, Cameron, PA, Cooper, DJ, Higgins, AM, Holdgate, A, Howe, BD, Webb, SA, Williams, P: Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *The New England journal of medicine*, 371: 1496-1506, 2014.
53. Gupta, RG, Hartigan, SM, Kashiouris, MG, Sessler, CN, Bearman, GM: Early goal-directed resuscitation of patients with septic shock: current evidence and future directions. *Critical care (London, England)*, 19: 286, 2015.
54. Chemtob, RA, Eskesen, TG, Moeller-Soerensen, H, Perner, A, Ravn, HB: Systematic review of the association of venous oxygenation and outcome in adult hospitalized patients. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 60: 1367-1378, 2016.
55. Vincent, JL, Moreno, R, Takala, J, Willatts, S, De Mendonca, A, Bruining, H, Reinhart, CK, Suter, PM, Thijs, LG: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine*, 22: 707-710, 1996.
56. Vincent, JL, de Mendonca, A, Cantraine, F, Moreno, R, Takala, J, Suter, PM, Sprung, CL, Colardyn, F, Blecher, S: Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of

- the European Society of Intensive Care Medicine. *Critical care medicine*, 26: 1793-1800, 1998.
57. Moreno, R, Vincent, JL, Matos, R, Mendonca, A, Cantraine, F, Thijs, L, Takala, J, Sprung, C, Antonelli, M, Bruining, H, Willatts, S: The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive care medicine*, 25: 686-696, 1999.
58. de Mendonca, A, Vincent, JL, Suter, PM, Moreno, R, Dearden, NM, Antonelli, M, Takala, J, Sprung, C, Cantraine, F: Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive care medicine*, 26: 915-921, 2000.
59. Maddirala, S, Khan, A: Optimizing hemodynamic support in septic shock using central and mixed venous oxygen saturation. *Critical care clinics*, 26: 323-333, table of contents, 2010.
60. van Beest, PA, van Ingen, J, Boerma, EC, Holman, ND, Groen, H, Koopmans, M, Spronk, PE, Kuiper, MA: No agreement of mixed venous and central venous saturation in sepsis, independent of sepsis origin. *Critical care (London, England)*, 14: R219, 2010.
61. Reid, M: Central venous oxygen saturation: analysis, clinical use and effects on mortality. *Nursing in critical care*, 18: 245-250, 2013.
62. Mezger, V, Balzer, F, Habicher, M, Sander, M: [Venous saturation : Between oxygen delivery and consumption]. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 2016.
63. Rivers, EP, Yataco, AC, Jaehne, AK, Gill, J, Disselkamp, M: Oxygen extraction and perfusion markers in severe sepsis and septic shock: diagnostic, therapeutic and outcome implications. *Current opinion in critical care*, 21: 381-387, 2015.
64. Chung, KP, Chang, HT, Huang, YT, Liao, CH, Ho, CC, Jerng, JS, Yu, CJ: Central venous oxygen saturation under non-protocolized resuscitation is not related to survival in severe sepsis or septic shock. *Shock (Augusta, Ga)*, 38: 584-591, 2012.
65. Sakr, Y, Dubois, MJ, De Backer, D, Creteur, J, Vincent, JL: Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Critical care medicine*, 32: 1825-1831, 2004.
66. Perz, S, Uhlig, T, Kohl, M, Bredle, DL, Reinhart, K, Bauer, M, Kortgen, A: Low and "supranormal" central venous oxygen saturation and markers of tissue hypoxia in cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Intensive care medicine*, 37: 52-59, 2011.
67. Balzer, F, Sander, M, Simon, M, Spies, C, Habicher, M, Treskatsch, S, Mezger, V, Schirmer, U, Heringlake, M, Wernecke, KD, Grubitzsch, H, von Heymann, C: High central venous saturation after cardiac surgery is associated with increased organ failure and long-term mortality: an observational cross-sectional study. *Critical care (London, England)*, 19: 168, 2015.
68. Houwink, AP, Rijkenberg, S, Bosman, RJ, van der Voort, PH: The association between lactate, mean arterial pressure, central venous oxygen saturation and peripheral temperature and mortality in severe sepsis: a retrospective cohort analysis. *Critical care (London, England)*, 20: 56, 2016.
69. Yu, B, Tian, HY, Hu, ZJ, Zhao, C, Liu, LX, Zhang, Y, Zhu, GJ, Wang, LT, Wu, XH, Li, J: [Comparison of the effect of fluid resuscitation as guided either by lactate clearance rate or by central venous oxygen saturation in patients with sepsis]. *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue*, 25: 578-583, 2013.

70. Lee, YK, Hwang, SY, Shin, TG, Jo, IJ, Suh, GY, Jeon, K: Prognostic Value of Lactate and Central Venous Oxygen Saturation after Early Resuscitation in Sepsis Patients. *PloS one*, 11: e0153305, 2016.
71. Wittayachamnankul, B, Chentanakij, B, Sruamsiri, K, Chattipakorn, N: The role of central venous oxygen saturation, blood lactate, and central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference as a goal and prognosis of sepsis treatment. *Journal of critical care*, 36: 223-229, 2016.
72. Puskarich, MA, Trzeciak, S, Shapiro, NI, Arnold, RC, Heffner, AC, Kline, JA, Jones, AE: Prognostic value and agreement of achieving lactate clearance or central venous oxygen saturation goals during early sepsis resuscitation. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 19: 252-258, 2012.
73. Jones, AE, Shapiro, NI, Trzeciak, S, Arnold, RC, Claremont, HA, Kline, JA: Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 303: 739-746, 2010.
74. Permpikul, C, Noppakaorattanamane, K, Tongyoo, S, Ratanarat, R, Poompichet, A: Dynamics of central venous oxygen saturation and serum lactate during septic shock resuscitation. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*, 96 Suppl 2: S232-237, 2013.
75. Varpula, M, Tallgren, M, Saukkonen, K, Voipio-Pulkki, LM, Pettila, V: Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive care medicine*, 31: 1066-1071, 2005.
76. Park, JS, Kim, SJ, Lee, SW, Lee, EJ, Han, KS, Moon, SW, Hong, YS: Initial Low Oxygen Extraction Ratio Is Related to Severe Organ Dysfunction and High In-Hospital Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock Patients. *The Journal of emergency medicine*, 49: 261-267, 2015.
77. Hernandez, G, Bruhn, A, Castro, R, Regueira, T: The holistic view on perfusion monitoring in septic shock. *Current opinion in critical care*, 18: 280-286, 2012.
78. Varpula, M, Karlsson, S, Ruokonen, E, Pettila, V: Mixed venous oxygen saturation cannot be estimated by central venous oxygen saturation in septic shock. *Intensive care medicine*, 32: 1336-1343, 2006.
79. Galley, HF: Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *British journal of anaesthesia*, 107: 57-64, 2011.
80. Weigand MA, BH, Böttiger BW: Klinisches Management bei Patienten mit Sepsis. *Anästhesist*: 3-22, 2003.
81. Howell, MD, Davis, AM: Management of Sepsis and Septic Shock. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 317: 847-848, 2017.
82. Walkey, AJ, Wiener, RS, Lindenauer, PK: Utilization patterns and outcomes associated with central venous catheter in septic shock: a population-based study. *Critical care medicine*, 41: 1450-1457, 2013.
83. Brunkhorst, FM, Engel, C, Bloos, F, Meier-Hellmann, A, Ragaller, M, Weiler, N, Moerer, O, Gruendling, M, Oppert, M, Grond, S, Olthoff, D, Jaschinski, U, John, S, Rossaint, R, Welte, T, Schaefer, M, Kern, P, Kuhnt, E, Kiehntopf, M, Hartog, C, Natanson, C, Loeffler, M, Reinhart, K: Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *The New England journal of medicine*, 358: 125-139, 2008.
84. Brunkhorst, FM, Weigand, MA, Pletz, M, Gastmeier, P, Lemmen, SW, Meier-Hellmann, A, Ragaller, M, Weyland, A, Marx, G, Bucher, M, Gerlach, H, Salzberger, B, Grabein, B, Welte, T, Werdan, K, Kluge, S, Bone, HG, Putensen, C, Rossaint, R, Quintel, M, Spies, C, Weiß, B, John, S, Oppert, M, Jörres, A,

- Brenner, T, Elke, G, Gründling, M, Mayer, K, Weimann, A, Felbinger, TW, Axer, H: [S3 Guideline Sepsis-prevention, diagnosis, therapy, and aftercare : Long version]. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 115: 37-109, 2020.
85. Lyu, X, Xu, Q, Cai, G, Yan, J, Yan, M: [Efficacies of fluid resuscitation as guided by lactate clearance rate and central venous oxygen saturation in patients with septic shock]. *Zhonghua yi xue za zhi*, 95: 496-500, 2015.
86. Jansen, TC, van Bommel, J, Schoonderbeek, FJ, Sleeswijk Visser, SJ, van der Klooster, JM, Lima, AP, Willemsen, SP, Bakker, J: Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 182: 752-761, 2010.
87. Vallet, B, Adamczyk, S, Barreau, O, Lebuffe, G: Physiologic transfusion triggers. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*, 21: 173-181, 2007.
88. Fuller, BM, Gajera, M, Schorr, C, Gerber, D, Dellinger, RP, Parrillo, J, Zanotti, S: Transfusion of packed red blood cells is not associated with improved central venous oxygen saturation or organ function in patients with septic shock. *The Journal of emergency medicine*, 43: 593-598, 2012.
89. Meybohm, P, Shander, A, Zacharowski, K: Should we restrict erythrocyte transfusion in early goal directed protocols? *BMC anesthesiology*, 15: 75, 2015.
90. Wawrzyniak, IC, Loss, SH, Moraes, MC, De La Vega, FL, Victorino, JA: Could a protocol based on early goal-directed therapy improve outcomes in patients with severe sepsis and septic shock in the Intensive Care Unit setting? *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 19: 159-165, 2015.
91. Li, ZQ, Xi, XM, Luo, X, Li, J, Jiang, L: Implementing surviving sepsis campaign bundles in China: a prospective cohort study. *Chinese medical journal*, 126: 1819-1825, 2013.
92. Mouncey, PR, Osborn, TM, Power, GS, Harrison, DA, Sadique, MZ, Grieve, RD, Jahan, R, Harvey, SE, Bell, D, Bion, JF, Coats, TJ, Singer, M, Young, JD, Rowan, KM: Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *The New England journal of medicine*, 372: 1301-1311, 2015.
93. Bellomo, R, Reade, MC, Warrillow, SJ: The pursuit of a high central venous oxygen saturation in sepsis: growing concerns. *Critical care (London, England)*, 12: 130, 2008.
94. Kellum, JA, Pike, F, Yealy, DM, Huang, DT, Shapiro, NI, Angus, DC: Relationship Between Alternative Resuscitation Strategies, Host Response and Injury Biomarkers, and Outcome in Septic Shock: Analysis of the Protocol-Based Care for Early Septic Shock Study. *Critical care medicine*, 45: 438-445, 2017.
95. Puskarich, MA, Marchick, MR, Kline, JA, Steuerwald, MT, Jones, AE: One year mortality of patients treated with an emergency department based early goal directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock: a before and after study. *Critical care (London, England)*, 13: R167, 2009.
96. Jeon, K, Shin, TG, Sim, MS, Suh, GY, Lim, SY, Song, HG, Jo, IJ: Improvements in compliance with resuscitation bundles and achievement of end points after an educational program on the management of severe sepsis and septic shock. *Shock (Augusta, Ga)*, 37: 463-467, 2012.
97. Worapratya, P, Wanjaroenchaisuk, A, Joraluck, J, Wuthisuthimethawee, P: Success of applying early goal-directed therapy for septic shock patients in the emergency department. *Open access emergency medicine : OAEM*, 8: 1-6, 2016.

98. Gauer, RL: Early recognition and management of sepsis in adults: the first six hours. *American family physician*, 88: 44-53, 2013.
99. Gu, WJ, Wang, F, Bakker, J, Tang, L, Liu, JC: The effect of goal-directed therapy on mortality in patients with sepsis - earlier is better: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical care (London, England)*, 18: 570, 2014.
100. Ferreira, FL, Bota, DP, Bross, A, Melot, C, Vincent, JL: Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 286: 1754-1758, 2001.
101. Cabrera, JL, Pinsky, MR: Management of septic shock: a protocol-less approach. *Critical care (London, England)*, 19: 260, 2015.
102. Le Gall, JR, Lemeshow, S, Saulnier, F: A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 270: 2957-2963, 1993.