

De correlatie tussen de mottling-score, het serum lactaat en de centraal veneuze saturatie.

Mottling, hoe zuur is dat?

Sjoukje F. Peereboom & Martijn R. KruijtsSpanjer

Abstract

Doel: Onderzoeken of er een 1 op 1 relatie bestaat tussen de mottling-score (MS), de centraal veneuze saturatie (ScvO₂%) en het serum lactaat. Hierdoor zou door middel van minder invasieve interventies, bed-side een oordeel gegeven kunnen worden over de (mate van verstoring van) (micro-) circulatie van de intensive care (IC) patiënt.

Opzet: Prospectieve kwantitatieve studie op een algemene intensive care (IC) met 6 IC-bedden van het Nij Smellinghe ziekenhuis.

Methode: Van de geïncludeerde patiënten werd in de periode van 1 januari 2017 t/m 30 juni 2017, bij een MS van 1 of hoger, simultaan een ScvO₂% en een serum lactaat bepaald. Dit werd elke 2 uren herhaald tot een MS van 0 werd bereikt.

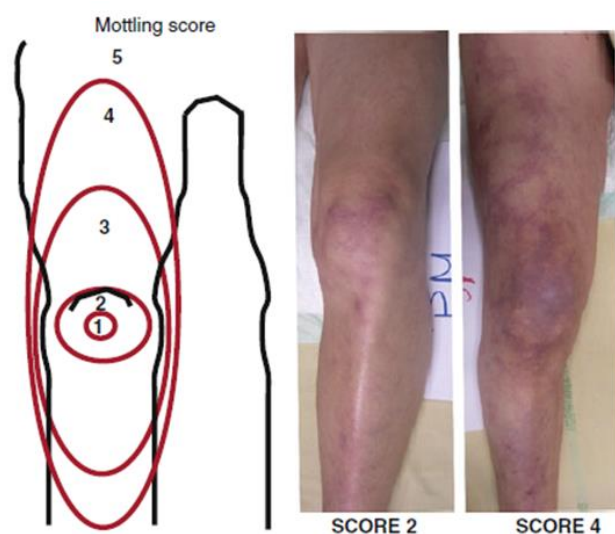
Resultaten: Uit de correlatie test blijkt dat de MS en de ScvO₂% sterk correleren, namelijk -0,7. De p-waarde is 0,001 en daarmee hoog significant. De MS en het lactaat daarentegen niet, namelijk -0,4, met een P-waarde van 0,08.

Conclusie: Uit dit onderzoek komt naar voren dat er een significante correlatie bestaat tussen de MS en de ScvO₂%. Nu deze beide waarden gebruikt (kunnen) worden als surrogaat parameters voor de kwaliteit van de microcirculatie, lijkt de MS een veelbelovende bed-side methode om resuscitatie te kunnen monitoren. Tussen lactaat en mottling werd geen correlatie aangetoond. Deze resultaten zijn, door de geringe steekproefgrootte (N=17) alleen generaliseerbaar als de patiënten karakteristiek gelijk zijn aan als die in deze steekproef. Verder onderzoek is derhalve nodig om voor grote groepen een valide instrument te verkrijgen en de generaliseerbaarheid van dit kleinschalige onderzoek te vergroten.

Sjoukje Peereboom, Circulation Practitioner i.o. en IC/CC/EHH verpleegkundige (mail: sjoukjepeereboomcp@gmail.com), afdeling intensive care volwassenen, hartbewaking en eerste harthulp, Nij Smellinghe te Drachten. Adres: Postbus 20200 9200 DA Drachten. Begeleidend intensivist: M.R. KruijtsSpanjer. Begeleidend manager: Jan Terpstra. Opleidingsinstituut: Care Training Group.

Inleiding

Skin mottling (marmering van de huid – cutis marmorata) wordt reeds lang beschreven. Mottling is een paarsblauwe vlekkerige verkleuring van de huid, rondom de knie (zie Figuur 1). Dit verschijnsel wordt geïdentificeerd als een symptoom voor hypoxie van de capillairen en wordt in de volksmond ook wel 'lijkvlekken' genoemd. Er is echter nog weinig onderzoek gedaan naar de waarde van dit symptoom in de kliniek bij intensive care (IC) patiënten. Ait-Oufella (2011) ontwikkelde een score voor de mate van ernst van mottling, namelijk de mottling-score (MS)⁽¹⁾. De MS is een eenvoudige bed-side score (Figuur 1)^(1,2). Uit recente literatuur blijkt dat een aanhoudende mottling een sterke prognostische waarde heeft ten aanzien van de mortaliteit ($p < 0,0001$)⁽¹⁾ bij patiënten met



Ait-Oufella (1), 2011, p. 803. Figuur 1: Links: de mottling-score is gebaseerd op het gebied rond de knie, dat mottling vertoont. 1: Mottling gebied op de knie, ter grootte van een munt, 2: Mottling gebied over de hele knie, 3: Mottling gebied tot halverwege het Mottling-djbeen, 4: Mottling gebied tot aan de lies, 5: Mottling gebied groter dan tot aan de lies. Rechts: voorbeelden van mottling.

septische shock ⁽¹⁻⁴⁾ en mogelijk een toegevoegde waarde heeft in de resuscitatie-fase bij de circulatoir bedreigde patiënt ^(2, 3). Mottling wordt geassocieerd met een afgenomen microcirculatie en een lage weefselsaturatie ⁽²⁾. Het precieze mechanisme wat hieraan ten grondslag ligt, is nog onbekend. Een recente studie ⁽⁹⁾ liet endotheel disfunctie zien tijdens een periode van mottling bij sepsispatiënten. De mottling-score geeft een indicatie van de mate van deze disfunctie bij ernstige infecties ⁽⁹⁾. Derhalve is het een parameter die gebruikt kan worden om de microcirculatie en orgaanperfusie bij intensive care (IC)-patiënten te monitoren⁽²⁾.

Recente studies leggen steeds vaker de nadruk op het belang van het optimaliseren van de microcirculatie van de IC-patiënt ^(6,10). Abnormale microcirculatie wordt als belangrijkste oorzaak van orgaanschade en overlijden gezien ^(5,6). Bovendien is disfunctie van de microcirculatie een risico factor voor morbiditeit en mortaliteit, waarbij systemische hemodynamische parameters als mean arterial pressure (MAP) en centraal veneuze druk (CVD) dat niet zijn ⁽⁷⁾. Echter studies die bewijzen dat het sturen van resuscitatie op de microcirculatie in plaats van de systemische hemodynamische parameters een betere outcome geeft, ontbreken tot nu toe.

Resuscitatie van de IC-patiënt heeft als doel om de *delivery of oxygen* (DO₂) aan de microcirculatie te herstellen of te optimaliseren en op die manier het aerobe metabolisme te handhaven. Lactaat en de centraal veneuze saturatie (ScvO₂%) worden gebruikt als resuscitatie 'endpoints' in zowel de beoordeling van de DO₂ als de diagnose van shock ^(8,11, 13). De ScvO₂% wordt als afgeleide van de cardiac output (CO) gebruikt. De combinatie van deze twee variabelen beantwoordt de vraag of de zuurstof vraag (VO₂) en het aanbod (DO₂) in evenwicht zijn ⁽⁸⁾. Deze variabelen geven individueel geen adequaat beeld en worden dus altijd in combinatie met elkaar gebruikt ⁽¹¹⁾.

Probleemstelling: Voorgaand genoemde variabelen (MS, ScvO₂% en lactaat) vertellen iets over de weefselperfusie (microcirculatie). Een MS van 1 - 5, een

ScvO₂% van <60-65% en een serum lactaat van >2,5 mmol/l zijn signalen van het tekortschieten van de circulatie op weefselniveau. De exacte correlatie tussen de ScvO₂%, lactaat en de MS op een bepaald moment is nog onbekend.

Doelstelling: Het is interessant om te onderzoeken of bij het bestaan van een MS van 1 – 5 een oordeel gegeven kan worden over de ScvO₂% en het lactaat als 'adjuvans' voor de weefselperfusie. Indien de MS, lactaat en ScvO₂% significant gecorreleerd zijn, zouden invasieve interventies, zoals bijvoorbeeld het inbrengen van een centraal veneuze katheter om ScvO₂% te kunnen meten, overbodig zijn. Tevens zou een antwoord gegeven kunnen worden op de vraag of de MS als eenvoudige bed-side score gebruikt kan worden om de (micro)circulatie-status van IC- patiënten te kunnen beoordelen. En, indien het antwoord hierop 'ja' is, zou er aan de hand hiervan een resuscitatie-algoritme ^(8,11) opgesteld kunnen worden?

Hypothese: Hoe hoger de MS, des te meer de ScvO₂% verlaagd zal zijn <60% en des te meer het lactaat verhoogd (>2.5 mmol/l) zal zijn.

Vraagstelling: Welke correlatie bestaat er tussen de MS, de ScvO₂% en het lactaat bij IC- patiënten?

Methode

Patiënten: Demografische gegevens zijn te vinden in tabel 1, het aantal metingen in tabel 2.

Geïnccludeerde metingen, N (totaal aantal metingen)	17 (40)
Geïnccludeerde patiënten	7
Geslacht, vrouw (%)	3 (42,8)
Leeftijd in jaren, mediaan (IQR)	72 (67 – 78)
Patiënten met sepsis	6
Respiratoir	2
Abdominaal	5
Patiënten overleden <28 dagen	1
Sequential organ failure assessment score, mediaan (IQR), bij opname IC	16 (15 – 18)

Tabel 1. Demografische gegevens

Mottling-score	1	2	3	4	5	Totaal
Aantal metingen	4	7	5	1	0	17

Tabel 2. Aantal metingen

Het Nij Smellinghe ziekenhuis te Drachten is een algemeen ziekenhuis met 339 bedden. De intensive care unit (ICU) van het Nij Smellinghe ziekenhuis is een level 3 ICU met 6 bedden en circa 300 IC-opnames per jaar. Op deze afdeling werken 39,5 fte verpleegkundigen, het merendeel van deze verpleegkundigen werken tevens op de cardiac care (4 bedden), een eerste hart hulp (3 bedden) en de medium care (5 bedden). Verder zijn er 2 fte intensivisten en 4,8 fte cardiologen werkzaam. Het aantal ernstige sepsis-patiënten van 2015 en 2016 zijn: respectievelijk 27 en 28.

Interventie: Het verpleegkundige team werd geschoold in het uniform afnemen van de ScvO₂%, de MS en het serum lactaat. Bij een patiënt met een MS van 1 of hoger, werd simultaan een ScvO₂% en een serum lactaat bepaald. Dit werd elke 2 uren herhaald tot een mottling-score van 0 werd bereikt.

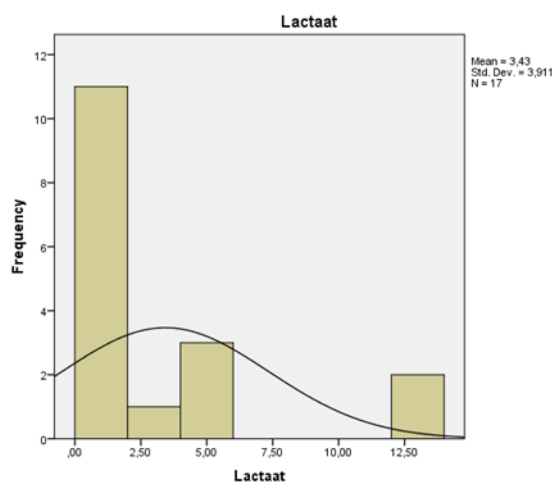
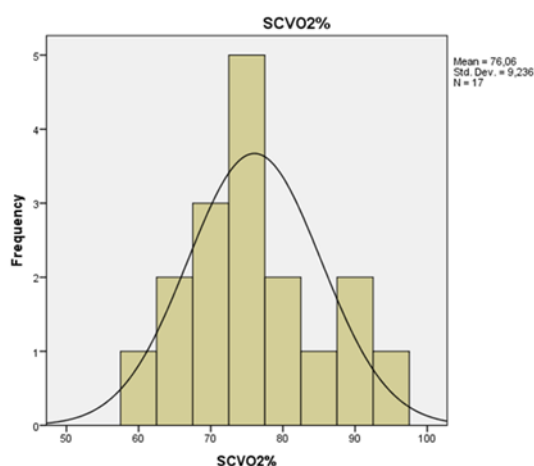
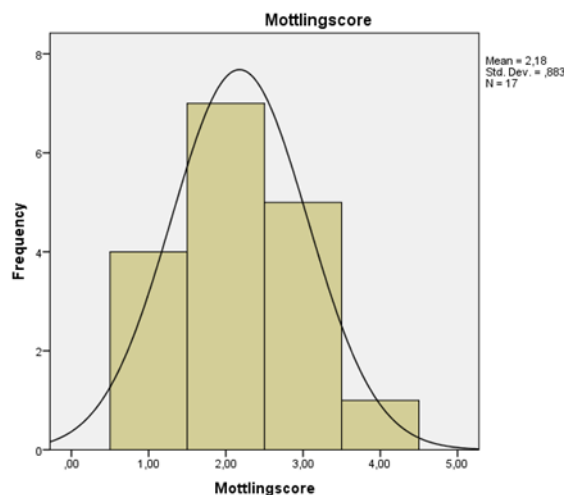
In- en exclusiecriteria: In- en exclusiecriteria zijn te vinden in tabel 3.

Inclusie-criteria	Patiënten vanaf 18 jaar, opgenomen op de intensive care Nij Smellinghe gedurende de periode 1 januari t/m 30 juni 2017; Patiënten met skin mottling, mottling-score 1 of hoger; Centraal veneuze toegang; Informed Consent;
Exclusie-criteria	Patiënten met een donkere huidskleur; Patiënten met status na bilaterale onderbeensamputatie Abstineren, end of life care (EOLC);

Tabel 3. In- en exclusiecriteria

Statistische analyse: Voor de dataverwerking en de statistische analyse werd gebruik gemaakt van SPSS. Er werd gebruikgemaakt van de Shapiro Wilk – test.

Shapiro Wilk heeft de voorkeur bij kleinere steekproeven om te bepalen welke correlatietest uitgevoerd mag worden. Zowel uit het histogram als uit de Shapiro Wilk test (Grafiek 1,2 en 3), bleek dat de MS en de ScvO₂% gelijk aan een normaal verdeling is (p-waarde: 0,95, en daarmee >0,05).



Grafiek 1. Normaalverdeling MS

Grafiek 2. Normaalverdeling ScvO₂%

Grafiek 3. Normaalverdeling Lactaat

De MS en de ScvO₂% zijn beide normaal verdeeld (p-waarde 0.000.), daarom werd de Spearman correlatie test uitgevoerd. Lactaat is niet normaal verdeeld. Alle toetsen werden tweezijdig uitgevoerd met een significantieniveau van p = 0,01. Post hoc is er een power-analyse uitgevoerd met het programma G-power versie 3.1.9.2.

Toestemming Medisch-Ethische Toetsings Commissie (METC): Het studieprotocol is goedgekeurd door de regionale medisch-ethische toetsingscommissie van het Nij Smellinghe ziekenhuis. De resultaten van dit onderzoek worden naar het METC teruggekoppeld. Het METC verzocht een informed consent op te stellen.

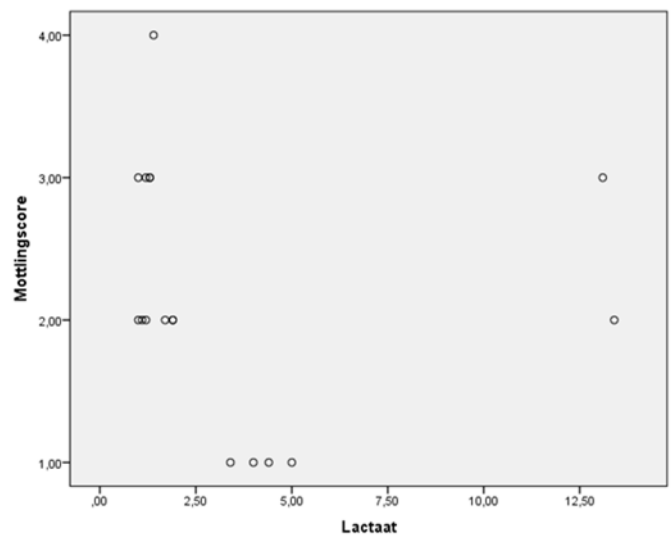
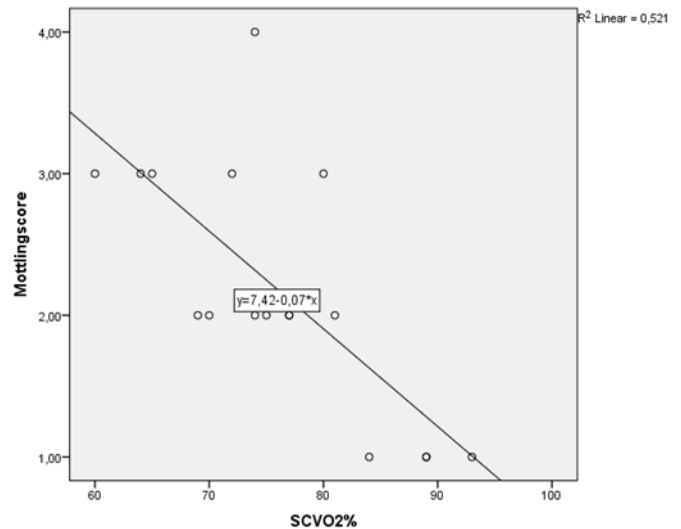
Resultaten

Uit de correlatie test (zie Tabel 4), blijkt dat de MS en de ScvO₂% sterk correleren, namelijk -0,7. De p-waarde is 0,001 en daarmee hoog significant. De MS en het lactaat daarentegen niet, namelijk -0,4, met een P-waarde van 0,08. Deze correlatie is inzichtelijk gemaakt in de Scatterplot van Grafiek 4: Scatterplot MS/ ScvO₂%. De Scatterplot in Grafiek 5: Scatterplot MS/ Lactaat vertoont geen correlatie.

Correlations – Spearman’s rho		
		MS
MS	Correlation Coefficient	1,000
	Sig. (2-tailed)	.
	N	17
ScvO₂%	Correlation Coefficient	-,733**
	Sig. (2-tailed)	,001
	N	17
Lactaat	Correlation Coefficient	-,436
	Sig. (2-tailed)	,080
	N	17

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Tabel 4. Correlatie MS, ScvO₂% en Lactaat – Spearman’s rho



Grafiek 4. Scatterplot MS/ ScvO₂%

Grafiek 5. Scatterplot MS/ Lactaat

Discussie

Opvallend in dit onderzoek is de significante uitkomst van de correlatie tussen de MS en de ScvO₂%. Uit deze resultaten kan geconcludeerd worden dat hoe hoger de MS, des te lager de ScvO₂% op dat moment is. Tussen lactaat en mottling is in deze steekproef geen correlatie aangetoond.

Vanuit de hypothese was verondersteld dat hoe hoger de MS, hoe lager de ScvO₂% zou zijn. Dit is ook gebleken, echter deze ScvO₂% waarden lagen voor het grootste gedeelte >70%. Dit is des te meer opvallend nu de lagere ScvO₂% (als absolute waarde), hoger ligt dan de veronderstelde 60%. In de literatuur wordt een ScvO₂% van 70% als

grenswaarde aangehouden ⁽¹³⁾ en is de ondergrens in de kliniek 60%. Een gemeten ScvO₂% van <60% betekent in de kliniek dat de circulatie van de IC-patiënt tekortschiet en geeft aanleiding tot het optimaliseren van de DO₂. Echter in deze steekproef was geen enkele ScvO₂% meting <60% en bij de MS van 3 en 4 was de helft van de metingen zelfs >70%.

Wat verder opvalt is dat het lactaat geen correlatie vertoont met de MS. Lactaat was vaker normaal dan afwijkend (>2,5 mmol/l). Lactaat is, net als de MS, een belangrijke mortaliteitsvoorspeller bij IC-patiënten ⁽¹⁵⁾. Beide parameters hebben een slechtere prognose wanneer zij niet normaliseren na resuscitatie ⁽¹⁵⁾. Lactaatverhoging is niet alleen afhankelijk van de verstoring van de microcirculatie, maar heeft meerdere oorzaken als bijvoorbeeld verhoogde Metformine waarden in het plasma, leverfalen, Thiamine deficiëntie etc. ^(12, 15). Lactaat kan zowel snel als langzaam reageren op resuscitatie, mogelijk is de langzame reactie te wijten aan non- of low flow periode, waarbij na resuscitatie het lactaat later een 'gemeten' stijging laat zien. Dit in tegenstelling tot ScvO₂%, capillary refill time ⁽¹⁶⁾.

Lactaat >2,5 mmol/l en een normale ScvO₂% geeft inzicht in de pathologie van het lactaat waarin onderscheid kan worden gemaakt tussen een verhoogd lactaat niveau ten gevolge van hypoxie of andere oorzaken dan hypoxie ⁽¹⁵⁾. In de studie van A. Oufella, 2011 ⁽¹⁾ werden wel hogere lactaatwaarden in relatie tot een hogere MS (p-waarde <0.0001) gevonden. Dit is dus in tegenspraak met de resultaten uit deze studie. Onbekend is of deze lactaatmeting werd verricht op het moment van mottling.

Het antwoord op de vraag of er een resuscitatie algoritme opgesteld kan worden, zoals bijvoorbeeld het algoritme wat is opgesteld in de *early lactate guided therapy van de LACTATE study group* (2010) ⁽⁸⁾, aan de hand van de MS kan nog niet worden gegeven. Daarvoor moeten er grotere steekproeven gedaan worden om de correlatie bij een bredere groep aan te tonen. Gebaseerd op deze resultaten, zou de aanwezigheid van een positieve MS als

surrogaat meting kunnen dienen wanneer er (nog) geen ScvO₂% gemeten kan worden. Dit komt regelmatig voor wanneer er nog geen tijd is geweest voor het inbrengen van een centraal veneuze toegang of dat de patiënt hier geen indicatie voor heeft (gehad). Bij een positieve MS zou verondersteld kunnen worden dat de circulatie geoptimaliseerd dient te worden. Wanneer er geen positieve MS bestaat, kan dit algoritme niet worden gebruikt met de MS als surrogaat voor ScvO₂%, omdat mottling bij 29% van de IC-patiënten voorkomt ⁽³⁾.

De meeste mottling verdween na resuscitatie. In hoeverre is, uitgaande van de premisse dat mottling een valide parameter is voor een tekortschietende microcirculatie, een ScvO₂>70% een betrouwbare indicator?

Anders gezegd, in hoeverre kunnen we een ScvO₂% meting *in absolute waarde* als betrouwbare parameter voor de microcirculatie hanteren? En in hoeverre geeft de aanwezigheid van mottling aan dat de microcirculatie is gecompromitteerd? In hoeverre kunnen we stellen dat een ScvO₂% van 65-75% 'normaal' is, als er een MS bestaat van 3 a 4? Is de grenswaarde van 70% bij sepsis patiënten te laag? Of kunnen we weinig zeggen van een ScvO₂% bij sepsis patiënten? Op deze vragen geeft dit onderzoek geen antwoord en zal er meer onderzoek gedaan moeten worden om een valide instrument te kunnen verkrijgen.

Conclusie

Uit dit onderzoek komt naar voren dat er een significante correlatie bestaat tussen de MS en de ScvO₂%. Nu deze beide waarden gebruikt (kunnen) worden als surrogaat parameters voor de kwaliteit van de microcirculatie, lijkt de MS een veelbelovende bed-side methode om resuscitatie te kunnen monitoren. Tussen lactaat en mottling werd geen correlatie aangetoond. Deze resultaten zijn, door de geringe steekproefgrootte (N=17) alleen generaliseerbaar als de patiënten karakteristiek gelijk zijn aan als die in deze steekproef.

Verder onderzoek is derhalve nodig om voor grote groepen een valide instrument te verkrijgen en de generaliseerbaarheid van dit kleinschalige onderzoek te vergroten.

Aanbevelingen

Naar aanleiding van de uitkomsten van dit onderzoek, kunnen een aantal aanbevelingen worden gedaan op micro-, macro- en mesoniveau.

Microniveau: Ten eerste zou regelmatig bij- en nascholing gegeven moeten worden over het belang van microcirculatie. Ten tweede zouden de uitkomsten van dit onderzoek en het belang van het scoren van mottling gepresenteerd moeten worden, zodat de bewustwording onder verpleegkundigen en artsen wordt bewerkstelligd. Ten derde zou de mottling-score opgenomen moeten worden in het circulatie protocol t.b.v. het 'scoren' van de microcirculatie. Als laatste wordt aanbevolen om een vervolg te geven aan dit onderzoek om op deze manier voor grote groepen een valide instrument te verkrijgen en de generaliseerbaarheid van dit kleinschalige onderzoek te vergroten.

Mesoniveau: Ten eerste zou middels posterpresentaties binnen het ziekenhuis tijdens 'het broodje VAR (verpleegkundige advies raad)' het onderzoek gepresenteerd moeten worden aan verpleegkundigen binnen het ziekenhuis. Daarnaast is het van belang om de onderzoeksresultaten te publiceren op NS-web (intranet binnen het ziekenhuis Nij Smellinghe), zodat alle zorgprofessionals binnen het ziekenhuis op de hoogte zijn van de MS. Beide aanbevelingen dragen bij aan het profileren van de Circulation Practitioner binnen het ziekenhuis. Daarnaast is het van belang om te kijken naar de mogelijkheden om het scoren van de huid, binnen de spoed interventie team (SIT)- score / de early warning score (EWS) op te nemen binnen het ziekenhuis.

Macro niveau: Verder onderzoek is nodig om voor grote groepen een valide instrument te verkrijgen en de generaliseerbaarheid van dit kleinschalige onderzoek te vergroten. Dit zou in samenwerking kunnen met andere centra om op die manier tot een multicenter onderzoek te kunnen komen. Daarnaast wordt dit onderzoek mogelijk gepubliceerd op de website van CTG-netwerk B.V. (website van het opleidingsinstituut) en op de website van CPned (website van de beroepsvereniging

voor Circulation Practitioners). Beide aanbevelingen dragen bij aan het profileren van de Circulation Practitioner en het vergroten van het netwerk van de Circulation Practitioner.

Rol van de Circulation Practitioner

Het doel van de Circulation Practitioner (CP) is om zorg te verlenen, op het grensgebied van de specialistisch verpleegkundige en de medisch specialist, ten behoeve van onderzoek, behandeling en/of begeleiding van patiënten. Dit gebeurt vanuit een deelgebied van het medisch specialisme Intensive Care en Cardiac Care, onder supervisie van een medisch specialist (intensivist of anesthesist). Daarnaast is het doel bij te dragen aan de kwaliteit van zorg, het ontwikkelen en uitvoeren van onderzoek, bijdragen aan deskundigheidsbevordering en het adviseren bij beleid met betrekking tot patiëntenzorg en behandeling. De CP is verantwoordelijk, in samenspraak met de medisch specialist, voor het initiëren, uitzetten, uitvoeren en evalueren van een behandelstrategie voor de individuele en de groep patiënten binnen het aandachtsgebied.

De CP verzorgt daarnaast bijscholing, vaardigheidstrainingen en instructiedagen aangaande hemodynamisch gerelateerde onderwerpen binnen het team.

Op de afdeling is de CP verantwoordelijk voor de protocollen omtrent circulatie, signaleert knelpunten met betrekking tot het aandachtsgebied en ondersteunt collega's bij specifieke vragen.

De CP blijft op de hoogte van nieuwe ontwikkelingen, onderzoeken en behandelstrategieën door middel van (internationale) vakliteratuur, via congressen en symposia. Dit wordt vervolgens getoetst op haalbaarheid en wenselijkheid. De ontwikkelingen zouden vertaald moeten worden naar de verpleegkundige praktijk. De CP levert hierin een deskundige en adviserende bijdrage in een goed overwogen materiaalkeuze.

Het is daarnaast ook belangrijk te netwerken binnen CPned (vkgroep Circulation Practitioners) en contacten te onderhouden met de industrie over

ontwikkelingen op het gebied van de hemodynamiek op de Intensive Care.

Verder wordt het aandachtsgebied hemodynamiek op de eigen afdeling en op andere afdelingen binnen het ziekenhuis beheerd door de CP. Het fungeren als aanspreekpunt, vraagbaak en het delen van expertise op de eigen afdeling en op andere afdelingen behoort daarbij tot haar taak. Daarnaast draagt de CP bij aan de kwaliteit van zorg op de afdeling aangaande het aandachtsgebied middels, bijvoorbeeld deskundigheidsbevordering (in- en extern), bijdragen aan het afdelingsbeleid en protocollen en professionaliteit van collega verpleegkundigen te stimuleren.

De CP plant regelmatig evaluatiemomenten na implementeren van vernieuwingen en past indien nodig het beleid aan in overleg met betrokkenen.

Literatuur:

1. Ait-Oufella, H., Lemoine, S., Boelle, P.Y., Galbois, A., Baudel, J.L., Lemant, J., Joffre, J., Margetis, D., Guidet, B., Maury, E., Offenstadt, G. (2011). Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med* 37, 5: 801–807. doi:10.1007/s00134-011-2163-y
2. Ait-Oufella, H., Bourcier, S., Alves, M., Galbois, A., Baudel, J.L., Margetis, D., Bige, N., Offenstadt, G., Maury, E., Guidet, B. (2013). Alteration of skin perfusion in mottling area during septic shock. *Ann Intensive Care* 3; 1: 31. doi:10.1186/2110-5820-3-31
3. Coudroy R., Jamet A., Frat J.P., Veinstein A., Chatellier D., Goudet, V., Cabasson, S., Thille, A.W., Robert, R. (2014). Incidence and impact of skin mottling over the knee and its duration on outcome in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 41: 452–459. doi:10.1007/s00134-014-3600-5
4. de Moura, E.B., Amorim, F.F., da Cruz Santana, A.N., Kanhouche G., de Souza Godoy L.G., de Jesus Almeida, L. (2015). Skin mottling score as a predictor of 28-day mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 42: 479–480. doi:10.1007/s00134-015-4184-4
5. Vincent, J.L., De Backer, D., (2005) Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. *Critical Care* 9 (Supp 4), 9-12, doi:[10.1186/cc3748](https://doi.org/10.1186/cc3748)
6. Ince, C., (2005) The microcirculation is the motor of sepsis. *Critical Care* 9, 13-19. doi:[10.1186/cc3753](https://doi.org/10.1186/cc3753)
7. De Backer, D., Creteur, J., Dubois, M.J., Sakr, Y., Vincent, J.L. (2004), Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J* 147; 91-99.
8. Jansen, T.C., van Bommel, J., Schoonderbeek, F.J., Sleswijk Visser, S.J., van der Klooster, J.M., Lima A.P., Willemsen, S.P., Bakker, J., for the LACTATE study group (2010). Early lactate guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 15; 182(6) 752–61. doi:10.1164/rccm.200912-1918OC
9. Bourcier, S., Joffre, J., Dubée, V., Preda, G., Baudel J.L., Bigé, N., Leblanc, G., Levy B.I., Guidet, B., Maury, E., Ait-Oufella, H., (2017) Marked regional endothelial dysfunction in mottled skin area in patients with severe infections. *Critical Care* 21;155. doi:10.1186/s13054-017-1742-x
10. Dünser M.W., Takala J., Brunauer A., Bakker J. (2013), Re-thinking resuscitation: leaving blood pressure cosmetics behind and moving forward to permissive hypotension and a tissue perfusion-based approach. *Crit Care Med.* 8;17(5):326. doi:10.1186/cc12727.
11. Joshi R., Witt B. de, Mosier J.M. (2014), Optimizing oxygen delivery in the critically ill: the utility of lactate and central venous oxygen saturation (ScvO2) as a roadmap of resuscitation in shock. *J Emerg Med*, 47, (4) 493-500. doi: 10.1016/j.jemermed.2014.06.016
12. Ingelfinger J.R. (2014), Lactate acidosis, disorders of fluids and electrolytes, review, *N Engl J Med* 371, 2309-19. doi:10.1056/NEJMra1309483
13. Ducrocq N., Kimmoun A., Levy B. (2013), Lactate or ScvO2 as an endpoint in resuscitation of shock states? *Minerva anestesiol* 79;1049-58
14. Vincent J.L., Taccone F.S. (2016), Microvascular monitoring – Do ‘global’ markers help?, *Elsevier Ltd.* 399-405. doi: 10.1016/j.bpa.2016.10.006
15. Vink E., Bakker J. (2017), Practical Use of Lactate Levels in the Intensive Care, *J Intensive Care Med*, 1:885066617708563. doi: 10.1177/0885066617708563
16. Hernandez G. Luengo C., Bruhn A., Kattan E., Friedman G., Ospina-Tascon G.A., Fuentealba A., Castro R., Regueira T., Romero C., Ince C., Bakker J. (2014), When to stop septic shock resuscitation: clues from a dynamic perfusion monitoring, *Ann Intensive Care* 4:30. doi: 10.1186/s13613-014-0030-z