

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

**Unterschiede in der Mikrozirkulation bei jüngeren und
älteren Patientinnen und Patienten im Schock auf
Intensivstation**

Dissertation

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

vorgelegt von Johanna Hornemann

2026

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

Gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. Dr. med. Christian Jung

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Detlef Kindgen-Milles

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Bruno RR, Wollborn J, Fengler K, Flick M, Wunder C, Allgäuer S, Thiele H, Schemmelmann M, Hornemann J, Moecke HME, Demirtas F, Palici L, Franz M, Saugel B, Kattan E, De Backer D, Bakker J, Hernandez G, Kelm M, Jung C, (2023), Direct assessment of microcirculation in shock: a randomized-controlled multicenter study. *Intensive Care Med.* 2023 Jun;49(6):645-655

Zusammenfassung

Deutsch:

Der Schock ist ein häufiges Krankheitsbild auf Intensivstationen weltweit und ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert. Mit höherem Alter kommt es zu verschiedenen vaskulären Veränderungen, unter anderem kommt es zu einer Reduktion der Elastizität von Gefäßen. Diese Arbeit behandelt die Frage nach dem Einfluss des Alters auf die Mikrozirkulation im Schock bei Aufnahme auf Intensivstation und 24-28 Stunden später. Studien zeigen eine Korrelation einer beeinträchtigten Mikrozirkulation mit einer erhöhten Mortalität von kritisch kranken Patientinnen und Patienten. Die Hypothese lautet, dass das Alter von Patientinnen und Patienten im Schock einen Einfluss auf die Mikrozirkulation hat. Zur Überprüfung dieser Hypothese werden verschiedene Parameter zur Einschätzung der Mikrozirkulation untersucht.

In dieser Arbeit wurden Daten von 77 Patientinnen und Patienten, die im Rahmen der multizentrischen DAMIS-Studie (*Direct Assessment of Microcirculation in Shock*) erhoben wurden, untersucht. Hierbei wurde die sublinguale Mikrozirkulation zu zwei Messzeitpunkten (M1: 0-4h nach Aufnahme auf Intensivstation, M2: 24-28h nach Aufnahme auf Intensivstation) bei kritisch kranken Intensivpatientinnen und -patienten gemessen und ausgewertet. Außerdem wurden weitere klinische Daten sowie indirekte Parameter zur Einschätzung der Mikrozirkulation erhoben. Die so erhobenen Daten wurden im Rahmen eines Gruppenvergleiches von Patientinnen und Patienten jünger als 70 Jahre sowie ab einem Alter von 70 Jahren gegenüber dargestellt und die Unterschiede auf Signifikanz geprüft sowie in Korrelations- und Regressionsanalysen weiter analysiert.

Zwischen den Alterskohorten (<70 und ≥ 70 Jahre) gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Mortalität und der Verweildauer. Die Parameter zur indirekten Einschätzung der Mikrozirkulation zeigten keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich. Bei den sublingual erhobenen Mikrozirkulationsparametern zeigten die Parameter *DeBackerDensity* und *Perfused DeBackerDensity* signifikante Unterschiede in den Gruppenvergleichen. Dies sind Parameter über die Kapillardichte beziehungsweise die Dichte der perfundierten Kapillaren im untersuchten Gebiet. Zu M1 war die mittlere *DeBackerDensity* in der älteren Kohorte signifikant höher als in der jüngeren Kohorte ($10,005 \pm 1,81 \text{ mm}^{-1}$ vs. $11,258 \pm 1,914 \text{ mm}^{-1}$, $p=0,008$). Auch die mittlere *Perfused DeBackerDensity* zu M1 war in der älteren Kohorte signifikant höher ($9,156 \pm 1,96 \text{ mm}^{-1}$ vs. $10,314 \pm 2,155 \text{ mm}^{-1}$, $p=0,025$). Die anderen Parameter zur direkten Mikrozirkulationseinschätzung zeigten keine signifikanten Unterschiede im Altersgruppenvergleich. In multiplen Regressionsanalysen zeigte sich das Alter in Jahren unter Konstanthaltung der Anzahl der erhobenen Komorbiditäten, das Geschlecht und der SOFA-Score zu M1 als unabhängiger Prädiktor für die *DeBacker Density* und *Perfused DeBacker Density*. Für die weiteren untersuchten Faktoren konnte kein Einfluss des Alters auf die untersuchten Mikrozirkulationsparameter festgestellt werden.

Hervorzuheben ist, dass die bekannten und einfachen Tools zur indirekten Einschätzung der Mikrozirkulation – arterielle Laktatkonzentration, Capillary refill time und Mottling score – sich schlüssig zeigten mit den Ergebnissen der direkten Messung der sublingualen Mikrozirkulation. Somit bleiben die indirekten Methoden trotz neuer Möglichkeiten der direkten Mikrozirkulationsmessung weiterhin sinnvolle Parameter zur Ersteinschätzung und zur regelmäßigen Reevaluation der Kreislaufsituation von kritisch kranken Patientinnen und Patienten.

Die herausgearbeitete positive Assoziation zwischen dem Alter der Patientinnen und Patienten und der *DeBackerDensity* sowie *Perfused DeBackerDensity* zu Messzeitpunkt 1 war überraschend. Trotz des Bedarfs, die pathophysiologischen Prozesse weiter zu untersuchen, stellen diese Ergebnisse einen relevanten Erkenntnisgewinn dar. Im Gegensatz zur bisherigen, vorwiegend auf reine Perfusionsparameter fokussierten Studienlage zur sublingualen Mikrozirkulation im Schock legen diese Ergebnisse einen neuen, zukünftig weiter zu untersuchenden Fokus.

English:

Shock is a common clinical condition in intensive care units worldwide and is associated with high morbidity and mortality. With advancing age, various vascular changes occur, including a reduction in the elasticity of blood vessels. This study addresses the question of the influence of age on microcirculation in shock upon admission to the intensive care unit and 24-28 hours later. Studies show a correlation between impaired microcirculation and increased mortality in critically ill patients. The hypothesis is that the age of patients in shock has an influence on microcirculation. To test this hypothesis, various parameters for assessing microcirculation are examined.

This study examined data from 77 patients collected as part of the multicenter DAMIS study (Direct Assessment of Microcirculation in Shock). Sublingual microcirculation was measured and evaluated at two measurement points (M1: 0-4 hours after admission to the intensive care unit, M2: 24-28 hours after admission to the intensive care unit) in critically ill intensive care patients. In addition, further clinical data and indirect parameters for assessing microcirculation were collected. The data collected were compared between groups of patients younger than 70 years and older than 70 years, and the differences were tested for significance and further analyzed in correlation and regression analyses.

There was no statistically significant difference in mortality and length of stay between the age cohorts (<70 and ≥ 70 years). The parameters for indirect assessment of microcirculation showed no significant differences between the age groups. Among the sublingual microcirculation parameters, the parameters DeBackerDensity and Perfused DeBackerDensity showed significant differences between the groups. These are parameters relating to capillary density and the density of perfused capillaries in the area examined. At M1, the mean DeBackerDensity was significantly higher in the older cohort than in the younger cohort ($10.005 \pm 1.81 \text{ mm}^{-1}$ vs. $11.258 \pm 1.914 \text{ mm}^{-1}$, $p=0.008$). The mean Perfused DeBackerDensity at M1 was also significantly higher in the older cohort ($9.156 \pm 1.96 \text{ mm}^{-1}$ vs. $10.314 \pm 2.155 \text{ mm}^{-1}$, $p=0.025$). The other parameters for direct microcirculation assessment showed no significant differences in the age group comparison. In multiple regression analyses, age in years was shown to be an independent predictor of DeBackerDensity and Perfused DeBackerDensity, while the number of comorbidities, gender, and SOFA score at M1 remained constant. No influence on the microcirculation parameters examined could be determined for the other factors investigated.

It should be emphasized that the well-known and simple tools for indirect assessment of microcirculation—arterial lactate concentration, capillary refill time, and mottling score—were consistent with the results of direct measurement of sublingual microcirculation. Thus, despite new possibilities for direct microcirculation measurement, indirect methods remain useful parameters for initial assessment and regular reevaluation of the circulatory status of critically ill patients.

The positive association between patient age and DeBackerDensity and Perfused DeBackerDensity at measurement time 1 was surprising. Despite the need for further investigation of pathophysiological processes, these results

represent a relevant gain in knowledge. In contrast to previous studies on sublingual microcirculation in shock, which have focused primarily on pure perfusion parameters, these results represent a new focus for further investigation in the future.

Abkürzungsverzeichnis

MS	<i>Mottling score</i>
CRT	<i>Capillary refill time</i>
SDF	<i>Sidestream Dark Field</i>
M1	Messzeitpunkt 1
M2	Messzeitpunkt 2
AVA	<i>Automated Vascular Analysis</i>
MFI	<i>Microvascular flow index</i>
DAMIS	<i>Direct Assesment of Microcirculation in Shock</i>
PPV	<i>Proportion of perfused vessels</i>
PPVsmall	<i>Proportion of perfused small vessels</i>
CRF	<i>Case report file</i>
SOFA	<i>Sepsis-related organ failure assessment-Score</i>
SAPS II	<i>Simplified acute physiology score II</i>
MAD	Mittlerer arterieller Druck
RR-syst	Systolischer Blutdruck
RR-diast	Diastolischer Blutdruck
HF	Herzfrequenz
MIQS	<i>Microcirculation Image Quality Score</i>
N	Anzahl

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Schock	1
1.1.1	Definition des Schocks.....	1
1.1.2	Epidemiologie des Schocks	1
1.1.3	Hypovolämer Schock	1
1.1.4	Distributiver Schock.....	2
1.1.5	Kardiogener Schock.....	5
1.1.6	Obstruktiver Schock	6
1.2	Mikrozirkulation.....	6
1.2.1	Allgemeines	6
1.2.2	Mikrozirkulationsstörungen	8
1.2.3	Mikrozirkulation im Schock.....	10
1.2.4	Methoden zur Einschätzung der Mikrozirkulation.....	10
1.3	Alter als Einflussfaktor auf die Mikrozirkulation	15
1.4	Zielsetzung dieser Arbeit.....	19
2	Methodik	20
2.1	Patientinnen- und Patienten-Kollektiv	20
2.2	Studiendesign	21
2.3	Erhobene Daten.....	21
2.3.1	Allgemeine Charakteristika	21
2.3.2	Hämodynamik	23
2.3.3	Scores	23
2.3.4	Verweildauer.....	24
2.3.5	Mortalität	24
2.4	Indirekte Einschätzung der Mikrozirkulation.....	25
2.4.1	Laktat.....	25
2.4.2	<i>Mottling score</i>	26
2.4.3	<i>Capillary refill time</i>	26
2.5	Sublinguale Mikrozirkulationsmessung.....	27
2.5.1	Technische Grundlagen.....	27
2.5.2	Durchführung.....	27
2.5.3	Auswertung.....	31
2.6	Statistische Analyse	37
3	Ergebnisse.....	40
3.1	Gruppenvergleich	40

3.1.1	Allgemeine Charakteristika	40
3.1.2	<i>Scores</i>	44
3.1.3	Hämodynamik	47
3.1.4	Verweildauer & Mortalität	49
3.1.5	Indirekte Einschätzung der Mikrozirkulation	49
3.1.6	Sublinguale Mikrozirkulationsmesswerte	53
3.2	Zusammenhang von Alter und Mikrozirkulation	57
3.3	Einfache lineare Regression	60
3.4	Multiple lineare Regression	62
4.	Diskussion	64
4.1	Ergebnisdiskussion	64
4.1.1	Schlüsselergebnisse	64
4.1.2	Allgemeine Charakteristika	64
4.1.3	<i>Scores</i>	67
4.1.4	Hämodynamik	69
4.1.5	Mortalität & Verweildauer	70
4.1.6	Indirekte Einschätzung der Mikrozirkulation	74
4.1.7	Sublinguale Mikrozirkulationsmesswerte	78
4.2	Limitationen	80
4.3	Schlussfolgerungen	81
5.	Literatur- & Quellenverzeichnis	83

1. Einleitung

1.1 Schock

1.1.1 Definition des Schocks

Der Schock ist ein häufiges Krankheitsbild auf Intensivstationen weltweit und ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert. Deshalb sind eine schnelle Diagnose, Ursachenfindung und Therapie von großer Bedeutung [1]. Dieses heterogene Krankheitsbild ist durch ein Missverhältnis zwischen dem Sauerstoffbedarf und -angebot im Gewebe definiert [2]. Hierbei kann der Schock in vier Kategorien klassifiziert werden: Hypovolämer, distributiver, kardiogener und obstruktiver Schock. Der hypovoläme Schock wird in vier Subkategorien eingeteilt (hämorrhagisch, traumatisch hämorrhagisch, hypovoläm (ohne Blutung) und traumatisch hypovoläm), der distributive in drei (septisch, anaphylaktisch und neurogen) [2]. Diese Arbeit behandelt die Frage nach dem Einfluss des Alters auf die Mikrozirkulation bei jeglichen Schockformen bei Aufnahme auf Intensivstation und 24-28 Stunden später.

1.1.2 Epidemiologie des Schocks

Patientinnen und Patienten im Schock weisen eine hohe Mortalitätsrate auf. In einer großen multizentrischen Studie von *DeBacker et al.* [3] mit 1679 Patientinnen und Patienten im Schock jeglicher Ursache lag die Mortalität bei ca. 50%. Mortalitätsraten unterscheiden sich in der Literatur je nach Schockentität. In der Andromeda-Schock-Studie von *Hernández et al.* [4] lag die Mortalität von Patientinnen und Patienten im septischen Schock bei 39,2%. Studien zum kardiogenen Schock zeigen oft eine höhere Mortalität von bis zu 65% [5, 6]. In der Studie von *DeBacker et al.* [3] lag der Anteil der Patientinnen und Patientin mit septischem Schock bei 60% und dies war somit die häufigste Schockentität in dieser Kohorte. Die Sepsis unterlag in Deutschland zwischen 2007 und 2013 einer Inzidenzzunahme von jährlich 5,7% [7]. Auch in anderen Ländern sind zunehmende Sepsisfallzahlen zu beobachten [8-10]. 35% der Patientinnen und Patienten mit Sepsis in Deutschland entwickeln einen septischen Schock [7].

1.1.3 Hypovolämer Schock

Der hypovoläme Schock ist charakterisiert durch akuten Verlust intravasaler Flüssigkeit, was in einer sinkenden kardialen Vorlast und einer kritisch

reduzierten Makro- und Mikrozirkulation resultiert [2]. Vorlast ist definiert als Maß der Dehnung der Ventrikel zum Ende der Diastole und ist somit unter anderem abhängig vom intravasalem Blutvolumen [11].

Der hypovoläme Schock wird in 4 spezielle Unterformen eingeteilt [12]:

- der *hämorrhagische Schock* durch akute Blutung ohne größere Gewebsschädigung (beispielsweise eine Stichverletzung oder innere Blutung)
- der *hypovoläme Schock im engeren Sinne* durch Abnahme des zirkulierenden Plasmavolumens ohne Blutung (Exsikkose) beispielsweise im Rahmen einer Hyperthermie oder unzureichender Trinkmenge
- der *traumatisch-hämorrhagische Schock* durch akute Blutung und gleichzeitiger relevanter Gewebeschädigung mit Freisetzung von Mediatoren beispielsweise im Rahmen eines Polytraumas durch stumpfe Gewalteinwirkung
- der *traumatisch-hypovoläme Schock* durch kritische Abnahme des Plasmavolumens ohne akute Blutung, aber ausgedehnter Gewebeschädigung mit Mediatorenfreisetzung beispielsweise im Rahmen von größeren Verbrennungen und Verätzungen

Die hierdurch kritisch beeinträchtigte Mikro- und Makrozirkulation hat negative Auswirkungen auf die Versorgung der Gewebszellen mit Sauerstoff und anderen Metaboliten und löst sekundär eine Entzündungsreaktion aus. Therapeutisch sind die Gabe von kristalloider Flüssigkeit und bei hämorrhagischen Varianten eine schnelle Blutungskontrolle sowie die Gabe von Blutprodukten besonders relevant [2].

1.1.4 Distributiver Schock

Im Rahmen eines distributiven Schocks kommt es zu einer systemischen Vasodilatation und zu einem Austritt von intravasaler Flüssigkeit aus den Kapillaren in das Gewebe durch endotheliale Dysfunktion, was als „*capillary leak syndrome*“ bezeichnet wird [13]. Beide Pathomechanismen führen zu einer eingeschränkten Organperfusion [13]. Der distributive Schock wird in die drei

Formen septischer Schock, anaphylaktischer Schock und neurogener Schock eingeteilt [2].

Septischer Schock

Ein septischer Schock entsteht im Rahmen einer Sepsis, die definiert ist als überschießende systemische Immunreaktion, der eine Infektion zu Grunde liegt [14]. Aufgrund einer fehlregulierten Immunreaktion kommt es zu einer Beeinträchtigung der Makro- und Mikrozirkulation, was zu Organfunktionsstörungen bis hin zu einem Multiorganversagen führen kann [14]. Der septische Schock kann bei Erwachsenen im klinischen Kontext nach Empfehlung der Sepsis-3-Leitlinie [15] anhand einer Katecholaminpflichtigkeit, um einen arteriellen Mitteldruck von mindestens 65 mmHg aufrechtzuerhalten, und einer Serum-Laktat-Konzentration größer als 2 mmol/L definiert werden. Patientinnen und Patienten mit einem septischen Schock haben eine deutlich höhere Mortalität als ebensolche mit einer Sepsis, die diese Schock-Kriterien nicht erfüllen [15].

Im Rahmen einer Sepsis kommt es zu Schäden am Endothel der Gefäße [16]. Das Endothel bedeckt das gesamte Lumen des mikrozirkulatorischen Netzwerkes [17]. Dies ist notwendig zur Aufrechterhaltung einer Diffusionsbarriere, der Homöostase und des Gefäßtonus sowie zur Regulation von Blutzellen [17]. Beispielsweise wird die Aktivität von Thrombozyten und Leukozyten von der Endothelzellauskleidung beeinflusst, wobei die anti-inflammatorische Wirkung der intakten Endothelzellen von besonderer Bedeutung ist [17]. Die Glykokalix bedeckt im gesamten Gefäßnetz luminal die endotheliale Zellwand [18]. Die Glykokalix ist eine negativ geladene membrangebundene, kohlenhydratreiche Schicht, besteht zu einem großen Teil aus Glykoproteinen und Proteoglykanen [18], wird von den Endothelzellen hergestellt und ist zwischen 0,1 und 1µm dick [19]. Konstant wird ein Teil der Glykokalix, der vom fließenden Plasma abgetragen wird, von den Endothelzellen ersetzt [19]. Gemeinsam mit dem Endothel bildet die Glykokalix eine vasoprotektive Schicht, die durch ihre große Dynamik wichtige Funktionen in der Aufrechterhaltung der Homöostase erfüllt [18].

Im Falle einer Infektion kommt es zu einer Aktivierung der endothelialen Zellen in einen proinflammatorischen und prokoagulatorischen Zustand. Es kommt zur Freisetzung von Zytokinen wie TNF- α sowie zur vermehrten Expression von Gewebsthromboplastin, was Teil der physiologischen Pathogenabwehr ist [20]. Bei überschießender Aktivierung des Endothels, beispielsweise im Rahmen einer Sepsis, kommt es zu Schäden in der Gefäßbarriere durch Dysregulation der Verbindungsproteine zwischen den Endothelzellen sowie Apoptose der Endothelzellen selbst [21]. Außerdem kommt es durch verschiedene Entzündungsmediatoren zum Ablösen von Teilen der Glykokalix [22]. Die führt zusätzlich zu einer weiteren Aktivierung der Blutgerinnung und zu einer weiteren Steigerung der Gefäßpermeabilität und Leukozytenadhäsion am Endothel [16].

Dies resultiert im sogenannten „*capillary leak syndrome*“ [23]. Hierbei kommt es durch die erhöhte Gefäßpermeabilität für Proteine zu einer Volumenverschiebung von proteinreicher Flüssigkeit in den interstitiellen Raum [23]. Dies resultiert in der Bildung von Ödemen [24]. Diese Ödeme verringern die Gefäßdichte und verlängern die Diffusionsstrecke zwischen Kapillarnetz und Gewebszellen [24]. Durch den Verlust an proteinreicher Flüssigkeit im Gefäßsystem entsteht außerdem eine relative Hypovolämie, die in einer Hypotonie resultiert und die Organperfusion zusätzlich beeinträchtigt [23]. Hierdurch wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert, wodurch vermehrt Vasopressin freigesetzt wird und weniger Wasser und Salze über die Niere ausgeschieden werden [23].

Im septischen Schock kommen therapeutisch zur Kreislaufunterstützung intravenös kristalloide Lösungen sowie Vasopressoren zum Einsatz. Außerdem wird eine geeignete Breitband-Antibiotikatherapie initiiert [2].

Anaphylaktischer Schock

Eine Anaphylaxie ist eine schwere systemische potenziell tödlich verlaufene allergische Reaktion, die durch Kontakt mit einem Allergen ausgelöst wird [25]. In der Regel kommt es durch eine IgE-abhängige Überempfindlichkeitsreaktion bei Kontakt mit einem Allergen zu Mastzellaktivierung und hierdurch Histaminausschüttung [2]. Durch die Histaminausschüttung kommt es zu Vasodilatation sowie zu einer erhöhten vaskulären Permeabilität, was zu einer Volumenverschiebung von intravasaler Flüssigkeit ins extravasale Gewebe führt

und ähnlich wie beim septischen Schock eine Hypotonie sowie intravasale Hypovolämie mit verminderter Organperfusion zur Folge hat [26]. Klinisch kommt es meist zu einer Reaktion der Haut. Außerdem sind gastrointestinale und kardiovaskuläre Symptome, wie Hypotension, typisch [27]. Ein tödlicher Verlauf entsteht vor allem durch eine Obstruktion der Atemwege oder durch Herz-Kreislauf-Versagen entweder direkt durch Beteiligung des Herzens oder im Rahmen eines Schocks durch Mikrozirkulationsstörungen und folgendem Multiorganversagen [27]. Therapeutisch ist bei einem anaphylaktischen Schock vor allem die Gabe von Adrenalin sowie eine forcierte Flüssigkeitszufuhr relevant [2].

Neurogener Schock

Ein neurogener Schock kann beispielsweise durch Rückenmarksverletzungen, zerebralen Ischämien, Subarachnoidalblutungen oder Meningitiden entstehen und ist ein Zustand des Ungleichgewichts zwischen sympathischer und parasympathischer Regulierung des kardiovaskulären Systems, was zu Vasodilatation und relativer Hypovolämie führt [2]. Zur Aufrechterhaltung des Herz-Kreislauf-Systems und zur Protektion der Organfunktionen ist eine ausreichende intravenöse Flüssigkeitsgabe sowie die Gabe von Noradrenalin relevant. Es sollte eine Behandlung der Ursache des neurogenen Schocks angestrebt werden [2].

1.1.5 Kardiogener Schock

Ein kardiogener Schock entsteht aufgrund eines reduzierten Herzzeitvolumens [2]. Dies kann verschiedene Ursachen haben. Am häufigsten liegt dem kardiogenen Schock ein Myokardinfarkt zu Grunde [5]. Durch den Myokardinfarkt kann die linksventrikuläre Pumpfunktion stark beeinträchtigt werden [28]. Allerdings entwickeln nur 4,6% der Patientinnen und Patienten mit Myokardinfarkt einen kardiogenen Schock [6]. Aber auch schwere Arrhythmien oder mechanische Klappendefekte können die Pumpleistung des Herzes gravierend beeinträchtigen. Dies kann ebenfalls akut nach einem Myokardinfarkt entstehen. Die verringerte Pumpleistung des Herzens führt zu einem Blutdruckabfall. Eine adäquate Perfusion der Endorgane kann nicht mehr gewährleistet werden [2]. Aufgrund der eingeschränkten Pumpfunktion kommt es generalisiert zu einer Vasodilatation aufgrund einer gesteigerten Aktivierung

der Stickstoffmonoxid(NO)-Synthetase [29]. Hiernach kann es zu einer kompensatorischen Vasokonstriktion unter anderem durch die Hemmung von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) kommen, was zu einem pathologisch gesteigertem systemischen Gefäßwiderstand führt [29]. Dies beeinträchtigt zusätzlich die mikrozirkulatorische Perfusion [29]. Das primäre Ziel während eines kardiogenen Schocks ist die Behandlung der kardialen Ursache. Im Falle eines Myokardinfarktes ist beispielsweise eine frühzeitige Revaskularisierung anzustreben. Zur Verbesserung der Endorganperfusion kommen neben medikamentösen Therapieoptionen wie Katecholaminen, Antiarrhythmika oder Vasodilatationen auch mechanische Kreislaufunterstützungssysteme wie implantierbare ventrikuläre Unterstützungssysteme oder die extrakorporale Membranoxygenierung zur Anwendung [2].

1.1.6 Obstruktiver Schock

Der obstruktive Schock entsteht durch Obstruktion von großen Blutgefäßen oder des Herzens beispielsweise im Rahmen einer Thromboembolie, einer Perikardtamponade oder eines Spannungspneumothorax [2]. Die Pathophysiologie des obstruktiven Schocks ist abhängig vom Ort der Obstruktion, resultiert aber unabhängig von der Lokalisation der Obstruktion oft in raschem, massivem Abfall von Herzzeitvolumen und Blutdruck bis hin zum Herz-Kreislauf-Stillstand [2]. Die Klinik, welche vor allem durch den massiven Abfall des Herzzeitvolumens charakterisiert ist, ähnelt in großen Teilen der Klinik des kardiogenen Schocks. Eine klare Trennung dieser beiden Schockformen und Behandlung der zugrunde liegenden Ursache ist essenziell [30]. Spannungspneumothorax, Thromboembolie und Perikardtamponade zählen zu den reversiblen Ursachen eines Herz-Kreislauf-Stillstands und sollten im Rahmen einer Reanimation differentialdiagnostisch berücksichtigt und therapiert werden [31].

1.2 Mikrozirkulation

1.2.1 Allgemeines

Die Mikrozirkulation ist definiert als das Endstromgebiet des kardiovaskulären Netzwerkes und ist funktionell von großer Wichtigkeit für die Erhaltung der

jeweiligen Organfunktionen [32]. Die Mikrozirkulation beschreibt die Gesamtheit der Arteriolen, Kapillaren und Venolen mit einem Gefäßdurchmesser kleiner als 100 μm [32]. In der Literatur wird die Mikrozirkulation teilweise auch als die Gesamtheit der Kapillaren kleiner als 20 μm definiert [24].

Eine der Hauptfunktionen dieses Gefäßnetzwerkes ist die Versorgung der Gewebszellen mit Sauerstoff [24]. Dies geschieht über zwei Mechanismen: Durch Konvektion, also der Transport von Sauerstoff mit dem Blutstrom, bewegen sich die Sauerstoff-transportierenden Erythrozyten im Stromgebiet des Mikrozirkulationsnetzwerkes. Anschließend gelangt der Sauerstoff durch Diffusion, also der passive Transport entlang eines Konzentrationsgefälles, von den Erythrozyten zu den Mitochondrien der Gewebezellen [24].

Des Weiteren ermöglicht ein intaktes mikrozirkulatorisches Gefäßnetz den Transport von Nährstoffen und Hormonen bis hin zu den Gewebszellen, die Regulation des Immunsystems sowie durch Aufrechterhaltung und Anpassung des Gefäßtonus und der Diffusionsbarriere die Erhaltung der Homöostase [24].

Auf höherer Ebene spielen die Arteriolen in der Regulation der Mikrozirkulation eine wichtige Rolle [33]. Diese passen den Gefäßwiderstand und somit den Blutfluss im Stromgebiet des entsprechenden Gewebes an den aktuellen Bedarf des Organismus an [33]. Zell-zu-Zell-Interaktionen der Endothelzellen führen beispielsweise dazu, dass ein vasodilatatorischer Stimulus, der in Kapillaren entsteht, bis zu den Arteriolen fortgeleitet wird, dort eine Vasodilatation auslöst [33]. Durch die Vasodilatation größerer Arteriolen oder Arterien entsteht Scher-Stress, der in den Arteriolen eine Vasodilatation auslöst, somit den Gefäßwiderstand vermindert und den Blutfluss zu den nachgeschalteten Kapillaren erhöht [33].

Bei verminderter arterieller Sauerstoffsättigung im Stromgebiet ändern mehr Hämoglobinmoleküle die Struktur zu Desoxyhämoglobin [33]. Eine dann vermehrte Freisetzung von Adenosintriphosphat (ATP) aus den Erythrozyten wirkt als Vasodilatator, was den Blutfluss im initial sauerstoffarmen Stromgebiet erhöht [33]. Eine erhöhte Laktat-Konzentration beispielsweise im Rahmen einer Sepsis führt zu einer eingeschränkten ATP-Freisetzung aus den Erythrozyten,

wodurch die Adaption der Gefäßweite an die aktuelle Sauerstoffsättigung im Stromgebiet beeinträchtigt ist [34].

Das lösliche Gas Stickstoffmonoxid (NO), welches unter physiologischen Bedingungen von Endothelzellen synthetisiert wird, wirkt als weiterer Vasodilatator [35].

Des Weiteren wird die Mikrozirkulation von den rheologischen Eigenschaften des Blutes selbst beeinflusst: Eine erhöhte Blutviskosität verändert die Flusseigenschaften insbesondere auf Kapillarebene [29]. Das Hagen-Poiseuille-Gesetz beschreibt die Einflussfaktoren auf die Blutflussgeschwindigkeit, wobei auch die dynamische Viskosität eine Rolle spielt:

$$V = \frac{(\pi * r^4 * \Delta p)}{8 * \eta * l}$$

(V: Blutflussgeschwindigkeit, r: Gefäßradius, l: Länge der Gefäßstrecke, η : dynamische Viskosität, Δp : Blutdruckdifferenz) [29].

Eine gute Funktion und Adaption des mikrozirkulatorischen Gefäßnetzes ist unerlässlich für die Organfunktionen: Eine beeinträchtigte Versorgung der Gewebszellen mit Sauerstoff und Energieträgern sowie ein gestörter Abtransport von toxischen Metaboliten kann zu beeinträchtigten Organfunktionen bis hin zu Multiorganversagen führen [36].

1.2.2 Mikrozirkulationsstörungen

Allgemeines

Für eine adäquate Funktion des mikrozirkulatorischen Gefäßnetzwerks zur ausreichenden Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff sind wie beschrieben Konvektion und Diffusion von entscheidender Bedeutung [24]. In der Literatur werden vier Formen von Mikrozirkulationsstörungen unterschieden:

Fluss-Heterogenität

Diese Form der Mikrozirkulationsstörung beschreibt die Ungleichheit im Blutfluss zwischen benachbarten Kapillaren [37]. In diesem Fall sind Kapillaren, in denen ausreichender Blutfluss vorhanden ist, direkt neben Kapillaren mit stark eingeschränktem Fluss [37]. Dies tritt beispielsweise im Rahmen von einer Sepsis durch geschädigte Endothelzelllinien auf. Hierdurch kommt es zu Shunt-

Bildung im mikrozirkulatorischen Netzwerk und einer Verringerung der Sauerstoffextraktion in das Gewebe. [24].

Hämodilution

Bei der Hämodilution handelt es sich um eine Beeinträchtigung der Mikrozirkulation durch eine reduzierte Zahl der Sauerstoff-transportierenden Erythrozyten im Verhältnis zum Plasmavolumen [38, 39]. Diese Anämie führt dazu, dass sich die Diffusionsstrecke zwischen den Erythrozyten und den Gewebezellen vergrößert, wodurch sich die Kapazität zur Sauerstoffextraktion im Gewebe vermindert [38]. Zu beachten ist, dass diese Form der Mikrozirkulationsstörung beispielsweise auch durch eine exzessive Therapie mit Flüssigkeit entstehen kann [40]. Durch eine Überladung des intravasalen Flüssigkeitshaushalt von Patientinnen und Patienten nimmt der relative Anteil an intravasalen Zellen ab, was zu einer Hämodilution führen kann [40]. Therapeutisch kommen Erythrozytentransfusionen, aber auch Diuretika in Frage [24].

Stase

Bei der dritten Form der Mikrozirkulationsstörung kommt es beispielsweise durch einen erhöhten vaskulären Widerstand zu einer Stase des Blutflusses [24]. Dies kann unter anderem durch eine zu hohe Dosierung von Vasopressoren entstehen, aber auch ein erhöhter venöser Druck kann hier ursächlich sein [24]. Hierdurch ist die Konvektion im Gefäßsystem beeinträchtigt [24]. Auch eine beeinträchtigte Auswurfleistung des Herzens kann durch langsamen Blutfluss zu einer Stase im mikrovaskulären Gefäßnetz führen [38].

Ödeme

Ödeme im Gewebe verlängern die Diffusionsstrecke für den Sauerstoff von den Erythrozyten zu den Gewebezellen [24]. Gewebsödeme können durch eine zu intensiverte Flüssigkeitstherapie oder eine erhöhte Gefäßpermeabilität entstehen und vermindern die Kapillardichte im Gewebe [24, 38].

Diese vier verschiedenen Mikrozirkulationsstörungen können zu einer Minderversorgung der Gewebszellen mit Sauerstoff führen, was mit Organfunktionsstörungen und einem schlechteren Outcome von Patientinnen und Patienten assoziiert ist [17, 24].

1.2.3 Mikrozirkulation im Schock

Wie zuvor beschrieben ist in der Pathophysiologie des Schocks von zentraler Bedeutung, dass es unabhängig von der Schockursache durch Störungen der Mikrozirkulation zu einem Missverhältnis zwischen dem Sauerstoffbedarf und -angebot im Gewebe kommt [24, 32, 37, 41]. Zentrales Ziel in der Schocktherapie ist die Aufrechterhaltung der Organfunktionen durch eine Optimierung der Mikrozirkulation der Endorgane. Für die Therapieoptimierung bei Schockpatientinnen und -patienten ist es wichtig zu beachten, dass es im Schock zu einem Verlust der hämodynamischen Kohärenz kommen kann [42]. Dies bedeutet, dass makrozirkulatorische Werte während hämodynamischer Instabilität nicht zwangsläufig auf die aktuelle Mikrozirkulation schließen lassen [38, 42]. Auch bei adäquaten Makrozirkulationsparametern, wie beispielsweise dem gemessenen Blutdruck, kann die Mikrozirkulation in den Endorganen inadäquat sein. Dennoch orientiert sich die Therapie von Schockpatientinnen und -patienten mit Katecholaminen oft an makrozirkulatorischen Parametern wie dem systemischen Blutdruck [43]. Auch in „*The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update*“ wird empfohlen, die Katecholamintherapie am aktuellen arteriellen Mitteldruck der Patientinnen und Patienten zu orientieren [44]. Mit dem Verständnis über den Verlust der hämodynamischen Kohärenz im Schock wird deutlich, dass eine alleinige Betrachtung makrozirkulatorischer Parameter zur Beurteilung der gesamten Kreislagsituation und insbesondere der Gewebepfusion inadäquat ist. Eine Beurteilung der Mikrozirkulation sollte erfolgen. Eine Vielzahl von Studien zeigt eine Korrelation einer beeinträchtigten Mikrozirkulation mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität von kritisch kranken Patientinnen und Patienten [45-49]. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit, die aktuelle Mikrozirkulation von Patientinnen und Patienten im Schock zu erfassen und Therapieziele auch anhand mikrozirkulatorischer Parameter zu definieren. Die genaue Beurteilung der Mikrozirkulation ist allerdings eine Herausforderung. Verschiedene Möglichkeiten werden im Folgenden besprochen.

1.2.4 Methoden zur Einschätzung der Mikrozirkulation

Laktat

Laktat entsteht als Endprodukt der anaeroben Glykolyse in der reversiblen Reaktion $\text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{Laktat} + \text{NAD}^+$ [50].

Diese Reaktion findet im Zytoplasma der Zellen statt, wobei das Laktat/Pyruvat-Verhältnis auf der Seite des Laktats liegt [50]. Die Laktat-Konzentration steigt demnach immer bei erhöhter Pyruvat-Konzentration [50]. Pyruvat entsteht im Rahmen der Glykolyse und kann unter aeroben Bedingungen über den Citrat-Zyklus metabolisiert werden [50]. Unter anaeroben Bedingungen kann das Pyruvat nicht in den Citrat-Zyklus eingeschleust werden und es entsteht mehr Laktat als unter aeroben Bedingungen [50]. Unter physiologischen Bedingungen ist die Laktat-Konzentration im Blut eines gesunden erwachsenen Menschen zwischen 0,5 bis 1,5 mmol/L [51]. Bei Hypoxie im Gewebe steigt die Laktat-Konzentration durch vermehrt ablaufende anaerobe Glykolyse. Infolgedessen wird die Laktat-Konzentration im Serum im klinischen Alltag oft dazu verwendet, hypoxisches Gewebe zu identifizieren und den Verlauf kritisch kranker Patientinnen und Patienten zu beurteilen. Beispielsweise in „The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update“ [44] wird empfohlen, bei septischen Patientinnen und Patienten initial eine Evaluation der Laktat-Konzentration durchzuführen. Bei einer initialen Laktat-Konzentration über 2 mmol/L wird im klinischen Kontext der Sepsis empfohlen, diese Konzentration alle zwei bis vier Stunden zu reevaluieren [44]. Durch diese regelmäßige Re-evaluation soll der Therapieerfolg eingeschätzt und optimiert werden. Die erhöhte Laktat-Konzentration soll hier als Marker für eine Hypoxie im Gewebe gewertet werden [44]. In Studien korrelieren die Laktat-Werte von kritisch kranken Patientinnen und Patienten sowie Parameter der Laktatdynamik mit der Mortalität [52-57].

Eine erhöhte Laktat-Konzentration als einfaches Hypoxiezeichen im Gewebe zu werten, wird der Komplexität des Laktatmetabolismus aber nicht gerecht. Laktat ist *in vivo* nicht nur das Endprodukt der anaeroben Glykolyse, sondern erfüllt noch andere Funktionen und die aktuelle Konzentration wird von weiteren metabolischen Vorgängen beeinflusst [51]. Das meiste Laktat im menschlichen Körper entsteht in der Muskulatur. Dieses Laktat geht in den Blutkreislauf über und wird in der Leber (60%) und in der Niere (30%) metabolisiert [51]. Hierbei entsteht im Rahmen der Glukoneogenese aus zwei Laktat-Molekülen ein Glukosemolekül, welches wieder in den Blutkreislauf gelangt und in anderen Organen im Rahmen der Glykolyse verstoffwechselt wird, wodurch unter anderem Adenosintriphosphat (ATP) entsteht. Diesen Kreislauf nennt man Cori-

Zyklus [51]. Zu einer Laktatakkumulation kann es folglich aufgrund erhöhter Produktion, verminderter Verwertung oder beidem kommen [51]. Schlussendlich kann man sagen, dass sich das Vorhandensein und die Dynamik einer initialen Hyperlaktatämie dazu eignet, das Mortalitätsrisiko von Patientinnen und Patienten im Schock abzuschätzen und den Therapieerfolg zu optimieren. Trotzdem ist die Laktat-Konzentration ein unzureichender Marker, um direkt Informationen über die aktuelle Mikrozirkulation zu erhalten, da es auch ohne Hypoxie zu einer Hyperlaktatämie kommen kann und im Falle einer Mikrozirkulationsstörung die Laktatkonzentration erst mit einer gewissen Verzögerung ansteigt. Im Kontext einer Schocksymptomatik wird trotzdem klinisch die Laktat-Konzentration zur Abschätzung der Mikrozirkulation aufgrund der geschilderten diagnostischen und therapeutischen Vorteile verwendet.

Capillary Refill Time (CRT)

Die Untersuchung der „*Capillary Refill Time*“ (CRT) ist eine Möglichkeit schnell und einfach einen Eindruck über die periphere Durchblutung zu erhalten. Hierzu übt der Untersuchende Druck auf einen Fingernagel aus, bis das Nagelbett sichtlich abblasst. Dieser Druck wird für zehn Sekunden gehalten und daraufhin prompt gelöst. Die Zeit der darauffolgenden Reperfusion, bis das Nagelbett wieder die ursprüngliche Farbe aufweist, ist die CRT [58]. Eine Rekapillarisierungszeit von bis zu 2 Sekunden wird als physiologisch angesehen [59]. Studien zeigen, dass eine verlängerte Rekapillarisierungszeit mit einem schlechteren Outcome und einer höheren Mortalität von kritisch kranken Patientinnen und Patienten assoziiert ist [48, 58, 60].

Mottling Score (MS)

Der *Mottling Score* (MS) ist eine weitere Möglichkeit, eine mikrozirkulatorische Dysfunktion zu erkennen [61]. Beim „*Mottling*“ kommt es zu einer Hautverfärbung auf Grund von heterogener Vasokonstriktion der kleinen Gefäße. Dies zeigt die abnorme Perfusion der Haut im verfärbten Gebiet [61]. Da beispielsweise beim septischen Schock 65% der Patientinnen und Patienten „*Mottling*“ im Bereich der Knie aufweisen, werden zur Erhebung des MS die Knie der Patientinnen und Patienten betrachtet [61]. 0 Punkte bedeuten, dass keine Hautverfärbungen sichtbar sind. Wenn „*Mottling*“ sichtbar ist, wird dies anhand der Ausdehnung der Verfärbungen auf einer Skala von eins bis fünf klassifiziert, wobei ein Punkt eine

münzengroße Verfärbung zentral auf dem Knie beschreibt und fünf Punkte eine große Ausbreitung dieser Verfärbungen über einen großen Teil des Beines bedeutet [61]. *Ait-Oufella et. al* [61] konnten zeigen, dass der MS leicht zu erlernen und im klinischen Alltag einfach durchzuführen ist. Außerdem zeigte sich in dieser prospektiven Beobachtungsstudie eine starke Korrelation des MS mit der 14-Tage-Mortalität. Eine weitere Studie konnte auch eine Korrelation des MS mit der 14-Tage-Mortalität zeigen [62]. Eine andere Untersuchung konnte eine Korrelation des MS bei Patientinnen und Patienten im septischen Schock mit der 28-Tage-Mortalität aufweisen [63].

Zusammenfassung der klinischen Mikrozirkulationsmessungen

Diese drei Methoden sind Möglichkeiten, um einen Eindruck von der aktuellen Mikrozirkulation zu erhalten, Veränderungen im Verlauf zu beobachten und das *Outcome* von Patientinnen und Patienten abzuschätzen. Es ist aber zu beachten, dass diese Parameter nur indirekt die aktuelle Mikrozirkulation darstellen können und keine direkte Evaluation der Mikrozirkulation der lebenswichtigen Organe ermöglichen.

Intravitalmikroskopie

Seit mehreren Jahrzehnten gibt es technische Entwicklungen, die eine direktere Messung der Mikrozirkulation ermöglichen. Neu entwickelte Intravitalmikroskope nehmen *in vivo* die Mikrozirkulation von Schleimhäuten als Videosequenzen auf. In den letzten Jahren wurde verschiedene Technologien entwickelt, um mit Hilfe eines Intravitalmikroskops die aktuelle Mikrozirkulation im bewegten Bild erfassen zu können. Hiervon scheint die „*Sidestream Dark Field*“ (SDF)-Intravitalmikroskopie eine zukunftsreiche Entwicklung zu sein [64]. Bei den SDF-Intravitalmikroskopen wird polarisierendes Licht mit einer Wellenlänge von 530 nm emittiert. Diese Wellenlänge korrespondiert mit dem isosbestischen Punkt des Absorptionsspektrums von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin. Somit absorbiert das Hämoglobin in den Erythrozyten unabhängig von dem Oxygenierungszustand die Lichtwellen des SDF-Intravitalmikroskops. Im Gewebe einfallenden Lichtstrahlen werden reflektiert und gestreut. Strahlen, die frühzeitig reflektiert werden, bleiben im polarisierten Zustand. Strahlen, die tief ins Gewebe eindringen, werden durch mehrfache Streuung depolarisiert. Durch Reflektion und Streuung gelangt ein Teil der polarisierten und depolarisierten

Strahlen zur Sonde des SDF-Intravitalmikroskops zurück. Hier werden nun die depolarisierten Strahlen erfasst, welche das Gewebe ohne Erythrozyten darstellt. Durch die Absorptionsverhalten von Hämoglobin bleibt die Rückstreuung von Lichtstrahlen zum Intravitalmikroskop aus, wenn Licht im Gewebe auf Hämoglobin trifft. Somit erscheinen die Erythrozyten in der Aufnahme schwarz, der Rest des umliegenden Gewebes erscheint weiß bis gräulich [64].

Zur Untersuchung der Mikrozirkulation hat sich die sublinguale Schleimhaut bewährt. Die leichte Zugänglichkeit ermöglicht eine unkomplizierte und schmerzfreie Messung. Des Weiteren konnten verschiedene Studien zeigen, dass die Mikrozirkulation der sublingualen Schleimhaut mit der Mikrozirkulation des Darms [65] und der Nieren [66] korreliert. Somit erscheint die sublinguale Mikrozirkulationsmessung als Möglichkeit systemisch die Mikrozirkulation einzuschätzen [17]. Mit der sublingual erhobene Mikrozirkulation konnten in Studien direkt Veränderungen der Mikrozirkulation im septischen [67], kardiogenen [68] und traumatisch-hämorrhagischen Schock [69] dargestellt werden. Die meisten Untersuchungen der sublingualen Mikrozirkulation erheben Perfusions- und Kapillardichteparameter [45-47, 67]. Studien zu sublingualer Mikrozirkulation von Sepsispatientinnen und -Patienten konnten eingeschränkte Perfusionsparameter sowie reduzierte Kapillardichteparameter im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen erheben [67, 70]. Studien über Patientinnen und Patientin im kardiogenen Schock zeigten vor allem eingeschränkte Perfusionsparameter [68, 71].

Viele Studien zeigen eine Korrelation zwischen der so erhobenen sublingualen Mikrozirkulation und *Outcome*-Parametern wie beispielsweise der Mortalität von kritisch kranken Patientinnen und Patienten [45, 46]. Eine Studie von Wijntjens et al. [72] konnten in einer Kohorte von 66 Patientinnen und Patientin im kardiogenen Schock einen signifikanten und unabhängigen Zusammenhang zwischen den mikrozirkulatorischen Perfusionsparametern „perfundierte Kapillardichte“ und „Anteil perfundierter Kapillaren“ mit dem kombinierten klinischen Endpunkt aus Gesamtmortalität und Nierenersatztherapie nach 30 Tagen Nachbeobachtungszeit aufzeigen. Außerdem zeigte sich bei den Patientinnen und Patientin, bei denen es zu einem Verlust der hämodynamischen Kohärenz kam, dass die prognostische Aussagekraft der mikrozirkulatorischen

Perfusionsparametern der Aussagekraft der makrozirkulatorischen Perfusionsparameter deutlich überlegen war. In Studien zur sublingual erhobenen Mikrozirkulation im septischen [47] sowie im kardiogenen Schock [73] zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Persistenz mikrozirkulatorischer Störungen und der Mortalität. Die Analyse von sublingualer Mikrozirkulation scheint somit eine vielversprechende Möglichkeit zu sein, die aktuelle Mikrozirkulation von Patientinnen und Patienten im Schock direkt beurteilen zu können, mit dem Ziel die Therapie zu optimieren und das Outcome von kritisch kranken Patientinnen und Patienten zu verbessern. Die Messmethode der Intravitalmikroskopie ist allerdings noch nicht in der klinischen Praxis angekommen und die Ermittlung von Normwerten und konkreter mikrozirkulationsorientierter Therapieoptimierung sind noch Teil der aktuellen Forschung. Außerdem ist zu beachten, dass sich bei der Aufnahme geeigneter Videosequenzen einige Störfaktoren ergeben können, die die Analyse derer beeinträchtigen können. Die Messmethode erfordert Schulung und Übung des untersuchenden Personals.

1.3 Alter als Einflussfaktor auf die Mikrozirkulation

Wie zuvor beschrieben hat die Mikrozirkulation einen erheblichen Einfluss auf die Pathogenese im Schock und das Outcome von kritisch kranken Patientinnen und Patienten. Neben der aktuellen Mikrozirkulation in Akutsituationen haben auch nicht beeinflussbare patientenbezogene Faktoren einen erheblichen Einfluss auf die Prognose und das Outcome im Schock. Hier ist einer der relevantesten Faktoren das Alter von Patientinnen und Patienten.

Die Lebenserwartung unserer Bevölkerung steigt. In Deutschland beispielsweise lag die Lebenserwartung 2020 bei Geburt von in diesem Jahr geborenen Jungen bei 78,5 Jahren und von Mädchen bei 83,4 Jahren [74]. Prognosen des statischen Bundesamtes zufolge könnte die Lebenserwartung von 2070 geborenen Jungen bei moderatem Anstieg der Lebenserwartung auf 84,6 Jahren und die von Mädchen auf 88,2 Jahre steigen [74]. Folglich steigt auch der Anteil von älteren Patientinnen und Patienten in stationärer Versorgung und auf Intensivstationen [75, 76]. Die aktuelle Studienlage zeigt einen Zusammenhang zwischen höherem Alter und erhöhter Mortalitätswahrscheinlichkeit bei kritisch

kranken Patientinnen und Patienten [77-81]. *Bagshaw et al.* [77] führten eine retrospektive Analyse durch, in der Patientinnen und Patienten in einem Alter von ≥ 80 Jahren, die zwischen 2000 und 2005 mindestens 24 Stunden auf einer Intensivstation in Neuseeland oder Australien behandelt wurden, mit jüngeren Intensivpatientinnen und -patienten aus einer Datenbank von über 120.000 Fällen verglichen wurden. Dabei zeigte sich ein jährlicher Anstieg des Anteils von Intensivpatientinnen und -patienten ab 80 Jahren um 5,6%. Sowohl die Mortalität auf der Intensivstation als auch die Krankenhausmortalität waren in dieser Altersgruppe signifikant höher. Auch zum Einfluss des Alters auf die Mortalität konkret im Schock liegen Untersuchungen vor. *Biston et al.* [80] beispielsweise analysierten 1679 Patientinnen und Patienten mit Schock unterschiedlicher Genese. Ein Alter von 85 Jahren oder älter erwies sich hierbei als unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität. Hervorzuheben ist zudem, dass im 1-Jahres-Follow-up 97% der Patientinnen und Patienten in dieser Altersgruppe verstorben waren.

Die erhöhte Morbidität und Mortalität älterer Patientinnen und Patienten wirft die Frage auf, inwieweit Diagnostik und Therapie differenziert im Kontext des Alters der Patientinnen und Patienten betrachtet und gegebenenfalls angepasst werden sollten, mit dem Ziel, die Überlebenswahrscheinlichkeit der älteren Patientinnen und Patienten zu erhöhen. Die aktuelle Studienlage lässt nicht zu, ein allgemeingültiges konkretes Alter zu benennen, welches als Grenzwert zur Abgrenzung von älteren Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Mortalitätsrisiko genutzt werden kann.

Höheres Alter der Patientinnen und Patienten führt zu verschiedensten Veränderungen des Organismus, die Behandlungsteams bedenken sollten.

Beispielsweise nimmt im Alter das Knochenvolumen und die Knochenmasse ab, was zu einem erhöhten Frakturrisiko und Osteoporose führen kann [82]. Außerdem kommt es zu einer Abnahme der Knorpeldicke und Bandscheibenhöhe [82]. Auch der Gastrointestinaltrakt unterliegt Veränderung im Alter: Vor allem die Motilität von Speiseröhre, Magen und Dickdarm können eingeschränkt sein und zu Dysphagie und Obstipationen führen [83]. Das Altern stellt zudem den größten Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und

Ereignisse wie Arteriosklerose, Hypertonie und Myokardinfarkte dar. Hier spielen unter anderem eine erhöhte arterielle Steifigkeit beziehungsweise eine Reduktion der Elastizität der Gefäße und eine Beeinträchtigung der Endothelfunktion im Alter eine große Rolle [84]. Auch die Herzfrequenzvariabilität und die maximale Herzfrequenz nehmen im Alter ab [84]. Zu beachten ist außerdem, dass im höheren Alter die Anzahl der Komorbiditäten der einzelnen Patientinnen und Patienten und der Anteil an multimorbiden Patientinnen und Patienten zu nimmt [85-87]. Die pathophysiologischen Prozesse im Alter, der Einfluss des Alters auf die Mortalität kritisch kranker Patientinnen und Patientin sowie der Einfluss der Mikrozirkulation auf die Mortalität im Schock legen nahe, dass es einen direkten Einfluss des Alters auf die Mikrozirkulation im Schock geben könnte.

Im Folgenden wird die aktuelle Datenlage zur Mikrozirkulation verschiedener Organsysteme im Alter zusammengetragen.

Beispielsweise unterliegt die Mikrozirkulation der Haut im Alter Veränderungen. Höheres Alter ist mit abnehmender Hautdurchblutung assoziiert [88]. Außerdem ist die Reaktivität des mikrozirkulatorischen Gefäßnetzes sowie die Gefäßdichte der Haut im Alter herabgesetzt [89].

Höheres Alter scheint außerdem einen Einfluss auf das retinale Mikrozirkulationsnetzwerk zu haben. *Wei et al.* [90] untersuchten die retinale Mikrozirkulation bei 74 Probanden und Probandinnen im Alter von 18 bis 82. Die Alterskohorte ab 65 Jahren zeigte hier eine signifikant geringere Dichte der kleinsten retinalen Gefäße. Außerdem war in dieser Gruppe die venöse Blutflussgeschwindigkeit der Retina signifikant reduziert. Auch die Mikrozirkulation der Cochlea könnte laut Untersuchungen im Alter beeinträchtigt sein und pathophysiologisch zum altersbedingten Hörverlust beitragen. Hier ist die Datenlage aber nicht eindeutig und die meisten Untersuchungen erfolgten aufgrund fehlender *in vivo* Messmöglichkeiten am Menschen nur im Tiermodell [91].

Die Mikrozirkulation der Leber unterliegt auch relevanten Veränderungen im Alter. *Ito et al.* [92] untersuchten die hepatische Mikrozirkulation bei Mäusen verschiedenen Alters. Hier zeigte sich bei den seneszenten Mäusen eine Abnahme der durchbluteten Sinusoide und eine Verringerung des sinusoidalen

Blutflusses im Vergleich zu präpubertären Mäusen. Auch ein verringerter Sinusoidaldurchmesser bei den älteren Mäusen konnte festgestellt werden. Eine Studie von *Maeso-Diaz et al.* [93] im Rattenmodell zeigte auch mikrozirkulatorische Veränderungen bei den älteren Tieren. Hier zeigte sich bei den älteren Tieren ein erhöhter hepatischer Gefäßwiderstand und ein erhöhter Portalvenöser Druck sowie eine verminderte Vasodilatatorsynthese. Aussagekräftige in vivo Untersuchungen zu dem Einfluss des Alters auf die Lebermikrozirkulation am Menschen sind noch abzuwarten.

Es existieren auch Studiendaten zur sublingual gemessenen Mikrozirkulation, die den Faktor Alter berücksichtigen. *Kanoore Edul et al.* [94] beispielsweise untersuchten die sublinguale Mikrozirkulation von 61 Probandinnen und Probanden mit und ohne vorbestehende arterielle Hypertonie. In dieser Untersuchung zeigte sich die bestehende arterielle Hypertonie als unabhängiger Einflussfaktor auf den Anteil der perfundierten Gefäße. Das Alter hatte in dieser Untersuchung aber keinen Einfluss auf die erhobene Mikrozirkulation. Entgegen diesen Ergebnissen zeigt eine Untersuchung von *Machin et al.* [95] an 60 älteren und jüngeren Menschen (28 bis 30 Jahre vs. 58 bis 62 Jahre), dass in dieser Kohorte in der sublingualen Mikrozirkulationsmessung die durchblutete mikrovaskuläre Dichte bei den älteren Teilnehmerinnen und Teilnehmern im Vergleich zu den jüngeren geringer war. Der Unterschied zwischen den Alterskohorten trat aber nur in Mikrogefäßsegmenten mit einem Durchmesser von 6-11 μm auf. Diesen Ergebnissen entgegensetzen ist eine Studie von *Yang et al.* [96], die die sublinguale Mikrozirkulation von gesunden 150 gesunden Studienteilnehmenden erfassten. Hier zeigte sich in der älteren Kohorte (60-79 Jahre) eine höhere Kapillardichte im Vergleich zu der jüngeren Kohorte (20-39 Jahre). Die Perfusionsparameter zeigten sich hier in der älteren Kohorte herabgesetzt im Vergleich zur jüngeren Kohorte. Die Studienergebnisse zum Einfluss auf die sublingual erhobenen Mikrozirkulation ist somit noch sehr heterogen und aussagekräftige Daten für die Mikrozirkulation im Schock fehlen.

1.4 Zielsetzung dieser Arbeit

Mikrozirkulationsstörungen sind im Schock von großer klinischer Bedeutung. Außerdem zeigt sich das Alter in vielen Studien als Einflussfaktor auf das *Outcome* von kritisch kranken Patientinnen und Patienten. Diese Arbeit beschäftigt sich mit sublingual gemessener Mikrozirkulation im akut auftretenden Schock im Kontext des Alters von Patientinnen und Patienten.

Es soll untersucht werden, ob das Alter der Patientinnen und Patienten die aktuelle Mikrozirkulation im Schock beeinflusst. Dieses Wissen könnte hilfreich sein, um die aktuelle Mikrozirkulation von Schock-Patientinnen und -Patienten in einen altersspezifischen Kontext zu setzen und somit die Therapieziele individualisierter zu definieren. Hierbei wird der Einfluss des Alters auf die sublingual gemessene Mikrozirkulation außerdem mit dem Einfluss des Alters auf die höchste gemessene Laktat-Konzentration innerhalb der ersten 24 Stunden auf Intensivstation sowie weiteren Scores zur Einschätzung der Mikrozirkulation verglichen.

Die Hypothese lautet, dass das Alter von Patientinnen und Patienten im Schock einen Einfluss auf die Mikrozirkulation hat. Zur Überprüfung dieser Hypothese werden verschiedene Parameter zur Einschätzung der Mikrozirkulation untersucht.

2 Methodik

2.1 Patientinnen- und Patienten-Kollektiv

In dieser Arbeit wurden Daten von Patientinnen und Patienten, die im Rahmen der multizentrischen DAMIS-Studie (*Direct Assessment of Microcirculation in Shock*) [97] erhoben wurden, untersucht. Der Einschluss dieser 77 Patientinnen und Patienten in die Studie erfolgte auf den internistisch-neurologischen Intensivstationen (MI01/ MI02/ MI03) im Universitätsklinikum Düsseldorf im Zeitraum vom 21.02.2020 bis zum 22.09.2021. Die Entnahme der Daten aus der DAMIS-Datenbank erfolgte am 10.07.2023.

Bei der DAMIS-Studie handelt es sich um eine nationale multizentrische randomisierte Interventionsstudie, die die sublinguale Mikrozirkulationsmessung bei Schockpatientinnen und -patienten, die stationär auf eine Intensivstation aufgenommen wurden, untersucht. Das koordinierende Zentrum dieser Studie ist das Universitätsklinikum Düsseldorf. Ein Ethikvotum vom 13.05.2019 liegt vor (Registrierungs-ID: 2019-421_KFogU).

Im Rahmen dieser Studie wurde bei volljährigen Patientinnen und Patienten, die neu auf die Intensivstation aufgenommen wurden und die nachgenannten Einschlusskriterien erfüllten, zu zwei Zeitpunkten eine sublinguale Mikrozirkulationsmessung durchgeführt. Außerdem wurden klinische Daten erfasst und die Patientinnen und Patienten randomisiert einer Interventions- und einer Kontrollgruppe zugeordnet.

Einschlusskriterien:

- Volljährigkeit der Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre)
- Aufnahme auf Intensivstation im Schock, definiert als:
 - Notwendigkeit des Einsatzes von Vasopressoren zur Aufrechterhaltung der Makrozirkulation
und
 - Laktat-Konzentration von mehr als 2 mmol/L bei Aufnahme auf Intensivstation oder in den ersten 3 Stunden auf Station
- Unterschriebene Einwilligungserklärung

2.2 Studiendesign

Die DAMIS-Studie ist eine prospektive klinische Interventionsstudie (eine Nicht-Medikamenten- und Nicht-MPG-Interventionsstudie). Neuaufnahmen der medizinischen Intensivstationen des Universitätsklinikums Düsseldorf wurden auf die Einschlusskriterien dieser Studie geprüft. Bei erfolgtem Einschluss eines Patienten / einer Patientin in die Studie wurde die sublinguale Mikrozirkulation gemessen. Dies erfolgte in den ersten vier Stunden des stationären Intensivaufenthaltes sowie nach 24 bis 28 Stunden. Diese Zeitpunkte der Messungen werden im Folgenden als Messzeitpunkt 1 (M1) und Messzeitpunkt 2 (M2) bezeichnet. Zu den Messzeitpunkten 1 und 2 wurden außerdem aktuelle klinische Daten über die Patientinnen und Patienten erhoben und in einem *Case report file* (CRF) dokumentiert. In diesem wurden unter anderem aktuelle Blutlaktatwerte in den ersten 48 Stunden auf Intensivstation zweistündlich dokumentiert sowie zu verschiedenen Zeitpunkten des Intensivaufenthaltes der *Sepsis-related organ failure assessment-Score* (SOFA) und der *Simplified acute physiology score II* (SAPS II).

Des Weiteren wurden allgemeine Charakteristika der Patientinnen und Patienten wie das Alter und das Geschlecht, Komorbiditäten, der Hauptaufnahmegrund auf Intensivstation, die Länge des Intensiv- und Krankenhausaufenthaltes und das Überleben der Patientinnen und Patienten erfasst. Es erfolgte ein Follow-up bis zwölf Monate nach der Aufnahme auf Intensivstation. In dieser Arbeit wird nur ein Teil der erfassten Daten behandelt. Nur Daten, die in dieser Arbeit auch analysiert werden, finden hier eine namentliche Nennung.

2.3 Erhobene Daten

2.3.1 Allgemeine Charakteristika

Im Rahmen der DAMIS-Studie wurden allgemeine Charakteristika über die Patientinnen und Patienten dokumentiert. Hierbei wurde sich vor allem auf die klinische Dokumentation dieses Intensivaufenthaltes in der Akte der Patientinnen und Patienten und gegebenenfalls auf vorliegende vorherige Arztbriefe, Dokumentation aus der zentralen Notaufnahme und Protokolle von Rettungseinsätzen bezogen. In dem CRF wurden anhand dieser

Informationsquellen unter anderem das Alter und das Geschlecht der Patientinnen und Patienten, der Hauptaufnahmegrund für diesen Intensivaufenthalt und Komorbiditäten dokumentiert.

Für den Hauptaufnahmegrund für den Intensivaufenthalt gab es folgende Auswahlmöglichkeiten. Allen Patientinnen und Patienten wurde nur ein Hauptaufnahmegrund zugeordnet.

1. Herzstillstand/ Reanimation (*Cardiac arrest / resuscitation*)
2. Sepsis (*Sepsis*)
3. Herzinsuffizienz/ Myokardinfarkt (*Heart failure / myocardial infarction*)
4. Respirationsversagen (*Respiratory failure*)
5. Neurologisch (*Neurological*)
6. Postoperativ (*Post-surgical*)
7. Hämorrhagisch (*Hemorrhagic*)

Auf das Vorhandensein jeder der folgenden mikrozirkulationsrelevanten Komorbiditäten und Risikofaktoren wurde bei allen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern anhand der oben genannten Informationsquellen geprüft. Bei den Patientinnen und Patienten konnten auch keine oder mehrere Komorbiditäten zugeordnet werden.

1. Herzinsuffizienz (*Heart failure*)
2. Chronische Nierenerkrankung (*Chronic kidney disease*)
3. Malignität (*Malignancy*)
4. Diabetes mellitus (*Diabetes mellitus*)
5. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
6. Leberzirrhose (*Liver cirrhosis*)
7. Arterielle Hypertonie (*Arterial hypertension*)
8. Rauchanamnese (*Smoking history*)

In dieser Arbeit wird neben dem Vorkommen der einzelnen Komorbiditäten auch die die Gesamtzahl dieser Komorbiditäten und Risikofaktoren der Patientinnen und Patienten analysiert. Weitere Komorbiditäten und Risikofaktoren wurden nicht erhoben.

2.3.2 Hämodynamik

Während der Messzeitpunkte 1 und 2 wurden Parameter zur aktuellen Hämodynamik erfasst. Die Herzfrequenz, der systolische und diastolische Blutdruck sowie der arterielle Mitteldruck wurden dem Standardmonitoring auf den Intensivstationen entnommen und dokumentiert. Die Herzfrequenz wurde nach den klinischen Standards der Stationen mit einer kontinuierlichen elektrokardiographischen oberflächlichen Fünf-Elektroden-Ableitung (Red Dot™ EKG-Elektroden, 3M™, Neuss, Deutschland und Ambu WhiteSensor ECG electrodes, Ambu GmbH, Bad Nauheim, Deutschland) erfasst.

Der Blutdruck wurde meist invasiv über die A. radialis, selten auch über die A. femoralis, über einen einliegenden Katheter (Leadercath, VYGON GMBH & CO.KG, Aachen, Deutschland) erfasst. Von dem Monitor wurden der systolische und diastolische Blutdruck sowie der arterielle Mitteldruck abgelesen und dokumentiert. Der mittlere arterielle Druck (MAD) wird folgendermaßen automatisiert berechnet:

$$\text{Mittlerer arterieller Druck (MAD)} = \frac{(\text{systolischer Blutdruck} + 2 \times \text{diastolischer Blutdruck})}{3}$$

2.3.3 Scores

Zur Einschätzung der Krankheitsschwere und der Mortalitätswahrscheinlichkeit wurde für bis zu sechs Zeitpunkte auf Intensivstation der SOFA-Score und der SAPS II-Score berechnet. Die Zeitpunkte waren direkt zur Aufnahme auf die Intensivstation, die ersten vier Tage sowie der Tag der Entlassung von der Intensivstation. Zur Berechnung wurden die erforderlichen Daten aus der Patientenakte oder aus dem elektronischen Laborprogramm des Klinikums entnommen. Für die ersten vier Tage auf Intensivstation und den Entlassungstag wurden die schlechtesten Parameter des jeweiligen Tages verwendet. Für den Aufnahmezeitpunkt wurden die ersten vorliegenden Daten des Intensivaufenthaltes verwendet. Bei Entlassung von der Intensivstation vor

Beendigung des vierten Tages wurden die berechneten Werte für den jeweiligen Tag sowie als Entlassungstag dokumentiert.

Der SOFA-Score ist eine Möglichkeit, die Organfunktion kritisch kranker Patientinnen und Patienten abzuschätzen [98]. Der SOFA-Score wurde nach den Vorgaben von *Vincent et al. [98]* für alle Patientinnen und Patienten erhoben.

Der SAPS II-Score wird zur Einschätzung des Sterberisikos hospitalisierter Patientinnen und Patienten erhoben [99]. Dieser wurde nach den Vorgaben von *Le Gall et al. [99]* berechnet.

In dieser Arbeit wird jeweils der SOFA-Score und der SAPSS II-Score für den Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation sowie der höchste Wert dieser sechs Zeitpunkte ausgewertet.

2.3.4 Verweildauer

Für alle Patientinnen und Patienten wurde die Verweildauer auf der Intensivstation (*Length of stay-ICU (LOS-ICU)*) und die Länge des gesamten Krankenhausaufenthalts (*Length of stay-Hospital (LOS-H)*) dokumentiert. Diese Verweildauer wurde für den ersten Tag des Aufenthaltes in Stunden, danach in Tagen angegeben. Der *LOS-ICU* zählte von der Aufnahme auf die Intensivstation bis zur Verlegung auf eine Normalstation oder bis zum Versterben des Patienten / der Patientin. Der *LOS-H* zählte von der Aufnahme auf die Intensivstation bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus oder bis zum Versterben. Bei erneutem Intensivaufenthalt im selben Krankenhausaufenthalt wurden diese Tage nur zum *LOS-H* gezählt und nicht zu *LOS-ICU* dazugerechnet. Wenn Patientinnen und Patienten vor dem initialen Intensivaufenthalt, der zum Einschluss der Patientinnen und Patienten in diese Studie führte, schon anderweitig stationär aufgenommen waren, wurde dies in dieser Studie nicht beachtet und nicht dokumentiert.

2.3.5 Mortalität

Im Falle des Versterbens der Patientinnen und Patienten während des untersuchten Krankenhausaufenthaltes wurde dies wie folgt dokumentiert. Bei Versterben im Krankenhaus wurde zwischen Versterben auf Intensivstation und Versterben während des restlichen Krankenhausaufenthaltes differenziert. Dies wurde mit *Death-ICU* und *Death-Hospital* angegeben. Wenn Patientinnen und

Patienten auf Intensivstation verstarben, zählte dies als *Death-ICU* und gleichzeitig als *Death-Hospital*. Bei Versterben nach dem initialen Intensivaufenthaltes zählte dies nur als *Death-Hospital*.

2.4 Indirekte Einschätzung der Mikrozirkulation

2.4.1 Laktat

Im Rahmen des Intensivaufenthaltes wurden bei den kritisch kranken Patientinnen und Patienten standardmäßig alle zwei bis vier Stunden arterielle Blutgasanalysen durchgeführt. Hierfür wurde aus einem arteriellen Zugang (Leadercath, VYGON GMBH & CO.KG, Aachen, Deutschland) 1,5ml Blut in eine heparinisierte Spritze (safePICO Aspirator, Radiometer, Brønshøj, Denmark) abgenommen. Dieses Blut wurde im Anschluss mit Hilfe eines Blutgasanalysegeräts (ABL800 FLEX Blutgasanalysator, Radiometer, Brønshøj, Denmark) analysiert. Die hier ermittelten Werte umfassten den aktuellen pH-Wert, die arterielle Sauerstoffsättigung, den aktuellen arteriellen Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidpartialdruck, Elektrolytkonzentration und die Serumlaktatkonzentration. In dieser Arbeit wird nur die Serumlaktatkonzentration ausgewertet. Es wird bei allen Patientinnen und Patienten nur die höchste Laktatkonzentration innerhalb der ersten 24 Stunden des Intensivaufenthaltes untersucht. Andere Ergebnisse der Blutgasanalyse fließen nicht in die Untersuchung ein.

2.4.2 *Mottling score*

Bei allen Patientinnen und Patienten wurde nach Möglichkeit zu den Messzeitpunkten 1 und 2 auch der *Mottling score* erhoben. Dieser erfasst Hautmarmorierung der unteren Extremität als Zeichen lokaler Mikrozirkulationsstörungen. Der Score wurde nach den Vorgaben von *Ait-Oufella et al.* [61] erhoben. Hierbei wird das Ausmaß der Hautmarmorierung einer von sechs Kategorien nach Augenmaß den Zahlenwerten null bis fünf zugeordnet. Abbildung 1 zeigt diese Kategorien.

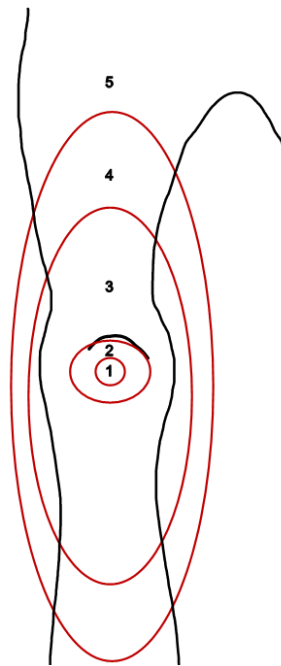


Abb. 1: Mottling score nach Ait-Quefalla et al. [48]. Bildliche Darstellung der Punkte-Einteilung des Mottling scores in 5 Zonen anhand der Ausdehnung der Hautmarmorierung im Bereich des Knies und darüber hinaus von Patientinnen und Patienten. Bei fehlender Hautmarmorierung entspricht der Mottling score 0 Punkte.

2.4.3 *Capillary refill time*

Zu den Messzeitpunkten 1 und 2 wurden außerdem bei allen Patientinnen und Patienten nach Möglichkeit die *Capillary refill time* erhoben und dokumentiert. Hierzu wurde händisch Druck auf den Fingernagel der Patientinnen und Patienten ausgelöst. Nach Lösen des Drucks wurden die Sekunden gezählt, bis sich das ursprüngliche Hautkolorit wieder zeigte.

2.5 Sublinguale Mikrozirkulationsmessung

2.5.1 Technische Grundlagen

Die Messungen wurden mittels *MicroScan® Video Microscope* (MS-02) der Firma *MicroVision Medical* (Amsterdam, Niederlande) durchgeführt. Hierbei handelt es sich um ein Intravitalmikroskop, bei der die sogenannte „*Sidestream-Dark-Field-Technologie*“ (SDF-Technologie) Anwendung findet. Abbildung 2 zeigt das verwendete Intravitalmikroskop.



Abb. 2: Darstellung des Intravitalmikroskops. Bildliche Darstellung des Intravitalmikroskops *MicroScan® Video Microscope* (MS-02) der Firma *MicroVision Medical* (Amsterdam, Niederlande).

2.5.2 Durchführung

Zu den Messzeitpunkten 1 und 2 wurde nach Möglichkeit bei allen Patientinnen und Patienten eine sublinguale Mikrozirkulationsmessung durchgeführt. Zur direkten Sicht des Erfassten und zur Speicherung der Videosequenzen der sublingualen Mikrozirkulation wurde das SDF-Intravitalmikroskop mithilfe eines USB 3.0-Kabels mit einem tragbaren Computer (Lenovo ideapad S530-13IWL; Betriebssystem: Microsoft Windows 10 Home, Version 10.0.18362) verbunden. Auf diesem Computer befand sich das Programm *AVA 4.3C (Automated Vascular Analysis, MicroVision Medical, Amsterdam, Niederlande)*, welches zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie nur im Rahmen von Studien zur Anwendung kam. Mithilfe dieses Programmes konnte die erfasste Mikrozirkulation während der Messung direkt betrachtet, die Bildschärfteeinstellungen optimiert, die Videosequenzen gespeichert und diese

anschließend analysiert werden. Die aufgenommenen Videosequenzen wurden pseudonymisiert unter Angabe der Patientennummer und dem jeweiligen Messzeitpunkt gespeichert. Die Erfassung von qualitativ hochwertigen Aufnahmen der sublingualen Mukosa erfordert Übung, weshalb alle Untersuchenden im Vorhinein entsprechend geschult wurden. Vor der Positionierung der SDF-Intravitalmikroskop-Spitze auf die sublinguale Mukosa wurde diese mit sterilen Wattestäbchen gereinigt, um möglichst wenig Speichelblasen oder andere Störfaktoren im betrachteten Gebiet zu haben. Die SDF-Intravitalmikroskop-Spitze wurde nun vor dem Beginn der Untersuchung mit einer sterilen Kappe (MicroScan Lens von MicroVision Medical, Amsterdam, Niederlande) versehen. Abbildung 3 zeigt den Versuchsaufbau.

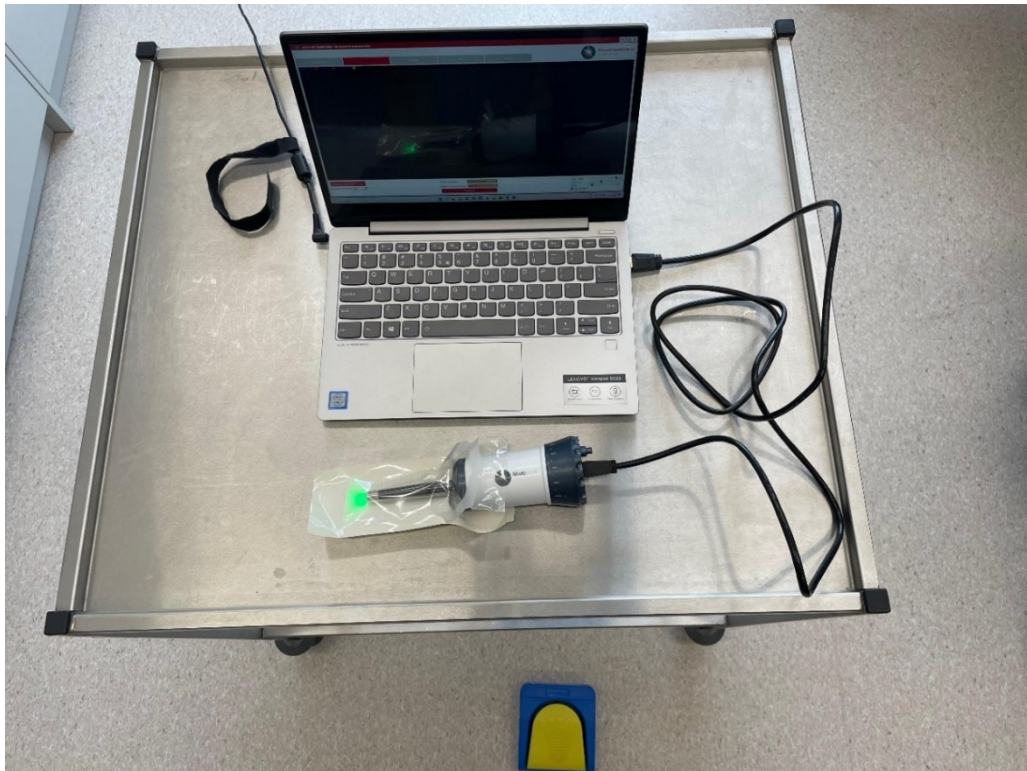


Abb. 3: Darstellung des Versuchsaufbaus. Bildliche beispielhafte Darstellung des Versuchsaufbaus auf einem rollbaren Wagen: *MicroScan® Video Microscope* (MS-02) der Firma *MicroVision Medical* (Amsterdam, Niederlande) ist mit steriler Kappe (*MicroScan Lens* von *MicroVision Medical*, Amsterdam, Niederlande) versehen und mit *Lenovo ideapad S530-13IWL*; Betriebssystem: *Microsoft Windows 10 Home*, Version 10.0.18362 verbunden via USB 3.0 Kabel. Auf dem tragbaren Computer ist das Programm *AVA 4.3C* geöffnet. Auf dem Boden liegt das tragbare Bluetooth gesteuerte Fußpedal (*PCsensor*, Shenzhen, China).

Bei sublingualer Platzierung der SDF-Intravitalmikroskop-Spitze wurde darauf geachtet, möglichst wenig Druck auf die Mukosa auszuüben, um keinen Blutfluss zu unterbinden, was die erhobenen Messwerte verfälschen würde. Auf dem tragbaren Computer konnte nun direkt das vom SDF-Intravitalmikroskop erfasste Bild in Echtzeit betrachtet werden. Zum Auffinden einer geeigneten Stelle zur Erfassung der Mikrozirkulation wurde die SDF-Intravitalmikroskop-Spitze auf der Mukosa bewegt und es musste gegebenenfalls die Bildschärfe mithilfe des Fokussierungsring am Intravitalmikroskop angepasst werden. Die Bildhelligkeit konnte bei Bedarf über das Programm AVA 4.3C optimiert werden. Das Programm AVA 4.3C führte eine automatisierte Analyse der Bildqualität durch, wobei Bildstabilität, Belichtung und Fokus bewertet wurden. Eine Aufnahme und Speicherung von Videosequenzen waren nur möglich, wenn diese drei Aspekte als akzeptabel bewertet wurden. Bei angemessener Bildqualität wurde mithilfe eines tragbaren Bluetooth gesteuerten Fußpedals (PCsensor, Shenzhen, China) die Speicherung einer zweisekündigen Videosequenz (43 *frames*/Sekunde bzw. 86 *frames* absolut pro Video) ausgelöst. Hierbei musste ein stabiles Bild sichergestellt werden. Es durfte zu keinen übermäßigen Bewegungen des SDF-Intravitalkops oder der sublingualen Mukosa der Patientinnen und Patienten während dieser zwei Sekunden kommen, da die anschließende Analyse bei zu viel Bildbewegung nicht ausgeführt werden konnte. Daraufhin wurden weitere zweisekündige Videos der sublingualen Mukosa erfasst und gespeichert. Hierbei sollten an verschiedenen Orten der sublingualen Mukosa qualitativ hochwertige Videos entstehen. Dieser Messvorgang wurde soweit möglich bei allen Patientinnen und Patienten zu den Messzeitpunkten 1 und 2 durchgeführt. Ausnahmen hierbei waren vorheriges Versterben von Patientinnen und Patienten oder medizinische Maßnahmen, die zu einem dieser Zeitpunkte durchgeführt wurden, die eine sublinguale Mikrozirkulationsmessung nicht ermöglichten, sowie weitere personenbezogene Faktoren, die eine Messung verhinderten. Abbildung 4 zeigt das Vorgehen der sublingualen Mikrozirkulationsmessung. Abbildung 5 zeigt eine Bildschirmaufnahme eines so aufgenommenen Mikrozirkulationsvideos.



Abb. 4: Vorgehen der sublingualen Mikrozirkulationsmessung. Bildliche Darstellung der Durchführung der sublingualen Mikrozirkulationsmessung mittels *MicroScan® Video Microscope* (MS-02) der Firma *MicroVision Medical* (Amsterdam, Niederlande). Links: Übersichtsdarstellung des Messvorganges. Rechts: sublinguale Platzierung der SDF-Intravitalmikroskop-Spitze.

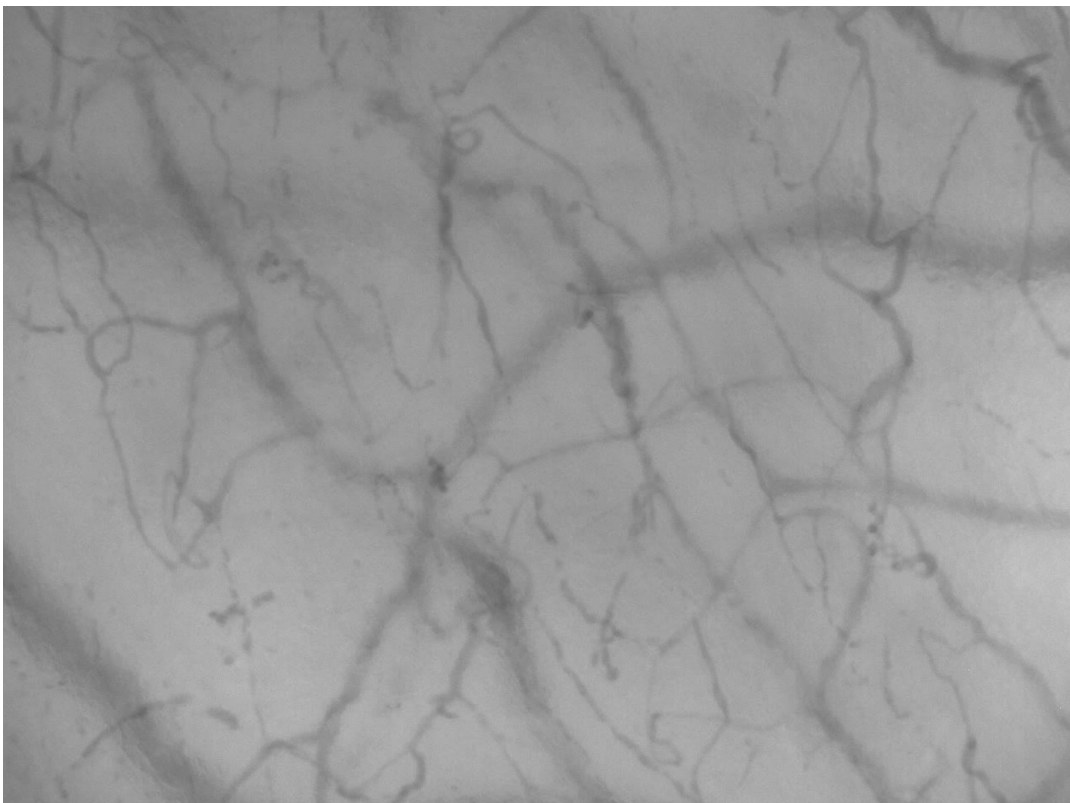


Abb. 5: sublinguale Mikrozirkulation. Bildschirmaufnahme eines zweisekündigen Videos der sublingualen Mikrozirkulation erfasst mittels *MicroScan® Video Microscope* (MS-02) der Firma *MicroVision Medical* (Amsterdam, Niederlande).

2.5.3 Auswertung

Qualitätskontrolle

Nach der durchgeführten Messung hat der Untersuchende die vier qualitativ hochwertigsten Videos ausgewählt und diese zum Scoring freigegeben. Anschließend wurden diese Videos von einem Mitarbeiter der Firma MicroVision Medical anhand des *Microcirculation Image Quality Score* (MIQS) bewertet. Der *Microcirculation Image Quality Score*, kurz MIQS, wurde 2013 von Massey *et al.* [100] vorgestellt. Bei diesem Bewertungsverfahren wird jedes Video auf sechs Aspekte analysiert und bewertet. Die Aspekte werden als *illumination*, *duration*, *focus*, *content*, *stability* und *pressure* bezeichnet (Beleuchtungsstärke, Dauer, Fokus, Inhalt, Stabilität und Druck). Wenn die Beleuchtungsstärke nicht optimal ist, kann durch Über- oder Unterbelichtung Informationsmaterial verloren gehen, da das fließende Blut nicht mehr klar vom umgebenden Hintergrund abzugrenzen ist. Der Aspekt der Dauer bezieht sich auf die Länge der aufgenommenen Videosequenz. Ist die Sequenz zu kurz, kann die folgende Analyse nicht durchgeführt werden. Die notwendige Sequenzlänge ist abhängig von der geplanten Analyse. Der Fokus beschreibt die Bildschärfe. In der Videosequenz sollen für eine erfolgreiche Flussanalyse die einzelnen Erythrozyten voneinander und die Grenzen der Gefäße untereinander abgrenzbar sein. Bei unscharfen Aufnahmen können außerdem Gefäße größer erscheinen, was eine Gefäßdichte-Messung verfälschen würde. Der Bewertungsaspekt Inhalt bezieht sich auf mögliche Bildartefakte und die Struktur der abgebildeten Gefäße. Bildartefakte sind hier beispielsweise Speichelblasen oder freies Blut, was die Sicht auf die darunterliegende Mikrozirkulation beeinträchtigen kann. Trüber oder blutiger Speichel kann außerdem einen Schleier auf der gesamten Aufnahme verursachen. Bei der Gefäßstruktur sind schleifenförmige Gefäße – kurze um sich selbst biegende Gefäße (engl: *loops*) - zu vermeiden. Der Aspekt Stabilität bezeichnet die Gesamtbewegung des Bildes während der Aufnahme. Da die Mikrozirkulation ein dreidimensionales Gefäßnetzwerk ist, welches durch die Aufnahme in ein zweidimensionales Bild übertragen wird, sind nicht nur horizontale Bewegungen für die Bildstabilität relevant, sondern auch Dreh- und Kippbewegungen. Generell sollte das Bild während der Aufnahme möglichst stabil sein. Bewegungen des Untersuchenden oder durch den Patienten oder die Patientin können die Bildstabilität negativ beeinflussen. Zuletzt genannt kann zu

starker Druck, der mit der Kameraspitze auf die Schleimhaut übertragen wird, den Blutfluss beeinflussen. Hier kann der Blutfluss verlangsamt, ganz gestoppt oder gar umgekehrt werden. Dies führt zu nicht aussagekräftigen Aufnahmen, da diese nicht die eigentliche Mikrozirkulation der Patientinnen und Patienten widerspiegeln [100]. Zu jedem dieser sechs Aspekte werden Punkte vergeben. Null Punkte bedeuten, dass die Aufnahme in diesem Aspekt optimal ist, ein Punkt ist akzeptabel und zehn Punkte bedeuten, dass aufgrund dieser Problematik das Video inakzeptabel ist. Alle Punkte, die zu einem Video erhoben wurden, werden addiert. Ab einer Summe von zehn Punkten gilt das gesamte Video als nicht für die Analyse verwertbar. Somit wird ein Video sofort aus der Analyse ausgeschlossen, wenn ein Aspekt als inakzeptabel klassifiziert wird. Wenn bei mehreren Aspekten jeweils ein Punkt vergeben wurde aufgrund leichter Beeinträchtigung der Bildqualität kann das Video trotzdem zur Analyse herangezogen werden [100]. In dieser Arbeit wurden nur zweisekündige Videos aufgezeichnet und zur Analyse verwendet. Dies wurde auf Grundlage einer Studie von *Bruno et al.* [101] festgelegt, wo sich diese Videodauer mit 43 *frames*/Sekunde als qualitativ ausreichend darstellte. Somit konnte bei der Qualitätskontrolle dieser Videos auf die Untersuchung der Dauer der Videos verzichtet werden und es kam ein modifiziert MIQS zum Einsatz. Tabelle 1 fasst diesen modifizierten MIQS zusammen. Für die weitere Auswertung wurden pro Messzeitpunkt für alle Patientinnen und Patienten bis zu vier Videos verwendet, die anhand dieser Kriterien als mindestens akzeptabel eingestuft wurden.

Tabelle 1: Kriterien des modifizierten MIQS nach Massey et al [69]. Darstellung der in dieser Arbeit angewendeten modifizierten MIQS-Qualitätskriterien. Anders als in den Vorgaben der Originalarbeit wurde auf die Untersuchung der Dauer der Videolänge verzichtet, MIQS = *Microcirculation Image Quality Score*.

	Gut (0 Punkte)	Akzeptabel (1 Punkt)	inakzeptabel (10 Punkte)
Beleuchtung: Helligkeit und Kontrast des Videos.	Gleichmäßige Ausleuchtung über das gesamte Sichtfeld. Ausreichender Kontrast, um kleine Gefäße vor einem Gewebehintergrund zu sehen.	Das Video ist fast zu dunkel oder zu hell, um die Gefäße vom Gewebe zu unterscheiden, aber die Gefäße sind noch erkennbar.	Das Video ist übersättigt/zu hell oder zu dunkel, um analysierbare Merkmale zu erkennen. Unzureichender Kontrast zum Erkennen der Durchflussrate.
Fokus: Bildschärfe im Bereich des Interesses.	Gute Schärfe für alle Gefäße (kleine und große) im gesamten Sichtfeld. Plasmaspalten und rote Blutkörperchen sind sichtbar.	<1/2 des Sichtfeldes ist unscharf oder die Ränder der Gefäße sind leicht unscharf.	Das Video ist völlig unscharf, so dass keine kleinen Gefäße zu sehen sind.
Inhalt: Ermittlung der Gefäßtypen und/oder auf Vorhandensein von Okklusionsartefakten auf dem Bild.	Das Video ist frei von Okklusionen. Gute Verteilung der großen und kleinen Gefäße. Weniger als 30 % der Gefäße sind in sich selbst verschlungen.	Das Video kann ein paar Artefakte enthalten. Akzeptable Verteilung von großen und kleinen Gefäßen. Etwa 30 % bis 50 % der Gefäße sind geschlungen.	Der größte Teil des Sichtfelds weist verdeckende Artefakte wie Speichel oder Blasen auf. Mehr als 50 % der Gefäße sind in sich selbst verschlungen.
Stabilität: Bildbewegung, die ohne Bewegungsunschärfe angemessen stabilisiert werden kann.	Die Bewegung erfolgt innerhalb von 1/4 des Sichtfelds. Keine Bewegungsunschärfe.	Die Bewegung erfolgt innerhalb von 1/2 des Sichtfelds. Keine Bewegungsunschärfe.	Bewegung ist größer als 1/2 des Sichtfeldes und/oder Bewegungsunschärfe im Bild.
Druck: iatrogener mechanischer Druck, der eine falsche Darstellung des Flusses zur Folge hat.	Der Fluss ist während des gesamten Films konstant. Keine offensichtlichen Anzeichen eines künstlich verlangsamten oder unterbrochenen Flusses. Guter Durchfluss in den größten Gefäßen.	Anzeichen von Druck (lokalisierter langsamer Fluss in einem bestimmten großen Gefäß), aber der Fluss scheint aufgrund des guten Flusses in den meisten großen Gefäßen ungehindert zu sein.	Offensichtliche Druckartefakte im Zusammenhang mit der Bewegung der Sonde und/oder beginnendem und endendem Fluss, Umkehrung des Flusses. Schlechter oder wechselnder Fluss in größeren Venolen.

Automatisierte Analyse

Die automatisierte Analyse der Videos erfolgte durch den Algorithmus AVA 4.3C der Firma Microvision Medical (*Automated Vascular Analysis, MicroVision Medical, Amsterdam, Niederlande*). Für die Analyse legt der Algorithmus automatisch das *DeBacker*-Gitter auf das Bildmaterial, welches den betrachteten Bereich in 16 Quadranten einteilt. Abbildung 6 stellt dies dar. Zur Auswertung werden nur die Schnittstellen zwischen den Gitterlinien und der Gefäßmitte kreuzender Gefäße untersucht. Es wurde automatisch die Größe der Gefäßdurchmesser ermittelt sowie ob das schneidende Gefäß perfundiert ist. Der Algorithmus errechnete mit diesen Informationen 5 verschiedene Parameter, die jeweils für die Gesamtheit der Gefäße sowie gesondert für die Gefäße mit einem Gefäßdurchmesser von $\leq 20\mu\text{m}$ angegeben wurden. Es wurden somit insgesamt 10 Parameter pro Video angegeben. Die Parameter, die sich auf die kleinen Gefäße mit einem Gefäßdurchmesser von $\leq 20\mu\text{m}$ bezogen, wurden mit der Zusatzbezeichnung „*small*“ versehen. Tabelle 2 stellt die Parameter zusammen mit Definitionen und gegebenenfalls der Formeln, die zur Berechnung verwendet wurden.

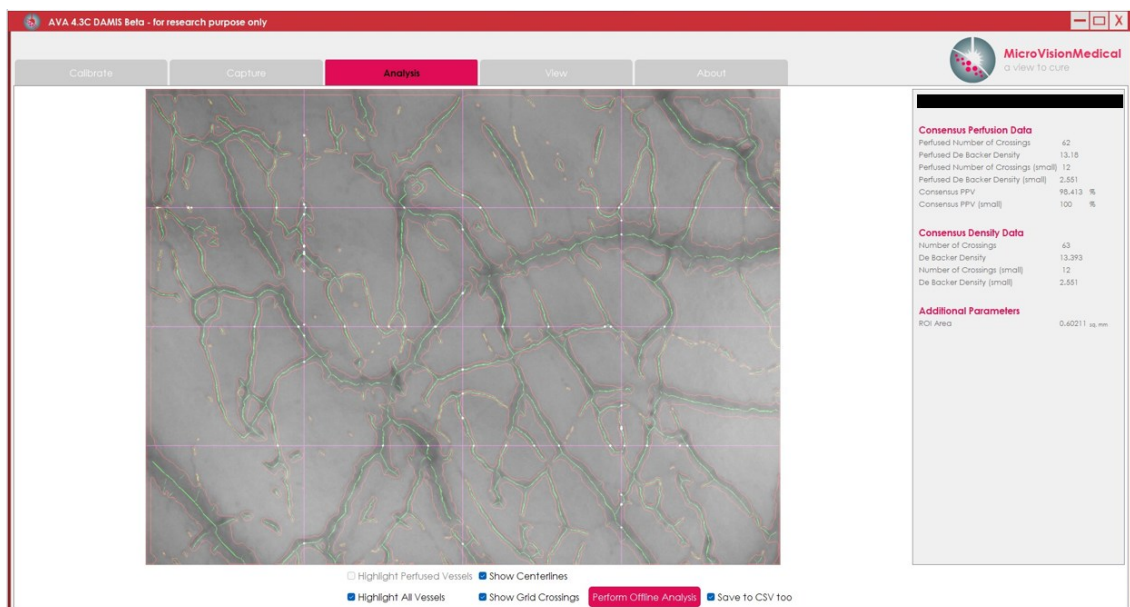


Abb. 6: Ergebnis einer automatisierten Analyse eines Mikrozirkulationsvideos mittels AVA 4.3C. Darstellung der errechneten Parameter nach Analyse eines sublingualen Mikrozirkulationsvideos als Bildschirmaufnahme, die Videobezeichnung wurde zu Anonymitätszwecken geschwärzt.

Für die weitere Auswertung wurde bei allen Parametern das arithmetrische Mittel der Ergebnisse aus bis zu vier Videoanalysen errechnet. Es wurden nur Videos verwendet, die die Kriterien der oben erläuterten Qualitätskontrolle des modifizierten MIQS erfüllten.

Tabelle 2: automatisierte Analyse der sublingualen Mikrozirkulation. Darstellung der Parameter, die AVA 3.4C automatisiert erhebt mit Definition und gegebenenfalls Formel zur Berechnung.

	Definition	Berechnung
Number of crossings	Anzahl der Schnittstellen aller Gefäße mit dem <i>DeBacker</i> -Gitter	
DeBacker Density [mm⁻¹]	Dichte der Gefäße	<i>Number of crossings</i> / Gesamtlänge der Gitterlinien des <i>DeBacker</i> -Gitters [mm ⁻¹]
Number of crossings small	Anzahl der Schnittstellen der Gefäße mit einem Gefäßdurchmesser von $\leq 20\mu\text{m}$ mit dem <i>DeBacker</i> -Gitter	
DeBacker Density small	Dichte der Gefäße $\leq 20\mu\text{m}$	<i>Number of crossings small</i> / Gesamtlänge der Gitterlinien des <i>DeBacker</i> -Gitters [mm ⁻¹]
Perfused number of crossings	Anzahl der perfundierten Schnittstellen aller Gefäße mit dem <i>DeBacker</i> -Gitter	
Perfused DeBacker Density	Dichte der perfundierten Gefäße	<i>Perfused Number of crossings</i> / Gesamtlänge der Gitterlinien des <i>DeBacker</i> -Gitters [mm ⁻¹]
Perfused number of crossings small	Anzahl der perfundierten Schnittstellen der Gefäße mit einem Gefäßdurchmesser von $\leq 20\mu\text{m}$ mit dem <i>DeBacker</i> -Gitter	
Perfused DeBacker Density small	Dichte der perfundierten Gefäße $\leq 20\mu\text{m}$	<i>Perfused Number of crossings small</i> / Gesamtlänge der Gitterlinien des <i>DeBacker</i> -Gitters [mm ⁻¹]
PPV [%]	<i>Proportion of perfused vessels</i> , Anteil der perfundierten Gefäße an der Gesamtheit	$(\text{Perfused DeBacker Density} / \text{DeBacker Density}) \times 100$ [%]
PPV small [%]	<i>Proportion of perfused small vessels</i> , Anteil der perfundierten Gefäße $\leq 20\mu\text{m}$ an der Gesamtheit der Gefäße $\leq 20\mu\text{m}$	$(\text{Perfused DeBacker Density small} / \text{DeBacker Density small}) \times 100$ [%]

Semiquantitative Analyse

Zusätzlich zu der automatisierten Analyse über AVA 4.3C wurden die Videos mit Hilfe des *Microvascular flow index* (MFI) [102] semiquantitativ ausgewertet. Hierfür wurde das erfasste Video in vier Quadranten eingeteilt, damit eine Bewertung jedes einzelnen Quadranten vorgenommen werden konnte. Zur Bewertung wurde das Flussprofil in jedem Quadranten einem der vier folgenden Punktwerte nach *Boerma et al.* [102] zugeordnet:

- 0 Punkte = *no flow* / kein Fluss
- 1 Punkt = *intermittant* / intermittierend
- 2 Punkte = *sluggish* / träge
- 3 Punkte = *continuous* / kontinuierlich

Das Flussprofil wurde für jeden Quadranten für die größeren Gefäße und gesondert für die Gefäße $\leq 20 \mu\text{m}$ bewertet. Aus den Punktwerten der vier Quadranten einer Größenkategorie wurde daraufhin das arithmetische Mittel errechnet. Für den erhobenen Wert für die Gefäße $\leq 20 \mu\text{m}$ wurde dem MFI analog zur Auswertung über AVA 4.3C die Zusatzbezeichnung „*small*“ beigefügt. So ergab sich für jedes Video ein Punktwert für den MFI und dem MFI *small* im Bereich von 0 bis 3 Punkten. Diese semiquantitative Auswertung wurde durch geschulte Mitarbeitende verblindet durchgeführt. Wie auch bei der automatisierten Analyse wurden für die weitere Auswertung für den MFI und MFI *small* das arithmetische Mittel der Ergebnisse aus bis zu vier Videoanalysen errechnet. Es wurden nur Videos verwendet, die die Kriterien der oben erläuterten Qualitätskontrolle des modifizierten MIQS erfüllten.

2.6 Statistische Analyse

Die Auswertung der Daten wurde auf einem tragbaren Computer (Lenovo ideapad S530-13IWL) mit Windows 11 Pro Betriebssystem (Microsoft Windows, Version 23H2 (Build 22631.3737) © Microsoft Corporation) durchgeführt. Die pseudonymisierten Daten der Patientinnen und Patienten wurden in Microsoft® Office Excel (Microsoft® Excel® für Microsoft 365 MSO (Version 2310 Build 16.0.16924.20054)) zusammengetragen und die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Version 27. Die Diagramme wurden mit Microsoft® Office Excel

(Microsoft® Excel® für Microsoft 365 MSO (Version 2310 Build 16.0.16924.20054)) erstellt.

Alle Ergebnisse wurden auf maximal drei Nachkommastellen gerundet angegeben. Als signifikant wurden in dieser Arbeit p-Werte kleiner 0,05 gewertet. Zu Beginn der Analyse wurden alle nicht nominalverteilten Parameter mit dem Schapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Ergab sich eine Normalverteilung wurde das arithmetische Mittel $\pm$ Standardabweichung angegeben. Bei nicht normalverteilten Parametern wurden der Median (25. - 75. Quartile) aufgeführt. Dies wurde jeweils für die gesamte Kohorten durchgeführt, sowie im Rahmen eines Gruppenvergleiches für die Gruppe von Patientinnen und Patienten jünger als 70 Jahre bei Aufnahme auf Intensivstation sowie die Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 70 Jahren. Der hier gewählte Grenzwert ergab sich aus dem Median des Alters dieser Kohorte, der bei 70 Jahren liegt. Die dargestellte Studienlage lässt nicht zu, ein allgemeingültiges konkretes Alter zu benennen, welches als Grenzwert zur Abgrenzung von älteren Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Mortalitätsrisiko genutzt werden kann. Somit ist der Median als Grenzwert eine statistisch sinnvolle Alternative, um einen Gruppenvergleich durchzuführen. Die Gruppenunterschiede wurden anschließend auf Signifikanz geprüft. Für nominalskalierte Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test) nach Pearson durchgeführt. Bei Zellohäufigkeiten kleiner als fünf wurde der Fisher exact-Test angewendet. Für nicht nominalskalierte, nicht normalverteilte Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet und die asymptotische Signifikanz angegeben. Normalskalierte Variablen wurden initial über den Levene-Test auf Varianzhomogenität geprüft. Bei gleicher Varianz wurde das Signifikanzniveau über den zweiseitigen Students t-Test ausgewertet. Zur Untersuchung des Zusammenhangs von Alter und allen untersuchten Mikrozirkulationsparametern wurde jeweils eine Rangkorrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Die Interpretation erfolgte nach Cohen (1988) [103]. Ein Korrelationskoeffizient ρ von 0,1 oder -0,1 galt hierbei als geringe / schwache Korrelation. 0,3 oder -0,3 zeigen eine mittlere / moderate Korrelation und ein Korrelationskoeffizient ρ von 0,5 oder -0,5 zeigten eine große/ starke Korrelation [103]. Zur Überprüfung des prädiktiven Wertes des Alters für die in der Korrelationsanalyse signifikant korrelierenden

Mikrozirkulationsparameter wurden diese mittels einfacher linearer Regression getestet. Auf Normalverteilung der Residuen wurde graphisch mittels Histogrammen und P-P-Diagrammen geprüft. Die Effektstärke f nach Cohen (1992) [104] wurde nach folgender Formel berechnet:

$$f = \sqrt{\frac{R^2}{1-R^2}} .$$

Hierbei wurde das korrigierte R^2 verwendet [104]. Die Interpretation erfolgte nach Cohen (1988) [103], wobei $f = .10$ einem schwachen Effekt entsprach, $f = .25$ einem mittleren Effekt und $f = .40$ einem starken Effekt. Anschließend wurde mit denselben Mikrozirkulationsparametern, wie in der einfachen linearen Regressionsanalyse, jeweils eine multiple lineare Regression durchgeführt. Als Prädiktoren fließen das Alter in Jahren, die Anzahl der erhobenen Komorbiditäten, das Geschlecht und der SOFA-Score zu Messzeitpunkt 1 in das Modell ein. Die Prädiktoren wurden so gewählt, um möglichst viel Varianz der abhängigen Variable durch die Prädiktoren aufklären zu können. Die Prädiktoren könnten vom inhaltlichen Aspekt alle einen Einfluss auf die Mikrozirkulation zeigen und sind möglichst unabhängig voneinander, um eine Multikollinearität zu verhindern. Auf Linearität wurde mithilfe von partiellen Regressionsdiagrammen geprüft. Auf das Vorhandensein relevanter Ausreißer wurden mit der Überprüfung der Cook-Distanzen untersucht. Zur Untersuchung der Unabhängigkeit der Residuen wurde die Durbin-Watson-Statistik berechnet. Auf Multikollinearität wurde mithilfe der Korrelation nach Pearson geprüft. Gleichheit und Normalverteilung der Residuen wurde graphisch geprüft. Es wurden alle geprüften Voraussetzungen einer multiplen linearen Regressionsanalyse erfüllt. Die Effektstärke f nach Cohen (1992) [104] wurde analog zur einfachen linearen Regressionsanalyse nach folgender Formel berechnet:

$$f = \sqrt{\frac{R^2}{1-R^2}} .$$

Hierbei wurde ebenfalls das korrigierte R^2 verwendet. Die Interpretation erfolgte analog zur einfachen linearen Regressionsanalyse nach Cohen (1988) [103], wobei $f = .10$ einem schwachen Effekt entsprach, $f = .25$ einem mittleren Effekt und $f = .40$ einem starken Effekt.

3 Ergebnisse

3.1 Gruppenvergleich

3.1.1 Allgemeine Charakteristika

Daten von insgesamt 77 Patientinnen und Patienten im Schock auf Intensivstation wurden in dieser Untersuchung ausgewertet. Der Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie erfolgte zwischen dem 21.02.2020 und dem 23.09.2021. Die Gesamtkohorte wurde anhand des Altersmedian in zwei Gruppen, <70 Jahre und ≥70 Jahre, unterteilt (siehe Methoden 2.6). Tabelle 3 gibt einen Überblick über die allgemeinen Charakteristika in der Gesamtkohorte und in den beiden Kohorten unterteilt nach Alter.

Tabelle 3: Allgemeine Charakteristika. Angabe in Anzahl und Prozent bzw. als Median und Interquartilsabstand; N = Anzahl.

Parameter	Gesamtkohorte	<70 Jahre	≥70 Jahre	p-Wert
Fallzahl [N (%)]	77 (100)	35 (45)	42 (55)	
Alter [Jahre] (Median (25. -75. Quartile))	70 (63 - 81)	62 (51 - 65)	80 (72 - 84)	p<0,001
Männliches Geschlecht [N (%)]	54 (70)	29 (83)	25 (60)	p=0,026
Hauptaufnahmegrund [N (%)]				
Herzstillstand/ Reanimation	34 (44)	19 (54)	15 (36)	p=0,079
Sepsis	17 (22)	7 (20)	10 (24)	p=0,688
Herzinsuffizienz/ Myokardinfarkt	12 (15)	2 (6)	10 (24)	p=0,029
Respirationsversagen	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Neurologisch	4 (5)	1 (3)	3 (7)	p=0,621
Postoperativ	1 (1)	1 (3)	0 (0)	p=0,263
Hämorrhagisch	9 (12)	5 (14)	4 (10)	p=0,517
Komorbiditäten: [N (%)]				
Herzinsuffizienz	13 (17)	5 (14)	8 (19)	p=0,579
Chronische Nierenerkrankung	17 (22)	5 (14)	12 (29)	p=0,132
Malignität	7 (9)	5 (14)	2 (5)	p=0,148
Diabetes mellitus	25 (33)	8 (23)	17 (41)	p=0,100
COPD	7 (9)	4 (11)	3 (7)	p=0,695
Leberzirrhose	9 (12)	3 (9)	6 (14)	p=0,499
Rauchanamnese	17 (22)	11 (31)	6 (14)	p=0,071
Arterielle Hypertonie	34 (44)	16 (46)	18 (43)	p=0,802
Anzahl der Komorbiditäten [N] (Median (25. -75. Quartile))	1 (1 - 2)	2 (1 - 3)	1 (1 - 2)	p=0,669

In der Gesamtkohorte lag der Altersmedian bei 70 (63 - 81) Jahren. Der Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten war männlich (70%). Der häufigste Aufnahmegrund für die Intensivstation war ein Herzstillstand oder eine Reanimation mit einem Anteil von 44%, gefolgt von der Sepsis mit 22%. Abbildung 7 gibt einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der Aufnahmegründe der Patientinnen und Patienten in der Gesamtkohorte. Neben den Hauptaufnahme Gründen wurden auch mikrozirkulationsrelevante vorbekannte Komorbiditäten untersucht. 44% der Patientinnen und Patienten hatten eine vorbekannte arterielle Hypertonie, was somit die häufigste untersuchte Komorbidität darstellte. Die zweithäufigste bekannte Komorbidität in der Gesamtkohorte war der Diabetes mellitus mit einem Anteil von 33% in der Gesamtkohorte (vgl. Tabelle 3). Abbildung 8 stellt die Häufigkeiten der untersuchten mikrozirkulationsrelevanten Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten dar.

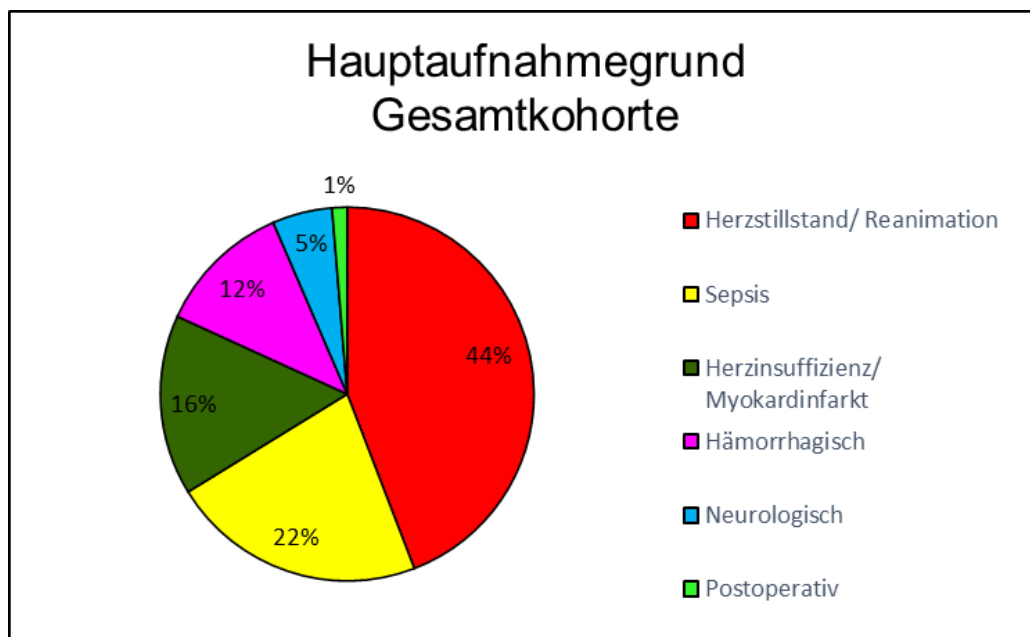


Abb. 7: Hauptaufnahmegrund Gesamtkohorte. Kreisdiagramm zur Darstellung der Anteile der Hauptaufnahme Gründe in der Gesamtkohorte angegeben in Prozent.

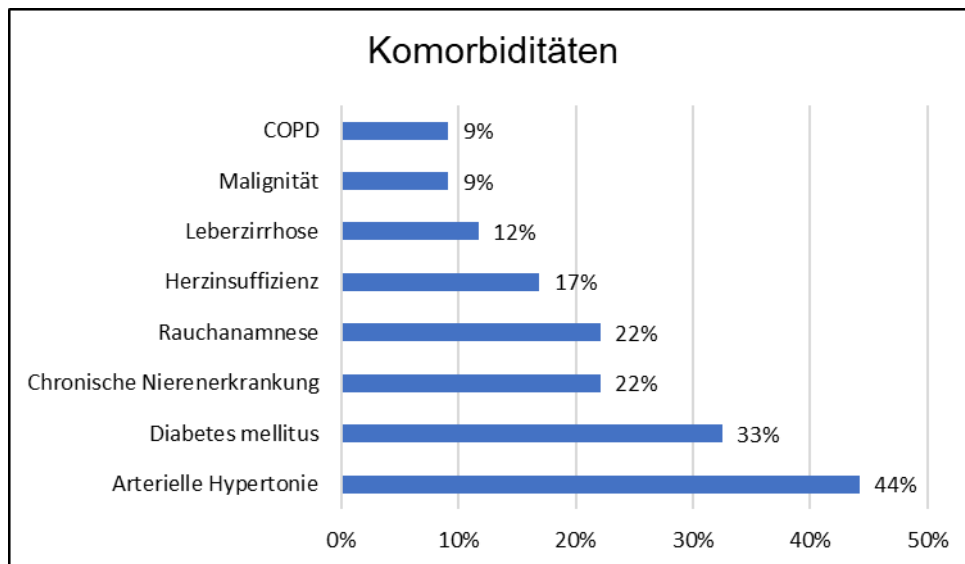


Abb. 8: Komorbiditäten. Darstellung zu dem Vorkommen der Komorbiditäten in der Gesamtkohorte dargestellt in Prozent bezogen auf die Gesamtkohorte.

35 der untersuchten Patientinnen und Patienten waren jünger als 70 Jahre und 42 der Patientinnen und -patienten waren mindestens 70 Jahre alt. So ergibt sich eine Zuordnung von 46% der Patientinnen und Patienten in die jüngere Kohorte und 55% in die ältere Kohorte. Der Altersmedian der jüngeren Kohorten lag bei 62 (51 - 65) Jahren. In der älteren Kohorte lag der Altersmedian bei 80 (72 - 84) Jahren (vgl. Tabelle 3). Die Geschlechterverteilung unterschied sich zwischen den beiden Alterskohorten. In der jüngeren Kohorte war der Anteil an Männern mit 83% größer als in der älteren Kohorte (60%). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung zwischen den Alterskohorten ($\chi^2(1) = 4,962$; $p = 0,026$; $\phi = 0,026$). Abbildung 9 stellt die Geschlechterverteilung in den Alterskohorten graphisch dar.

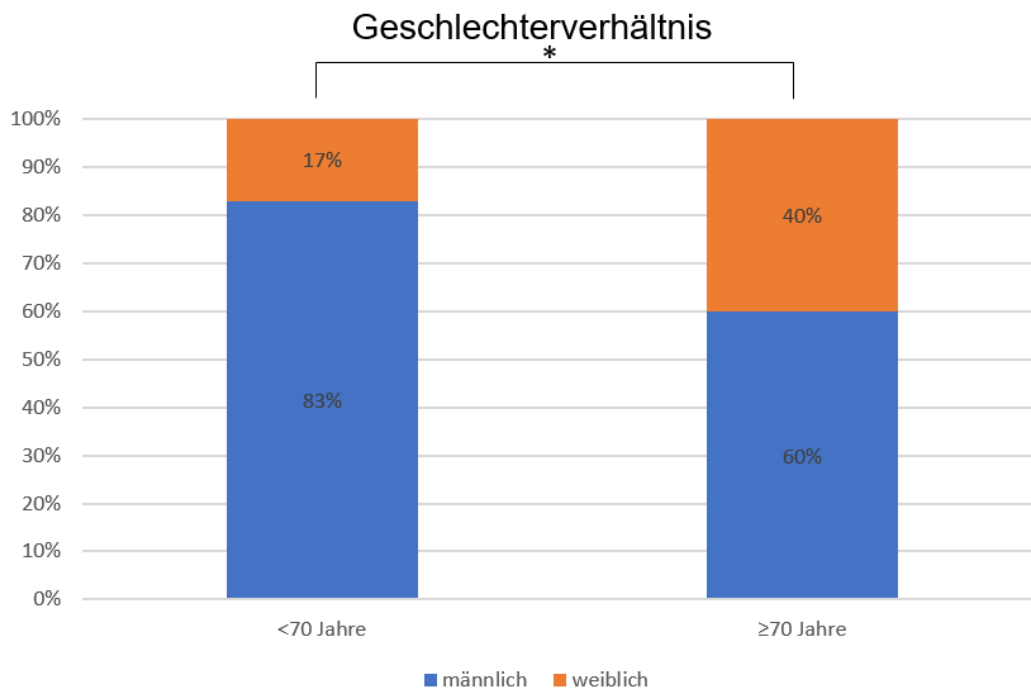


Abb. 9: Geschlechterverhältnis. Darstellung der Geschlechterverteilung in den beiden Alterskohorten dargestellt in Prozent, * = signifikanter Unterschied ($p=0,026$).

In der Analyse der Hauptaufnahmegründe für den Intensivstationsaufenthalt gab es nur bei der Häufigkeitsverteilung des Aufnahmegrundes „Herzinsuffizienz/ Myokardinfarkt“ einen statistisch signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich. In der jüngeren Kohorte wiesen 6% der Patientinnen und Patienten dies als Hauptaufnahmegrund auf, in der älteren Kohorte war der Anteil mit 24 % größer. Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Alterskohorte und Häufigkeit des Hauptaufnahmegrundes „Herzinsuffizienz/ Myokardinfarkt“ ($\chi^2(1) = 4,752$; $p = 0,029$; $\phi = 0,029$). In Abbildung 10 werden die Häufigkeiten der Hauptaufnahmegründe im Gruppenvergleich dargestellt. Bei den dokumentierten mikrozirkulationsrelevanten Komorbiditäten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich. Auch bei der Anzahl der erfassten Komorbiditäten wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt(vgl. Tabelle 3).

Somit zeigten sich bei den allgemeinen Charakteristiken der Patientinnen und Patienten im Gruppenvergleich nur signifikante Unterschiede in der

Geschlechterverteilung und in der Häufigkeit des Hauptaufnahmegrundes „Herzinsuffizienz/ Myokardinfarkt“.

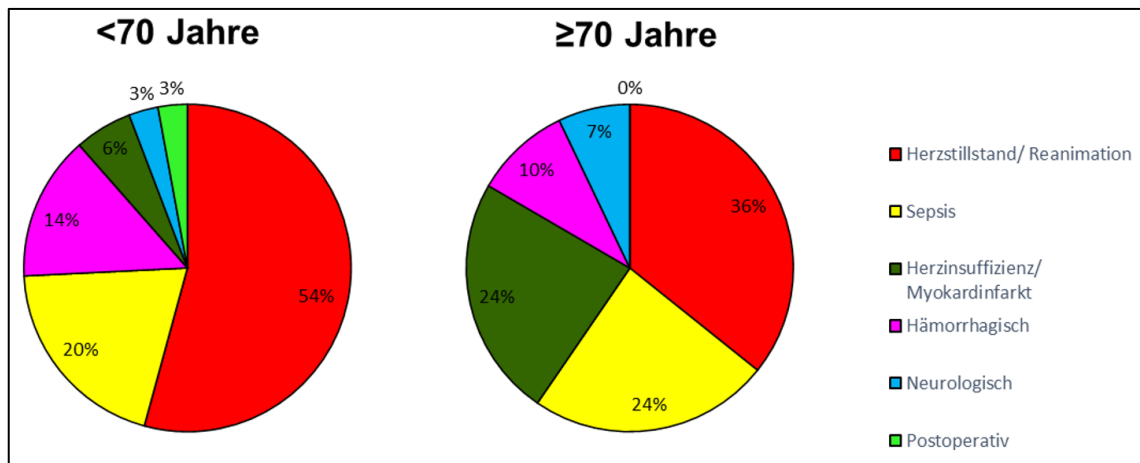


Abb. 10: Hauptaufnahmegrund im Altersgruppenvergleich. Kreisdigramm zur Darstellung der Anteile der Hauptaufnahmegründe nach Alterskohorte angegeben in Prozent.

3.1.2 Scores

Der mediane SOFA-Score lag bei Messzeitpunkt 1 in der Gesamtkohorte bei 8 (6 - 11) Punkten. Der Median des maximalen SOFA-Scores auf Intensivstation lag bei 10 (8 – 12) Punkten. Zu beiden untersuchten Zeitpunkten beziehungsweise Zeitintervallen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied der SOFA-Score-Werte im Gruppenvergleich. Der Mittelwert des SAPS II zu Messzeitpunkt 1 lag bei $41,1 \pm 10,8$. Im Gruppenvergleich zeigte sich hier ein statistisch signifikanter Unterschied. Die jüngere Kohorte hatte bei Messzeitpunkt 1 einen mittleren SAPS II von $36,9 \pm 11,1$ Punkten, die ältere Kohorte einen höheren mittleren SAPS II von $44,7 \pm 9,3$ ($p=0,001$). Der maximale SAPS II auf Intensivstation lag in der Gesamtkohorte im Mittel bei $46,3 \pm 11,6$ Punkten. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich. Somit konnte bei den untersuchten Scores nur bei dem SAPS II zu Messzeitpunkt 1 ein Unterschied zwischen den Alterskohorten festgestellt werden. Abbildungen 11 bis 14 zeigen die Score-Werte im Gruppenvergleich.

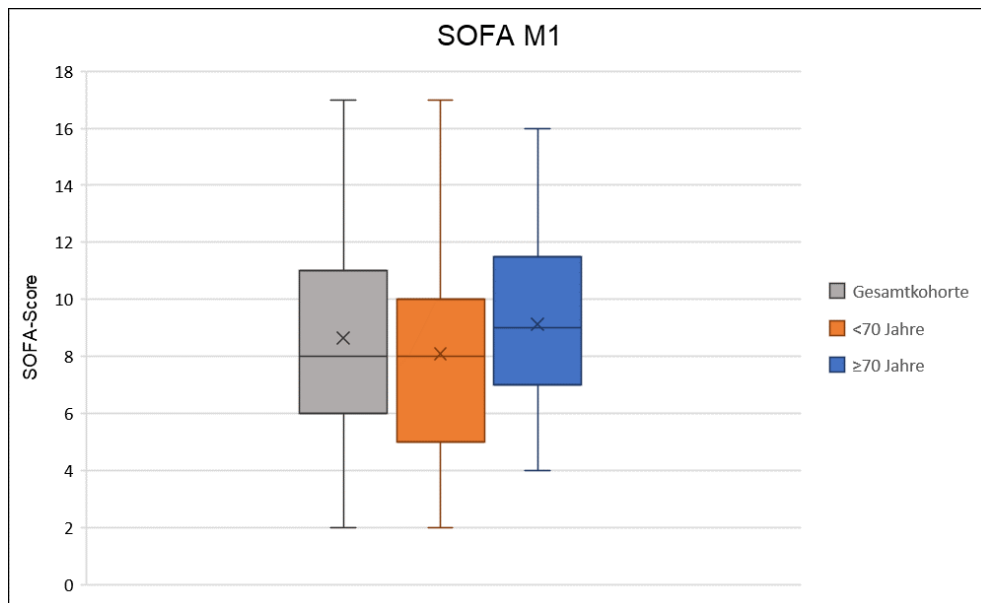


Abb. 11: SOFA M1 im Gruppenvergleich. *Boxplots* zur Darstellung des SOFA-Scores zu M1 in der Gesamtkohorte und jeweils für die einzelnen Alterskohorten, Darstellung des Medians, unterstes und oberstes Quartil, Tukey-Whisker, Ausreißer und Mittelwert, X = Mittelwert, M1 = Messzeitpunkt 1.

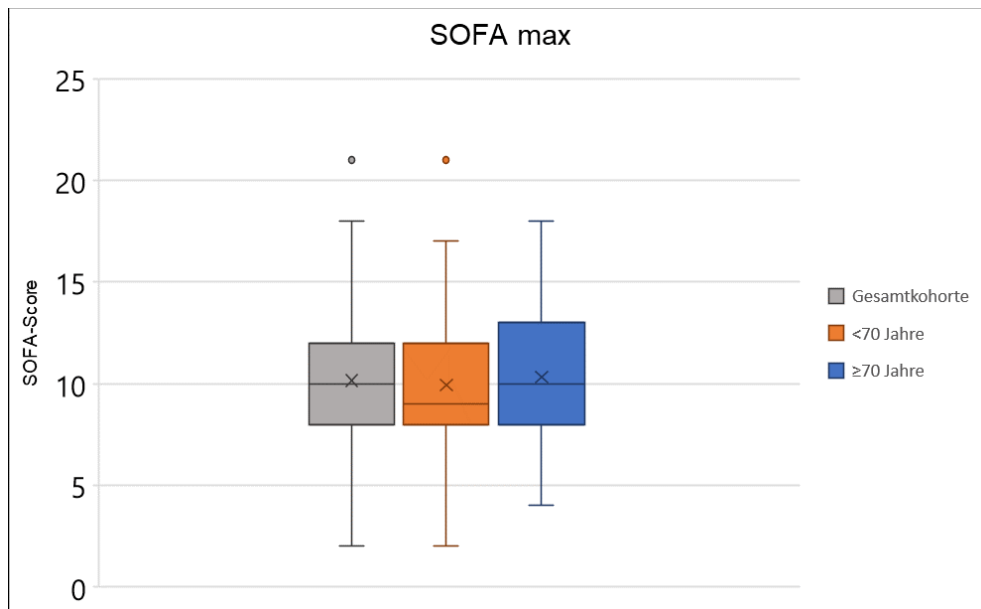


Abb. 12: SOFA max im Gruppenvergleich. *Boxplots* zur Darstellung des maximalen SOFA-Scores auf Intensivstation in der Gesamtkohorte und jeweils für die einzelnen Alterskohorten, Darstellung des Medians, unterstes und oberstes Quartil, Tukey-Whisker, Ausreißer und Mittelwert, X = Mittelwert.

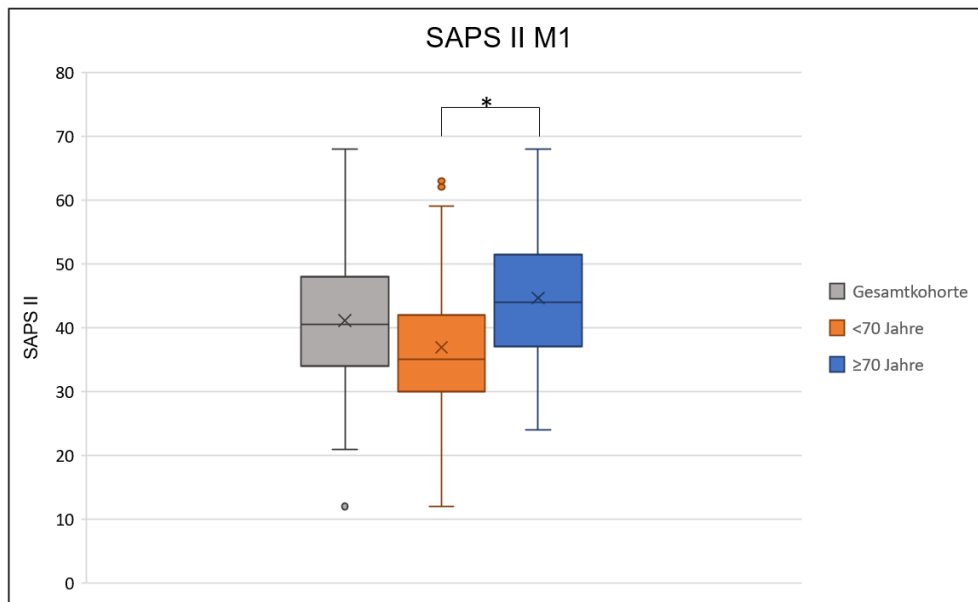


Abb. 13: SAPS II M1 im Gruppenvergleich. *Boxplots* zur Darstellung des SAPS II zu M1 in der Gesamtkohorte und jeweils für die einzelnen Alterskohorten, Darstellung des Medians, unterstes und oberstes Quartil, Tukey-Whisker, Ausreißer und Mittelwert, X = Mittelwert, M1 = Messzeitpunkt 1, * = signifikanter Mittelwertunterschied ($p=0,001$).

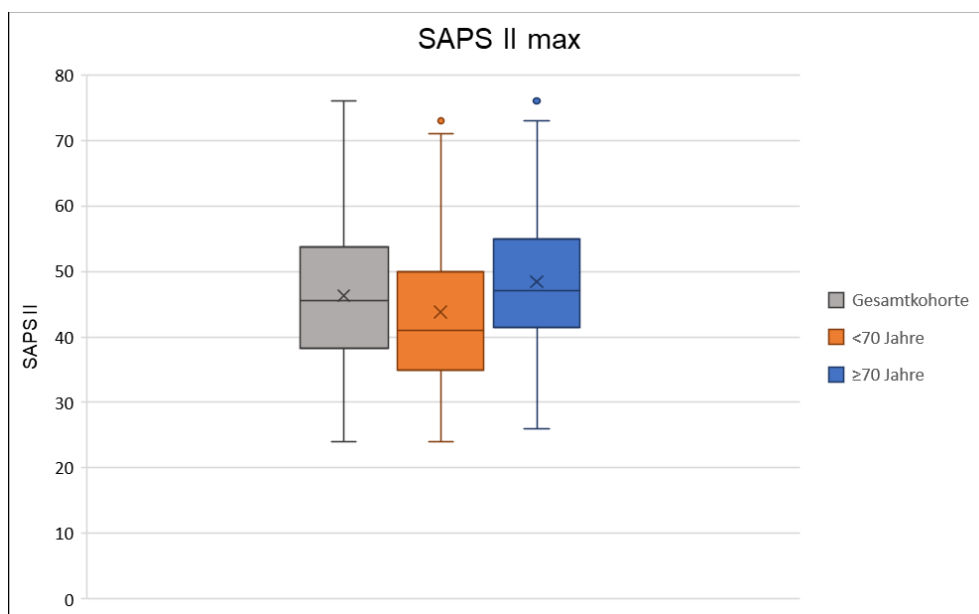


Abb. 14: SAPS II max im Gruppenvergleich. *Boxplots* zur Darstellung des maximalen SAPS II auf Intensivstation in der Gesamtkohorte und jeweils für die einzelnen Alterskohorten, Darstellung des Medians, unterstes und oberstes Quartil, Tukey-Whisker, Ausreißer und Mittelwert, X = Mittelwert.

3.1.3 Hämodynamik

Zu beiden Messzeitpunkten wurden Vitalparameter dokumentiert, welche im Folgenden dargestellt werden. Tabelle 4 stellt die hämodynamischen Parameter zum Messzeitpunkt 1 zusammen.

Tabelle 4: Hämodynamik zu Messzeitpunkt 1. Angabe als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung bzw. Median und Interquartilsabstand; RR = Blutdruck, syst. = systolisch, diast. = diastolisch, MAP = mittlerer arterieller Druck.

Parameter	Gesamtkohorte	<70 Jahre	≥ 70 Jahre	p-Wert
HF [min ⁻¹] (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung)	86 $\pm$ 23	90 $\pm$ 24	83 $\pm$ 22	p=0,243
RR-syst. [mmHg] (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung)	112 $\pm$ 21	110 $\pm$ 21	113 $\pm$ 20	p=0,424
RR-diast. [mmHg] (Median (25. - 75. Quartile))	55 (50 - 62)	58 (52 - 65)	55 (48 - 61)	p=0,052
RR-MAP [mmHg] (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung)	74 $\pm$ 12	75 $\pm$ 13	73 $\pm$ 12	p=0,556

Die mittlere Herzfrequenz lag in der Gesamtkohorte bei Messzeitpunkt 1 bei 86 $\pm$ 23 min⁻¹. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich für die mittlere Herzfrequenz, wie auch für die Blutdruckparameter zu Messzeitpunkt 1. Der systolische Blutdruck lag im Mittel für die Gesamtkohorte bei 112 $\pm$ 21 mmHg. Der mediane diastolische Blutdruck zu diesem Zeitpunkt lag bei 55 (50 - 62) mmHg. Der Mittelwert des mittleren arteriellen Drucks lag in der Gesamtkohorte hierbei bei 74 $\pm$ 12 mmHg (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 5 stellt analog die Parameter zur Messzeitpunkt 2 zusammen.

Tabelle 5: Hämodynamik zu Messzeitpunkt 2. Angabe als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung bzw. Median und Interquartilsabstand; RR = Blutdruck, syst. = systolisch, diast. = diastolisch, MAP = mittlerer arterieller Druck.

Parameter	Gesamtkohorte	<70 Jahre	≥ 70 Jahre	p-Wert
HF [min ⁻¹] (Median (25. - 75. Quartile))	80 (68 - 90)	84 (58 - 93)	80 (69 - 87)	p=0,324
RR-syst. [mmHg] ((Median (25. - 75. Quartile))	112 (104 - 127)	110 (104 - 120)	120 (100 - 135)	p=0,235
RR-diast. [mmHg] (Median (25. - 75. Quartile))	55 (45 - 62)	59 (52 - 62)	50 (42 - 60)	p=0,020
RR-MAP [mmHg] (Median (25. - 75. Quartile))	73 (66 - 81)	77 (67 - 82)	72 (61 - 77)	p=0,232

Zu Messzeitpunkt 2 lag der Median der Herzfrequenz bei 80 (68 - 90) Schlägen pro Minute. Auch hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich. Der mediane systolische Blutdruck bei Messzeitpunkt 2 lag bei 112 (104 - 127) mmHg, wobei sich wie zum Messzeitpunkt 1 kein Unterschied im Gruppenvergleich zeigen ließ. Der diastolische Blutdruck lag hier im Median bei 55 (45 - 62) mmHg. In der jüngeren Kohorte lag dieser bei 59 (52 - 62) mmHg, wohingegen in der älteren Kohorte der Median niedriger bei 50 (42 - 60) mmHg lag. Im Mann-Whitney-U-Test ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied des diastolischen Blutdrucks zwischen den Alterskohorten (p=0,02). Der Median des mittleren arteriellen Drucks lag zum zweiten Messzeitpunkt bei 73 (66 - 81) mmHg. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich.

Somit zeigte sich bei den Parametern zur Hämodynamik nur beim diastolischen Blutdruck zu Messzeitpunkt 2 ein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich.

3.1.4 Verweildauer & Mortalität

Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse zur Mortalität und Verweildauer auf Intensivstation und während des gesamten Krankenhausaufenthaltes.

Tabelle 6: Verweildauer & Mortalität. Angabe in Anzahl und Prozent bzw. als Median und Interquartilsabstand; N = Anzahl, d = Tage.

Parameter	Gesamtkohorte	<70 Jahre	≥70 Jahre	p-Wert
Tod auf Intensivstation [N (%)]	34 (44)	15 (43)	19 (45)	p=0,834
Tod im Krankenhaus [N (%)]	37 (48)	16 (46)	21 (50)	p=0,708
Verweildauer Intensivstation [d] (Median (25. - 75. Quartile))	7 (3 - 15)	8 (3 - 18)	6 (2 - 14)	p=0,341
Verweildauer Krankenhaus [d] (Median (25. - 75. Quartile))	12 (6 - 30)	12 (8 - 30)	13 (3 - 32)	p=0,694

37 der insgesamt 77 Patientinnen und Patienten sind im untersuchten Krankenhausaufenthalt verstorben, was einen Anteil von 48% ergibt. 34 dieser Patientinnen und Patienten verstarben bereits während des Intensivaufenthaltes. Zwischen den Alterskohorten gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Mortalität (vgl. Tabelle 6).

Die mediane Verweildauer auf Intensivstation in der Gesamtkohorte lag bei 7 (3 - 15) Tagen. Die mediane Verweildauer ab Aufnahme auf die Intensivstation bis zum Verlassen des Krankenhauses lag bei 12 (6 - 30) Tagen. Bei beiden Angaben zur Verweildauer gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich (vgl. Tabelle 6).

3.1.5 Indirekte Einschätzung der Mikrozirkulation

Der Median der maximalen Laktatkonzentration innerhalb der ersten 24 Stunden auf Intensivstation lag in der Gesamtkohorte bei 4,9 (2,9 – 9,65) mmol/l. Es gab hierbei keinen signifikanten Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen. 62% der Patientinnen und Patienten wiesen zu Messzeitpunkt 1 „*Mottling*“ auf, also ein *Mottling score* von einem Punkt oder mehr. Bei Messzeitpunkt 2 wiesen 42% der untersuchten Patientinnen und Patienten „*Mottling*“ auf. Zu Messzeitpunkt 1 lag der mediane *Mottling score* bei 1 (0 - 2) und die mediane

Capillary refill time bei 4 (3 – 5) Sekunden. Bei Messzeitpunkt 2 lag der mediane *Mottling score* bei 0 (0 - 1) und die mediane *Capillary refill time* bei 3 (2 - 4) Sekunden. Zwischen den Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Es zeigte sich also bei keinem der untersuchten Parameter zur indirekten Einschätzung der Mikrozirkulation ein signifikanter Unterschied zwischen den jüngeren und älteren Patientinnen und Patienten.

Abbildungen 15-19 stellen diese Ergebnisse graphisch dar.

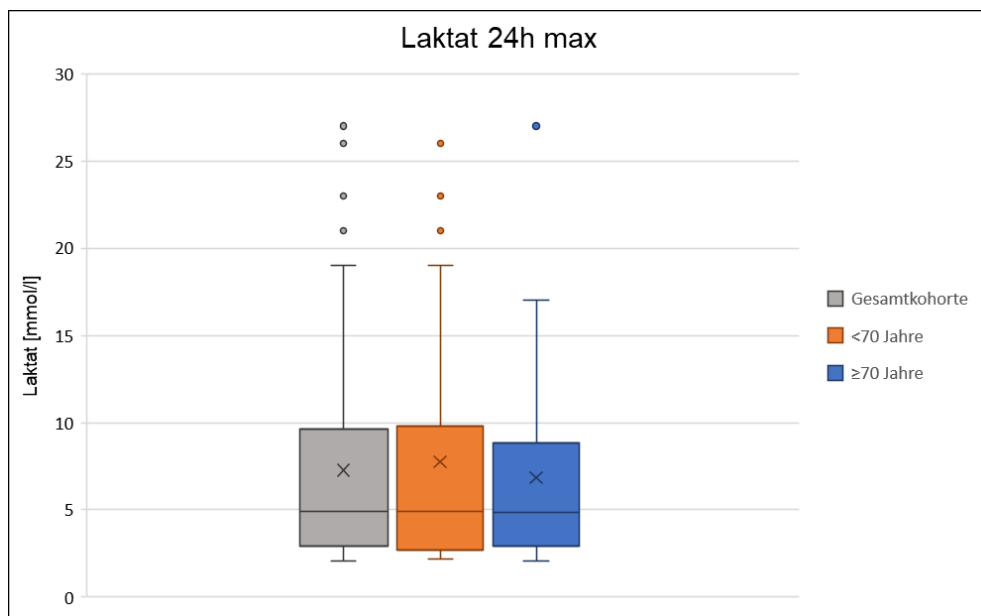


Abb. 15: Laktat 24h max im Gruppenvergleich. *Boxplots* zur Darstellung der maximalen Laktat-Konzentration innerhalb der ersten 24h auf Intensivstation in der Gesamtkohorte und jeweils für die einzelnen Alterskohorten, Darstellung des Medians, unterstes und oberstes Quartil, Tukey-Whisker, Ausreißer und Mittelwert, X = Mittelwert, h = Stunden.

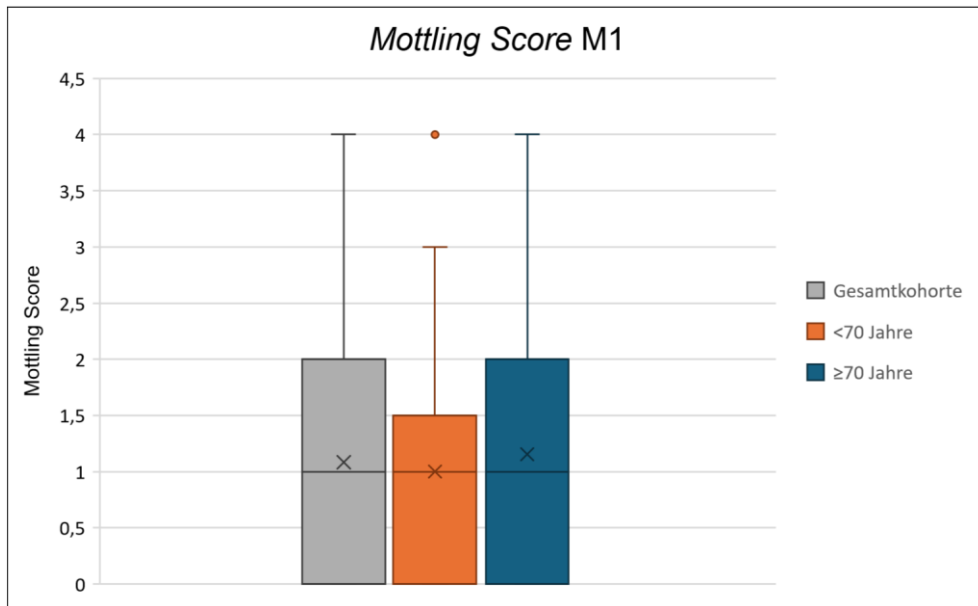


Abb. 16: Mottling score Messzeitpunkt 1 im Gruppenvergleich. Boxplots zur Darstellung des Mottling score zu Messzeitpunkt 1 in der Gesamtkohorte und jeweils für die einzelnen Alterskohorten, Darstellung des Medians, unterstes und oberstes Quartil, Tukey-Whisker, Ausreißer und Mittelwert, X = Mittelwert, M1 = Messzeitpunkt 1.

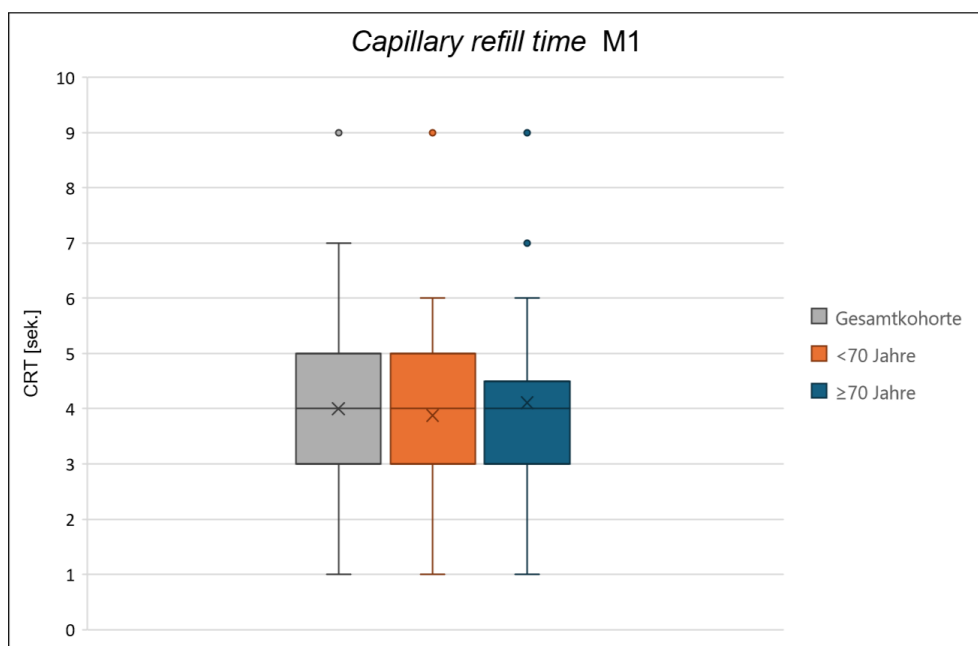


Abb. 17: Capillary refill time Messzeitpunkt 1 im Gruppenvergleich. Boxplots zur Darstellung der Capillary refill time zu Messzeitpunkt 1 in der Gesamtkohorte und jeweils für die einzelnen Alterskohorten, Darstellung des Medians, unterstes und oberstes Quartil, Tukey-Whisker, Ausreißer und Mittelwert, X = Mittelwert, M1 = Messzeitpunkt 1.

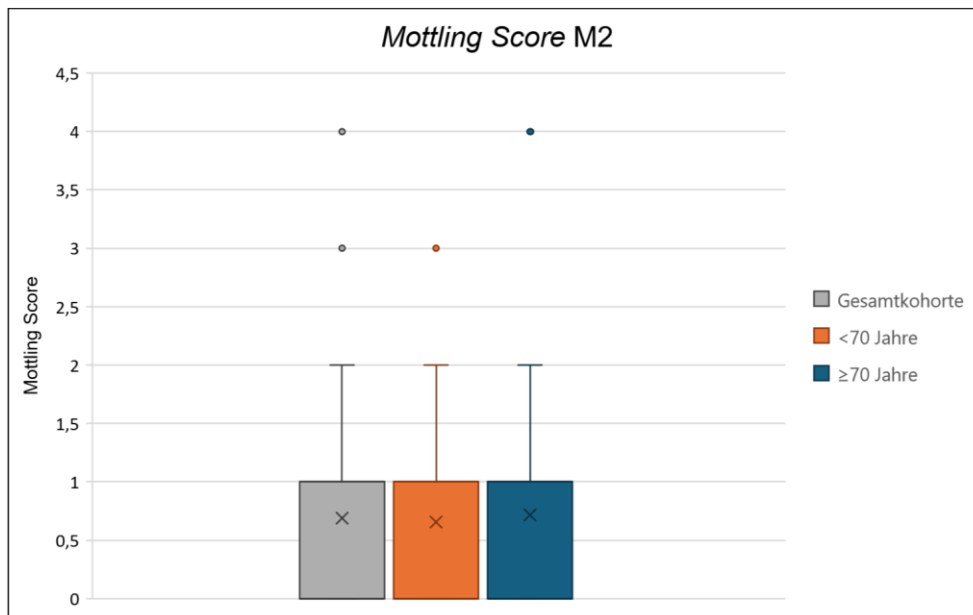


Abb. 18: Mottling score Messzeitpunkt 2 im Gruppenvergleich. Boxplots zur Darstellung des Mottling score zu Messzeitpunkt 2 in der Gesamtkohorte und jeweils für die einzelnen Alterskohorten, Darstellung des Medians, unterstes und oberstes Quartil, Tukey-Whisker, Ausreißer und Mittelwert, X = Mittelwert, M2 = Messzeitpunkt 2.

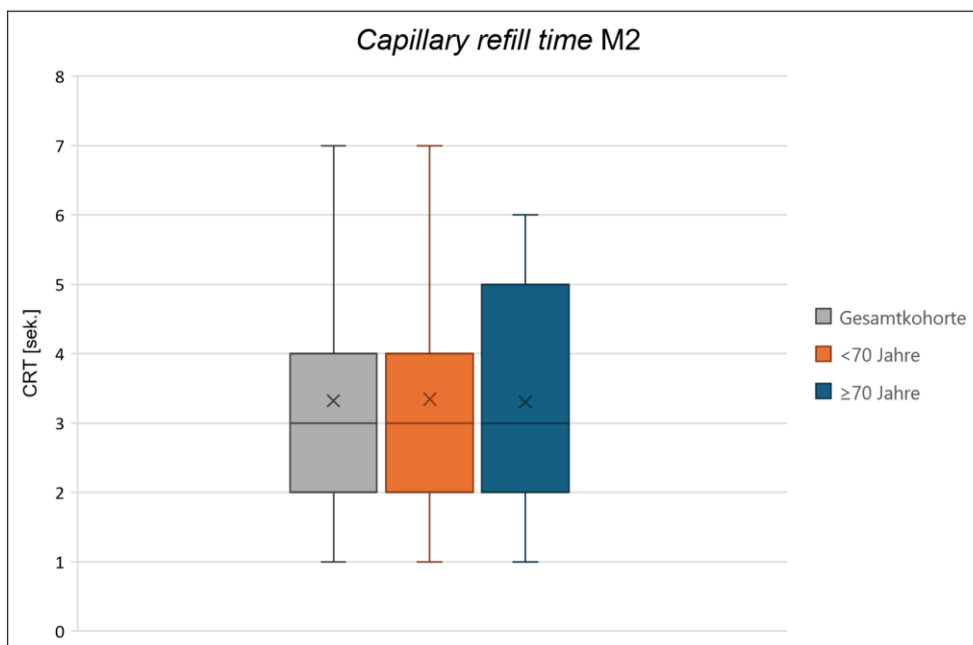


Abb. 19: Capillary refill time M2 im Gruppenvergleich. Boxplots zur Darstellung der Capillary refill time zu Messzeitpunkt 2 in der Gesamtkohorte und jeweils für die einzelnen Alterskohorten, Darstellung des Medians, unterstes und oberstes Quartil, Tukey-Whisker, Ausreißer und Mittelwert, X = Mittelwert, M2 = Messzeitpunkt 2.

3.1.6 Sublinguale Mikrozirkulationsmesswerte

Tabelle 7 stellt die Ergebnisse der sublingual gemessenen Mikrozirkulationswerte zu Messzeitpunkt 1 für alle Patientinnen und Patienten, unterteilt nach den Alterskohorten, dar.

Tabelle 7: sublinguale Mikrozirkulationswerte zu Messzeitpunkt 1. Angabe als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung bzw. Median und Interquartilsabstand; PPV = *Proportion of perfused vessels*, PPV *small* = *Proportion of perfused small vessels*, MFI = *Microvascular flow index*, MFI *small*= *microvascular flow index small*.

Parameter	Gesamtkohorte	<70 Jahre	≥ 70 Jahre	p-Wert
DeBacker Density [mm^{-1}] (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung)	10,705 $\pm$ 1,958	10,005 $\pm$ 1,81	11,258 $\pm$ 1,914	p=0,008
DeBacker Density small [mm^{-1}] (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung)	4,867 $\pm$ 2,166	4,837 $\pm$ 1,978	4,891 $\pm$ 2,33	p=0,918
Perfused DeBackerDensity [mm^{-1}] (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung)	9,803 $\pm$ 2,136	9,156 $\pm$ 1,96	10,314 $\pm$ 2,155	p=0,025
Perfused DeBackerDensity small [mm^{-1}] (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung)	4,084 $\pm$ 1,852	4,102 $\pm$ 1,661	4,07 $\pm$ 2,012	p=0,946
PPV [%] (Median (25. - 75. Quartile))	92,349 (88,236 - 95,340)	92,63 (87,08 - 95,18)	92,258 (88,776 - 95,563)	p=0,921
PPV small [%] (Median (25. - 75. Quartile))	86,325 (80,127 - 92,463)	86,155 (79,98 - 92,95)	86,325 (80,144 - 92,545)	p=0,795
MFI (Median (25. - 75. Quartile))	2,250 (1,875 - 2,625)	2,25 (1,922 - 2,75)	2,219 (1,875 - 2,516)	p=0,577
MFI small (Median (25. - 75. Quartile))	2,156 (1,672 - 2,438)	2,25 (1,859 - 2,484)	2,125 (1,615 - 2,422)	p=0,457

Der Mittelwert der *DeBackerDensity* lag in der Gesamtkohorte bei Messzeitpunkt 1 bei $10,71 \pm 1,96 \text{ mm}^{-1}$. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte zwischen den beiden Alterskohorten (p=0,008). Hierbei lag der Mittelwert der *DeBackerDensity* in der jüngeren Kohorte bei $10,01 \pm 1,81 \text{ mm}^{-1}$ und in der älteren Kohorte höher mit $11,26 \pm 1,91 \text{ mm}^{-1}$. Die mittlere *Perfused DeBackerDensity* zu Messzeitpunkt 1 lag bei $9,8 \pm 2,14 \text{ mm}^{-1}$. Auch hier zeigte sich im Mittelwertvergleich ein signifikanter Unterschied. Die jüngere Kohorte

hatte eine mittlere *Perfused DeBackerDensity* von $9,16 \pm 1,96 \text{ mm}^{-1}$, die der älteren Kohorte waren mit $10,31 \pm 2,16 \text{ mm}^{-1}$ höher ($p=0,025$). Somit waren sowohl die *DeBackerDensity* als auch die *Perfused DeBackerDensity* in der älteren Kohorte im Mittel signifikant höher als in der Vergleichsgruppe. Zu Messzeitpunkt 1 lag die mittlere *DeBacker Density small* in der Gesamtkohorte bei $4,87 \pm 2,17 \text{ mm}^{-1}$ und die mittlere *Perfused DeBackerDensity small* bei $4,08 \pm 1,85 \text{ mm}^{-1}$, wobei es jeweils keinen signifikanten Mittelwertunterschied im Gruppenvergleich gab. Der Median der PPV bzw. PPV *small* lag zum Messzeitpunkt 1 in der Gesamtkohorte bei 92,35 (88,24 - 95,34) % bzw. 86,33 (80,13 – 92,46) %. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Alterskohorten. Der Median des MFI lag bei Messzeitpunkt 1 bei 2,25 (1,88 – 2,63). Der Median des MFI *small* ist bei Messzeitpunkt 1 mit 2,16 (1,67 – 2,44) anzugeben. Beide Werte wiesen zu Messzeitpunkt 2 keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen auf.

Es zeigt sich also zu Messzeitpunkt 1 bei den sublingual gemessenen Mikrozirkulationsparametern nur bei der *DeBackerDensity* und der *Perfused DeBackerDensity* statistisch signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich.

Die Abbildungen 20 und 21 zeigen die signifikanten Ergebnisse graphisch.

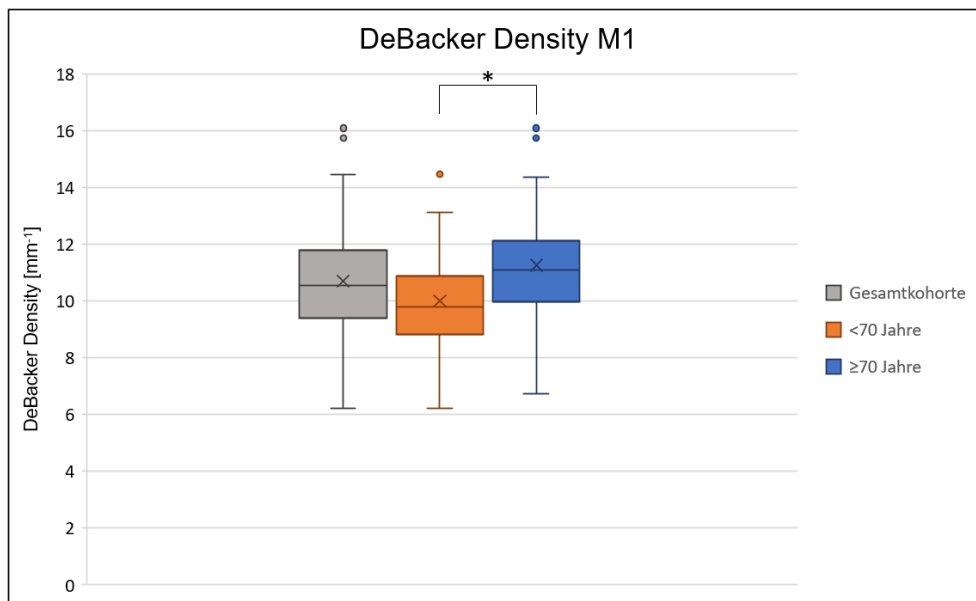


Abb. 20: DeBacker Density Messzeitpunkt 1. Boxplots zur Darstellung der *DeBacker Density* zu M1 in der Gesamtkohorte und jeweils für die einzelnen Alterskohorten, Darstellung des Medians, unterstes und oberstes Quartil, Tukey-Whisker, Ausreißer und Mittelwert, X = Mittelwert, M1 = Messzeitpunkt 1, * = signifikanter Mittelwertunterschied ($p=0,008$).

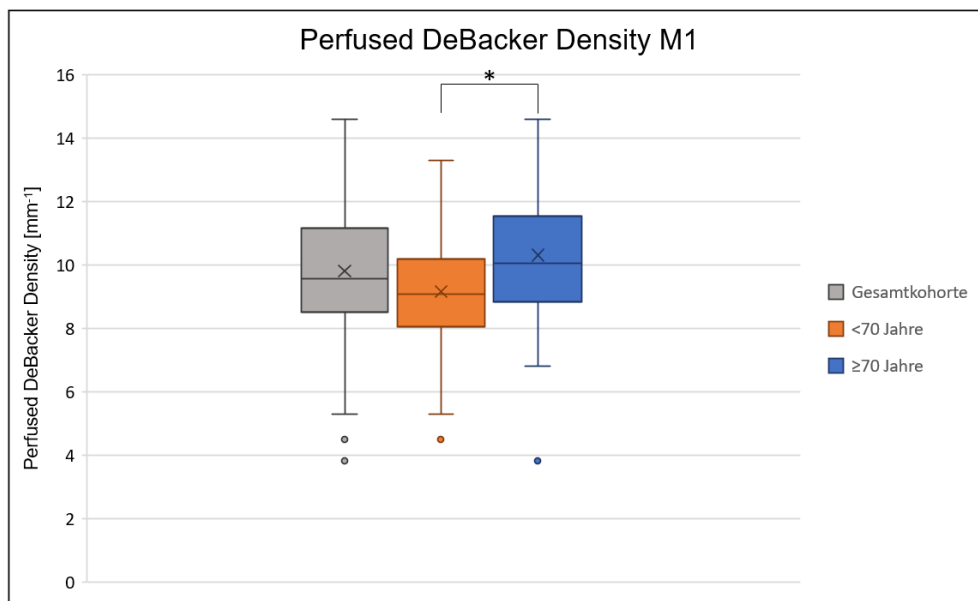


Abb. 21: Perfused DeBacker Density Messzeitpunkt 1. Boxplots zur Darstellung der *Perfused DeBacker Density* zu M1 in der Gesamtkohorte und jeweils für die einzelnen Alterskohorten, Darstellung des Medians, unterstes und oberstes Quartil, Tukey-Whisker, Ausreißer und Mittelwert, X = Mittelwert, M1 = Messzeitpunkt 1, * = signifikanter Mittelwertunterschied ($p=0,025$).

Tabelle 8 zeigt analog zu Messzeitpunkt 1 die sublingual gemessenen Mikrozirkulationsparameter zum Messzeitpunkt 2. Die mittlere *DeBackerDensity* lag in der Gesamtkohorte bei Messzeitpunkt 2 bei $10,74 \pm 2,45 \text{ mm}^{-1}$. Der Mittelwert der *Perfused DeBackerDensity* zu Messzeitpunkt 2 lag bei $9,89 \pm 1,83 \text{ mm}^{-1}$. Zu Messzeitpunkt 2 lag die mittlere *DeBacker Density small* in der Gesamtkohorte bei $5,05 \pm 2,05 \text{ mm}^{-1}$ und die mittlere *Perfused DeBackerDensity small* bei $4,36 \pm 1,73 \text{ mm}^{-1}$. Der Median der PPV bzw. PPV *small* lag zum Messzeitpunkt 2 in der Gesamtkohorte bei 93,35 (88,65 – 95,98) % bzw. 88,71 (81,27 – 94,68) %. Der mediane Zahlenwert des MFI bei Messzeitpunkt 2 ist mit 2,5 (2,11 – 2,75) und der des MFI *small* ist bei Messzeitpunkt 2 mit 2,31 (2,0 – 2,75) anzugeben. Alle hier untersuchten sublingual gemessenen Mikrozirkulationsparameter zu Messzeitpunkt 2 zeigten keine signifikanten Unterschiede im Mittelwertvergleich.

Tabelle 8: sublinguale Mikrozirkulationswerte zu Messzeitpunkt 2. Angabe als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung bzw. Median und Interquartilsabstand; PPV = Proportion of perfused vessels, PPV small = Proportion of perfused small vessels, MFI = Microvascular flow index, MFI small= Small microvascular flow index.

Parameter	Gesamtkohorte	<70 Jahre	≥ 70 Jahre	p-Wert
DeBackerDensity [mm-1] (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung)	10,736 $\pm$ 2,445	10,455 $\pm$ 1,708	11,028 $\pm$ 1,725	p=0,221
DeBacker Density small [mm-1] (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung)	5,054 $\pm$ 2,053	4,922 $\pm$ 4,438	5,191 $\pm$ 2,32	p=0,632
Perfused DeBacker Density [mm-1] (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung)	9,885 $\pm$ 1,827	9,736 $\pm$ 1,794	10,04 $\pm$ 1,883	p=0,543
Perfused DeBacker Density small [mm-1] (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung)	4,36 $\pm$ 1,73	4,367 $\pm$ 1,6	4,353 $\pm$ 1,887	p=0,976
PPV [%] (Median (25. - 75. Quartile))	93,351 (88,647 – 95,984)	94,071 (91,559 – 96,075)	91,455 (87,193 – 95,556)	p=0,795
PPV small [%] (Median (25. - 75. Quartile))	88,710 (81,270 – 94,683)	91,725 (86,752 – 95,689)	87,863 (80,003 – 93,274)	p=0,178
MFI (Median (25. - 75. Quartile))	2,5 (2,110 – 2,750)	2,438 (2,125 – 2,672)	2,594 (2,0 – 2,828)	p=0,629
MFI small (Median (25. - 75. Quartile))	2,313 (2,0 – 2,750)	2,219 (2,016 – 2,656)	2,375 (1,958 – 2,813)	p=0,629

3.2 Zusammenhang von Alter und Mikrozirkulation

Die Ergebnisse der Rangkorrelationsanalyse nach Spearman sind in den Tabellen 9-11 dargestellt.

Tabelle 9: Zusammenfassung der Rangkorrelationsanalyse nach Spearman der indirekten Einschätzung der Mikrozirkulation und des Alters. ρ = Rangkorrelationskoeffizient, Laktat max 24h = höchste Laktatkonzentration innerhalb der ersten 24 Stunden auf Intensivstation.

Parameter	ρ	p-Wert
Laktat max. 24h	0,082	p=0,478
<i>Mottling score</i> Messzeitpunkt 1	0,129	p=0,281
<i>Cappillary refill time</i> Messzeitpunkt 2	0,029	p=0,813
<i>Mottling score</i> Messzeitpunkt 2	0,145	p=0,264
<i>Cappillary refill time</i> Messzeitpunkt 2	-0,019	p=0,885

Zwischen den Parametern der indirekten Einschätzung der Mikrozirkulation und dem Alter der Patientinnen und Patienten gab es nach Spearman keine signifikante Korrelation (vgl. Tabelle 9).

Tabelle 10: Zusammenfassung der Rangkorrelationsanalyse nach Spearman der sublingualen Mikrozirkulationsparameter zu Messzeitpunkt 1 und des Alters. ρ = Rangkorrelationskoeffizient.

Parameter	ρ	p-Wert
<i>DeBacker Density</i>	0,426	p<0,001
<i>DeBacker Density small</i>	0,051	p=0,678
<i>Perfused DeBacker Density</i>	0,395	p=0,001
<i>Perfused DeBacker Density small</i>	0,050	p=0,685
<i>Proportion of perfused vessels</i>	0,073	p=0,555
<i>Proportion of perfused small vessels</i>	0,090	p=0,464
<i>Microvascular flow index</i>	-0,074	p=0,542
<i>Microvascular flow index small</i>	-0,115	p=0,342

Das Alter der Patientinnen und Patienten und die *DeBacker Density* zu Messzeitpunkt 1 korrelierten nach Spearman signifikant ($\rho=0,426$, $N=68$, $p<0,001$). Hierbei handelt es sich nach Cohen (1992) [104] um einen mittelstarken Effekt. Auch die *Perfused DeBacker Density* zu Messzeitpunkt 1 korrelierte signifikant mit dem Alter ($\rho=0,395$, $N=68$, $p=0,001$). Auch dies ist nach Cohen (1992) [104] ein mittelstarker Effekt. Abbildungen 22 und 23 stellen dies graphisch dar.

Die restlichen sublingualen Mikrozirkulationsparameter zur Messzeitpunkt 1 zeigten keine signifikante Korrelation nach Spearman (vgl. Tabelle 10).

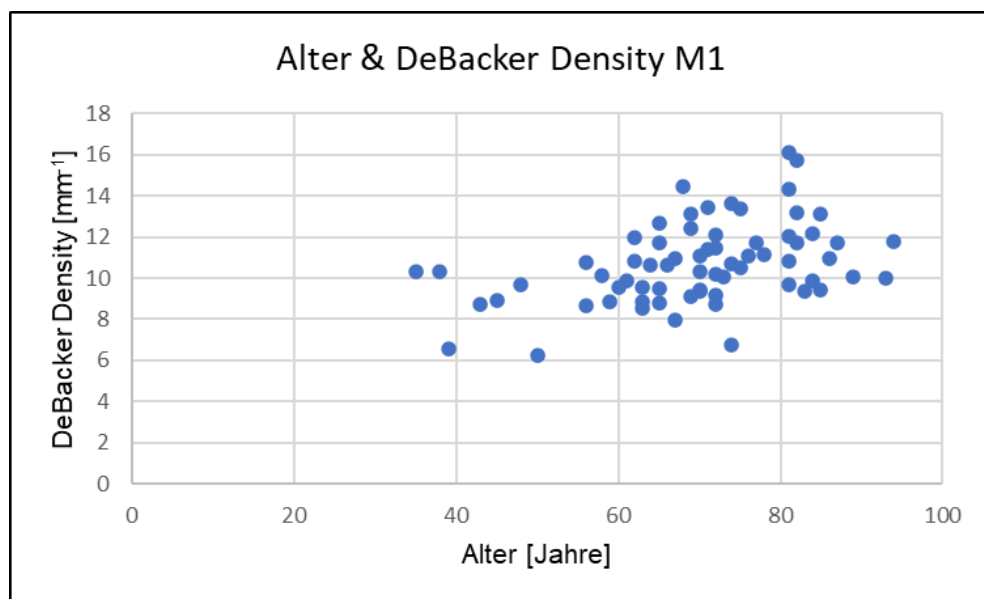


Abb. 22: Punktdiagramm Alter & *DeBacker Density* M1. Punktdiagramm zur Darstellung der Korrelation von Alter und *DeBacker Density* zu M1 ($\rho=0,426$, $N=68$, $p<0,001$), M1 = Messzeitpunkt 1.

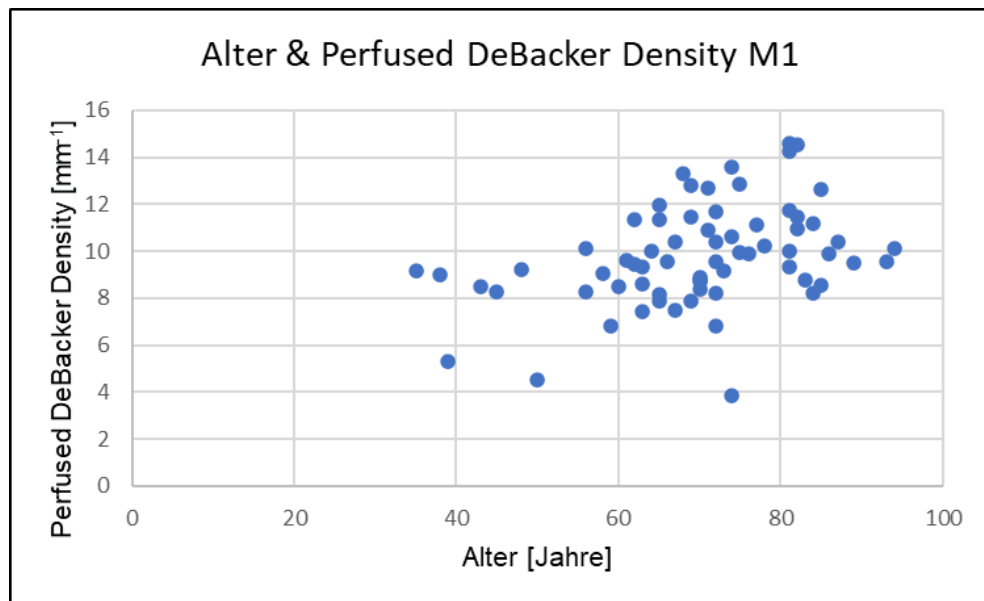


Abbildung 23: Punktdiagramm Alter & Perfused DeBacker Density M1. Punktdiagramm zur Darstellung der Korrelation von Alter und Perfused DeBacker Density zu M1, ($\rho=0,395$, $N=68$, $p=0,001$), M1 = Messzeitpunkt 1.

Zu Messzeitpunkt 2 zeigte keiner der sublingualen Mikrozirkulationsparameter eine signifikante Korrelation nach Spearman mit dem Alter (vgl. Tabelle 11).

Tabelle 11: Zusammenfassung der Rangkorrelationsanalyse nach Spearman der sublingualen Mikrozirkulationsparameter zu Messzeitpunkt 2 und des Alters. ρ = Rangkorrelationskoeffizient.

Parameter	ρ	p-Wert
<i>DeBackerDensity</i>	0,055	p=0,688
<i>DeBacker Density small</i>	0,110	p=0,424
<i>Perfused DeBacker Density</i>	0,006	p=0,966
<i>Perfused DeBacker Density small</i>	0,057	p=0,677
<i>Proportion of perfused vessels</i>	-0,241	p=0,076
<i>Proportion of perfused small vessels</i>	-0,186	p=0,173
<i>Microvascular flow index</i>	0,047	p=0,724
<i>Microvascular flow index small</i>	0,071	p=0,594

3.3 Einfache lineare Regression

Die Ergebnisse der einfachen linearen Regressionsanalysen, die zur Überprüfung der Kausalität zwischen dem Alter und den Mikrozirkulationsparametern *DeBackerDensity* und *Perfused DeBacker Density* zu Messzeitpunkt 1 durchgeführt wurden, sind in den Tabellen 12 und 13 zusammengefasst. Für beide Regressionsmodelle ergab sich graphisch eine Normalverteilung der Residuen.

Tabelle 12: Zusammenfassung der einfachen Regressionsanalyse, abhängige Variable: *DeBacker Density*. M1 = Messzeitpunkt 1

unabhängige Variable	korrigiertes R ²	Regressionskoeffizient B	Effektstärke f nach Cohen	p-Wert
Alter [Jahre]	0,168	0,065	0,45	p<0,001

Die einfache lineare Regressionsanalyse mit dem Alter in Jahren als unabhängige und der *DeBacker Density* zu Messzeitpunkt 1 als abhängige Variable ist signifikant ($p<0,001$). Das Alter in Jahren zeigte eine signifikante Assoziation auf die *DeBacker Density* zu Messzeitpunkt 1. Ein Jahr mehr in der Altersangabe erhöht die *DeBacker Density* zu Messzeitpunkt eins um 0,065. Hierbei handelt es sich nach der Effektstärke f nach Cohen (1992) [104] um einen starken Effekt.

Tabelle 13: Zusammenfassung der einfachen Regressionsanalyse, abhängige Variable: *Perfused DeBacker Density*. M1 = Messzeitpunkt 1.

unabhängige Variable	korrigiertes R ²	Regressionskoeffizient B	Effektstärke f nach Cohen	p-Wert
Alter [Jahre]	0,138	0,065	0,40	p=0,001

Die analog durchgeführte Regressionsanalyse mit der *Perfused DeBacker Density* zu Messzeitpunkt 1 als abhängige Variable ist ebenfalls signifikant ($p=0,001$). Hier führt ein Jahr mehr in der Altersangabe zu einer steigenden *Perfused DeBacker Density* zu Messzeitpunkt 1 um 0,065. Hierbei handelt es

sich ebenfalls nach der Effektstärke f nach Cohen (1992) [104] um einen starken Effekt.

Abbildung 24 und 25 zeigen dies graphisch.

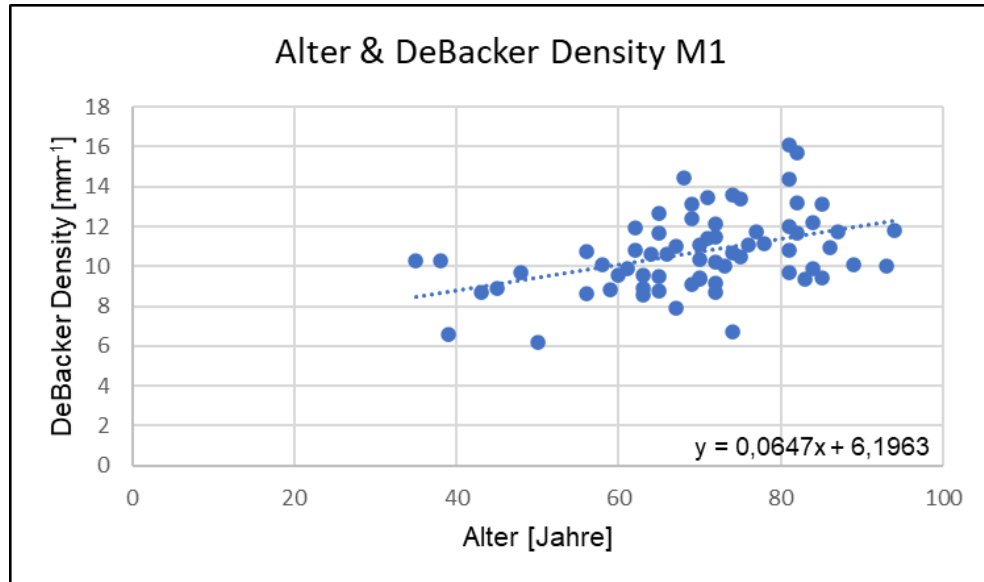


Abb. 24: Punktdiagramm Alter & *DeBacker Density* M1 mit Regressionsgerade und Regressionsgleichung. Punktdiagramm zur Darstellung der Korrelation von Alter und *DeBacker Density* zu M1, M1 = Messzeitpunkt 1, y = Regressionsgleichung.

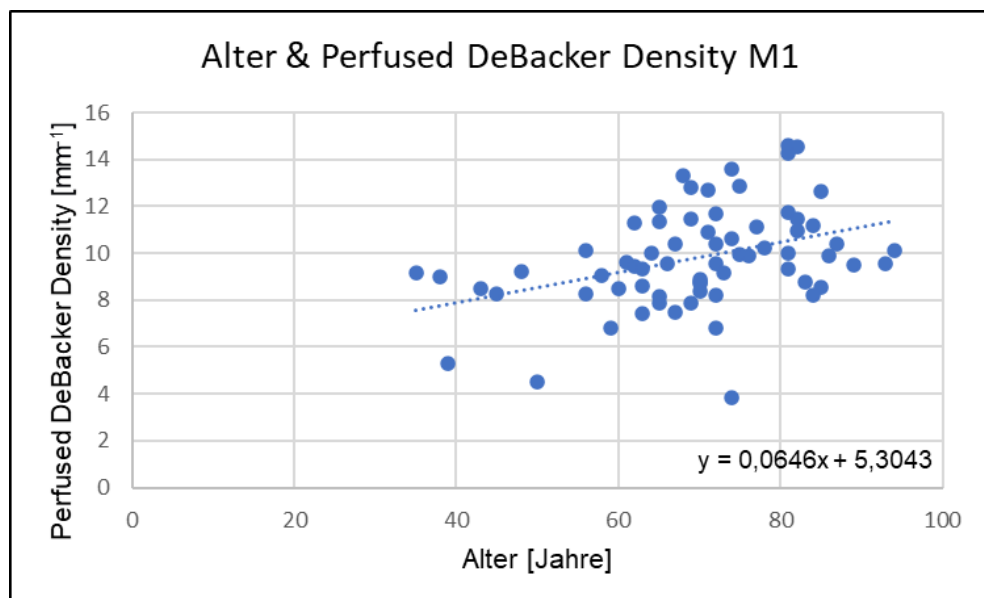


Abb. 25: Punktdiagramm Alter & *Perfused DeBacker Density* M1 mit Regressionsgerade und Regressionsgleichung. Punktdiagramm zur Darstellung der Korrelation von Alter und *Perfused DeBacker Density* zu M1, M1 = Messzeitpunkt 1, y = Regressionsgleichung.

3.4 Multiple lineare Regression

Tabelle 14 stellt die relevanten Ergebnisse der multiplen linearen Regressionsanalyse zur *DeBacker Density* M1 zusammen.

Tabelle 14: Zusammenfassung der multiplen Regressionsanalyse, abhängige Variable: *DeBacker Density* zu Messzeitpunkt 1.

	korrigiertes R ²	Regressionskoeffizient B	Effektstärke f nach Cohen	p-Wert
Modellzusammenfassung	0,146		0,414	p=0,008
Alter		0,059		p=0,002
Anzahl Komorbiditäten		0,171		p=0,422
Geschlecht		-0,251		p=0,628
SOFA M1		0,042		p=0,538

Das Modell dieser multiplen Regressionsanalyse mit der *DeBacker Density* M1 als abhängige Variable war signifikant ($F(4, 62) = 3,818$, $p=0,008$). Das korrigierte R² lag bei 0,146, woraus sich eine Effektstärke f nach Cohen von 0,414 ergab. Dies war nach Cohen (1988) [103] ein starker Effekt. Unter Konstanthaltung von der Anzahl der Komorbiditäten, dem Geschlecht und dem SOFA-Score zu Messzeitpunkt 1 blieb das Alter in Jahren ein signifikanter Prädiktor für die *DeBacker Density* zu Messzeitpunkt 1 ($p=0,002$). Hier führte ein Jahr mehr in der Altersangabe zu einer steigenden *DeBacker Density* zu Messzeitpunkt 1 um 0,059. Die restlichen untersuchten unabhängigen Variablen zeigten in diesem Modell keine Signifikanz (vgl. Tabelle 14).

Tabelle 15 stellt analog zu oben die relevanten Ergebnisse der multiplen linearen Regressionsanalyse zur *Perfused DeBacker Density* M1 zusammen.

Tabelle 15: Zusammenfassung der multiplen Regressionsanalyse, abhängige Variable: *Perfused DeBacker Density* zu Messzeitpunkt 1.

	korrigiertes R ²	Regressionskoeffizient B	Effektstärke f nach Cohen	p-Wert
Modellzusammenfassung	0,113		0,357	p=0,021
Alter		0,061		p=0,005
Anzahl Komorbiditäten		0,249		p=0,295
Geschlecht		-0,243		p=0,673
SOFA M1		0,002		p=0,982

Das Modell dieser multiplen Regressionsanalyse mit der *Perfused DeBacker Density* M1 als abhängige Variable war ebenfalls signifikant ($F(4, 62) = 3,106$, $p=0,021$). Das korrigierte R² lag bei 0,113, woraus sich eine Effektstärke f nach Cohen (1988) [103] von 0,357 ergab. Dies war demnach ein mittelstarker Effekt. Unter Konstanthaltung von der Anzahl der Komorbiditäten, dem Geschlecht und dem SOFA-Score zu Messzeitpunkt 1 blieb das Alter in Jahren ein signifikanter Prädiktor für die *Perfused DeBacker Density* zu Messzeitpunkt 1 ($p=0,0025$). Hier führte ein Jahr mehr in der Altersangabe zu einer steigenden *Perfused DeBacker Density* zu Messzeitpunkt 1 um 0,061. Die restlichen untersuchten unabhängigen Variablen zeigten in diesem Modell keine Signifikanz (vgl. Tabelle 15).

Somit zeigte sich bei beiden multiplen Regressionsanalysen das Alter in Jahren unter Konstanthaltung der drei weiteren ausgewählten Faktoren als unabhängiger Prädiktor für die *DeBacker Density* und *Perfused DeBacker Density*. Für die weiteren untersuchten Faktoren konnte kein Einfluss auf die untersuchten Mikrozirkulationsparameter festgestellt werden.

4. Diskussion

4.1 Ergebnisdiskussion

4.1.1 Schlüsselergebnisse

Von großer Bedeutung für die Einordnung der Ergebnisse ist, dass sich die beiden Alterskohorten (<70 Jahre und ≥70 Jahre) nicht signifikant im Hinblick auf Mortalität auf Intensivstation, während des gesamten Krankenhausaufenthaltes, sowie der Liegedauer unterscheiden. Auch die klinisch etablierten Methoden zur indirekten Einschätzung der Mikrozirkulation – arterielle Laktatkonzentration, *Capillary refill time* und *Mottling score* - sowie die sublingual erhobenen Perfusionsparameter zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Alter. Ein zentrales Ergebnis dieser Arbeit ist die herausgearbeitete positive Assoziation zwischen dem Alter der Patientinnen und Patienten und der *DeBackerDensity* sowie *Perfused DeBacker Density* zu Messzeitpunkt 1.

4.1.2 Allgemeine Charakteristika

Alter

Der Altersmedian der in dieser Studie untersuchten Patientinnen und Patienten lag bei 70 Jahren. In einer großen multizentrische europaweiten Interventionsstudie von *De Backer et al.* [3] mit 1679 Patientinnen und Patienten im Schock lag das mediane Alter je nach Interventionsgruppe bei 67 beziehungsweise 68 Jahren. *Holler et al.* [105] untersuchten alle Patientinnen und Patienten, die in den Jahren von 2000 bis 2011 mit einem Schock jeglicher Entität in der Notaufnahme einer großen Universitätsklinik in Dänemark behandelt wurden. Sie arbeiteten unter anderem das Alter der Patientinnen und Patienten als prognostischen Faktor heraus. Hier lag das mediane Alter der 1646 Patientinnen und Patienten bei 71 Jahren. Viele weitere Studien in der Literatur zum Thema Schock betrachten eine spezifische Schockentität, wohingegen in dieser Arbeit verschiedene Schockformen zusammen betrachtet wurden. Somit ist dies beim Vergleich mit anderen Studien zu beachten: *Goldberg et al.* [5] untersuchten 13.663 im Großraum Worcester hospitalisierte Patientinnen und Patienten mit der Entlassdiagnose „Herzinfarkt“. Von diesen entwickelten 6,6% im untersuchten Krankenhausaufenthalt einen kardiogenen Schock. Die Patientinnen und Patienten mit kardiogenem Schock hatten ein mittleres Alter von 71,8 Jahren. *Jentzer et al.* [106] führten eine Studie mit 10.004 Patientinnen

und Patienten auf einer kardiologischen Intensivstation zu einer Klassifikation zur Risikostratifizierung im kardiogenen Schock durch. Hier lag das mittlere Alter bei 67,4 Jahren. In der ANDROMEDA-SHOCK Studie, die zwei verschiedene Strategien zur Verbesserung der Kreislauftsituation verglich, wurden 424 Patientinnen und Patienten im septischen Schock eingeschlossen. Hier lag das mittlere Alter bei 63 Jahren [4].

Das mediane Alter, der in dieser Arbeit untersuchten Patientinnen und Patienten, ist somit mit aktueller Literatur über Schockpatientinnen und -patienten vergleichbar.

Geschlechterverteilung

Mit 29,9% waren Frauen in dieser Studie in der Gesamtkohorte deutlich seltener vertreten als Männer. Dieses Geschlechterungleichgewicht zeigt sich auch in anderen Studien über Schockpatientinnen und -patienten. *Schrage et al.* [107] werteten Daten von allen Patientinnen und Patienten, die zwischen 2005 und 2017 in deutschen Krankenhäusern wegen eines kardiogenen Schocks behandelt wurden, aus. In dieser aus 441.696 Individuen bestehende Kohorte waren Frauen nur zu 39% vertreten. In der schon beschriebenen Studie von *Jentzer et al.* [106] zur Untersuchung einer Schock-Klassifikation gab es je nach Klassifikationsstufe einen Frauenanteil zwischen 33,9 und 41,5%. In allen Klassifikationsstufen waren also die Männer zu verschiedenen Anteilen in der Überzahl.

Auch unabhängig von der vorliegenden Erkrankung zeigen Studien allgemein ein Geschlechterungleichgewicht bei Intensivpatientinnen und -patienten. *Modra et al.* [108] werteten Daten von 1.450.782 Patientinnen und Patienten aus, die zwischen 2011 und 2020 auf Intensivstationen in Australien und Neuseeland behandelt wurden. Hier lag der Frauenanteil bei 42,1%.

Zwischen den beiden Alterskohorten zeigte sich in dieser Arbeit ein signifikanter Unterschied in dem Geschlechterverhältnis. Zwar blieben die Männer auch in der älteren Kohorte in der Überzahl, waren aber mit 59,5% deutlich seltener vertreten als in der jüngeren Kohorte mit 82,9%. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Die Abnahme des Männeranteils im höheren Alter zeigt sich zum einen auch in der Grundgesamtheit der Bevölkerung sowie in Studien zu

Schockpatientinnen und -Patienten: Laut Angaben der Bundeszentrale für politische Bildung lag 2018 der Anteil von Frauen ab dem Alter von 60 Jahren über dem Anteil der Männer. In der Altersgruppe 70 bis 79 Jahren waren Frauen zu 54,4% vertreten. Die Altersgruppe 80 bis 84 Jahre hatte einen Frauenanteil von 58,6% und in der Gruppe ab 85 Jahren waren Frauen zu 67,6% vertreten [109]. Dies könnte erklären, warum trotz Überrepräsentation von Männern bei Schockpatientinnen und -patienten der Frauenanteil in der älteren Kohorte dieser Studie höher ist als in der jüngeren. Auch weitere Studien zu Schockpatientinnen und -patienten zeigen diesen Trend. *Osman et al.* [79] haben Daten von 1.506.281 Patientinnen und Patienten, die aufgrund eines kardiogenen Schocks in den USA hospitalisiert waren, untersucht. In der Gesamtkohorte waren 61% Männer, wobei die absolute Zahl der Patientinnen ab einem Alter von 85 Jahren die der männlichen Patienten überstieg. Die Inzidenz des kardiogenen Schocks bei Männern lag aber in allen untersuchten Altersgruppen über der Inzidenz bei Frauen. Diese Diskrepanz zwischen Inzidenz und den absoluten Zahlen ist durch den höheren Frauenanteil im höheren Alter in der Gesamtbevölkerung zu erklären. Der Männerüberschuss in dieser Arbeit sowie die Unterschiede in den Alterskohorten sind im Kontext der Literatur nachvollziehbar und tragen zur Vergleichbarkeit dieser Arbeit mit anderen Studien bei.

Schockentitäten

In dieser Arbeit war mit 44,2% „Herzstillstand / Reanimation“ der häufigste Hauptaufnahmegrund für den Intensivstationsaufenthalt. Zusammengerechnet mit dem Hauptaufnahmegrund „Herzinsuffizienz / Myokardinfarkt“, der bei 15,6% der Patientinnen und Patienten vorkam, hat der kardiogene Schock einen Anteil von 59,8% in dieser Studienpopulation. Der zweit häufigste Aufnahmegrund war mit 22,1% eine Sepsis. Diese Verteilung ist nicht übereinstimmend mit anderen großen Schockstudien. Beispielsweise in der großen multizentrischen europaweiten Interventionsstudie von *De Backer et al.* [3] mit 1679 Patientinnen und Patienten war der septische Schock die häufigste Schockentität mit über 60% gefolgt von dem kardiogenen Schock mit nur 16,7%.

Dies schränkt die Vergleichbarkeit mit großen Schockstudien ein. Allerdings befasst sich ein Großteil der Literatur über das Thema Schock nur mit einer spezifischen Schockentität. Somit ist es im Folgenden nötig, bei Vergleichen mit

anderen Studien, die behandelte Schockentität beziehungsweise die Anteile der einzelnen Entitäten zu beachten und dies in der Interpretation zu bedenken.

Ursache für die Unterschiede in der Verteilung der Schockentitäten kann zum einen die Kohortengröße mit 78 Patientinnen und Patienten sein. Zum anderen wurden alle Patientinnen und Patienten dieser Arbeit auf einer internistisch-neurologischen Intensivstation eines Universitätsklinikums in diese Studie eingeschlossen. Dies kann zu dem höheren Anteil des kardiogenen Schocks geführt haben. Auf den operativen Intensivstationen des Universitätsklinikums Düsseldorf wurden keine Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen. Dies könnte unter anderem zu der beobachteten Unterrepräsentation des septischen Schocks in dieser Studie geführt haben.

Im Altersgruppenvergleich zeigte sich ein signifikant häufigeres Vorkommen des Hauptaufnahmegrundes „Herzinsuffizienz / Myokardinfarkt“ in der älteren Kohorte mit 23,8% im Gegensatz zu der jüngeren Kohorte mit 5,7%. Der steigende Anteil von Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt im Alter deckt sich mit anderen Forschungsergebnissen. Die Herzinsuffizienz ist in Ländern mit hohem Einkommen die häufigste Diagnose für eine Krankenhauseinweisung bei Patientinnen und Patienten im Alter von 65 Jahren und älter [110]. Chen et al. [111] analysierten eine große Datenbank über 1.686.089 Krankenhausaufenthalte mit Hinblick auf die primäre Entlassdiagnose „Herzinsuffizienz“. Hier waren mehr als die Hälfte dieser Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz 75 Jahre alt oder älter. Auch der akute Myokardinfarkt stellt sich in älteren Altersgruppen häufiger dar [112]. Somit ist diese Auffälligkeit im Altersgruppenvergleich im Hinblick auf die Häufigkeit von „Herzinsuffizienz / Myokardinfarkt“ im Kontext der aktuellen Forschungslage erklärbar.

4.1.3 Scores

Der mediane SOFA-Score zu Messzeitpunkt 1 lag in der Gesamtkohorte bei 8 Punkten. Der maximale Score-Wert auf Intensivstation lag im Median bei 10 Punkten. Die erhobenen hohen SOFA-Score-Werte verdeutlichen die Schwere der Organdysfunktionen bei den in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. In der oben bereits beschriebenen Studie von *De Backer et al.* [3]

mit 1679 Schockpatientinnen und -patienten lag der anfängliche mediane SOFA-Score bei 9 Punkten. Die Andromeda-Schock-Studie mit 424 Patientinnen und Patienten im frühen septischen Schock hatten zu Beginn der Studie je nach Interventionsgruppe einen mittleren SOFA-Score von 9,6 beziehungsweise 9,7 Punkten [4]. *Annane et al.* [113] untersuchten in einer Interventionsstudie 1241 Patientinnen und Patienten im akuten septischen Schock. Hier lag mittlere SOFA-Score zu Beginn bei 12 Punkten. Es zeigen sich also vergleichbare SOFA-Score-Werte in großen Schock-Studien, was auf ähnliche Schwere von Organdysfunktionen hinweist und die Vergleichbarkeit der mikrozirkulationsspezifischen Parameter mit anderen Studien verbessert.

Zwischen den beiden Alterskohorten zeigte sich beim SOFA-Score kein signifikanter Unterschied. Dies könnte damit zu erklären sein, dass im akuten Krankheitsstadium der Schockpatientinnen und -patienten in dieser Studie die Organfunktionen so stark beeinträchtigt waren, dass möglicherweise vorbestehende Organdysfunktionen, die eher in der älteren Kohorte zu vermuten sind, nicht mehr ausschlaggebend waren.

Der mittlere SAPS II-Score zu Messzeitpunkt lag in der Gesamtkohorte bei 41,11 Punkten, wobei die ältere Kohorte einen signifikanten höheren mittleren Score-Wert aufwies als die jüngere Kohorte. Der maximale SAPS II-Score auf Intensivstation lag im Mittel bei 46,32 Punkten. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Alterskohorten.

Es ist zu erwähnen, dass das Alter in die Berechnung des SAPS II-Scores mit einbezogen wird [99]. Dadurch ist der signifikante Unterschied zu Messzeitpunkt 1 zwischen den Alterskohorten am ehesten zu erklären. Dass der maximale SAPS II-Score keinen signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen zeigt, könnte wie beim SOFA-Score an der Krankheitsschwere liegen, die den Einfluss des Alters auf den Score-Wert mindert.

Die erhobenen SAPS II-Score-Werte verdeutlichen das hohe Mortalitätsrisiko bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Ein SAPS II Score ab 40 Punkten entspricht einem Mortalitätsrisiko von 25%, ab 52 Punkten liegt das Mortalitätsrisiko bei 50% [99]. Die Krankenhausmortalität von 48,1% in dieser

Studie erscheint im Kontext des mittleren maximalen SAPS II-Scores von 46,32 Punkten nachvollziehbar.

4.1.4 Hämodynamik

Zu Messzeitpunkt 1 zeigten die erhobenen Parameter zur Hämodynamik keine signifikanten Unterschiede im Altersvergleich. Hierbei muss beachtet werden, dass die Messungen dieser Studie erst nach der initialen Therapie zur Stabilisierung der Kreislagsituation stattfanden. Außerdem orientieren sich akute Therapiemaßnahmen wie beispielsweise die Katecholamin- und Volumengabe im Schock im klinischen Kontext stark an den aktuellen hämodynamischen Parametern der Patientinnen und Patienten sowie den aktuellen empfohlenen Zielparametern. Die Sepsis-3-Leitlinie [15] empfiehlt beispielsweise bei septischen Patientinnen und Patienten, bei denen die Notwendigkeit einer Therapie mit Vasopressoren besteht, ein anfängliches Ziel des mittleren arteriellen Drucks von 65mmHg. Die erhobenen hämodynamischen Parameter wurden somit nach Möglichkeit in physiologischen Bereichen gehalten, was eventuell mit unterschiedlichen Katecholamindosierungen in den Gruppen einherging. Um einen möglichen Einfluss des Alters auf die aktuelle Hämodynamik von Patientinnen und Patienten zu untersuchen, wären weitere Analysen notwendig. Zu Messzeitpunkt 2 zeigte sich ein signifikant niedrigerer diastolischer Blutdruck in der älteren Kohorte im Vergleich zur jüngeren Kohorte. Ein erniedrigter diastolischer Blutdruck im Alter wurde unter anderem schon 1999 im Rahmen einer Auswertung der *Framingham Heart Study* von Franklin [114] beschrieben. Hier zeigte sich in der Altersgruppe 30-49 Jahren ein linearer Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie des mittleren arteriellen Drucks mit dem Alter. Ab dem Alter von 50 Jahren sank der diastolische Blutdruck, während der systolische Blutdruck mit steigendem Alter weiter anstieg. Dies wurde als Zeichen der zunehmenden Steifigkeit beziehungsweise Verlust der Elastizität der großen Arterien im höheren Alter gewertet. Bei älteren Patientinnen und Patienten findet sich die isolierte systolische Hypertonie als Form der Hypertonie besonders häufig, was auch mit der zunehmenden arteriellen Steifigkeit erklärt wird [115]. Neben der erhöhten arteriellen Steifigkeit wird auch die medikamentöse Therapie der arteriellen

Hypertonie als Ursache des reduzierten diastolischen Blutdrucks im Alter diskutiert [115-117].

4.1.5 Mortalität & Verweildauer

In der Gesamtkohorte dieser Arbeit sind 44,2% der Patientinnen und Patienten noch auf Intensivstation verstorben und 48,1% im gesamten Krankenhausaufenthalt. Dieser hohe Mortalitätsanteil ist mit der aktuellen Studienlage vergleichbar. Beispielsweise, die bereits erwähnte Interventionsstudie von *De Backer et al.* [3] wies je nach Interventionsgruppe eine 28-Tage-Mortalität von 52,5% beziehungsweise 48,5% auf.

Beim Vergleich mit Studien, die nur eine Schockentität untersuchen, unterscheiden sich die Mortalitätsraten je nach Schockform. *Schrage et al.* [107] zeigten in einer deutschlandweiten Studie mit 441.696 Patientinnen und Patienten im kardiogenen Schock eine Krankenhaus-Mortalität von 60%. Andere Studien zum kardiogenen Schock beschreiben ähnlich hohe Mortalitätsraten [5, 6, 106].

Die in der Literatur beschriebene Mortalität im septischen Schock ist niedriger als die des kardiogenen Schocks. In einer Metaanalyse zum septischen Schock in Europa, Nord Amerika und Australien in den Jahren 2009 bis 2019 identifizierten *Bauer et al.* [118] eine mittlere 30-Tage-Mortalität von 38,5%. Weitere Studien zu septischen Schock zeigen vergleichbare Mortalitätsraten [4, 15, 54, 119].

Zwischen den beiden Alterskohorten zeigte sich in dieser Arbeit kein signifikanter Unterschied in der Mortalität. Ein großer Anteil der aktuellen Studienlage zeigt aber höhere Mortalitätsraten bei älteren kritisch kranken Patientinnen und Patienten im Vergleich zu jüngeren auf [77-80]. Das höhere Alter stellt außerdem einen Risikofaktor für Komplikation dar. Beispielsweise scheint ein Zusammenhang zwischen Alter und Infektionen zu bestehen: 12.015 chirurgische Patientinnen und Patienten, die zwischen März 2003 und November 2007 in 20 verschiedenen japanischen Krankenhäusern operiert wurden, wurden in einer Studie zum Thema chirurgische Wundinfektionen von *Utsumi et al.* [120] analysiert. Hier zeigte sich in einer logistischen Regressionsanalyse das Alter als unabhängiger Risikofaktor für Infektionen im Operationsgebiet bei offenen Cholezystektomien, Gastrektomien und Appendektomien.

Fuchs et al. [81] analysierten in einer 2012 veröffentlichten Studie einen Datensatz von 7265 Patientinnen und Patienten, die mindestens 65 Jahre alt waren und ungeplant wegen internistischer oder chirurgischer Ursachen auf Intensivstation aufgenommen wurden. In der Analyse zeigte sich ein linearer Anstieg der Sterbewahrscheinlichkeit ab einem Alter von 75 Jahren für die ersten 28 Tage nach Aufnahme auf Intensivstation. Außerdem zeigte sich der lineare Anstieg der Sterbewahrscheinlichkeit auch in der Gruppe der Patientinnen und Patienten, die die ersten 28 Tage auf Intensivstation überlebten. Hier stieg die 1-Jahres-Sterbewahrscheinlichkeit auch ab dem Alter von 75 Jahren linear an. Ein Alter ab 75 Jahren zeigt sich als signifikanter unabhängiger Risikofaktor für 28-Tage und 1-Jahres-Mortalität in dieser Kohorte. Auch eine Untersuchung von *Dimopoulos et al.* [121] untersuchte den Einfluss des Alters von Patientinnen und Patienten auf die Mortalität. In dieser retrospektiven multinationalen Kohortenstudie wurden 482 Patientinnen und Patienten mit intraabdominaler Candidose untersucht. Hier zeigte sich eine signifikant höhere 30-Tage-Krankenhausmortalität in der Gruppe der über 75-jährigen. In dieser Untersuchung stellte sich des Weiteren eine inadäquate Kontrolle der abdominalen Infektionsquelle innerhalb 48h als unabhängiger Risikofaktor für die 30-Tages-Krankenhausmortalität bei den über 75-jährigen dar. *Boumendil et al.* [78] analysierten einen Datensatz von 3175 Patientinnen und Patienten ab 80 Jahren, die in den Jahren 1997 bis 2000 auf französischen Intensivstationen aufgenommen und behandelt wurden. Die Daten dieser Patientinnen und Patienten wurden mit Daten von 3175 Patientinnen und Patienten im Alter von 65 bis 79 anhand von Kriterien wie Geschlecht, der Schweregrad des Krankheitsbildes bei Aufnahme, den behandelnden Intensivstationen und weiteren *gematcht*. Es zeigte sich in der älteren Kohorte eine höhere Krankenhausmortalität. Es zeigte sich außerdem, dass die Patientinnen und Patienten im Alter ab 80 Jahren auch nach *Matching* der Krankheitsschwere weniger Therapiemaßnahmen wie mechanische Beatmung und Dialysen als die jüngeren erhielten. Auch der tägliche geleistete Arbeitsaufwand des Personals und die finanziellen Kosten waren bei der älteren Kohorte geringer als bei den jüngeren.

Bagshaw et al. [77] führten auch eine Analyse zur Bedeutung des Alters von Patientinnen und Patienten auf Intensivstationen durch. Hierfür wurden Daten von 120.124 erwachsenen Patientinnen und Patienten, die von 2000 bis 2005 auf Intensivstationen in Australien und Neuseeland behandelt wurden, ausgewertet. Hier zeigte sich ein signifikant höherer Anteil an Patientinnen und Patienten mit mehr als einer Komorbidität ab einem Alter von 65. Die Alterskohorte ab 80 Jahren zeigte eine signifikant höhere Intensivstations- und Krankenhausmortalität im Vergleich zu allen anderen Alterskohorten. In der Kohorte der ab 80-Jährigen war zudem das Vorhandensein von mehr als einer Komorbidität ein unabhängiger Risikofaktor für die Krankenhausmortalität. Es ist also zu beachten, dass nicht nur das reine Alter in Jahren einen Einfluss auf das Überleben von kritisch kranken Patientinnen und Patienten hat, sondern auch weitere personenbezogene Faktoren. *Guidet et al.* [87] untersuchten in einer multizentrischen Studie 3920 Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 80 Jahren auf Intensivstationen. Hier zeigte sich, dass die Einschätzung der Gebrechlichkeit anhand der *Clinical Frailty Scale* einen unabhängigen prognostischen Indikator für das 30-Tages-Überleben nach Aufnahme auf Intensivstation darstellt.

Diesen Ergebnissen entgegenzustellen ist eine Studie von *Kir et al.* [122], in der retrospektiv 693 erwachsene Patientinnen und Patienten, die zwischen Oktober 2016 und März 2019 auf eine türkische Intensivstation aufgenommen wurden und bei denen ein Beobachtungszeitraum von mindestens 48 Stunden vorlag, analysiert wurde. Es wurden Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 65 mit den jüngeren Patientinnen und Patienten verglichen. Hierbei zeigte sich kein statistisch relevanter Unterschied in der Mortalität zwischen den beiden Alterskohorten (58,8% vs. 58,5%). Die Autorinnen und Autoren wiesen darauf hin, dass in der Türkei generell keine Therapielimitierungen wie “do not resuscitate” (DNR) aufgrund soziokultureller Strukturen und unzureichender rechtlicher Regelung durchgeführt werden.

Eine weitere relevante Studie, die die Mortalität von älteren Intensivpatientinnen und -Patienten untersucht hat, ist die ELDICUS-Studie von *Sprung et al.* [123]. Es konnte in dieser Studie über 6796 Patientinnen und Patienten gezeigt werden, dass kritisch kranke Intensivpatientinnen und Patienten über 65 Jahre eine

höhere Mortalitätsreduktion durch den Intensivaufenthalt hatten als jüngere. Die Mortalitätsreduktion wurde berechnet mithilfe von Daten über Patientinnen und Patienten, die aufgrund von Triage-geleiteten Entscheidungen nicht auf die Intensivstation aufgenommen wurden. Ältere Menschen könnten demnach bezogen auf die Mortalität mehr von einem Intensivaufenthalt profitieren als jüngere.

Die Schockentitäten könnten einen Einfluss auf die nicht signifikanten Unterschiede in der Mortalität zwischen den älteren und jüngeren Patientinnen und Patienten gehabt haben. In der jüngeren Kohorte waren mit 54,3% mehr Patientinnen und Patienten nach einem Herzstillstand/ einer Reanimation auf die Intensivstation aufgenommen worden. In der älteren Kohorte lag der Anteil hier bei 35,7%. Die Prognose nach einem Herzstillstand/ einer Reanimation ist sehr schlecht. Nach Angaben des deutschen Reanimationsregisters konnten 2022 nach innerklinischer Reanimation 19,1% lebend entlassen werden beziehungsweise haben die ersten 30 Tage nach Reanimation überlebt [124]. Nach außerklinischer Reanimation ist die Prognose noch schlechter. Hier haben nach dem deutschen Reanimationsregister nur 10,7% der Patientinnen und Patienten das Krankenhaus lebend verlassen können beziehungsweise die ersten 30 Tage nach Reanimation überlebt [125].

Außerdem könnte auch das Universitätsklinikum an sich Einfluss auf die Mortalitätsverteilung genommen haben. Die Universitätsklinik Düsseldorf hat mehr Optionen in Diagnostik und Therapie als kleinere Häuser, die möglicherweise gerade den älteren Patientinnen und Patienten einen Überlebensvorteil ermöglicht haben könnten. Hier kann aber auch eine Rolle spielen, dass gerade besonders kritisch kranke junge Patientinnen und Patienten in Universitätskliniken behandelt werden. Um dies genauer zu untersuchen, sind weitere Forschungen zu diesem Thema nötig.

Die mediane Verweildauer auf Intensivstation lag bei 7 Tagen und der mediane Gesamtkrankenhausaufenthalt war 12 Tage lang. Hier zeigte sich wie bei der Mortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Alterskohorten. Der fehlende statistische Mortalitätsunterschied zwischen den Alterskohorten könnte auch die oben genannten Aspekte als Ursache haben.

4.1.6 Indirekte Einschätzung der Mikrozirkulation

Laktat

Zahlreiche Studienergebnisse zeigen einen Zusammenhang zwischen erhöhter Laktat-Konzentration und Mortalität [44, 52-54, 56]. Studien konnten außerdem zeigen, dass eine Reduktion der Laktatkonzentration bei kritisch kranken Patientinnen und Patienten mit einer reduzierten Mortalität assoziiert ist [53, 126, 127], sowie dass eine steigende Laktatkonzentration mit einer höheren Mortalität assoziiert ist [52]. Genauer: Eine Reduktion von 20% oder mehr alle zwei Stunden in den ersten acht Stunden nach Aufnahme auf Intensivstation soll das Outcome der Patientinnen und Patienten stark verbessern. Dies ist das Ergebnis einer Studie von *Jansen et al.* [127], in die Patientinnen und Patienten, die bei Aufnahme auf Intensivstation eine Laktat-Konzentration von mindestens 3,0 mmol/L aufwiesen, eingeschlossen wurden. Hiernach erfolgte die Randomisierung, wobei das behandelnde medizinische Personal in der Interventionsgruppe die Laktatkonzentration um 20% alle zwei Stunden in den ersten acht Stunden senken sollte. In der Kontrollgruppe erfolgte die geltende Standardtherapie ohne das Wissen über die Laktatkonzentration. Auch in weiteren Studien geht eine fallende Laktat-Konzentration mit einer Mortalitätsreduktion einher im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit einer stagnierenden Hyperlaktatämie [50, 52, 56, 128].

Des Weiteren zeigen Studien, dass das reine Vorhandensein einer Hyperlaktatämie mit dem Outcome und vor allem der Mortalität der Patientinnen und Patienten korreliert: *Nichol et al.* [56] haben in einer Multicenter-Studie bei 7.155 kritisch kranken Patientinnen und Patienten auf Intensivstationen mit sehr heterogenen Krankheitsbildern die Laktat-Konzentration bei Aufnahme auf Intensivstation, die höchste Laktat-Konzentration während des Intensivstations-Aufenthaltes und eine zeitgewichtete Laktatkonzentration untersucht. Alle drei Laktat-Konzentrationen waren in der Gruppe von Patientinnen und Patienten, die noch während des untersuchten Krankenhausaufenthaltes verstorben sind, signifikant höher. *Bruno et al.* [53] konnten in einer Multicenter-Studie mit 2860 Patientinnen und Patienten, die mindestens 70 Jahre alt waren und mit COVID-19 auf Intensivstation aufgenommen wurden, zeigen, dass in dieser Gruppe von Patientinnen und Patienten die maximale Laktat-Konzentration in den ersten 24

Stunden auf Intensivstation mit der Intensivstations- und 30-Tage-Sterblichkeit assoziiert war. Die maximale Laktat-Konzentration innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf Intensivstation wurde auch in dieser Arbeit genauer untersucht.

Der Median der maximalen Laktat-Konzentration innerhalb der ersten 24 Stunden auf Intensivstation lag in dieser Arbeit bei 4,9 mmol/l. Diese hohe Laktatkonzentration bei den Patientinnen und Patienten im akuten Schock zeigt die hohe Krankheitsschwere und das hohe Mortalitätsrisiko der in dieser Arbeit untersuchten Patientinnen und Patienten auf.

Die Einschlusskriterien für DAMIS-Studie erforderten unter anderem eine arterielle Laktatkonzentration von über 2 mmol/L. Somit lag die maximale Laktatkonzentration innerhalb der ersten 24 Stunden bei keinem der Patientinnen und Patienten unter 2 mmol/L. *Pagnesi et al.*[129] untersuchten die Laktatkonzentrationen von 651 Patientinnen und Patientin im kardiogenen Schock in einer multizentrischen Studie. Hier zeigten sich, dass sowohl eine erhöhte Laktatkonzentration bei Aufnahme auf Intensivstation sowie eine erhöhte maximale Laktat-Konzentration innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf Intensivstation mit einer höheren Mortalität assoziiert sind. Es zeigte sich außerdem, dass die maximale Laktatkonzentration der ersten 24 Stunden der Laktatkonzentration bei Aufnahme auf Intensivstation prognostisch überlegen war. In dieser Studie wurden zu 38% Patientinnen und Patientin eingeschlossen mit einer Laktatkonzentration unter 2 mmol/L. Der in dieser Studie herausgearbeitete Grenzwert zur Erfassung mortalitätsgefährdeter Patientinnen und Patientin lag bei Aufnahme bei 3,2mmol/L und bei 1,7mmol/L für die maximale Laktatkonzentration der ersten 24 Stunden. Diese Ergebnisse zeigen, dass durch das Einschlusskriterium der Laktatkonzentration über 2 mmol/L eventuell Patientinnen und Patienten im Schock mit hoher Mortalitätsgefahr, aber niedrigeren Ausgangslaktatkonzentrationen im Rahmen der DAMIS-Studie nicht analysiert wurden. Trotz dessen ist die erste erfasste Laktatkonzentration ein gerne genutztes Screening-Verfahren mortalitätsgefährdete Patientinnen und Patientin zu identifizieren.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Alterskohorten. Auch das Alter in Jahren und die maximale Laktatkonzentration innerhalb der ersten 24 Stunden zeigten nach Spearman keine signifikante Korrelation. Die aktuelle Studienlage erlaubt keine Rückschlüsse auf den Einfluss vom Alter auf Laktatkonzentrationen bei kritisch kranken Patientinnen und Patienten.

Mottling score

Der *Mottling score* wird zur Einschätzung der Hautmikrozirkulation angewendet und zeigt in mehreren Studien einen Zusammenhang mit der Mortalität von kritisch kranken Patientinnen und Patienten [61-63, 130, 131]. Studien zeigen außerdem einen Zusammenhang mit dem alleinigen Vorhandensein von dieser Hautmarmorierung unabhängig von der Ausdehnung zu der Mortalität kritisch kranker Patientinnen und Patienten [132]. In dieser Kohorte zeigten zu Messzeitpunkt M1 62,16% der Patientinnen und Patienten Hautmarmorierung im Kniebereich, was die Krankheitsschwere dieser Kohorte verdeutlicht. *Ferraris et al.* [133] untersuchten 46 Patientinnen und Patienten im septischen Schock auf Intensivstation. Hier wiesen direkt bei Aufnahme 54% der Patientinnen und Patienten „*Mottling*“ auf und 6 Stunden nach Aufnahme 65%. In dieser Studie konnte mithilfe von Infrarot-Thermografie-Technologie eine niedrigere Hauttemperatur in der Knieregion bei Patientinnen und Patienten mit Hautmarmorierung im Kniebereich gezeigt werden. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Hautmarmorierung ist mit dieser Arbeit vergleichbar.

Zu Messzeitpunkt 1 lag in dieser Arbeit der mediane *Mottling score* bei einem Punkt, wobei sich kein Unterschied im Altersgruppenvergleich zeigte. Zu Messzeitpunkt 2 lag der mediane *Mottling score* bei null Punkten. Auch hier zeigte sich kein Unterschied im Altersgruppenvergleich. Es konnte auch keine signifikante Korrelation nach Spearman zwischen Alter in Jahren und *Mottling score* zu den beiden Messzeitpunkten gezeigt werden. Aussagekräftige Literatur über den Einfluss des Alters auf den *Mottling score* im Schock ist aktuell nicht vorhanden.

Capillary refill time

Die *Capillary refill time* wird verwendet, um schnell bettseitig einen Eindruck über die aktuelle Gewebepfusion kritisch kranker Patientinnen und Patienten zu

erhalten [59]. Viele Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen *Capillary refill time* und Mortalität [48, 58, 60, 131]. Es ist aber die große Untersucherabhängigkeit zu beachten und die Messung kann durch weitere Faktoren wie die Hautpigmentierung der Patientinnen und Patienten, lackierte oder künstliche Fingernägel beeinflusst werden [59]. Auch die aktuelle Hauttemperatur beeinflusst die CRT. In einer prospektiven Kohorten-Studie bei gesunden Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern konnte eine Verlängerung der CRT nach Senkung der Hauttemperatur und anschließender Verkürzung der CRT nach Wiedererwärmen gezeigt werden [134]. Trotz dieser Einflussfaktoren war in einer Studie von *Ait-Oufella et al* [48], die CRT im klinischen Alltag reproduzierbar und korrelierte mit der 14-Tages-Mortalität bei Patientinnen und Patienten im septischen Schock.

Die mediane *Capillary refill time* lag zu Messzeitpunkt 1 bei 4 Sekunden. Zu Messzeitpunkt 2 war diese bei 3 Sekunden im Median. Als pathologisch gilt eine *Capillary refill time* ab 3 Sekunden [59]. Zum Vergleich, in der Andromeda-Schock-Studie lag die mediane *Capillary refill time* der 424 Patientinnen und Patientin im septischen Schock bei Aufnahme je nach Interventionsgruppe bei 4 beziehungsweise 5 Sekunden [4]. Zu beiden Zeitpunkten konnte kein Unterschied zwischen den beiden Alterskohorten festgestellt werden. Es gab auch keine signifikante Korrelation nach Spearman zwischen dem Alter in Jahren und der *Capillary refill time* zu beiden Messzeitpunkten. *Anderson et al.* [135] untersuchten die *Capillary refill time* von 1000 erwachsenen gesunden Freiwilligen auf verschiedene Einflussfaktoren. In dieser Studienpopulation war das Alter ein Einflussfaktor. Es erhöhte sich die *Capillary refill time* um 3,3 % für jede zusätzliche Altersdekade. Es scheint also einen Einfluss des Alters in Jahren auf die *Capillary refill time* zu geben, wobei 3,3% Erhöhung pro Altersdekade eher einen geringen Einfluss darstellen. Hinreichende Daten über den Einfluss des Alters auf die *Capillary refill time* in der akuten Situation des Schocks fehlen.

Zusammenfassung der Messwerte zur indirekten Einschätzung der Mikrozirkulation

Bei allen untersuchten Parametern zur indirekten Einschätzung der Mikrozirkulation konnte in der akuten Situation des Schocks weder ein Unterschied im Altersgruppenvergleich noch eine Korrelation mit dem Alter in

Jahren gezeigt werden. Andere Studien zeigen aber einen Zusammenhang zwischen zunehmendem Alter und veränderter Mikrozirkulation [89, 90, 95], beispielsweise der Zusammenhang zwischen Alter und abnehmender mikrovaskulären Hautdurchblutung [88]. Aussagekräftige Daten zum Einfluss des Alters auf die Mikrozirkulation im Schock fehlen. Die Laktatkonzentration, der *Mottling score* und die *Capillary refill time* korrelieren in vielen Studien bei kritisch kranken Patientinnen und Patienten mit der Mortalität [48, 53, 56, 61-63]. Eine Unabhängigkeit dieser Parameter vom Alter der Patientinnen und Patienten könnte die gleiche Mortalität der beiden Altersgruppen in dieser Arbeit erklären.

4.1.7 Sublinguale Mikrozirkulationsmesswerte

Im akuten Kreislaufschock kann es zum Verlust der hämodynamischen Kohärenz kommen. Makrozirkulatorische Parameter, wie der arterielle Mitteldruck, spiegeln dann nicht zwangsläufig die Mikrozirkulation, also die Gewebepfusion, wider [38, 42, 136].

Studienergebnisse, die einen Zusammenhang zwischen sublingual gemessener Mikrozirkulation und Multiorganversagen beziehungsweise Mortalität kritisch kranker Patientinnen und Patienten zeigen [45-47, 49, 71, 137-139], verdeutlichen die Wichtigkeit, die Mikrozirkulation bei Diagnostik und Therapie genauer einzubeziehen. Für die sublingual erhobenen Mikrozirkulationsparameter existieren keine allgemeingültigen Normwerte. Von den automatisch generierten Mikrozirkulationsparameter wurden bisher am häufigsten die Perfusionsparameter PPV und sPPV untersucht. Die PPV gesunder Probandinnen und Probanden liegt je nach Studie zwischen 96 und 100% [67, 70, 138]. Verglichen mit diesen Prozentangaben wird die eingeschränkte Mikrozirkulation der Patientinnen und Patienten im akuten Kreislaufschocks in dieser Studie, wo bei Messzeitpunkt 1 die mediane PPV bei ungefähr 92% lag, deutlich.

Diese Ergebnisse der sublingual erhobenen Mikrozirkulation decken sich auch mit den in dieser Arbeit indirekt erhobenen Parametern zur Erfassung der Mikrozirkulation, welche alle zu Messzeitpunkt 1 im Mittel pathologische Werte aufzeigten.

Eine Studie von *Trzeciak et al.* [137] untersuchte bei 33 Sepsispatientinnen und -patienten die sublinguale Mikrozirkulation mithilfe des *Microvascular Flow Index* (MFI) zu Beginn der Therapiemaßnahmen und drei bis sechs Stunden später. Hier zeigte sich eine Korrelation von der Verbesserung des MFI mit einer Verbesserung des SOFA-Score nach 24 Stunden als Abbild der Organfunktion. *Scorcella et al.* [46] definierten einen MFI $<2,6$ als abnormal und zeigten, dass dies mit einer höheren Mortalität einhergeht als höhere MFI-Werte. Die in dieser Studie erhobenen MFI-Werte lagen im Median unter 2,6, was das Mortalitätsrisiko dieser Patientinnen und Patienten verdeutlicht.

Für beide Messzeitpunkte wurden ein Altersgruppenvergleich, Korrelations- und Regressionsanalysen bezogen auf das Alter mit verschiedenen sublingual erhobenen Mikrozirkulationsparametern durchgeführt. Hier zeigten sich nur zu Messzeitpunkt 1 bezogen auf die *DeBacker Density* und die *Perfused DeBacker Density* signifikante Ergebnisse. Bei den anderen sublingual erhobenen Mikrozirkulationsparametern zeigte sich kein Zusammenhang mit dem Alter in Jahren beziehungsweise kein Unterschied im Altersgruppenvergleich.

Im Hinblick auf den pathophysiologischen Veränderungen im Alter und der Literatur, die sich mit dem Zusammenhang von Alter und Mikrozirkulationsveränderungen beschäftigt, wären am ehesten herabgesetzte, also kritischere Werte, bei den älteren Patientinnen und Patienten zu erwarten gewesen. Das Alter zeigt in dieser Arbeit aber keinen Einfluss auf die Perfusionsparameter. In Studien zeigen eben diese Perfusionsparameter einen Zusammenhang mit der Mortalität [46, 47]. Der fehlende Mortalitätsunterschied zwischen den Alterskohorten könnte mit dem fehlenden Unterschied der Perfusionsparametern zwischen den Alterskohorten zusammenhängen. Die Gefäßdichte-Parameter präsentieren sich zu Messzeitpunkt 1 höher bei den älteren Patientinnen und Patienten. In den meisten Studien wird die Kapillardichte im höheren Lebensalter als herabgesetzt dargestellt [89, 90, 95], wobei Yang et al. [96] mit sublingualer Mikrozirkulationsmessung höhere Kapillardichteparameter in einer älteren Kohorte aufzeigen konnte. Generell ist die Studienlage zum Einfluss des Alters auf die sublingual erfassten Mikrozirkulation noch sehr inhomogen und erlaubt keine allgemeingültigen Aussagen über sublinguale Mikrozirkulation und höheres Alter. Untersuchungen

zum Einfluss des Alters auf die Perfusionsparameter und die Kapillardichte im akuten Kreislaufchock fehlen.

Die höheren Dichteparameter der älteren Patientinnen und Patienten könnten durch einen anderen, nicht untersuchten, Konfounder zu erklären sein. In der älteren Kohorte waren signifikant mehr Patientinnen und Patienten mit der Aufnahmediagnose „Herzinsuffizienz / Myokardinfarkt“. Eine stärkere Vasodilatation im Gewebe zur Vorlastsenkung könnte hypothetisch bei den älteren Patientinnen und Patienten die Dichte der perfundierten Kapillaren erhöht haben. Eine weitere Hypothese wäre, dass in dieser Kohorte in der älteren Kohorte eventuell signifikant andere Dosierungen von Volumensubstitution und Katecholaminen zur Anwendung kamen. *Dubin et al.* [140] untersuchten in einer Studie 20 Patientinnen und Patienten im septischen Schock, bei denen durch gezielte Katecholamingabe der arterielle Mitteldruck von 65 mmHg auf 75mmHg und schließlich auf 85mmHg gesteigert wurde. Hier zeigte sich in der parallel durchgeführten sublingualen Mikrozirkulationsmessung keine Steigerung der perfundierten Kapillaren, aber eine Verminderung der Kapillardichte bei Erhöhung des arteriellen Mitteldrucks. Eine inadäquat gesteigerte Katecholamingabe könnte also zu einer reduzierten Kapillardichte führen. Es sind weitere Untersuchungen notwendig, um die Pathophysiologie hinter diesen Ergebnissen richtig einordnen zu können. Diese Ergebnisse sind aber ein erheblicher Informationsgewinn. Die aktuelle Studienlage, die sich mit der sublingualen Mikrozirkulation im Schock beschäftigt, behandelt hauptsächlich Parameter der Perfusion und weniger Parameter der Kapillardichte. Die überraschenden Ergebnisse in dieser Arbeit legen hier einen neuen Fokus, welcher in kommenden Studien weiter erforscht werden sollte.

4.2 Limitationen

Der Einschluss der Patientinnen und Patientin in diese Studie erfolgte auf einer internistisch-neurologisch geführten Intensivstationen des Universitätsklinikums Düsseldorf. Die Studienkohorte deckt somit ein großes Spektrum an Erkrankungsbildern im akuten Schock ab. Es fand allerdings kein Einschluss von Patientinnen und Patienten von den operativen Intensivstationen statt. Dies führt

zu einer nicht für alle Intensivstationen repräsentativen Studienpopulation. Es erfolgte kein Einschluss von Patientinnen und Patienten von operativen Intensivstationen mit beispielsweise traumatischen Schockursachen oder nach operativen und postoperativen Komplikationen. Des Weiteren beschäftigte sich diese Arbeit mit Patientinnen und Patienten im Schock bei Aufnahme auf die Intensivstation. Dies könnte zu einer Überrepräsentation von sehr akuten Schockursachen wie beispielsweise „Herzstillstand / Reanimation“ geführt haben. Der Einschluss in die Studie erfolgte nach bekannten Schock-Diagnosekriterien (Katecholaminpflichtigkeit und eine arterielle Laktatkonzentration von mindestens 2 mmol/L bei Aufnahme auf Intensivstation oder in den ersten 3 Stunden auf Station), wie sie unter anderem in der Sepsis-3-Leitlinie empfohlen werden [44]. Schockpatientinnen und Patientin, die erst im weiteren stationären Verlauf höhere Laktatkonzentrationen entwickelten oder bei niedrigeren Laktatkonzentrationen trotzdem eine hohe Krankheitsschwere aufwiesen, wurden in dieser Studie somit nicht untersucht.

Die verwendete Technik zur Auswertung der sublingualen Mikrozirkulation ist ein in Studien bewährtes Instrument, einen Eindruck über die aktuelle Mikrozirkulation der Patientinnen und Patienten zu erhalten. Allerdings werden nur die Gefäßdicke- und Perfusionsparameter erhoben. Die beiden Formen der Mikrozirkulationsstörungen Flussheterogenität und Hämodilution wurden nicht ausgewertet, so dass mögliche Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen bei diesen Mikrozirkulationsstörungsformen nicht dezidiert ausgewertet werden konnten.

4.3 Schlussfolgerungen

In dieser Arbeit wurde herausgearbeitet, wie sich indirekte und direkte Parameter der Mikrozirkulation in einer Kohorte mit kritisch kranken Patientinnen und Patientin im Schock in Bezug auf das Alter präsentieren.

Die Untersuchung dieser Studienpopulation führte zusammengefasst zu folgenden Ergebnissen: Es zeigte sich in dieser Studie überraschenderweise kein Unterschied in der Mortalität zwischen älteren und jüngeren Patientinnen

und Patienten. Dies könnte aber in Hinblick auf die Studienpopulation erklärbar sein.

Zum anderen wurde die hohe Krankheitsschwere und das hohe Mortalitätsrisiko von Schockpatientinnen und -patienten herausgearbeitet. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit, pathophysiologische Vorgänge im Schock weiter zu untersuchen, um die Therapie von mortalitätsgefährdeten Patientinnen und Patienten weiter optimieren zu können.

Besonders hervorzuheben ist, dass die bekannten und einfachen Tools zur indirekten Einschätzung der Mikrozirkulation – arterielle Laktatkonzentration, *Capillary refill time* und *Mottling score* – sich schlüssig zeigten mit den Ergebnissen der direkten Messung der sublingualen Mikrozirkulation. Somit bleiben die indirekten Methoden trotz neueren Möglichkeiten der direkten Mikrozirkulationsmessung weiterhin sinnvolle Parameter zur Ersteinschätzung und zur regelmäßigen Reevaluation der Kreislagsituation von kritisch kranken Patientinnen und Patienten.

Dass die klinisch etablierten Methoden zur indirekten Einschätzung der Mikrozirkulation – arterielle Laktatkonzentration, *Capillary refill time* und *Mottling score* - sowie die sublingual erhobenen Perfusionsparameter keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Alter zeigten, könnte somit auch den fehlenden Mortalitätsunterschied zwischen den Altersgruppen erklären.

Die herausgearbeitete positive Assoziation zwischen dem Alter der Patientinnen und Patienten und der *DeBackerDensity* sowie *Perfused DeBacker Density* zu Messzeitpunkt 1 war überraschend. Trotz des Bedarfs, pathophysiologischen Prozesse weiter zu untersuchen, stellen diese Ergebnisse einen relevanten Erkenntnisgewinn dar. Im Gegensatz zur bisherigen, vorwiegend auf reine Perfusionsparameter fokussierten Studienlage zur sublingualen Mikrozirkulation im Schock legen diese Ergebnisse einen neuen, zukünftig weiter zu untersuchenden Fokus.

5. Literatur- & Quellenverzeichnis

1. Vincent, J.L. and D. De Backer, *Circulatory shock*. N Engl J Med, 2013. **369**(18): p. 1726-34.
2. Standl, T., et al., *The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Shock*. Dtsch Arztebl Int, 2018. **115**(45): p. 757-768.
3. De Backer, D., et al., *Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock*. N Engl J Med, 2010. **362**(9): p. 779-89.
4. Hernandez, G., et al., *Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2019. **321**(7): p. 654-664.
5. Goldberg, R.J., et al., *Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective*. Circulation, 2009. **119**(9): p. 1211-9.
6. Awad, H.H., et al., *Cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events*. Am Heart J, 2012. **163**(6): p. 963-71.
7. Fleischmann, C., et al., *Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis*. Dtsch Arztebl Int, 2016. **113**(10): p. 159-66.
8. Harrison, D.A., C.A. Welch, and J.M. Eddleston, *The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database*. Crit Care, 2006. **10**(2): p. R42.
9. Lagu, T., et al., *Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007*. Crit Care Med, 2012. **40**(3): p. 754-61.
10. Bouza, C., et al., *Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006-2011)*. BMC Infect Dis, 2014. **14**: p. 3863.
11. Pape, H.-C., et al., *Physiologie 10., vollständig überarbeitete Auflage 2023*.
12. Adams, H.A., Baumann, G., Cascorbi, I. et al., *Interdisziplinäre Behandlungspfade zur Versorgung von Patienten mit hypovolämischem Schock - mit Berücksichtigung von spezifischen Arzneimittelwirkungen und -interaktionen in der Akuttherapie. Eine Empfehlung der Interdisziplinären Arbeitsgruppe (IAG) Schock der DIVI*. 2009.
13. Smith, N., R.A. Lopez, and M. Silberman, *Distributive Shock*, in *StatPearls*. 2024: Treasure Island (FL).
14. Berg, D. and H. Gerlach, *Recent advances in understanding and managing sepsis*. F1000Res, 2018. **7**.
15. Shankar-Hari, M., et al., *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, 2016. **315**(8): p. 775-87.
16. Fernandez-Sarmiento, J., L.M. Salazar-Pelaez, and J.A. Carcillo, *The Endothelial Glycocalyx: A Fundamental Determinant of Vascular Permeability in Sepsis*. Pediatr Crit Care Med, 2020. **21**(5): p. e291-e300.
17. Dilken, O., B. Ergin, and C. Ince, *Assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: consensus and debate*. Ann Transl Med, 2020. **8**(12): p. 793.
18. Cosgun, Z.C., B. Fels, and K. Kusche-Vihrog, *Nanomechanics of the Endothelial Glycocalyx: From Structure to Function*. Am J Pathol, 2020. **190**(4): p. 732-741.
19. Alphonsus, C.S. and R.N. Rodseth, *The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier*. Anaesthesia, 2014. **69**(7): p. 777-84.

20. Iba, T., et al., *Managing sepsis and septic shock in an endothelial glycocalyx-friendly way: from the viewpoint of surviving sepsis campaign guidelines*. Ann Intensive Care, 2024. **14**(1): p. 64.
21. Joffe, J., et al., *Endothelial Responses in Sepsis*. Am J Respir Crit Care Med, 2020. **202**(3): p. 361-370.
22. Iba, T. and J.H. Levy, *Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis*. J Thromb Haemost, 2019. **17**(2): p. 283-294.
23. Siddall, E., M. Khatri, and J. Radhakrishnan, *Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management*. Kidney Int, 2017. **92**(1): p. 37-46.
24. Guven, G., M.P. Hilty, and C. Ince, *Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application*. Blood Purif, 2020. **49**(1-2): p. 143-150.
25. Sampson, H.A., et al., *Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium*. J Allergy Clin Immunol, 2006. **117**(2): p. 391-7.
26. Brown, A.F., *Anaphylactic shock: mechanisms and treatment*. J Accid Emerg Med, 1995. **12**(2): p. 89-100.
27. Ring, J., et al., *Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis: S2 Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Association of German Allergologists (AeDA), the Society of Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the Austrian Society for Allergology and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI), the German Society of Pharmacology (DGP), the German Society for Psychosomatic Medicine (DGPM), the German Working Group of Anaphylaxis Training and Education (AGATE) and the patient organization German Allergy and Asthma Association (DAAB)*. Allergo J Int, 2014. **23**(3): p. 96-112.
28. Jung, C., *Assessment of microcirculation in cardiogenic shock*. Curr Opin Crit Care, 2019. **25**(4): p. 410-416.
29. Ferrari, M., et al., *[Evaluation of microcirculatory disorders in shock patients]*. Dtsch Med Wochenschr, 2011. **136**(19): p. 1009-13.
30. Pich, H. and A.R. Heller, *[Obstructive shock]*. Anaesthesist, 2015. **64**(5): p. 403-19.
31. Perkins, G.D., et al., *European Resuscitation Council Guidelines 2021: Executive summary*. Resuscitation, 2021. **161**: p. 1-60.
32. Ince, C., *The microcirculation is the motor of sepsis*. Crit Care, 2005. **9 Suppl 4**: p. S13-9.
33. Ellis, C.G., J. Jagger, and M. Sharpe, *The microcirculation as a functional system*. Crit Care, 2005. **9 Suppl 4**: p. S3-8.
34. Rozier, M.D., V.J. Zata, and M.L. Ellsworth, *Lactate interferes with ATP release from red blood cells*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007. **292**(6): p. H3038-42.
35. Tousoulis, D., et al., *The role of nitric oxide on endothelial function*. Curr Vasc Pharmacol, 2012. **10**(1): p. 4-18.
36. Ince, C., et al., *Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine*. Intensive Care Med, 2018. **44**(3): p. 281-299.
37. De Backer, D., F. Ricottilli, and G.A. Ospina-Tascon, *Septic shock: a microcirculation disease*. Curr Opin Anaesthesiol, 2021. **34**(2): p. 85-91.
38. Ince, C., *Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation*. Crit Care, 2015. **19 Suppl 3**: p. S8.
39. Perel, A., *Iatrogenic hemodilution: a possible cause for avoidable blood transfusions?* Crit Care, 2017. **21**(1): p. 291.

40. Wang, L., et al., *Kidney Injury in a Hemodilution Model of Hemorrhagic Shock and Fluid Resuscitation*. Am J Med Sci, 2021. **362**(5): p. 506-511.
41. Kanoore Edul, V.S., C. Ince, and A. Dubin, *What is microcirculatory shock?* Curr Opin Crit Care, 2015. **21**(3): p. 245-52.
42. Arnold, R.C., et al., *Discordance between microcirculatory alterations and arterial pressure in patients with hemodynamic instability*. J Crit Care, 2012. **27**(5): p. 531 e1-7.
43. Riessen, R., et al., *[Catecholamines: pro and contra]*. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2016. **111**(1): p. 37-46.
44. Levy, M.M., L.E. Evans, and A. Rhodes, *The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update*. Intensive Care Med, 2018. **44**(6): p. 925-928.
45. Massey, M.J., et al., *Microcirculatory perfusion disturbances in septic shock: results from the ProCESS trial*. Crit Care, 2018. **22**(1): p. 308.
46. Scorcella, C., et al., *MicroDAIMON study: Microcirculatory DAILY MONitoring in critically ill patients: a prospective observational study*. Ann Intensive Care, 2018. **8**(1): p. 64.
47. Sakr, Y., et al., *Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock*. Crit Care Med, 2004. **32**(9): p. 1825-31.
48. Ait-Oufella, H., et al., *Capillary refill time exploration during septic shock*. Intensive Care Med, 2014. **40**(7): p. 958-64.
49. den Uil, C.A., et al., *Impaired microcirculation predicts poor outcome of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock*. Eur Heart J, 2010. **31**(24): p. 3032-9.
50. Levy, B., *Lactate and shock state: the metabolic view*. Curr Opin Crit Care, 2006. **12**(4): p. 315-21.
51. Pino, R.M. and J. Singh, *Appropriate Clinical Use of Lactate Measurements*. Anesthesiology, 2021. **134**(4): p. 637-644.
52. Nichol, A., et al., *Dynamic lactate indices as predictors of outcome in critically ill patients*. Crit Care, 2011. **15**(5): p. R242.
53. Bruno, R.R., et al., *Lactate is associated with mortality in very old intensive care patients suffering from COVID-19: results from an international observational study of 2860 patients*. Ann Intensive Care, 2021. **11**(1): p. 128.
54. Casserly, B., et al., *Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database*. Crit Care Med, 2015. **43**(3): p. 567-73.
55. Liu, Z., et al., *Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with Sepsis*. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2019. **27**(1): p. 51.
56. Nichol, A.D., et al., *Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study*. Crit Care, 2010. **14**(1): p. R25.
57. Vincent, J.L., et al., *The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review*. Crit Care, 2016. **20**(1): p. 257.
58. Lara, B., et al., *Capillary refill time during fluid resuscitation in patients with sepsis-related hyperlactatemia at the emergency department is related to mortality*. PLoS One, 2017. **12**(11): p. e0188548.
59. McGuire, D., A. Gotlib, and J. King, *Capillary Refill Time*, in StatPearls. 2021: Treasure Island (FL).
60. Mrgan, M., D. Rytter, and M. Brabrand, *Capillary refill time is a predictor of short-term mortality for adult patients admitted to a medical department: an observational cohort study*. Emerg Med J, 2014. **31**(12): p. 954-8.
61. Ait-Oufella, H., et al., *Mottling score predicts survival in septic shock*. Intensive Care Med, 2011. **37**(5): p. 801-7.

62. Dumas, G., et al., *Mottling score is a strong predictor of 14-day mortality in septic patients whatever vasopressor doses and other tissue perfusion parameters*. Crit Care, 2019. **23**(1): p. 211.
63. de Moura, E.B., et al., *Skin mottling score as a predictor of 28-day mortality in patients with septic shock*. Intensive Care Med, 2016. **42**(3): p. 479-480.
64. Goedhart, P.T., et al., *Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation*. Opt Express, 2007. **15**(23): p. 15101-14.
65. Verdant, C.L., et al., *Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: a quantitative analysis*. Crit Care Med, 2009. **37**(11): p. 2875-81.
66. Lima, A., et al., *Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound Identifies Microcirculatory Alterations in Sepsis-Induced Acute Kidney Injury*. Crit Care Med, 2018. **46**(8): p. 1284-1292.
67. De Backer, D., et al., *Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(1): p. 98-104.
68. De Backer, D., et al., *Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock*. Am Heart J, 2004. **147**(1): p. 91-9.
69. Tachon, G., et al., *Microcirculatory alterations in traumatic hemorrhagic shock*. Crit Care Med, 2014. **42**(6): p. 1433-41.
70. Shih, C.C., et al., *Matched Comparison of Microcirculation Between Healthy Volunteers and Patients with Sepsis*. Asian J Anesthesiol, 2018. **56**(1): p. 14-22.
71. Voss, F., et al., *Sublingual microcirculation predicts survival after out-of-hospital cardiac arrest*. Microcirculation, 2021. **28**(8): p. e12729.
72. Wijntjens, G.W., et al., *Prognostic implications of microcirculatory perfusion versus macrocirculatory perfusion in cardiogenic shock: a CULPRIT-SHOCK substudy*. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2020. **9**(2): p. 108-119.
73. van Genderen, M.E., et al., *Persistent peripheral and microcirculatory perfusion alterations after out-of-hospital cardiac arrest are associated with poor survival*. Crit Care Med, 2012. **40**(8): p. 2287-94.
74. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Durchschnittliche Lebenserwartung bei Geburt bis 2070*. 2022 [cited 2023 13.11.]; Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/bevoelkerungsvorausberechnung-lebenserwartung.html>.
75. Nowossadeck, E., F. Prutz, and A. Teti, *Population change and the burden of hospitalization in Germany 2000-2040: Decomposition analysis and projection*. PLoS One, 2020. **15**(12): p. e0243322.
76. Flaatten, H., et al., *The status of intensive care medicine research and a future agenda for very old patients in the ICU*. Intensive Care Med, 2017. **43**(9): p. 1319-1328.
77. Bagshaw, S.M., et al., *Very old patients admitted to intensive care in Australia and New Zealand: a multi-centre cohort analysis*. Crit Care, 2009. **13**(2): p. R45.
78. Boumendil, A., et al., *Treatment intensity and outcome of patients aged 80 and older in intensive care units: a multicenter matched-cohort study*. J Am Geriatr Soc, 2005. **53**(1): p. 88-93.
79. Osman, M., et al., *Age stratified sex-related differences in incidence, management, and outcomes of cardiogenic shock*. Catheter Cardiovasc Interv, 2022. **99**(7): p. 1984-1995.
80. Biston, P., et al., *Outcome of elderly patients with circulatory failure*. Intensive Care Med, 2014. **40**(1): p. 50-6.
81. Fuchs, L., et al., *ICU admission characteristics and mortality rates among elderly and very elderly patients*. Intensive Care Med, 2012. **38**(10): p. 1654-61.
82. Roberts, S., et al., *Ageing in the musculoskeletal system*. Acta Orthop, 2016. **87**(sup363): p. 15-25.

83. Soenen, S., et al., *The ageing gastrointestinal tract*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2016. **19**(1): p. 12-8.
84. North, B.J. and D.A. Sinclair, *The intersection between aging and cardiovascular disease*. Circ Res, 2012. **110**(8): p. 1097-108.
85. Barnett, K., et al., *Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study*. Lancet, 2012. **380**(9836): p. 37-43.
86. Forman, D.E., et al., *Multimorbidity in Older Adults With Cardiovascular Disease*. J Am Coll Cardiol, 2018. **71**(19): p. 2149-2161.
87. Guidet, B., et al., *The contribution of frailty, cognition, activity of daily life and comorbidities on outcome in acutely admitted patients over 80 years in European ICUs: the VIP2 study*. Intensive Care Med, 2020. **46**(1): p. 57-69.
88. Tsuchida, Y., *The effect of aging and arteriosclerosis on human skin blood flow*. J Dermatol Sci, 1993. **5**(3): p. 175-81.
89. Bentov, I. and M.J. Reed, *The effect of aging on the cutaneous microvasculature*. Microvasc Res, 2015. **100**: p. 25-31.
90. Wei, Y., et al., *Age-Related Alterations in the Retinal Microvasculature, Microcirculation, and Microstructure*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017. **58**(9): p. 3804-3817.
91. Shi, X., *Physiopathology of the cochlear microcirculation*. Hear Res, 2011. **282**(1-2): p. 10-24.
92. Ito, Y., et al., *Age-related changes in the hepatic microcirculation in mice*. Exp Gerontol, 2007. **42**(8): p. 789-97.
93. Maeso-Diaz, R., et al., *Effects of aging on liver microcirculatory function and sinusoidal phenotype*. Aging Cell, 2018. **17**(6): p. e12829.
94. Kanoore Edul, V.S., et al., *The Effects of Arterial Hypertension and Age on the Sublingual Microcirculation of Healthy Volunteers and Outpatients with Cardiovascular Risk Factors*. Microcirculation, 2015. **22**(6): p. 485-92.
95. Machin, D.R., et al., *Advanced age results in a diminished endothelial glycocalyx*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2018. **315**(3): p. H531-H539.
96. Yang, Y.P., et al., *An observational study of microcirculation among healthy individuals by age and sex*. Clin Hemorheol Microcirc, 2024. **86**(4): p. 407-417.
97. Bruno, R.R., et al., *Direct assessment of microcirculation in shock: a randomized-controlled multicenter study*. Intensive Care Med, 2023. **49**(6): p. 645-655.
98. Vincent, J.L., et al., *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 Med, 1996. **22**(7): p. 707-10.
99. Le Gall, J.R., S. Lemeshow, and F. Saulnier, *A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study*. JAMA, 1993. **270**(24): p. 2957-63.
100. Massey, M.J., et al., *The microcirculation image quality score: development and preliminary evaluation of a proposed approach to grading quality of image acquisition for bedside videomicroscopy*. J Crit Care, 2013. **28**(6): p. 913-7.
101. Bruno, R.R., et al., *Evaluation of a shorter algorithm in an automated analysis of sublingual microcirculation*. Clin Hemorheol Microcirc, 2020. **76**(2): p. 287-297.
102. Boerma, E.C., et al., *Quantifying bedside-derived imaging of microcirculatory abnormalities in septic patients: a prospective validation study*. Crit Care, 2005. **9**(6): p. R601-6.
103. Cohen, J., *Statistical power analysis for the behavioral sciences (2nd ed.)*. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates, 1988.

104. Cohen, J., *Statistical Power Analysis*. Current Directions in Psychological Science, 1992. **1(3)**: p. 98-101.
105. Holler, J.G., et al., *Shock in the emergency department; a 12 year population based cohort study*. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2016. **24**: p. 87.
106. Jentzer, J.C., et al., *Cardiogenic Shock Classification to Predict Mortality in the Cardiac Intensive Care Unit*. J Am Coll Cardiol, 2019. **74(17)**: p. 2117-2128.
107. Schrage, B., et al., *Temporal trends in incidence, causes, use of mechanical circulatory support and mortality in cardiogenic shock*. ESC Heart Fail, 2021. **8(2)**: p. 1295-1303.
108. Modra, L.J., et al., *Sex Differences in Mortality of ICU Patients According to Diagnosis-related Sex Balance*. Am J Respir Crit Care Med, 2022. **206(11)**: p. 1353-1360.
109. Bundeszentrale für politische Bildung. *Bevölkerung nach Altersgruppen und Geschlecht*. 2020 [cited 2023 11.10.]; Available from: <https://www.bpb.de/kurz-knapp/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61538/bevoelkerung-nach-altersgruppen-und-geschlecht/>.
110. Braunwald, E., *The war against heart failure: the Lancet lecture*. Lancet, 2015. **385(9970)**: p. 812-24.
111. Chen, J., et al., *National trends in heart failure hospital stay rates, 2001 to 2009*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61(10)**: p. 1078-88.
112. Kim, R.B., J.R. Kim, and J.Y. Hwang, *Epidemiology of myocardial infarction in Korea: hospitalization incidence, prevalence, and mortality*. Epidemiol Health, 2022. **44**: p. e2022057.
113. Annane, D., et al., *Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock*. N Engl J Med, 2018. **378(9)**: p. 809-818.
114. Franklin, S.S., *Ageing and hypertension: the assessment of blood pressure indices in predicting coronary heart disease*. J Hypertens Suppl, 1999. **17(5)**: p. S29-36.
115. Protogerou, A.D., et al., *Diastolic blood pressure and mortality in the elderly with cardiovascular disease*. Hypertension, 2007. **50(1)**: p. 172-80.
116. Messerli, F.H., et al., *Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous?* Ann Intern Med, 2006. **144(12)**: p. 884-93.
117. Stensrud, M.J. and S. Strohmaier, *Diastolic hypotension due to intensive blood pressure therapy: Is it harmful?* Atherosclerosis, 2017. **265**: p. 29-34.
118. Bauer, M., et al., *Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis*. Crit Care, 2020. **24(1)**: p. 239.
119. Rivers, E., et al., *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock*. N Engl J Med, 2001. **345(19)**: p. 1368-77.
120. Utsumi, M., et al., *Age as an independent risk factor for surgical site infections in a large gastrointestinal surgery cohort in Japan*. J Hosp Infect, 2010. **75(3)**: p. 183-7.
121. Dimopoulos, G., et al., *Elderly versus non-elderly patients with intra-abdominal candidiasis in the ICU*. Minerva Anesthesiol, 2017. **83(11)**: p. 1126-1136.
122. Kir, S., et al., *Age is not a risk factor in survival of severely ill patients with co-morbidities in a medical intensive care unit*. Ir J Med Sci, 2021. **190(1)**: p. 317-324.
123. Sprung, C.L., et al., *The Eldicus prospective, observational study of triage decision making in European intensive care units. Part II: intensive care benefit for the elderly*. Crit Care Med, 2012. **40(1)**: p. 132-8.
124. Seewald S, B.S., Fischer M, Gräsner JT, Wnent J, Ristau P et al., *Jahresbericht des Deutschen Reanimationsregisters: Innerklinische Reanimation 2022*. Anästhesi Intensivmed, 2023. **64**: p. V189–V19.
125. Fischer M, W.J., Gräsner J-T, Seewald S, Brenner S, Bein B et al., *Jahresbericht des Deutschen Reanimationsregisters Außerklinische Reanimation im Notarzt-*

und Rettungsdienst 2022. Anästh Intensivmed, 2023. **64**: p. V161–V16.

126. Tian, H.H., et al., *[The effect of early goal lactate clearance rate on the outcome of septic shock patients with severe pneumonia]*. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2012. **24**(1): p. 42-5.
127. Jansen, T.C., et al., *Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial*. Am J Respir Crit Care Med, 2010. **182**(6): p. 752-61.
128. Kraut, J.A. and N.E. Madias, *Lactic acidosis*. N Engl J Med, 2014. **371**(24): p. 2309-19.
129. Pagnesi, M., et al., *Lactate Values and Mortality in Patients With Cardiogenic Shock: Insights From the Altshock-2 Registry*. Crit Care Med, 2025. **53**(8): p. e1620-e1629.
130. Preda, G., et al., *Mottling score is associated with 28-day mortality in critically ill patients with sepsis*. Minerva Anestesiol, 2017. **83**(6): p. 664-666.
131. Jouffroy, R., et al., *Skin mottling score and capillary refill time to assess mortality of septic shock since pre-hospital setting*. Am J Emerg Med, 2019. **37**(4): p. 664-671.
132. Coudroy, R., et al., *Incidence and impact of skin mottling over the knee and its duration on outcome in critically ill patients*. Intensive Care Med, 2015. **41**(3): p. 452-9.
133. Ferraris, A., et al., *Mottling score and skin temperature in septic shock: Relation and impact on prognosis in ICU*. PLoS One, 2018. **13**(8): p. e0202329.
134. Shinozaki, K., et al., *Low temperature increases capillary blood refill time following mechanical fingertip compression of healthy volunteers: prospective cohort study*. J Clin Monit Comput, 2019. **33**(2): p. 259-267.
135. Anderson, B., et al., *Impact of patient and environmental factors on capillary refill time in adults*. Am J Emerg Med, 2008. **26**(1): p. 62-5.
136. Bakker, J. and C. Ince, *Monitoring coherence between the macro and microcirculation in septic shock*. Curr Opin Crit Care, 2020. **26**(3): p. 267-272.
137. Trzeciak, S., et al., *Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis*. Intensive Care Med, 2008. **34**(12): p. 2210-7.
138. Edul, V.S., et al., *Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock*. Crit Care Med, 2012. **40**(5): p. 1443-8.
139. Hernandez, G., et al., *Severe abnormalities in microvascular perfused vessel density are associated to organ dysfunctions and mortality and can be predicted by hyperlactatemia and norepinephrine requirements in septic shock patients*. J Crit Care, 2013. **28**(4): p. 538 e9-14.
140. Dubin, A., et al., *Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study*. Crit Care, 2009. **13**(3): p. R92.

Danksagung

Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Christian Jung für die Möglichkeit der klinischen Forschung, das Überlassen meines Promotionsthemas, den regelmäßigen Input sowie sein hilfreiches Feedback. Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Payam Akhyari für die Übernahme der Ko-Betreuung meiner Arbeit.

Besonders hervorheben möchte ich die Unterstützung von Herrn PD Dr. Raphael Bruno. Von Beginn an war er in allen Fragen und bei allem Problemen immer ein geschätzter Ansprechpartner. Ich bin sehr dankbar für seine Betreuung.

Meinen Mit-Doktorandinnen möchte ich an dieser Stelle auch einen ganz herzlichen Dank aussprechen. Von der Einarbeitung über die Datenerhebung bis zur Fertigstellung meines Manuskripts war es immer eine Freude eure Unterstützung – sei es inhaltlich, organisatorisch oder menschlich – zu erfahren.

Meiner Familie danke ich für die Unterstützung über mein gesamtes Studium hinweg. Meinen Freunden danke ich für die Begleitung und Unterstützung in allen Herausforderungen in all diesen gemeinsamen Jahren.