

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor Prof. Dr. M. Kelm

Die prähospitale Analyse der mikrovaskulären

Endstrombahn bei Notfallpatienten

Eine prospektive Beobachtungsstudie

Dissertation

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

vorgelegt von Markus Reed

2023

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Christian Jung

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Lorenz Sellin

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Bruno, R. R., Reed, M., Bimpong-Buta, N.-Y., Muessig, J.M., Masyuk, M., Binneboessel, S., Franz, M., Kelm, M., Jung, C. (2020) Sublingual microcirculation in prehospital critical care medicine: A proof-of-concept study. *Microcirculation* (Volume 27, Issue 5)

Zusammenfassung

In der präklinischen Notfallmedizin sind die Möglichkeiten zur Diagnostik und Risikostratifikation des akut erkrankten oder verletzten Patienten limitiert. Im Vordergrund stehen die klinische Untersuchung und eine begrenzte Auswahl technischer Geräte. Ein zentrales Problem der präklinischen Diagnostik ist die Fokussierung auf die Makrozirkulation: Blutdruckwerte und Pulsfrequenz stehen im Mittelpunkt der klinischen Betrachtung. Diese Parameter können jedoch bei vital gefährdeten Patienten gerade in der Frühphase unauffällig sein. Zur Beurteilung einer vitalen Bedrohung bietet sich die Mikrozirkulationsanalyse an. Auf dieser Ebene kann bereits bei normaler Makrozirkulation eine Hypoperfusion des Gewebes sichtbar werden. Ziel dieser prospektiven Arbeit war es zu überprüfen, ob im präklinischen Umfeld – bei der Versorgung eines Notfallpatienten außerhalb des Krankenhauses - eine sublinguale Mikrozirkulationsmessung möglich ist und ob diese zur Risikostratifikation beitragen kann. Im Rahmen von Notarzteinsätzen wurden videomikroskopische Aufnahmen der sublingualen Mukosa mit einem *Sidestream Dark Field* Mikroskop angefertigt. Das entstandene Bildmaterial wurde zunächst einer Evaluierung mittels eines Scores, dem *Microcirculation Image Quality Score* (MIQS), unterzogen. Die Auswertung der Parameter erfolgte automatisiert mittels einer Software der Firma *MicroVisionMedical*, Amsterdam, Niederlande (AVA 4.3). Insgesamt konnten 17 Patienten eingeschlossen werden. Der häufigste Grund für eine Alarmierung waren kardiale Probleme und Erkrankungen (47%), gefolgt von internistischen (24%) und respiratorischen Erkrankungen (18%). Die Schwere der Erkrankung eines präklinischen Notfallpatienten wird durch den Notarzt anhand des sogenannten NACA-Scores klassifiziert (1=geringfügige Verletzung/Erkrankung; 7=Tod). Der Median des gemessenen NACA-Scores betrug 3. Die durchschnittliche Qualität der aufgenommenen Videos wurde im Anschluss durch den Notarzt ausgewertet und lag nach dem *Microcirculation Image Score* bei 2,2 („akzeptabel“). Die Parameter der Mikrozirkulation zeigen eine negative Korrelation (Spearman`s rho, $p < 0,05$) mit dem vom Notarzt erhobenen NACA-Status. Es zeigt sich eine verminderte Gefäßdichte und ein verminderter Blutfluss in den kleinen Gefäßen. Eine Ausnahme stellt lediglich der Anteil der kleinen perfundierten Gefäße dar, der nicht mit den erhobenen NACA-Werten korreliert. Zusammenfassend zeigt diese Arbeit erstmals, dass die Messung der sublingualen Mikrozirkulation auch außerhalb der Klinik valide und sicher einsetzbar ist.

Abstract

A prehospital emergency setting offers only a limited variety of diagnostic tools to identify a critical ill patient. Clinical examination and a limited choice of technical equipment are in the fore. Focusing on parameters of macrocirculation seems to be a significant problem, particularly in the early phase of shock, these parameters can be in normal range. To assess a vital threat, the analysis of microcirculation could be of help. Looking at parameters of microcirculation allows for hypoperfusion to be detected, even though parameters of macrocirculation are in normal range, disguising the early stages of shock. The aim of this prospective study is to show whether it is possible to measure microcirculation in a prehospital emergency setting and to reveal the diagnostic value of microcirculation parameters.

Videos of the sublingual mucosa of patients have been taken in a prehospital emergency setting handled by an emergency physician. A Sidestream Dark Field Microscope was used. The videos were evaluated by Microcirculation Image Quality Score (MIQIS) to ensure adherence to the required quality standard before prior to being analyzed. The analysis was done by using the AVA 4.3 – software of Microvision Medical. The study was carried out by an emergency doctor's unit between April 2018 and September 2019. 17 patients were included. The most frequent causes for calling the emergency services were cardiac problems (47%), followed by acute internal illnesses (24%) and respiratory illnesses (18%). The severity of injury or disease is measured by the NACA-Score (1= moderate disturbance; 7= death) The average NACA (National Advisory Committee for Aeronautics) score that classifies the severity of injuries, illnesses and intoxication was 3.

The Microcirculation Image Score averages 2,2 and therefore the quality of the videos is acceptable.

Parameters of microcirculation revealed a negative correlation with the NACA-score (Spearman's rho, $p < 0,05$). Small vessels present an impaired vessel density and a reduced blood flow. Except for the small perfused vessels: They did not show a correlation with NACA.

Summarizing the results of this study showed that measurement of parameters of sublingual microcirculation in an out of hospital setting is secure and practicable.

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
AVA	<i>Automated Vascular Analysis</i>
cpII	Kapillare
HR	<i>Heart Rate</i>
MAP	<i>Mean Artery Pressure</i>
MIQS	<i>Microcirculation Image Quality Score</i>
NACA	<i>National Advisory Committee for Aeronautics</i>
NC	<i>Number of Crossings</i>
NEF	Notarzteinsatzfahrzeug
NRS	Nummerische-Rating-Skala
PNC	<i>Perfused Number of Crossings</i>
PVD	<i>Perfused Vessel Density</i>
PPV	<i>Proportion of Perfused Vessels</i>
RR syst	Systolischer Blutdruck nach Riva Rocci in mmHg
RR diast	Diastolischer Blutdruck nach Riva Rocci in mmHg
TVD	<i>Total Vessel Density</i>
s	<i>small</i>
SD	<i>Standard Deviation</i> = Standardabweichung

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	I
Abstract	II
Abkürzungsverzeichnis	III
Inhaltsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis	VI
1 Einleitung.....	1
1.2 Ziele und Fragestellung	7
2 Methodik	9
2.1 Ethik.....	9
2.2 Einschluss- / Ausschlusskriterien.....	10
2.3 Organisation	12
2.4 Versuchsablauf	13
2.5 Datenerhebung.....	15
2.6 Geräte und Material	16
2.7 Auswertung	18
2.7.1 Beleuchtung.....	18
2.7.2 Fokus.....	19
2.7.3 Inhalt.....	20
2.7.4 Stabilität	22
2.7.5 Druck.....	23
2.8 Statistik	29
3 Ergebnisse.....	30
3.1 Alarmierungen.....	30
3.2 Versuchsaufbau	31
3.3 Patientendaten und Vitalparameter	32
3.4 Qualität der Videos.....	32
3.5 Mikrozirkulation	33
3.6 NACA-Korrelationen	35
3.7 Follow up	37
4 Diskussion und Schlussfolgerung	39
4.1 Zusammenfassung.....	46

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematische Darstellung einer Kapillare mit nicht kontrahiertem Sphinkter.....	2
Abbildung 2: Schematische Darstellung einer Kapillare mit kontrahiertem Sphinkter.....	3
Abbildung 3: Inhomogene Perfusion.....	4
Abbildung 4: Hämodilution.....	5
Abbildung 5: Vasokonstriktion und Stase.....	6
Abbildung 6: Ein interstitielles Ödem.....	7
Abbildung 7: Versuchsaufbau.....	9
Abbildung 8: Fingernagelprobe.....	14
Abbildung 9: Sidestream Dark Field Mikroskop mit Schutzhülle.....	17
Abbildung 10: Schematische Darstellung der Funktionsweise des Sidestream Dark Field Mikroskops	17
Abbildung 11: Beispiel für „schlechte“ Beleuchtung.....	19
Abbildung 12: Beispiel für „schlechte“ Fokussierung.....	20
Abbildung 13: Beispiel für „schlechten“ Inhalt – Speichelblasen.....	21
Abbildung 14: Beispiel für „schlechten“ Inhalt - Looped vessels.....	22
Abbildung 15: Bildbewegungen.....	23
Abbildung 16: Beispiel für zu viel Druck.....	24
Abbildung 17: Aufnahme in guter Qualität.....	25
Abbildung 18: Berechnung der mikrozirkulatorischen Parameter mittels AVA 4.3 Software und des DeBacker-Gitters.....	28
Abbildung 19: Consort-Diagramm.....	31
Abbildung 20: Box-Plots der Mikrozirkulationsparameter.....	34
Abbildung 21: Signifikante negative Korrelation mit dem NACA-Score, visualisiert als Scatter-Plots..	36
Abbildung 22: Signifikante positive Korrelationen der jeweiligen Mikrozirkulationsparameter mit anderen Mikrozirkulationsparametern.....	37
Abbildung 23: Schematische Darstellung der Funktionsweise des Orthogonal Polarisation Image.....	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis	III
Tabelle 2: Primäre Endpunkte	8
Tabelle 3: Ausschlusskriterien	11
Tabelle 4: Einschlusskriterien	12
Tabelle 5: Der Notarzteinsatzkatalog	13
Tabelle 6: Einteilung nach National Advisory Committee for Aeronautics (abgeändert nach ²¹).....	15
Tabelle 7: The Microcirculation Image Score modifiziert nach Massey et al ²²	26
Tabelle 8: Parameter der Mikrozirkulation	29
Tabelle 9: Häufigste Gründe der Alarmierung	30
Tabelle 10: Alter und Vitalparameter	32
Tabelle 11: Bildqualität.....	32
Tabelle 12: Deskriptive Mikrozirkulationsparameter.....	33
Tabelle 13: NACA-Korrelation	35
Tabelle 14: Ergebnisse der Follow-Up-Untersuchung.....	38
Tabelle 15: Glasgow Coma Scale	51
Tabelle 16: NACA Score	52
Tabelle 17: Mottling Score	53

1 Einleitung

Der Rettungs- und Notarzdienst hat die Aufgabe, akut erkrankte, vergiftete oder verletzte Patienten medizinisch zu versorgen und einer geeigneten Gesundheitseinrichtung zuzuführen¹. Letzteres stellt aber in einer sich verändernden Krankenhauslandschaft mit potenziell längeren Anfahrtswegen zu größeren, spezialisierten Zentren zunehmend eine Herausforderung dar^{2,3}.

Um den Zustand des Patienten zu evaluieren, stehen im präklinischen Einsatz neben der Anamnese, Fremdanamnese und der körperlichen Untersuchung im Vergleich zur gewohnten Umgebung in einem Krankenhaus eine technisch unterstützte Diagnostik nur eingeschränkt zur Verfügung: Im Wesentlichen sind dies das Elektrokardiogramm, die Pulsoxymetrie, die oszillometrische und manuelle Blutdruckmessung, die Kapnometrie bei intubierten Patienten und die Temperaturmessung.

Zusammengefasst wird so aber lediglich eine Beurteilung der Makrozirkulation möglich. Die Makrozirkulation umfasst anatomisch das Herz, die großen arteriellen Blutgefäße und deren Äste, sowie das venöse System mit seinen großen und kleinen Gefäßen mit einem Durchmesser ab 300 Mikrometer (μm)⁴. Physiologisch regelt die Makrozirkulation mit der mechanischen Arbeit des Herzens und den Blutgefäßen die Verteilung des Blutvolumens. Dabei wird die initial pulsierende Strömung durch die Windkessel-eigenschaft der großen arteriellen Gefäße in eine laminare Strömung umgewandelt⁴. Die unblutige (arterielle) Blutdruckmessung gibt nach Riva Rocci und Korotkoff die systolischen und diastolischen Druckverhältnisse in den großen Arterien wieder. Gemessen wird dabei der durch die Herzkammersystole, also während der Anspannungs- und Austreibungsphase der linken Herzkammer erzeugte Druck in der Arterie des Arms⁵.

In einer präklinischen Situation könnte die Mikrozirkulation bzw. der Grad der Einschränkung der Mikrozirkulation Auskunft über die Schwere der pathophysiologischen Veränderungen geben. Dies gibt möglicherweise auch Aufschluss über die Prognose. Denn die Makrozirkulation ist oftmals - wie z.B. bei einem Kreislaufchock - initial kompensiert und gibt somit den Anschein, dass der Patient vital nicht gefährdet ist^{6 7}.

Die Mikrozirkulation umfasst anatomisch Gefäße mit einem Durchmesser ≤ 100 Mikrometer (μm)⁸. Die Kapillaren, welche mit einer einfachen Endothelschicht ausgekleidet sind, gehen

anatomisch aus den Arteriolen hervor. Letztere sind für den vaskulären Tonus verantwortlich, welchen sie mittels glatter Muskulatur aufrechterhalten und variieren können. Auf diese Weise regulieren sie den Druckgradienten zwischen dem prä- und postkapillaren Bereich⁹ (Abb. 1).

Die Kapillaren gehören gemeinsam mit den postkapillaren Venolen zu den kleinsten Gefäßen der Mikrozirkulation (*small vessels*) mit einem Innendurchmesser von bis zu 20 µm. Hier findet der Gas- und Stoffaustausch in die Zellen statt⁸. Im „Ruhezustand“ sind nur 20-30 Prozent der Kapillaren in einem „funktionalen Zustand“⁹. Das heißt, dass weniger als ein Drittel aller Kapillaren am Stoffaustausch beteiligt sind.

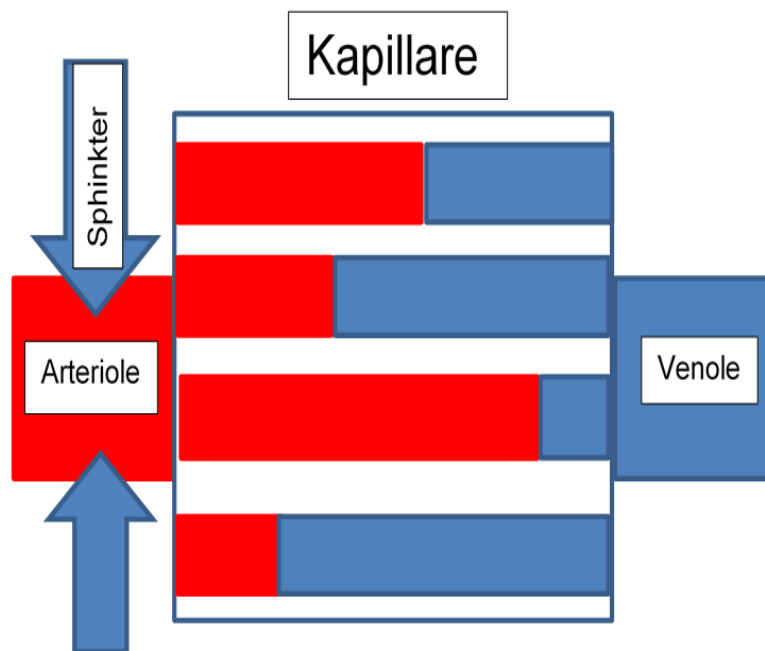


Abbildung 1 Schematische Darstellung einer Kapillare mit nicht kontrahiertem Sphinkter: Das oxygenierte Blut gelangt „ungehindert“ in den kapillaren Bereich, in dem es zum Stoffaustausch kommt (Farbwechsel von rot zu blau)

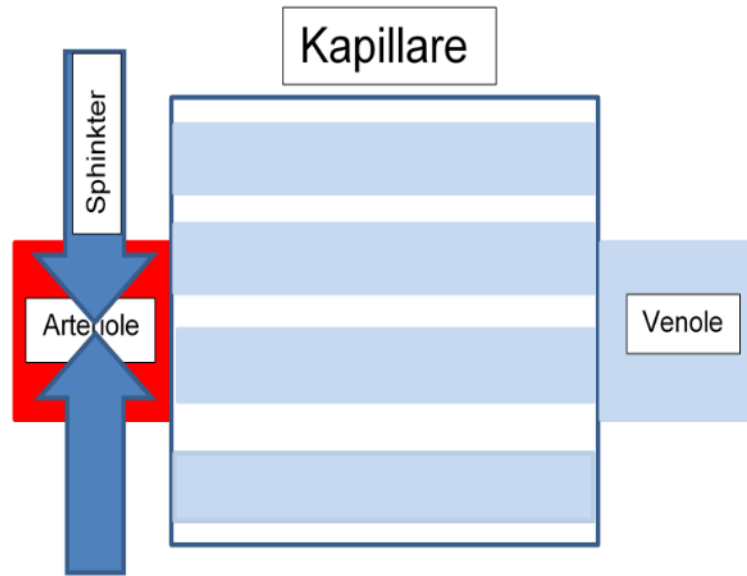


Abbildung 2: Schematische Darstellung einer Kapillare mit kontrahiertem Sphinkter; Gas- und Stoffaustausch sind eingeschränkt

Kommt es zu einer Hypoxie des Gewebes, werden weitere Kapillare in den „funktionalen Zustand“ rekrutiert^{9,10} und nehmen so am Stoffaustausch teil. Dies stellt eine dynamische Anpassung an die aktuelle Stoffwechsellage dar. Die Mikrozirkulation kann als funktionales Versorgungssystem verstanden werden, welches die Körperzellen mit Blut und damit u.a. auch mit Sauerstoff versorgt⁹. Um den Blutfluss und damit die Sauerstoffversorgung sicherzustellen, greifen Regulations- und Kompensationsmechanismen auf hormonaler, neuronaler und biochemischer Ebene ein. Bei inflammatorischen Prozessen, Infektionen oder relativem oder absolutem Volumenmangel werden diese Regulationsmechanismen gestört⁹. Veränderungen der Mikrozirkulation konnten bei Patienten mit Sepsis gezeigt werden¹¹. Es kommt zur Abnahme der Dichte der funktionalen Kapillaren und zu einer zunehmenden Heterogenität in der Perfusion des Gewebes¹². Die daraus resultierende verschlechterte Sauerstoffabgabe in das Gewebe kann potentiell zur Schädigung eines Endorgans führen¹².

Eine Optimierung der makrozirkulatorischen Parameter, welche durch den Einsatz von Volumen oder Katecholaminen erreicht werden kann, resultiert nicht unbedingt in einer besseren Mikrozirkulation. Die in der sogenannte *Early Goal Directed Therapy* festgelegten Parameter wie die zentralvenöse Sättigung oder der zentralvenöse Druck erlauben keine Aussage über eine korrekte Volumentherapie und Prognose¹³. Diese Surrogatparameter spiegeln den Status der Mikrozirkulation nicht wider¹³.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bei einem kritisch kranken Patienten eine Inkohärenz zwischen Makro- und Mikrozirkulation entstehen kann. Hämodynamische Kohärenz beschreibt dabei den Zusammenhang von Makro- und Mikrozirkulation. Die „Korrektur“ systemisch-hämodynamischer, makrozirkulatorischer Parameter (z.B. Herzfrequenz oder systolischer und diastolischer Blutdruck) soll bei intakter Kohärenz direkten, positiven Einfluss auf Perfusion und Oxygenierung des Gewebes auf regionaler Ebene nehmen¹⁴. Pathologische Veränderungen der Mikrozirkulation, die zu einem Verlust der Kohärenz führen, können nach C. Ince in vier Subtypen eingeteilt werden¹⁴:

Typ 1: Liegen „freie“ Kapillare räumlich dicht neben Kapillaren, in denen der Blutfluss gestört ist, kommt es zu einem Verlust der Homogenität in der Perfusion. Diese Art der pathologischen Veränderung der Mikrozirkulation ist unter anderem bei septischen Patienten zu beobachten¹⁴. Die Wegstrecke der Sauerstoffmoleküle ist vergrößert. Abbildung 3 zeigt schematisch das Prinzip dieser pathologischen Veränderung.

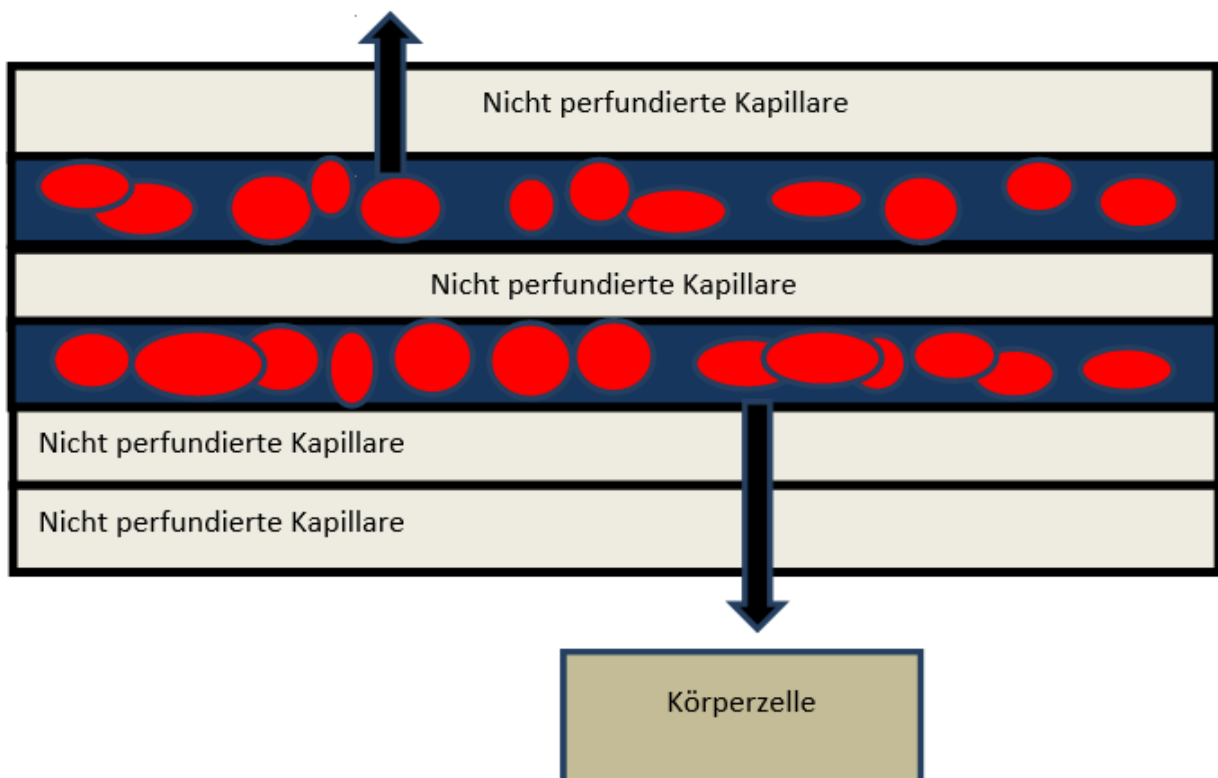


Abbildung 3: Inhomogene Perfusion-Die Wegstrecke der Sauerstoffmoleküle (schwarze Pfeile) zu den Körperzellen ist vergrößert

Typ 2: Hier kommt es aufgrund von Hämodilution zu einem relativen Verlust an sauerstofftragenden, roten Blutkörperchen. Die Diffusionsstrecke des Sauerstoffs von den Erythrozyten zur Zelle vergrößert sich¹⁴. Ursächlich können zum Beispiel eine iatrogene, übermäßige Flüssigkeitszufuhr oder eine Hypervolämie bei z.B. Nierenversagen sein. Eine Volumentherapie führt also zu einer „Blutverdünnung“. Das heißt, dass durch Volumenzufuhr das Plasmavolumen - wie in Abbildung 4 dargestellt - in Relation zu den korpuskulären Anteilen des Blutes zunimmt. Eine damit verbundene Abnahme der Viskosität des Blutes führt zum Verlust des mediatorinduzierten Vasotonus¹⁵. Der Vasotonus wird durch Mediatoren reguliert. Vasokonstriktorisch wirken z.B. Thromboxan, Endothelin und *Platelet Activating Factor*. Zur Vasodilatation tragen Prostazykline, ein Derivat der Arachidonsäure, und Stickstoffmonoxide bei⁹. Eine veränderte Rheologie hat also einen Effekt auf das Kapillarnetz⁹: So konnte gezeigt werden, dass eine Hämodilution die endovaskulären Scherkräfte herabsetzt, was zu einer verminderten Ausschüttung von vasodilatierenden Substanzen wie Stickstoffmonoxide und Prostazykline führt¹⁵. Auch eine Therapie mit exogen zugeführten vasoaktiven Substanzen greift nicht unbedingt zu Gunsten einer verbesserten Perfusion, denn Vasopressoren, wie vasodilatierende Substanzen „manipulieren“ die endogene rezeptorvermittelte Vasoregulation und führen so zu einem Verlust der hämodynamischen Kohärenz¹⁴.



Abbildung 4: Hämodilution; der Anteil der Erythrozyten (rot) hat in Relation zum Plasmawasser (blau) abgenommen

Typ 3: Eine Vasokonstriktion arterieller Gefäße durch iatrogen zugeführte Vasopressoren resultiert ebenso wie eine Erhöhung des venösen Drucks in einer Ischämie auf mikrozirkulatorischer Ebene auf Grund einer Stase des mikrozirkulatorischen Flusses¹⁴. Abbildung 5 zeigt, dass eine präkapilläre Vasokonstriktion, wie auch eine Stase zu einer Reduktion der Anzahl oxygenierter Erythrozyten in den Kapillaren führt.

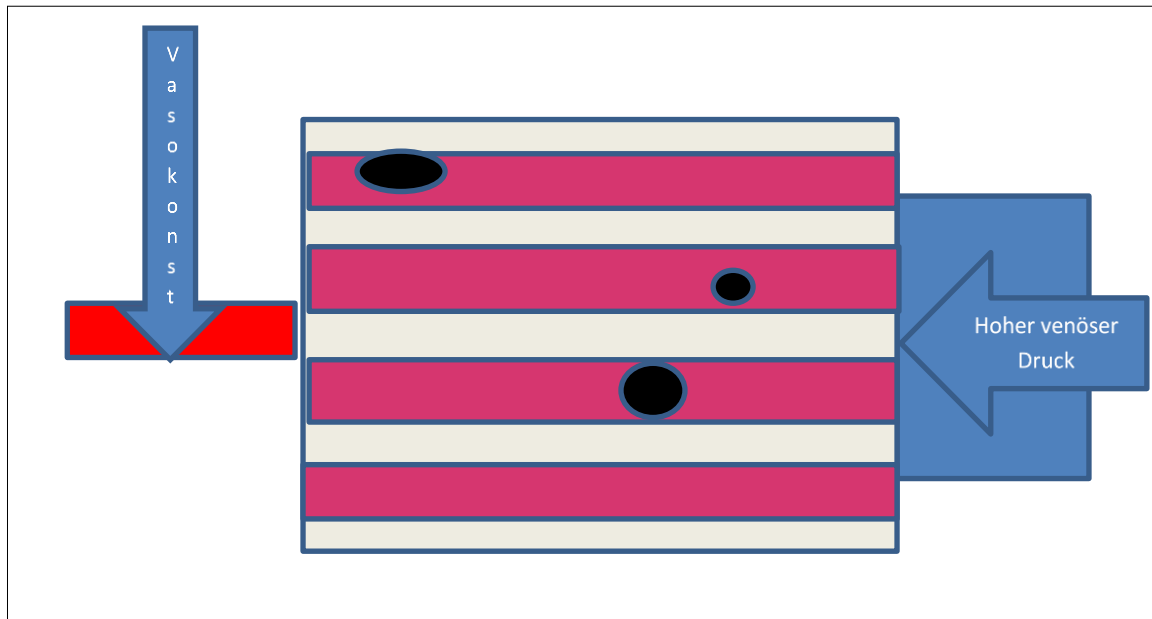


Abbildung 5: Vasokonstriktion und Stase; eine präkapilläre Vasokonstriktion führt ebenso wie eine Erhöhung des venösen Drucks zu einer Reduktion von oxygenierten Erythrozyten (schwarz) in den Kapillaren

Typ 4: Endothelschäden, Verlust der Glykokalixbarriere und Verlust der *tight junctions* an den Kapillaren führen zu einem interstitiellen Ödem. Auch hier kommt es zu einer Vergrößerung der Diffusionsstrecke, also der Strecke zwischen den Erythrozyten und den Zellen. Dies wird in Abbildung 6 dargestellt.

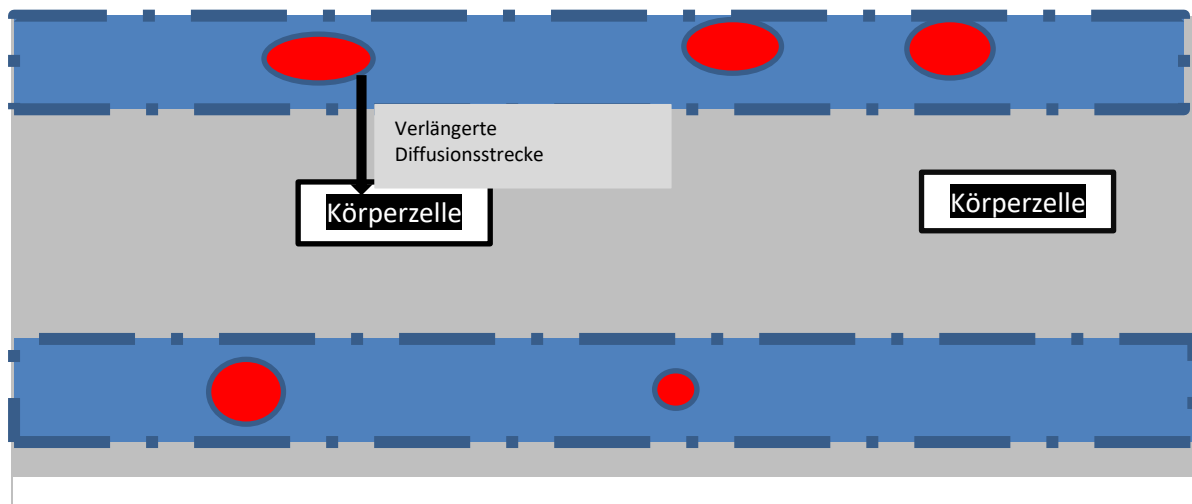


Abbildung 6: Ein interstitielles Ödem (hellblau) vergrößert die Diffusionsstrecke des Sauerstoffs aus den Kapillaren (dunkelblau)

Parameter der Makrozirkulation wie Blutdruckwerte und Herzfrequenz spiegeln diese Veränderungen auf mikrozykulatorischer Ebene nicht wider. Hier böte sich die *Sidestream Dark-Field* Mikroskopie an, um Veränderungen der Mikrozykulation zu erfassen.

1.2 Ziele und Fragestellung

Ziel der Untersuchung und dieser Studie war es herauszufinden, inwiefern es zum einen möglich ist, eine Analyse der Mikrozykulation in der präklinischen Notfallmedizin im Rahmen eines primären Rettungseinsatzes durchzuführen. Es galt zu klären, ob es in einer präklinischen Umgebung praktikabel ist, die zur Messung der Mikrozykulation erforderlichen Geräte, Laptop, Videomikroskop und Kabelverbindungen, zeitgerecht aufzubauen, in Betrieb zu nehmen und die Messung durchzuführen.

Zum anderen war von Interesse, ob die gewonnen Parameter der Mikrozykulation eine Aussage über den Gesundheitszustand des präklinischen Notfallpatienten zulassen und auf diese Weise als Instrument für die notfallmedizinische Ersteinschätzung zu nutzen sind.

Als primäre Endpunkte wurden definiert, ob die von der sublingualen Mukosa erstellten Videos für eine Analyse der Mikrozirkulation brauchbar sind und die gewonnenen Parameter mit der Einschätzung des Gesundheitszustands des Patienten anhand des NACA-Scores durch den Notarzt korrelieren.

<u>Primäre Endpunkte</u>
Die Qualität der Videos ist für eine Analyse ausreichend
Die gewonnenen Parameter der Mikrozirkulation korrelieren mit dem NACA-Wert

Tabelle 2: Primäre Endpunkte

Unter klinisch-experimentellen Bedingungen gilt die Intravitalmikroskopie als Goldstandard, um Parameter der Mikrozirkulation zu erheben¹⁰. In der Präklinik, im Rettungs- und Notarztdienst kam dieses Verfahren bislang nicht zum Einsatz. Der Gebrauch eines Intravitalmikroskops in der Präklinik und die Bedeutung der gewonnen mikrozirkulatorischen Parameter wurden bislang nicht untersucht. Dieses wurde nun in der vorliegenden Studie nachgeholt.

Die besonderen Umstände in einem präklinischen Umfeld umfassen dabei zum einen die Tatsache, dass der Untersucher sich nicht in einer vergleichsweise komfortablen Umgebung eines vertrauten Untersuchungsraums einer Klinik wiederfindet, sondern sich vielmehr immer wieder aufs Neue auf andersartige Umgebungssituationen einstellen muss. Das betrifft sowohl die räumliche Umgebung als auch den Umstand, dass jeder Notfall eine Stresssituation für den Patienten und die anwesenden Angehörigen bedeutet, denn der Untersucher ist zu einem gewissen Maß auf die Kooperation des Patienten angewiesen. So muss der Patient den Untersuchungsablauf verstehen, den Mund öffnen und ggf. durch mehrfaches Schlucken den Mund- und vor allem den sublingualen Raum speichelfrei oder zumindest speichelarm halten, um Artefakte wie Speichelblasen bei der Aufnahme der Videos zu vermeiden. Motorische Unruhe des Patienten erschwert im Allgemeinen die Aufnahme der Videos und führt auf Grund mangelnder Bildstabilität zu einer schlechten Qualität des gewonnenen Bildmaterials. Ist der Patient sediert oder gar narkotisiert und intubiert, ergibt sich diese Problematik natürlich nicht.

Um zu zeigen, inwiefern die Mikrozirkulation bei präklinischen Patienten eingeschränkt ist, wurden die erhobenen Werte mit den Parametern der Makrozirkulation und mit der NACA-Klassifikation die durch den präklinisch tätigen Notarzt durchgeführt wurde, in Beziehung gebracht und verglichen.

2 Methodik

2.1 Ethik

Die Studie wurde bei der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf angezeigt und zum 11. Juli 2017 mit der Studiennummer 5805R unter der Nummer 2016085397 genehmigt. Alle Teilnehmer der Studie wurden vor der Messung über den Zweck der Untersuchung aufgeklärt und das schriftliche Einverständnis wurde eingeholt. Alle gesetzlichen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Die Studie wurde zudem unter clinicaltrials.gov mit der Nummer NCT042265066 registriert⁷.

Die Abbildung 7 gibt den groben Aufbau der Studie und den Versuchsablauf wieder. Zuerst wurde bei Patienten im Rettungswagen eine Messung durchgeführt. Die anschließende Analyse ermittelte die mikrozirkulatorischen Parameter, welche dann in einem 3. Schritt mit den NACA-Werten verglichen wurden.

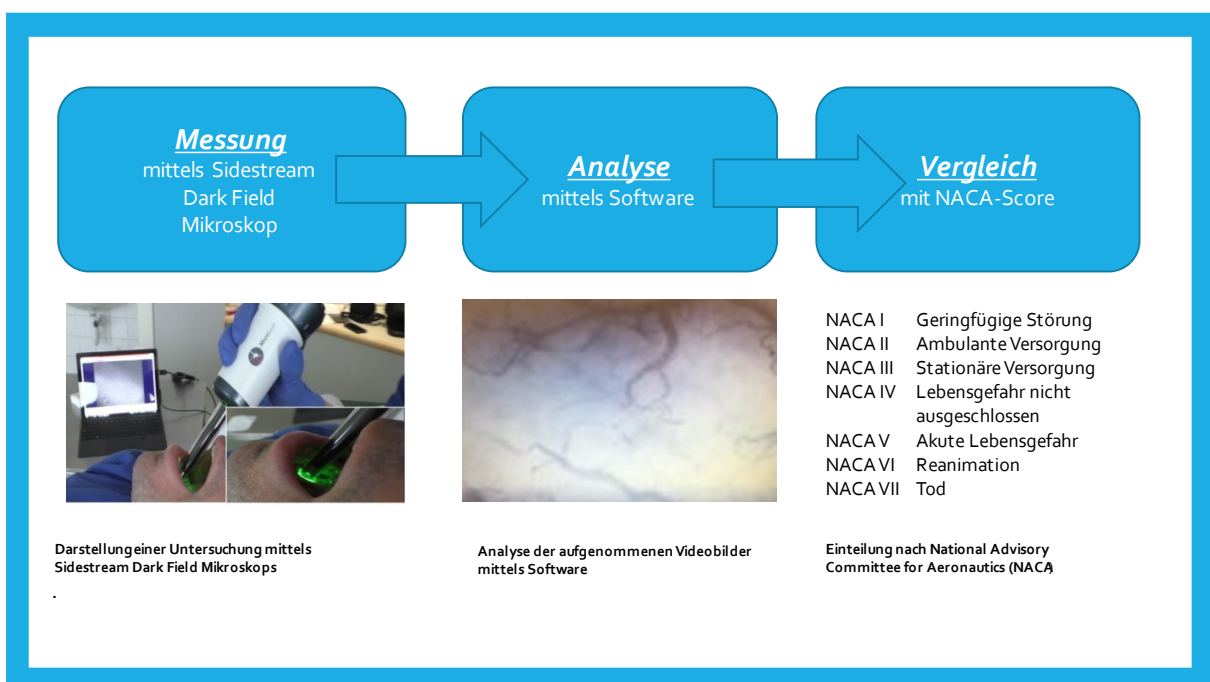


Abbildung 7: Versuchsaufbau

2.2 Einschluss- / Ausschlusskriterien

Für den Studieneinschluss musste es sich um einen rettungsdienstlichen Primäreinsatz handeln. Notärztlich begleitete Sekundärtransporte, auch sogenannte Notfallverlegungen gehörten nicht dazu. Der Notarzt wurde primär mitalarmiert oder durch die vor Ort tätigen Besatzungen eines nicht-arztbesetzten Rettungsmittels, also einem Rettungstransportwagen oder Krankentransportwagen, nachalarmiert⁷.

Bei einem Primäreinsatz handelt es sich nach Angaben des Deutschen Instituts für Normierung (hier: DIN 13050) um einen Einsatz des Rettungsdienstes im Rahmen der Notfallrettung¹⁶. Es wird Hilfe für einen bis dahin medizinisch unversorgten, vital gefährdeten oder gesundheitlich akut stark eingeschränkten Patienten bei der örtlichen Rettungsleitstelle angefordert. Der Disponent der Leitstelle entscheidet nach Situation und Sachlage über den Einsatz entsprechender Mittel. Es stehen Rettungstransportwagen, Krankentransportwagen, sogenannte „*first responder* Einheiten“ zur Erstversorgung und arztbesetzte Rettungsmittel wie das Notarzteeinsatzfahrzeug, der Notarztwagen und der Rettungstransporthubschrauber zur Verfügung. Ziel ist die Wiederherstellung und Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen des Patienten und das Abwenden von gesundheitlichen Gefahren. An der Einsatzstelle wird nach Anamneseerhebung der Patient stabilisiert und eine präklinische Therapie eingeleitet. Die Auswahl einer geeigneten Klinik erfolgt in Absprache mit der örtlichen Rettungsleitstelle und richtet sich auch nach Verfügbarkeit entsprechender Kapazitäten¹⁶.

Sogenannte Sekundäreinsätze entsprechen nicht dieser Definition, weil die Patienten in der Regel bereits in einer klinischen Einrichtung medizinisch versorgt worden sind.

Patienten, die einer zeitkritischen Versorgung bedurften (z.B. Apoplexie im Zeitfenster, im Elektrokardiogramm gesicherter ST-Strecken-Hebungsinfarkt oder Polytrauma) wurden nicht einer Messung unterzogen, um eine notwendige schnelle Zuführung zu einer definitiven lebensrettenden Versorgung nicht schuldhaft zu verzögern. Alle Patienten mussten auch einwilligungsfähig sein⁷. Dies schloss bewusstlose und bewusstseinseingetrübte Patienten ebenso aus wie demenziell erkrankte Patienten und Patienten, die mit zentral dämpfenden Substanzen (z. B. Benzodiazepine oder Opiate) intoxikiert waren. Erforderte der Zustand des Patienten schnelles ärztliches Handeln und die Gabe eines zentral dämpfenden Medikamentes, so wurden diese Patienten ebenfalls nicht in die Studie eingeschlossen. Dies

war bei Patienten der Fall, welche an eine akute Orthopnoe litten. Auch starke Schmerzzustände waren ein Ausschlusskriterium. Dazu wurde die Numerische -*Rating*-Skala (NRS) zu Grunde gelegt. Die Numerische-*Rating*-Skala gibt dem Patienten die Möglichkeit, subjektiv die Stärke seines Schmerzes wiederzugeben. Sie reicht von 1 (leichter Schmerz) über 5 (mäßiger Schmerz) bis 10 (stärkste Schmerzen). Ab einem Schmerzlevel von 5 und höher stand die initiale Analgesie im Vordergrund.

Der Zugang zur sublingualen Mukosa musste uneingeschränkt zugänglich sein⁷, was bedeutet, dass Erkrankungen oder Verletzungen im oro-fazialen Bereich eine Messung nicht behindern durften, was aber auch voraussetzte, dass der Patient intellektuell zugänglich war und kooperierte. Auch Patienten, die auf Grund einer Sprachbarriere nicht aufklärungsfähig waren, wurden ausgeschlossen. So konnten die Ausschlusskriterien insgesamt in vier Kategorien klassifiziert werden:

Organisatorische Kriterien, zeitkritische Kriterien, mangelnde Aufklärungsfähigkeit, fehlende medizinisch-anatomische Voraussetzungen.

Die folgende Tabelle gibt zusammenfassend und kategorisiert die Ausschlusskriterien wieder:

Organisatorische Kriterien	Zeitkritische Kriterien	Mangelnde Aufklärungsfähigkeit	Mangelnde medizinisch-anatomische Voraussetzung
Intensivverlegung	Apoplexie im Zeitfenster	Intoxikation mit zentraldämpfenden Substanzen	Erkrankungs- oder verletzungsbedingte eingeschränkte Zugänglichkeit
Notfallverlegung	Akuter ST-Streckenhebungsinfarkt	Demenzielle oder akute psychiatrische Erkrankung	
	Polytrauma	Sprachbarriere	
	Schwere Einzelverletzung	Minderjährigkeit	
	Akute Schmerzen oder Dyspnoe	Bewusstlosigkeit	

Tabelle 3: Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle anderen wachen, orientierten Patienten. Hierbei wurde die *Glasgow Coma Scale* (siehe Anhang), welche zur Beurteilung des neurologischen Status im Rettungsdienst genutzt wird, zu Grunde gelegt¹⁷. Die *Glasgow Coma Scale* ist eine Skala zur Einschätzung und Beurteilung einer Bewusstlosigkeit. Obwohl die *Glasgow Coma Scale* nur für

das Schädel-Hirn-Trauma validiert ist, wird sie häufig allgemein zur Entscheidungsfindung herangezogen¹⁸ und zur Beurteilung des Bewusstseins bei Patienten mit Vergiftungen, anderen Verletzungsmustern oder internistischen Krankheitsbildern gebraucht. Die *Glasgow-Coma-Scale* überprüft 3 Kategorien: Öffnen der Augen (4 Punkte), beste verbale Antwort (5 Punkte), beste motorische Antwort (6 Punkte). Für jede Kategorie wird ein Punktwert vergeben. Die Gesamtpunktzahl (minimal 3, maximal 15) lässt dann eine Abschätzung der Bewusstseinslage des Patienten zu¹⁸.

Patienten mit einem GCS-Punktwert von 15 wurden in die Studie eingeschlossen.

Die folgende Tabelle 4 gibt die Einschlusskriterien wieder:

Organisatorische Kriterien	Medizinische Kriterien	Einwilligung und Aufklärungsfähigkeit
Primäreinsatz	Wach und orientiert (GCS 15)	Bestehende Volljährigkeit
	Keine Intoxikation mit zentral dämpfenden Substanzen	Ausreichende Deutschkenntnisse
	Keine akute Dyspnoe	Bestehende Kooperation
	Keine akuten Schmerzen	

Tabelle 4: Einschlusskriterien

2.3 Organisation

Die Studie wurde in Düsseldorf durchgeführt. Düsseldorf ist eine ca. 600.000 Einwohner zählende Stadt der Metropolregion Rhein-Ruhr im Westen der Bundesrepublik Deutschland⁷. Der Rettungsdienst wird von der Berufsfeuerwehr, der Notarztdienst vom Gesundheitsamt organisiert. Insgesamt sind 7 Notarzteinsatzfahrzeuge (NEF) im 24-Stunden-Dienst, 2 Notarzteinsatzfahrzeuge im 12-Stunden-Dienst besetzt. Die Studie wurde auf einem der städtischen Notarzteinsatzfahrzeuge durchgeführt. Das Einsatzspektrum entspricht nach Angaben des Jahresberichtes 2019 der Feuerwehr Düsseldorf dem einer durchschnittlichen Großstadt mit 94.869 Notfalleinsätzen im Rettungsdienst im Jahr 2019. Davon wurden 18.576 notärztlich unterstützt und/oder begleitet. In der Zeit vom März 2018 bis September 2019 wurden die Messungen jeweils durchschnittlich an 5 Tagen pro Monat durchgeführt. Die Alarmierungen des Notarzteinsatzfahrzeuges folgten nach den Anforderungen des

Notarzteinsatzkatalogs der Bundesärztekammer. Der Notarzteinsatzkatalog der Bundesärztekammer beschreibt jeweils die Zustandsänderung einer Funktion¹⁹.

Funktion	Zustand	Beispiel
Bewusstsein	Keine adäquate Reaktion auf Ansprache oder Rütteln	Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Vergiftungen, Krampfanfall, Koma (z.B. bei Stoffwechsellentgleisungen)
Atmung	Keine (normale) Atmung, ausgeprägte Atemnot	Exazerbierte, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Lungenödem, Thoraxtrauma
Herz/Kreislauf	Schwere Blutung, Herzinsuffizienz, Kreislaufstillstand	Akutes Koronarsyndrom, Herzrhythmusstörungen, Schock, hypertensive Entgleisung
Sonstige Beeinträchtigung der Vitalfunktionen	Schwere Verletzungen	Polytrauma, große Extremitätenverletzungen, Bauch- oder Brusttrauma
Schmerz	Akute oder zunehmende Schmerzen	Trauma, Herzinfarkt, Koliken

Tabelle 5: Der Notarzteinsatzkatalog

Dabei disponiert der Leitstellendisponent nach Angaben des Anrufers entsprechend neben dem Rettungstransportwagen auch ein Notarzteinsatzfahrzeug.

2.4 Versuchsablauf

Beim Eintreffen an der Einsatzstelle hatte die notärztliche Versorgung der Patienten Priorität. Erst nach Ersteinschätzung der Erkrankungsschwere und gegebenenfalls Einleitung von Maßnahmen, die unmittelbar erforderlich waren, konnten die Patienten für eine Studienteilnahme gescreent werden. Hierzu wurden die oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien zu Grunde gelegt. Nach der abgeschlossenen Erstversorgung, Stabilisierung und der Herstellung der Transportfähigkeit der Patienten, wurden diese umfassend über Intention und Ablauf der Untersuchung informiert und aufgeklärt. Auf den Umgang mit den Daten und dem Datenschutz wurde hingewiesen. Die Aufklärung in Schriftform wurde dem Patienten zur Unterzeichnung vorgelegt und auf Wunsch in Kopie ausgehändigt. Während der Aufklärung der Patienten begann der jeweils eingewiesene Mitarbeiter des Rettungsdienstes mit der Mindestqualifikation „Rettungsassistent“ damit, die Versuchsanordnung aufzubauen und den portablen Computer hochzufahren. Andere Mitarbeiter des Rettungsdienstes waren damit beauftragt, die rettungsdienstlichen

Routinemaßnahmen durchzuführen. Dies beinhaltet, die Patienten an die Monitoreinheiten (Elektrokardiogramm, periphere Sauerstoffsättigung, oszillometrische Blutdruckmessung) anzuschließen. Parallel dazu wurde die Rekapillarierungszeit ermittelt⁷.

Die periphere Rekapillarierungszeit wurde manuell an den Fingern gemessen (manueller Druck auf das Nagelbett), welches eine einfache und oft erprobte Methode ist, um die Qualität der Mikrozirkulation abzuschätzen²⁰. Dabei wurde der Fingernagel des rechten Mittelfingers manuell so lange gedrückt, bis dieser in Gänze weiß erschien. Der manuelle Druck wurde sodann gelöst und die Zeit bis zur Wiedererlangung des ursprünglichen Kolorits mit einer Stoppuhr gemessen.

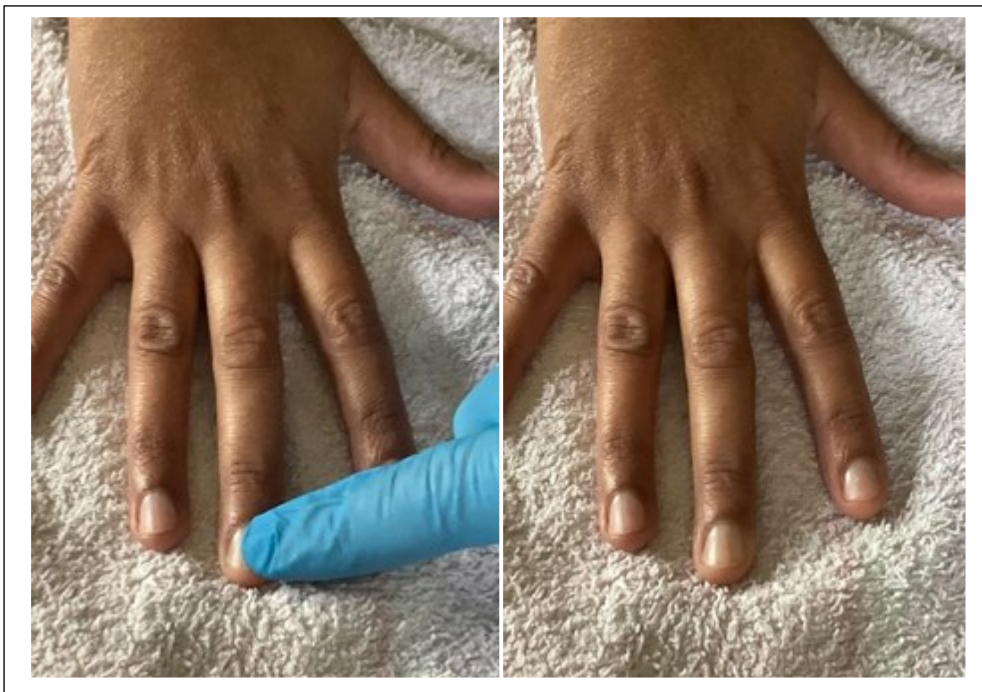


Abbildung 8: Fingernagelprobe (eigene Fotografie)

Die Untersuchungen wurden alle im Rettungstransportwagen durchgeführt. Alle Patienten befanden sich zur Messung in halbsitzender Position auf der Krankentrage. Der Tragetisch, auf dem die Trage gelagert ist, war jeweils in Neutral-Null-Position.

Die Parameter der Makrozirkulation (systolischer und diastolischer Blutdruck, die Herzfrequenz und die Sauerstoffsättigung) wurden handschriftlich in ein Patientenprotokoll übertragen. Festgehalten wurde auch neben persönlichen Daten die Verdachtsdiagnose des Patienten. Ein Ausdruck der erhobenen Werte aus der Monitoreinheit des Corpuls 3 (Firma GS

Elektromedizinische Geräte G. Stemple GmbH, Kaufering, Deutschland) wurden im Anschluss dem Patientenprotokoll zusätzlich beigefügt⁷.

Der klinische Zustand des Patienten wurde von dem Notarzt mit Hilfe des NACA-Scores eingeschätzt. Der entsprechende Wert wurde ebenfalls in das Patientenprotokoll übertragen⁷.

Der *National Advisory Committee for Aeronautics Score* (NACA) wird aktuell im deutschsprachigen Rettungsdienst der Schweiz, Österreichs und Deutschland zur Beschreibung des Patientenkollektivs eingesetzt²¹. Die 7 NACA-Schweregrade beschreiben die Vitalgefährdung des Patienten (siehe Tabelle 6).

NACA I	Geringfügige Störung
NACA II	Ambulante Versorgung
NACA III	Stationäre Versorgung
NACA IV	Lebensgefahr nicht ausgeschlossen
NACA V	Akute Lebensgefahr
NACA VI	Reanimation
NACA VII	Tod

Tabelle 6: Einteilung nach National Advisory Committee for Aeronautics (abgeändert nach²²)

Die Auswertung der Videos erfolgte im Anschluss an den Einsatz. Die Analyse der Aufnahmen benötigt (noch) Zeit. Um die anschließende medizinische Versorgung des Patienten nicht weiter zu verzögern, wurde die Analyse der Videos nicht während des Einsatzes durchgeführt, sondern im Anschluss nach Übergabe des Patienten im Krankenhaus.

2.5 Datenerhebung

Folgende Daten wurden erhoben: Alter, Geschlecht, Vitalparameter wie Herzfrequenz, Atemfrequenz, peripher abgeleitete Sauerstoffsättigung, oszillometrisch gemessener systolischer und diastolischer Blutdruck und die Rekapillarierungszeit. Weiter wurde festgehalten, welchem Fachgebiet das aktuelle Beschwerdebild am ehesten zugeordnet werden kann (Kardiologie, Pulmologie, Gastroenterologie, Nephrologie, Hämatologie,

Allgemeinmedizin, Neurologie, Traumatologie, Psychiatrie, Pädiatrie). Außerdem wurde der vom Notarzt ermittelte Status gemäß NACA von I-VII festgehalten^{21 7}.

2.6 Geräte und Material

Die makrozirkulatorischen Parameter wurden wie oben beschrieben mit den Medizinprodukten des Rettungstransportwagens erhoben. Zur Darstellung der Mikrozirkulation wurde das *Sidestream Dark Field Microscope (MicroScan Device, Microvision Medical, Amsterdam, Niederlande)* eingesetzt⁷. Bei einem *Sidestream Dark Field* Mikroskop (Abb. 9) handelt es sich um ein Handmikroskop. An dessen Spitze befinden sich konzentrisch angeordnete, grün leuchtende Dioden, die für die Illumination der Aufnahme sorgen. Dieses Stroboskoplicht hat eine Wellenlänge von 530 nm. Bei einem Licht dieser Wellenlänge ist das optimale Absorptionsmaximum für oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin gegeben. Das grüne Streulicht des äußeren Rings durchdringt das Gewebe, wird vom Hämoglobin der roten Blutkörperchen absorbiert und lässt diese dunkel erscheinen. In der Mitte dieses aus Dioden bestehenden Rings befindet sich die ebenfalls leuchtende Linse (Abb. 10). Das LED-Licht wird gepulst abgegeben. Dies optimiert den Kontrast¹⁰. Zur Wiedergabe, Inspektion und Analyse der Bilder ist das Mikroskop via Datenkabel mit einem Laptop (Microsoft Surface Pro 4 der Firma Microsoft, Redmond, Washington, Vereinigte Staaten von Amerika) verbunden⁷.



Abbildung 9: Sidestream Dark Field Mikroskop mit Schutzhülle (eigene Fotografie)

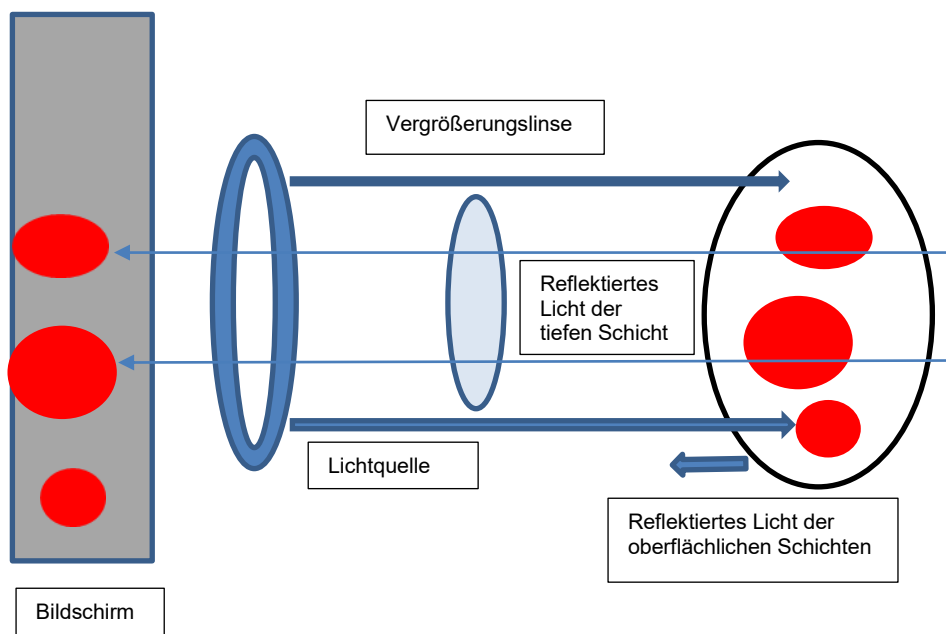


Abbildung 10: Schematische Darstellung der Funktionsweise des Sidestream Dark Field Mikroskops; nur Licht, welches von den tieferliegenden Gewebsschichten reflektiert wird, erreicht die Optik der Kammer

2.7 Auswertung

Die Auswertung der aufgenommenen Videos erfolgte in zwei getrennten Schritten. Im ersten Schritt musste die Videoqualität beurteilt werden. Die Qualität wurde standardisiert nach international üblichen Scores evaluiert. Störende Elemente, die die Auswertung der Messung hätten verfälschen können, mussten erkannt werden. Die Beurteilung der Qualität der aufgenommenen Videos erfolgte entsprechend dem Konsensus nach dem *Microcirculation Image Quality Score (MIQS)*^{7 23}.

Jedes aufgenommene Video wurde mittels dieses Scores auf fünf Kriterien untersucht. Der individuelle Score für jeweils ein Kriterium reicht von einem Wert 0 für gute Qualität, über 1 für mittlere Qualität, bis zu einem Wert 10 für schlechte Qualität. Erreicht eins dieser Kriterien einen Wert von 0 bedeutet das, dass die Aufnahme in diesem Punkt optimal ist. Ein Score von 1 impliziert, dass die Aufnahme zwar suboptimal, aber dennoch akzeptabel ist. Erreicht ein Kriterium den Punktwert 10, so ist die Aufnahme nicht nur für dieses Kriterium nicht akzeptabel, sondern es bedeutet gleichzeitig auch, dass generell diese Aufnahme für eine weitere Analyse unbrauchbar ist.

Folgende Kriterien wurden betrachtet: Beleuchtung, Fokus, Inhalt der Aufnahme, Stabilität der Aufnahme und Druck, der auf die Mukosa durch die Kamera ausgeübt wurde.

2.7.1 Beleuchtung

Die Aufnahme darf weder unter- noch überbelichtet sein. Zu wenig Licht erschwert die Analyse, weil Strukturen nicht erkannt werden. Eine Überbelichtung führt dazu, dass kleinste Blutgefäße zu blass erscheinen und wegen des mangelnden Kontrasts nicht wahrgenommen werden. Über- und Unterbelichtung zeigt die Aufnahme in Abbildung 11.

Die Beleuchtung gilt als optimal (Punktwert 0), wenn eine Gleichmäßigkeit des Lichtes über das gesamte Bild vorliegt, auch kleine Blutgefäße sind gegenüber dem Hintergrund gut kontrastiert. Akzeptabel (Punktwert 1) ist die Aufnahme bezüglich der Belichtung, wenn die Bildränder zwar zu hell oder dunkel erscheinen, dass sich die Gefäße nicht eindeutig vom Hintergrund abheben, sie aber noch als solche identifizierbar sind. Der Blutfluss ist erkennbar. Ist die Aufnahme zu dunkel oder zu hell, dass einzelne Strukturen nicht erkennbar sind, so gilt sie dann als inakzeptabel (Punktwert 10).



Abbildung 11: Beispiel für „schlechte“ Beleuchtung; große Teile des Bildes sind dunkel (eigene Fotografie)

2.7.2 Fokus

Der Fokus gibt die Bildschärfe wieder. Insbesondere an den kleinsten Blutgefäßen lassen sich bei optimal eingestelltem Fokus die Gefäßwände und intravaskulär die roten Blutkörperchen darstellen. Gerade die Analyse des Blutflusses ist auf eine klare Darstellung der Blutkörperchen angewiesen. Sind zudem die darzustellenden Blutgefäße nicht im Fokus, erscheinen sie im Durchmesser grösser (Abb. 12). Auf diese Weise wird die Gefäßdichte verfälscht dargestellt. Als optimal (Punktwert 0) gilt die Aufnahme, wenn im Bereich des gesamten Aufnahmebereichs sowohl große als auch kleine Blutgefäße klar zu erkennen sind. Rote Blutkörperchen sind einzeln gut zu erkennen. Akzeptabel (Punktwert 1) ist eine Aufnahme, wenn weniger als die Hälfte des aufgenommenen Bildes nicht fokussiert ist und einzelne Blutgefäße unscharf dargestellt sind. Als inakzeptabel (Punktwert 10) gilt eine Aufnahme, wenn sie komplett unscharf ist und Blutgefäße nicht erkennbar sind.

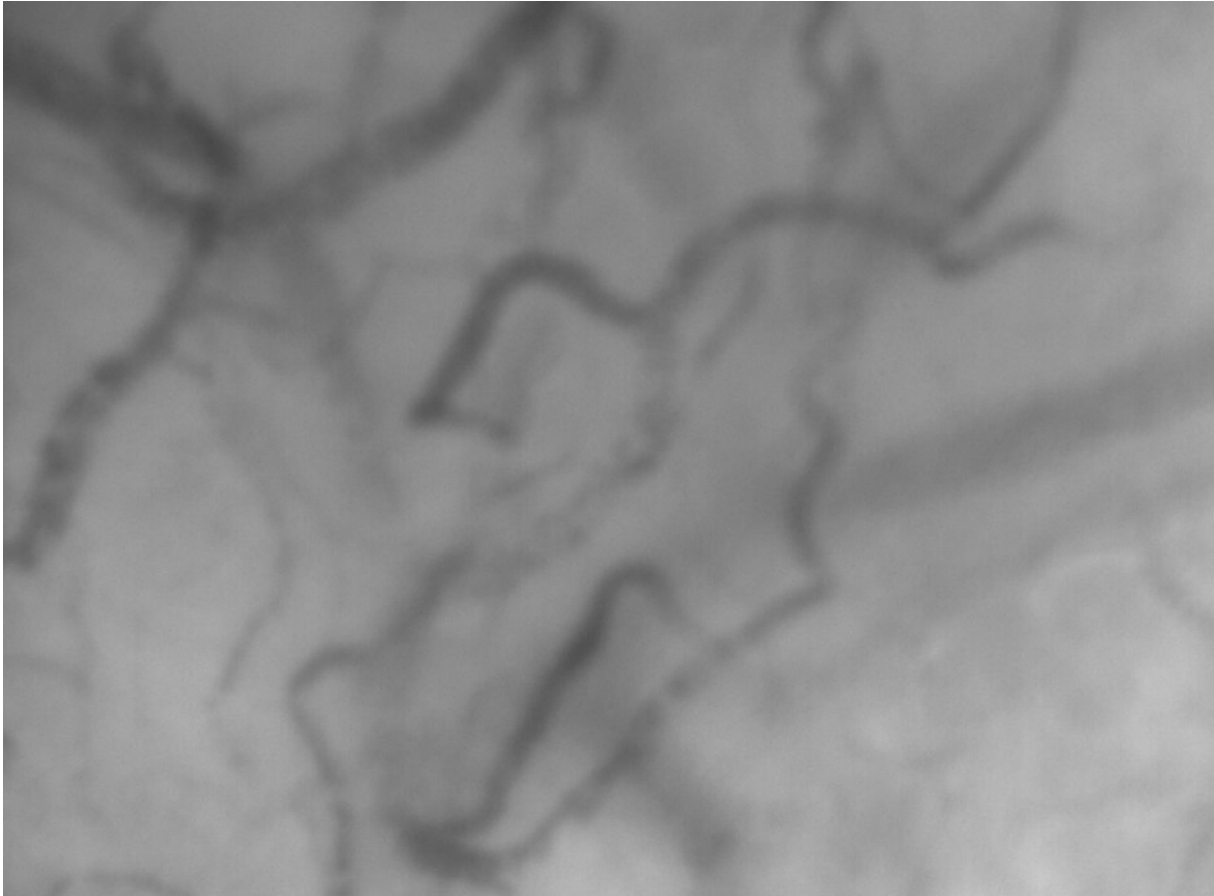


Abbildung 12: Beispiel für „schlechte“ Fokussierung (eigene Fotografie)

2.7.3 Inhalt

Der Inhalt umfasst Artefakte, die von der Kamera aufgenommen werden. Blut, Speichel und Speichelblasen gehören dazu (Abb. 13), aber auch kleinste Blutgefäße ($< 20\mu\text{m}$), die eine Schleifenform aufweisen, sogenannte *looped vessels* (Abb. 14). Eine Aufnahme gilt als optimal (Punktwert 0), wenn weniger als 30 Prozent der dargestellten Gefäße den sogenannten „*looped vessels*“ zugeordnet werden können, der Speichelfluss behindert nicht die freie Sicht auf die zu analysierenden Blutgefäße. Wenn weniger als 50 Prozent der dargestellten Gefäße eine Schleifenform aufweisen und weniger als 50 Prozent der Bildfläche mit Speichel überlagert ist, gilt die Aufnahme als akzeptabel (Punktwert 1). Haben mehr als 50 Prozent der dargestellten Gefäße eine Schleifenform oder überlagert Speichel oder Speichelblasen mehr als 50 Prozent der Bildfläche, so ist die Aufnahme als inakzeptabel (Punktwert 10) zu werten.



Abbildung 13: Beispiel für „schlechten“ Inhalt – Speichelblasen (eigene Fotografie)

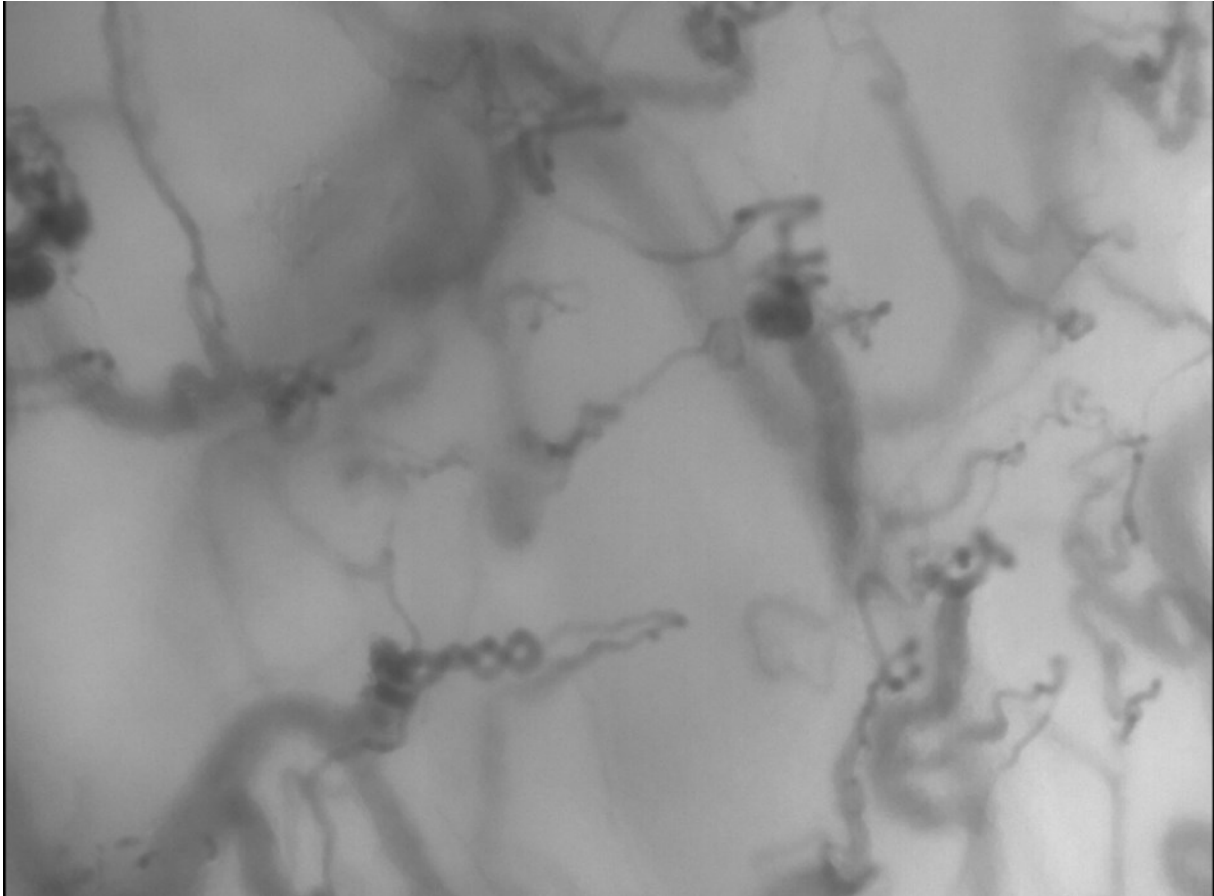


Abbildung 14: Beispiel für „schlechten“ Inhalt - Looped vessels (eigene Fotografie)

2.7.4 Stabilität

Die Stabilität beschreibt die Bewegung der Bildaufnahme. Bewegt der Patient während der Aufnahme die Zunge, den Unterkiefer oder gar den ganzen Kopf, so kompromittiert das die Stabilität des so gewonnenen Bildmaterials, da einzelne Strukturen nur unzureichend erfasst und dargestellt werden, wenn der Kontakt zwischen Kamera und Mukosa nicht konstant ist. Dies gibt die Skizze der Abbildung 15 wieder. Ein optimales Bild (Punktwert 0) wird unter diesem Gesichtspunkt erreicht, wenn grobe Bildbewegungen nicht größer sind, als ein Viertel der gesamten Bildfläche. Von einer akzeptablen (Punktwert 1) Aufnahme kann ausgegangen werden, wenn diese Bewegungen nicht mehr als die Hälfte der Bildfläche betragen. Größere Bewegungen sind inakzeptabel (Punktwert 10).

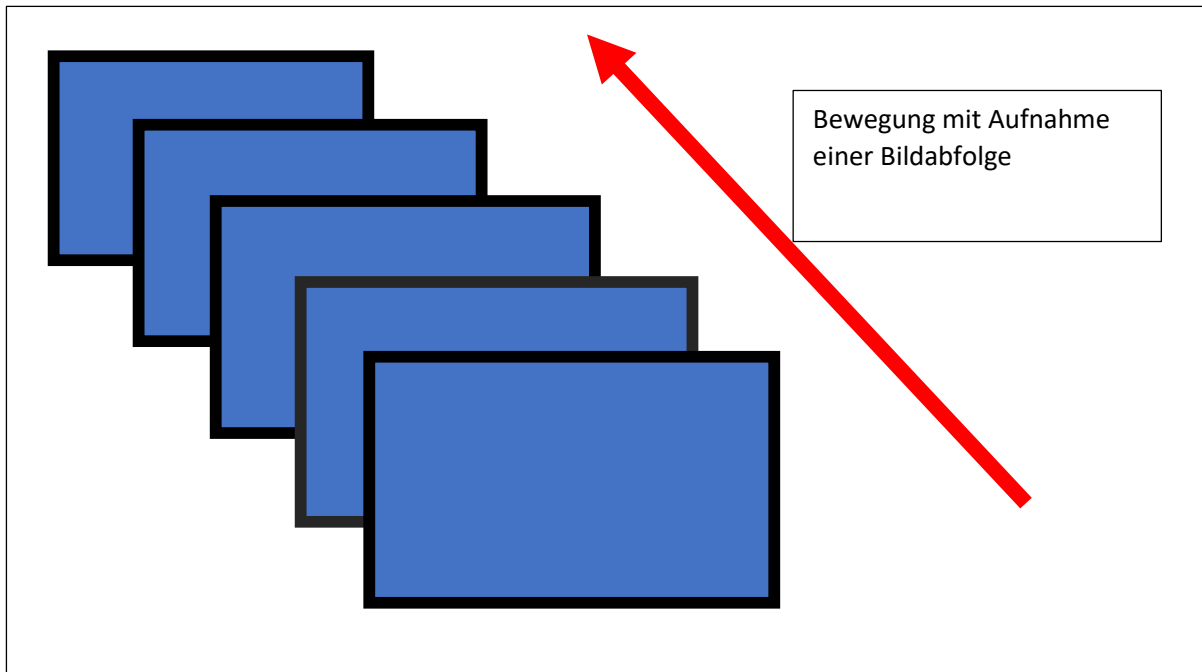


Abbildung 15: *Bildbewegungen - Eine vertikale, horizontale oder diagonale Bewegung der Kamera über die Schleimhaut während der Aufnahme führt zu mehreren überlagerten Bildern*

2.7.5 Druck

Wird mit der Kameraspitze mechanisch zu viel Druck auf die Mukosa ausgeübt oder wird die Kamera in einem zu steilen Winkel auf die Mukosa aufgesetzt und dadurch der Druck zu stark erhöht, so kollabieren die Blutgefäße, es wird der Blutfluss unterbrochen und es kommt zur Stase und Verklumpung der Blutkörperchen oder unter Umständen zu einem retrograden Blutfluss. Die Abbildung 16 zeigt eine solche, starke Kompression der Schleimhaut. Einzelne Strukturen sind hier nicht zu erkennen.

Optimal (Punktwert 0) ist die Aufnahme, wenn das Video während seiner gesamten Länge stets einen konstanten Blutfluss in den Gefäßen zeigt, Konglomerate aus Blutkörperchen und Stase des Blutflusses nicht sichtbar sind. Als akzeptabel (Punktwert 1) gilt die Aufnahme, wenn lediglich einzelne Konglomerate von Blutkörperchen zu erkennen sind, aber der Blutfluss in den umliegenden Blutgefäßen ungestört ist. Wenn die Aufnahme mehrfach intermittierend Blutfluss und Stase im Wechsel oder mehrfach einen retrograden Blutfluss zeigt, so gilt sie als inakzeptabel (Punktwert 10). Gleiches gilt auch, wenn in der Aufnahme zu sehen ist, dass große Blutgefäße kollabiert sind.

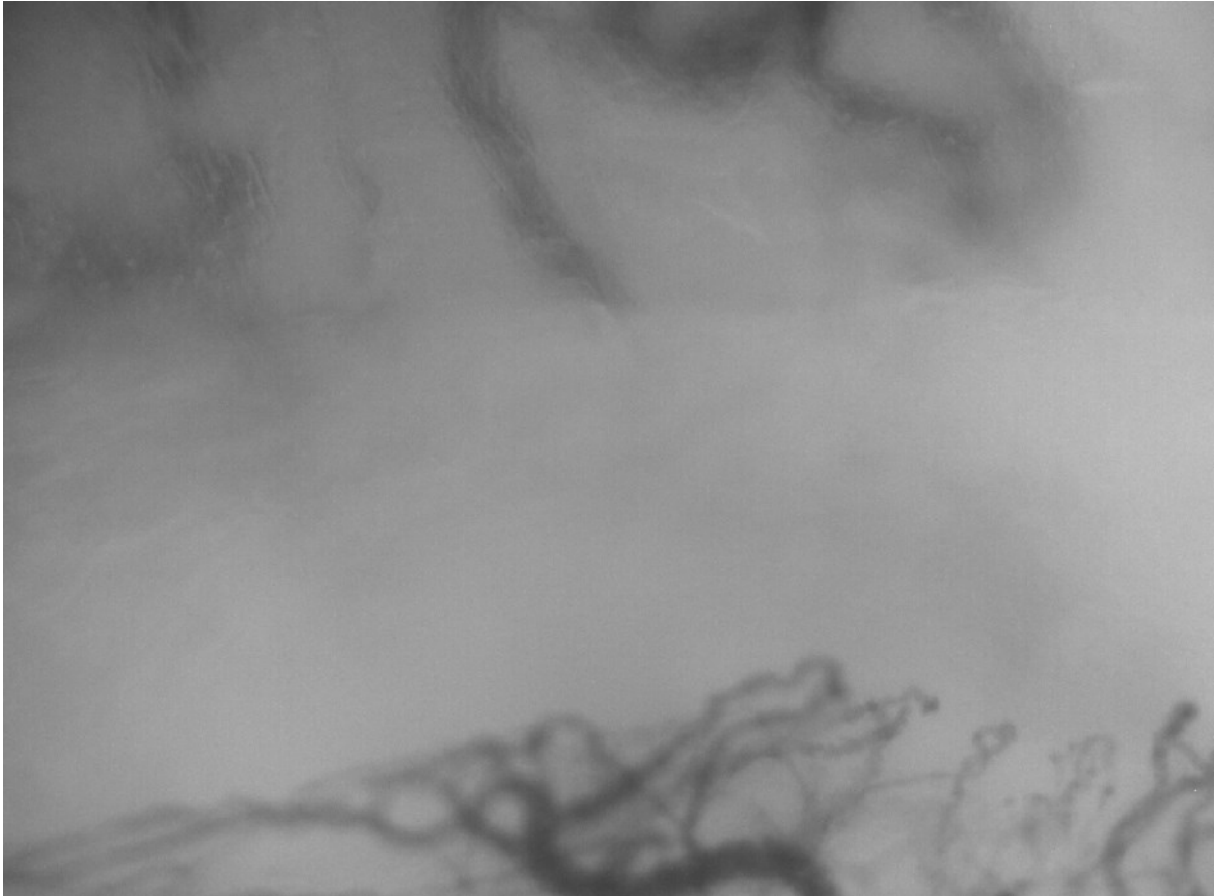


Abbildung 16: Beispiel für zu viel Druck (eigene Fotografie)

Eine gut gelungene Bildaufnahme zeigt die Strukturen der einzelnen Blutgefäße (Abb. 17). Die Aufnahme ist zentral gleichmäßig belichtet, *looped vessels* lassen sich nicht finden. In den Gefäßen sind ansatzweise die Blutkörperchen zu erkennen, Artefakte wie Speichelblasen sind nicht zu sehen.

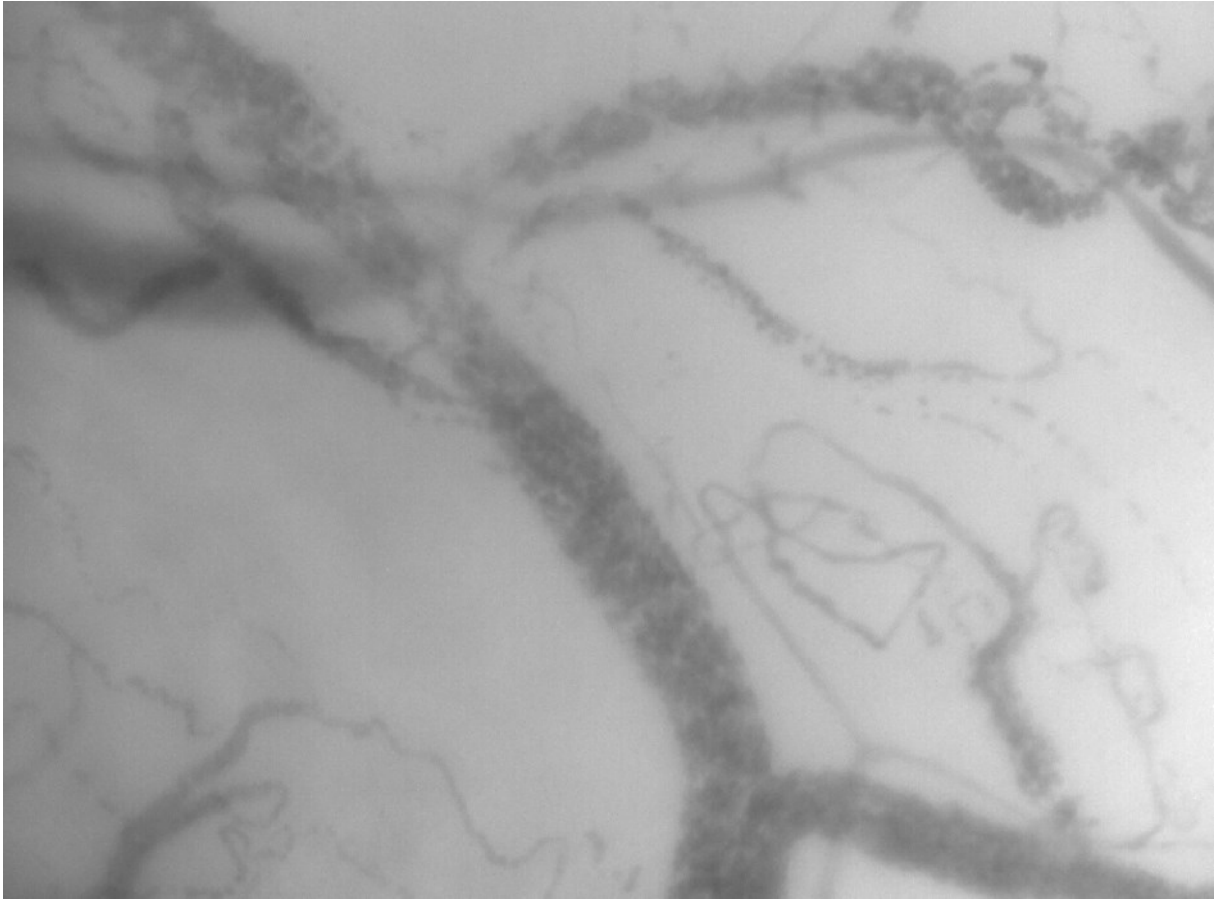


Abbildung 17: Aufnahme in guter Qualität (eigene Fotografie)

Die folgende Tabelle gibt nochmals alle Kriterien im Überblick wieder:

Kriterium	0 Punkte (=gut)	1 Punkt (=akzeptabel)	10 Punkte (ungenügend)
Illumination: Helligkeit und Kontrast	Gleiche Illumination über das gesamte Aufnahme-feld; der Kontrast ist gut genug, um auch kleine Gefäße vor dem Hintergrund zu erkennen	Die Peripherie des Aufnahmebildes ist zu dunkel oder zu hell, als dass man Blutgefäße klar abgrenzen könnte, sie sind aber dennoch erkennbar	Das Video ist zu sehr über- oder unterbelichtet, als dass man analysierbare Strukturen ausmachen könnte, der Kontrast ist ausreichend, um die Fluss-rate zu bestimmen
Fokus: Bildschärfe	Guter Fokus in allen Bildbereichen, Plasmalücken und rote Blutkörperchen sind gut zu erkennen	Weniger als die Hälfte des Aufnahmebildes ist nicht fokussiert oder lediglich die Gefäßränder sind leicht unscharf dargestellt	Die gesamte Aufnahme ist außerhalb des Fokus, kleine Blutgefäße können nicht identifiziert werden.
Inhalt: Blutgefäße und/oder Artefakte sowie Okklusionen z.B. durch Speichel	Es sind keine Okklusionen zu erkennen, gute Verteilung der kleinen und großen Blutgefäße über die gesamte Bildfläche; weniger als 30% der Gefäße weisen Schleifenbildung auf	Einige, wenige Artefakte sind vorhanden; akzeptable Verteilung kleiner und großer Gefäße 30%-50% der Gefäße zeigen Schleifenbildung	Der größte Teil des Aufnahme-feldes ist durch Artefakte (Speichel) verdeckt; mehr als 50% der Gefäße weisen eine Schleifenbildung auf
Stabilität: Bildbewegungen und Bewegungsunschärfe	Keine Bewegungsunschärfe Bewegungen machen nicht mehr als ein Viertel der Gesamtbildfläche aus	Keine Bewegungsunschärfe Bewegungen machen nicht mehr als die Hälfte der Gesamtbildfläche aus	Bewegungsunschärfe und/oder Bewegungen die über die Hälfte der gesamten Bildfläche ausmachen
Druck: mechanischer Druck auf die Mukosa, welcher zu einer Fehleinschätzung des Blutflusses führt	Der Blutfluss ist während der gesamten Aufnahme konstant; kein Anhalt für Zellkonglomerate oder unterbundene Blutfluss findet sich ein guter Blutfluss	Guter Blutfluss in den meisten großen Blutgefäßen, aber Zeichen von Stase und Blutzell-konglomeraten in einigen großen Blutgefäßen	Offensichtliche Zeichen, dass zu viel Druck ausgeübt wird: Der Blutfluss wird unterbrochen oder fortgesetzt, reverser Blutfluss ist zu beobachten

Tabelle 7: The Microcirculation Image Score modifiziert nach Massey et al²³

Alle gewonnenen Videos wurden nach der Aufnahme abgespeichert und in einer zweiten Sitzung zu einem späteren Zeitpunkt analysiert.


Für die Analyse wurde - wie auch zur Aufnahme und Speicherung - ein geeigneter transportabler Computer genutzt (*Microsoft Surface Pro 4* der Firma *Microsoft*, Redmond, Washington, Vereinigte Staaten von Amerika)⁷. Wie oben beschrieben wurden lediglich Videos mit einem optimalen oder akzeptablen Punktwert analysiert⁷. Die verwendete Software zur Auswertung der Videos der sublingualen Mikrozirkulation folgte streng den Vorgaben der Konsensus-Konferenz der Europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin (ESICM). Die Software (*Automated Vascular Analysis, AVA*, Version 4.3) ermöglicht es, die gewonnenen Bilder nach einem automatisierten Algorithmus zu analysieren⁷.

Um die Werte für Perfusion und Dichte der Kapillaren zu errechnen, bedient sich der Algorithmus des sogenannten DeBacker-Gitters. Dabei wird über das gewonnene Videobild ein „Gitter“, bestehend aus drei senkrechten und drei waagerechten Linien, gelegt. Auf diese Weise werden die *Number of Crossings*, die Anzahl der Gefäße bzw. kleiner Gefäße, gezählt. Ebenso werden die *Perfused number of Crossings*, die Anzahl der perfundierten Gefäße und der kleinen perfundierten Gefäße, die jeweils eine dieser Linien kreuzen, gezählt. Als „perfundiert“ gelten Gefäße, welche einen konstanten oder auch „trägen“ Fluss aufweisen²⁴.

Aus der ermittelten Anzahl lässt sich dann der prozentuale Anteil der perfundierten Gefäße an der Gesamtzahl aller Gefäße errechnen (*proportion of perfused vessels, PPV*, bzw. *sPPV* für den Anteil der kleinen Gefäße). Abbildung 18 zeigt die Auswertung am Computer mit dem DeBacker-Gitter und den errechneten Parametern. Da die Mikrozirkulation sich inhomogen darstellen kann, wurden stets mindestens 3 Videosequenzen aufgenommen und dann die jeweiligen Mittelwerte berechnet.

AVA 4.3C DAMIS Beta - for research purpose only

Calibrate Capture **Analysis** View About



MicroVisionMedical
View to cure

Video 3 P108_M1_1_of_1_20220711_224307.c

Consensus Perfusion Data

Perfused Number of Crossings	23
Perfused De Backer Density	4.8895
Perfused Number of Crossings [mmoll]	4
Perfused De Backer Density [mmoll]	0.85034
Consensus PPV	79.31 %
Consensus PPV [mmoll]	66.667 %

Consensus Density Data

Number of Crossings	29
De Backer Density	6.145
Number of Crossings [mmoll]	6
De Backer Density [mmoll]	1.2755

Additional Parameters

KCI Area	0.602111 μm^2
----------	--------------------------

Highlight Perfused Vessels Show Centrelines
 Highlight All Vessels Show Grid Crossings

Perform Offline Analysis Save to CSV / too

Abbildung 18: Berechnung der mikrozirkulatorischen Parameter mittels AVA 4.3 Software und des DeBacker-Gitters (eigene Fotografie)

Die Parameter wurden nach den Vorgaben der „*round table consensus conference*“ im November 2006 in Amsterdam, Niederlande, erhoben²⁵. Die Parameter der Mikrozirkulation werden wie in der Tabelle dargestellt abgekürzt und beziehen sich immer (mit Ausnahme der *Proportion of Perfused Vessels*, welche in Prozent angegeben wird) auf Quadratmillimeter. Die *Total Vessel Density* wird in der Einheit Kapillare (cpl) pro Quadratmillimeter (mm²) gemessen.

Parameter	Abkürzung	Einheit
<i>Proportion of Perfused Vessels</i>	PPV	in Prozent
<i>Total Vessel Density</i>	TVD	cpl/mm ²
<i>Number of Crossings</i>	NC	Anzahl/mm ²
<i>Perfused Vessel Density</i>	PVD	mm/mm ²
<i>Perfused Number of Crossings</i>	PNC	Anzahl/mm ²

Tabelle 8: Parameter der Mikrozirkulation

Für die kleinen Gefäße gelten die gleichen Einheiten; den Parametern und Abkürzungen werden zur Differenzierung ein „s“ (*small*) vorangestellt (sPPV, sTVD, sNC, sPVD, sPNC).

PPV gibt den Anteil der perfundierten Gefäße an der Gesamtheit aller abgebildeten Gefäße wieder. TVD (mm/mm²) gibt an, wieviel Gefäßlänge pro Quadratmillimeter (mm²) zu sehen ist. Der Parameter PVD (mm/mm²) gibt an, über welche Länge pro Quadratmillimeter die Gefäße perfundiert sind. Der Parameter NC reflektiert die Anzahl der das Bildgitter kreuzenden Gefäße, der Parameter PNC gibt dabei anteilig die Anzahl der davon perfundierten Gefäße wieder^{24 26}.

2.8 Statistik

Die Korrelationen zwischen den NACA-Werten und den Parametern der Mikrozirkulation wurden mittels eines Spearman-Tests dargestellt und auf Signifikanz überprüft. Das Signifikanz-Niveau lag bei 0,05. Als Korrelationsmaß wurde Spearman's rho verwendet. Die Daten wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft und werden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Kategoriale Daten werden als Zahlen

(Prozentsatz) angegeben. Weiterhin wurden der Mann-Whitney-U-Test bzw. der t-Test verwendet. Daten mit einer schiefen Verteilung werden als Median (25. bis 75. Perzentile) angegeben. Die Veränderungen wurden mit dem Wilcoxon-Test für übereinstimmende Paare ausgewertet. Ein zweiseitiger P-Wert < .05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

Für die statistische Auswertung wurden folgende Programme genutzt:

Jeffrey's Amazing Statistic Program (JASP), Version 0.14.1 vom 17. Dezember 2020. Excel Tabellenkalkulation (Excel, Microsoft Office in der Version von 2019). Die Analysen wurden mit Microsoft® Excel 2010 für Windows, dem IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 23.0 für Windows und Graph Pad Prism (Graph Pad Prism Software, Version 5, Graph Pad Software) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Alarmierungen

In der Zeit von April 2018 bis September 2019 war die notärztliche Besatzung des die Studie durchführenden Notarzteinsatzfahrzeugs an 90 Tagen im Dienst. In dieser Zeit wurde das Notarzteinsatzfahrzeug 720 alarmiert. 30 Patienten erfüllten die Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie. 17 Messungen konnten durchgeführt werden⁷. Bei der Messung von 13 weiteren Patienten kam es zu technischen Schwierigkeiten, wie das nicht zeitgerechte Hochfahren des transportablen Computers, so dass keine Messung erfolgen konnte.

Die häufigsten Ursachen einer Alarmierung des Notarztes in dieser Kohorte waren kardiale Ereignisse, gefolgt von allgemein internistischen Erkrankungen und pulmonalen Problemen⁷.

Grund der Alarmierung	Angabe in Prozent
Kardiales Ereignis	47 %
Allgemein internistisches Ereignis	24 %
Pulmonales Ereignis	18 %

Tabelle 9: Häufigste Gründe der Alarmierung

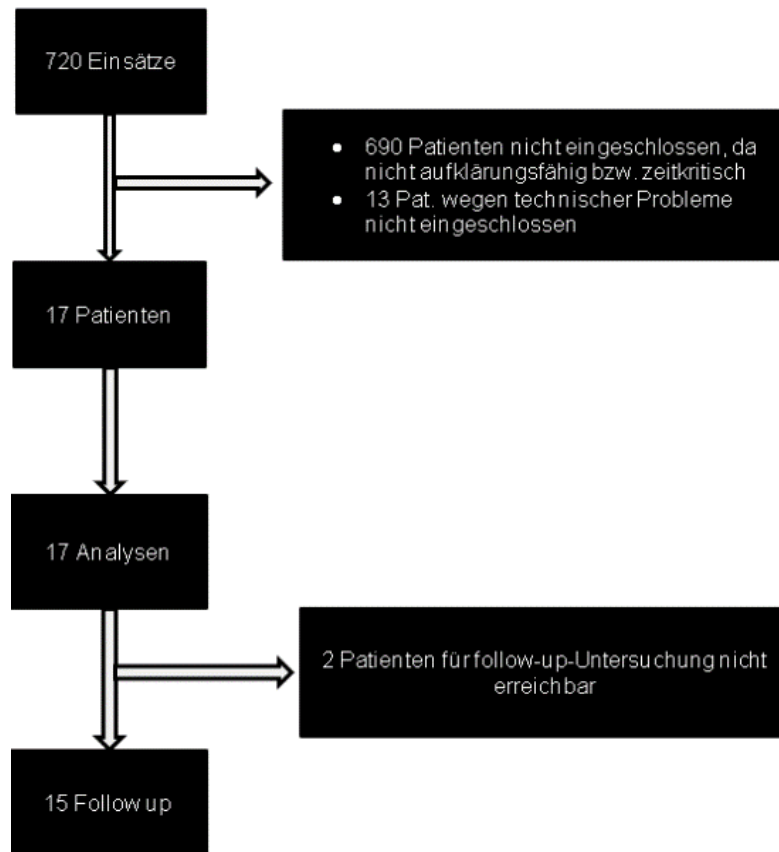


Abbildung 19: Consort-Diagramm

3.2 Versuchsaufbau

In zehn Versuchsdurchgängen wurde jeweils die Zeit, die benötigt wird, um eine Messung durchzuführen, ermittelt. Dazu wurden folgende Teilabschnitte des Versuchsaufbaus untersucht:

- 1.) Aufbau des Mikroskops, Verbindung der Kabel und das Initialisieren des mobilen Computers
- 2.) Aufnahme der Videos
- 3.) Analyse der Videos

Durchschnittlich benötigte der Aufbau des *Sidestream Dark Field*-Mikroskops, die Konnektion der Kabel und das Initialisieren des mobilen Computers 02:24 Minuten. Nach 05:32 Minuten gelang die Aufnahme adäquater Videos. Die anschließende Analyse der Videos nahm durchschnittlich 01:15 Minuten pro Video in Anspruch⁷.

3.3 Patientendaten und Vitalparameter

Insgesamt wurden 17 Patienten in die Studie inkludiert (9 weiblich, 8 männlich). Das mittlere Alter der Patienten betrug 60 Jahre (SD = 20,62 Jahre). Die Vitalparameter wiesen eine mittlere Herzfrequenz (HR) von 88,87 Schlägen pro Minute (SD = 20,10 Schläge pro Minute), eine mittlere respiratorische Rate (RF) von 14,27 Atemzügen pro Minute (SD = 5,28 Atemzüge pro Minute), eine mittlere Sauerstoff-Saturierung (SPO₂) von 95,68 % (SD = 5,71 %), einen mittleren systolischen Blutdruck (RR syst) von 140,47 mmHg (SD = 20,10 mmHg), einen mittleren diastolischen Blutdruck (RR diast) von 85,57 mmHg, (SD = 13,61 mmHg) und einen mittleren arteriellen Druck (MAP) von 103,87 mmHg (SD = 11,91) auf. Der Median der Schwere der Krankheit, gemessen anhand des NACA-Scores, betrug 3⁷.

	Deskriptive Statistiken						
	Alter	HR	RF	SPO	RR_syst	RR_diast	MAP
Mittelwert	60.06	88.87	14.27	95.68	140.47	85.57	103.87
SD	20.62	20.10	5.28	5.71	20.10	13.61	11.91
Minimum	25.00	37.00	10.00	75.80	116.00	60.40	78.93
Maximum	91.00	120.20	33.00	101.20	191.00	106.20	120.33

Tabelle 10: Alter und Vitalparameter - SD=Standardabweichung, HR=Heart Rate (Herzfrequenz, Aktion/Min), RF=Respiratorische Frequenz (Atemzüge pro Minute, SPO=periphere Sauerstoffsättigung (in Prozent), RR syst=systolischer Blutdruck, RR diast=diastolischer Blutdruck, MAP=mean artery pressure (arterieller Mitteldruck) in mm Hg.

3.4 Qualität der Videos

Die Videos von 17 Patienten konnten analysiert werden. Der MIQS zeigte akzeptable bis gute Bildqualität entlang jeder Bewertungskategorie (Fokus, Beleuchtung, Inhalt und Druck)⁷.

Im Einzelnen lag der Median der Qualität der Videos in Bezug auf die Beleuchtung bei 0,3 (SD 0,418). Der Median der Qualität des Fokus lag bei 0,5 (SD 0,441), Der Median der Qualität des Bildinhalts lag bei 0,5 (SD 0,441), und der der Stabilität und des Drucks bei 0,6 (SD 0,423) bzw. 0,3 (SD 0,424).

	Beleuchtung	Fokus	Inhalt	Stabilität	Druck
Median	0,3	0,5	0,5	0,6	0,3
Standardabweichung	0,41840277	0,441346	0,440998	0,423348	0,423578

Tabelle 11: Bildqualität

3.5 Mikrozirkulation

Der Anteil perfundierter kleiner Gefäße (sPPV), betrug im Mittel 86,14 % (SD = 10,32 %). Die mittlere Gesamtgefäßdichte (sTVD) kleiner Gefäße verzeichnete 3,09 cpl/mm² (SD = 1,76 cpl/mm²). Dabei betrug die Anzahl der mittleren Gefäßkreuzungen kleiner Gefäße (sNC) 14,79 Kreuzungen pro mm² (SD = 8,50 pro mm²). Die mittlere Dichte der perfundierten kleinen Gefäße (sPVD) betrug 2,81 mm/mm² (SD = 2,08 mm/mm²) mit einer mittleren Anzahl der Gefäßkreuzungen perfundierter kleiner Gefäße (sPNC) von 12,32 Kreuzungen pro mm² (SD = 7,32 pro mm²)⁷.

	Mikrozirkulation				
	sPPV	sTVD	sNC	sPVD	sPNC
Mittelwert	86.14	3.09	14.79	2.81	12.32
Median	86.70	2.80	13.00	2.10	10.00
SD	10.32	1.76	8.50	2.08	7.32
Minimum	61.50	0.40	2.00	0.40	2.00
Maximum	100.00	6.40	29.80	8.90	26.50

Tabelle 12: Deskriptive Mikrozirkulationsparameter SD = Standardabweichung, PPV= Proportion of Perfused Vessels (%), TVD=Total Vessel Density (cpl/mm²), NC=Numbers of Crossing (Anzahl/mm²), PVD=Perfused Vessel Density (mm/mm²), PNC=Perfused Number of Crossings (Anzahl/mm²); das vorangestellte "s" gibt an, dass es sich jeweils um die kleinsten Gefäße mit einem Lumen von <20µm handelt

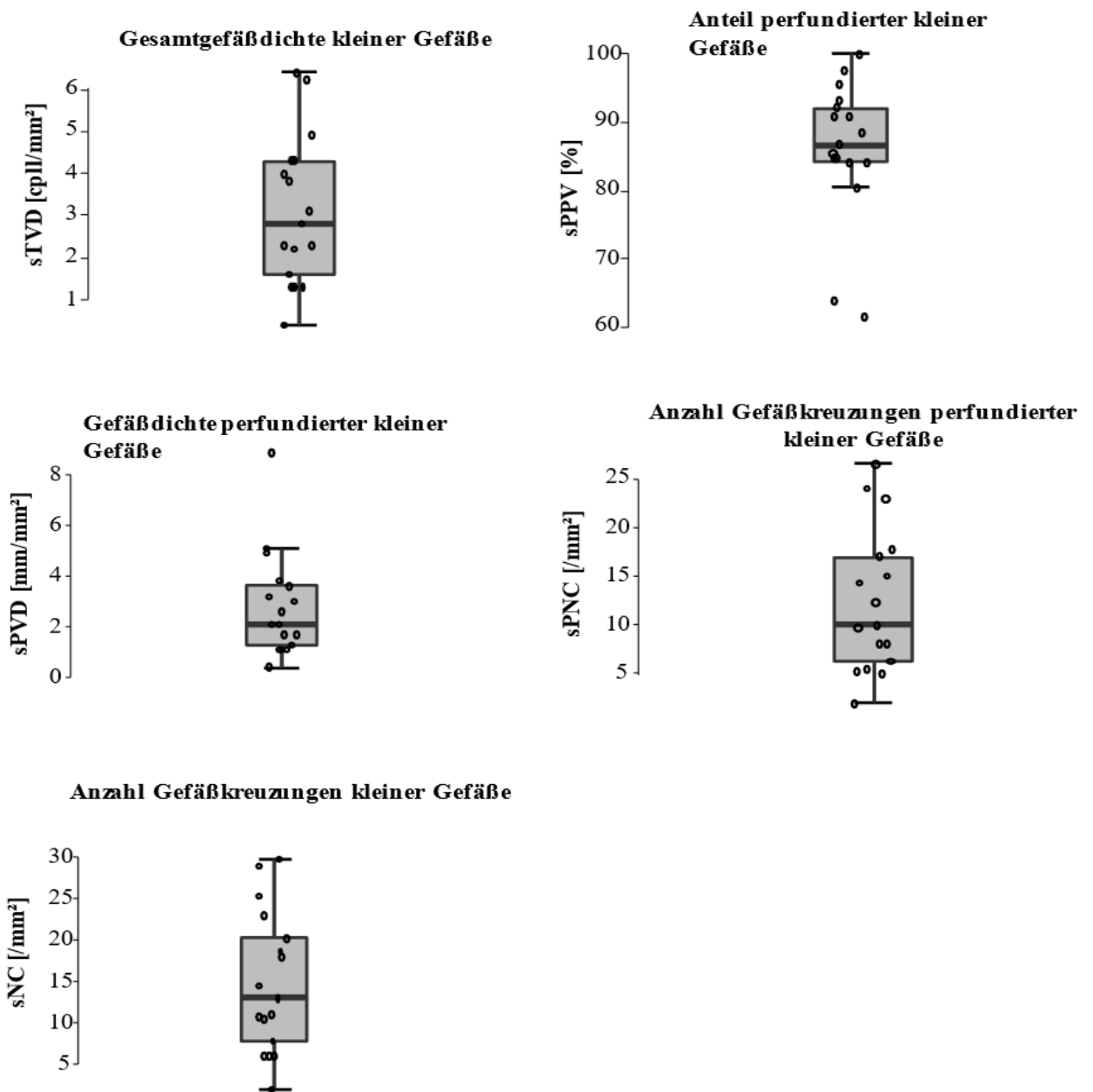


Abbildung 20: Box-Plots der Mikrozirkulationsparameter - Ein Punkt repräsentiert den Messwert eines jeden Patienten gemittelt über alle Zeitpunkte. Dicke horizontale Striche innerhalb der getönten Box repräsentieren den Median des jeweiligen Parameters. Die Boxgrenzen stellen das obere und untere Quartil der Daten dar. Die oberen und unteren Antennen repräsentieren den 1,5-fachen Interquartilsabstand

3.6 NACA-Korrelationen

Lediglich der prozentuale Anteil der kleinen perfundierten Gefäße (sPPV) wies keine Korrelation mit dem NACA-Wert auf (Spearman's rho 0,074). Alle anderen gemessenen mikrozirkulatorischen Parameter zeigten eine negative Korrelation mit den NACA-Werten⁷. Hier zeigte sich, dass die Dichte der perfundierten Gefäße (PVD) eindeutig negativ mit dem NACA-Score korreliert (Spearman's rho -0,52). Dies galt auch für die Anzahl der perfundierten Gefäße (PNC). Hier ließ sich ebenfalls eine negative Korrelation mit dem NACA-Score erkennen (Spearman's rho -0,508). Auch Anzahl (NC) und Dichte (TVD) aller kleiner Gefäße korrelierten negativ mit dem NACA-Score (Spearman's rho 0,525 bzw. 0,552). Dies zeigt die Abbildung 21. Die Ergebnisse bestätigen somit die Übereinstimmung einer subjektiven Einschätzung des Patienten durch den präklinisch tätigen Notarzt und objektiven Messergebnissen der Mikrozirkulation: Wird der Zustand des Patienten durch den Notarzt mit einem hohen NACA-Wert als kritisch bewertet, so ist die Mikrozirkulation eingeschränkter, als bei den Patienten, welche initial als weniger kritisch eingestuft werden (niedriger NACA-Wert). Tabelle 13 gibt die Korrelation zwischen den mikrozirkulatorischen Parametern und dem NACA-Score noch einmal in der Übersicht wieder.

Variable	NACA Korrelationen						
	sPPV	sTVD	sNC	sPVD	sPNC	NACA	
sPPV	Spearman's rho	-	-0.383	-0.415	-0.321	-0.319	0.074
	p-value	-	0.129	0.098	0.209	0.212	0.778
sTVD	Spearman's rho	-	-	0.995	0.989	0.986	-0.552
	p-value	-	-	< .001	< .001	< .001	0.022
sNC	Spearman's rho	-	-	-	0.982	0.98	-0.525
	p-value	.	-	-	< .001	< .001	0.03
sPVD	Spearman's rho	-	-	-	-	0.997	-0.52
	p-value	-	-	-	-	< .001	0.032
sPNC	Spearman's rho	-	-	-	-	-	-0.508
	p-value	-	-	-	-	-	0.037

Tabelle 13: NACA-Korrelation - PPV= Proportion of Perfused Vessels, TVD=Total Vessel Density, NC=Numbers of Crossings, PVD=Perfused Vessel Density, PNC=Perfused Number of Crossings; das vorangestellte "s" gibt an, dass es sich jeweils um die kleinsten Gefäße mit einem Lumen von <20µm handelt; NACA=National Advisory Committee for Aeronautics (Score zur Einteilung präklinischer Notfallpatienten)

Darüber hinaus korrelierten alle gemessenen Mikrozirkulationsparameter signifikant positiv miteinander mit Ausnahme des Parameters, der den Anteil der perfundierten Gefäße (sPPV) widerspiegelt (Abb. 22)⁷

. Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen den Mikrozirkulations- und Vitalparametern.

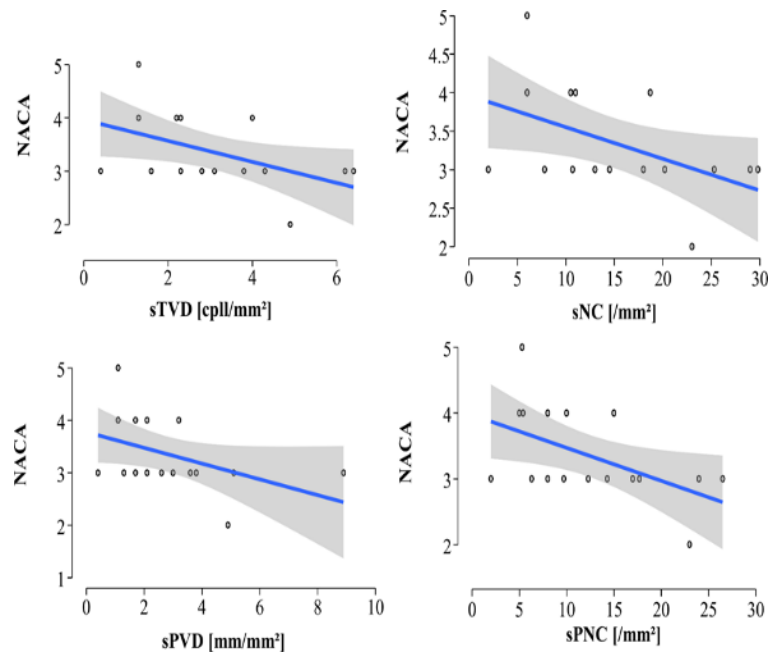


Abbildung 21: Signifikante negative Korrelation mit dem NACA-Score, visualisiert als Scatter-Plots – Ein Punkt repräsentiert die Messwerte eines jeden Patienten gemittelt über alle Zeitpunkte: Grau dargestellte Bereiche zeigen 95% Konfidenzintervalle auf. In blau ist eine dazugehörige Regressionslinie dargestellt

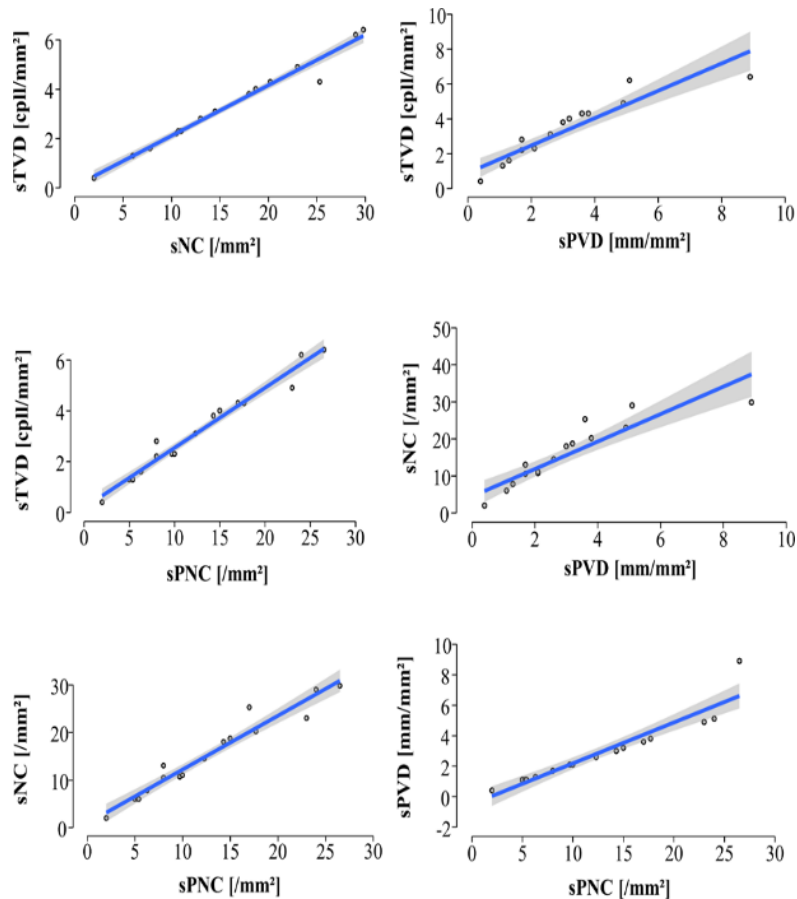


Abbildung 22: Signifikante positive Korrelationen der jeweiligen Mikrozirkulationsparameter mit anderen Mikrozirkulationsparametern - Ein Punkt repräsentiert die Messwerte eines jeden Patienten gemittelt über alle Zeitpunkte. Grau dargestellte Bereiche zeigen 95% Konfidenzintervalle auf. In blau ist eine dazugehörige Regressionslinie dargestellt.

3.7 Follow up

15 Patienten (88,24 %) waren für eine Nachuntersuchung erreichbar. Alle nachuntersuchten 15 Patienten wurden hospitalisiert. Die mittlere Verweildauer im Krankenhaus betrug 5,4 Tage (SD 13,6 Tage). Ein Patient verstarb während des Krankenhausaufenthalts. Es handelt sich hier um den Patienten, welcher in der Messung der Mikrozirkulation den geringsten Anteil der kleinen perfundierten Gefäße aufwies (sPPV: 61,538 %). Die Anzahl der kleinen Gefäße und der perfundierten kleinen Gefäße betrug hier 13 bzw. 8. Die Dichte der perfundierten kleinen Gefäße (sPVD) lag bei 1,707 mm/mm² und die Gesamtgefäßdichte (sTVD) bei 2,764 mm/mm². Initial wurde dieser Patient vom Notarzt als weniger kritischer eingestuft (NACA 3).

Tabelle 14 gibt die Ergebnisse der Nachuntersuchung wieder.

	Verweildauer (Tage)	Mortalität im Krankenhaus (Anzahl /Prozent)	30-Tages-Mortalität (Anzahl/Prozent)
Mittelwert	5,4	1 / 5,88	1 / 5,88
Standardabweichung	13,6		
Minimale Verweildauer	1		
Maximale Verweildauer	56		

Tabelle 14: Ergebnisse der Follow-Up-Untersuchung

4 Diskussion und Schlussfolgerung

In dieser prospektiven Beobachtungsstudie wurde geklärt, ob es möglich ist, in einer präklinischen Notfallsituation mikrozirkulatorische Parameter mit Hilfe eines *Sidestream Dark Field* Mikroskops zu erheben und ob die gemessenen Werte eine Aussage über den Zustand des Patienten zulassen. Es zeigt sich, dass eine Ersteinschätzung mittels Sidestream Dark Field Mikroskopie möglich ist, so dass sich auch präklinisch der Status der Mikrozirkulation beurteilen lässt⁷. Außerdem wurde geprüft, ob die Ergebnisse mit dem vom Notarzt erhobenen NACA-Wert übereinstimmen. Hier konnte erstmalig in einer präklinischen Notfallsituation gezeigt werden, dass zwischen den mikrozirkulatorischen Parametern und dem NACA-Wert eine starke Korrelation besteht. Dies betrifft alle relevanten Parameter der Mikrozirkulation, die jeweils alle eine negative Korrelation mit dem NACA-Wert zeigten: Die Dichte aller kleinen Gefäße nimmt mit steigendem NACA-Wert ebenso ab wie die Dichte der perfundierten kleinen Gefäße. Der zuletzt genannte Parameter stellt ein Maß für die Funktionalität der Mikrozirkulation dar⁸. Es zeigt sich also, dass die Parameter der Mikrozirkulation eine Aussage über den Zustand des Patienten in der Präklinik zulassen.

Alternative technische Unterstützung zur Abschätzung der Mikrozirkulation stehen bislang in einer präklinischen Notfallsituation nicht zur Verfügung. Hier stehen aktuell klinische Verfahren im Vordergrund:

Der Notarzt bedient sich unterschiedlicher klinischer Methoden zur Abschätzung der Mikrozirkulation. Diese unterliegen aber zum Teil einer interindividuellen Variabilität des Untersuchers und auch der Begleitumstände^{27 28}. Dies zeigt sich bei der Messung der Rekapillarierungszeit: Hier können unterschiedliche Licht- und Temperaturverhältnisse zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Auch Unterschiede in der „Druckqualität“, mit der diese Untersuchung durchgeführt wird, kann zu unterschiedlichen Ergebnissen führen²⁸. Wegen mangelnder Sensitivität scheint beispielsweise die Rekapillarierungszeit kein geeignetes Instrument, um eine Hypoperfusion bei an Malaria erkrankten Patienten zu erkennen²⁹. Zu gegenteiligen Ergebnissen kam man bei Patienten im septischen Schock: Hier lieferte die Rekapillarierungszeit bei einer standardisierten Untersuchung reproduzierbare Ergebnisse, welche eine Aussage über die Mortalität machen konnten²⁰. Auch die Andromeda-Studie kommt zu reproduzierbaren Ergebnissen, die zeigen, dass eine Strategie zur Normalisierung der Rekapillarierungszeit der Standardtherapie mit Orientierung am Serum-

Laktat bei Patienten im septischen Schock im Hinblick auf die 28-Tages-Mortalität nicht unterlegen ist³⁰. Jedoch ergibt diese Untersuchung nur die Information, ob die Rekapillarierungszeit im Normbereich liegt oder pathologisch verändert ist. Sie gibt nicht das Ausmaß der mikrozirkulatorischen Veränderung wieder.

Die Beurteilung einer Marmorierung der Haut nach dem *Mottling-Score* ist eine weitere klinische Methode, die periphere Perfusion zu beschreiben³¹. Aktuell liegt jedoch keine Studie über eine präklinische Untersuchung vor. Dabei klassifiziert der *Mottling-Score* (siehe Anhang) die mikrozirkulatorischen Veränderungen im Bereich des Knies, indem der Grad und die Größe der Marmorierung der Haut beurteilt wird. Rekapillarierungszeit, *Mottling-Score* sowie auch die Beurteilung des Temperaturgradienten verschiedener Hautareale sind wichtige, valide klinische Untersuchungsmethoden^{31,32}. Jedoch fehlen präklinische Erfahrungen.

Auch wurde die Strategie, die die Therapie nach klinischen Zeichen der peripheren Perfusion ausrichtet, mit dem Ansatz, die Sepsistherapie nach der Höhe des Laktatwertes zu konzipieren³³, verglichen.

Die Messung des Serum-Laktats und die Ausrichtung der Therapie nach Höhe des Laktatwertes scheint jedoch nicht optimal. Eine Hyperlaktatämie ist bei einer Reihe von Erkrankungen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Serum-Laktatwerte > 2 mmol/l gelten als unabhängiger Prädiktor für das Versterben kritisch kranker Patienten³⁴. Kluge et al zeigte, dass die Intensivsterblichkeit bei 14040 Patienten in einem zweijährigen Untersuchungszeitraum bei 9,8 % lag. Die Sterblichkeit bei Patienten mit Hyperlaktatämie (> 10 mmol/l) lag bei 78,2%. Bei Patienten mit persistierender Hyperlaktatämien über 24 Stunden lag die Sterblichkeit bereits bei 95,6 %. Bei andauernder Hyperlaktatämie > 48 Stunden starben alle Patienten³⁴. Eine Laktaterhöhung findet sich aber nicht nur bei einer verminderten Hypoperfusion und der daraus resultierenden globalen Hypoxie des Gewebes. Allgemein kommt es zu einer Hyperlaktatämie, wenn das Gleichgewicht zwischen Produktion und Verbrauch von Laktat gestört ist³⁵. So tragen auch andere Faktoren, wie Medikamenteneinnahme oder eine lokale Hypoxie zu einer Erhöhung des Laktatwertes bei^{36,37}. Ursächlich für eine Erhöhung des Laktatwertes sind auch eine durch Stress erhöhte und adrenalinvermittelte Steigerung der aeroben Glykolyse, eine Verminderung der hepatischen Laktatclearance und eine Störung des Pyruvatstoffwechsels³⁸.

Oerdorf et al konnten einen Zusammenhang zwischen Laktaterhöhung und Sterblichkeit bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustands bei Patienten mit Infektionen in der Notaufnahme zeigen³⁹. Bei Patienten, die aufgrund anderer Erkrankungen oder Verletzungen in der Notaufnahme behandelt wurden, konnte aber kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Laktaterhöhung und Mortalität dargestellt werden³⁹. Für die Therapie scheint aber die Ursache einer Laktaterhöhung essentiell, um eine eventuell bestehenden Hypoperfusion zu detektieren und entgegenzuwirken³⁸. Die Bestimmung des Serum-Laktats ist wie auch die oben genannten klinischen Untersuchungen lediglich eine indirekte Methode, um den Status der Mikrozirkulation einzuschätzen. In der Regel steht in einem Rettungstransportwagen oder einem Notarztwagen zudem die Möglichkeit der Laktatbestimmung nicht zur Verfügung⁷.

Die *Sidestream Dark Field* Mikroskopie dagegen bietet eine direkte Methode, die Mikrozirkulation standardisiert zu beurteilen.

Dies ist somit ein Instrument für präklinische Notärzte, um den Gesundheitszustand von Patienten adäquat einzuschätzen. Eine „Übertriage“, also eine nicht gerechtfertigte Zuweisung eines Patienten in ein Haus der Maximalversorgung, könnte damit vermieden werden. Klinische Ressourcen würden somit nicht ungerechtfertigt in Anspruch genommen.

Die Zuweisung des Patienten in ein für seinen Gesundheitszustand nicht geeignetes Krankenhaus mit begrenzten medizinischen Ressourcen führt zu erhöhter Morbidität und Mortalität⁴⁰. Eine solche „Untertriage“ könnte ebenso vermieden werden.

Zur Ersteinschätzung bedient man sich im deutschsprachigen Rettungs- und Notarzdienst des *NACA-Scores*. Dabei wird die Summe der präklinisch erhobenen Parameter und der klinische Zustand des Patienten einem *NACA*-Wert zugeschrieben.

Der *National Advisory Committee for Aeronautics Score* wurde in den sechziger Jahren des letzten Jahrhunderts als Triageinstrument zur Einschätzung der Transportfähigkeit verletzter Soldaten übernommen. In den darauffolgenden siebziger Jahren wurde der Diagnosekatalog um internistische und neurologische Erkrankungsmuster ergänzt⁴¹. Nachteilig ist zum einem, dass der *NACA-Score* auf der subjektiven Einschätzung des Notarztes beruht. Hier lässt der Diagnoseschlüssel je nach Qualifikation und Ausbildungsstand des präklinisch tätigen Arztes unterschiedliche Interpretationen zu. Zum anderem ist der Zeitpunkt der Einschätzung mittels

NACA-Scores nicht klar definiert⁴¹. Auch dieser Umstand kann zu einer unterschiedlichen Bewertung führen, je nachdem, ob der Patient zum Zeitpunkt des Eintreffens des Notarztes, während der Behandlung oder während des Transportes in das Krankenhaus dem NACA-Score unterzogen wird. So ergibt sich am Beispiel einer akuten Hypoglykämie, dass sich der Zustand des Patienten bei Eintreffen des Notarztes durchaus als lebensbedrohlich darstellt (NACA V), nach erfolgreicher präklinischer Therapie der Patient aber keiner unmittelbaren Lebensgefahr mehr ausgesetzt ist (NACA III).

Um die Ersteinschätzung des Gesundheitszustands eines präklinischen Notfallpatienten zu objektivieren, bietet sich die Evaluation der Mikrozirkulation an.

Die Evaluation der Mikrozirkulation hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Im klinischen Bereich konnte dies zum Beispiel an der Diagnostik und Therapie des kardiogenen Schocks gezeigt werden⁴². Wird nur die Makrozirkulation betrachtet, so können beginnende schwere Verläufe initial nicht detektiert werden, denn der mikrozirkulatorische Kollaps, der zu einer Gewebehypoxie führt, wird durch die üblich eingesetzten diagnostischen Instrumente nicht erfasst⁴³. Dabei ist eine Veränderung mikrozirkulatorischer Parameter – wie oben erläutert - unabhängig von einer möglichen Veränderung makrozirkulatorischer Parameter⁴⁴, was auch in dieser Beobachtungsstudie gezeigt werden konnte.

Die Bedeutung der Mikrozirkulation wurde schon Ende der 1990er Jahre erkannt, die Messung mikrozirkulatorischer Parameter als Goldstandard angesehen. Jedoch standen nur unzulängliche Möglichkeiten zur Messung der mikrozirkulatorischen Parameter wie die Kapillaroskopie, Nagelpfalzvideomikroskopie oder Laser Doppler zur Verfügung⁴⁵.

Die Methode des *Orthogonal Polarization Spectral Imaging* und der *Sidestream Dark Field* Mikroskopie sind zwei nicht invasive und praktikable Möglichkeiten, um Parameter der Mikrozirkulation zu erheben. Abbildung 23 zeigt die Funktionsweise des Orthogonal Polarization Imaging. Dabei wird polarisiertes Licht über einen Strahlenteiler auf das zu untersuchende Gewebe projiziert und von dort über einen weiteren Polarizer auf eine Kamera reflektiert.

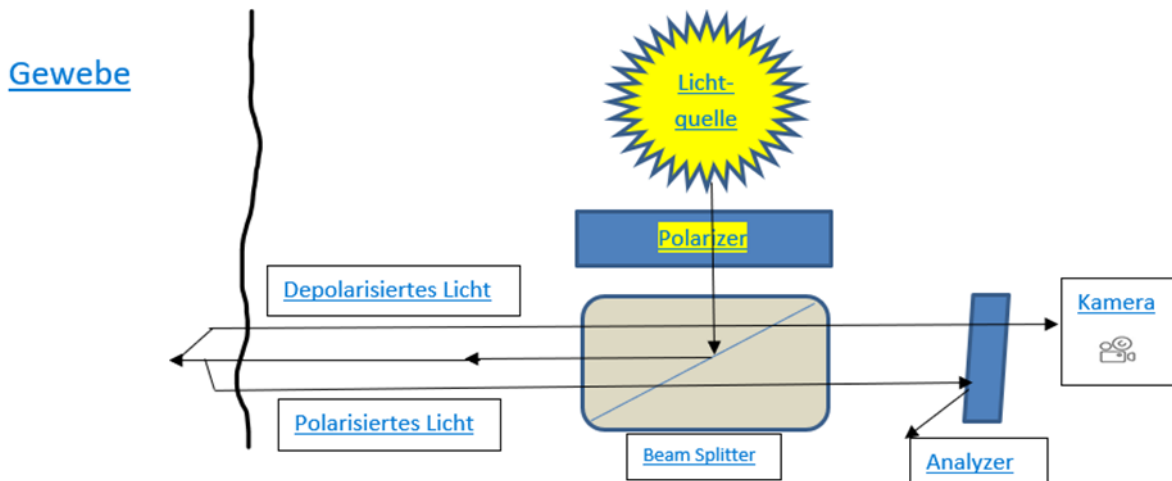


Abbildung 23: Schematische Darstellung der Funktionsweise des Orthogonal Polarisation Image

Eine nicht optimale Darstellung der kleinsten Kapillare bei der Wiedergabe des *Orthogonal Polarisation Image* führte zur Weiterentwicklung der Technologie zur *Sidestream Dark Field* Mikroskopie⁴². Bei der sublinguale Messung mikrozirkulatorischer Parameter mittels *Sidestream Dark Field* Mikroskopie werden die Erythrozyten in den Blutgefäßen im Fluss dargestellt. Die erhobenen Parameter liefern Informationen über die Dichte der Kapillaren, deren Perfusion und geben Aufschluss über die Homogenität des mikrozirkulatorischen Blutflusses. Grundsätzlich lassen sich Bilder aller Schleimhäute darstellen. Dies beinhaltet z. B. auch die Mukosa des Darms⁴⁶. Bessere Zugänglichkeit bietet jedoch die sublinguale Mukosa. Für die Qualität der aufgenommenen Bilder scheint unerheblich, ob der Patient sediert oder wach und kooperativ ist¹⁰. Das hier eingesetzte *Sidestream Dark Field* Mikroskop zur Messung der sublingualen Mikrozirkulation ist ein bewährtes Instrument, welches bereits zuverlässig zur Anwendung kam⁴².

Wie oben beschrieben, wird für die Analyse mittels einer Software das sogenannte DeBacker-Gitter zu Grunde gelegt, welches die aufgenommenen Bilder in einzelne Felder unterteilt. Perfundierte Gefäßanteile und nicht-perfundierte Gefäßanteile in jedem einzelnen Feld werden dabei erkannt und prozentual in Beziehung zueinander gesetzt. Auch die Dichte der Gefäße wird so errechnet.

Die zur Analyse der Mikrozirkulation in dieser Arbeit aufgenommenen Videos der sublingualen Mukosa weisen eine gute Qualität auf. Es zeigt sich, dass die nach Analyse der aufgenommenen Videos erhobenen Parameter mit den NACA-Werten korrelieren. Während die Beurteilung der Notfallschwere durch den Notarzt mittels *NACA-Score* subjektiven

Einflüssen unterliegt und selbst lebensbedrohliche Krankheitsbilder wie der Myokardinfarkt oder Verletzungsmuster wie das Polytrauma oftmals nicht als vitalgefährdend eingestuft werden⁴⁷, steht mit der Messung mikrozirkulatorischer Parameter eine objektive Methode zur Einschätzung des Patientenzustands zur Verfügung. Insgesamt hatten die Patienten nur eine geringe bis keine Einschränkung der Mikrozirkulation. Dies ist vermutlich Folge der restriktiven Einschlusskriterien: Aus ethischen Gründen konnten zeitkritisch Erkrankte nicht eingeschlossen werden. Dazu passt die sehr niedrige Mortalität in der Nachbeobachtung. Trotzdem war auffällig, dass ein Patient mit hochgradig eingeschränkter Mikrozirkulation während des Krankenhausaufenthaltes verstarb.

Einige Faktoren limitieren also die Aussagekraft dieser Studie. Voraussetzung für die Durchführung war die Einwilligungsfähigkeit des Patienten⁷. Dies schloss *per se* alle Patienten aus, die akut psychiatrisch erkrankt oder die stark demenziell vorerkrankt waren. Ebenso ausgeschlossen waren mit zentral dämpfenden Substanzen intoxikierte Patienten und Kinder in Abwesenheit eines Erziehungsberechtigten. Patienten, die auf Grund einer akuten Schmerzsymptomatik dringend auf eine Analgesie mit Opiaten oder andere sedierende Medikamente angewiesen waren, wurden auch ausgeschlossen. Hier stand die akute Schmerzbekämpfung im Vordergrund. Wegen der zentral dämpfenden Wirkung der verabreichten, schmerzlindernden Medikation verbot sich eine anschließende Aufklärung.

Gleiches galt für orthopnoische Patienten, welche unter anderem sofort einer Opiattherapie bedurften. Patienten, die sich in einem zeitkritischen Zustand befanden, wurden ebenso nicht inkludiert. Dazu gehörten Patienten mit einem akuten Herzinfarkt, einem Schlaganfall im Zeitfenster oder polytraumatisierte Patienten, also Patienten, die unverzüglich einer definitiven Therapie zugeführt werden mussten.

Der Umstand, dass der Aufbau der Geräte einen Zeitaufwand⁷ mit sich bringt und die Anwendung händisches Geschick in einem „schaukelnden“ Rettungswagen erfordert, um adäquates Bildmaterial für die Analyse zu akquirieren, limitiert aktuell noch die Praktikabilität dieses Verfahrens. Insbesondere bei wachen, ansprechbaren, Patienten, welche sich motorisch unruhig zeigen, gelingen zum Teil nur eingeschränkt Videoaufnahmen mit der für eine korrekten Analyse benötigten Bildqualität. Dies betrifft vor allem die Stabilität der aufgenommenen Videos (Median 0,6).

Ein Augenmerk lag deshalb auch bei der Untersuchung der Patienten auf die Zusammenarbeit mit dem nichtärztlichen Personal, den Rettungsassistenten und Notfallsanitätern, auf deren Unterstützung und Kooperation man bei der Durchführung angewiesen ist, um störende Einflussgrößen zu eliminieren: In einem Rettungstransportwagen können externe, störende Einflüsse wie mechanische Irritationen durch die Bewegung des Fahrzeugs auftreten. So kann zum Beispiel, wenn die Messung im Rettungstransportwagen oder einem Krankentransportwagen durchgeführt wird, jede Bewegung, welche durch andere Besatzungsmitglieder im Innenraum verursacht wird, zu einem Kontaktverlust zwischen Kamera/Mikroskop und der sublingualen Mukosa des Patienten führen. Dies führt unweigerlich zu einem Verlust des zuvor eingestellten Fokus, der korrekten Einstellung der Helligkeit und des Kontrastes und verfälscht somit die erhobenen Parameter bzw. macht die komplette Aufnahme unbrauchbar.

Anhand der Sonographie, welche sich in der Klinik vollständig etabliert hat und ein gängiges Verfahren darstellt, kann man aber zeigen, dass durch technische Innovation und Verbesserung dieses diagnostischen Instruments, ein medizinisches Gerät dieser Art auch präklinisch eingesetzt werden kann. Denn aktuell scheint sich die Sonographie auch in der Präklinik zu etablieren⁴⁸. Dies wäre auch für Geräte zur Messung mikrozirkulatorischer Parameter wünschenswert. Einige wenige neue Techniken zur Visualisierung der Mikrozirkulation wurden in den letzten Jahren entwickelt²⁴. Dazu gehören videomikroskopische Verfahren mittels *Orthogonal Polarization Spectral Imaging* und die *Sidestream Dark Field* Mikroskopie, Verfahren welche direkt am Krankenbett durchgeführt werden können und eine unmittelbare Einschätzung der Mikrozirkulation erlauben⁴⁵. Ein *all-in-one-handheld*-Gerät mit stabiler Software könnte zu einer verbesserten Praktikabilität des Verfahrens in der Präklinik beitragen.

Erwähnt werden muss jedoch, dass bislang noch keine gültigen Norm- und/oder Grenzwerte für mikrozirkulatorische Parameter definiert worden sind. Dies ist aktuell noch Gegenstand der Forschung und weiterer Untersuchungen.

4.1 Zusammenfassung

Die *Sidestream Dark Field* Videomikroskopie ist nicht nur ein einfaches und praktikables, sondern auch ein nicht-invasives und damit für den Patienten sicheres Verfahren und kann zur besseren Ersteinschätzung des präklinischen Notfallpatienten beitragen.

Bibliographie

1. Swinton P, Corfield AR, Moultrie C, et al. Impact of drug and equipment preparation on pre-hospital emergency Anaesthesia (PHEA) procedural time, error rate and cognitive load. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2018;26(1):82. doi:10.1186/s13049-018-0549-3
2. Klauber J, Geraedts M, Friedrich J, Wasem J. Krankenhaus-Report 2017. :17.
3. Klauber J, Geraedts M, Friedrich J, Wasem J. Krankenhaus-Report 2015. :573.
4. Eberhardt KM. Makro- und Mikrozirkulation bei normalen und hochnormalen Blutdruckwerten. :112.
5. Avolio AP, Butlin M, Walsh A. Arterial blood pressure measurement and pulse wave analysis--their role in enhancing cardiovascular assessment. *Physiol Meas.* 2010;31(1):R1-47. doi:10.1088/0967-3334/31/1/R01
6. Jung C. Assessment of microcirculation in cardiogenic shock. *Curr Opin Crit Care.* 2019;25(4):410-416. doi:10.1097/MCC.0000000000000630
7. Bruno RR, Reed M, Bimpong-Buta NY, et al. Sublingual microcirculation in prehospital critical care medicine: A proof-of-concept study. *Microcirculation.* 2020;27(5):e12614. doi:10.1111/micc.12614
8. Massey MJ, Shapiro NI. A guide to human in vivo microcirculatory flow image analysis. *Crit Care Lond Engl.* 2016;20:35. doi:10.1186/s13054-016-1213-9
9. Tafner PF do A, Chen FK, Rabello Filho R, Corrêa TD, Chaves RC de F, Serpa Neto A. Recent advances in bedside microcirculation assessment in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2017;29(2):238-247. doi:10.5935/0103-507X.20170033
10. De Backer D, Ospina-Tascon G, Salgado D, Favory R, Creteur J, Vincent JL. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med.* 2010;36(11):1813-1825. doi:10.1007/s00134-010-2005-3
11. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular Blood Flow Is Altered in Patients with Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:98-104. doi:10.1164/rccm.200109-016OC
12. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, et al. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med.* 2013;41(3):791-799. doi:10.1097/CCM.0b013e3182742e8b
13. Huschak G, Busch T, Kaisers UX. Early Goal Directed Therapy – eine Neubewertung. *Aktuelles Wissen Für Anästhesisten.* Published online 2015:8.
14. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care.* 2015;19(Suppl 3):S8. doi:10.1186/cc14726
15. P C, J M, M I, Ag T. Blood Viscosity Maintains Microvascular Conditions During Normovolemic Anemia Independent of Blood Oxygen-Carrying Capacity. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology.* doi:10.1152/ajpheart.01279.2005

16. Pschyrembel Online | Rettungsdienst. Accessed May 27, 2021. <https://www.pschyrembel.de/Rettungsdienst/K0JTL>
17. Teasdale G, Maas A, Lecky F, Manley G, Stocchetti N, Murray G. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. *Lancet Neurol.* 2014;13(8):844-854. doi:10.1016/S1474-4422(14)70120-6
18. Glasgow Coma Scale: Bei 7 musst Du Tubus schieben...! | rettungsdienst.de. Accessed November 25, 2021. <https://www.rettungsdienst.de/tipps-wissen/glasgow-coma-scale-bei-7-musst-du-tubus-schieben-52894>
19. NAIK-Indikationskatalog_fuer_den_Notarzteinsatz_22022013.pdf. Accessed May 23, 2020. https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/NAIK-Indikationskatalog_fuer_den_Notarzteinsatz_22022013.pdf
20. Ait-Oufella H, Bige N, Boelle PY, et al. Capillary refill time exploration during septic shock. *Intensive Care Med.* 2014;40(7):958-964. doi:10.1007/s00134-014-3326-4
21. Weiss M, Bernoulli L, Zollinger A. [The NACA scale. Construct and predictive validity of the NACA scale for prehospital severity rating in trauma patients]. *Anaesthesist.* 2001;50(3):150-154. doi:10.1007/s001010170030
22. Pschyrembel Online | M-NACA. Accessed August 7, 2022. <https://www.pschyrembel.de/M-NACA/K0Q6B>
23. Massey MJ, Larochelle E, Najarro G, 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):913-917. doi:10.1016/j.jcrrc.2013.06.015
24. González R, López J, Urbano J, et al. Evaluation of sublingual microcirculation in a paediatric intensive care unit: prospective observational study about its feasibility and utility. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):75. doi:10.1186/s12887-017-0837-5
25. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, et al. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care Lond Engl.* 2007;11(5):R101. doi:10.1186/cc6118
26. Sm P, G G, S HS, Gh H. Sidestream Dark Field Images of the Microcirculation: Intra-Observer Reliability and Correlation Between Two Semi-Quantitative Methods for Determining Flow. *BMC medical imaging.* doi:10.1186/1471-2342-14-14
27. Ferraris A, Bouisse C, Mottard N, et al. Mottling score and skin temperature in septic shock: Relation and impact on prognosis in ICU. *PLoS ONE.* 2018;13(8). doi:10.1371/journal.pone.0202329
28. Misango D, Pattnaik R, Baker T, Dünser MW, Dondorp AM, Schultz MJ. Hemodynamic Assessment and Support in Sepsis and Septic Shock in Resource-Limited Settings. In: Dondorp AM, Dünser MW, Schultz MJ, eds. *Sepsis Management in Resource-Limited Settings.* Springer; 2019. Accessed November 7, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553819/>
29. Hanson J, Lam SW, Alam S, et al. The reliability of the physical examination to guide fluid therapy in adults with severe falciparum malaria: an observational study. *Malar J.* 2013;12:348. doi:10.1186/1475-2875-12-348

30. Hernández G, Cavalcanti AB, Ospina-Tascón G, et al. Early goal-directed therapy using a physiological holistic view: the ANDROMEDA-SHOCK-a randomized controlled trial. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):52. doi:10.1186/s13613-018-0398-2
31. Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY, et al. Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med*. 2011;37(5):801-807. doi:10.1007/s00134-011-2163-y
32. Postelnicu R, Evans L. Monitoring of the physical exam in sepsis. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(3):232-236. doi:10.1097/MCC.0000000000000403
33. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, 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):654-664. doi:10.1001/jama.2019.0071
34. Kluge S, Heer G de, Jarczok D, Nierhaus A, Fuhrmann V. Laktatazidose – Update 2018. *DMW - Dtsch Med Wochenschr*. 2018;143(15):1082-1085. doi:10.1055/a-0585-7986
35. Masyuk M, Wernly B, Lichtenauer M, et al. Prognostic relevance of serum lactate kinetics in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2019;45(1):55-61. doi:10.1007/s00134-018-5475-3
36. Laktatazidose - Endokrine und metabolische Krankheiten. MSD Manual Profi-Ausgabe. Accessed November 17, 2021. <https://www.msdmanuals.com/de-de/profi/endokrine-und-metabolische-krankheiten/s%C3%A4ure-basen-regulation-und-st%C3%B6rungen/laktatazidose>
37. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care*. 2014;18(5):503. doi:10.1186/s13054-014-0503-3
38. Hernandez G, Bellomo R, Bakker J. The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive Care Med*. 2019;45(1):82-85. doi:10.1007/s00134-018-5213-x
39. Oedorf K, Day DE, Lior Y, et al. Serum Lactate Predicts Adverse Outcomes in Emergency Department Patients With and Without Infection. *West J Emerg Med*. 2017;18(2):258-266. doi:10.5811/westjem.2016.10.31397
40. Voskens FJ, van Rein EAJ, van der Sluijs R, et al. Accuracy of Prehospital Triage in Selecting Severely Injured Trauma Patients. *JAMA Surg*. 2018;153(4):322-327. doi:10.1001/jamasurg.2017.4472
41. Alessandrini H, Oberladstätter D, Trimmel H, Jahn B, Baubin M. NACA-Scoringssystem. *Notf Rettungsmedizin*. 15(1):42-50.
42. Jung C, Fritzenwanger M, Lauten A, Figulla HR, Ferrari M. [Evaluation of microcirculation in cardiogenic shock]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. 2010;135(3):80-83. doi:10.1055/s-0029-1244821
43. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care Lond Engl*. 2009;13(3):R92. doi:10.1186/cc7922
44. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, et al. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med*. 2013;41(3):791-799. doi:10.1097/CCM.0b013e3182742e8b

45. Turek Z, Pa R. Orthogonal Polarization Spectral Imaging. 2007;56:7.
46. Schießler C, Schaudig S, Harris AG, Christ F. "Orthogonal polarization spectral imaging" Eine neue klinische Methode für das Monitoring der Mikrozirkulation: Eine neue klinische Methode für das Monitoring der Mikrozirkulation. *Anaesthesist*. 2002;51(7):576-579. doi:10.1007/s00101-002-0341-6
47. Validierung des NACA-Score anhand objektivierbarer Parameter. *springermedizin.de*. Accessed May 30, 2021. <https://www.springermedizin.de/validierung-des-naca-score-anhand-objektivierbarer-parameter/8707438>
48. Walcher F, Weinlich M, Conrad G, et al. Prehospital ultrasound imaging improves management of abdominal trauma. *Br J Surg*. 2006;93(2):238-242. doi:10.1002/bjs.5213
49. Ait-oufella H, Bourcier S, Alves M, et al. Alteration of skin perfusion in mottling area during septic shock. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):1-6. doi:10.1186/2110-5820-3-31

Anhang

<u>Öffnen der Augen</u>	<u>Punktwert</u>
Spontan	4
Auf Ansprache	3
Bei Schmerzreiz	2
Kein Öffnen der Augen	1
<u>Beste verbale Antwort</u>	
Orientiert	5
Desorientiert	4
Einzelworte	3
Sinnlose Laute	2
Keine Antwort	1
<u>Beste motorische Reaktion</u>	
Bei Aufforderung	6
Gezielte Bewegung bei Schmerzreiz	5
Ungezielte Bewegung bei Schmerzreiz	4
Beugesynergismen	3
Strecksynergismen	2
Kein	1

Supplementäre Tabelle 15: Glasgow Coma Scale (abgeändert nach ¹⁸⁾)

NACA I	Geringfügige Störung
NACA II	Ambulante Versorgung
NACA III	Stationäre Versorgung
NACA IV	Lebensgefahr nicht ausgeschlossen
NACA V	Akute Lebensgefahr
NACA VI	Reanimation
NACA VII	Tod

Supplementäre Tabelle 16: NACA Score (abgeändert nach⁴¹)

Score	Beschreibung	Ausmaß
1	mäßig	münzgroß auf der Patella
2	moderat	auf Patella beschränkt
3	mild	bis untere Hälfte des Oberschenkels
4	stark	bis zur Leiste
5	massiv	bis oberhalb Leiste

Supplementäre Tabelle 17: Mottling Score⁴⁹

Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. Jung für die freundliche Bereitstellung und Überlassung des Themas.

Herrn Dr. Sensen (Ärztlicher Leiter Rettungsdienst der Landeshauptstadt Düsseldorf) danke ich für die Vermittlung dieser Arbeit an mich und für seine Unterstützung und Ermutigung mich diesem Thema anzunehmen.

Herr Prof. Jung und vor allem den Betreuern der Arbeit, Herrn Dr. Bimpong-Buta und Herrn Dr. Bruno, danke ich für die vielen Hilfestellungen. Insbesondere in der Phase der Korrektur zeigte Herr Dr. Bruno Geduld. So konnte ich mein fehlendes Wissen immer wieder vervollständigen.

Ich danke Frau Dr. Horn für Ihre unermüdliche Unterstützung bei der Formatierung des Dokuments. Sie half mir, meine (großen) Wissenslücken im Bereich der Textverarbeitung aufzufüllen., Mr. Martin Reed danke ich für die Korrektur des englischen Kapitels.

Herrn Prof. Floeth (Krankenhaus zum Heiligen Geist, Kempen) danke ich dafür, dass er sich bereit erklärt hat, die Co-Betreuung zu übernehmen.

Bei den Mitarbeitern des Rettungsdienstes der Landeshauptstadt Düsseldorf bedanke ich mich für ihre Unterstützung. Mein besonderer Dank gilt den Gruppenführern des Notarzteinsatzfahrzeugs 7 der Berufsfeuerwehr Düsseldorf, welche sich mit viel Engagement in die Studie eingebracht haben. Gleiches gilt für die Mitarbeiter des Malteser-Hilfsdienstes und der Johanniter-Unfall-Hilfe.

Meiner Familie danke ich für die aufgebrachte Geduld und die Bereitschaft, mich an vielen Abenden und Tagen, an denen ich mich in die Bibliothek zurückzog, zu entbehren.

Mein großer Dank gilt dabei meiner Gattin, Frau Sheila Reed, welche mich immer wieder unterstützt und motiviert hat.

Meinen Eltern danke ich, dass sie mir den Weg in die Medizin gezeigt und meine Ausbildung und Studium ermöglicht haben.

