

Redaktion

R. Kuhlen, Berlin
 M. Quintel, Göttingen
 K.E. Unertl, Tübingen

H. Knotzer¹ · W. Hasibeder²

¹ Universitätsklinik für Anästhesiologie und Allgemeine Intensivmedizin,
 Medizinische Universität Innsbruck

² Klinik für Anästhesiologie und Allgemeine Intensivmedizin,
 Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Ried, Ried i.L.

Mikrozirkulation beim Intensivpatienten

Von der Physiologie zur Klinik

Ein Schockgeschehen oder ein systemischer inflammatorischer Prozess geht direkt mit Veränderungen der mikrozirkulatorischen Funktion einher. Dabei steht die Sauerstoffminderversorgung des umliegenden Gewebes im Vordergrund. Die Pathophysiologie der Mikrozirkulation stellt sich als sehr komplex dar, und Fragen zur Entwicklung einer mikrozirkulatorischen Dysfunktion können erst teilweise beantwortet werden.

Grundlagen

Aufbau und Funktion der Mikrozirkulation

Zur Mikrozirkulation im eigentlichen Sinn gehören alle Blutgefäße (Arteriolen, Kapillaren, Venulen) bis zu einem maximalen Durchmesser von 150 µm (▣ **Abb. 1**). In der Mikrozirkulation finden neben dem Gasaustausch, die Verteilung von Nährstoffen, der Abtransport von Stoffwechselendprodukten, der Wärmetransport, die Regulation der Leukozytenadhäsion und -migration und z. T. die Kontrolle der Gerinnungshomöostase statt. Diese unterschiedlichen Aufgaben werden in den verschiedenen Geweben und Organen durch Unterschiede im histologischen Aufbau der Gefäße und durch funktionelle Unterschiede v. a. des Gefäßendothels bewerkstelligt. Zum Beispiel können im Bereich der Kapillaren

morphologisch kontinuierliche, gefensterte und diskontinuierliche Endothelzellmonolayer unterschieden werden. Kontinuierliche Kapillarendothelzellen ohne interzelluläre Öffnungen finden sich in Muskulatur, Nerven- und Fettgewebe, während gefensterte Endothelzellen in Kapillaren der Darmmukosa, der Nierenglomeruli und in endokrinen Drüsen vorkommen. Ein diskontinuierliches Endothel mit großen interzellulären Öffnungen findet sich in Leber, Milz und Knochenmark [81]. Diese Heterogenität in Endothelzellphänotypen geht mit z. T. erheblichen Unterschieden in interzellulären Signalwegen einher, sodass idente externe Stimuli zu unterschiedlichen Antworten in der Mikrozirkulation führen können [39]. Adenosin z. B. löst in der Niere intensive Vasokonstriktion, am Herzen und in zerebralen Gefäßen aber Vasodilatation und Blutflusszunahme aus [82, 95, 146].

Innervation der glatten Gefäßmuskelzelle

Ähnlich große Unterschiede bestehen bei der Innervation von glatten Muskelzellen der Blutgefäße – insbesondere der Arteriolen – in verschiedenen Geweben und Organen (▣ **Tab. 1**). Rezeptorausstattung, -dichte und regionaler Sympathikotonus bestimmen unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen neben dem lokalen Metabolismus die ak-

tuelle Durchblutung der Organe und ihrer verschiedenen Gewebekompartimente durch Regulation der Verteilung des Herzminutenvolumens. Auf diese Zusammenhänge wird besonders im nächsten Abschnitt eingegangen.

Gefäßendothel als regulatorische Einheit

Dem Gefäßendothel, das als Zellmonolayer die gesamte innere Oberfläche unseres Gefäßsystems auskleidet, kommt die zentrale Rolle bei der Steuerung der verschiedenen Funktionen der Mikrozirkulation zu [141]. Endothelzellen greifen regulierend in die Steuerung des regionalen Gefäßtonus, in die Blutgerinnung, in Entzündungsprozesse und in das Gefäßwachstum ein [92, 141].

Endothelzellen und glatte Muskelzellen der Gefäßwand sind strukturell und funktionell eng miteinander verbunden. „Gap junctions“ zwischen Endothelzellen sowie Endothelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen dienen der raschen interzellulären Kommunikation durch Übertragung von elektrischen Signalen [114]. Diese interzellulären Verbindungen nehmen mit Abnahme des Arterioldurchmessers zu und bilden im Bereich der terminalen Arteriolen myoendotheliale regulatorische Einheiten, denen eine besondere Bedeutung in der Regulation des lokalen Blutflusses und Metabolismus zugeschrieben wird [31].

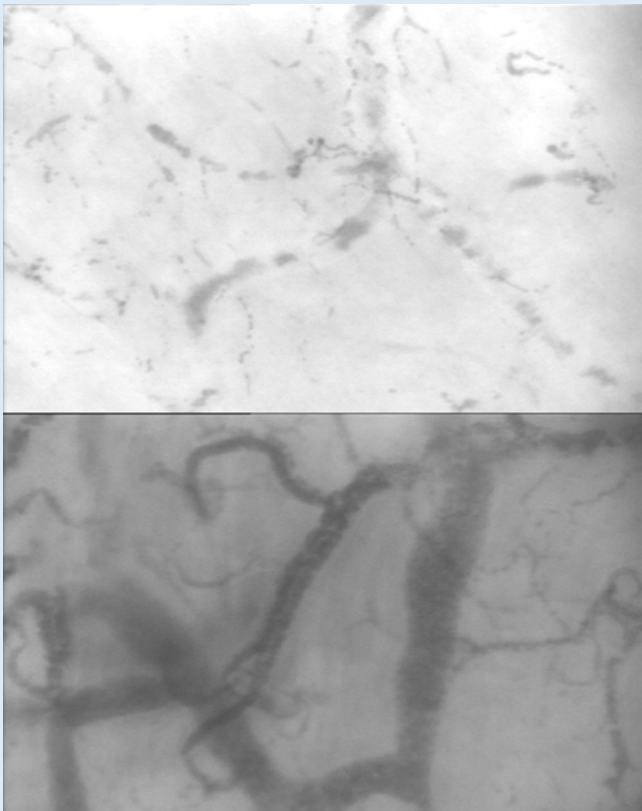


Abb. 1 ▲ Mikrozirkulation der Mundbodenschleimhaut, aufgenommen mit „sidestream dark-field (SDF) imaging“. *Oben* Perfusionsverminderung der Mikrozirkulation in einem Patienten mit hämorrhagischem Schock. Deutlich erkennbar sind Kapillaren, die nur mehr intermittierend mit Erythrozyten gefüllt sind. Dies entspricht einem „Stop-and-go“-Phänomen des kapillären Blutflusses. *Unten* Nach Volumengabe und Stabilisierung der Hämodynamik. Sowohl Kapillaren als auch Venulen zeigen einen deutlich verbesserten Blutfluss

Endothelzellen besitzen zahlreiche Transportsysteme in ihrer Zellmembran. Für die Gefäßtonusregulation ist ein γ^+ -kationischer Aminosäuretransporter von entscheidender Bedeutung [141]. Über diesen Transportweg wird die Aminosäure L-Arginin in die Zelle aufgenommen und dient als Substrat für die Synthese von Stickstoffmonoxid (NO) durch das Enzym Stickstoffmonoxidsynthetase III [17]. Stickstoffmonoxid ist der wahrscheinlich wichtigste Vasodilatator der Mikrozirkulation. Unter physiologischen Bedingungen wird die endotheliale NO-Produktion v. a. durch den Scherstress an der Gefäßwand und humoral gesteuert. Endothelin- (ET-) $_1$ ist ein potenter Vasokonstriktor, der von Endothelzellen gebildet wird und über einen spezifischen Rezeptor (ET $_A$) an der glatten Gefäßmuskulatur zur Vasokonstriktion führt [59]. Die Interaktion von ET-1 mit ET $_B$ -Rezeptoren am Gefäßendothel kann hingegen, je nach Lokalisation und Blutgefäßtyp, sowohl

Vasodilatation als auch Vasokonstriktion auslösen [40]. Prostaglandine (Derivate der Arachidonsäure) stellen eine weitere Gruppe physiologischer vasoaktiver Metaboliten dar. Dabei spielt das vasodilatatorische Prostazyklin eine besondere Bedeutung in der Durchblutungsregulation der Mikrozirkulation in der Mukosa des Gastrointestinaltrakts, der Niere und des Myokards [104, 107, 130]. Einen Überblick über vasodilatatorisch und vasokonstriktorisch wirkende Metaboliten der Mikrozirkulation gibt **Tab. 2**.

Mikrozirkulation und Homöostase

Das vaskuläre Endothel bildet die Grenzfläche zwischen Blut und Gewebe und spielt daher eine strategische Hauptrolle in der Homöostase. Unter physiologischen Bedingungen verhindern Endothelzellen die Adhäsion von Leukozyten und Thrombozyten an den Gefäßwänden. Adhäsion und Aggregation von Throm-

bozyten werden dabei hauptsächlich durch eine basale Freisetzung von Prostazyklin und NO verhindert [143]. Heparansulfate, die von Endothelzellen gebildet und in ihrer endothelialen extrazellulären Matrix eingebunden sind, verhindern unter physiologischen Bedingungen die plasmatische Gerinnungsaktivierung durch Verstärkung der Wirkung von Antithrombin III im Blut und durch Freisetzung geringer Mengen an Gewebe-Typ-Plasminogenaktivator [126]. Zusätzlich bilden und exprimieren Endothelzellen einen „tissue factor pathway inhibitor“, der die Gerinnungsaktivierung durch einen Komplex aus Gewebefaktor und Faktor VIIa verhindert [21]. Thrombomodulin, ein weiteres endotheliales Oberflächenmolekül, bindet Thrombin und aktiviert in Folge Protein C. Gemeinsam mit seinem Kofaktor Protein S inaktiviert Protein C die aktivierten Gerinnungsfaktoren V und VIII und reduziert damit die Bildung von Thrombin [32, 33].

Mikrozirkulation als der Ort der Inflammation

Die Adhäsion von Leukozyten an vaskuläre Endothelzellen, insbesondere im Bereich der Venulen, ist Voraussetzung für ihre Migration in das Gewebe [46]. Rollen von Leukozyten entlang dem Gefäßendothel und fixes Anhaften („sticking“) an der Endothelzelloberfläche werden durch unterschiedliche Endothelzelladhäsionsmoleküle gesteuert, deren Bildung und Expression durch proinflammatorische Zytokine mediiert wird [77]. Damit nimmt die Endothelzelle eine Schlüsselposition im Ablauf jeder Entzündungsreaktionen ein.

Auch die mikrovaskuläre Gefäßpermeabilität unterliegt der Kontrolle des Gefäßendothels [91, 127]. Hyperpermeabilität kann durch Erweiterung interzellulärer Spalten unter dem Einfluss von Mediatoren wie z. B. Histamin, Serotonin, den aktivierten Komplementfaktoren C $_3$ und C $_5$, Bradykinin, Leukotrienen und plättchenaktivierendem Faktor auftreten [62, 127]. Endothelzellkontraktionen durch Reorganisation des Zytoskeletts und daraus resultierender Gefäßhyperpermeabilität tritt unter Einfluss von Zytokinen, insbesondere Interleukin- (IL-) $_1$,

Tumor-Nekrose-Faktor- (TNF-)α und Interferon- (IFN-)γ, auf [14].

In den letzten Jahren wurden vermehrt nichtinvasive Monitoringverfahren zur Beurteilung der Mikrozirkulation am Krankenbett eingesetzt (■ Tab. 3; [63]). Diese Monitoringverfahren unterscheiden sich sowohl in ihren funktionellen Messparametern als auch in ihrem Anwendungsgebiet. Bei dem Einsatz solcher Geräte ist aber immer die Heterogenität der Mikrozirkulation nicht nur zwischen einzelnen Organen im Organismus, sondern auch innerhalb eines Organs zu berücksichtigen. Wie oben erwähnt, kann der Einsatz einer vasoaktiven Substanz aufgrund der unterschiedlichen Rezeptorverteilung in den Organen unterschiedliche Auswirkungen auf den mikrozirkulatorischen Blutfluss haben. Diese Komplexität der Mikrozirkulation sowie die angesprochenen großen regionalen, morphologischen und funktionellen Unterschiede machen allgemeine gültige Aussagen über den Funktionszustand in den verschiedenen Organstromgebieten, insbesondere unter pathophysiologischen Bedingungen, extrem schwierig [63]. Im Folgenden konzentrieren wir daher den interessierten Leser auf klinische Zusammenhänge zwischen Makro- und Mikrozirkulation, geben einen Überblick über die Pathophysiologie des Mikrozirkulationsversagens und mögliche Therapieoptionen in der Behandlung.

Von der Makro- zur Mikrozirkulation

Im großen Kreislauf sind einzelne Organsysteme parallel angeordnet. Dabei ergibt die Summe der reziproken Werte der Gefäßwiderstände der Organsysteme die Gesamtleitfähigkeit des systemischen Kreislaufs. Die Leitfähigkeit (L) gibt an, wie viel Liter Blut pro mmHg Blutdruck durch unser Gefäßsystem fließen. Unter Annahme eines normalen mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) von 70 mmHg und eines Ruheherzeitvolumen von 5 l/min errechnet sich eine L des großen Kreislaufes von 0,07 l/mmHg.

In einzelnen Organen ist L extrem variabel und wird humoral sowie neural reguliert, um den systemischen Blutdruck als

Zusammenfassung · Abstract

Anaesthesist 2008 · 57:151–164 DOI 10.1007/s00101-007-1300-z
© Springer Medizin Verlag 2008

H. Knotzer · W. Hasibeder

Mikrozirkulation beim Intensivpatienten. Von der Physiologie zur Klinik

Zusammenfassung

Die Mikrozirkulation ist in ihrer Anatomie und Physiologie ein in sich abgeschlossenes, einzigartiges Organsystem im menschlichen Körper. Es ist der Ort, an dem der Gasaustausch und die Versorgung der Zellen mit Nährstoffen stattfinden. Er ist aber auch der Ort, der im Rahmen eines Schockgeschehens verschiedene pathologische Veränderungen erfährt und damit die Sauerstoffversorgung zu den einzelnen Geweben und Zellen gefährdet. Bei einer systemischen Inflammation kommt es so z. B. zu einem heterogenen mikrozirkulatorischen Blutfluss, interstitieller Gewebsödembildung, veränderter Viskosität, Leukozytenaktivierung, Störung des Koagulationssystems und zu einem Zusammenbruch der endothelialen Barrierefunktion, die unweigerlich zu Einschränkungen im Sauerstofftransport zu den einzelnen Zellen und

Geweben führen. Wird ein solcher Pathomechanismus nicht durchbrochen, so mündet das Versagen der Mikrozirkulation unweigerlich in einer Dysfunktion von Organsystemen. In diesem Übersichtsartikel soll neben einer kurzen Beschreibung der Physiologie der Mikrozirkulation und der Interaktion zwischen Makro- und Mikrozirkulation eine Darstellung der mikrozirkulatorischen Veränderungen durch einen systemisch inflammatorischen Respons beleuchtet werden. Schließlich werden verschiedene Therapieoptionen beschrieben, die experimentell zu einer Verbesserung der mikrozirkulatorischen Dysfunktion führen können.

Schlüsselwörter

Mikrozirkulatorische Dysfunktion · Therapie · Sepsis · Mehrorganversagen

Microcirculation of intensive care patients. From the physiology to the bedside

Abstract

The microcirculation is unique in its anatomy and physiology and is a self-contained organ system within the human body. It is the site where gas exchange and nutrient supply takes place, but it is also the site which experiences pathological alterations during various shock states and therefore compromises the oxygen supply to tissues and organs. Systemic inflammation for example leads amongst others to increased heterogeneous blood flow, formation of interstitial edema, altered viscosity, leukocyte activation, disturbances in the coagulation system, and to a breakdown of the endothelial barrier function. These alterations inevitably lead to limitations of the oxygen supply to tissues. With-

out interruption of these pathomechanisms, the dysfunction of the microcirculation will consequently result in organ dysfunction. In this review article a short description of the microcirculatory physiology, the interaction between the macrocirculation and the microcirculation, as well as microcirculatory alterations generated by a systemic inflammatory response will be given. Finally, various therapy options will be described, which, experimentally, can lead to an improvement in microcirculatory dysfunction.

Keywords

Microcirculatory dysfunction · Sepsis · Therapy · Multiple organ dysfunction

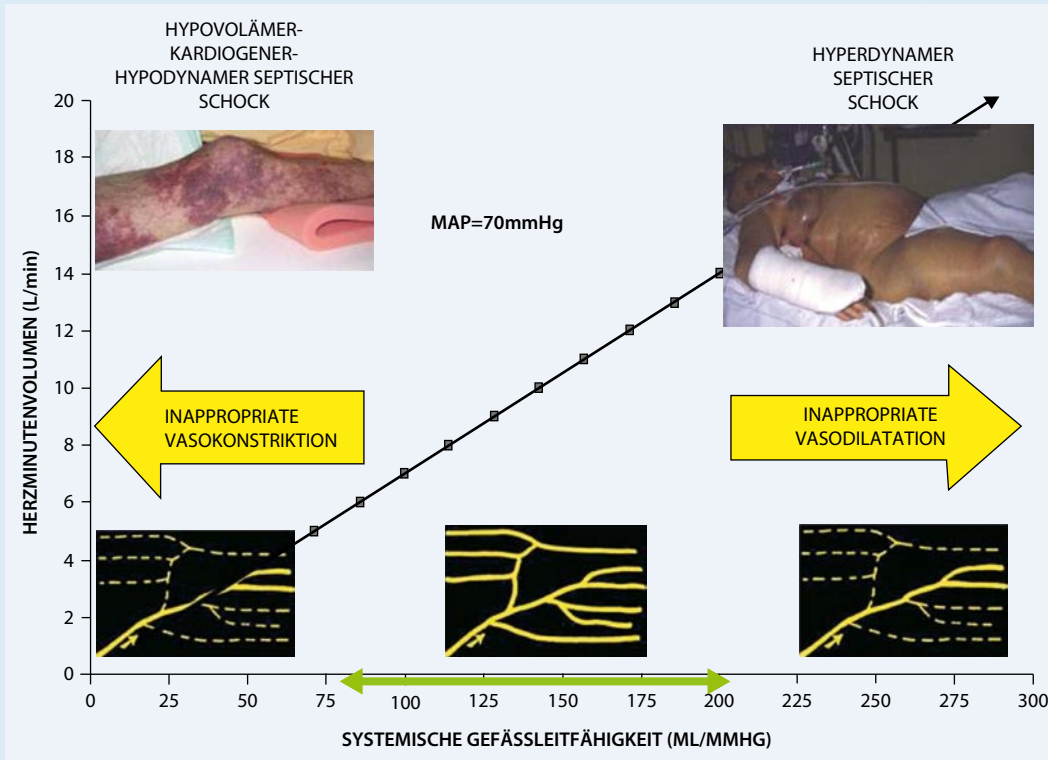


Abb. 2 Vereinfachte Darstellung der Zusammenhänge zwischen Gefäßleitfähigkeit (L) im systemischen Kreislauf, Herzminutenvolumen, Blutdruck und Mikrozirkulation. Die physiologische L (grüner Balken) gibt den Bereich zwischen Ruhe und moderater Belastung an. Um einen mittleren arteriellen Blutdruck von 70 mmHg zu generieren, muss das Herzminutenvolumen linear mit L ansteigen. Im hypovolämischen, kardiogenen und hypodynamen septischen Schock kommt es initial zu einer inappropriaten Vasokonstriktion in Organen mit großer Dichte an α -adrenergen und Arginin-Vasopressin-1A-Rezeptoren. Bereits in dieser Phase ist der kapillare Blutfluss in Haut, Splanchnikusgebiet, Nieren und Muskel deutlich reduziert. Bei fortschreitendem Abfall des Herzminutenvolumens kann ein normaler MAP trotz massiv reduzierter L nicht mehr aufrechterhalten werden. Die Folgen sind Hypotension, Schock und Minderperfusion der sog. vitalen Organe (Herz, Zentralnervensystem, Lunge). Im Gegensatz dazu kommt es in der hyperdynamen Sepsis zur inappropriaten Zunahme von L. Wenn das Herzminutenvolumen nicht mehr adäquat gesteigert werden kann, führt eine weitere Zunahme von L zu Hypotension, Schock und Verminderung des kapillaren Blutflusses

wichtigste Größe zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Organperfusion möglichst konstant zu halten [89, 110]. Tierexperimentell demonstrieren Autoregulationskurven eindrucksvoll den Zusammenhang zwischen Blutdruck und Blutfluss in Organen [36, 47, 69, 119]. Ein kritischer Blutdruckabfall führt in den verschiedenen Geweben zum sequenziellen Kapillarkollaps, da der intrinsische Gefäßwiderstand der Kapillaren nur durch Aufrechterhaltung eines Mindestperfusionsdrucks überwunden werden kann [75]. So zeigt sich beim Hund eine Abnahme der Nierendurchblutung bei MAP-Werten unter 70 mmHg [119]. Für das Zentralnervensystem und den Gastrointestinaltrakt wird eine untere Autoregulationsgrenze der Organdurchblutung bei MAP-Werten von 50 mmHg und für das gesunde Herz bei ca. 40 mmHg berichtet [36, 47, 69]. In Haut, peripheren Nerven und Skelettmuskulatur lässt sich keine eindeu-

tige Autoregulation der Durchblutung unter Ruhebedingungen feststellen [78, 109]. Die Beziehung zwischen Herzzeitvolumen und systemischer L unter Aufrechterhaltung eines mittleren arteriellen Blutdrucks von 70 mmHg ist in **Abb. 2** dargestellt. Im hämorrhagischen Schock und bei primärem myokardialen Pumpversagen wird L durch Vasokonstriktion in Organen mit hoher Dichte an α -Rezeptoren und Arginin-Vasopressin-1-Rezeptoren reduziert, um den myokardialen und zerebralen Perfusionsdruck möglichst lange aufrechtzuerhalten. Diese Reduktion geht mit einer Verminderung der Anzahl durchbluteter Kapillaren in der Mikrozirkulation in den primären Schockorganen (Haut, Nieren, Gastrointestinaltrakt, Skelettmuskel) einher. Im Gegensatz dazu führt im septischen Schock eine progrediente Zunahme von L – oft verbunden mit gleichzeitiger myokardialer Dysfunktion – zu einem zunehmenden Missver-

hältnis zwischen systemischem Blutfluss und L mit der Entwicklung von Hypotension und Schock. An dieser Stelle soll der Leser daran erinnert werden, dass bei Extrembedingungen mit maximaler Vasodilatation der Hautblutfluss eines Menschen auf 3,5–4 l/m² und – je nach Trainingszustand – der Skelettmuskelblutfluss auf 9–22 l/m² gesteigert werden kann. Im Unterschied zur Situation des Gesunden ist beim Patienten mit systemischer Inflammation die zunehmende Steigerung von L keine sinnvolle Anpassung an einen erhöhten Sauerstoffverbrauch wie bei der arbeitenden Skelettmuskulatur, sondern mit großer Wahrscheinlichkeit einer der Hauptgründe des Herz-Kreislauf-Versagens. Ein Intensivpatient wäre selbst bei normaler Herzpumpfunktion nicht in der Lage, die zur Aufrechterhaltung eines adäquaten MAP notwendigen hohen Blutflüsse bei exzessiv gesteigerter L zu generieren, da im Gegensatz zur physiolo-

Tab. 1 Rezeptortypen, -dichte, Ausprägung der Blutflussautoregulation und unterer autoregulatorischer Grenzwert des Perfusionsdrucks in verschiedenen Organen

Organ	Rezeptor	Auto-regulation	Unterer Autoregulationsgrenzwert [mmHg]	Bemerkungen	
Gehirn	α_{1A}	\pm	++++	ca. 50	Nur vorübergehende milde Vasokonstriktion durch SNS
	α_{1D}	\pm			
Herz	α_{1A}	+(+)			Im gesunden Herzen Vasokonstriktion nur unter sehr hoher SNS-Aktivität Hohe AVP-Spiegel können eine Vasokonstriktion verursachen Moderate AVP-Spiegel verursachen eine Vasodilatation Exzessive Katecholaminstimulation kann zu Ischämien und regionaler Inflammation führen
	β_1	+++	++++	ca. 40 ^a	
	(β_2)	(+)			
	V_{1A}	+			
Niere	α_{1A}	(+)			SNS kann vorübergehend den RBF auf 20–30% des Normalwerts senken Infusion von NA <1 $\mu\text{g}\times\text{kg}^{-1}\text{KG}\times\text{min}^{-1}$ i.v. induziert keine ATN V_{1A} -Rezeptoren sind hauptsächlich in den efferenten Gefäßen des Glomerulums lokalisiert
	α_{1B}	++	++++	ca. 60–70	
	(β)	(+)			
	V_{1A}	+			
	V_2	++			
Gastrointestinaltrakt	α_{1A}	+++			Autoregulation hängt vom Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme ab
	α_{1B}	+	++	ca. 40	
	α_{1D}	+			
	β_2	+++			
	V_{1A}	++			
Muskel	α_{1A}	(+)			Autoregulation herrscht nur unter Arbeitsbedingungen vor
	α_{1B}	+++	+ in Ruhe	??	
	β_2	+++			
	V_{1A}	++			
Haut	α_{1A}	+++			Praktisch keine Autoregulation des Blutflusses
	α_2	+	–	–	
	V_{1A}	+++			
Periphere Nerven	α	\pm	–	–	Praktisch keine Autoregulation des Blutflusses

ATN akute Tubulusnekrose, AVP Arginin-Vasopressin, NA Noradrenalin, RBF renaler Blutfluss, SNS sympathisches Nervensystem, V Arginin-Vasopressin-Rezeptor. (+) (wahrscheinlich) schwache Aktivität, ++ moderate Aktivität, +++ starke Aktivität, ++++ sehr starke Aktivität.

^a Achtung: Myokard des linken Ventrikels vom diastolischen Druck abhängig.

gischen Belastungssituation, die Skelettmuskelpumpe beim liegenden, inaktiven Patienten den venösen Rückstrom zum Herzen nicht steigert.

Im Schock sind Ausmaß und Dauer der Gewebsmangelperfusion der stärkste Prädiktor für das Überleben des Organismus. Crowell et al. zeigten an einem Blutungschockmodell im Hund bereits 1964, dass ein kumulatives Sauerstoffdefizit >140 ml/kgKG immer letal war [22]. Dieser irreversible Schockzustand resultiert aus einem progredienten Durchblutungsstopp in der Mikrozirkulation der Organe [8, 148, 149]. In ähnlicher Weise sind beim Patienten im septischen und kardiogenen Schock persistierende Störungen in der Mikrozirkulation mit Organversagen und erhöhter Mortalität vergesellschaftet [6, 112, 135]. Hämodynamische Stabilisierung durch Volumentherapie und pharmakologische Kreislaufunterstützung führen da-

her nicht automatisch zur raschen Normalisierung der Gewebepfusion. In einem Blutungsschockmodell an der Ratte konnte mithilfe der Intravitalmikroskopie eine intensive persistierende Vasokonstriktion intestinaler Mikrogefäße nach Normalisierung der Hämodynamik nachgewiesen werden [38, 41]. In ähnlichen Versuchen am Schwein konnte ein massiver Abfall des Gewebesauerstoffpartialdrucks an der Mukosa des Jejunums gezeigt werden, der auch nach Normalisierung der Hämodynamik durch Bluttransfusion und Infusion von Flüssigkeiten, über einen Beobachtungszeitraum von 60 min bestehen blieb [43, 64].

Mikrozirkulation unter pathophysiologischen Bedingungen

Frühere Untersuchungen der Mikrozirkulation beschreiben die Zusammenhän-

ge zwischen intravaskulärem Volumen, Veränderungen des intrazellulären Volumens der Gefäßendothelzellen und pathophysiologischen Veränderungen der Endothelzellfunktion. Hypotension, Vasokonstriktion und Kapillarkollaps führen durch Sauerstoffmangelversorgung zur Verminderung des Membranpotenzials der Gefäßendothelzellen mit Natrium- und Wassereinstrom in den Intrazellulärraum und Entwicklung eines Zellödems [38, 66, 87, 120]. Hinzu kommen der Verlust der normalen Endothelzellbarrierefunktion durch Schädigung der Gap junctions, Verlust der Zellpolarität und Veränderungen in der Zellskelettstruktur mit Ausbildung eines interstitiellen Ödems, das durch mechanische Kapillarkompression die Gewebeminderdurchblutung verstärken kann [52, 60, 91]. Diese Frühphase des mikrozirkulatorischen Versagens ist bereits durch eine Zunahme der He-

Tab. 2 Metabolisch vasoaktive Faktoren in der Mikrozirkulation und deren Einfluss auf den Gefäßtonus

Vasoaktiver Metabolit	Vasodilatation		Vasokonstriktion		Bemerkung
	Aktivität	Lokalisation	Aktivität	Lokalisation	
Acidose	+++	Zerebrale Gefäße			Erhöhter Metabolismus führt zu vermehrter Produktion von CO ₂ und Laktat
	+	Skelettmuskulatur			
	(+)	Herzmuskel			
Hypoxie	++	Herz bei p _a O ₂ <40 mmHg	++	Makrozirkulation	Ca. die Hälfte des vasodilatatorischen Effektes bei Hypoxie wird dem Adenosin zugeschrieben
	++	Skelettmuskel bei p _a O ₂ <40 mmHg	+++	Lunge (HPV)	
	++	Gehirn bei p _a O ₂ <40 mmHg			
Adenosin	+++	Herz	+	Niere	Spaltprodukt des ATP-Abbaus. Wahrscheinlich bedeutendster Vasodilatator in der reaktiven Hyperämie
	+++	Skelettmuskel			
	+++	Gehirn			
Interstitielles K ⁺		Gefäßmyozyten bis 10 mmol		Gefäßmyozyten >10 mmol	K ⁺ im Interstitium wird durch gesteigerten Metabolismus erhöht. Der vasodilatatorische Effekt von niedrig erhöhten K ⁺ -Spiegel im Interstitium ist auf eine Hyperpolarisation zurückzuführen
Interstitielle Osmolarität	++	Skelettmuskulatur			Erhöhung der interstitiellen Osmolarität durch anorganische Phosphationen, K ⁺ -Ionen und Laktat im Rahmen eines erhöhten Metabolismus
Histamin	+	Arteriolen über H ₂ -Rezeptoren	++	Venulen über H ₁ -Rezeptoren Erhöhte venöse Permeabilität	Ausschüttung aus Mastzellen und basophilen Leukozyten. H ₁ -Rezeptoren aktivieren „phospholipase-C-IP ₃ pathway“, H ₂ -Rezeptoren aktivieren den „cAMP pathway“
Bradykinin	+	Arteriolen über PGI ₂ , NO und in der Haut über EDHF		In Venulen kommt es zu erhöhter Permeabilität	Wird in beschädigten Zellen durch das Enzym Kallikrein gebildet
Serotonin				Große Arterien und Venen mit Erhöhung der postkapillären Permeabilität	Wird von Thrombozyten, argentaffinen Zellen der Darmwand und von zentralen Neuronen ausgeschüttet. Potenziert die Noradrenalinwirkung in zerebralen Gefäßen
Prostaglandin F			++	Gefäßmyozyten	Wird durch die Zyklooxygenase aus der Arachidonsäure gebildet
Prostaglandin E	++	Gefäßmyozyten			Wird durch die Zyklooxygenase aus der Arachidonsäure gebildet
Prostazyklin (PGI ₂)	+++	Gefäßmyozyten			Wird durch die Zyklooxygenase aus der Arachidonsäure gebildet
Thromboxan A ₂			++	Gefäßmyozyten	Wird durch die Zyklooxygenase aus der Arachidonsäure gebildet
Leukotriene			++	Gefäßmyozyten	Wird durch die Lipooxygenase aus der Arachidonsäure gebildet. Führt zusätzlich auch zur Margination und Migration von Leukozyten und zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität
PAF	+	Gefäßmyozyten			Wird durch aktivierte inflammatorische Zellen freigesetzt und führt ebenfalls zu einer erhöhten venulären Permeabilität
Endothelin-1	+	Gefäßmyozyten über ET _B -Rezeptor	++++	Über ET _A -Rezeptor sowohl arteriell als auch venös	Gegenspieler von NO beim Gefäßruhetonus; Produktionssteigerung durch Angiotension II, Vasopressin, Thrombin und Hypoxie
NO	++++	Gefäßmyozyten			Wahrscheinlich stärkster Vasodilatator und Gegenspieler von Endothelin, wird durch NO-Synthase aus L-Arginin hergestellt, inhibiert zusätzlich Thrombozytenaggregation, inhibiert VCAM-Bildung, inhibiert Gefäßmyozytenproliferation
EDHF	++	Große Gefäße			Chemische Identität noch nicht geklärt; wahrscheinlich als Vasodilatator in kleinen Widerstandsgefäßen wichtiger als NO
	++++	Kleine Widerstandsgefäße			

ATP Adenosintriphosphat, cAMP zyklisches Adenosinmonophosphat, EDHF „endothelium-derived hyperpolarizing factor“, HPV hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion, IP₃ Inositoltriphosphat, PAF „platelet activating factor“.

(+) (wahrscheinlich) schwache Aktivität, ++ moderate Aktivität, +++ starke Aktivität, ++++ sehr starke Aktivität.

terogenität der Kapillarperfusion gekennzeichnet [4, 67]. Intravitalmikroskopisch können Kapillaren mit Blutflussverminderung, retrogradem Fluss, Stase und solche mit normalem oder erhöhten Erythrozytentransit beobachtet werden [35, 80, 122, 144]. So berichteten Lam et al. in einem septischen Rattenmodell eine 36%ige Verringerung der Anzahl perfundierter Kapillaren, die mit einem mehr als doppelten Anstieg eines „Stop-and-go“-Phänomens in perfundierten Mikrozirkulationsgefäßen vergesellschaftet war [67]. Gleichzeitig nahm die Heterogenität der Kapillarperfusion um 72% zu.

Sauerstoffversorgung im Schock

Die verminderte kapilläre Gasaustauschoberfläche und Sauerstoffverluste durch vermehrten Sauerstoff-Shunt zwischen Arteriolen mit langsamer Strömungsgeschwindigkeit und unmittelbar benachbarten Venulen verstärken die Hypoxie in manchen Geweben [30, 57, 139]. Jüngste Untersuchungen zeigen, dass die Arteriolenwände selbst einen erheblichen Sauerstoffverbrauch aufweisen, der unter dem Einfluss exogener und endogener Vasokonstriktoren wie z. B. Adrenalin, Noradrenalin, Arginin-Vasopressin verstärkt wird und damit unter „Low-flow“-Bedingungen möglicherweise zur Gewebehypoxie beitragen kann [37].

Im Schock jeder Ätiologie ist die Zellhypoxie in Geweben ein hoch potenter inflammatorischer Stimulus, der neben anderen Faktoren zum Motor des mikrozirkulatorischen Versagens werden kann [83]. Im septischen Schock kommt die systemische Aktivierung des Immunsystems durch Mikroorganismen und deren Toxine als weitere Ursache hinzu. Fang et al. demonstrierten kürzlich im Tierexperiment, dass Mikrozirkulationsstörungen bei gleichem MAP oder gleichem Herzminutenvolumen im septischen Schock stärker ausgeprägt sind als im hämorrhagischen [34].

Hypoxie führt zur verstärkten Bildung von Sauerstoffradikalen in der Atmungskette der Mitochondrien [71, 111]. Sauerstoffradikale aktivieren neben exogenen Faktoren, wie z. B. Lipopolysacchariden, Nukleärer-Faktor- κ (NF- κ) im Zytoplasma [23]. Nukleärer-Faktor- κ transloziert

in den Zellkern und initiiert die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen wie z. B. IL-1, TNF- α und IFN- γ . Proinflammatorische Zytokine hemmen die Bildung der konstitutionellen NO-Synthetase, die über eine niedrige basale NO-Produktion regulierend in den physiologischen Gefäßtonus und die mitochondriale Atmung eingreift [83, 94]. Gleichzeitig kommt es unter dem Einfluss von TNF- α und IL-1 zur Expression einer induzierbaren NO-Synthetase (iNOS), die zu einer massiven Überproduktion von NO mit Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur in Arteriolen und Venulen führt. Als pathophysiologische Konsequenz steigt L, insbesondere in Organen mit großer Masse und hoher Gefäßdichte (z. B. Skelettmuskulatur) enorm an (■ **Abb. 3**).

Im Übermaß produziertes NO entfaltet zahlreiche andere schädliche Wirkungen. Die mitochondriale Zellatmung wird gehemmt. Hochreaktive Sauerstoffradikale, wie z. B. Peroxynitrit, entstehen und schädigen Zellmembrankomponenten sowie DNA-Bestandteile. Sauerstoffradikale, Zytocrom C, das aus geschädigten Mitochondrien in das Zytoplasma gelangt, proinflammatorische Zytokine und externe Mediatoren induzieren vermehrt Apoptose [94].

Veränderungen der Blutflussregulation

Wie bereits beschrieben, ist ein adäquater mikrozirkulatorischer Blutfluss eng an die Regulation des Herz-Kreislauf-Systems durch das autonome Nervensystem und das Hormonsystem geknüpft. Im septischen Schock, aber auch im schweren „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) anderer Ursachen kommt es nach einer initialen Phase intensiver Vasokonstriktion in verschiedenen Organen unter dem Einfluss von proinflammatorischen Zytokinen, NO und hohen endogenen sowie exogenen Katecholaminkonzentrationen zu einer zunehmenden Niederregulation von Katecholaminrezeptoren an glatten Gefäßmuskeln und am Herzmuskel [16, 61]. So zeigten Hollenberg et al. im Peritonitismodell, dass A₃-Arteriolen eine zunehmende Hyporeagibilität auf Noradrenalin entwickeln [56]. Genmanipulierte Tiere mit defekter

iNOS waren kreislaufstabiler und überlebten unter Flüssigkeitssubstitution und Antibiotikatherapie häufiger als Kontrolltiere mit intakter iNOS [56]. Hinzu kommen Veränderungen in der Koppelung zwischen Rezeptor und „second messenger system“, die teilweise die pharmakologische Antwort auf Stimulation adrenerger Rezeptoren durch Katecholamine wegen einer Erschöpfung der Kortisolproduktion mit Entwicklung einer relativen Nebenniereninsuffizienz abschwächen [74]. Bei einigen Patienten mit vasodilatatorischem Schock findet sich zusätzlich ein relativer Arginin-Vasopressin- (AVP-)Mangel, der wahrscheinlich auf eine Erschöpfung der hypothalamischen AVP-Produktion zurückgeht [27, 134].

Bereits 1982 berichtete Godin et al., dass die Inkubation von Erythrozyten mit E.-coli-Endotoxin zu einer Verminderung der osmotischen Resistenz dieser Zellen führt [45]. Veränderungen in der erythrozytären Plasmamembran unter dem Einfluss von Sauerstoffradikalen, aktiviertem Komplement, Acidose und Hypothermie reduzieren die Verformbarkeit der roten Blutzellen und beeinflussen damit den Erythrozytentransit in den Kapillaren negativ [100]. Tierexperimente belegen, dass verminderte Erythrozytendeformabilität zu Mikrozirkulationsstörungen mit vermehrtem arteriovenösen Shunt-Volumen und vermindertem Sauerstofftransport in der terminalen Gefäßstrombahn führt [100, 123].

Rolle der Leukozyten

Leukozyten, insbesondere neutrophile Leukozyten, spielen ebenfalls eine bedeutende Rolle in der Pathogenese des Mikrozirkulationsversagens (■ **Abb. 4**; [70]). Normalerweise zirkulieren Leukozyten ohne vermehrte Interaktion mit Endothelzellen im Kreislauf. Unter dem Einfluss proinflammatorischer Zytokine (TNF- α , IL-1, IF- γ), des plättchenaktivierenden Faktors, NO und Arachidonsäurederivaten kommt es zur Expression von Adhäsionsmolekülen an Endothelzellen und Leukozyten. Der Prozess der Leukozytenadhäsion läuft dabei in mehreren Stufen ab. Eine relativ rasche, schwache Verbindung zwischen Leukozyten und Endothelzellen („rolling“) entsteht in-

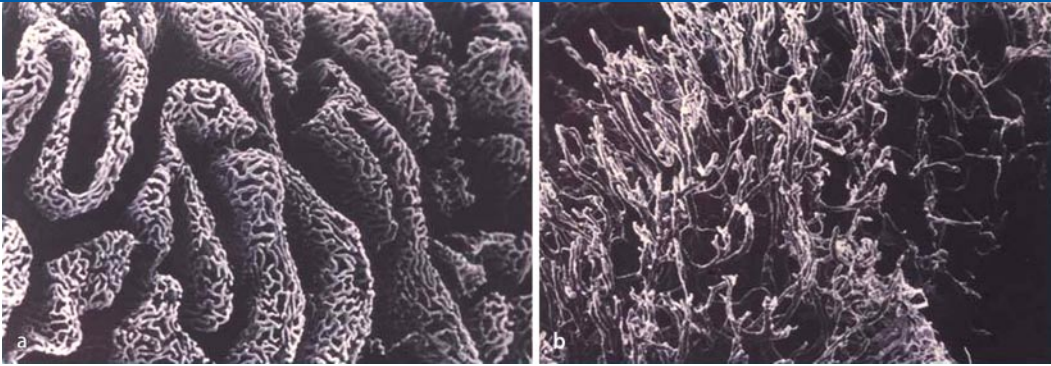


Abb. 3 ▲ **a** Normale Gefäßarchitektur jejunaler Zotten eines Hausschweins als Ausgusspräparat im Elektronenrastermikroskop. Kapillaren bilden ein dichtes submuköses Netzwerk. Nur vereinzelt ist die Gefäßarchitektur in kurzen Bereichen unterbrochen. **b** Gefäßdarstellung jejunaler Zotten nach einem Versuch mit mesenterial-arterieller Injektion von 2 µg E.-coli-Endotoxin über einen Zeitraum von 20 min. Das Ausgusspräparat wurde ca. 330 min nach dem Ende der Endotoxinapplikation angefertigt. Die dargestellten kapillaren Gefäße sind größtenteils verschlossen

nerhalb von 1–2 h nach einem Insult und wird durch Adhäsionsmoleküle der Selektin-Gruppe (v. a. P-Selektin) mediiert. Nach weiteren 4–6 h entsteht, insbesondere im Bereich der Venulen, eine feste Verbindung zwischen Leukozyten und aktivierten Endothelzellen, die vorwiegend durch Adhäsionsmoleküle der Integrin-Gruppe an Leukozyten (β_1 , β_2 , β_7 -Integrin) und der Immunglobulinsuperfamilie an Endothelzellen („intercellular adhesion molecule-1“, „vascular cell adhesion molecule-1“) vermittelt wird. Aktivierte, fest haftende Leukozyten setzen Enzyme und Sauerstoffradikale frei, die Endothelzellen, ihre Verbindungen (Gap junctions) und Basalmembranen zunehmend schädigen und damit die Hyperpermeabilität in der Mikrozirkulation und das daraus resultierende Gewebeödem verstärken. Chemokine aus entzündetem Gewebe führen schließlich zur Diapedese der aktivierten Leukozyten in das Gewebe [7, 99].

Homöostasestörungen

Aktivierte Endothelzellen werden prokoagulant. Sie verlieren Thrombomodulin und Heparansulfate von ihrer Oberfläche und generieren Gewebefaktor. Protein C wird zunehmend weniger gebildet und Antithrombin III sowie Tissue factor pathway inhibitor gehen verloren [9, 147]. Auf diese Weise wird v. a. das extrinsische Gerinnungssystem aktiviert. Hemmung des Gewebefaktors im Sepsismodell durch spezifische Antikörper blockiert weitgehend die Ablagerung von Fibrinthromben in der Mikrozirkulation [128].

Gleichzeitig wird das fibrinolytische System durch vermehrte Produktion von Plasminogenaktivatorinhibitor, dem wichtigsten Hemmer der Gewebe- und Urokinase-Typ-Plasminogenaktivatoren, aktiviert [20]. Phospholipide aus Endothelzellen und Blutplättchen verstärken Gerinnungsphänomene in der Mikrozirkulation. Mikrothrombenbildung in der Mikrozirkulation verstärken die Maldistribution des mikrovaskulären Blutflusses und damit die Gewebhypoxie. Eine klinisch manifeste disseminierte intravasculäre Koagulation („disseminated intravascular coagulation“, DIC) nach den Definitionen der Internationalen Gesellschaft für Thrombose und Hämostase findet sich dabei bei 25–50% der Patienten mit Sepsis [129]. Das Vorhandensein einer DIC ist ein starker Prediktor für Mortalität [26]. Kürzlich zeigten Borgel et al., dass bei septischen und nichtseptischen Patienten mit „multiple organ dysfunction syndrome“ (MODS) das Gerinnungssystem nahezu identisch aktiviert ist [12]. Dies weist auf die zentrale Bedeutung der systemischen Inflammation, unabhängig von ihrer primären Ätiologie, in der Pathogenese der Gerinnungsaktivierung hin. Die Pathogenese des MODS im Rahmen eines Schockgeschehens ist schematisch in **Abb. 5** zusammengefasst.

Therapie eines mikrozirkulatorischen Versagens

Dem Versagen der Mikrozirkulation geht in der Regel ein Versagen der Makrozirkulation voraus. Dabei ist ein bereits beste-

hender Schockzustand klinisch oft nicht leicht erkennbar, da gerade ein normaler Blutdruck kompensatorisch lange aufrechterhalten werden kann, und eine bestehende Tachykardie oder Bradykardie oft mit anderen Ursachen in Verbindung gebracht wird. Aus diesen Gründen ist die rasche Wiederherstellung einer adäquaten Hämodynamik beim Patienten im Schock in der klinischen Praxis die wichtigste Voraussetzung für eine Normalisierung der Mikrozirkulation. Trzeciak et al. berichten, dass bei Patienten in der Frühphase des septischen Schocks Mikrozirkulationsstörungen an der Zungenschleimhaut direkt mit der Schwere der hämodynamischen Instabilität (Hypotension, Vasopressorbedarf) korreliert sind [135]. Rivers et al. randomisierten Patienten mit mindestens zwei SIRS-Diagnosekriterien und Schockzeichen in zwei Behandlungsgruppen [108]. In der sog. zielorientierten Therapiegruppe wurde die zentralvenöse Sättigung als indirekter Messparameter des systemischen Blutflusses erfasst und durch die Gabe von Katecholaminen, Erythrozytenkonzentraten und Manipulation des systemischen Sauerstoffverbrauchs die zentralvenöse Sättigung >70% gehalten. Die Optimierung der Herz-Kreislauf-Funktion durch therapeutische Steuerung von Blutdruck und systemischem Blutfluss innerhalb der ersten 6 h nach Krankenhausaufnahme führte zu einer signifikanten Reduktion der Hospitalmortalität (um 16%), der 28-Tage-Mortalität (um 16%) und der 60-Tage-Mortalität (um 13%; [108]). Es ist sehr wahrscheinlich, dass die frühe Stabilisierung der Hämodynamik, primär über ei-

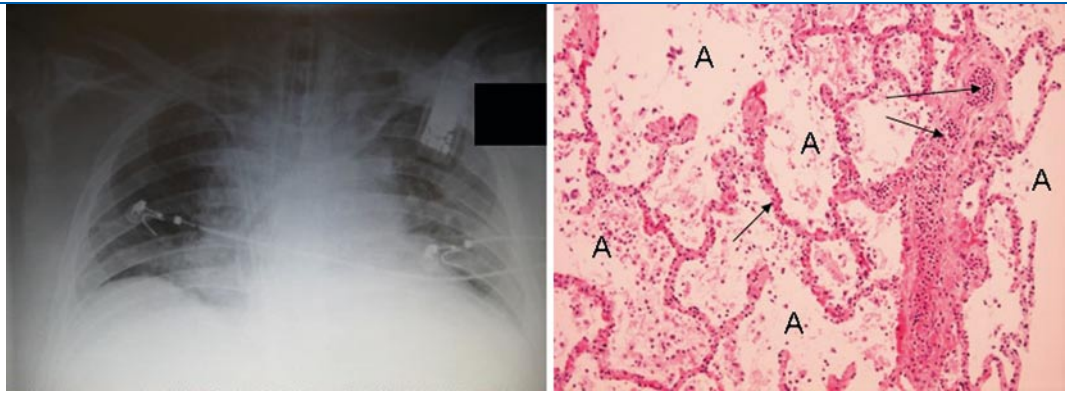


Abb. 4 ▲ Thoraxröntgenbild und histologischer Befund der Lunge eines Patienten mit akut nekrotisierender Pankreatitis und großem retroperitonealen Abszess, der innerhalb von 24 h nach Aufnahme auf die Intensivstation an nichtbeherrschbarer Hypoxämie verstorben ist. Im histologischen Präparat finden sich in allen Mikrogefäßen massive Leukozytenansammlungen („leucocyte plugging“, Pfeile). Im Gegensatz dazu erscheint das Thoraxröntgenbild erstaunlich unauffällig. A Alveolen

ne Verminderung oder Beseitigung von Mikrozirkulationsstörungen, die Patientenmortalität senken kann [135].

Insulintherapie und Mikrozirkulation

Van den Berghe et al. demonstrierten in einer prospektiven randomisierten Untersuchung an einem gemischten intensivmedizinischen Patientengut, dass die Einhaltung strikter Normoglykämie durch kontinuierliche Insulintherapie die Morbidität und die Mortalität von Intensivpatienten drastisch reduziert [10]. Dabei dürfte dem protektiven Effekt der intensiven Insulintherapie auf das Gefäßendothelin der Mikrozirkulation eine wichtige Bedeutung zukommen. Insulin besitzt v. a. durch die Verminderung erhöhter freier Fettsäurespiegel in den Geweben signifikante antiinflammatorische Eigenschaften. Intensive Insulintherapie vermindert die Konzentrationen an frei zirkulierendem Interleukin-1 in Intensivpatienten [68]. Insulin reduziert ebenfalls die vermehrte Bildung toxischer Sauerstoffradikale und verbessert damit wahrscheinlich die Mitochondrienfunktion als Grundlage der zellulären Energieversorgung [137]. Insulin besitzt antithrombotische Wirkungen und erhöht die Aktivität der für die Endothelzellen wichtigen endothelialen NO-Synthetase (eNOS) bei gleichzeitiger Hemmung der iNOS [68]. Trotzdem muss vor einer aggressiven und intensiven Insulintherapie gewarnt werden. Eine Studie des Deutschen Kompetenznetzwerks zur Erforschung

der schweren Sepsis und des septischen Schocks weist in einer rezenten Arbeit auf die Gefahren einer gehäuften Hypoglykämie bei intensiver Insulintherapie hin, die sich negativ auf den weiteren Intensivaufenthalt auswirkt [15]

Vasopressoren und Inotropika

Vasoaktive Substanzen und Inotropika haben Einfluss auf die Mikrozirkulation in verschiedenen Organen und Gewebekompartimenten [42, 51, 65, 96, 113, 117]. Sennoun et al. zeigten kürzlich in einem septischen Schockmodell, dass Flüssigkeitstherapie und frühe Stabilisierung eines adäquaten Organperfusionsdrucks durch Noradrenalin im Vergleich zu Flüssigkeitstherapie allein oder Flüssigkeitstherapie mit spätem Vasopressoreinsatz den aortalen- und mesenterialen Blutfluss deutlich verbessert, die Blutlaktatkonzentrationen verringert und den Gewebesauerstoffpartialdruck an der Leber signifikant steigert [118]. Die Gabe von Vasopressoren und Inotropika zur Aufrechterhaltung eines normalen Organperfusionsdrucks und eines adäquaten systemischen Blutflusses nach ausreichender Volumensubstitution verbessert die Mikrozirkulation der Mukosa im Gastrointestinaltrakt [5, 72, 73]. Im adäquat infundierten septischen Schockpatienten erhöht Noradrenalin die glomeruläre Filtrationsrate und verbessert die Harnausscheidung [1, 85, 106]. Dabei geht ein Anstieg des MAP durch Noradrenalin mit einem Abfall Doppler-sono-

graphisch gemessenen renalen Gefäßwiderstands einher [24].

Vasodilatoren

Vasodilatoren, wie Nitroglycerin oder Prostazyklinderivate, können ebenfalls die Mikrozirkulation verbessern [18]. Cerra et al. berichten, dass die i.v.-Gabe von Nitraten zu einer Verbesserung der Gewebsoxygenierung bei septischen Patienten führt [19]. Bei 8 septischen Schockpatienten wurde unter der Infusion von Nitroglycerin eine signifikante Zunahme der funktionellen Kapillardichte und des mikrovaskulären Blutflusses an der Mundbodenschleimhaut beobachtet [124]. Im septischen Tiermodell zeigte sich, dass die Gabe von Iloprost, einem Analog zum Prostaglandin I₂ (PGI₂), zu einem Sistieren der arteriolen Vasomotion führt, den durch die Endotoxämie beeinträchtigten arteriolen Blutfluss verbessert und die funktionelle Kapillardichte erhöht [13, 93]. Klinische Studien konzentrierten sich primär auf die Effekte von PGI₂ an systemischen Sauerstofftransportvariablen [3, 49, 101, 116]. Prostaglandin I₂ konnte sowohl das systemische Sauerstoffangebot als auch den Sauerstoffverbrauch erhöhen [3, 49, 101, 105, 116]. Verbesserungen der Mikrozirkulation durch die Anwendung von PGI₂ wurden in klinischen Studien nur indirekt mithilfe der pH_i-Tonometrie und der Laser-Doppler-Fluxmetrie an der Haut festgestellt [29, 101, 105]. Im klinischen Alltag ist allerdings die Verwendung von Nitraten und Prostazyklinderivaten in der Be-

Tab. 3 Nichtinvasive mikrozykulatorische Monitoringsysteme, die am Krankenbett angewendet werden können

Monitoring-systeme	Messprinzip	Gemessene Parameter	Anwendungsort	Vorteile	Nachteile
„Orthogonal polarisation spectral imaging“ (OPS)	Direkte Visualisierung der Mikrozykulation mit polarisiertem Licht mit einer Wellenlänge von 548 nm	Gefäßinnendurchmesser Blutflussgeschwindigkeit Funktionelle Kapillardichte Bestimmung der Flussqualität	Sublingual Haut von Neugeborenen Im Operationssitus Oberfläche von inneren Organen	Kurze Messdauer Erfassen von regionalen Flussunregelmäßigkeiten	Anfällig für Druck und Bewegungsartefakte Semiquantitative Off-line-Analyse Geringe Eindringtiefe von 1 mm
Venöse Verschlussplethysmographie	Messung von Umfangänderungen einer Extremität nach Erhöhung des hydrostatischen Druckes	Blutfluss Gefäßpermeabilität Balance der Starling-Kräfte	Skelettmuskulatur der Extremitäten	Absolute Werte	Zeitintensiv und komplexe Kalibration Anfällig für Bewegungsartefakte Falsche Interpretation des Filtrationskoeffizienten durch niedrige diastolische Blutdruckwerte
pH _i -Tonometrie	Äquilibration von pCO ₂ aus der Magenmukosa mit einem Ballon an einer Magensonde, die mit Luft oder Flüssigkeit gefüllt ist	Intraluminales pCO ₂ Differenz zwischen arteriellen und mukosalen pCO ₂ -Drücken als Hinweis für mukosalen Blutfluss pH _i	Sublingual Magen Darm	Einfache Handhabung	Keine Berücksichtigung der regionalen Heterogenität der Interferenz mit Magensäure, enteraler Ernährung und duodenalem Reflux
Laser-Doppler-Fluxmetrie	Quantifizierung von bewegten Zellen mithilfe des „Doppler shift“ von reflektiertem monochromatischem Laserlicht	Erythrozytenfluss	Alle Organoberflächen, speziell Haut und Darmmukosa	Leichte Handhabung und kurze Messdauer	Geringe Eindringtiefe von ca. 1 mm Keine absoluten Werte Bewegungsdetektion trotz stagnierendem Blutfluss („biological zero“)
Gewebereflektionsphotometrie	Detektion von reflektiertem Licht mit spezifischer Wellenlänge (oxygeniertes Hämoglobin 2 Spitzen bei 542 und 577 nm; deoxygeniertes Hämoglobin mit einer Spitze bei 556 nm)	Hämoglobinsauerstoffsättigung Kapilläre Hämoglobinkonzentration	Alle Organoberflächen Im speziellen Haut und Darmmukosa	Einfache Handhabung Absolute Werte Kurze Messdauer	Wellenlängenspektrum wird durch andere Chromophoren im Gewebe beeinflusst (Melanin und Zytochrome) Unterschiedliche Längendistanz der Photonen durch verschiedene Gewebe Hauptsächliche Detektion von kapillar-venöser Sauerstoffsättigung (85%)
„Near infrared spectroscopy“	Infrarotes Licht (700–1000 nm) durchdringt das Gewebe und wird von Chromophoren absorbiert (Hämoglobin, Myoglobin und Zytochrom aa3); hierbei wird die mittlere Gewebehämoglobinsauerstoffsättigung (tHbO ₂) mithilfe des Beer-Gesetzes kalkuliert	Oxygenierung des Hämoglobins im Gewebe Redox-Status von Zytochrom aa3	Alle Organoberflächen, v. a. Gehirn durch die Schädelkalotte und Muskel	Einfache Handhabung Kurze Messdauer	Keine absoluten tHbO ₂ -Werte (nur Trend) Ungewisse exakte Penetrationstiefe und geringe Tiefenauflösung des Signals

handlung von Mikrozykulationsstörungen oft durch Verstärkung oder Wiederauftreten einer systemischen Hypotension und Aufhebung der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion mit einer erhöhten Shunt-Fraktion und Entwicklung einer Hypoxämie begrenzt.

Pentoxifyllin

Pentoxifyllin ist ein Methylxanthinderivat, das die intrazelluläre Konzentration von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) durch Inhibierung der Phosphodiesterase steigert. Vermehrtes cAMP führt zu einer erhöhten Kalziumkanalumpenaktivität mit einer Verringerung von freiem intrazellulären Kalzium.

Dies löst in den Widerstandsgefäßen eine Vasodilatation aus. Dieser Effekt und eine partielle Stimulation der endothelialen NO-Produktion dürften für ein mikrozykulatorisches „recruitment“ verantwortlich sein [50]. So verbesserte Pentoxifyllin den mikrozykulatorischen Blutfluss im Intestinum im septischen Rattenmodell [125]. Die positiven Effekte von Pentoxifyllin auf die Mikrozykulation dürften

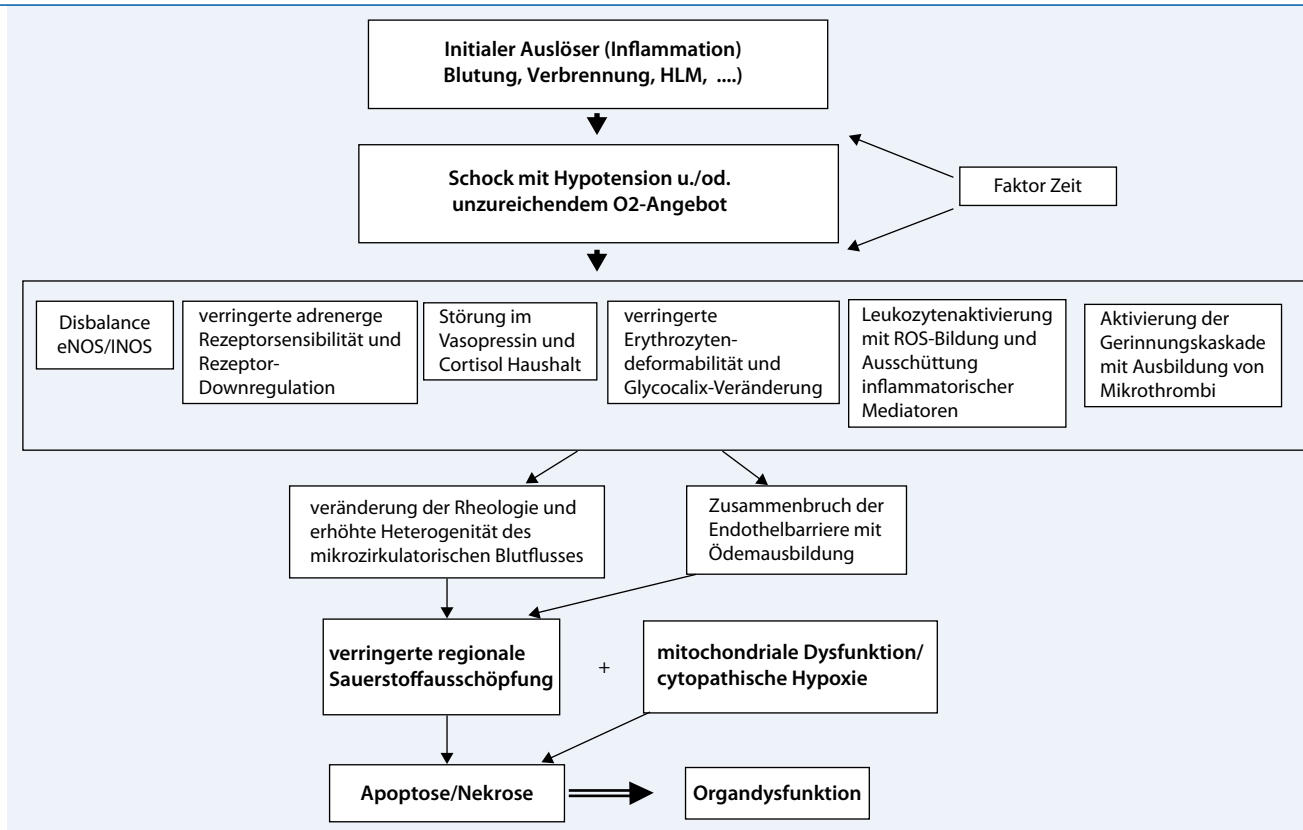


Abb. 5 ▲ Schematische Übersicht einer möglichen pathologischen Kaskade, wie ein initiales Ereignis, das zu einem systemischen Schock führt und schlussendlich in einer Organdysfunktion endet. *eNOS* endotheliale Stickstoffmonoxidsynthetase, *iNOS* induzierte Stickstoffmonoxidsynthetase, *HLM* Herz-Lungen-Maschine, *ROS* reaktive Sauerstoffradikale. (Siehe auch Ince [58])

ten aber nicht nur durch die vasodilatatorischen Eigenschaften, sondern auch durch eine immunmodulierende Wirkung zustande kommen. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass Pentoxifyllin die Leukostasis in Leber, Milz und Lungen vermindern kann und die Produktion von Zytokinen wie TNF- α , IL-6 und IL-1 β verringert [97, 133, 138, 142]. Obwohl es Hinweise für eine therapeutische Option bei einer mikrozirkulatorischen Dysfunktion gibt, existieren bis dato keine klinische Daten, die den Einsatz rechtfertigen. Zusätzlich basieren oben genannte Studien größtenteils auf Experimenten, bei denen Pentoxifyllin als Vorbehandlung gegeben wurde.

Normalisierung der Gerinnungshomöostase

Die Aktivierung der Gerinnung im Rahmen von Schock und SIRS trägt durch Ausbildung von Mikrothromben zu Störungen der Mikrozirkulation bei. Eine Normalisierung der Gerinnungshomö-

ostase erscheint unter diesem Gesichtspunkt als wichtiger Beitrag zur Verbesserung der Mikrozirkulation. So konnte im Tierversuch gezeigt werden, dass der natürliche Thrombininhibitor Antithrombin (AT) III die endotoxininduzierte Interaktion von Endothelzellen mit Leukozyten reduziert, den kapillären Blutfluss verbessert und antiinflammatorische Eigenschaften aufweist [53, 55, 98]. Aktiviertes Protein C hemmt in einem septischen Hamstermodell die Endothel-Leukozyten-Interaktion und erhöht die funktionelle Kapillardichte gegenüber Placebo [54]. Aktiviertes Protein C besitzt zusätzlich eine ausgeprägte antiinflammatorische Wirkung [44, 98, 121]. Trotz der positiven Effekte dieser Substanzen [11] konnte in klinischen Studien an Patienten mit septischen Schock derzeit keine eindeutige Mortalitätsreduktion nachgewiesen werden [84, 140].

Statine

Statine – bekannt als Therapeutikum bei Hypercholesterinämie – erhielten seit kurzer Zeit vermehrt Aufmerksamkeit in der Sepsistherapie. Statine zeigen in verschiedenen Tiermodellen, aber auch in klinischen Studien besonders bei Patienten mit Herz-Kreislauf-erkrankungen ausgeprägte antiinflammatorische und antithrombotische Wirkungen [25, 76, 79, 102, 132, 136, 145]. Diese gehen mit einer deutlichen Verbesserung der mikrozirkulatorischen Funktion einher. Im septischen Tiermodell vermindern Statine die Interaktion von Leukozyten mit Gefäßendothel, die Expression der iNOS und die Gefäßpermeabilität [88, 103, 115]. Sie erhöhen die Ansprechbarkeit des Herz-Kreislauf-Systems für Katecholamine, verbessern den intrarenalen mikrovaskulären Blutfluss und über eine Stabilisierung der eNOS die Mitochondrienfunktion [28, 90, 145]. Klinische Studien zeigen mehrheitlich, dass Patienten unter chronischer Statineinnahme einen Über-

Lebensvorteil bei systemischen Infektionen haben [2, 48, 86, 131]. Unklar ist jedoch noch immer, ob der frühe Einsatz von Statinen nach Beginn einer systemischen Infektion Einfluss auf das Überleben hat.

Fazit für die Praxis

Hinweise sprechen dafür, dass eine pathologische Veränderung der Mikrozirkulation initial für das Entstehen eines MODS verantwortlich ist. Als wichtigste therapeutische Maßnahme steht zurzeit die frühzeitige zielgerichtete Stabilisierung der Hämodynamik im Vordergrund. Gezielte therapeutische Ansätze an der alterierten Mikrozirkulation zeigen zwar in Tierversuchen erste erfolgversprechende Ergebnisse, größere klinische Studien sind aber noch abzuwarten.

Korrespondenzadresse

Dr. H. Knotzer

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Allgemeine Intensivmedizin, Medizinische Universität Innsbruck
Anichstrasse 35, 6020 Innsbruck, Österreich
johann.knotzer@uki.at

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Albanese J, Leone M, Garnier F et al. (2004) Renal effects of norepinephrine in septic and nonseptic patients. *Chest* 126: 534–539
- Almog Y, Novack V, Eisinger M et al. (2007) The effect of statin therapy on infection-related mortality in patients with atherosclerotic diseases. *Crit Care Med* 35: 372–378
- Backer D de, Berre J, Zhang H et al. (1993) Relationship between oxygen uptake and oxygen delivery in septic patients: effects of prostacyclin versus dobutamine. *Crit Care Med* 21: 1658–1664
- Backer D de, Creteur J, Preiser JC et al. (2002) Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 98–104
- Backer D de, Creteur J, Silva E, Vincent JL (2003) Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med* 31: 1659–1667
- Backer D de, Creteur J, Dubois MJ et al. (2004) Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J* 147: 91–99
- Barkhausen T, Krettek C, Griensven M van (2005) L-selectin: adhesion, signalling and its importance in pathologic posttraumatic endotoxemia and non-septic inflammation. *Exp Toxicol Pathol* 57: 39–52
- Barroso-Aranda J, Schmid-Schonbein GW, Zweifach BW, Engler RL (1988) Granulocytes and no-reflow phenomenon in irreversible hemorrhagic shock. *Circ Res* 63: 437–447
- Bauer PR (2002) Microvascular responses to sepsis: clinical significance. *Pathophysiology* 8: 141–148
- Berghe G van den, Wilmer A, Hermans G et al. (2006) Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 354: 449–461
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. (2001) Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344: 699–709
- Borgel D, Bornstein C, Reitsma PH et al. (2007) A comparative study of the protein C pathway in septic and non-septic patients with organ failure. *Am J Respir Crit Care Med* 176: 878–885
- Bouskela E, Rubanyi GM (1995) Effects of iloprost, a stable prostacyclin analog, and its combination with NW-nitro-L-arginine on early events following lipopolysaccharide injection: observations in the hamster cheek pouch microcirculation. *Int J Microcirc Clin Exp* 15: 170–180
- Brett J, Gerlach H, Nawroth P et al. (1989) Tumor necrosis factor/cachectin increases permeability of endothelial cell monolayers by a mechanism involving regulatory G proteins. *J Exp Med* 169: 1977–1991
- Brunkhorst FM, Kuhnt E, Engel C et al. (SepNet) GCNS (2005) Intensive insulin therapy in patients with severe sepsis and septic shock is associated with an increased rate of hypoglycaemia – results from a randomized multicenter study (VISEP). *Infection* 33: 19
- Bucher M, Kees F, Taeger K, Kurtz A (2003) Cytokines down-regulate alpha1-adrenergic receptor expression during endotoxemia. *Crit Care Med* 31: 566–571
- Busse R, Fleming I (2006) Vascular endothelium and blood flow. *Handb Exp Pharmacol* Heftnummer fehlt: 43–78
- Buwald M, Ince C (2002) Opening the microcirculation: can vasodilators be useful in sepsis? *Intensive Care Med* 28: 1208–1217
- Cerra FB, Hassett J, Siegel JH (1978) Vasodilator therapy in clinical sepsis with low output syndrome. *J Surg Res* 25: 180–183
- Collen D (1999) The plasminogen (fibrinolytic) system. *Thromb Haemostasis* 82: 259–270
- Creasey AA, Reinhart K (2001) Tissue factor pathway inhibitor activity in severe sepsis. *Crit Care Med* 29: S126–129
- Crowell JW, Smith EE (1964) Oxygen deficit and irreversible hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 206: 313–316
- Cummins EP, Taylor CT (2005) Hypoxia-responsive transcription factors. *Pflugers Arch* 450: 363–371
- Deruddre S, Cheisson G, Mazoit JX et al. (2007) Renal arterial resistance in septic shock: effects of increasing mean arterial pressure with norepinephrine on the renal resistive index assessed with Doppler ultrasonography. *Intensive Care Med* 33: 1557–1562
- Devaraj S, Chan E, Jialal I (2006) Direct demonstration of an anti-inflammatory effect of simvastatin in subjects with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 4489–4496
- Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE et al. (2004) Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemostasis* 2: 1924–1933
- Dunser MW, Wenzel V, Mayr AJ, Hasibeder WR (2003) Management of vasodilatory shock: defining the role of arginine vasopressin. *Drugs* 63: 237–256
- Durant R, Klouche K, Delbosq S et al. (2004) Superoxide anion overproduction in sepsis: effects of vitamin E and simvastatin. *Shock* 22: 34–39
- Eichelbronner O, Reinelt H, Wiedeck H et al. (1996) Aerosolized prostacyclin and inhaled nitric oxide in septic shock – different effects on splanchnic oxygenation? *Intensive Care Med* 22: 880–887
- Ellis CG, Bateman RM, Sharpe MD et al. (2002) Effect of a maldistribution of microvascular blood flow on capillary O₂ extraction in sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282: H156–164
- Emerson GG, Segal SS (2001) Electrical activation of endothelium evokes vasodilation and hyperpolarization along hamster feed arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280: H160–167
- Esmon C (2000) The protein C pathway. *Crit Care Med* 28: S44–48
- Esmon CT (2006) Inflammation and the activated protein C anticoagulant pathway. *Semin Thromb Hemostasis* 32 [Suppl 1]: 49–60
- Fang X, Tang W, Sun S et al. (2006) Comparison of buccal microcirculation between septic and hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 34: S447–453
- Farquhar I, Martin CM, Lam C et al. (1996) Decreased capillary density in vivo in bowel mucosa of rats with normotensive sepsis. *J Surg Res* 61: 190–196
- Feigl EO (1983) Coronary physiology. *Physiol Rev* 63: 1–205
- Friesenecker B, Tsai AG, Dunser MW et al. (2004) Oxygen distribution in microcirculation after arginine vasopressin-induced arteriolar vasoconstriction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 287: H1792–1800
- Fruchterman TM, Spain DA, Wilson MA et al. (1998) Selective microvascular endothelial cell dysfunction in the small intestine following resuscitated hemorrhagic shock. *Shock* 10: 417–422
- Gallagher G, Sumpio P (1997) Vascular endothelial cells. In: Sumpio B, Sidawy A (eds) *Basic science of vascular disease*. Futura, Mount Kisco, New York, pp 151–186
- Galley HF, Webster NR (2004) Physiology of the endothelium. *Br J Anaesth* 93: 105–113
- Garrison RN, Zakaria R et al. (2005) Peritoneal resuscitation. *Am J Surg* 190: 181–185
- Germann R, Haisjackl M, Schwarz B et al. (1997) Inotropic treatment and intestinal mucosal tissue oxygenation in a model of porcine endotoxemia. *Crit Care Med* 25: 1191–1197
- Germann R, Haisjackl M, Schwarz B et al. (1997) Dopamine and intestinal mucosal tissue oxygenation in a porcine model of haemorrhage. *Br J Anaesth* 79: 357–362
- Gierer P, Hoffmann JN, Mahr F et al. (2007) Activated protein C reduces tissue hypoxia, inflammation, and apoptosis in traumatized skeletal muscle during endotoxemia. *Crit Care Med* 35: 1966–1971
- Godin DV, Tucheck JM, Garnett ME (1982) Studies on the interaction of *Escherichia coli* endotoxin with erythrocyte membranes. *Can J Physiol Pharmacol* 60: 977–985
- Granger DN, Kubus P (1994) The microcirculation and inflammation: modulation of leukocyte-endothelial cell adhesion. *J Leukoc Biol* 55: 662–675

47. Granger DN, Richardson PD, Kviety PR, Mortillaro NA (1980) Intestinal blood flow. *Gastroenterology* 78: 837–863
48. Gupta R, Plantinga LC, Fink NE et al. (2007) Statin use and hospitalization for sepsis in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 297: 1455–1464
49. Hannemann L, Reinhart K, Meier-Hellmann A, Bredle DL (1994) Prostacyclin in septic shock. *Chest* 105: 1504–1510
50. Hansen PR (1994) In vitro studies on responses to pentoxifylline and aminophylline of rat mesenteric resistance vessels. *Eur J Pharmacol* 261: 105–110
51. Hildebrand LB, Krejci V, Sigurdsson GH (2004) Effects of dopamine, dobutamine, and dopexamine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract during sepsis and anesthesia. *Anesthesiology* 100: 1188–1197
52. Hirano S, Rees RS, Yancy SL et al. (2004) Endothelial barrier dysfunction caused by LPS correlates with phosphorylation of HSP27 in vivo. *Cell Biol Toxicol* 20: 1–14
53. Hoffmann JN, Vollmar B, Inthorn D et al. (2000) Antithrombin reduces leukocyte adhesion during chronic endotoxemia by modulation of the cyclooxygenase pathway. *Am J Physiol Cell Physiol* 279: C98–C107
54. Hoffmann JN, Vollmar B, Laschke MW et al. (2004) Microhemodynamic and cellular mechanisms of activated protein C action during endotoxemia. *Crit Care Med* 32: 1011–1017
55. Hoffmann JN, Vollmar B, Romisch J et al. (2002) Antithrombin effects on endotoxin-induced microcirculatory disorders are mediated mainly by its interaction with microvascular endothelium. *Crit Care Med* 30: 218–225
56. Hollenberg SM, Easington CR, Osman J et al. (1999) Effects of nitric oxide synthase inhibition on microvascular reactivity in septic mice. *Shock* 12: 262–267
57. Humer MF, Phang PT, Friesen BP et al. (1996) Heterogeneity of gut capillary transit times and impaired gut oxygen extraction in endotoxemic pigs. *J Appl Physiol* 81: 895–904
58. Ince C (2005) The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care* 9 [Suppl 4]: S13–19
59. Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S et al. (1989) The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86: 2863–2867
60. Jerome SN, Akimitsu T, Korthuis RJ (1994) Leukocyte adhesion, edema, and development of postischemic capillary no-reflow. *Am J Physiol* 267: H1329–1336
61. Jones SB, Romano FD (1990) Myocardial beta adrenergic receptor coupling to adenylate cyclase during developing septic shock. *Circ Shock* 30: 51–61
62. Joris I, Majno G, Corey EJ, Lewis RA (1987) The mechanism of vascular leakage induced by leukotriene E4. *Endothelial contraction*. *Am J Pathol* 126: 19–24
63. Knotzer H, Hasibeder WR (2007) Microcirculatory function monitoring at the bedside – a view from the intensive care. *Physiol Meas* 28: R65–86
64. Knotzer H, Pajk W, Maier S et al. (2006) Comparison of lactated Ringer's, gelatine and blood resuscitation on intestinal oxygen supply and mucosal tissue oxygen tension in haemorrhagic shock. *Br J Anaesth* 97: 509–516
65. Knotzer H, Pajk W, Maier S et al. (2005) Arginine vasopressin reduces intestinal oxygen supply and mucosal tissue oxygen tension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289: H168–173
66. Kretschmar K, Engelhardt T (1994) Swelling of capillary endothelial cells contributes to traumatic hemorrhagic shock-induced microvascular injury: a morphologic and morphometric analysis. *Int J Microcirc Clin Exp* 14: 45–49
67. Lam C, Tynl K, Martin C, Sibbald W (1994) Microvascular perfusion is impaired in a rat model of normotensive sepsis. *J Clin Invest* 94: 2077–2083
68. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D et al. (2005) Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest* 115: 2277–2286
69. Lassen NA (1959) Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* 39: 183–238
70. Lehr HA, Bittinger F, Kirkpatrick CJ (2000) Microcirculatory dysfunction in sepsis: a pathogenetic basis for therapy? *J Pathol* 190: 373–386
71. Levraut J, Iwase H, Shao ZH et al. (2003) Cell death during ischemia: relationship to mitochondrial depolarization and ROS generation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 284: H549–558
72. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C et al. (1997) Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 23: 282–287
73. Levy B, Bollaert PE, Lucchelli JP et al. (1997) Dobutamine improves the adequacy of gastric mucosal perfusion in epinephrine-treated septic shock. *Crit Care Med* 25: 1649–1654
74. Ligtenberg JJ, Zijlstra JG (2004) The relative adrenal insufficiency syndrome revisited: which patients will benefit from low-dose steroids? *Curr Opin Crit Care* 10: 456–460
75. Lindbom L, Arfors KE (1985) Mechanisms and site of control for variation in the number of perfused capillaries in skeletal muscle. *Int J Microcirc Clin Exp* 4: 19–30
76. Ling MC, Ruddy TD, Kemp RA de et al. (2005) Early effects of statin therapy on endothelial function and microvascular reactivity in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 149: 1137
77. Liu L, Kubes P (2003) Molecular mechanisms of leukocyte recruitment: organ-specific mechanisms of action. *Thromb Haemost* 89: 213–220
78. Low PA, Tuck RR (1984) Effects of changes of blood pressure, respiratory acidosis and hypoxia on blood flow in the sciatic nerve of the rat. *J Physiol* 347: 513–524
79. Lu D, Mahmood A, Goussev A et al. (2004) Atorvastatin reduction of intravascular thrombosis, increase in cerebral microvascular patency and integrity, and enhancement of spatial learning in rats subjected to traumatic brain injury. *J Neurosurg* 101: 813–821
80. Madorin WS, Martin CM, Sibbald WJ (1999) Dopexamine attenuates flow motion in ileal mucosal arterioles in normotensive sepsis. *Crit Care Med* 27: 394–400
81. Majno G (1965) Ultrastructure of vascular membrane. In: Hamilton W, Dow P (eds) *Handbook of physiology, Section 2: Circulation*. American Physiological Society, Washington DC, pp 961–1034
82. Marraccini P, Fedele S, Marzilli M et al. (1996) Adenosine-induced renal vasoconstriction in man. *Cardiovasc Res* 32: 949–953
83. Marshall JC (2001) Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 29: S99–106
84. Marti-Carvajal A, Salanti G, Cardona A (2007) Human recombinant activated protein C for severe sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*: CD004388
85. Martin C, Papazian L, Perrin G et al. (1993) Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 103: 1826–1831
86. Martin CP, Talbert RL, Burgess DS, Peters JI (2007) Effectiveness of statins in reducing the rate of severe sepsis: a retrospective evaluation. *Pharmacotherapy* 27: 20–26
87. Mazzoni MC, Borgstrom P, Warnke KC et al. (1995) Mechanisms and implications of capillary endothelial swelling and luminal narrowing in low-flow ischemia. *Int J Microcirc Clin Exp* 15: 265–270
88. McGown CC, Brookes ZL (2007) Beneficial effects of statins on the microcirculation during sepsis: the role of nitric oxide. *Br J Anaesth* 98: 163–175
89. Mellander S, Johansson B (1968) Control of resistance, exchange, and capacitance functions in the peripheral circulation. *Pharmacol Rev* 20: 117–196
90. Merx MW, Liehn EA, Graf J et al. (2005) Statin treatment after onset of sepsis in a murine model improves survival. *Circulation* 112: 117–124
91. Michel CC, Curry FE (1999) Microvascular permeability. *Physiol Rev* 79: 703–761
92. Mombouli JV, Vanhoutte PM (1999) Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol* 31: 61–74
93. Muller B, Schmidtke M, Witt W (1987) Action of the stable prostacyclin analogue iloprost on microvascular tone and -permeability in the hamster cheek pouch. *Prostaglandins Leukot Med* 29: 187–198
94. Muravchick S, Levy RJ (2006) Clinical implications of mitochondrial dysfunction. *Anesthesiology* 105: 819–837
95. Murtagh B, Higano S, Lennon R et al. (2003) Role of incremental doses of intracoronary adenosine for fractional flow reserve assessment. *Am Heart J* 146: 99–105
96. Nakajima Y, Baudry N, Duranteau J, Vicaut E (2006) Effects of vasopressin, norepinephrine, and L-arginine on intestinal microcirculation in endotoxemia. *Crit Care Med* 34: 1752–1757
97. Nelson JL, Alexander JW, Mao JX et al. (1999) Effect of pentoxifylline on survival and intestinal cytokine messenger RNA transcription in a rat model of ongoing peritoneal sepsis. *Crit Care Med* 27: 113–119
98. Oelschlager C, Romisch J, Staubitz A et al. (2002) Antithrombin III inhibits nuclear factor kappa B activation in human monocytes and vascular endothelial cells. *Blood* 99: 4015–4020
99. Opendakker G (2001) New insights in the regulation of leukocytosis and the role played by leukocytes in septic shock. *Verh K Acad Geneesk Belg* 63: 531–538; discussion 538–541
100. Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Vanhaeverbeek M, Vincent JL (2003) Red blood cell rheology in sepsis. *Intensive Care Med* 29: 1052–1061
101. Pittet JF, Lacroix JS, Gunning K et al. (1990) Prostacyclin but not phentolamine increases oxygen consumption and skin microvascular blood flow in patients with sepsis and respiratory failure. *Chest* 98: 1467–1472
102. Pruefer D, Makowski J, Schnell M et al. (2002) Simvastatin inhibits inflammatory properties of *Staphylococcus aureus* alpha-toxin. *Circulation* 106: 2104–2110
103. Pruefer D, Scalia R, Lefer AM (1999) Simvastatin inhibits leukocyte-endothelial cell interactions and protects against inflammatory processes in normocholesterolemic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19: 2894–2900

104. Raczka E, Quintana A (1999) Effects of intravenous administration of prostacyclin on regional blood circulation in awake rats. *Br J Pharmacol* 126: 1325–1332
105. Radermacher P, Buhl R, Santak B et al. (1995) The effects of prostacyclin on gastric intramucosal pH in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 21: 414–421
106. Redl-Wenzl EM, Armbruster C, Edelmann G et al. (1993) The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. *Intensive Care Med* 19: 151–154
107. Riegger GA, Elsner D, Kromer EP (1989) Circulatory and renal control by prostaglandins and renin in low cardiac output in dogs. *Am J Physiol* 256: H1079–1086
108. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345: 1368–1377
109. Rowell L (1986) Cutaneous and skeletal muscle circulation. Oxford University Press, Oxford
110. Rowell L (1986) General principles of vascular control. Oxford University Press, Oxford
111. Sack MN (2006) Mitochondrial depolarization and the role of uncoupling proteins in ischemia tolerance. *Cardiovasc Res* 72: 210–219
112. Sakr Y, Dubois MJ, Backer D de et al. (2004) Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32: 1825–1831
113. Salak N, Pajk W, Knotzer H et al. (2001) Effects of epinephrine on intestinal oxygen supply and mucosal tissue oxygen tension in pigs. *Crit Care Med* 29: 367–373
114. Sandow SL, Hill CE (2000) Incidence of myoendothelial gap junctions in the proximal and distal mesenteric arteries of the rat is suggestive of a role in endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated responses. *Circ Res* 86: 341–346
115. Scalia R, Stalker TJ (2002) Microcirculation as a target for the anti-inflammatory properties of statins. *Microcirculation* 9: 431–442
116. Scheeren T, Susanto F, Reinauer H et al. (1994) Prostacyclin improves glucose utilization in patients with sepsis. *J Crit Care* 9: 175–184
117. Schwarz B, Hofstotter H, Salak N et al. (2001) Effects of norepinephrine and phenylephrine on intestinal oxygen supply and mucosal tissue oxygen tension. *Intensive Care Med* 27: 593–601
118. Sennoun N, Montemont C, Gibot S et al. (2007) Comparative effects of early versus delayed use of norepinephrine in resuscitated endotoxic shock. *Crit Care Med* 35: 1736–1740
119. Shipley R, Study R (1951) Changes in renal blood flow, extraction of inulin, glomerular filtration rate, tissue pressure and urine flow with acute alterations of renal artery pressure. *Am J Physiol* 167: 676–688
120. Shires GT, Cunningham JN, Backer CR et al. (1972) Alterations in cellular membrane function during hemorrhagic shock in primates. *Ann Surg* 176: 288–295
121. Shires GT, Fisher O, Murphy P et al. (2007) Recombinant activated protein C induces dose-dependent changes in inflammatory mediators, tissue damage, and apoptosis in in vivo rat model of sepsis. *Surg Infect (Larchmt)* 8: 377–386
122. Sielenkamper AW, Meyer J, Kloppenburg H et al. (2001) The effects of sepsis on gut mucosal blood flow in rats. *Eur J Anaesthesiol* 18: 673–678
123. Sordja T, Tatarishvili J, McHedlishvili G (2006) Hemorheological disorders in the microcirculation during septic shock in rats. *Clin Hemorheol Microcirc* 35: 223–226
124. Spronk PE, Ince C, Gardien MJ et al. (2002) Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet* 360: 1395–1396
125. Steeb GD, Wilson MA, Garrison RN (1992) Pentoxifylline preserves small-intestine microvascular blood flow during bacteremia. *Surgery* 112: 756–763; discussion 763–754
126. Stringer SE, Gallagher JT (1997) Heparan sulphate. *Int J Biochem Cell Biol* 29: 709–714
127. Szekanecz Z, Koch AE (2004) Vascular endothelium and immune responses: implications for inflammation and angiogenesis. *Rheum Dis Clin North Am* 30: 97–114
128. Taylor FB Jr, Chang A, Ruf W et al. (1991) Lethal *E. coli* septic shock is prevented by blocking tissue factor with monoclonal antibody. *Circ Shock* 33: 127–134
129. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK et al. (2001) Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 86: 1327–1330
130. Teesalu R, Korgevee A (1988) The influence of prostacyclin on hemodynamic and coronary blood flow in dogs. *Biomed Biochim Acta* 47: S56–59
131. Thomsen RW, Hundborg HH, Johnsen SP et al. (2006) Statin use and mortality within 180 days after bacteremia: a population-based cohort study. *Crit Care Med* 34: 1080–1086
132. Tiefenbacher CP, Friedrich S, Bleeke T et al. (2004) ACE inhibitors and statins acutely improve endothelial dysfunction of human coronary arterioles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286: H1425–1432
133. Tighe D, Moss R, Hynd J et al. (1990) Pretreatment with pentoxifylline improves the hemodynamic and histologic changes and decreases neutrophil adhesiveness in a pig fecal peritonitis model. *Crit Care Med* 18: 184–189
134. Treschan TA, Peters J (2006) The vasopressin system: physiology and clinical strategies. *Anesthesiology* 105: 599–612; quiz 639–540
135. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE et al. (2007) Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med* 49: 88–98, 98 e81–82
136. Undas A, Brummel KE, Musial J et al. (2001) Simvastatin depresses blood clotting by inhibiting activation of prothrombin, factor V, and factor XIII and by enhancing factor Va inactivation. *Circulation* 103: 2248–2253
137. Vanhorebeek I, Vos R de, Mesotten D et al. (2005) Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet* 365: 53–59
138. Voisin L, Breuille D, Ruot B et al. (1998) Cytokine modulation by PX differently affects specific acute phase proteins during sepsis in rats. *Am J Physiol* 275: R1412–1419
139. Walley KR (1996) Heterogeneity of oxygen delivery impairs oxygen extraction by peripheral tissues: theory. *J Appl Physiol* 81: 885–894
140. Warren BL, Eid A, Singer P et al. (2001) Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 286: 1869–1878
141. Wiel E, Vallet B, Cate H ten (2005) The endothelium in intensive care. *Crit Care Clin* 21: 403–416
142. Wu CC, Liao MH, Chen SJ, Yen MH (1999) Pentoxifylline improves circulatory failure and survival in murine models of endotoxaemia. *Eur J Pharmacol* 373: 41–49
143. Wu KK (1997) Prostacyclin and nitric oxide-related gene transfer in preventing arterial thrombosis and restenosis. *Agents Actions Suppl* 48: 107–123
144. Yamamoto T, Tada T, Brodsky SV et al. (2002) Intravital videomicroscopy of peritubular capillaries in renal ischemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 282: F1150–1155
145. Yasuda H, Yuen PS, Hu X et al. (2006) Simvastatin improves sepsis-induced mortality and acute kidney injury via renal vascular effects. *Kidney Int* 69: 1535–1542
146. Zanferrari C, Razumovsky AY, Lavados PM et al. (2001) Effect of adenosine on cerebral blood flow velocity. *J Neuroimaging* 11: 272–279
147. Zeerleder S, Hack CE, Wuillemin WA (2005) Disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Chest* 128: 2864–2875
148. Zhao KS, Junker D, Delano FA, Zweifach BW (1985) Microvascular adjustments during irreversible hemorrhagic shock in rat skeletal muscle. *Microvasc Res* 30: 143–153
149. Zweifach BW (1952) Functional deterioration of terminal vascular bed in irreversible hemorrhagic shock. *Ann NY Acad Sci* 55: 370–380