

## Shock-related microvascular dysfunction – diagnosis and therapeutic options

M. Fries<sup>1</sup> · G. Marx<sup>2</sup>

Zertifizierte Fortbildung

CME online

**NEU**

### Relaunch des E-Learningportals:

BDA- und DGAI-Mitglieder können sich ab Januar 2014 mit ihren Zugangsdaten aus dem geschlossenen Bereich der BDA- und DGAI-Webseite unter der neuen Domain [www.cme-anesthesiologie.de](http://www.cme-anesthesiologie.de) anmelden und auf das Kursangebot 2014 zugreifen. Die Eingabe einer PIN-Nr. ist auf dem neuen Portal nicht mehr notwendig.

Die CME-Kurse der A&I 2013 sowie die Fortbildungszertifikate stehen weiterhin bis zum **31.12.2014** auf der bestehenden Plattform unter [www.my-bda.com](http://www.my-bda.com) zur Verfügung. Danach wird die alte Plattform eingestellt.

1 Klinik für Anästhesiologie,  
Universitätsklinikum Aachen  
(Direktor: Prof. Dr. R. Rossaint)

2 Klinik für Operative Intensivmedizin  
und Intermediate Care,  
Universitätsklinikum Aachen  
(Direktor: Prof. Dr. G. Marx)

### Schlüsselwörter

Mikrozirkulation – Sepsis –  
Schock – Laktat-Clearance –  
Zentralvenöse Sauerstoff-  
sättigung

### Keywords

Microcirculation – Sepsis –  
Shock – Lactate Clearance –  
Central Venous Oxygen  
Saturation

### Zusammenfassung

Mikrozirkulationsstörungen sind ein frühes und charakteristisches Phänomen des Schocks, hier vor allem des septischen Schocks. Die Bedeutung dieser Störungen wird durch präklinische und klinische Untersuchungen eindrucksvoll belegt. Methoden zur Evaluierung des „Organs Mikrozirkulation“ ziehen langsam in den klinischen Alltag ein. Vermehrte klinische Daten zu den Effekten verschiedener Strategien zur Rekrutierung der Sepsis-induzierten mikrovaskulären Dysfunktion lassen ein tiefergehendes Verständnis des Beitrags der Mikrozirkulation zum Krankheitsverlauf der Patienten erwarten. Bis geeignete Techniken Eingang in die klinische Routine gefunden haben, bleiben die zentralvenöse Sauerstoffsättigung und die Laktat-Clearance wichtige diagnostische Parameter für das Ausmaß und die Therapie mikrovaskulärer Störungen.

### Summary

Microvascular dysfunction represents an early and characteristic feature of circulatory failure, predominantly in the progression from sepsis to septic shock. The significance of microvascular alterations and especially their association with fatal outcome have been impressively demonstrated. bedside methods to evaluate the microcirculation are gradually finding their way into clinical practice. It can be anticipated that, with a better understanding of the “organ microcirculation”, strategies can be derived to improve microvascular dysfunction and as-

## Schockbedingte Störungen der Mikro- zirkulation

## Diagnostik und Therapie

sociated outcome. Until then, surrogate markers of microcirculation such as central venous oxygen saturation and lactate clearance are important parameters for the guidance of diagnosis and treatment.

### Einleitung

Nachgeschaltet zu den großen leitenden Gefäßen bildet die Mikrozirkulation mit ihrer großen Zahl von Arteriolen, Venolen und Kapillaren ein dichtes Netzwerk mit enormer Oberfläche. Mit diesen kleinsten Leitungsbahnen, die meist weniger als 20 µm Durchmesser aufweisen, wird der Transport von Sauerstoff und Energieträgern wie Glukose zu den Zellen garantiert und der Abtransport der Stoffwechsel-Endprodukte gewährleistet. Diese Prozesse werden hauptsächlich über Konzentrationsgradienten und Diffusion getrieben. Darüber hinaus spielt die Mikrozirkulation auch eine wichtige Rolle in der Immunabwehr und bei der Kontrolle der Hämostase.

**Die Bedeutung der Mikrozirkulation als eigenständiges „Organ“ mit kausalen Zusammenhängen für eine adäquate Funktion wurde in der Medizin bereits sehr früh erkannt [1], jedoch sind erst in den letzten Jahren entscheidende technische Fortschritte erzielt worden, die ein Monitoring dieses Kompartiments in Echtzeit und mit nicht-invasiven Methoden ermöglichen.**

Diese Untersuchungen belegen eindrucksvoll die Signifikanz mikrovaskulärer Veränderungen im Rahmen verschiedener intensivmedizinisch bedeutsamer Erkrankungen im Allgemeinen und bei der schweren Sepsis und dem septischen Schock im Besonderen. Wegweisende Arbeiten konnten eine deutliche Reduktion der Fließgeschwindigkeit der Erythrozyten und der Dichte des kapillären Netzwerkes bei septischen Patienten dokumentieren. Darüber hinaus besteht eine enge Assoziation zur Letalität der Erkrankung, wenn mikrovaskuläre Perfusionssstörungen für mehr als 24 Stunden persistieren [2-4].

In der klinischen Routine erfolgt die Überwachung der vitalen Funktionen und insbesondere der hämodynamischen Parameter vorrangig über makrozirkulatorische Werte. Allerdings gibt es bislang keinen eindeutigen Beweis dafür, dass eine an makrozirkulatorischen Werten titrierte Therapie einen Überlebensvorteil für kritisch Kranke bietet [5].

Die Tatsache, dass der Mikrozirkulation im klinischen Alltag häufig wenig Aufmerksamkeit geschenkt wird, hat mehrere Gründe:

- Zum ersten wird häufig der Schluss gezogen, dass ein makrozirkulatorisch stabiler Patient auch eine intakte Mikrozirkulation haben müsse. Die Dissoziation zwischen diesen beiden Kompartimenten ist jedoch in vielen Untersuchungen zur regionalen Perfusion offenbar. Klinische Korrelate sind die oft livide verfärbten Akren der Patienten oder die deutlich marmorierte Haut an Knien und Ellenbogen.
- Zum zweiten ist die Überwachung der Mikrozirkulation technisch anspruchsvoll, und es gibt nur wenige marktreife Geräte.
- Drittens ist das Verständnis für die pathophysiologischen Veränderungen der Mikrozirkulation im Rahmen einer schweren Sepsis und des septischen Schocks noch sehr lückenhaft.

## Pathogenese

Weil und Shubin veröffentlichten im Jahr 1971 eine Einteilung der verschiedenen Schockformen; sie unterschieden zwischen dem kardiogenen, obstruktiven, hypovolämen und dem distributiven septischen Schock [6]. Die ersten drei Formen bedingen eine globale Zirkulationseinschränkung mit einem üblicherweise deutlich erniedrigten Herzzeitvolumen (HZV), und die eingeschränkte Mikrozirkulation kann in diesen Fällen nach Korrektur des HZV wiederhergestellt werden.

**Beim distributiven Schock treten trotz eines supranormalen HZV häufig Zeichen der Gewebehypoperfusion auf.**

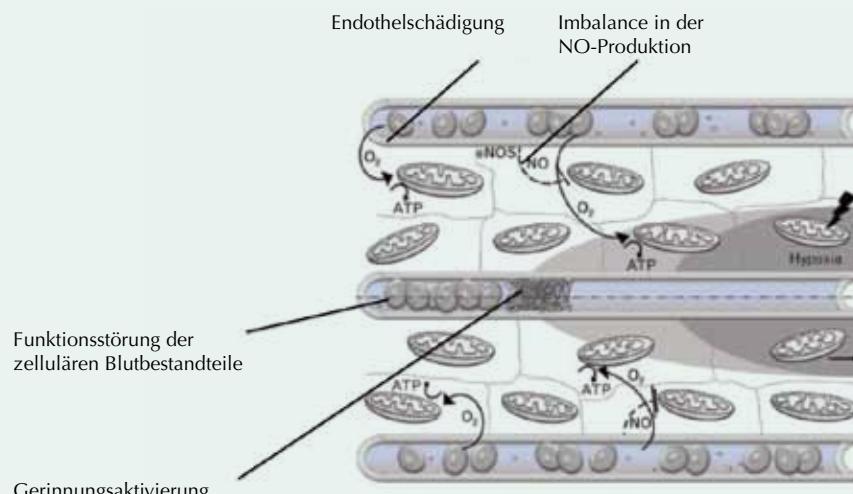
Die Ursachen für die gestörte Verteilung des Blutflusses sind vielfältig (Abb. 1); wichtige Faktoren sind:

- Massive Gerinnungsaktivierung,
- Schädigung des Endothels,
- Störung in der lokalen Produktion von Stickstoffmonoxid (NO),
- Deutliche Funktionseinschränkung der zellulären Blutbestandteile.

**Durch Ausbildung pathologischer Shunts [7] kommt es zu einer deutlichen Heterogenität des mikrovaskulären Blutflusses – unmittelbar nebeneinander können normal perfundierte, hyperdynam perfundierte sowie intermediär oder gar unperfundierte Kapillaren beobachtet werden. Als bedeutendste Konsequenz wird der Diffusionsweg des Sauerstoffs zwischen Kapillare und Zelle deutlich verlängert.**

Zu diesen Veränderungen auf kapillärer Ebene tritt eine zelluläre Störung der Sauerstoffverwertung in den Mitochondrien, die mit der verminderten Bereitstellung energiereicher Phosphate einhergeht. Ob diese Reaktion zumindest teilweise ursächlich für die Mikrozirkulationsstörung ist oder aber deren Folge, wird kontrovers diskutiert. In diesem Zusammenhang ist zu betonen, dass das sog. „Microcirculatory and Mitochondrial Distress Syndrome“ trotz der Minderversorgung der Zellen mit Sauerstoff nur selten mit nekrotischen Veränderungen einhergeht, weshalb über einen winterschlafähnlichen Zustand der Zellen spekuliert wird [7,8].

Abbildung 1



Schematische Darstellung der Ursachen von Mikrozirkulationsstörungen im Rahmen einer Sepsis.  
ATP = Adenosintriphosphat; NO = Stickstoffmonoxid; eNOS = endotheliale Stickstoffmonoxid-synthase; modifiziert nach [8].

## 24. Symposium Intensivmedizin + Intensivpflege Bremen

19. bis 21. Februar 2014

Donnerstag, 20. Februar 2014, 08.30 - 10.30 Uhr, Raum Lloyd  
Messe und Congress Centrum Bremen



Symposium der Novartis Pharma GmbH

### Schwere gram-positive Infektionen auf der Intensivstation

**Vorsitz:** Prof. Dr. Welte, Hannover

#### Programm

##### Epidemiologie der gram-positiven Infektionserreger und mikrobiologische Testungen

Prof. Dr. Schmitz, Minden

##### Therapie gram-positiver Problemerreger im Abdomen

Dr. Lübbert, Leipzig

##### Sternum-Infektionen und deren Sanierung

PD Dr. Popov, Göttingen

##### Antibiotische Therapiestrategien bei Sepsis

Prof. Dr. Welte, Hannover

#### Das klinische Korrelat von Shuntbildung und Sauerstoffverwertungsstörung ist die häufig hochnormale zentralvenöse Sauerstoffsättigung ( $\text{ScvO}_2$ ) des septischen Patienten.

Pope et al. [9] haben untersucht, ob die  $\text{ScvO}_2$  prädiktiven Wert für das Überleben der Patienten mit schwerer Sepsis hat. Es wurden 619 Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock und Zeichen der Hypoperfusion in die Studie eingeschlossen; Hypoxie war als  $\text{ScvO}_2 <70\%$ , Normoxie als  $\text{ScvO}_2$  von 70-90% und Hyperoxie als  $\text{ScvO}_2 >90\%$  definiert. Im Ergebnis wiesen sowohl die Sepsispatienten mit Hypoxie (40%; 25 von 62 Patienten) als auch die Sepsispatienten mit Hyperoxie (34%; 31 von 92 Patienten) eine erhöhte Letalität auf; dagegen war die Letalität in der Normoxiegruppe geringer (21%; 96 von 465). Diese Studie weist darauf hin, dass bei Patienten mit schwerer Sepsis oder sep-

tischem Schock eine Störung der Mikrozirkulation auch durch Optimierung der  $\text{ScvO}_2 (>70\%)$  nicht ausgeschlossen werden kann. Eine  $\text{ScvO}_2 >90\%$  ist mit einer erhöhten Letalität assoziiert, was eine reduzierte Sauerstoffutilisation nahelegt. Wird dieser Zustand nicht rechtzeitig behoben, kommt es zu einer dauerhaften Einschränkung der Organfunktion und folglich zum Organversagen. Daraus kommt der zeitgerechten Detektion mikrozirkulatorischer Störungen große Bedeutung zu.

Das Überleben septischer Patienten ist mit dem Ausmaß der Perfusionseinschränkung und mit der Reduktion der Kapillardichte assoziiert. Patienten, bei denen die Therapie innerhalb der ersten 24 Stunden nach Diagnose zu einer Verbesserung der gestörten Mikrozirkulation führt, haben eine deutlich höhere Chance zu überleben als Patienten, bei denen die Störung persistiert [4].

#### Diagnostik

##### Grundlagen

Bereits in den 1960er Jahren wurden erste Verfahren zur Einschätzung des funktionellen Status der Mikrozirkulation eingesetzt. Joly und Weil [10] beobachteten, dass die Änderung der Temperatur der Großzehe bei Patienten mit Kreislaufversagen prognostischen Wert besitzt. Bedeutsamer sind jedoch Rückschlüsse auf die Mikrozirkulation auf Basis von Parametern, die den metabolischen Status des Gewebes widerspiegeln.

**Wesentliche Größen zur Beurteilung des metabolischen Status der Gewebe und damit indirekt auch der Mikrozirkulation sind die regelmäßig bestimmten Laborparameter  $\text{ScvO}_2$ , Base Excess (BE) und die Laktat-Konzentration im Plasma.**

Obwohl diese Werte immer nur eine globale Einschätzung ermöglichen und von vielen Variablen abhängen, haben vor allem die Laktat-Bestimmung und hier die Laktat-Clearance hohen prognostischen Wert.

### Laktat-Bestimmung, Laktat-Clearance und zentralvenöse Sauerstoffsättigung

**Die Bestimmung der Laktat-Konzentration und die Laktat-Clearance können zur Diagnose- und Therapieoptimierung genutzt werden. Dabei wird als Laktat-Clearance der Abfall des initial gemessenen Wertes über einen definierten Zeitraum – üblicherweise sechs Stunden – bezeichnet.**

In einer prospektiven, multizentrischen Studie aus den Niederlanden untersuchten Jansen et al. [11], ob bei kritisch kranken Patienten eine frühe Therapie mit dem Ziel, das primär erhöhte Laktat zu senken, die Letalität reduzieren kann. Es wurden 348 Patienten mit einer Laktat-Konzentration von mehr als 3 mmol/l eingeschlossen und entsprechend den aktuellen Vorgaben der „Surviving Sepsis Campaign“ behandelt. Im Beobachtungszeitraum von acht Stunden nach Randomisierung unterschied sich die Therapie in beiden Kollektiven lediglich dadurch, dass in der Behandlungsgruppe die Laktat-Werte alle zwei Stunden gemessen wurden und den behandelnden Ärzten bekannt waren. Behandlungsziel war die Reduktion des Laktats um 20% alle zwei Stunden. Obwohl der Untersuchungszeitraum mit acht Stunden nur kurz war und die Laktat-Werte in den ersten 72 Stunden in beiden Gruppen vergleichbar waren, lag die risikoadjustierte Letalität in der Behandlungsgruppe signifikant geringer. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass es sinnvoll ist, sich schon initial intensiv um schwerkrank Patienten zu kümmern und die Messung des Laktats und damit verbundene Bemühungen, eine Laktat-Clearance zu erreichen, potentiell nützlich sind.

In einer weiteren prospektiven multizentrischen Studie überprüften Jones et

al. [12], ob eine frühe Laktat-Clearance oder die  $\text{ScvO}_2$  als Therapieziele der initialen Sepsistherapie mit einem verbesserten Überleben von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock assoziiert sind. Bei 150 Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock wurde direkt bei Aufnahme und nach sechs Stunden die Laktat-Konzentration bestimmt. Eine erfolgreiche Laktat-Clearance wurde definiert als 10%ige Reduktion der Laktat-Konzentration von der Aufnahme bis zur sechsten Stunde danach. In der zweiten Gruppe, ebenfalls mit 150 Patienten, war eine  $\text{ScvO}_2 > 70\%$  als therapeutisches Ziel definiert. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht bzgl. Demographie oder Erkrankungsschwere. In der  $\text{ScvO}_2$ -Gruppe verstarben 34 Patienten (23%), in der Laktat-Clearance-Gruppe 25 Patienten (17%). Damit wurde der vorab definierte Unterschied von 10%, der eine signifikante Inferiorität belegt hätte, verfehlt – was jedoch an der vergleichsweise niedrigen Patientenzahl liegen kann. Dennoch scheint eine frühzeitige Laktat-Clearance ein Parameter zu sein, der mit der Wiederherstellung bzw. Verbesserung der Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung im septischen Schock und mit der Prognose des Patienten korreliert, so dass sich die frühzeitige Laktat-Clearance als Therapieziel für septische Patienten zu eignen scheint.

**Bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock scheint die frühzeitige Laktat-Clearance ein Parameter zu sein, der mit der Wiederherstellung bzw. Verbesserung der Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung sowie der Prognose des Patienten korreliert.**

### Weitere Verfahren

Als Verfahren zur loko-regionalen Bestimmung des Sauerstoff- und Kohlenstoffpartialdrucks ( $\text{pO}_2$ ,  $\text{pCO}_2$ ) wurde in den 1990er Jahren vor allem die gästrale Tonometrie genutzt – durch Bestimmung des  $\text{pCO}_2$  im Gastrointestinaltrakt sollten Störungen der Mikrozirkulation frühzeitig detektiert werden. Die Me-

thode wird wegen ihrer Invasivität und mangelnder Daten zu ihrem Nutzen kaum noch angewendet.

Neben diesen indirekten Methoden zur Beurteilung der Mikrozirkulation ist auch eine direkte Visualisierung möglich. Allerdings ist die sog. **Kapillarmikroskopie** am Menschen nur begrenzt anwendbar, da üblicherweise ein Farbstoff zur besseren Gefäßdarstellung appliziert werden muss und nur wenige Gewebe (z.B. der Nagelfalz) untersucht werden können.

Folgende Verfahren verdienen wegen ihrer klinischen Nutzbarkeit besondere Beachtung: die Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) und das Orthogonal Polarization Spectral Imaging (OPS) bzw. dessen Nachfolger, das Sidestream Darkfield Imaging (SDF).

Die **NIRS** ist ein nicht-invasives benutzerfreundliches Verfahren zur bettseitigen Erfassung der Oxygenierung eines Gewebeareals in Echtzeit.

- Als untersuchtes Gewebe bietet sich die Thenarmuskulatur an. Die klinische Relevanz der so ermittelten  $\text{StO}_2$  (der Sauerstoffsättigung im Thenar) konnten Leone et al. [13] an einem Kollektiv von Patienten im septischen Schock zeigen – Patienten, die im Verlauf der Erkrankung verstarben, hatten eine deutlich geringere  $\text{StO}_2$  als überlebende Patienten. Der  $\text{StO}_2$ -Wert korrelierte gut mit dem Laktat-Spiegel im Plasma, jedoch nicht mit der  $\text{SpO}_2$  der Pulsoxymetrie.
- Aussagekräftiger als der absolute Wert ist ein Test zur mikrovaskulären Reaktivität. Dazu wird mit einer Blutdruckmanschette ein leicht übersystolischer Druck appliziert, unter dem die  $\text{StO}_2$  aufgrund des Perfusionsdefizits deutlich sinkt. Nach Ablassen des Drucks steigt die  $\text{StO}_2$  wieder an; die Steilheit des Anstiegs korreliert mit dem Ausmaß der mikrovaskulären Dysfunktion. Auch dieser Parameter besitzt prognostischen Wert, da er bei Überlebenden eines septischen Schocks – im Gegensatz zu später Versterbenden – innerhalb von 24 Stunden eine signifikante Verbesserung zeigt [14].

**Tabelle 1**

Experimentell und klinisch genutzte Verfahren zur Beurteilung der Mikrozirkulation.

Verfahren	Messprinzip	Messort	Parameter
O <sub>2</sub> -Partialdruck	Elektrochemische Messung (mittel Clark-Elektrode) oder Fluoreszenzmessung	Alle Gewebe (Tissue)	tpO <sub>2</sub> [mm Hg]
Kapnometrie	Elektrochemische Messung (Clark-Elektrode) oder Fluoreszenzmessung	Sublinguale oder gastrale Mukosa	pslCO <sub>2</sub> ; pgCO <sub>2</sub> [mm Hg]
Laserdoppler-Flowmetrie	Emmisionsmessung der Reflektion der pefundierten Gefäße eines Gewebeareals	Alle Gewebe	Perfusion Units [PU]
Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS)	Absorption von nahinfrarotem Licht in Abhängigkeit vom Verhältnis von oxygeniertem zum Gesamt-Hämoglobin	Thenarmuskulatur	StO <sub>2</sub> [%]
Orthogonal Polarization Spectral Imaging (OPS) Sidestream Darkfield Imaging (SDF)	Licht in der Wellenlänge von Hämoglobin visualisiert die Erythrozyten Stroboskopisches LED-Licht	Alle Schleimhäute	Capillary density; microvascular blood flow index; Durchmesser der Gefäße; exakte Messung der Fließgeschwindigkeit

Die **OPS-Technik** basiert auf dem Prinzip, dass Hämoglobin (Hb) bei einer bestimmten Wellenlänge Licht absorbiert. Hierzu sendet das Gerät polarisiertes Licht mit einer Wellenlänge von 548 nm aus. Dieses Licht wird von allen Gewebeschichten reflektiert und lediglich von Hb absorbiert. Mit Hilfe spezieller Filter entsteht ein Bild, welches das reflektierte Licht ignoriert und nur Erythrozyten zur Darstellung kommen lässt.

Die **SDF-Technik** ist eine Weiterentwicklung der OPS-Technik; die Darstellung

gelingt hier noch klarer und mit größerer Schärfe [15]. Ein LED-Ring sendet stroboskopisches Licht der Wellenlänge 530 nm aus; diese entspricht dem isobestischen Punkt von Hb (der Wellenlänge, bei der sich die Lichtabsorption im Verlauf einer Reaktion nicht ändert) – damit ist die Beobachtung unabhängig vom Oxygenierungsstatus. Es entsteht ein im Durchmesser ca. 500 µm großer Ausschnitt mit klarer Darstellung der Mikrozirkulation in Echtzeit – damit kann brettseitig sofort ein visueller Eindruck der Geschwindigkeit und Dichte der

Erythrozyten im kapillaren Netzwerk gewonnen werden (Abb. 2). Darüber hinaus können Videosequenzen zur semiquantitativen Bestimmung spezieller Parameter aufgezeichnet werden. Im Jahr 2007 wurde ein Konsens gefunden, wie die entstandenen Filme am besten auszuwerten sind, so dass die Ergebnisse verschiedener Forschergruppen zukünftig vergleichbar sind [16]. Mit Hilfe der SDF-Technik wurde gezeigt, dass schon in den ersten sechs Stunden einer Sepsis mikrovaskuläre Veränderungen auftreten – die Perfusion der Gefäße <20 µm ist bereits zu diesem frühen Zeitpunkt signifikant reduziert, und auch die Heterogenität der Perfusion ist deutlicher ausgeprägt [17].

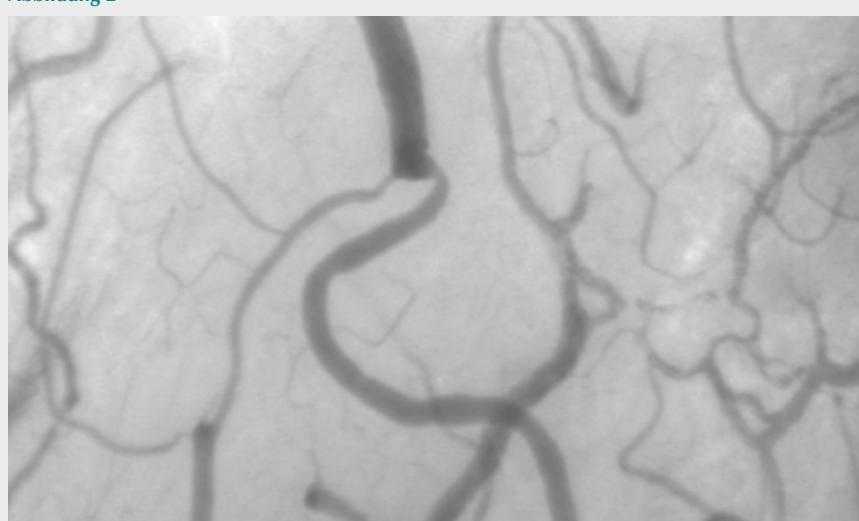
In Tabelle 1 sind die experimentell und klinisch genutzten Verfahren zur Beurteilung der Mikrozirkulation zusammenfassend dargestellt.

## Therapie

Es gibt eine Vielzahl von Ansätzen zur Sicherung der Mikrozirkulation im Rahmen von Schockzuständen.

**Die einfachste Möglichkeit zum Ausgleich der relativen Hypovolämie im septischen Schock ist der Ersatz von intravasalem Volumen.**

Durch die bessere Füllung der Gefäße kommt es zu einer erhöhten Vorlast des

**Abbildung 2**

Darstellung der sublingualen Schleimhaut eines gesunden Probanden mittels einer Sidestream-Darkfield-Kamera.

Herzen und damit zu einer Steigerung des HZV. Dies hat eine Verbesserung der Perfusion von Organen zufolge [18]. Obwohl die Frage des besten Volumenersatzmittels weiter kontrovers diskutiert wird, ist vor allem die frühzeitige Gabe entscheidend [19].

**Vasopressoren können die Mikrozirkulation durch Erhöhung des arteriellen Mitteldrucks (mean arterial pressure; MAP) und eine damit verbundene Rekrutierung von Gefäßen nur teilweise verbessern. Eine Erhöhung des MAP über den physiologischen Wert der Autoregulation der meisten Organe von 65 mm Hg ist jedoch nicht sinnvoll.**

Dubin et al. [20] konnten zeigen, dass eine Erhöhung des MAP auf 75 oder 85 mm Hg mit Hilfe von Noradrenalin nicht zur Verbesserung der Mikrozirkulation führt, sondern im Gegenteil mit einer Verringerung der Kapillardichte einhergeht.

Positive Effekte von Dobutamin auf die Mikrozirkulation sind vielfach belegt, wobei die Mikrozirkulation der Leber und des Splanchnikusgebiets besonders profitiert [21]. Im Vergleich zum ausschließlichen Einsatz von Noradrenalin wiesen Patienten, die Noradrenalin plus Dobutamin erhielten, eine deutlich verbesserte Perfusion auf. Die positiven Effekte sind unabhängig von der globalen Hämodynamik. Obwohl Dobutamin vorwiegend  $\beta_1$ -mimetisch wirkt, wird vermutet, dass der Effekt hauptsächlich durch Konstriktion der Arteriolen zu stande kommt.

Da im Rahmen einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks die körpereigene Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) durch Endothel und Erythrozyten – und damit die Vasodilatation – gestört ist, wäre auch die exogene Gabe von Glyceroltrinitrat grundsätzlich eine Option zur Verbesserung der Mikrozirkulation. Erste Hinweise gaben Spronk et al. [22] mit einer Studie an acht Patienten im septischen Schock. Sie berichteten sowohl über eine signifi-

fikante mikrozirkulatorische Verbesserung in der OPS-Darstellung als auch über eine klinische Verbesserung, wenn die Patienten eine geringe Dosis von Glyceroltrinitrat erhielten. In einer randomisierten, placebo-kontrollierten Studie an 70 Patienten mit schwerer Sepsis [23] konnte dieser Effekt jedoch nicht nachvollzogen werden; es fand sich keine signifikante Verbesserung der Mikrozirkulation. Erschwerend kam hinzu, dass in der Glyceroltrinitrat-Gruppe die Mortalität – wenn auch nicht signifikant – erhöht war. Es ist inzwischen bekannt, dass die Gabe dieser Substanz die Freisetzung von radikalen Sauerstoffspezies in Mitochondrien induziert [24] – die folgende Zellapoptose wäre eine mögliche Ursache für ein schlechteres Ergebnis dieser Patienten.

Der Calcium-Sensitizer Levosimendan, der klinisch vorwiegend zur Behandlung des kardiogenen Schocks eingesetzt wird, steigert in erster Linie die kardiale Auswurflistung und führt darüber hinaus – über die Öffnung ATP-abhängiger Kalium-Kanäle – zur Vasodilatation. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass Levosimendan im septischen Schock die Gewebeoxygenierung erhöht [25]. In einem klinischen Ansatz über 24 Stunden wurde mittels Levosimendan eine verbesserte Perfusion kleiner und mittlerer Gefäße nachgewiesen [26]; zudem wurde die Heterogenität des Fluxes zwischen den Gefäßen vermindert, und es kam nicht zu einem vermehrten Noradrenalin-Bedarf.

## Zusammenfassung

**Zusammenfassend muss gefolgert werden, dass viele der beschriebenen Untersuchungsmethoden und Behandlungsansätze noch experimentellen Charakter tragen.**

Lediglich die Nahinfrarot-Spektroskopie hat aufgrund der einfachen Handhabung und kontinuierlichen Messung bislang Einzug in den klinischen Alltag gefunden. Ebenso benutzen einige Zentren

die OPS/SDF-Technik zur diskontinuierlichen Darstellung der sublingualen Schleimhaut bzw. von Stomata. Obwohl erste Daten für beide Verfahren belegen, dass sie den Status des Organs Mikrozirkulation gut beschreiben können, fehlen große Studien zum Einfluss der beobachteten Perfusionsstörungen auf das Überleben der Patienten. Zum Beispiel für das OPS/SDF-System werden in Kürze Daten aus der sog. microSOAP-Studie ([www.microcirculationstudies.org](http://www.microcirculationstudies.org)) vorliegen. Ausgehend von solchen Daten müssen dann Strategien zur Verbesserung der Mikrozirkulation erarbeitet werden.

**Nach derzeitigem Wissenstand ist festzuhalten, dass mikrovaskuläre Surrogatparameter wie die ScvO<sub>2</sub> und das Laktat bzw. die Laktat-Clearance einen wichtigen Beitrag zur Quantifizierung der mikrovaskulären Funktionsstörung und deren Therapie leisten können.**

## Literatur

- Freelander SO, Lenhart CH: Clinical observations on the capillary circulation. Arch Intern Med 1922;29:12-32
- 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
- Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL, et al: Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. Ann Emerg Med 2007;49:88-98
- Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL: Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. Crit Care Med 2004;32:1825-31
- Ospina-Tascón GA, Cordioli RL, Vincent J: What type of monitoring has been shown to improve outcomes in acutely ill patients? Intensive Care Med 2008;34:800-820
- Weil MH, Shubin H: Proposed reclassification of shock states with special reference to distributive defects. Adv Exp Med Biol 1971;23:13-23

## 24. Symposium Intensivmedizin + Intensivpflege Bremen

19. bis 21. Februar 2014

Mittwoch, 19. Februar 2014, 11.15 – 13.15 Uhr, Raum 4 A  
Messe und Congress Centrum Bürgerweide, Bremen



Lunchsymposium der Astellas Pharma GmbH

### Wichtige Aspekte bei nosokomialen Infektionen

**Vorsitz:** Prof. Dr. med. Reinier Mutters, Marburg

#### Programm

- 11.15 Uhr Prävention nosokomialer Infektionen**  
Prof. Dr. med. Reinier Mutters
- 11.45 Uhr Biofilme – ein Problem, das nicht unterschätzt werden sollte**  
Dr. med. Georg Langebartels, Köln
- 12.15 Uhr Pilzprophylaxe in der Intensivmedizin**  
PD Dr. med. Sirak Petros, Leipzig
- 12.40 Uhr Management von *Clostridium difficile*-Infektionen bei Hochrisiko-Patienten**  
Dr. med. Joao Carlos Correia, Leipzig
- 13.05 Uhr Zusammenfassung**  
Prof. Dr. med. Reinier Mutters

7. Ince C: The microcirculation is the motor of sepsis. Crit Care 2005;9 Suppl 4:S13-S19
8. Balestra GM, Legrand M, Ince C: Microcirculation and mitochondria in sepsis: Getting out of breath. Curr Opin Anaesthesiol 2009;22:184-90
9. Pope JV, Jones AE, Gaieski DF, Arnold RC, Trzeciak S, Shapiro NI;Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators: Multicenter study of central venous oxygen saturation (ScvO<sub>2</sub>) as a predictor of mortality in patients with sepsis. Ann Emerg Med 2010;55:40-46
10. Joly HR, Weil MH: Temperature of the great toe as an indication of the severity of shock. Circulation 1969;39:131-8
11. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleeswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, et al: Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: A multicenter, open-label, randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:752-761
12. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA;Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators: Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: A randomized clinical trial. JAMA 2010;303:739-746
13. Leone M, Blidi S, Antonini F, Meyssignac B, Bordon S, Garcin F, et al: Oxygen tissue saturation is lower in non-survivors than in survivors after early resuscitation of septic shock. Anesthesiology 2009;111:366-371
14. Creteur J, Carollo T, Soldati G, Buchele G, De Backer D, Vincent JL: The prognostic value of muscle StO<sub>2</sub> in septic patients. Intensive Care Med 2007;33:1549-1556
15. Goedhart PT, Khalilzada M, Bezemer R, Merza J, Ince C: Sidestream Dark Field (SDF) imaging: A novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. Opt Express 2007;15:15101-15114
16. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, Goedhart P, Büchele G, Ospina-Tascon G, et al: How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. Critical Care 2007;11:R101
17. Spanos A, Jhanji S, Vivian-Smith A, Harris T, Pearse RM: Early microvascular changes in sepsis and severe sepsis. Shock 2010;33:387-391
18. Pottecher J, Deruddre S, Teboul JL, Georger JF, Laplace C, Benhamou D, et al: Both passive leg raising and intravascular volume expansion improve sublingual microcirculatory perfusion in severe sepsis and septic shock patients. Intensive Care Med 2010;36:1867-1874
19. Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, Donadello K, Büchele G, Simion D, et al: Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. Intensive Care Med 2010;36:949-955
20. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Pálizas F Jr, Murias G, Moseinco MC, et al: Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: A prospective study. Crit Care 2009;13:R92
21. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Koch M, Verdant C, et al: The effects of dobutamin on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. Crit Care Med 2006;34:403-408

22. Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, Mathura KR, Oudemans-van Straaten HM, Zandstra DF: Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet* 2002;360:1395-1396
23. Boerma EC, Koopmans M, Konijn A, Kaiferova K, Bakker AJ, van Roon EN, et al: Effects of nitroglycerin on sublingual microcirculatory blood flow in patients with severe sepsis/septic shock after a strict resuscitation protocol: A double-blind randomized placebo controlled trial. *Crit Care Med* 2010;38:93-100
24. Gori T, Daiber A, Di Stolfo G, Sicuro S, Dragoni S, Lisi M, et al: Nitroglycerine causes mitochondrial reactive oxygen species production: in vitro mechanistic insights. *Can J Cardiol* 2007;23:990-992
25. Fries M, Ince C, Rossaint R, Bleilevens C, Bickenbach J, Rex S, et al: Levosimendan but not norepinephrine improves microvascular oxygenation during experimental septic shock. *Crit Care Med* 2008;36:1886-1891
26. Morelli A, Donati A, Ertmer C, Rehberg S, Lange M, Orechchioni A, et al: Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock: A randomized controlled study. *Crit Care* 2010;14:R232.

### Korrespondenzadresse

**Priv.-Doz. Dr. med.  
Michael Fries**



Klinik für Anästhesiologie  
Universitätsklinikum Aachen  
Pauwelsstraße 30  
52074 Aachen, Deutschland  
Tel.: 0241 80-35063  
Fax: 0241 80-380444  
E-Mail: mfries@ukaachen.de



## Anästhesie-Ausweis der DGAI

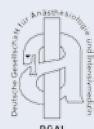
Der **Anästhesie-Ausweis der DGAI** ist zum Preis von € 0,41 zzgl. MwSt. für DGAI-Mitglieder (€ 0,52 zzgl. MwSt. für Nicht-Mitglieder) mit nachstehendem Bestellschein erhältlich über

**Aktiv Druck & Verlag GmbH · An der Lohwiese 36 · D-97500 Ebelsbach · Fax: 09522 943567**



**Europäische Vereinigung der  
Fachärzte (UEMS)**  
**Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie  
und Intensivmedizin (DGAI)**

### Anästhesie-Ausweis



**Union Européenne des Médecins  
Spécialistes (UEMS)**

**German Society of Anaesthesiology  
and Intensive Care Medicine (DGAI)**

### Anaesthesia Problem Card

#### DGAI Geschäftsstelle:

Roritzerstraße 27, D-90419 Nürnberg  
Tel.: +49 (0)911 933780  
Fax: +49 (0)911 3938195  
E-Mail: dgai@dgai-ev.de

#### Bestellschein

Hiermit bestelle ich \_\_\_\_\_ Stück des Anästhesieausweises der DGAI.

**DGAI-Mitglied**  ja  nein

Name: \_\_\_\_\_

Anschrift: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Datum, Unterschrift

#### Preisliste - Konditionen

Stückpreis: € 0,41 zzgl. MwSt. (€ 0,52 für Nicht-Mitglieder)

Mindestauftragswert: 40 Exemplare

Ab einer Abnahme von 100 Stück wird ein Preinsnachlass von 10 % gewährt.

Die Preise verstehen sich zzgl. Versandkosten.