

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III des
Universitätsklinikums Halle/Saale
Direktor: Prof. Dr. med. K. Werdan

**Untersuchung zur Mikrozirkulation mit OPS – Gefäßmikroskopie bei
Patienten im kardiogenen Schock**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)
der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt

von

Roland Jean Wimmer

Geboren am 21.01.1978 in Münster

Betreuer: Prof. Dr. med. M. Buerke

Weitere Gutachter:

Prof.Dr. med. Silber (Halle/S.)

Prof.Dr. med. Hake (Mainz)

Eröffnung des Promotionsverfahrens am 15.03.2011

Verteidigung am 16.12.2011

Für Ulrike und Albert

Meinen Eltern

Der kardiogene Schock stellt abgesehen vom plötzlichen Herztod die schwerste Komplikation bei akutem Myokardinfarkt dar. Die Letalität der betroffenen Patienten liegt über 50%. Neben einer eingeschränkten Pumpfunktion des Herzens und einer so entstehenden Hypoxie der peripheren Organe rückte in den letzten Jahren zunehmend die Bedeutung der im Verlauf hinzukommenden inflammatorischen Komponente in den Mittelpunkt der Diskussion. Eine systemische Inflammation (SIRS) trägt durch Ausschüttung inflammatorischer Mediatoren und durch Kompromittierung der Mikrozirkulation wesentlich zur Entstehung eines Multiorganversagens (MODS) bei. Wie beim septischen Schock, bei welchem eine reduzierte Mikroperfusion in Zusammenhang mit dem Auftreten des MODS gut beschrieben ist, stellt auch bei kardiogenem Schock das MODS häufig die Endstrecke zum Tod dar. Dies macht die Beobachtung und Messung der Mikrozirkulation beim kardiogenem Schock und seinen verschiedenen Therapiekonzepten bedeutsam. Die OPS-Gefäßmikroskopie (Orthogonal Polarized Spectral Imaging) bietet die Möglichkeit, nicht-invasiv an der Mundschleimhaut die Mikrozirkulation sichtbar zu machen und verschiedene Parameter mittels Computeranalyse der aufgenommenen Bildsequenzen zu messen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde zwischen April 2005 und Mai 2006 nach einer Validierungsphase an 10 gesunden jungen Probanden an 20 Patienten im kardiogenen Schock die Mikrozirkulation mit OPS über die ersten 3 Tage hinweg verfolgt: nach Ankunft auf der Intensivstation, sowie 24 und 48 Stunden nach Aufnahme. Neben einer weitgehenden Erholung der initial stark kompromittierten mikrozirkulatorischen Parameter innerhalb dieser ersten 48 Stunden konnten nach der Gabe von Levosimendan Zunahmen von Fluss, Flussgeschwindigkeit und Gefäßdurchmessern in der Mikrozirkulation gesehen werden. Sowohl der individuelle Vergleich vor und nach 24-stündiger Levosimendaninfusion wie auch die Betrachtung der Patientenkollektive mit und ohne Levosimendantherapie zeigten signifikant bessere Parameter in der Mikrozirkulation durch Levosimendan. Effekte der intraaortalen Gegenpulsation (IABP) auf die Mikrozirkulation konnten hingegen nicht verzeichnet werden. Patienten, welche in den 48 Stunden nach Schock verstorben sind, zeigten früh eine dramatische Verschlechterung der Mikrozirkulation gegenüber den Überlebenden. Bei Hypothermie zeigte sich ebenfalls eine deutlich kompromittierte Situation: hier waren Flussgeschwindigkeiten und mittlere Flüsse in der terminalen Strombahn signifikant reduziert. Diese Daten bestätigen die zentrale Rolle der Mikrozirkulation und die Bedeutung ihrer Messung für therapeutische Beeinflussung und Prognose bei kardiogenem Schock.

Abkürzungsverzeichnis	V
1. Einleitung	1
1.1 Allgemeine Einführung	1
1.2. Pathophysiologisch- anatomische Grundlagen.....	1
1.2.1. Gliederung des menschlichen Gefäßsystems.....	1
1.2.2. Grundlagen der Strömungslehre	2
1.2.3. Strömungslehre: Besonderheiten der terminalen Strombahn	4
1.2.4. Verteilung des Herzzeitvolumens im Organismus.....	5
1.2.5. Ischämie und Reperfusion.....	6
1.2.6. Leukozytenaktivierung bei Ischämie und Reperfusion.....	7
1.3. Akute Herzinsuffizienz und kardiogener Schock.....	10
1.3.1. Definition und Ursachen	10
1.3.2. Monitoring und Diagnostik.....	11
1.3.3. Therapeutische Optionen	13
1.4. Untersuchungsmethoden der Mikrozirkulation	15
1.4.1. Laser-Doppler und intravitale Mikroskopie	15
1.4.2. Orthogonal polarized spectral imaging (OPS) und Sidestream Darkfield imaging (SDF)	16
1.4.3. Wichtige Einsatzgebiete von OPS/SDF	18
1.4.4. Einsatz von OPS/SDF in der Kardiologie und Intensivmedizin	18
2. Fragestellung und Zielsetzung	20
3. Material und Methoden.....	22
3.1. OPS - Gefäßmikroskop und Aufnahmetechnik	22
3.2. Auswertung der Bildsequenzen	23
3.3.1. Probanden.....	27
3.3.2. Versuchsablauf.....	27
3.4. Klinische Untersuchung bei kardiogenem Schock	28
3.4.1. Studienablauf	28
3.4.2. Ein- und Ausschlusskriterien	29
3.5. Statistik	30
4. Ergebnisse	31
4.1. Validierung.....	31
4.1.1. Blutdruck und Herzfrequenz im Verlauf.....	31
4.1.2. Herzfrequenz und Blutdruck: zirkadianer Rhythmus und Interobservervariabilität	31

4.1.3.	Mikrozirkulationsparameter der Mundschleimhaut im Versuchsverlauf ..	32
4.1.4.	Mikrozirkulationsparameter der Mundschleimhaut: zirkadianer Rhythmus und Interobservervariabilität.....	35
4.2.	Mikrozirkulation bei Patienten im kardiogenen Schock.....	38
4.2.1.	Patientendaten: Demographie, Medikation, Laborwerte.....	38
4.2.2.	Katecholaminbedarf und hämodynamischer Verlauf	40
4.2.3.	Studienpatienten: Mikrozirkulation im 3-Tagesverlauf	40
4.2.4.	Mikrozirkulation kritisch Kranker und gesunder Probanden im Vergleich	42
4.2.5.	Levosimendan und Katecholamine: Effekte in der Mikrozirkulation.....	43
4.2.6.	Einfluss der Körpertemperatur	45
4.2.7.	Einfluss der IAPB auf die Mikrozirkulation.....	47
4.2.8.	Mikrozirkulation präterminaler Patienten	49
5.	Diskussion.....	52
5.1.	Überblick.....	52
5.2.	Beurteilung der Ergebnisse	54
5.2.1.	Mikrozirkulation gesunder Probanden.....	54
5.2.2.	Klinische Untersuchung der Mikrozirkulation	56
5.2.3.	Bedeutung für die Klinik	64
5.3.	Limitationen und Methodenkritik.....	65
5.4.	Zusammenfassung	67
6.	Literaturverzeichnis	69
7.	Thesen.....	75
8.	Lebenslauf	77
9.	Danksagung.....	79

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
C3a	aktiviertes C3-Protein
C3b	Komplementfaktor 3b
C5a	aktiviertes C5-Protein
Ca ⁺⁺	Kalzium
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CBV	Cell Blood Velocity
CCD	Charged Coupled Device
CD	Cluster of Differentiation
CI	Cardiac Index (engl. für Herzindex oder HI)
CO	Cardiac Output (=HZV)
CPO	Cardiac Power Output
CRI	Conventional Reflectance Imaging
CRP	C-reaktives Protein
EKG	Elektrokardiogramm
ELAM-1	Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule-1
ESL-1	E-Selectin ligand-1
Fa.	Firma
FCD	Functional Capillary Density (funktionelle Kapillardichte)
FVD	Functional Vessel Density (funktionelle Gefäßdichte)
HI	Herzindex (oder CI von engl. Cardiac Index)
HZV	Herzeitvolumen(=Cardiac Output oder CO)
i.v.	intravenös
IABP	intraaortale Ballongegenpulsation
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
Ig	Immunglobulin
Inc.	Incorporated
ITS	Intensivstation
K ⁺	Kalium
KHK	koronare Herzkrankheit
LAM-1	leucocyte adhesion molecule-1
LECAM	leucocyte-endothelial adhesion molecule
LED	Light Emitting Diode
LFA-1	Leucocyte Function-associated Antigen-1
LTB ₄	Leukotrien B ₄
Mac-1	CD 11b/CD18
MAP	Mean Arterial Pressure(engl. für mittlerer Blutdruck)
Mean	englisch für Mittelwert
mod.	Modifiziert
MODS	Multi - Organ - Dysfunction- Syndrome
MOV	Multiorganversagen
NaCl	Natriumchlorid
Nitro	Nitroglycerin
NO	Stickoxid
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt (Non-ST-elevation myocardial infarction)
OPS	Orthogonal Polarized Spectral Imaging
PAF	Platelet Activating Factor

PAK	pulmonalarterieller Katheter
PC	Personal Computer
PCI	perkutane Koronarintervention
PCWP	Pulmonal Capillary Wedge Pressure (=PWP)
PECAM	Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output
PMN	Polymorphkernige Neutrophile
PSGL	P-Selectin Glycoprotein Ligand
PTCA	perkutane, transluminale Koronarangioplastie
PWP	Pulmonal Wedge Pressure
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SDF	Sidestream Darkfield Imaging
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
STEMI	ST-Hebungsinfarkt (ST-elevation myocardial infarction)
SvO ₂	gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
SVR	Systemic Vascular Resistance
Tab.	Tabelle
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
U1/2	Untersucher1/2
V.	Vena
VCAM	Vascular Adhesion Molecule
ZVD	zentralvenöser Druck

1. Einleitung

1.1 Allgemeine Einführung

Der kardiogene Schock hat eine hohe Letalität, welche häufig nicht nur auf eine periphere Hypoxie durch kardiale Pumpschwäche, sondern auch auf eine inflammatorische Komponente mit beeinträchtigter Mikrozirkulation und Multiorganversagen zurückgeht. Bei septischem Schock ist dies ähnlich, hier sind Einschränkungen der Mikrozirkulation mit der Orthogonal Polarized Spectral Imaging-Gefäßmikroskopie (OPS) gut beschrieben.

In dieser Arbeit steht die Betrachtung der Mikrozirkulation in der Mundschleimhaut bei Patienten im kardiogenen Schock mit OPS im Mittelpunkt. Die OPS-Gefäßmikroskopie ist eine Methode zur Beobachtung der Mikrozirkulation, die seit Ende der 90er Jahre in verschiedenen Disziplinen der Medizin zum Einsatz kommt. Von Schleimhäuten, meist von der Mundschleimhaut und allen anderen Körperstellen aus, an denen Blutgefäße oberflächlich verlaufen, lassen sich mit dieser Technik kleine Gefäße und Kapillaren bis ca 100 µm Durchmesser abbilden und am Computer auswerten.

1.2. Pathophysiologisch- anatomische Grundlagen

1.2.1. Gliederung des menschlichen Gefäßsystems

Anatomisch werden die Gefäße des Menschen unterteilt in zum Herzen führende Venen und vom Herzen ausgehende Arterien. Diese werden ihrer Größe und ihrem Aufbau nach weiterhin differenziert.

Man spricht von Arterien, wenn ihr Durchmesser größer als 100 µm ist und von Arteriolen, wenn der Durchmesser kleiner ist.

Der Endabschnitt der Arteriolen wird als *Metarteriole* oder *präkapillärer Spinkter* bezeichnet, da hier über Veränderungen der Lumenweite die Perfusion des Kapillarbetts reguliert wird. Die Kapillaren mit ihrer Innenweite von 5 - 10 µm sind die kleinsten Blutgefäße. Sie sind als Netzwerk organisiert, dem so genannten *Kapillarbett*. Ihre Wand besteht lediglich aus Endothelzellen und einer Basallamina. Der spezielle Aufbau dieses Kapillarbetts ist charakteristisch für ein bestimmtes Gewebe. Allgemeine Merkmale lassen sich jedoch festhalten (Abb.1).

Direktverbindungen zwischen Arteriolen und Venolen sind den Metarteriolen nachgeschaltet und führen ständig Blut. Sie werden als „Hauptweg“ bezeichnet. Diese Durchgangskanäle sind wie Kapillaren aufgebaut, besitzen jedoch einen etwas größeren Durchmesser. Von den Hauptwegen zweigen die untereinander multipel

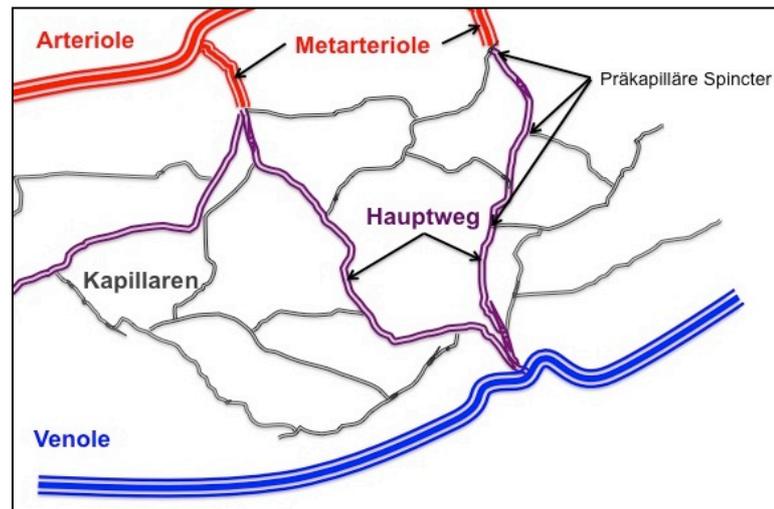


Abbildung 1: Schematische Darstellung der terminalen Strombahn. Mod. nach [Geneser, 1990]

anastomosierten Kapillaren ab, wodurch ein Kapillarnetz entsteht. Die Perfusion des Hauptweges wird durch die Metarteriolen gesteuert, welche an seinem Ursprung liegen, aber auch durch die präkapillären Spincteren vor den einzelnen Kapillarabgängen [Copenhaver *et al.*, 1978; Geneser, 1990].

Von den Hauptwegen zu unterscheiden sind die arteriovenösen Anastomosen (AVA). Diese Spezialstrukturen der terminalen Strombahn kommen beim Menschen im Wesentlichen in den Akren vor. Sie sind eine nichtkapilläre, also wandstarke Direktverbindung zwischen Arteriole und Venole und spielen in der Temperaturregulation des Organismus eine Rolle [Golenhofen, 2000].

Im venösen Teil unterscheidet man postkapilläre Venolen zwischen 8 μm und 30 μm Durchmesser, die sich in Sammelvenolen mit 30 μm -50 μm Durchmesser fortsetzen. Abgrenzend zu den Venen folgen die muskulären Venolen mit etwa 50 μm -100 μm Kaliberstärke.

1.2.2. Grundlagen der Strömungslehre

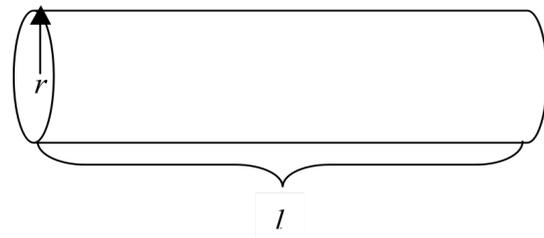
Flüssigkeiten werden nach ihren physikalischen Eigenschaften unterteilt. Die ideale Flüssigkeit lässt keinerlei Reibungskräfte entstehen, und damit auch keine Viskosität. Fließt eine solche Flüssigkeit durch ein Rohr, lässt sich aufgrund fehlender Reibung keine Druckdifferenz zwischen zwei Punkten des durchflossenen Rohres feststellen. Dies ist freilich ein fiktives Denkmodell. Man stellt der idealen die reale Flüssigkeit gegenüber, deren Fluss in einem Rohr aufgrund ihrer Viskosität immer einen Strömungswiderstand erfährt. Der Strömungswiderstand R bei realen Flüssigkeiten wird wie folgt definiert:

$$R = \frac{8 \cdot \eta \cdot l}{\pi \cdot r^4}$$

R = Strömungswiderstand
 r = Radius des Rohres
 l = Länge des Rohrabschnitts
 η = Viskosität
 i = Stromstärke
 Δp = Druckdifferenz über dem betrachteten Rohrabschnitt

Mit dem Strömungswiderstand R und der auftretenden Druckdifferenz Δp lässt sich die Stromstärke i berechnen. Dieser Zusammenhang wird als Hagen-Poiseuille'sches Gesetz bezeichnet:

$$i = \frac{1}{R} \cdot \Delta p = \frac{\pi \cdot r^4}{8 \cdot \eta \cdot l} \cdot \Delta p$$



Hieraus ergibt sich ein linearer Zusammenhang zwischen i und Δp . Der Rohrradius besitzt einen außerordentlichen Stellenwert, er geht in der 4. Potenz in das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz ein. Die Regulation der Perfusion einzelner Organe kann daher über eine einfache Kaliberänderung der zuführenden Gefäße sehr wirkungsvoll erfolgen.

Reale Flüssigkeiten werden in Newton'sche und Nicht-Newton'sche Flüssigkeiten eingeteilt. Das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz gilt für Newton'sche Flüssigkeiten. Bei Nicht-Newton'schen Flüssigkeiten wie z.B. Blut besteht kein linearer Zusammenhang zwischen der Stromstärke und dem Druckgradienten. Bei derartigen Flüssigkeiten ist die Viskosität η und damit auch der Strömungswiderstand R vom Druck abhängig. Bei Blut wird mit zunehmendem Druck der Strömungswiderstand geringer [Trautwein *et al.*, 1987].

Die innere Reibung realer Flüssigkeiten bedingt auch das Geschwindigkeitsprofil der Strömung in Blutgefäßen. Man unterscheidet hier zwischen laminarem Fluss, der fast überall im Blutkreislauf vorliegt, und turbulentem Fließverhalten.

Bei laminarer Strömung bewegen sich alle Flüssigkeitsteilchen geradlinig, und die Geschwindigkeit ist von der Gefäßwand zur Lumenmitte hin ansteigend. Dies führt zu einem parabelförmigen Geschwindigkeitsprofil (Abb.2). Bei turbulentem Fluss führt eine Verwirbelung des Zentralstromes zu einem in Lumenmitte abgeflachten

Geschwindigkeitsprofil. Der Strömungswiderstand ist hierbei deutlich höher als bei laminarem Fluss.

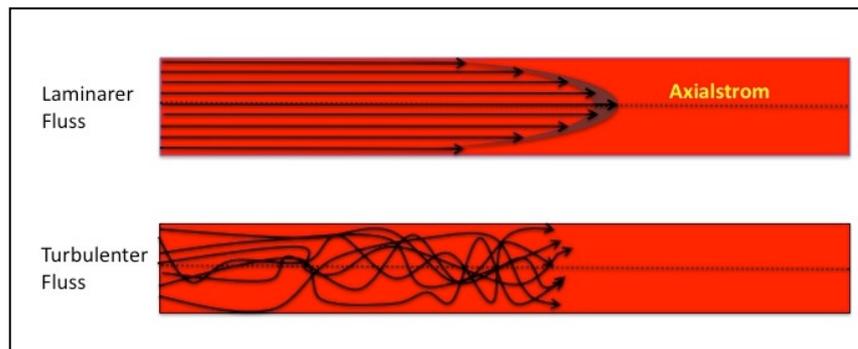


Abbildung 2: laminares und turbulentes Fließverhalten.
Mod. nach [Busse, 1997].

1.2.3. Strömungslehre: Besonderheiten der terminalen Strombahn

Mit abnehmendem Gefäßdurchmesser sind einige Besonderheiten im Fließverhalten des Blutes zu beachten.

Ab einem Gefäßkaliber von 200 μm und weniger beobachtet man eine Konzentrierung der Erythrozyten im Zentralstrom, die durch so genannte Axialmigration zustande kommt. Die Erythrozyten schwimmen dabei schnell im Zentralstrom, während das Plasma in den Randschichten deutlich langsamer ist. Treten rechtwinklige Gefäßabzweigungen auf, so wird im Verhältnis mehr Plasma als Erythrozyten in das abgehende Gefäß fließen. Dieses Phänomen wird auch als „plasma skimming“ bezeichnet. Im Tierversuch wurde durch dieses Phänomen eine reduzierte funktionelle Kapillardichte (FCD) gesehen. Hierbei ist zu bedenken, dass zur Bestimmung der FCD nur die Kapillaren gezählt werden, die auch Erythrozyten enthalten [Kim *et al.*, 2006]. Kommt der Gefäßdurchmesser dem Erythrozytendurchmesser nahe oder unterschreitet er diesen, verformen sich die im Normalfall sehr flexiblen Erythrozyten, sie nehmen eine Strömungsform an.

Hat ein Erythrozyt einen Durchmesser von 7 μm -8 μm , kann er durch die Flexibilität seiner Membran Kapillaren von 4 μm ohne Probleme passieren [Petrides, 1998]. Die Verformung, die er dabei erfährt, ist niemals statisch. Vielmehr sind verschiedenste Formänderungen, Abrollbewegungen usw. möglich, der Zellinhalt wird auf diese Weise ständig durchmischt. Dies fördert den Stoffaustausch zwischen Zelle und Umgebung.

Der Nicht-Newton'sche Charakter des Blutes (s. o.) macht sich besonders in kleinen Blutgefäßen bemerkbar.

Mit abnehmendem Gefäßdurchmesser sinkt die Viskosität des Blutes, bis sie im Bereich der Kapillaren etwa auf dem Niveau des Plasmas liegt. Diese Viskositätsabnahme, die auch als Fahraeus - Lindqvist - Effekt bezeichnet wird [Pries *et al.*, 1992], geht zum einen auf die Konzentrierung durch Axialmigration zurück (plasma skimming, s. o.), wodurch der Hämatokrit in kleineren Gefäßen abnimmt. Zum anderen scheint auch die Membranflexibilität der Erythrozyten nicht statisch zu sein und sich unter verschiedenen Einflüssen zu verändern [Lowe, 1987]. Ist eine Flexibilitätsabnahme der Zellmembran – z.B. altersbedingt – über ein bestimmtes Maß vorhanden, wird der entsprechende Erythrozyt in der Milz herausgefiltert und abgebaut. Die Strömungsgeschwindigkeit ist neben dem Gefäßdurchmesser ebenfalls eine Stellgröße für die vorherrschende Viskosität. Bei konstantem Gefäßdurchmesser nimmt die Viskosität des Blutes mit steigender Geschwindigkeit ab, sie kann wiederum bei Verlangsamung der Strömung sehr stark ansteigen. Letzteres geht auf eine geldrollenförmige Aggregation der Erythrozyten untereinander zurück, die bei geringerer Fließgeschwindigkeit wahrscheinlicher wird.

In der terminalen Strombahn ist schnell fließendes Blut ausgesprochen dünnflüssig, wird aber bei langsamer Strömung zu einer zähen Suspension. Es wird also eine gute Perfusion in der Mikrozirkulation durch diese, zur Viskositätsabnahme führenden Mechanismen, überhaupt erst möglich. Allerdings tritt bei verlangsamtem Fluss ein Perfusionsstopp in der Mikrozirkulation umso wahrscheinlicher auf, je prekärer die Durchblutung der betroffenen Kapillaren ist [Cortinovis *et al.*, 2006].

1.2.4. Verteilung des Herzzeitvolumens im Organismus

Das Herzzeitvolumen (HZV) beträgt in Ruhe durchschnittlich etwa 5 Liter/Minute und wird in bestimmten Anteilen auf die diversen Organe des Organismus verteilt. Diese Verteilung ist sehr variabel und von verschiedenen Faktoren abhängig.

So wird z.B. ein circadianer Charakter bestimmter Organkreisläufe beschrieben, es besteht eine Abhängigkeit u.a. vom Wachheitszustand. Im Wesentlichen hängt die Verteilung des HZV aber von körperlicher Belastung und Temperatur ab. Die stärksten Umverteilungen finden bei körperlicher Aktivität statt. Das HZV steigt an, je nach Trainingszustand und Größe des Betroffenen erreicht es etwa 15-20 l/min bei einem gesunden jungen Mann, bei trainierten Ausdauersportlern sind auch höhere Werte möglich. Der größte Anteil dieser Zunahme wird vom Skelettmuskel in Anspruch genommen, sein relativer Anteil am HZV verfünffacht sich etwa. Dies bedeutet, dass etwa 15% vom HZV in Ruhe in den Skelettmuskel geleitet werden, bei Belastung steigt der Wert bis auf 75% an. Die koronare Perfusion nimmt zu, ihr Anteil verändert sich

aber nicht nennenswert, während die Durchblutung der Verdauungsorgane wie auch der Haut zurückgehen.

Bei thermischer Belastung steigt das HZV auf ca. 8l/min an, in Extremfällen ist auch eine Verdopplung auf 10l/min möglich. Dieses zusätzliche Volumen geht vornehmlich in die Haut als Organ der Thermoregulation. Verdauungsorgane und Skelettmuskulatur sind bei Wärmebelastung gegenüber dem Ruhezustand schlechter perfundiert [Golenhofen, 2000]. Eine kombinierte Belastung, d.h. körperliche Höchstleistung bei großer Hitze, kann daher zum körperlichen Einbruch führen [Gonzalez-Alonso *et al.*, 2008].

Welchen Stellenwert in diesem Zusammenhang die Mundschleimhaut einnimmt, ist nicht ausreichend untersucht. Aus den in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnissen sowie aufgrund der anatomischen Nähe zur Lippe kann man annehmen, dass sich die Vasomotorik der Mundschleimhaut im vestibulum oris ähnlich verhält, wie die der Haut. Gezielt untersucht wurde dieser Zusammenhang bisher nicht.

Im Gegensatz zu Haut, Herz, Skelettmuskel und Verdauungsorganen, die einen relativ variablen Anteil des HZV beanspruchen, sind andere Organe - in besonderem Maße gilt dies für Niere und Gehirn - konstanter perfundiert.

1.2.5. Ischämie und Reperfusion

Die pathophysiologischen Auswirkungen der Reperfusion eines Gefäßes nach stattgefundenener Ischämie sind in der Vergangenheit besonders am Herzen ausführlich untersucht worden. Im Folgenden wird daher vornehmlich darauf Bezug genommen.

Verschließt man ein Koronargefäß, führt dies zum akuten Myokardinfarkt, es entsteht eine Nekrose. Das Ausmaß dieser Nekrose hängt zum einen vom Versorgungsterritorium des Gefäßes ab, zum anderen von der Dauer der stattgehabten Ischämie [Reimer *et al.*, 1977]. Dieses Ergebnis der Arbeitsgruppe um Reimer ist ein wichtiger Grund, weshalb bei der Therapie von akuten Myokardinfarkten die frühe Wiedereröffnung des okkludierten Gefäßes im Mittelpunkt steht. Es führt aber nicht nur die Ischämie per se, sondern auch die Reperfusion zum Zellschaden und ggf. zur gestörten Organfunktion. Erste Hinweise darauf fanden Hearse und seine Mitarbeiter Ende der 70er Jahre [Hearse, 1977]. Es kommt bei der Eröffnung eines Koronargefäßes zu Phänomenen auf makroskopischer und mikroskopischer Ebene. Makroskopisch sind hierbei z.B. zu nennen: Arrhythmien, z.B. Kammerflimmern nach Thrombolyse [Solimene *et al.*, 1988] oder Bypasschirurgie [Lockerman *et al.*, 1987] sowie nachlassende myokardiale Kontraktilität nach kurzen ischämischen Perioden zwischen 5 und 20 Minuten ohne dauerhaften Zellschaden [Braunwald and Kloner, 1982]; Kloner teilte 1993 den Reperfusionsschaden in mehrere Typen auf (Tab. 1).

Tabelle 1: Typen des Reperfusionsschadens. Mod. nach [Kloner, 1993]

Myokardiales Stunning	Postischämische, ventrikuläre Dysfunktion vitaler Myozyten ohne dauerhaften Zellschaden;
Ventrikuläre Arrhythmien	Kammerflimmern und ventrikuläre Tachykardien, welche während der Reperusionsphase stattfinden. Mögliche Ursache für den plötzlichen Herztod.
Vaskulärer Reperfusionsschaden	Nach einer kurzen Phase der Hyperämie kommt es zur eingeschränkten Koronarflussreserve. Dieses Phänomen wird als „no reflow“ bezeichnet.
Letaler Reperfusionsschaden	Die durch die Ischämie vorgeschädigten Zellen gehen durch die Reperfusion zugrunde.

Die hinter diesen makroskopischen Phänomenen stehende, mikroskopisch-zellbiologische Ebene ist in der Vergangenheit Mittelpunkt vieler Untersuchungen gewesen.

So sah Schaper 1982 im Biopsiematerial nach aortokoronaren Bypassoperationen geschwollene Mitochondrien und andere Zellschäden [Schaper *et al.*, 1982]. Um diese zellulären Schädigungen zu erklären, lassen sich Ergebnisse von Arbeiten anführen, die direkt oder indirekt ein Ansteigen freier Radikale während der Reperfusion nahe legen: in Patientenstudien wurde ein Ansteigen der Lipidperoxidationsprodukte direkt festgestellt und als Hintergrund einer durch Sauerstoffradikale vermittelten Membranschädigung interpretiert [Roberts *et al.*, 1990]. Ein weiterer Hinweis auf eine solche Lipidperoxidation der Zellmembran bei Reperfusion sind die durch De Scherder 1991 gemessenen erhöhten Malondialdehydkonzentrationen im peripheren Blut [De Scheerder *et al.*, 1991]. Bei Bypass-Operationen wurden im arteriellen und koronarvenösen Blut Konzentrationsunterschiede des reduzierten und des oxidierten Gluthations gesehen. Bei verlängerter Ischämiezeit stieg bei den Patienten von Ferrari während der Reperusionsphase das oxidierte Gluthation an. Zwischen der freigesetzten Menge an oxidiertem Gluthation und der kardialen Pumpfunktion wurde eine indirekte Proportionalität festgestellt [Ferrari *et al.*, 1991].

Ein wichtiges Agens des Reperfusionsschadens sind also freie Radikale. Viele Arbeiten konnten zeigen, dass eine Reduktion ihrer Konzentration durch Radikalfänger den Reperfusionsschaden deutlich geringer ausfallen ließ [Jolly *et al.*, 1984; Akizuki *et al.*, 1985; Tosaki *et al.*, 1990]. Radikale können in vielerlei Zellen produziert werden, so z.B. in aktivierten Leukozyten, aber auch in Myozyten und Endothelzellen. Sie sind hochreaktiv und durch ihre lipidoxydierende Wirkung an Biomembranen zytotoxisch.

1.2.6. Leukozytenaktivierung bei Ischämie und Reperfusion.

Polymorphkernige Leukozyten (PMN) spielen eine wichtige Rolle im Rahmen der myokardialen Schädigung bei Infarkt und Reperfusion. Romson konnte an einem

Hundemodell zeigen, dass bei künstlicher Neutropenie die Myokardnekrose nach Ischämie und Reperfusion deutlich geringer ausfiel [Romson *et al.*, 1983].

Im Rahmen der physiologischen, inflammatorischen Antwort auf bakterielle oder ischämische Noxen werden PMNs durch chemotaktische Mediatoren aus dem peripheren Blut zum Ort der die Entzündung auslösenden Läsion geleitet. Zu den chemotaktischen Faktoren gehören Fragmente des Komplementsystems (z.B. C5a und C3a) wie auch Faktoren der Arachidonsäurekaskade, z.B. Leukotrien B₄ [Pichler and Peter, 2001]. Auch Superoxidanionen können auf Neutrophile chemotaktisch wirken [McCord, 1987]. Die Arbeitsgruppe um Buerke konnte am Tiermodell zeigen, dass durch die Blockade des Komplementsystems der myokardiale Schaden nach Ischämie durch reduzierte Aktivierung und Chemotaxis von Leukozyten geringer ausfällt [Buerke *et al.*, 1998].

Der Weg des PMN vom Blut ins Gewebe wird durch verschiedene Adhäsionsmoleküle vermittelt. Er läuft in wesentlichen Etappen ab: Rolling, Adhäsion, Diapedese und Infiltration (Abb.3). Jeder dieser Abschnitte ist durch eine entsprechende Gruppe dieser Adhäsionsproteine bestimmt [Humphries and Newham, 1998]. Der aktivierte PMN kommt durch die Wirkung der Selektine erstmals mit dem vaskulären Endothel in Kontakt und rollt an ihm entlang [Hogg, 1992], [Ley *et al.*, 1991]. Dadurch bremst sich die Bewegung des PMN ab, aufgrund der geringen Bindungskräfte wird er aber immer wieder durch den Blutstrom weitergetrieben. Erst durch die nun ins Spiel kommende, weiteren Familie von Adhäsionsmolekülen, den Integrinen und den Ig - ähnlichen Adhäsionsmolekülen, kommt eine feste Adhäsion zustande [Lawrence and Springer, 1991]. Von Integrinen und den Ig - ähnlichen Adhäsionsmolekülen ist im weiteren Verlauf auch die Diapedese, also die Extravasation des PMN aus dem Gefäßbett abhängig. Die PMN haften nun fester am Endothel und verlassen schließlich das Gefäß, indem sie zwischen angrenzenden Endothelzellen die Gefäßwand durchqueren [Malik and Lo, 1996].

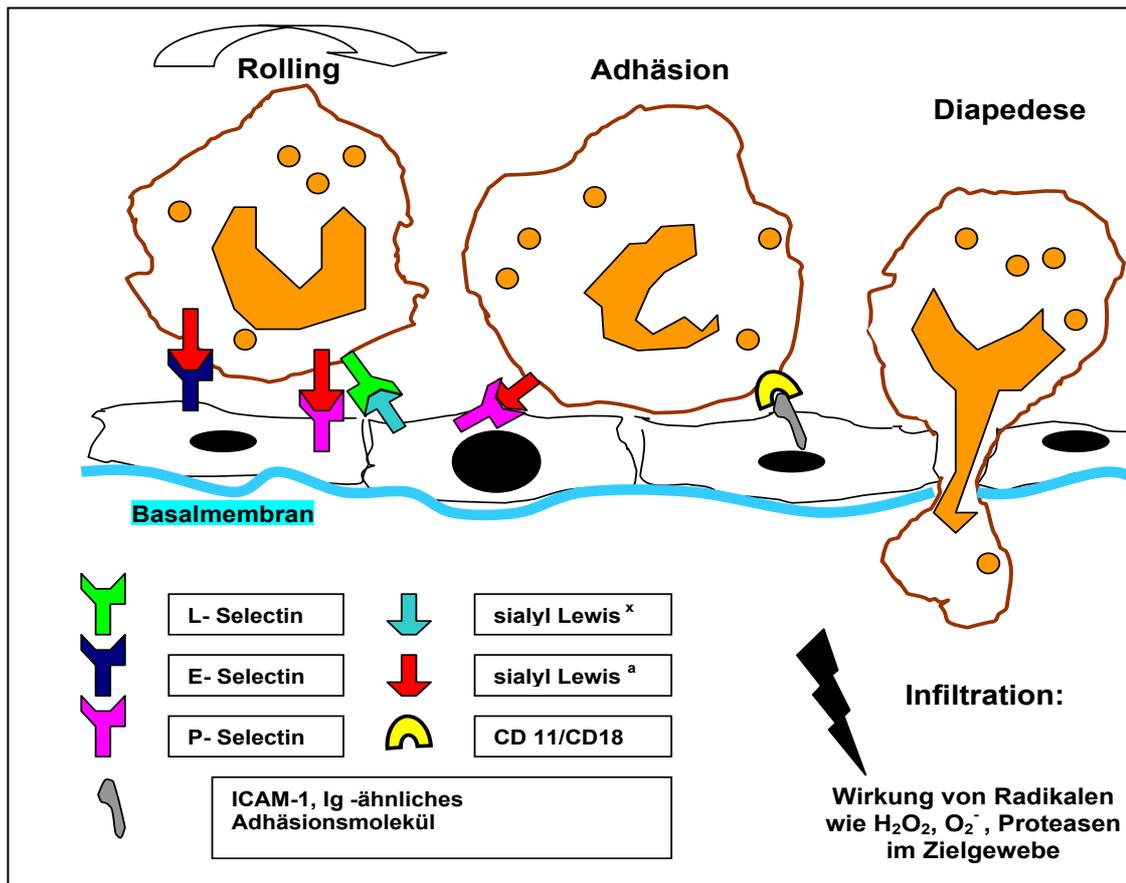


Abbildung 3: Endothel-Leukozyteninteraktion bei Migration der Leukozyten entlang dem chemotaktischen Gradienten. Schematische Darstellung einiger wichtiger Adhäsionsmoleküle und ihrer Funktion, mod. nach [Buerke, 1999].

Im Zielgewebe angekommen setzen die PMN diverse Substanzen frei. Hierzu sind proteolytische Enzyme und andere chemotaktisch aktive Substanzen zu zählen, wie verschiedene Zytokine und Leukotriene. Weiterhin sind Hypochlorsäure, plättchenaktivierender Faktor (PAF) und Sauerstoffradikale zu nennen. Die hochreaktiven Superoxidradikale können in höheren Konzentrationen von der Superoxiddismutase im Gewebe nicht mehr ausreichend inaktiviert werden, wodurch es zu Zellschädigungen kommt [Buerke, 1999].

Auch auf mikrozirkulatorischer Ebene spielen durch Ischämie und Reperfusion aktivierte Leukozyten eine Rolle beim entstehenden Gewebeschaden. Die Aggregation von Neutrophilen kann durch die obstruierende Wirkung in der terminalen Strombahn eine Zunahme der myokardialen Schädigung erzeugen [Jacob, 1981]. Kloner erklärt damit das oben bereits angesprochene no-reflow-Phänomen [Kloner *et al.*, 1974].

1.2.7. Endotheliale Dysfunktion

Das Endothel trennt das Blut von den potentiell thrombogenen Substanzen außerhalb des Gefäßbetts. Es stellt eine selektive Schranke dar und koordiniert Blutfluss und Aktivität der zirkulierenden Zellen (PMN, Thrombozyten). Durch die Synthese vasoaktiver Substanzen wie Stickoxid, Prostazyklin, Thromboxan und Endothelin wird der Gefäßtonus reguliert. Wird das Endothel auf toxischem, immunologischem, chemischem oder mechanischem Weg geschädigt, entwickelt sich eine inflammatorische und fibroproliferative Reaktion. Sie ist nach der „response-to-injury“-Hypothese die Grundlage für die Entstehung von Arteriosklerose.

Verrier und Morgan konnten zeigen, dass die klassischen Risikofaktoren bei KHK-Patienten, z.B. Rauchen, Hypertonus oder Diabetes mellitus eine endotheliale Dysfunktion zur Folge haben [Verrier and Morgan, 1998]. So ist z.B. die flussgesteuerte Vasodilatation, ein guter Parameter zur Evaluation der Endothelfunktion, bei Patienten mit Arteriosklerose gestört [Kuhn *et al.*, 1991]. Bei diesen Patienten verliert das Endothel u.a. seine Fähigkeit mit der Synthese von NO eine Vasodilatation sowie adäquate Thrombozytenaggregationshemmung zu erreichen [Quyyumi *et al.*, 1995]. Eine Thrombozytenaggregation wie hohe Gefäßwiderstände durch ausbleibende Vasodilatation sind Konsequenzen der erniedrigten NO-Spiegel. Zum anderen ist das vasokonstriktorische Agens Endothelin deutlich erhöht [Wenzel *et al.*, 1996], welches der Vasodilatation weiterhin entgegenwirkt. Die endotheliale Dysfunktion ist also mit Vasokonstriktion und einer Erhöhung des peripheren Widerstandes verbunden und damit auch mit erhöhtem Blutdruck. Der Zusammenhang zwischen endothelialer Dysfunktion und kardiovaskulärem Risiko bei klinisch gesunden Männern konnte 1997 von der Arbeitsgruppe um Ridker gezeigt werden [Ridker *et al.*, 1997].

1.3. Akute Herzinsuffizienz und kardiogener Schock

1.3.1. Definition und Ursachen

Man spricht von einer Herzinsuffizienz, wenn das Herz „...trotz ausreichenden Blutangebotes und Füllungsdrucks den Organismus in Ruhe oder während der Belastung nicht mehr genügend mit Blut versorgt...“ [Hauf *et al.*, 2004]. Die Herzinsuffizienz an sich ist die mögliche Konsequenz zahlreicher Erkrankungen, wie z.B. koronare Herzkrankheit (KHK), arterielle Hypertonie, Herzklappendefekte, Alkoholabusus oder viraler Infektionen [Cowie *et al.*, 1997].

Als kardiogener Schock wird ein Pumpversagen des Herzens bezeichnet, wenn bestimmte Kriterien erfüllt sind [Hochmann *et al.*, 1999]:

- arterieller Hypotonus unter 90 mmHg systolisch, der länger als 30 Minuten anhält oder die Notwendigkeit kreislaufstabilisierender Maßnahmen um einen systolischen Blutdruck von mindestens 90 mmHg zu erreichen.
- Anzeichen einer insuffizienten Organdurchblutung
- Herzindex $\leq 2,2$ l/min/m²
- Pulmonaler Wedgedruck (PWP) ≥ 15 mmHg

Tabelle 2: Ursachen für kardiales Kreislaufversagen. Modifiziert nach [Link and Böhm, 2004]

Ursachen für kardiales und peripheres Kreislaufversagen	
Myokardiales Pumpversagen	akuter Myokardinfarkt Kardiomyopathie (ischämische, dilatative, hypertrophe, restriktive), Myocarditis
Mechanische Dysfunktion	Akute oder chronische Mitralinsuffizienz/-stenose Akute oder chronische Aorteninsuffizienz/-stenose Ventrikelsptumdefekt
Extrakardiale Obstruktion	Perikardtamponade Lungenembolie
Sonstige Ursachen	- Pharmakotoxizität (u.a. Ca-Antagonisten, Neuroleptika, Antrazykline,...)

Die häufigste Ursache des kardiogenen Schocks ist der akute Myokardinfarkt, welcher immer mit erheblichem Verlust an Myokardmasse verbunden ist [Link and Böhm, 2004]. Einen Überblick über die Ursachen für kardiales Kreislaufversagen gibt Tab. 2.

1.3.2. Monitoring und Diagnostik

Diagnostisch steht zunächst die klinische Symptomatik im Mittelpunkt. Hier fallen beim Schockpatienten neben blasser, kaltschweißiger Haut eine verlängerte Rekapillarierungszeit und Zyanose auf, außerdem sind alle Symptome möglich, die auf eine Minderperfusion diverser Organe zurückzuführen sind. Agitiertheit und Verwirrtheit als Zeichen der zerebralen Mangeldurchblutung sind hier genauso zu nennen, wie die Oligurie oder Anurie als Ausdruck einer ischämischen Niere. Ebenfalls häufig ist ein dritter Herzton.

Nicht nur zur Abschätzung der Hämodynamik, sondern vielmehr auch zur Evaluation des Pumpverhaltens und mit der Möglichkeit, Störungen zu lokalisieren, ist die transthorakale wie auch transösophageale Echokardiographie beim Patienten im kardiogenen Schock angezeigt [Hoffmann, 2004]. Sie hat als nichtinvasive Methode

mit hoher Aussagekraft einen zentralen Stellenwert, ist aber wesentlich von der Erfahrung und Kompetenz des Untersuchers abhängig.

Die Kenntnis hämodynamischer Parameter des Patienten im kardiogenen Schock ist wichtig, um die Schwere des Schocks abzuschätzen sowie Volumen, Katecholamine und andere vasoaktive Substanzen gezielt einsetzen zu können.

Neben verschiedenen Methoden, welche die Analyse der arteriellen Druckkurve nutzen (sog. Pulskonturanalyse), z.B. das Vigileo[®]-Gerät der Firma Edwards oder das PiCCO[®]-Gerät der Fa. Pulsion, ist der pulmonalarterielle Katheter (PAK) nach Swan-Ganz seit den 70er Jahren eine etablierte Möglichkeit, die Hämodynamik zu messen [Swan *et al.*, 1970]. Die Patienten in der hier vorgestellten Arbeit waren mit PAK versorgt.

Über die Punktion einer großen Vene, meistens der Vena iugularis interna, wird über eine Schleuse ein mehrlumiger Katheter eingeführt, der mittels eines kleinen Ballons an seiner Spitze mit Hilfe des venösen Blutstromes eingeschwemmt wird. Über die V. cava superior, den rechten Vorhof und die rechte Herzkammer gelangt der Katheter in die pulmonalarterielle Strombahn. Die sich hier immer weiter verzweigenden Gefäße verhindern bald ein weiteres Vorschieben des Katheters, der Ballon verkeilt sich, er ist in der sog. „Wedge-Position“. Nach der Injektion einer bekannten Menge gekühlter Lösung (10ml NaCl) in den rechten Vorhof wird die Temperaturveränderung stromabwärts in der Pulmonalarterie gemessen und eine sog. Thermodilutionskurve aufgezeichnet. Durch Integration der Fläche unter dieser Kurve kann das Herzzeitvolumen bestimmt werden. Da das System gleichzeitig ZVD und Blutdruck erfasst und Körpergröße und Körpergewicht eingegeben werden, ist es in der Lage, weitere Parameter abzuleiten (Tab. 3). Gegenüber anderen hämodynamischen Monitorsystemen bietet der PAK den Vorteil, neben der zentralvenösen Sauerstoffsättigung den pulmonalen Wedge-Druck (PWP) bestimmen zu können. Bei aufgeblasenem Ballon misst der Katheter den Druck in einer Flüssigkeitssäule, die eine Kontinuität zum linken Vorhof hat, während der Diastole sogar zum linken Ventrikel. Somit ist der PWP ein Gradmesser für den Füllungsdruck des linken Herzens. Ein Rückstau in die Lunge bei Linksherzversagen ginge beispielsweise mit erhöhten PWP-Werten einher.

Tabelle 3: Hämodynamische Parameter mittels pulmonalarteriellen Katheter.
Mod. nach [Link and Böhm, 2004]

Parameter	Bemerkung
ZVD	zentraler Venendruck; Norm 8-10 mmHg
PAPm	Mittlerer pulmonalarterieller Druck; Norm 9-19 mmHg
PCWP	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (=Wedge Druck); Norm 4-12 mmHg
SvO ₂	Gemischtenvenöse Sauerstoffsättigung, wird in der Pulmonalarterie bestimmt; Norm >70%
HZV	Herzzeitvolumen (meist als Herzminutenvolumen angegeben); Norm etwa 5l/min;
SVR	Systemvaskulärer Widerstand; Norm=800-1200 dyn·s·cm ⁻⁵

Bei kritisch kranken Patienten wird die Anwendung eines PAK derzeit als nützlich für die Steuerung der Therapie angesehen, auch wenn keine Veränderung des klinischen Outcomes durch den PAK oder den Einsatz anderer hämodynamischer Monitoringsysteme in aktuellen Studien gesehen wurde und dies kontrovers diskutiert wird [Payen and Gayat, 2006].

1.3.3. Therapeutische Optionen

Da der kardiogene Schock unterschiedliche Ursachen haben kann, liegt es auf der Hand, dass die Therapieoptionen im Wesentlichen gegen die jeweilige Ursache gerichtet sind. Um den Rahmen dieser Arbeit nicht zu überschreiten, beschränkt sich diese Einführung daher auf die Therapie des kardiogenen Schocks durch das akute Koronarsyndrom (ACS), welcher in dieser Form Hauptdiagnose der eigenen Studienpatienten war.

Ein verschlossenes Koronargefäß bedarf einer möglichst raschen Wiedereröffnung, um die Ischämie zu beenden und die entstehende Nekrose möglichst klein zu halten. Die Arbeitsgruppe um Hochman konnte bei früh intervenierten Patienten im kardiogenen Schock eine geringere Mortalität nach 6 Monaten zeigen [Hochman *et al.*, 1999], als bei konservativ behandelten Patienten und demonstrierte bei weiteren Auswertungen ihrer SHOCK-Studie [Webb *et al.*, 2001] die therapeutische Überlegenheit der Revaskularisation mittels percutaner Koronarintervention (PCI) [Carnendran *et al.*, 2001; Babaev *et al.*, 2005]. Auch Patienten, die bereits bei Aufnahme im Krankenhaus im kardiogenen Schock sind und deren Prognose besonders schlecht ist, profitieren von einer PCI [Jeger *et al.*, 2006].

Gerade bei durch kardiogenen Schock komplizierten Myokardinfarkten ist die Thrombolyse als nichtinvasive Therapieoption zweite Wahl gegenüber der PCI. Ist kein Katheterlabor in Kürze erreichbar, ist sie eine Alternative. Wird die Thrombolyse 1-3

Std. nach Symptombeginn verabreicht, liegen die Wiedereröffnungsraten bei etwa 70-80% [Pasternak and Braunwald, 1995].

Die PCI stellt den derzeitigen Goldstandard der Reperfusion dar. Unter Durchleuchtung wird ein Ballonkatheter meist über die Arteria femoralis bis zur Stenose und durch sie hindurch vorgeschoben. Durch Aufblasen des Ballons wird die Stenose aufgedehnt. Um das Gefäß dauerhaft offenzuhalten, kann eine Gefäßstütze implantiert werden (sog. „stent“). Die unmittelbaren Erfolgsquoten liegen bei 87-97%, allerdings treten bei etwa einem Drittel der Patienten innerhalb eines Jahres Restenosen auf [Vogt and Neuhaus, 1999].

Stellt sich der Koronarbefund in der PCI als besonders schwer dar, handelt es sich z.B. um Hauptstammstenosen der linken Koronararterie, ist die Bypassoperation eine etablierte Therapie. Grundprinzip ist die Überbrückung der Koronarstenose durch ein venöses oder arterielles Ersatzgefäß. Je nach Ersatzgefäß werden bei Arteriengrafts 5-Jahres- Offenheitsraten um 90% [Acar *et al.*, 1998], bei Venengrafts von 75-80% erreicht [Fitzgibbon *et al.*, 1996].

Neben der Beseitigung der Ursache, hier also der Wiedereröffnung der verschlossenen Koronarien, darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die inflammatorische Komponente einen wesentlichen Anteil an der Entstehung eines Multiorgan-Dysfunktionssyndroms (MODS) und damit an der Mortalität des Schockpatienten hat. Eine optimale intensivmedizinische Versorgung im Sinne einer adäquaten Volumengabe und medikamentösen Therapie hat damit einen bedeutenden Stellenwert. Das kardiale Kreislaufversagen wird, je nach hämodynamischer Ausgangslage, meist mit Noradrenalin und Dobutamin behandelt. Hohe periphere Widerstände können durch den Einsatz von Nitroprussid -Natrium gesenkt werden. Der Einsatz von Katecholaminen ist meist nicht zu umgehen, sollte aber kritisch gesehen werden. Katecholamine wirken proinflammatorisch und erhöhen das Risiko eines MODS [Schwartz *et al.*, 2004]. Sie sollten daher so rasch als möglich ausgeschlichen werden.

Eine weitere Therapieoption bei katecholaminrefraktärem Schock ist der Einsatz von Levosimendan (SIMDAX®). Die Grundlage der kardialen Wirkung von Levosimendan [Hasenfuss *et al.*, 1998] liegt in der Interaktion zwischen Kalzium und Troponin C. Troponin C liegt in Abhängigkeit der Ca^{++} - Anlagerung in einem aktivierten bzw. inaktivierten Zustand vor. Levosimendan bindet nur an das aktivierte Troponin C-Molekül und stabilisiert dieses. Daraus resultiert eine Kontraktionskraftsteigerung, die weder auf die diastolische Ventrikelfunktion wirkt, noch einen erhöhten Sauerstoffverbrauch mit sich bringt. Im Gegensatz zu Katecholaminen wird keine Ca^{++} -Überlastung der Zelle begünstigt (hier erfolgt eine Aktivierung des cAMP- Systems mit

Freisetzung von Ca^{++} in die Zelle, das unter Energieaufwand wieder abtransportiert werden muss), woraus sich eine geringere Toxizität ergibt. Neben dem inotropen Effekt ist auch eine vasodilatatorische Wirkung bekannt. Diese wird über die ATP-sensitive K^+ -Kanäle in den peripheren Gefäßen vermittelt [Yildiz, 2007]. Leider konnte für Levosimendan gegenüber einer Therapie mit Dobutamin in der SURVIVE - Studie 2006 kein Überlebensvorteil gezeigt werden [Cleland *et al.*, 2006].

Mechanische Unterstützungssysteme sind eine weitere Möglichkeit, einen Patienten hämodynamisch zu stabilisieren. Im Bereich der internistischen Intensivmedizin ist die intraaortale Ballongegenpulsation (IABP) verbreitet. Zahlreiche weitere Systeme existieren, z.B. die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), das Impella[®]-System, oder die Lifebridge[®]. Die beiden zuletzt genannten sind vor allem im kardiochirurgischen Bereich im Einsatz und spielen hier eine untergeordnete Rolle.

Die IABP besteht aus einem Katheter, der über die A. femoralis in die Aorta descendens eingeführt wird. Ein Ballon an diesem Katheter wird korrekterweise zwischen Aortenbogen und dem Abgang der Nierenarterien positioniert. Durch EKG getriggerte Inflation während der Diastole und Deflation während der Systole wird zum einen die kardiale Nachlast gesenkt (sog. systolische Entlastung), zum anderen die Perfusion der Koronarien verbessert (sog. diastolische Augmentation) [Troost and Hillis, 2006]. Bei kardiogenem Schock kann ihr Einsatz nach den europäischen [Dickstein, 2008] und amerikanischen Leitlinien [Antman *et al.*, 2004] in Erwägung gezogen werden: in den europäischen Leitlinien findet man hierzu eine Empfehlung Klasse I bei einem Evidenzlevel c, in den nordamerikanischen Leitlinien eine Empfehlung Klasse I bei einem Evidenzlevel b. Eine reduzierte Mortalität ist durch die IABP bisher jedoch nicht gesehen worden [Barron *et al.*, 2001].

1.4. Untersuchungsmethoden der Mikrozirkulation

1.4.1. Laser-Doppler und intravitale Mikroskopie

Neben der für diese Arbeit angewandten OPS - Gefäßmikroskopie existieren auch andere Methoden zur Visualisierung der Mikrozirkulation. Sie sollen hier kurz vorgestellt werden.

Die Laser-Doppler-Fluxmetrie beruht auf dem Prinzip der Dopplerverschiebung von Laserlicht. Laserlicht ist streng monochromatisches Licht einer definierten Wellenlänge. Das ca. 1-1,5 mm in das Gewebe eingedrungene Laserlicht wird vom Gewebe reflektiert. Durch den Dopplereffekt und die Analyse des reflektierten Lichtspektrums (sog. Powerspektrum) kann der mittlere subkutane Blutfluss gemessen werden [Akyüz-Güler, 2003]. Die Methode findet u.a. in der Dermatologie Anwendung. Bei einer

Psoriasis beispielsweise ist die Perfusion der betroffenen Hautareale verändert [Braverman and Yen, 1977].

Die intravitale Mikroskopie zur Untersuchung der Mikrozirkulation ist vor allem im Rahmen von Tierversuchen verbreitet und hier der Goldstandard. Es wird z.B. eine Hautfalte des Versuchstieres in eine Vorrichtung eingespannt (z.B. die Rückenhaut des Hamsters) und die Lichtquelle auf der dem Mikroskop gegenüber liegenden Seite platziert. Auf diese Weise kann die Mikrozirkulation innerhalb der Hautfalte sichtbar gemacht und ausgewertet werden [Menger *et al.*, 2002]. Analog wird diese Technik auch am Omentum majus von Katzen angewendet [Intaglietta *et al.*, 1970]. Zahlreiche weitere Anwendungsmethoden existieren. Um beim Menschen die Mikrozirkulation zu visualisieren, war zunächst über lange Zeit die Kapillarmikroskopie am Nagelfalz die Methode der Wahl [Fagrell, 1986; Fagrell and Intaglietta, 1997]. Auch wenn sich z.B. bei febrilen Patienten ein reduzierter Blutfluss in der Endstrombahn am Nagelfalz zeigt [Weinberg *et al.*, 1991], so korreliert die dortige Mikrozirkulation insbesondere bei kritisch Kranken dennoch schlecht mit der des restlichen Körpers [Cerny *et al.*, 2007]. Die Methode hat sich in erster Linie in der Rheumatologie und Dermatologie zur frühen Erkennung von rheumatischen Erkrankungen wie z.B. der Sklerodermie etabliert. Hier sieht man früh typisch veränderte Gefäßmuster [Nagy and Czirjak, 2004].

1.4.2. Orthogonal polarized spectral imaging (OPS) und Sidestream Darkfield imaging (SDF)

Die OPS Gefäßmikroskopie stellt durch die Verwendung von polarisiertem, monochromatischem Licht und dem Einsatz der sog. „cross polarization“ eine Weiterentwicklung der herkömmlichen Bildgebung durch im Gewebe reflektiertes Licht, dem „conventional reflectance imaging“ (CRI), dar. Sie bietet dabei den Vorteil, die Kontrastverluste durch Streuung im Gewebe deutlich zu reduzieren. Das Funktionsprinzip ist in Abb. 4 dargestellt.

Monochromatisches Licht mit einer Wellenlänge $\lambda=548$ nm wird über einen ersten Polarisator und einen semitransparenten Spiegel in das zu beobachtende Gewebe eingestrahlt. Das zurückkommende Licht besteht aus reflektierten und gestreuten Anteilen. An Grenzflächen zwischen Bindegewebe und Gefäßen steht Reflexion mit Erhalt des polarisierten Charakters, im Gewebe selbst Streuung mit Verlust des polarisierten Charakters im Vordergrund. Trennt man nun durch den zweiten Polarisator beide Anteile, lassen sich Gefäße kontrastreich darstellen. Die verwendete Wellenlänge ($\lambda=548$ nm) liegt außerdem nahe am Absorptionsmaximum des Hämoglobins. Der Kontrast zwischen Gefäßen und ihrer Umgebung wird weiter maximiert, die Bilder werden durch einen CCD-Chip aufgezeichnet. Die Gefäße

werden durch ihren Inhalt sichtbar, nicht perfundierte Kapillaren bleiben weitgehend unsichtbar [Groner *et al.*, 1999]. Die aufgenommenen Bilder werden als kurze Filmclips auf einen PC übertragen und können mit Hilfe einer speziellen Software analysiert werden.

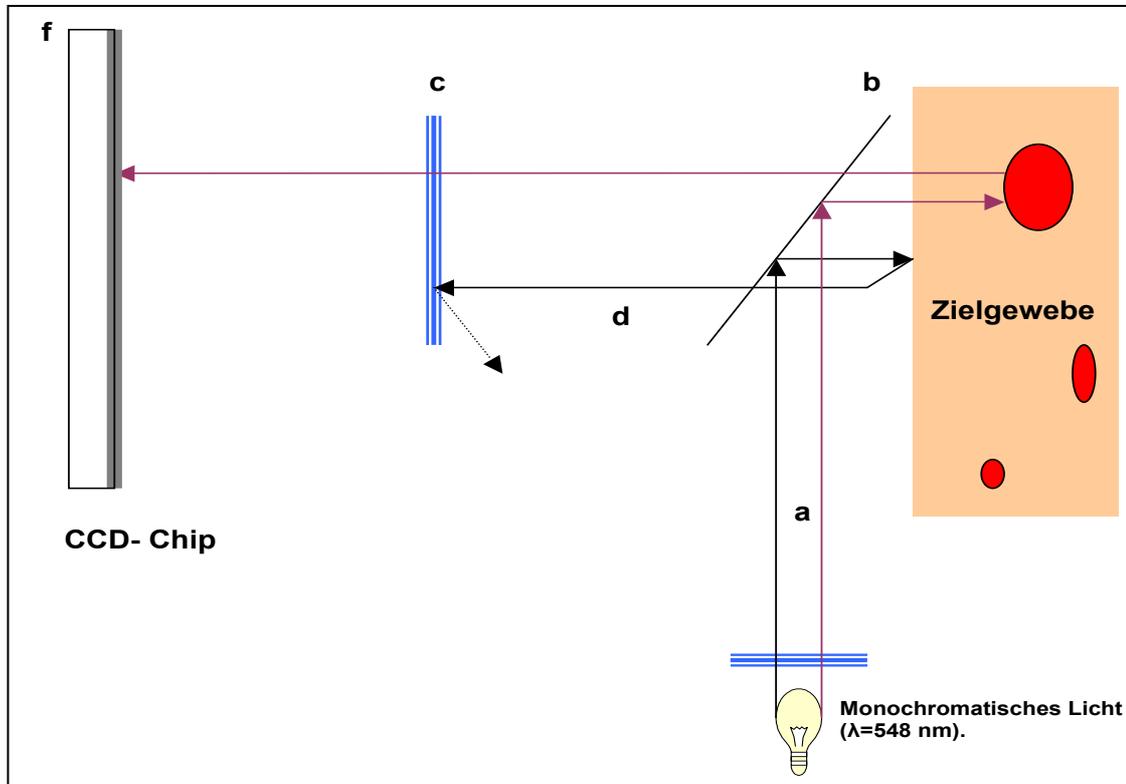


Abbildung 4: Prinzip der OPS – Gefäßmikroskopie: polarisiertes, monochromatisches Licht(a) wird über einen halbdurchlässigen Spiegel(b) in das Zielgewebe eingestrahlt. Das zurückkommende Licht besteht aus reflektierten und gestreuten Anteilen. An Grenzflächen zwischen Bindegewebe und Gefäßen steht Reflexion mit Erhalt des polarisierten Charakters, im Gewebe selbst Streuung mit Verlust der Polarisierung im Vordergrund. Trennt man nun durch den zweiten Polarisator beide Anteile, lassen sich Gefäße kontrastreich darstellen. Mod. nach [Groner *et al.*, 1999]

Eine Weiterentwicklung der OPS- Technologie stellt die Sidestream Darkfield Imaging–Gefäßmikroskopie(SDF) dar. Hier wird ebenfalls monochromatisches Licht verwendet. Durch eine ringförmige Anordnung grüner Leuchtdioden ($\lambda=530 \text{ nm}$) werden die Anteile des gestreuten Lichtes, die zurück zur Kamera gelangen, reduziert. Diese Technik ermöglicht hochkontrastreiche Bilder. Im Folgenden erfolgt wie bei der OPS Technik eine Auswertung mit einer speziellen Software am PC [Ince, 2005].

1.4.3. Wichtige Einsatzgebiete von OPS/SDF

Neben dem Einsatz an Patienten mit kardiogenem Schock oder Sepsis findet man die OPS bzw. SDF- Mikroskopie in vielen Bereichen der Medizin wieder. Ein paar wesentliche Anwendungen sollen hier herausgegriffen werden.

Die Wundheilung ist durch Beobachtung der Mikrozirkulation evaluierbar: bei Verbrennungswunden kann aufgrund des Flusses in den Mikrogefäßen die Qualität des Heilungsprozesses vorausgesagt werden [Milner, 2002]. Tiefe und oberflächliche Verbrennungen zeigen ein anderes Kapillarmuster [Milner *et al.*, 2005]. Auch die Überlebenswahrscheinlichkeit von chirurgischen Hautlappen korreliert im Tierversuch mit der gemessenen Mikrozirkulation [Olivier *et al.*, 2003]. In der Neonatologie konnte durch den Einsatz von OPS eine verbesserte Mikrozirkulation bei Frühgeborenen nach Bluttransfusion demonstriert werden [Genzel-Boroviczeny *et al.*, 2004]. Der Rückgang des Hämatokritwertes in den ersten Tagen nach der Geburt korreliert bei Neu- und Frühgeborenen mit den Fließgeschwindigkeiten in der kutanen Mikrozirkulation [Genzel-Boroviczeny *et al.*, 2002].

In der Leberchirurgie besteht die Möglichkeit, mit OPS die hepatische Mikrozirkulation intraoperativ zu evaluieren [Puhl *et al.*, 2003]. So fand man bei Lebertransplantationen einen Zusammenhang zwischen intraoperativen OPS-Messungen der hepatischen Mikrozirkulation und der späteren Organfunktion [Puhl *et al.*, 2004].

1.4.4. Einsatz von OPS/SDF in der Kardiologie und Intensivmedizin

Die orale Mikrozirkulation, wie man sie mit OPS oder SDF visualisieren kann, ist für den kritisch-kranken Patienten von großer Bedeutung. De Backer und seine Mitarbeiter konnten zeigen, dass bei septischen Patienten verglichen mit gesunden Probanden die Gefäßdichte geringer ist. Dies gilt insbesondere für die nicht überlebenden Patienten. Ein ebenfalls bedeutsamer Parameter schien der prozentuale Anteil der kleinsten Gefäßkategorie zu sein. Hierzu wurden alle gesehenen Gefäße bezüglich ihres Durchmessers in zwei Größenkategorien eingeteilt, nämlich größer oder kleiner als 20 µm. Eine Rarifizierung der kleinen Gefäße ging mit schwererem Krankheitsverlauf und erhöhter Letalität einher [De Backer *et al.*, 2002]. Auch bei kardiogenem Schock wurde dieser Rückgang der Gefäßdichte gesehen [Chierego *et al.*, 2006].

Von prognostischer Bedeutung scheint bei kritisch kranken Patienten die Verbesserung der Mikrozirkulation in den ersten 2-3 Tagen zu sein. Sakr zeigte 2004 bei Patienten im septischen Schock initial gleich schlechte mikrozirkulatorische Bedingungen bei Überlebenden und Nicht-Überlebenden. Durch OPS- Aufzeichnung der oralen Mikrozirkulation in 24-Stunden-Intervallen zeigte er eine anhaltend eingeschränkte

Mikrozirkulation bei den Nicht-Überlebenden in den ersten 3 Tagen. Im Gegensatz dazu verbesserte sich die Dichte der kleinsten Gefäße (unter 20µm im Durchmesser) bei Überlebenden in dieser frühen Phase signifikant [Sakr *et al.*, 2004].

Weitere Arbeiten zeigten einen praktischen Wert der Methode am Patientenbett. Spronk und Ziekenhuizen sahen Verbesserungen der sublingualen Gefäßdichte durch Volumengabe und konnten damit ihre Auswirkungen auf die Mikrozirkulation direkt verfolgen [Spronk and Ziekenhuizen, 2005].

2. Fragestellung und Zielsetzung

a) In dieser Arbeit sollten folgende Parameter der Mikrozirkulation bei Gesunden und Patienten im kardiogenen Schock betrachtet werden:

- Mittlere Durchmesser
- Mittlere Flussgeschwindigkeiten (CBV)
- Mittlere Flüsse
- funktionellen Gefäßdichte (FVD)

b) Hierbei sollte in einem ersten Schritt an gesunden Probanden die Methode validiert und folgende Aspekte näher untersucht werden:

- Welchen Einfluss haben zirkadiane Aspekte?
- Spielen Interobserver - Variabilitäten eine Rolle?
- Wie verhalten sich diese Parameter bei körperlicher Belastung, unmittelbarem Einfluss von Zigarettenrauch und Gabe von Nitroglycerin?

c) In einer Untersuchung an 20 Patienten im kardiogenen Schock sollte dann geklärt werden:

- Wie wirken sich pharmakologische Effekte, insbesondere von Katecholaminen und Levosimendan, bei Patienten im kardiogenen Schock auf die Mikrozirkulation aus?
- Welche Effekte zeigt die IABP auf die Mikrozirkulation?
- Lässt sich die Mikrozirkulation präterminaler Patienten charakterisieren?
- Wie unterscheidet sich die Mikrozirkulation von Gesunden und von Patienten im kardiogenen Schock?

Es wurden folgende Thesen aufgestellt:

- 1) Die Parameter mittlere Flussgeschwindigkeit, mittlerer Fluss und mittlerer Durchmesser sowie funktionelle Gefäßdichte steigen unter körperlicher Belastung und lokaler Applikation von Nitroglycerinspray an.
- 2) Es bestehen keine zirkadianen Veränderungen der Mikrozirkulation, welche mit OPS messbar sind.
- 3) OPS-Messungen sind unabhängig vom Untersucher.
- 4) Die Einwirkung von Zigarettenrauch auf die Mundschleimhaut führt zu einer sofort messbaren Kompromittierung der Mikrozirkulation, also einem messbaren Rückgang von Gefäßdichte, Fluss, CBV und mittleren Durchmessern.

-
- 5) Die OPS-Messungen der Mikrozirkulation bei gesunden Probanden unterscheiden sich von Messungen bei Patienten im kardiogenen Schock.
 - 6) Es besteht bei Patienten im kardiogenen Schock, welchen zusätzlich zur klassischen Therapie mit Dobutamin und Noradrenalin Levosimendan verabreicht wurde, eine verbesserte Mikrozirkulation gegenüber denjenigen, welche nur mit Dobutamin und Noradrenalin behandelt wurden.
 - 7) Nach Gabe von Levosimendan kommt es zu einer sofort messbaren Veränderung der Mikrozirkulation.
 - 8) Eine erniedrigte oder erhöhte Körpertemperatur ist mit einer kompromittierten Mikrozirkulation verbunden.
 - 9) Der Einsatz der IABP spiegelt sich in einer verbesserten Durchblutung der oralen Mikrozirkulation wider.
 - 10) Präterminale Patienten, welche innerhalb der ersten 48 Stunden nach Auftreten des kardiogenen Schocks versterben, zeigen von Anfang an eine schlechtere Mikrozirkulation und einen ungünstigeren Verlauf verglichen mit Überlebenden.

3. Material und Methoden

3.1. OPS - Gefäßmikroskop und Aufnahmetechnik

Alle Aufnahmen wurden mit dem OPS - Gefäßmikroskop „Cytoscan®“ des Herstellers Cytometrics Inc., Philadelphia, USA aufgenommen.

Das Gerät besteht aus einer fahrbaren Einheit, auf der ein Monitor mit Maus und Tastatur sowie die Computereinheit und Lichtquelle montiert ist. Über ein fiberoptisches Kabel ist die Einheit mit einem Aufnahmekopf verbunden, welcher die Optik und einen CCD-Chip enthält und in den Mund der zu untersuchenden Person eingeführt wird (Abb.5).



Abbildung 5: „Cytoscan®“ Gefäßmikroskop. Der Messkopf gibt monochromatisches und polarisiertes Licht ab (Wellenlänge $\lambda=548$ nm). Rechts die zur Aufnahme nötige Kunststoffkappe, welche in ihrer Spitze eine integrierte Linse hat und somit Bestandteil des optischen Gesamtsystems ist.

Der Untersucher kann mit der gleichen Hand den Aufnahmekopf halten und gleichzeitig über im Griff integrierte Tasten die Fokussierung und Sequenzaufnahme steuern. Für alle in dieser Arbeit beschriebenen Aufnahmen in der Mundschleimhaut beschränkte man sich auf die Schleimhaut im Vestibulum oris des Oberkiefers, hier auf die Region zwischen Eckzahn und Molaren.

Es wurden Bildsequenzen aus jeweils 115 Einzelbildern über eine Zeitspanne von 4 Sekunden aufgezeichnet, wobei pro Person und Aufnahmesitzung immer mindestens 5 Bildsequenzen aufgezeichnet wurden. Diese wurden im Anschluss auf einem PC (Siemens Fujitsu®) übertragen und mit dem Programm OPS Analysis®, KK Technology, ausgewertet.

3.2. Auswertung der Bildsequenzen

Jede Bildsequenz wurde erst gesichtet. Durch die Programmfunktion „Automatic movement correction“ wurden während der Aufnahme durch unruhiges Halten entstandene Verwackungen beseitigt.

Zu unruhig gehaltene Aufnahmen, bei denen sich eine solche Bildstabilisierung als nicht praktikabel erwies, wurden ausgesondert. Durch die Programmfunktion „adjust contrast and brightness“ wurde die Bildqualität bezüglich Kontrast und Helligkeit optimiert.

Die Bildsequenzen wurden analysiert, wobei grundsätzlich nach dem gleichen Algorithmus vorgegangen wurde (Abb.6). Zunächst wurden mit der Menüfunktion „Mark measurements points“ alle auf dem Bildausschnitt scharf abgebildeten Gefäße über ihre Längsachse mit Hilfe der Maus markiert. Mit dem Befehl „Calculate“ wurden die mittleren Durchmesser, die mittleren Flussgeschwindigkeiten, auch als Cell Blood Velocity bezeichnet (CBV), und der mittlere Fluss aller erfassbaren, d.h. scharf abgebildeten Gefäße der betrachteten Bildsequenz bestimmt.

Die Durchmesserberechnung durch die Software erfolgt über die Erstellung von Grauwertprofilen: diese werden im rechten Winkel zur Gefäßachse, und zwar über die gesamte Länge des durch die Maus markierten Gefäßabschnittes erstellt. Auf diese Weise kann der Computer einen mittleren Durchmesser für den entsprechenden Gefäßabschnitt berechnen. Das Ergebnis dieser Berechnung wird sofort mit roten Konturlinien entlang der ermittelten Gefäßränder auf dem Bild selbst dargestellt, wobei die Qualität der Messung von Schärfe und Kontrast des abgebildeten Gefäßes abhängt. Auch Gefäßkreuzungen und -krümmungen stellen eine Einschränkung der Messgenauigkeit dar. Fehlbestimmungen werden durch die roten Konturlinien visuell sofort erkannt und können ausgesondert werden (Abb.7 und 8).

Ist der mittlere Durchmesser korrekt berechnet und vom Untersucher bestätigt, wird für das entsprechende Gefäß die Flussgeschwindigkeit und der Fluss bestimmt. Die Flussgeschwindigkeit wird ebenfalls durch Grauwertprofile ermittelt. Letztere verlaufen aber diesmal parallel zur Gefäßachse. Sie werden für jedes einzelne Bild der Bildsequenz bestimmt, aus ihrer Phasenverschiebung über die Zeit wird dann die Geschwindigkeit berechnet. Der Fluss (Volumen/Zeit) ergibt sich aus Geschwindigkeit und Durchmesser.

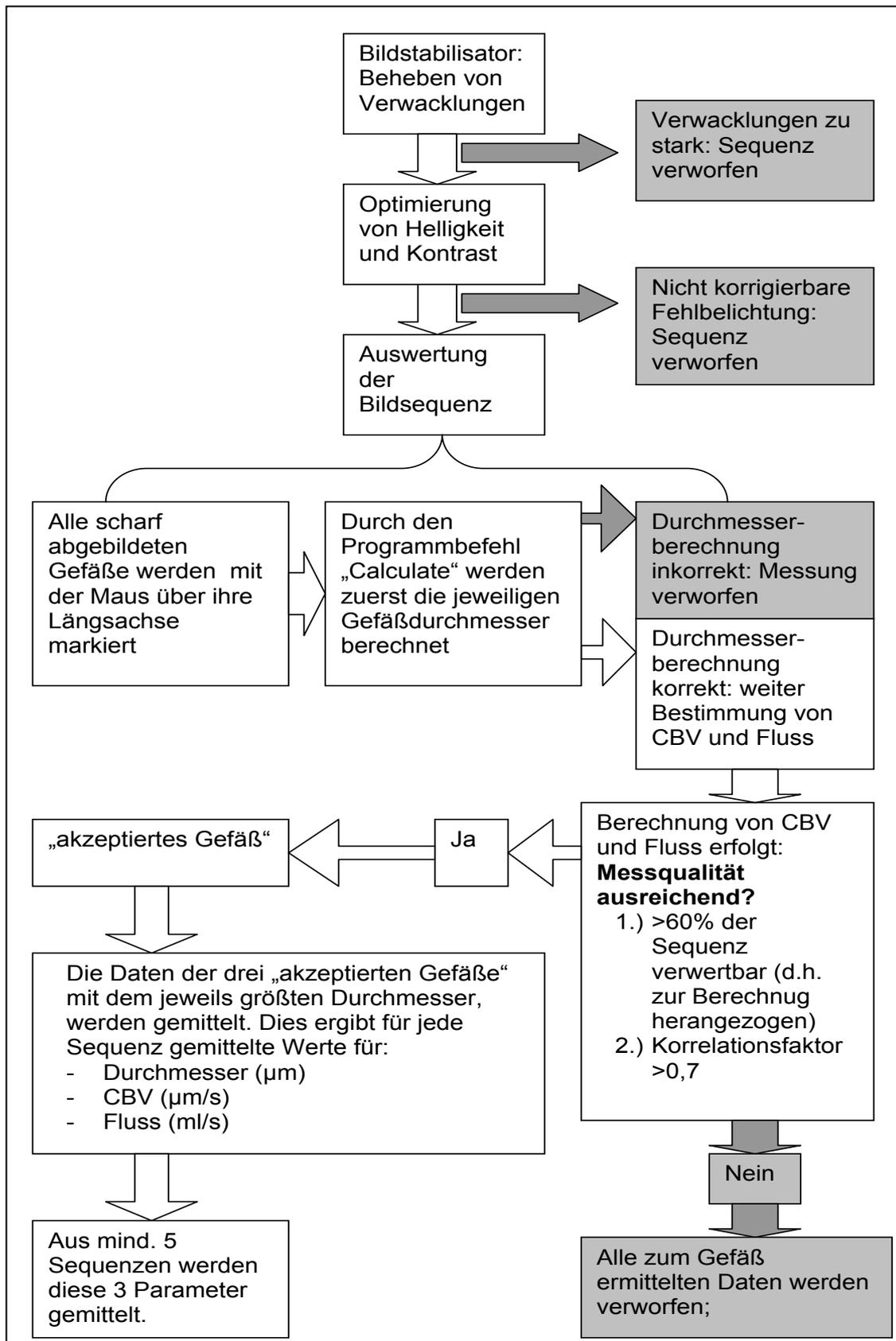


Abbildung 6: Algorithmus zur Auswertung der Bildsequenzen. Alle Aufnahmen aus der Mikrozirkulation im Rahmen dieser Arbeit wurden grundsätzlich in dieser Weise ausgewertet.

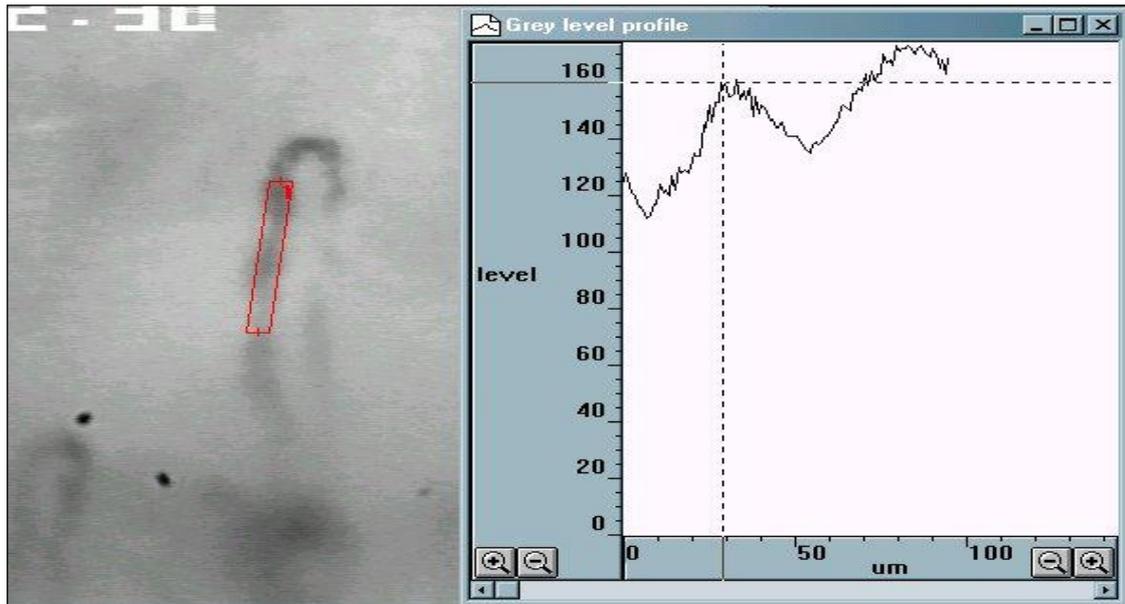


Abbildung 7: Ausschnitt aus der Software OPS Analysis®. Durch das Grauwertprofil rechts im Bild ermittelt die Software den mittleren Durchmesser des markierten Gefäßabschnitts und zeigt das berechnete Ergebnis durch eine rote Umrandung an. Dies gibt die Möglichkeit, die Richtigkeit der Berechnung sofort visuell zu überprüfen und ggf. die Berechnungen für das Gefäß zu verwerfen (wenn sich rotes Rechteck und Gefäß nicht decken sollten).

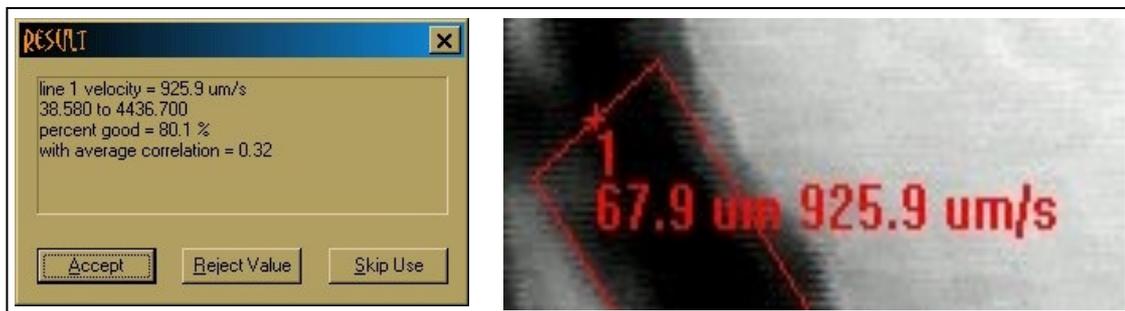


Abbildung 8: Ausschnitte aus der Software OPS Analysis®: wird der berechnete Durchmesser (dargestellt durch das rote Rechteck) vom Untersucher akzeptiert und bestätigt, zeigt die Software den entsprechenden Wert an und bestimmt im nächsten Schritt CBV und Fluss. Ausschnitt aus der Software OPS Analysis®. Für ein bestimmtes Gefäß (hier „line 1“) wird der zur Messung herangezogene Anteil in Prozent angegeben (hier 80,1%), außerdem ein Korrelationsfaktor als Ausdruck der Qualität der Messung (hier 0,32).

Für jedes Gefäß gibt das Analyseprogramm die Qualität der CBV - u. Flussmessung in Form zweier Werte an: einen Korrelationsfaktor für die Qualität der Messung per se und den Anteil der Sequenz in Prozent, der für die Berechnung der Geschwindigkeit herangezogen wurde (Abb.8).

Grundsätzlich wurden nur Gefäßmessungen akzeptiert, bei denen mindestens 60% der Sequenz verwertbar waren und bei denen die oben angesprochene Korrelation über 0,7 betrug. Unter allen Gefäßmessungen einer Filmsequenz, die diesen Anforderungen

entsprachen, wurden die Messungen der drei Gefäße mit dem größten Durchmesser herangezogen, der Rest wurde verworfen. Die Parameter Flussgeschwindigkeit, Fluss und mittlerer Durchmesser dieser drei größten gemessenen Gefäße einer Filmsequenz wurden gemittelt.

Nach Bestimmung von Durchmesser, Flussgeschwindigkeit und Fluss wurde die funktionelle Gefäßdichte (FVD) jeder einzelnen Bildsequenz bestimmt. Hierzu wurde mit der Programmfunktion „Mark functional capillary density“ jedes auf dem Bildausschnitt sichtbare Gefäß mit der Maus markiert (Abb.9). Aus der Länge der markierten Gefäße und der Fläche des Bildausschnittes berechnet das System die Gefäßdichte der sichtbaren, also perfundierten Gefäße. Da eine Kategorisierung der Gefäße in Kapillaren und andere Gefäße eine zusätzliche Subjektivität bedeutet hätte, wurde im Rahmen dieser Arbeit jedes sichtbare Gefäß – also nicht nur Kapillaren - markiert. Daher wird hier der Begriff „funktionelle Gefäßdichte“ (FVD) und nicht „funktionelle Kapillardichte“ (FCD) verwendet.

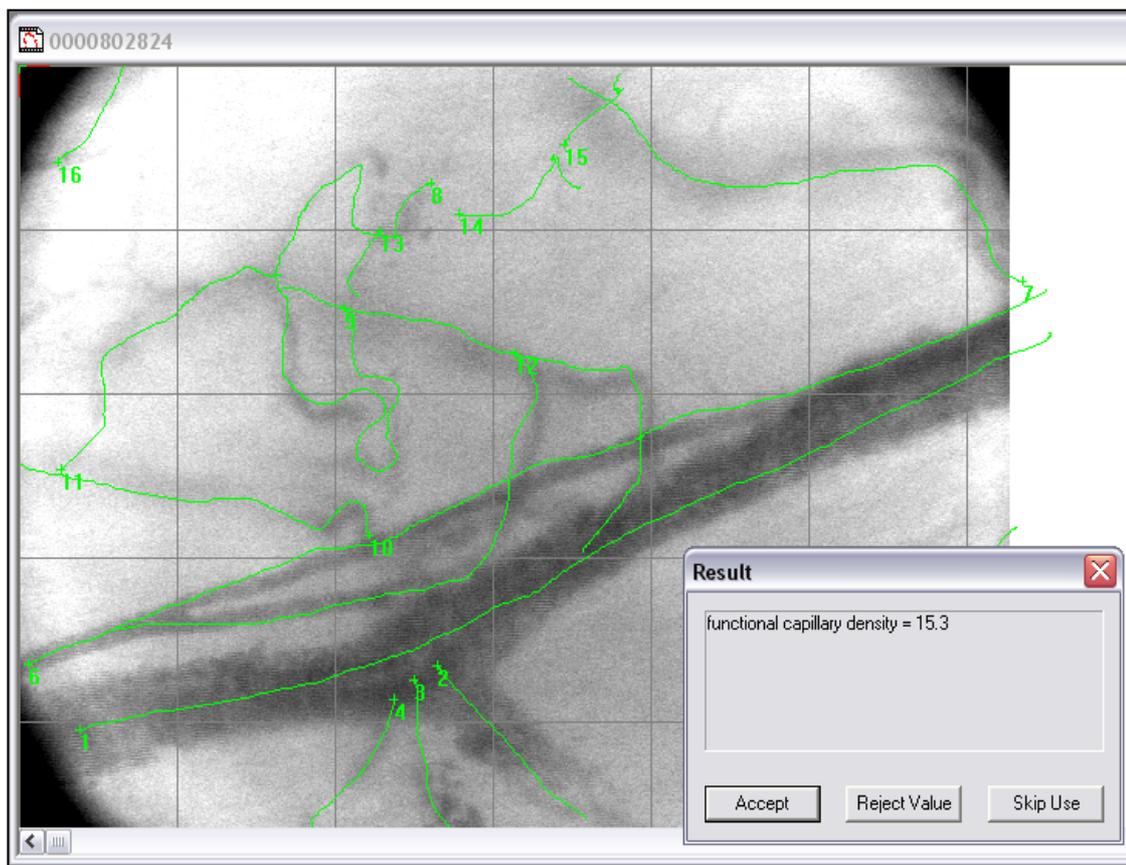


Abbildung 9: Bestimmung der funktionellen Gefäßdichte (FVD) mit dem Programm KK Analysis®.

Dies bedeutet in der Zusammenfassung: aus jeder Filmsequenz wurden letztendlich die Messungen aus den drei jeweils größten Gefäßen gemittelt. Zu jeder Messung

wurden mindestens 5 Filmsequenzen gemacht, die alle wie oben beschrieben ausgewertet wurden. Außerdem wurde für jede Filmsequenz die funktionelle Gefäßdichte bestimmt und der Wert aus den 5 Sequenzen einer Messsitzung gemittelt.

3.3. Validierungsstudie

Hauptziel der Validierungsstudie war es, das Cytoscan-Gerät für alle weiteren Arbeitsschritte in seiner Praktikabilität zu testen. Anhand von Messungen an 10 Probanden sollte zunächst ermittelt werden, inwiefern unterschiedliche physiologische Zustände und Reize in der Mikrozirkulation der Mundschleimhaut mit OPS messbare Veränderungen hervorrufen. Hierbei spielte die Frage nach Messgenauigkeit und Streuung der Messwerte eine Rolle. Außerdem sollte durch die Validierungsstudie der Einfluss der Tageszeit und des Untersuchers auf die Messungen evaluiert werden.

Kernfragen waren also zusammenfassend:

- Wie stark streuen die Messwerte?
- Wie deutlich spiegeln sich körperliche Belastung, lokale NO- Applikation und Zigarettenrauch in den Mikrozirkulationsmessungen mit Cytoscan in der Mundschleimhaut wider?
- Spielt die Interobserver-Variabilität eine Rolle?
- Wie reproduzierbar sind die Ergebnisse?
- Ist eine zirkadiane Rhythmik in der Mikrozirkulation zu beobachten?

3.3.1. Probanden

In der vorliegenden Arbeit wurden in der Zeit von Februar bis April 2004 10 Probanden untersucht, 3 Frauen und 7 Männer. Diese waren zwischen 20 und 28 Jahren (Altersmittel = 24,3 Jahre) und litten und keiner bekannten chronischen oder akuten Erkrankung. 5 unter ihnen gaben einen regelmäßigen Zigarettenkonsum an. Zum Zeitpunkt der Messsitzungen war bei keinem der Probanden Fieber oder ein grippaler Infekt bekannt.

3.3.2. Versuchsablauf

Bei jedem Probanden wurden drei Messsitzungen durchgeführt. Eine Messsitzung erfolgte zwischen 7 Uhr und 9.30 Uhr, eine zwischen 16 Uhr und 18 Uhr, und eine dritte zwischen 16 Uhr und 18 Uhr durch einen zweiten Untersucher.

Jede dieser Sitzungen lief nach einem identischen Untersuchungsprotokoll ab (Abb. 10). Gemessen wurde jede Testperson im liegenden Zustand im vestibulum oris des Oberkiefers, und zwar im Bereich zwischen Eckzahn und Molaren.

Nach einer Ruhepause von mindestens 15 Minuten wurde mit der Sitzung begonnen. Eine erste Messreihe (mindestens 5 Bildsequenzen, siehe oben) wurde in körperlicher Ruhe vorgenommen, eine zweite nach körperlicher Belastung.

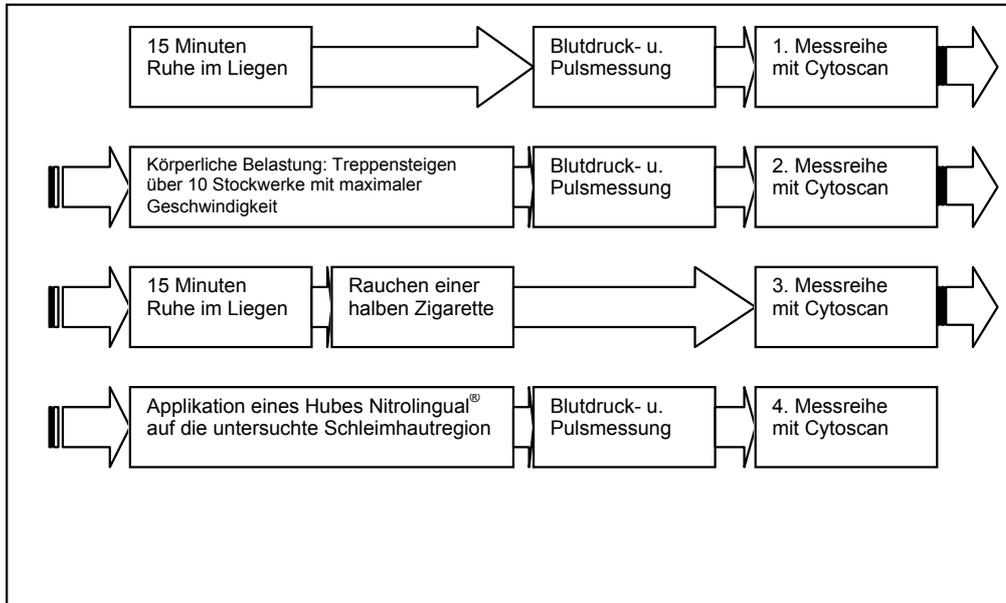


Abbildung 10: Untersuchungsprotokoll für die Validierung von OPS. Dieses Protokoll wurde unverändert für jeden Probanden dreimal umgesetzt: von 7 Uhr - 9.30 Uhr, von 16 Uhr-18 Uhr und von 16 Uhr- 16 Uhr durch einen zweiten Untersucher.

Diese körperliche Belastung wurde durch das für die Testperson schnellstmögliche Treppensteigen über 10 Stockwerke realisiert. Nach einer weiteren Ruhepause von 15 Minuten wurde durch die Testperson eine halbe Zigarette geraucht, im Anschluss erfolgte die dritte Messreihe. Dann wurde dem Probanden ein Hub Nitrolingual®- Spray auf das untersuchte Schleimhautareal appliziert und die vierte und letzte Messreihe durchgeführt. Blutdruck und Herzfrequenz wurden während der gesamten Sitzung wie in Abb.10 dargestellt, verfolgt. Es kam eine klassische Blutdruckmanschette zum Einsatz, die Herzfrequenz wurde anhand des Pulses der Arteria radialis manuell bestimmt.

3.4. Klinische Untersuchung bei kardiogenem Schock

3.4.1. Studienablauf

Im Zeitraum von April 2005 bis Mai 2006 wurde bei 20 Patienten mit kardiogenem Schock bei akutem Myokardinfarkt die orale Mikrozirkulation in den 3 Tagen nach Schockereignis mittels Cytoscan aufgenommen und analysiert. Die Studie war im

Rahmen des Revaskularisationsregisters der Klinik für Innere Medizin III von der Ethikkommission der Martin Luther Universität Halle/Wittenberg genehmigt.

Ab dem Zeitpunkt der Aufnahme wurde in 24-Stunden-Intervallen in der Mundschleimhaut Messreihen von jeweils mindestens 5 Bildsequenzen aufgenommen. Diese wurden nach den gleichen Modalitäten aufgezeichnet und ausgewertet, wie bei den Probanden im Rahmen der Validierung (siehe Abb.6). Bei jedem Patienten wurden zum Zeitpunkt der Messung die hämodynamischen Parameter, sowie Körpertemperatur, aktuelle Medikation und Labor erfasst. Hierbei handelte es sich um Daten, die auf der ITS routinemäßig erhoben wurden: Blutdruck systolisch und diastolisch, Herzfrequenz, Herzindex (HI), systemischer peripherer Widerstand (SVR) und Körpertemperatur. Die Erhebung von SVR und HI wurde mittels eines Pulmonalkatheters nach Svan-Ganz durchgeführt. Bei jedem Patienten wurden außerdem die Medikation sowie das tägliche Labor erfasst.

3.4.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Es galten folgende Einschlusskriterien für die Studie:

- Einweisungsdiagnose eines kardiogenen Schocks, der maximal 24 Stunden zurückliegen darf und den Kriterien nach J.S. Hochman [Hochman *et al.*, 1999] entspricht, also:
 - systolischer Druck über 30 Minuten unter 90 mmHg und bzw. oder die Notwendigkeit therapeutischer Maßnahmen, um den systolischen Druck über 90 mmHg zu halten: IABP, medikamentöse Therapie (Noradrenalin, Dobutamin, Levosimendan)
 - Zeichen der Organminderdurchblutung
 - Cardiac Index unter $2,1 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$
 - PWP über 15 mmHg
- Akuter Myokardinfarkt (STEMI oder NSTEMI) als Hauptursache des kardiogenen Schocks

Ausschlusskriterien waren, neben einer Ablehnung durch den Patienten:

- Alter unter 18 Jahre
- Teilnahme an anderen Studien
- akuter Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen
- Verbrennungspatienten
- maligne Hyperthermie

3.5. Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie der Universität Halle.

Die Daten wurden anhand des Programms Microsoft Excel 2003 archiviert und ausgewertet. Für Werte unterhalb der Nachweisgrenze wurde die Nachweisgrenze als Wert angenommen. Für Werte, die nur bis zu einem maximalen Grenzwert angegeben werden, wurde bei Überschreiten dieses Wertes der maximale Grenzwert angenommen. Für den Vergleich im zeitlichen Verlauf wurde ein Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben angewandt, Unterschiede zwischen zwei Behandlungsgruppen wurden mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test untersucht.

Unterschiede wurden als signifikant bezeichnet, wenn der zugehörige p-Wert $\leq 0,05$ betrug. Messunterschiede in Abhängigkeit von Untersucher oder Tageszeit der Messung wurden als Differenzen gemäß der Methode nach Bland und Altman [Bland and Altman, 1986] beschrieben.

4. Ergebnisse

4.1. Validierung

4.1.1. Blutdruck und Herzfrequenz im Verlauf

Bei allen Probanden wurden in Ruhe, unter körperlicher Belastung, nach dem Rauchen einer halben Zigarette und nach der Gabe eines Hubes Nitrolingual-Spray® Messungen der Mikrozirkulation in der Mundschleimhaut durchgeführt. Hierbei wurde der Verlauf von Herzfrequenz und Blutdruck registriert. Diese Verläufe sind in der Tabelle 4 detailliert dargestellt.

Tabelle 4: Mittlere Herzfrequenz und Blutdruck aller Probanden in Ruhe, d.h. nach mindestens 15-minütigem Liegen, nach körperlicher Belastung, also dem schnellstmöglichen Treppensteigen über 10 Stockwerke und nach einem Hub Nitroglycerinspray (Nitrolingual®) auf die Mundschleimhaut.

	Ruhe	Belastung	Nitrogabe
Herzfrequenz	74,5 ±9,4	101,3 ± 15 ***	86,6 ± 7,4 **
Blutdruck systolisch (mmHg)	123,7 ±12,8	174,5 ±13 ***	117,5 ± 14 n.s.
Blutdruck diastolisch (mmHg)	65,5 ±9,1	63,5 ±7,9 n.s.	64,3 ± 9,4 n.s.
p-Wert(im Bezug zum Ruhewert): * p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001 n.s.= nicht signifikant			

4.1.2. Herzfrequenz und Blutdruck: zirkadianer Rhythmus und Interobservervariabilität

Weder in Abhängigkeit der Tageszeit, noch des Untersuchers ließen sich relevante Veränderungen der Herzfrequenz oder des Blutdruckes der Probanden beobachten. Dies gilt für alle Versuchsbedingungen und ist in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Übersicht über die gemessenen Kreislaufparameter Herzfrequenz(HF), Blutdruck diastolisch (RR dia.) und systolisch (RR sys.) in Abhängigkeit von Tageszeit (früh= 7 Uhr - 9.30 Uhr, spät= 16 Uhr-18 Uhr) und Untersucher.

Mittel± SD	früh	spät	p-Wert	Unters. 1	Unters. 2	p-Wert
Herzfrequenz						
HF Ruhe (1/min)	74,8±12,9	73,2±9,8	0,77	73,2±9,8	75,6±10,9	0,63
HF Belastung (1/min)	104,4±15,4	96,4±17,8	0,32	96,4±17,8	103,2±17,9	0,43
HF Nitro. (1/min)	86,2±9,7	85,2±8,6	0,81	85,2±8,6	89,2±10,6	0,39
Blutdruck systolisch						
RR sys. Ruhe (mmHg)	122±18,5	124,5±14	0,75	124,5±14	123±14,6	0,83
RR sys. Belastung (mmHg)	167±16,2	174,5±21,8	0,42	174,5±21,8	182±20,4	0,46
RR sys. Nitro. (mmHg)	116,5±13,2	113,5±14,7	0,65	113,5±14,7	122,5±19,4	0,28
Blutdruck diastolisch						
RR dia. Ruhe (mmHg)	65±14,8	65±9,5	1	65±9,5	66,5±12,1	0,77
RR dia. Belastung (mmHg)	62±8,7	62±9	1	62±9	66,5±13,8	0,43
RR dia. Nitro. (mmHg)	62±11,4	65±15,2	0,64	65±15,2	66±8,3	0,86

4.1.3. Mikrozirkulationsparameter der Mundschleimhaut im Versuchsverlauf

Unter den unterschiedlichen Versuchsbedingungen, also körperliche Ruhe, körperliche Belastung, Rauchen einer halben Zigarette und Applikation eines Hubes Nitroglycerin-Spray auf die Mundschleimhaut, scheinen alle vier betrachteten Parameter der Mikrozirkulation ähnlich zu reagieren (Abb.11–14). So kommt es bei der mittleren Flussgeschwindigkeit (CBV), dem mittlerem Gefäßdurchmesser, dem mittlerem Gefäßfluss und der funktionellen Gefäßdichte (FVD) bei körperlicher Belastung und Nitroglycerinspray zu einem signifikanten Anstieg, während das Rauchen einer halben Zigarette und die damit verbundene direkte Einwirkung von Zigarettenrauch auf die orale Mukosa keinen messbaren Einfluss auf die orale Mikrozirkulation hat .

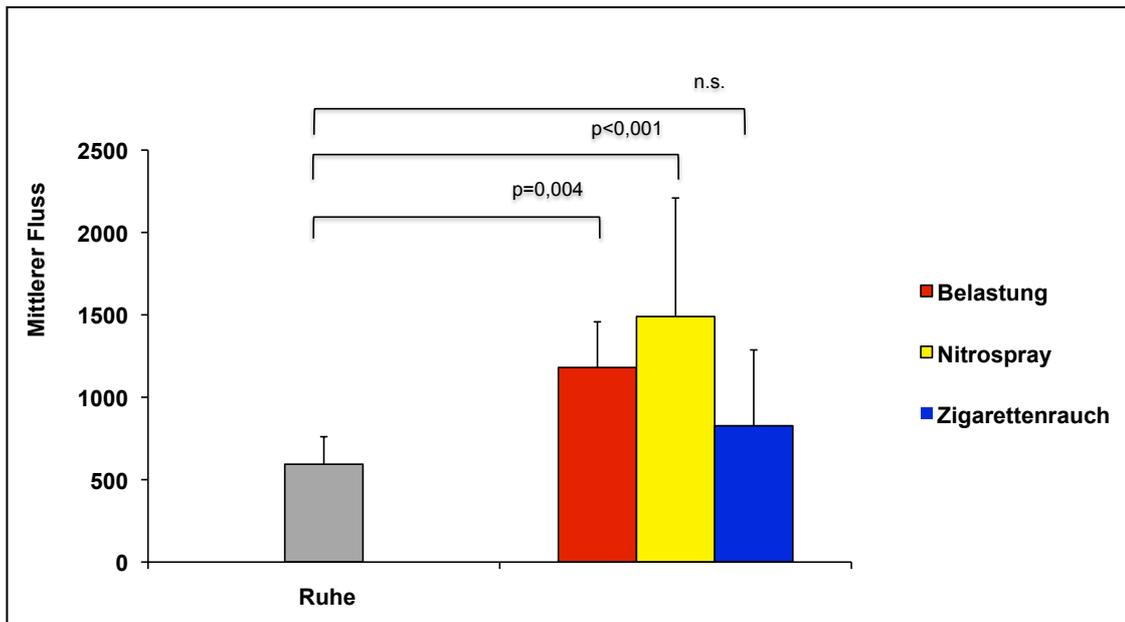


Abbildung 11: Mittlerer Fluss in der Mikrozirkulation nach körperlicher Belastung, Nitrospray und Einfluss von Zigarettenrauch im Vergleich zu körperlicher Ruhe bei 10 gesunden Probanden.

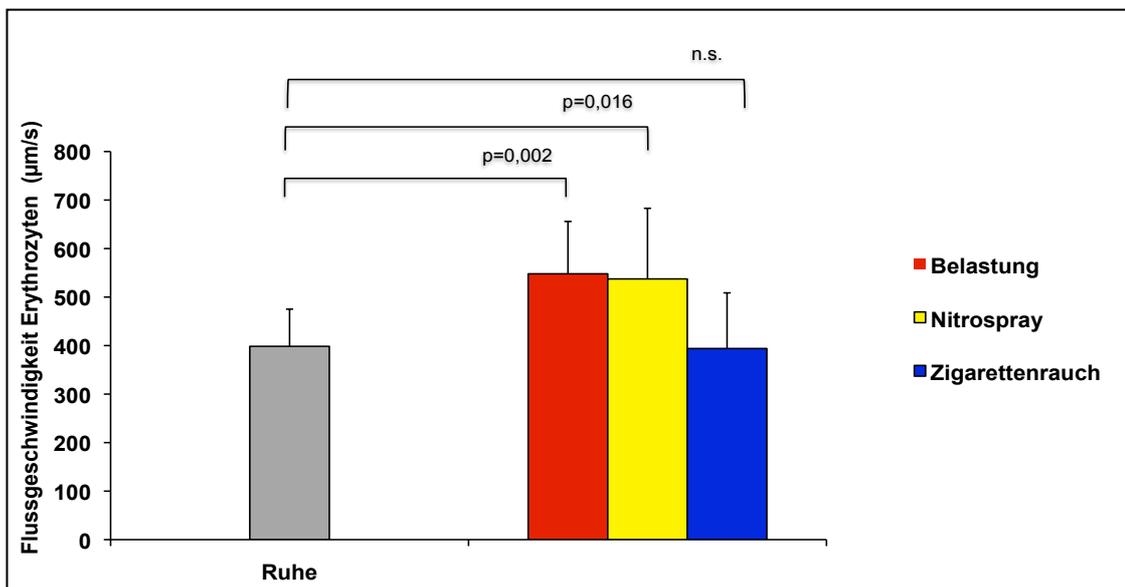


Abbildung 12: Mittlere Flussgeschwindigkeit der Erythrozyten (CBV) in der Mikrozirkulation bei 10 gesunden Probanden in Ruhe, nach körperlicher Belastung, nach Gabe eines Hubes Nitroglycerinspray und unter dem Einfluss von Zigarettenrauch.

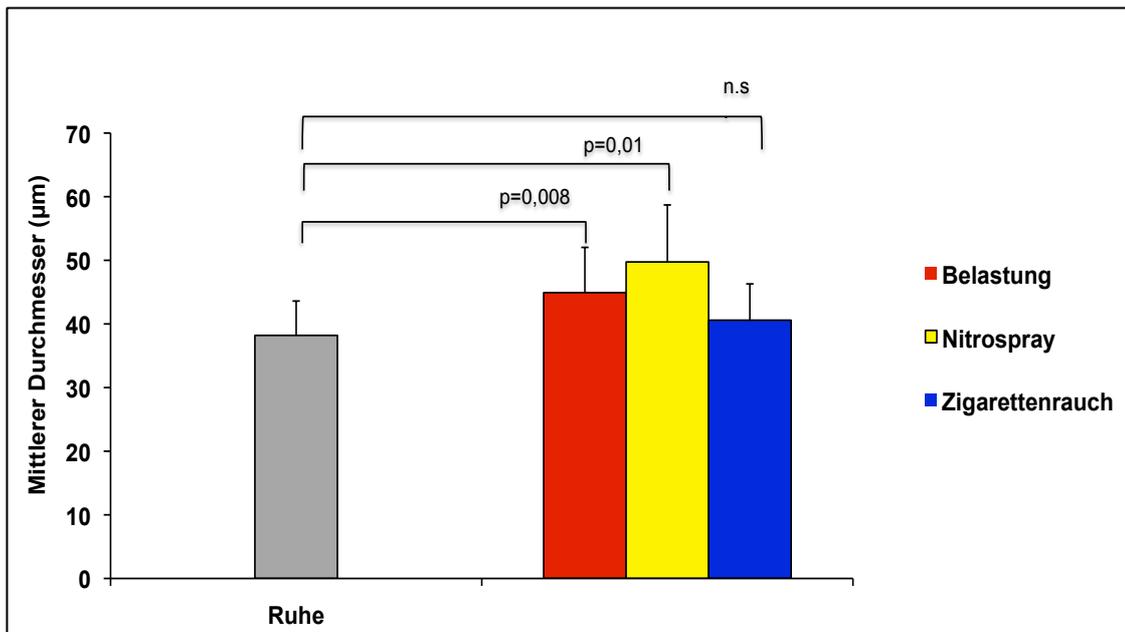


Abbildung 13: Mittlere Gefäßdurchmesser in der Mikrozirkulation bei 10 gesunden Probanden in Ruhe, nach körperlicher Belastung, nach Gabe eines Hubes Nitroglycerinspray und unter dem Einfluss von Zigarettenrauch.

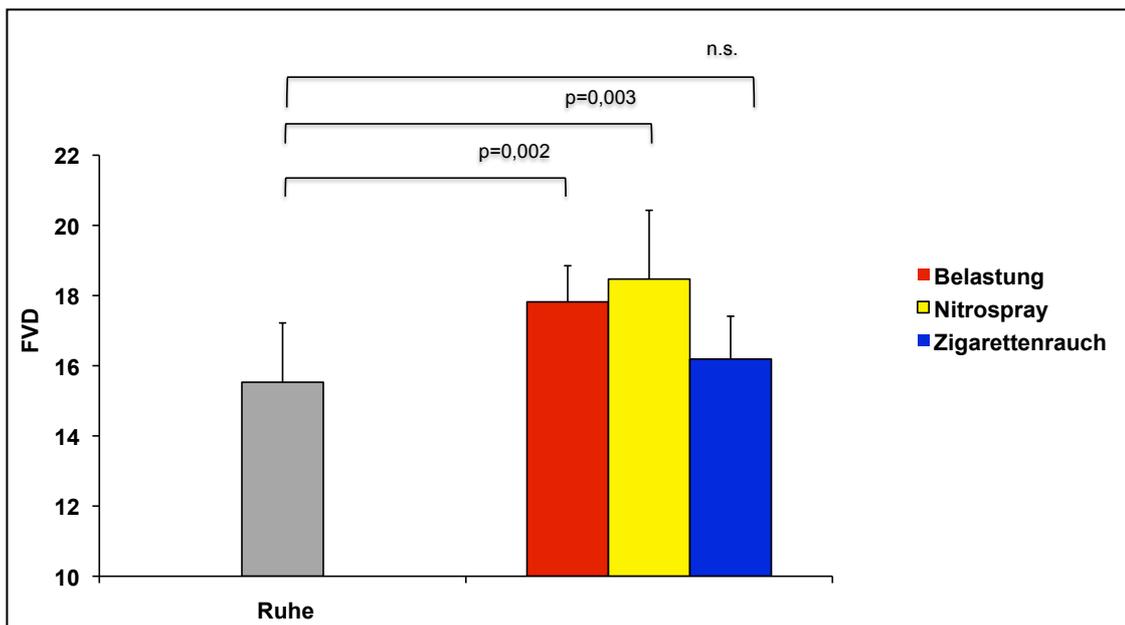


Abbildung 14: Funktionelle Gefäßdichte (FVD) in der Mikrozirkulation bei 10 gesunden Probanden in Ruhe, nach körperlicher Belastung, nach Gabe eines Hubes Nitroglycerinspray und unter dem Einfluss von Zigarettenrauch.

4.1.4. Mikrozirkulationsparameter der Mundschleimhaut: zirkadianer Rhythmus und Interobservervariabilität.

Im Folgenden werden die Parameter der Mikrozirkulation in Abhängigkeit von Untersucher und Tageszeit dargestellt. Bezogen auf die Uhrzeit der Messung, also entweder von 7 Uhr bis 9.30 Uhr am Morgen oder von 16 Uhr bis 18 Uhr am Nachmittag, besteht für Flussgeschwindigkeit, Durchmesser, funktionelle Gefäßdichte und Fluss zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Messungen der beiden Untersucher (Tab. 6). Die Übereinstimmung der Fließgeschwindigkeiten, mittleren Durchmesser und Flüsse ist aber anscheinend besser als bei der funktionellen Gefäßdichte. Ein Trend zu Gunsten einer Tageszeit ist nicht erkennbar.

Die durch unterschiedliche Untersucher bedingten Unterschiede der gemessenen Fließgeschwindigkeiten, Durchmesser und Flüsse (Tab. 7) sind nicht signifikant. Die funktionelle Gefäßdichte weicht hier ab: unter dem Einfluss von Zigarettenrauch wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Messungen der beiden Untersucher gesehen ($p=0,047$; siehe auch Tab. 7). Auch unter den anderen Testbedingungen zeigt sich bei diesem Parameter die größte Variabilität.

Um die Interobservervariabilität sowie den Einfluss der Tageszeit zu demonstrieren, sind in den Abb. 15-17 bedeutsame Differenzen der jeweiligen Messwerte als Punktwolken gemäß der Methode nach Bland und Altman [Bland and Altman, 1986] dargestellt. Eine vollständige Übersicht der Messwertdifferenzen zeigt Tabelle 8. Es zeigen sich bei den Differenzen zwischen den früh und spät gemessenen Daten Mittelwerte nahe am Nullpunkt und damit kein Anhalt auf einen messbaren zirkadianen Einfluss. Bei den Differenzen der Messergebnisse der 2 Untersucher zeigen sich bei Gefäßdurchmesser und Gefäßdichte sichtbare Unterschiede. Fluss und Flussgeschwindigkeit zeigen hier hingegen keine sichtbaren Unterschiede.

Tabelle 6: Gemessene Mikrozirkulationsparameter von 7 Uhr-9.30 Uhr (früh) und von 16 Uhr-18 Uhr (spät).

Mittlere Flussgeschwindigkeit ($\mu\text{m/s}$)	früh	spät	p-Wert
Ruhe	413,5 \pm 156,9	411,8 \pm 171,9	0,98
Belastung	537,1 \pm 189,3	521,7 \pm 174,5	0,86
Nikotin	412,7 \pm 101,4	379,1 \pm 167,1	0,61
Nitroglycerin-Spray (1 Hub)	563,2 \pm 206	608 \pm 382,7	0,75
Mittlerer Fluss			
Ruhe	536,4 \pm 334,4	618,9 \pm 515,1	0,69
Belastung	1240,4 \pm 593,217	1326,7 \pm 919,2	0,82
Nikotin	638,5 \pm 370,1	705,9 \pm 541,9	0,76
Nitroglycerin-Spray (1 Hub)	1565 \pm 732,5	1431,1 \pm 123,5	0,78
Mittlerer Gefäßdurchmesser (μm)			
Ruhe	35,27 \pm 6,92	36,63 \pm 9,62	0,74
Belastung	44,69 \pm 7,85	44,57 \pm 12,77	0,98
Nikotin	39,96 \pm 7,66	37,61 \pm 7,65	0,52
Nitroglycerin-Spray (1 Hub)	53,91 \pm 12,39	45,64 \pm 9,29	0,13
Funktionelle Gefäßdichte (FVD)			
Ruhe	15,81 \pm 2,34	15,50 \pm 1,66	0,75
Belastung	17,33 \pm 1,83	19,08 \pm 1,81	0,06
Nikotin	16,96 \pm 2,42	16,75 \pm 1,93	0,83
Nitroglycerin-Spray (1 Hub)	18,33 \pm 2,18	19,79 \pm 1,74	0,14

Tabelle 7: Gemessene Mikrozirkulationsparameter in der Mikrozirkulation von 10 gesunden Probanden durch 2 Untersucher, jeweils 16.00-18 Uhr.

Mittlere Flussgeschwindigkeit ($\mu\text{m/s}$)	Untersucher 1	Untersucher 2	p-Wert
Ruhe	411,75 \pm 171,87	505,26 \pm 153,37	0,6
Belastung	521,65 \pm 174,55	585,08 \pm 340,31	0,63
Zigarettenrauch	379,14 \pm 167,06	390,79 \pm 217,49	0,9
Nitro-Spray	608,03 \pm 382,72	441,11 \pm 314,47	0,76
Mittlerer Fluss			
Ruhe	618,95 \pm 515,08	625,76 \pm 303,60	0,97
Belastung	1326,71 \pm 919,23	974,77 \pm 550,03	0,34
Zigarettenrauch	705,92 \pm 541,92	1137,27 \pm 1238,95	0,36
Nitro-Spray	1431,09 \pm 1234,51	1473,55 \pm 1583,71	0,95
Mittlerer Gefäßdurchmesser (μm)			
Ruhe	36,63 \pm 9,62	42,78 \pm 13,23	0,28
Belastung	44,57 \pm 12,78	45,52 \pm 11,40	0,87
Zigarettenrauch	37,61 \pm 7,65	44,19 \pm 12,66	0,20
Nitro-Spray	45,64 \pm 9,30	49,70 \pm 14,59	0,49
Funktionelle Gefäßdichte (FVD)			
Ruhe	15,50 \pm 1,66	15,28 \pm 2,69	0,83
Belastung	19,08 \pm 1,81	17,05 \pm 3,21	0,12
Zigarettenrauch	16,75 \pm 1,92	14,85 \pm 1,85	0,047
Nitro-Spray	19,79 \pm 1,74	17,28 \pm 3,43	0,07

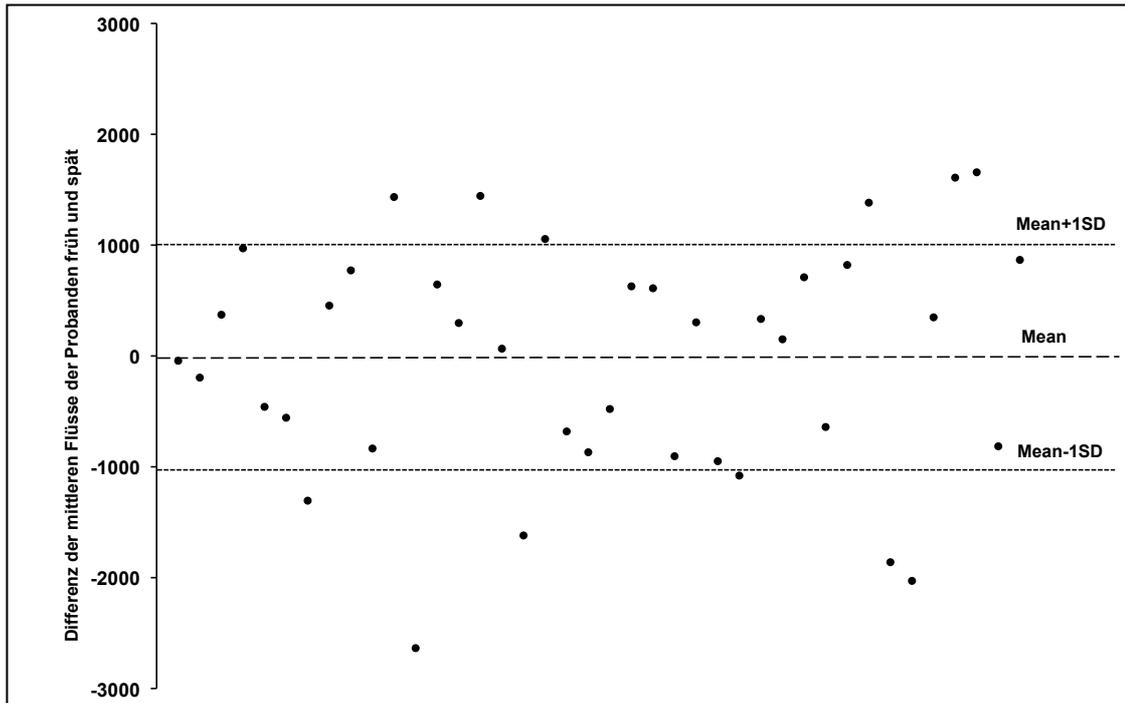


Abbildung 15: Messwertdifferenzen der mittleren Flüsse in der Mikrozirkulation der Probanden zwischen den Messungen von 7 Uhr-9.30 Uhr (hier „früh“) u. von 16 Uhr-18 Uhr („spät“). Der Mittelwert liegt mit $-25,6 \pm 1041$ sehr nahe am Nullwert, die Einzelwerte scharen sich gleichmäßig darum. Die Tageszeit der Messung hat keinen erkennbaren Einfluss.

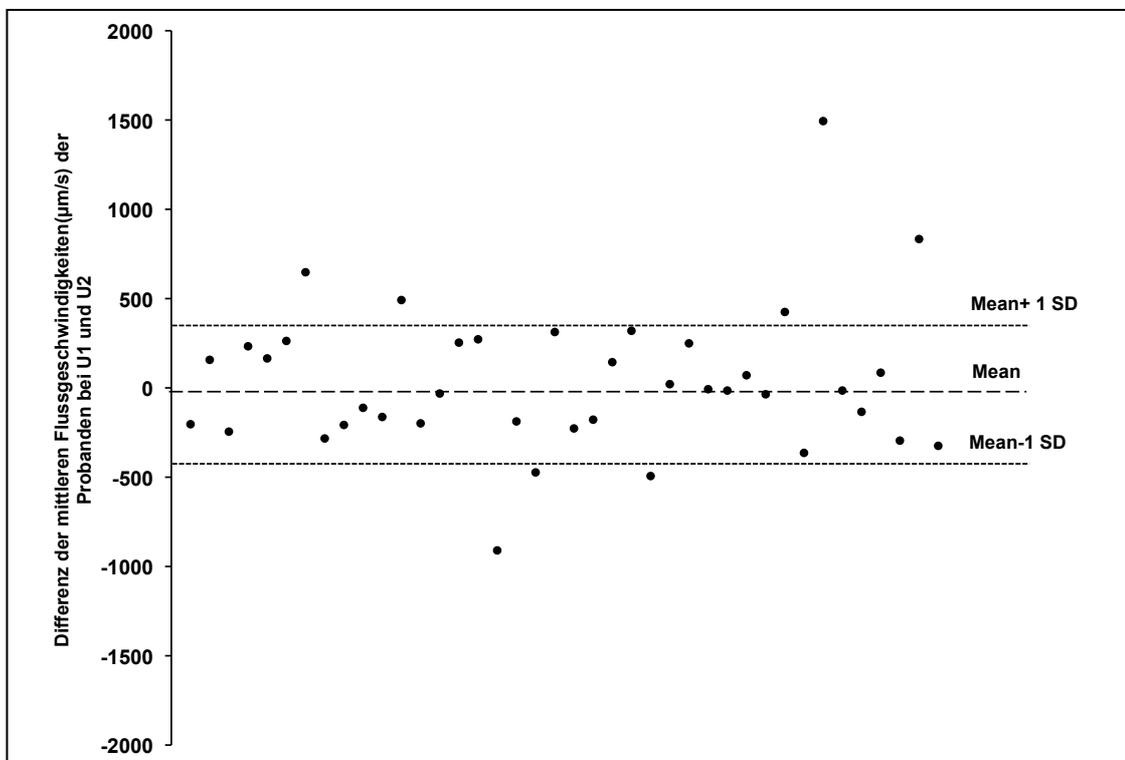


Abbildung 16: Messwertdifferenzen der gemessenen Flussgeschwindigkeiten der Untersucher 1 und 2 in der Mikrozirkulationen der Probanden. Der Mittelwert der Messdifferenzen liegt bei -33 ± 400 ; es ist keine wesentliche Tendenz zu erkennen.

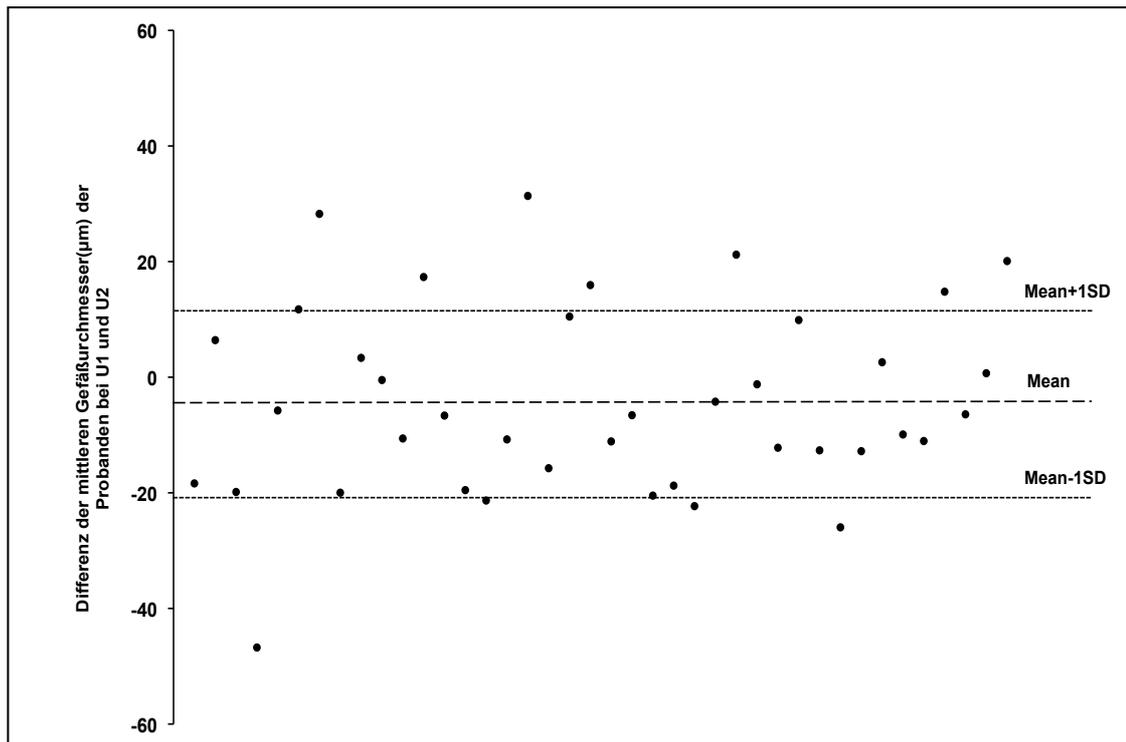


Abbildung 17: Differenzen der durch die Untersucher 1 und 2 (U1/2) gemessenen mittleren Durchmesser. Die sichtbare Verlagerung in den negativen Bereich zeigt, dass U2 häufiger größere Durchmesser gemessen hat als U1.

Tabelle 8: Überblick über die Differenzen zwischen den Messungen der Untersucher 1 und 2 sowie der Messungen von 7 Uhr-9.30 Uhr und von 16 Uhr-18 Uhr (früh und spät). Dargestellt sind wie in den Abb. 15-17 die Mittelwerte \pm 1 Standardabweichung.

Mean \pm SD	Untersucher 1-2	Messung früh- spät
Flussgeschwindigkeit ($\mu\text{m/s}$)	-33 \pm 400	1,5 \pm 316
Funktionelle Gefäßdichte	1,66 \pm 3,5	-0,67 \pm 2,86
Fluss	-32,17 \pm 1523	-25,6 \pm 1042
Mittlere Durchmesser (μm)	-4,43 \pm 16,27	2,34 \pm 12,05

4.2. Mikrozirkulation bei Patienten im kardiogenen Schock

4.2.1. Patientendaten: Demographie, Medikation, Laborwerte.

Die wesentlichen Laborwerte sowie die Daten zu Demographie und Medikation bei Aufnahme in die Studie sind detailliert in den Tabellen 9-12 aufgelistet. Alle Patienten hatten entsprechend den Einschlusskriterien einen kardiogenen Schock bei akutem Myokardinfarkt und wurden in den 48 Stunden nach Koronarintervention beobachtet. Aufgrund des Versterbens zweier Patienten, sowie der Verlegung auf andere Stationen

reduzierte sich die initiale Zahl der Patienten von 20 auf 16 Patienten nach 24 Stunden und auf 8 Patienten nach 48 Stunden.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpatienten: Demographie, frühe Mortalität (erste 48 Std.), wichtige Aufnahmediagnosen, therapeutische Versorgung.

Patienten gesamt n=20	Anzahl/Mittelwert \pm SD
Geschlecht (m/w)	12/8
Mortalität erste 48 Std.	2
Alter (Mittelwert in Jahren \pm SD)	68,5 \pm 12,67
STEMI bei Aufnahme	9
NSTEMI bei Aufnahme	11
Koronarangiographie	17
Stentimplantation	13
Versorgung mit IABP	11

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpatienten: wesentliche Laborwerte bei Aufnahme

Troponin I (ng/ml)	18,54 \pm 24,62
CRP (mg/ml)	95,49 \pm 137,39
Creatinin (mg/ml)	193,15 \pm 121,60
Harnstoff (mg/ml)	11,92 \pm 9,06

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpatienten: Vor-/Begleiterkrankungen der Studienpatienten

Patienten gesamt n=20	Anzahl	Anteil an gesamtem Patientenkollektiv (n=20) in %.
Vorbekannte Herzinsuffizienz	15	75
Z.n. Myokardinfarkt	9	45
Nikotinabusus	7	35
Alkoholabusus	3	15
Adipositas per magna	7	35
pAVK	2	10
Diabetes mellitus	17	85
Hypertonie	12	60

Tabelle 12: Medikation der Studienpatienten

Patienten gesamt n=20	Anzahl	Anteil an gesamtem Patientenkollektiv (n=20) in %.
Noradrenalin	14	70
Dobutamin	16	80
Levosimendan	6	30
Statin	12	60
ASS	20	100
Heparin	19	95
Clopidogrel	14	70
Nitrate/NPN	8	40
β -Blocker	6	30
H ₂ -Blocker/PPI	15	75

4.2.2. Katecholaminbedarf und hämodynamischer Verlauf

Zur ersten Stabilisierung wurden alle Patienten nach vorangegangener koronarangiographischer Untersuchung mit evtl. Stent- und IABP- Versorgung auf der Intensivstation mit Katecholaminen und z.T. auch mit Levosimendan behandelt. Dies geschah entsprechend ihrer hämodynamischen Parameter. In Tabelle 13 sind der Katecholaminverbrauch und die hämodynamischen Daten der Patienten während der Studienphase, also in den ersten 48 Stunden nach Schockereignis, dargestellt.

Tabelle 13: Hämodynamik-, Vitalparameter sowie maximale tägliche Katecholamindosen im Überblick.

(Mittelwerte± SD)	Initial	nach 24 Std.	nach 48 Std.
	n=20	n=16	n=8
Hämodynamik/ Vitalparameter			
MAP (mmHg)	68,73±12,3	73±13,96	78±16,32
SVR ($\text{dyn}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-5}$)	1113,75±375,71	935,77±349,37	824,71±156,04
ZVD (mmHg)	13,2±5,27	13,19±6,18	13,9±3,91
HZV (l/min)	4,67±1,03	5,64±1,87	6,62±1,66
CI ($\text{l}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{min}^{-2}$)	2,48±0,7	2,81±0,59	2,81±0,62
CPO (Watt)	0,72±0,26	0,9±0,27	1,15±0,32
HF (1/min)	97,15±18,88	98,63±16,98	96,75±10,58
T (°C)	36,9±1,07	37,06±1,42	37,55±0,71
Katecholamintherapie			
Noradrenalin (max. Dosis/h in mg)	2,938±3,72	2,15±3,09	0,352±0,33
Dobutamin (max. Dosis/h in mg)	36,25±16,9	31,67±18,3	31±16,25

Es zeigen sich nicht relevant schwankende Werte bezüglich Blutdruck und Herzfrequenz bei einem sich kontinuierlich verbesserndem Herzindex und fallendem Katecholaminverbrauch.

4.2.3. Studienpatienten: Mikrozirkulation im 3-Tagesverlauf

Flussgeschwindigkeit, Fluss und mittlerer Durchmesser sowie die funktionelle Gefäßdichte (FVD) in der Mikrozirkulation sind in den Abb. 18 und 19 dargestellt. Hierbei zeigt sich ein signifikanter Anstieg von Fluss und Durchmesser über 48 Stunden nach kardiogenem Schock. Die funktionelle Gefäßdichte hingegen steigt nur tendenziell an.

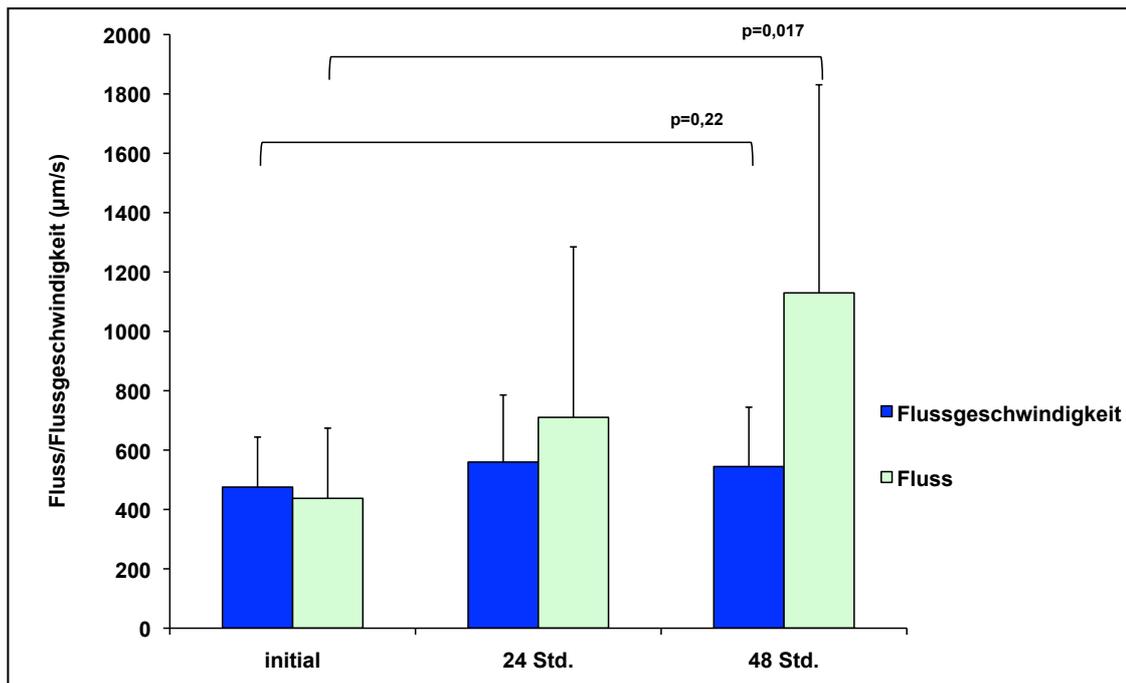


Abbildung 18: Mittlerer Fluss und mittlere Flussgeschwindigkeit in den Gefäßen der oralen Mikrozirkulation in den ersten 48 Stunden nach kardiogenem Schock. Der Anstieg der Flüsse über die Zeit erweist sich am dritten Tag als signifikant. Dies trifft nicht auf die Flussgeschwindigkeiten zu.

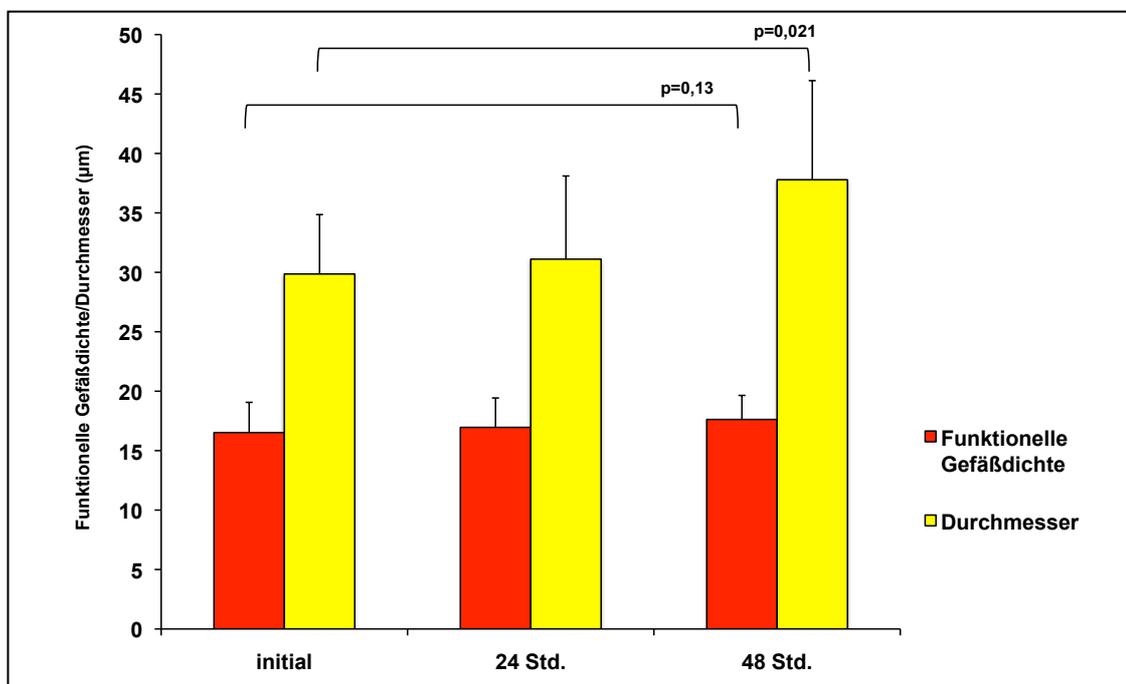


Abbildung 19: Mittlere Gefäßdurchmesser und funktionelle Gefäßdichte in der Mikrozirkulation in den ersten 48 Std. nach kardiogenem Schock: im Zeitverlauf kommt es zu einem signifikanten Anstieg der Flussgeschwindigkeiten. Die funktionelle Gefäßdichte zeigt keine signifikante Veränderung.

4.2.4. Mikrozirkulation kritisch Kranker und gesunder Probanden im Vergleich

Vergleicht man die Daten der Mikrozirkulation der Patienten im kardiogenen Schock mit denen der gesunden Probanden, so zeigt sich in erster Linie ein signifikanter Unterschied der Gefäßdurchmesser, wenn man die initiale Messung nach Schockereignis heranzieht. Betrachtet man hingegen die Messung nach 48 Stunden – hier hat sich auch die Hämodynamik der Patienten bereits wesentlich verbessert –, sind keine signifikanten Unterschiede mehr feststellbar (Abb.20).

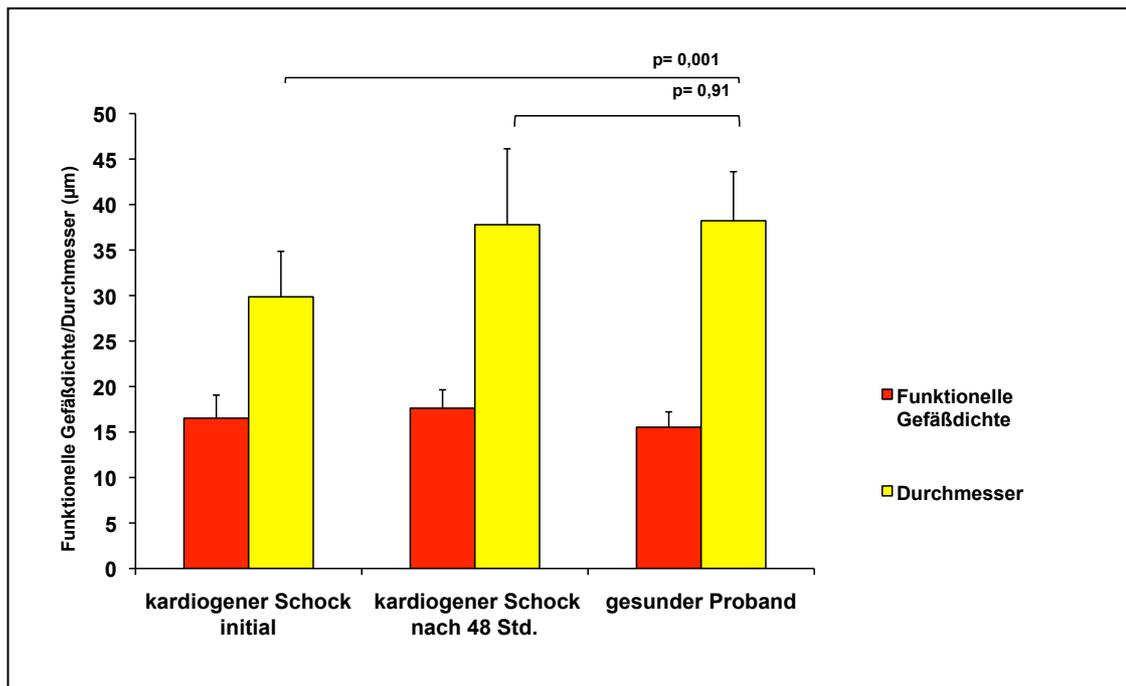


Abbildung 20: Mittlere Gefäßdurchmesser und funktionelle Gefäßdichte nach kardiogenem Schock und bei gesunden Probanden. Während die Gefäßdichte keine nennenswerten Unterschiede zeigt, sieht man einen signifikanten Unterschied der mittleren Gefäßdurchmesser zwischen kritisch Kranken unmittelbar nach Schockgeschehen bei Aufnahme und gesunden, jungen Probanden. 48 Stunden nach Schockgeschehen ist diese Differenz verschwunden.

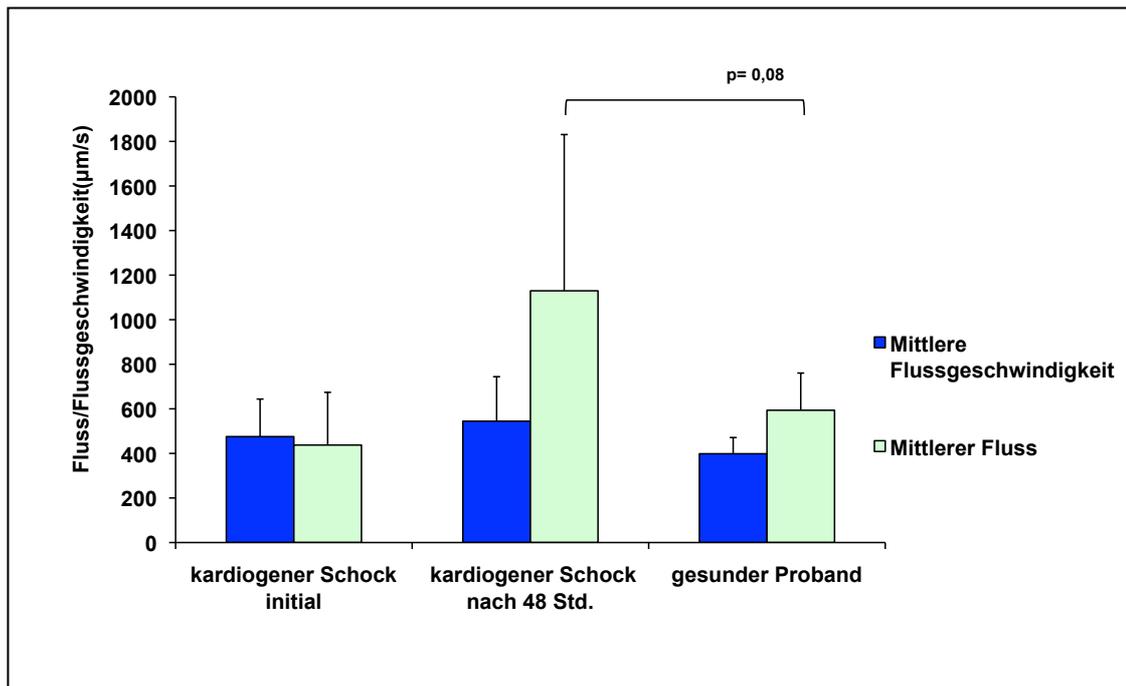


Abbildung 21: Mittlere Flüsse und Flussgeschwindigkeiten nach kardiogenem Schock und bei gesunden Probanden in Ruhe. Keine der abgebildeten Wertunterschiede erreicht ein signifikantes Niveau.

Bei Flussgeschwindigkeit und mittlerem Fluss kann man diesen Trend nicht beobachten (Abb.21). Hier scheinen tendenziell die Daten der Schockpatienten im Vergleich zu denen gesunder Testpersonen erhöht zu sein, insbesondere 48 Stunden nach Aufnahme. 24 Stunden nach Schockereignis lässt sich im Vergleich mit Gesunden für Fluss und Flussgeschwindigkeit kein Trend beschreiben.

4.2.5. Levosimendan und Katecholamine: Effekte in der Mikrozirkulation

Vergleicht man Messungen in der oralen Mikrozirkulation vor und nach der Gabe von Levosimendan, lassen sich die unmittelbaren Effekte dieser Substanz auf die Vasomotorik zeigen.

Levosimendan wurde über 24 Stunden kontinuierlich via Perfusorthapie verabreicht. Hierbei wurden nach einer initialen Bolusgabe von 12µg/kg über 10 Minuten im Anschluss Levosimendan über 24 Stunden mit einer Flussrate von 2 µg/kg/min kontinuierlich gegeben. Die zusätzliche Noradrenalin- und Dobutamingabe blieb über den gesamten Zeitraum der Cytoscanaufnahmen und der Levosimendaninfusion bestehen. Die Auswertungen der Cytoscanaufnahmen vorher und nachher zeigen in erster Linie eine Zunahme der mittleren Durchmesser und dadurch auch der Flüsse. Auch bei der mittleren Flussgeschwindigkeit beobachtet man einen signifikanten

Anstieg, der Anstieg der funktionellen Gefäßdicke ist hingegen nur in der Tendenz zu sehen (Abb. 22 und 23).

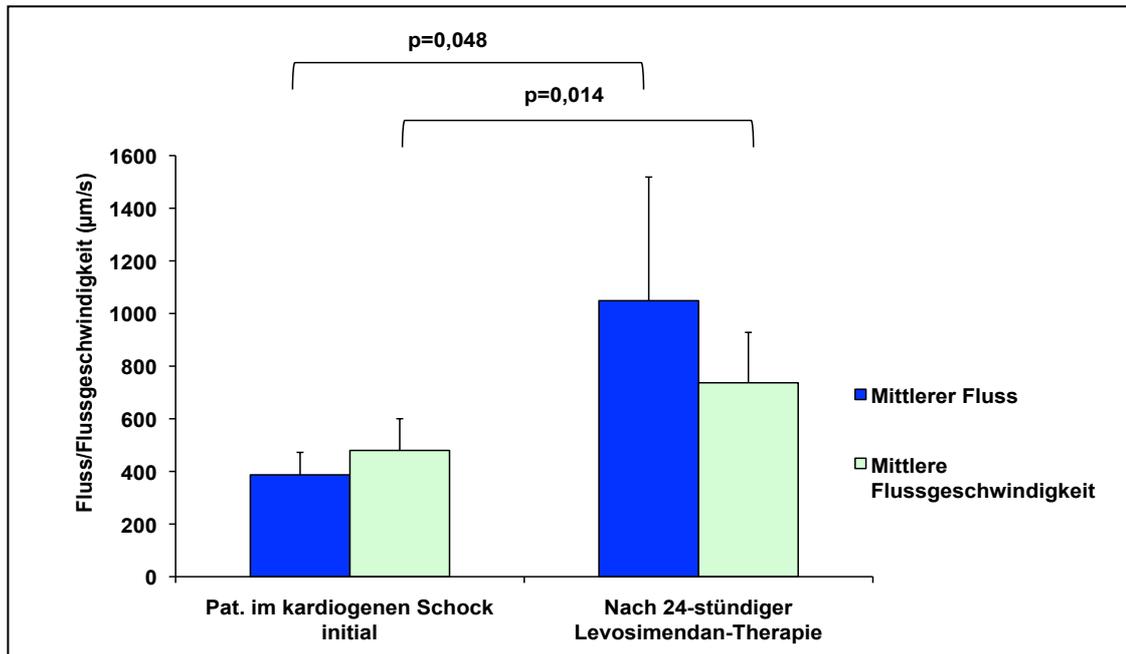


Abbildung 22: Flussgeschwindigkeiten und Flüsse bei Patienten im kardiogenen Schock vor und nach Levosimendan .

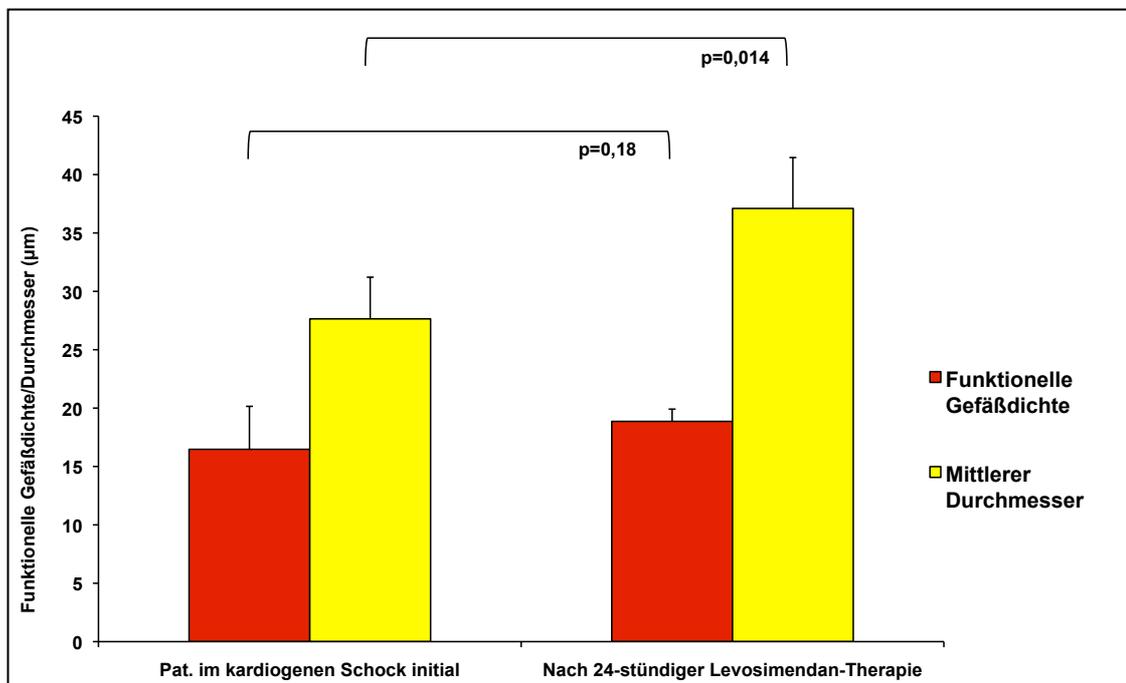


Abbildung 23: Mittlere Durchmesser und funktionelle Gefäßdicke vor und nach Levosimendan bei Patienten im kardiogenen Schock.

Die Patienten wurden je nach erhaltener vasoaktiver Medikation kategorisiert. Es wurden die Patienten, die eine kombinierte „klassische“ Katecholamintherapie mit Dobutamin und Noradrenalin erhielten, mit denen verglichen, welche zusätzlich als „add-on-Therapie“ Levosimendan bekamen. In der Mikrozirkulation zeichnet sich auch hier der vasodilatatorische Effekt des Levosimendans ab (Abb. 24). Die Flussgeschwindigkeiten und Flüsse hingegen zeigen keine auswertbaren Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

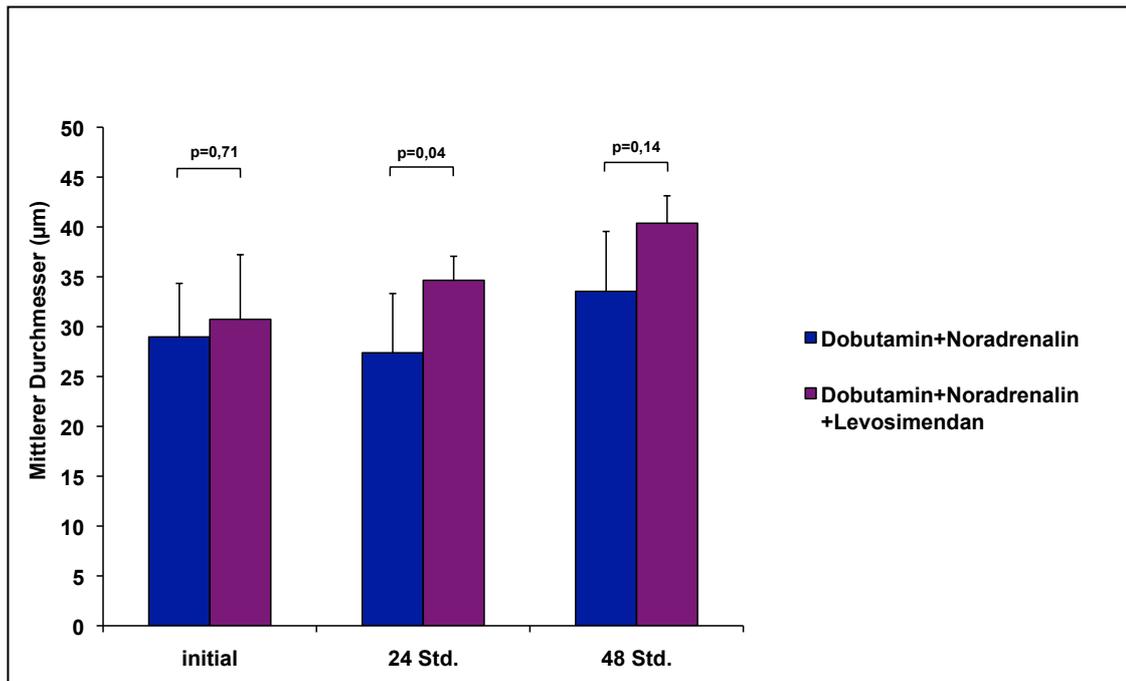


Abbildung 24: Mittlere Gefäßdurchmesser in der Mikrozirkulation nach kardiogenem Schock bei herkömmlicher Katecholamintherapie (Noradrenalin und Dobutamin) mit und ohne Levosimendan (SIMDAX®).

4.2.6. Einfluss der Körpertemperatur

Ein Teil der Patienten kam nach kardiopulmonaler Reanimation und wurde initial in neuroprotektiver Absicht über 24 Stunden gekühlt. Hierbei wurden als Zieltemperatur 33°C (Zielkorridor 32°C-34°C) angestrebt. Vor diesem Hintergrund lag es nahe, die Patienten nach der Körpertemperatur zu kategorisieren. Zur Kategorisierung wurde die tiefste Körpertemperatur 24 Stunden nach Aufnahme herangezogen, um die therapeutisch gekühlten Patienten nach Reanimation zu erfassen, da diese die entsprechende Zieltemperatur erst nach einer Vorlaufzeit von einigen Stunden erreichten. Die Kategorisierung erfolgte hierbei wie folgt:

- < 36 °C („hypotherm“)
- 36 °C - ≤ 38 °C („normotherm“)
- 38°C („hypertherm“)

Die entsprechenden Daten sind in den Abb. 25 und 26 sowie in Tabelle 14 aufgeführt. Unter hypothermen Bedingungen sind Flussgeschwindigkeit und Fluss signifikant gegenüber dem normothermen Zustand reduziert. Höhere Flüsse und Flussgeschwindigkeiten in Normothermie gegenüber der Hyperthermie sind allenfalls tendenziell erkennbar. Die mittleren Durchmesser wie die funktionelle Gefäßdichte in der Mikrozirkulation bleiben hingegen relativ konstant. Hier scheinen sich auch keine Tendenzen abzuzeichnen.

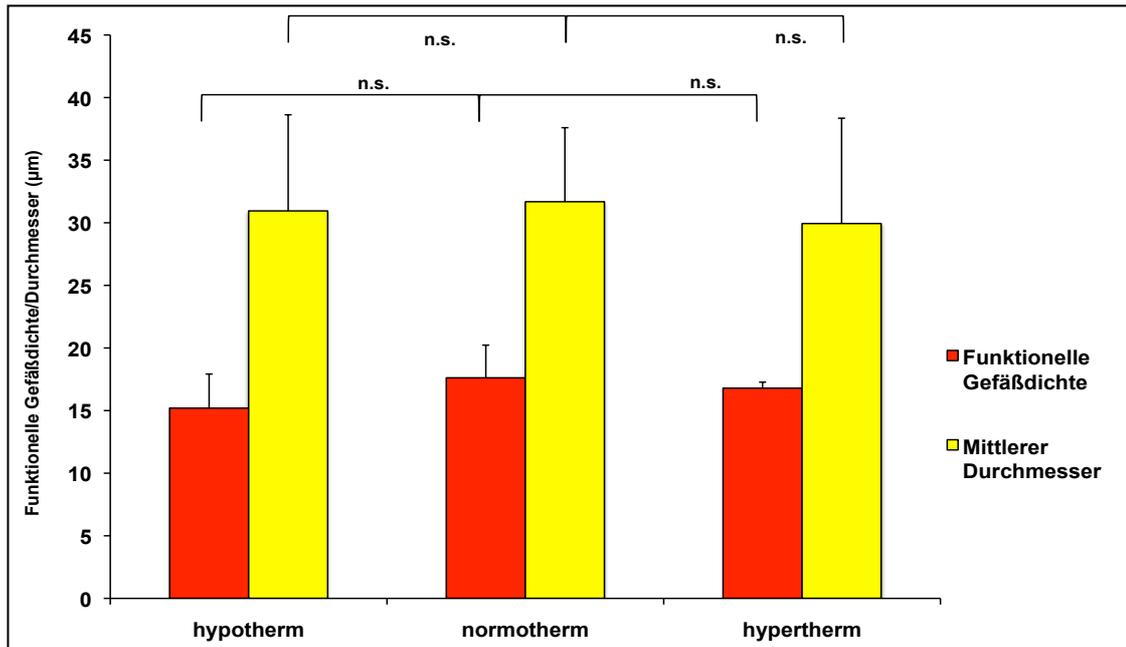


Abbildung 25: Funktionelle Gefäßdichte (FVD) und mittlerer Durchmesser in Abhängigkeit der Körpertemperatur. Es lassen sich keine Tendenzen erkennen.

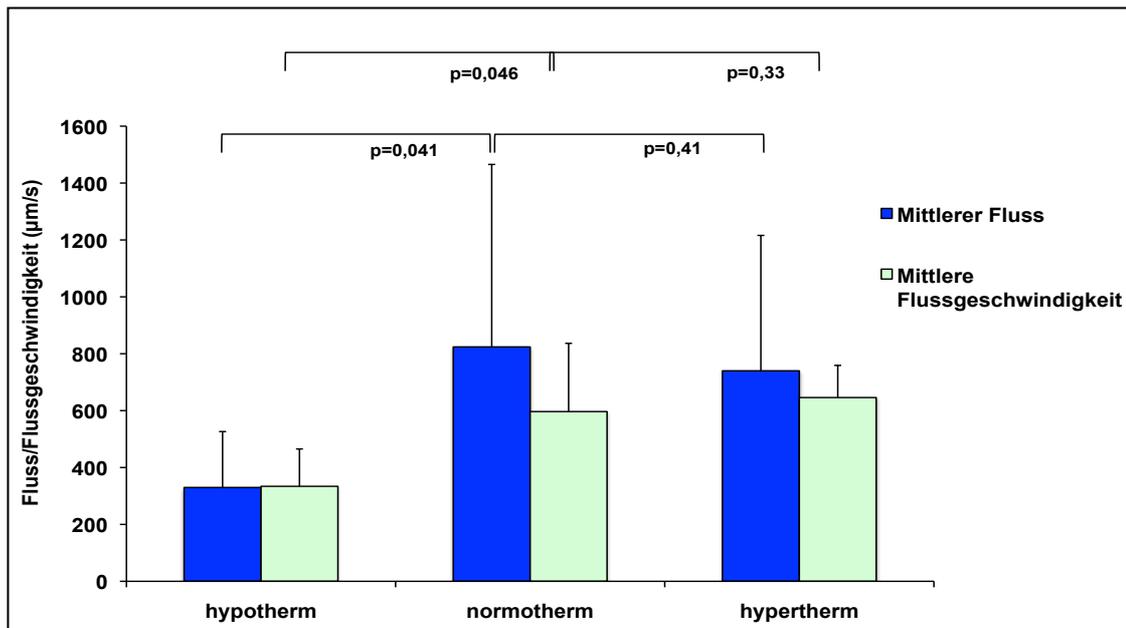


Abbildung 26: Mittlere Flüsse und Flussgeschwindigkeiten der Erythrozyten in der Mikrozirkulation in Abhängigkeit von der Körpertemperatur 24-48 Stunden nach kardiogenem Schock : bei $<36^{\circ}\text{C}$, hier als „hypotherm“ gekennzeichnet, zeigen sich signifikant schlechtere Daten im Vergleich zur Normothermie ($36-38^{\circ}\text{C}$). Bei den fiebernden Patienten kann man die kompromittierte Mikrozirkulation nur im leichten Trend sehen.

Tabelle 14: Mikrozirkulation und Hämodynamik nach Körpertemperatur

	Hypotherm ($T < 36^{\circ}\text{C}$)	Normo- therm ($36^{\circ}\text{C}-$ 38°C)	p-Wert (hypo- vs. normo- therm)	Hypertherm ($>38^{\circ}\text{C}$)	p-Wert (normo- vs. hyper- therm)
CI ($\text{l}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$)	$2,3 \pm 0,8$	$2,77 \pm 0,48$	0,33	$3,18 \pm 0,45$	0,12
SVR ($\text{dyn}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-5}$)	779 ± 103	$1052,11 \pm 396,81$	0,084	$752,38 \pm 147,56$	0,047
ZVD (mmHg)	$19,67 \pm 5,19$	$11 \pm 5,4$	0,063	$13,25 \pm 4,97$	0,27
HZV (l/min)	$3,45 \pm 0,85$	$5,39 \pm 1,32$	0,094	$7,25 \pm 1,84$	0,09
MAP (mmHg)	81 ± 21	$71,56 \pm 10,2$	0,37	$72,25 \pm 15,45$	0,47
HR (1/min)	$89 \pm 23,85$	$99,56 \pm 15,46$	0,31	$103,75 \pm 9,60$	0,3

4.2.7. Einfluss der IAPB auf die Mikrozirkulation

11 Patienten, also etwas mehr als die Hälfte des gesamten untersuchten Studienkollektivs, wurden mit einer IAPB, 9 wurden rein medikamentös versorgt. Es liegt nahe, zunächst eine getrennte Betrachtung dieser beiden Gruppen in Hinblick auf ihre Makro- und Mikrozirkulation vorzunehmen (Tabelle 15-16). Die beiden Gruppen boten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der verabreichten

Katecholamindosen (Tab. 17) und des durch den Apache II-Score dargestellten Schweregrad ihrer Erkrankung (Tab. 18).

Tabelle 15: Charakterisierung der Patienten mit kardiogenem Schock in 2 Gruppen: mit und ohne IABP-Versorgung initial, nach 24 Std und nach 48 Std. Hämodynamische Parameter.

	Mit IABP initial	Ohne IABP initial	Mit IABP 24 Std.	Ohne IABP 24 Std.	Mit IABP 48 Std.	Ohne IABP 48 Std.
CI ($l \cdot m^{-2} \cdot min^{-1}$)	2,27 ± 0,71	2,81 ± 0,56 n.s.	2,83 ± 0,49	2,78 ± 0,72 n.s.	2,87 ± 0,65	2,5 ± 0,78 n.s.
SVR ($dyn \cdot s^{-1} \cdot cm^{-5}$)	1138,9 ± 338	1074,3 ± 426 n.s.	936,6 ± 397,5	934,5 ± 261,1 n.s.	823,2 ± 168,5	834 ± 202,1 n.s.
ZVD (mmHg)	16,49 ± 2,5	9,11 ± 4,89 *	15,22 ± 2,94	10,57 ± 7,99 n.s.	14,38 ± 4,21	12 ± 6,39 n.s.
HZV (l/min)	4,21 ± 0,88	5,33 ± 0,86 *	5,64 ± 1,34	5,65 ± 4,41 n.s.	7 ± 1,56	4,7 ± 1,75 n.s.
MAP (mmHg)	64,54 ± 9	74,5 ± 13,8 n.s.	77,55 ± 13,71	66,16 ± 11,27 n.s.	80,33 ± 16,51	64 ± 17,27 n.s.
HR (1/min)	104,36 ± 18,65	88,33 ± 15,03 n.s.	98,11 ± 18,22	99,29 ± 15,21 n.s.	101,33 ± 7,88	83 ± 12,5 n.s.

*p<0,05; n.s.= nicht signifikant. Alle Angaben beziehen sich auf den entsprechenden Wert mit IABP.

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpatienten in 2 Gruppen: mit und ohne IABP-Versorgung initial, nach 24 Std. und nach 48 Std. Mikrozirkulatorische Parameter.

	Mit IABP initial	Ohne IABP initial	Mit IABP 24 Std.	Ohne IABP 24 Std.	Mit IABP 48 Std.	Ohne IABP 48 Std.
Durchmesser (µm)	28,4 ± 3,61	31,64 ± 5,81 n.s.	28,26 ± 7,92	34,76 ± 2,74 n.s.	34,23 ± 5,69	48,47 ± 5,35 n.s.
Mittlere Flussgeschw. (µm/s)	438,46 ± 132,49	520,52 ± 196,69 n.s.	500,21 ± 209,83	636,18 ± 222,67 n.s.	563,92 ± 223,85	486,55 ± 69,55 n.s.
Mittlerer Fluss	342,61 ± 150,48	553,44 ± 268,59 n.s.	716,15 ± 702,45	702,86 ± 346,03 n.s.	1125,77 ± 798,66	1141,19 ± 230,58 n.s.
Funktionelle Gefäßdichte	16,83 ± 2,5	16,15 ± 2,54 n.s.	16,09 ± 2,82	18,07 ± 1,26 n.s.	17,81 ± 2,24	17,08 ± 0,97 n.s.

Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpatienten in 2 Gruppen: mit und ohne IABP-Versorgung initial, nach 24 Std. und nach 48 Std. Mittlere Katecholamindosen.

	Mit IABP initial	Ohne IABP initial	Mit IABP 24 Std.	Ohne IABP 24 Std.	Mit IABP 48 Std.	Ohne IABP 48 Std.
Noradrenalin (mg/h)	2,82 ± 3,6	3,2 ± 3,95 n.s.	1,55 ± 1,68	2,9 ± 4,11 n.s.	0,39 ± 0,36	0,2 ± 0,41 n.s.
Dobutamin (mg/h)	39,09 ± 18,32	30 ± 10,95 n.s.	26,67 ± 17,8	46,67 ± 9,43 n.s.	28,75 ± 17,46	40 ± 16,41 n.s.

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpatienten in 2 Gruppen: APACHE-II Score der Pat. mit und ohne IABP-Versorgung initial, nach 24 Std. und nach 48 Std.

	Mit IABP initial	Ohne IABP initial	Mit IABP 24 Std.	Ohne IABP 24 Std.	Mit IABP 48 Std.	Ohne IABP 48 Std.
APACHE-II Score	23,5 ± 5,68	21,56 ± 5,96 n.s.	22 ± 6,48	23 ± 6,61 n.s.	22,33 ± 2,36	19,8 ± 7,17 n.s.

Es fällt auf, dass die Patientengruppe, die ohne IABP behandelt wurde, initial ein signifikant höheres Herzzeitvolumen sowie einen niedrigeren ZVD aufweist. In den folgenden 48 Stunden verschwinden diese Unterschiede im Wesentlichen wieder. Bei den Patienten mit IABP lässt sich am ersten Tag eine tendenziell erhöhte Herzfrequenz feststellen. Auch dieser Unterschied verschwindet in der Folge.

Betrachtet man die mikrozirkulatorischen Parameter, lassen sich keine signifikanten Unterschiede verzeichnen. Es zeichnet sich aber tendenziell ein höherer mittlerer Fluss in der Mikrozirkulation ab, hier ist ebenfalls der größte Unterschied initial zu bemerken. Auch scheint der mittlere Gefäßdurchmesser während der gesamten Studienphase bei Patienten ohne IABP erhöht zu sein.

Bei 5 Patienten konnte die IABP für maximal 3 Minuten pausiert werden, so dass unmittelbar hintereinander Messungen der Mikrozirkulation mit und ohne den unmittelbaren Einfluss der IABP durchgeführt werden konnten. Hierbei konnte kein unmittelbarer Effekt gesehen werden, es lässt sich auch kein Trend erkennen. Die Daten sind im Folgenden dargestellt (Tab.19).

Tabelle 19: Unmittelbarer Einfluss der IABP auf die Mikrozirkulation: kurzzeitiges Ausschalten der IABP bis maximal 3 Minuten.

	IABP an	IABP aus	p-Wert
Durchmesser (µm)	29,76 ± 5,05	36,57 ± 9,09	0,19
Flussgeschwindigkeit (µm/s)	351,4 ± 48,01	336,97 ± 112,4	0,8
Mittlerer Fluss	336,71 ± 169,84	470,37 ± 328,78	0,45
Funktionelle Gefäßdichte	17,42 ± 2,8	15,31 ± 1,39	0,23

4.2.8. Mikrozirkulation präterminaler Patienten

Zwei Studienpatienten sind innerhalb der dreitägigen Studienphase verstorben, einer 45 Stunden nach Aufnahme, der andere nach 23 Stunden. So konnte die Mikrozirkulation am Vortag des Versterbens genauer betrachtet werden (Abb.27 und

28). Die Patienten waren 24 Stunden vor ihrem Ableben unter der Therapie mit Katecholaminen stabil. In beiden Fällen wurde Dobutamin und Noradrenalin verabreicht, beide Patienten waren mit einer IABP versorgt.

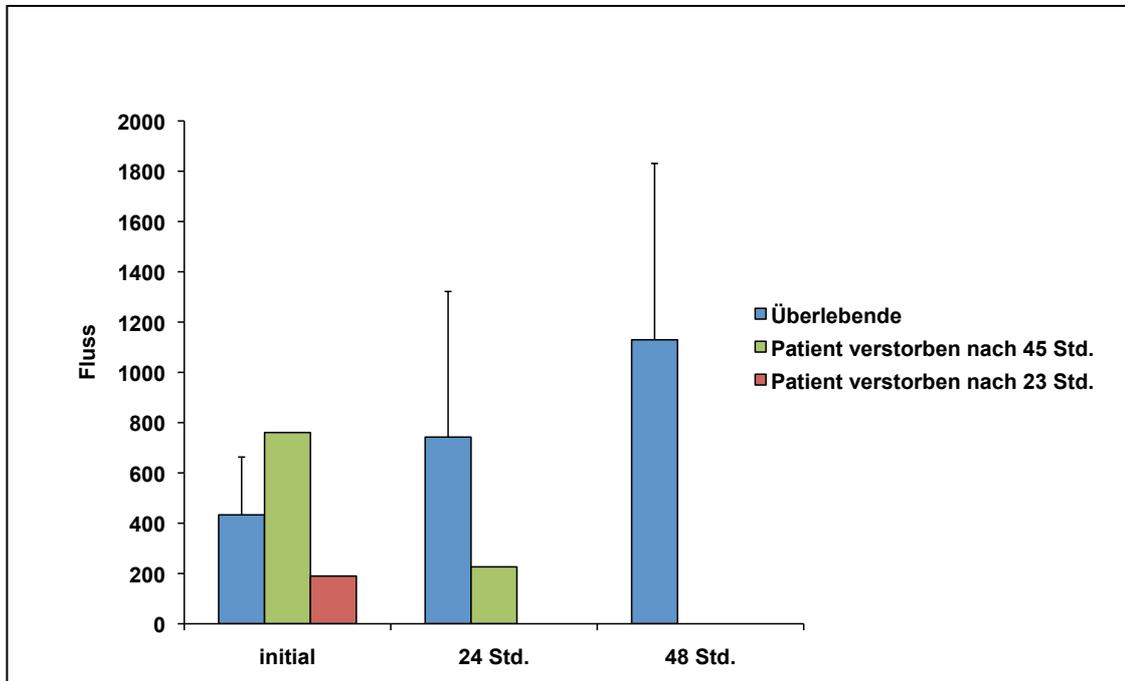


Abbildung 27: Mittlere Flüsse in der Mikrozirkulation nach kardiogenem Schock: Daten überlebender und präterminaler Patienten.

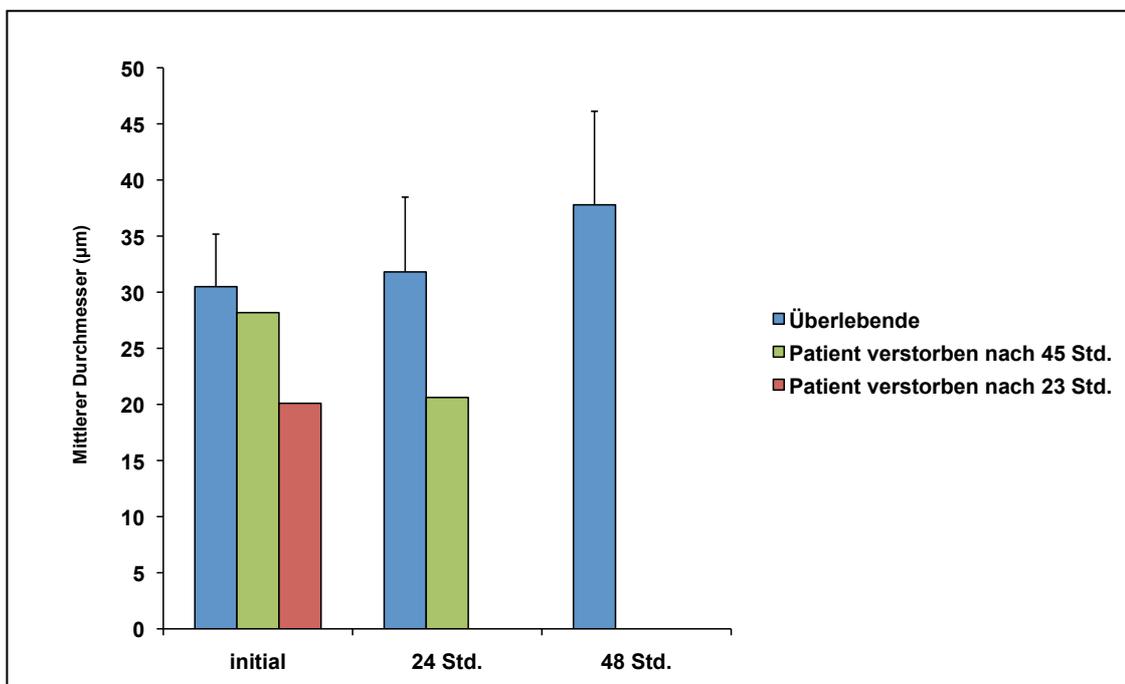


Abbildung 28: Mittlere Durchmesser in der Mikrozirkulation nach kardiogenem Schock: Daten überlebender und präterminaler Patienten.

Die Daten zeigen präterminal einen deutlich reduzierten Blutfluss in der Mikrozirkulation, der selbst verglichen mit dem initialen Wert der Überlebenden noch deutlich geringer ist (> 1 SD). Bei den Flussgeschwindigkeiten lässt sich ein so niedriger Absolutwert nicht feststellen, wohl aber bei den mittleren Gefäßdurchmessern. Die präterminal sich abzeichnende Kompromittierung der Mikrozirkulation, also insbesondere der Flüsse, geht wohl vor Allem auf die geringer werdenden mittleren Durchmesser in der Mikrozirkulation zurück.

5. Diskussion

5.1. Überblick

Der akute Myokardinfarkt, insbesondere der Vorderwandinfarkt, ist die häufigste Ursache des kardiogenen Schocks, welcher bei 7 – 10% aller Infarkte auftritt [Gowda *et al.*, 2008]. Die schwerste klinische Manifestation des akuten Myokardinfarktes stellt in den meisten Fällen die entstehende linksventrikuläre Dysfunktion dar, welche entsteht, wenn etwa 40% und mehr der myokardialen Masse betroffen sind [Quigley *et al.*, 1993; Hochman *et al.*, 1995]. Das pathophysiologische Geschehen ist hierbei wie folgt zusammenzufassen:

Durch eine zunehmende Dysbalance zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot am Herzen kommt es zu einer immer schwereren Herzinsuffizienz und durch ein auf diese Weise reduziertes Herzzeitvolumen zu einer kompromittierten Perfusion der peripheren Organe. Diese eingeschränkte periphere Organperfusion schließlich ist nicht nur auf das verringerte Herzzeitvolumen zurückzuführen, vielmehr führt auch eine im Rahmen des kardialen Infarktgeschehens ausgelöste inflammatorische Antwort zu verschlechterter Perfusion und zur Dysfunktion peripherer Organe. So lassen sich erhöhte Plasmaspiegel inflammatorischer Mediatoren, wie z.B. Interleukin 6 oder Tumornekrosefaktor- α bei kardiogenem Schock wie auch bei unkompliziertem Myokardinfarkt nachweisen [Geppert *et al.*, 2002; Zhang *et al.*, 2006]. Das Konzept einer beteiligten inflammatorischen Komponente bei kardiogenem Schock im Sinne einer systemischen inflammatorischen Antwort (SIRS), welche an der Entstehung eines Multiorganversagens wesentlich beteiligt ist, hat sich in den letzten Jahren etabliert [Prondzinsky *et al.*, 2004] und rückt somit die periphere Mikrozirkulation und ihre Bedeutung auch bei primär kardiogenem (und nicht septischem) Schock verstärkt in den Mittelpunkt (Abb. 29). Die periphere Mikrozirkulation, bzw. ihre Veränderungen sind als Maß für die Qualität der Organperfusion eng verbunden mit dem Ausmaß der Inflammation und damit mit der Schwere der Krankheit des Patienten. Daher werden alle Faktoren interessant, welche die Mikrozirkulation beeinflussen könnten: pharmakologische Therapie, physiologische Parameter wie etwa die Körpertemperatur und andere therapeutische Maßnahmen, wie z.B. der Einsatz der intraaortalen Gegenpulsation (IABP).

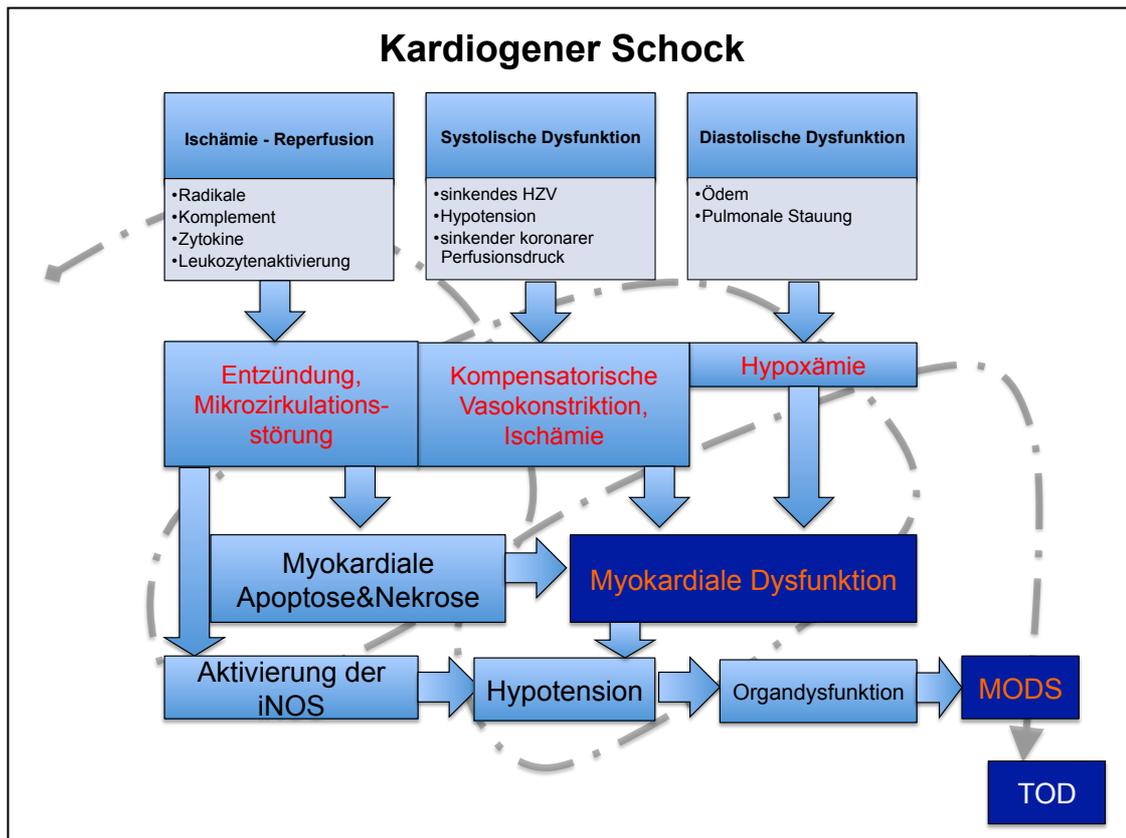


Abbildung 29: Pathogenese des kardiogenen Schocks, in Anlehnung an [Prondzinsky *et al.*, 2004].

Beim kritisch kranken Intensivpatienten mit Sepsis wurde in den letzten Jahren in mehreren Arbeiten aus der Gruppe um De Backer [De Backer *et al.*, 2002] eine verringerte sublinguale Gefäßdicke mit der OPS - Technik gefunden. Auch konnte gezeigt werden, dass der prozentuale Anteil der kleinsten Gefäße (>20µm) bei Sepsis geringer ist. Diese Rarifizierung der kleinsten Gefäße war bei nicht überlebenden Patienten ausgeprägter. Neben Sepsis und Multiorganversagen fand man auch bei kardiogenem Schock einen reduzierten Anteil der kleinsten Gefäße sowie geringere Gefäßdichten [Chierago *et al.*, 2006].

Die OPS- Methode kam bisher in der Intensivmedizin mehrfach zum Einsatz, wobei Unterschiede in Auswertung und erhobenen Parametern zwischen den Autoren zu bemerken sind. Dies mag u. a. an unterschiedlichen Geräteversionen und Softwares liegen, die zur Datenauswertung jeweils verfügbar waren. Um möglichst reproduzierbare und vor allem vergleichbare Daten zu erhalten, wurden in der vorliegenden Arbeit die klar fassbaren und leicht zu definierende Parameter Durchmesser, Flussgeschwindigkeit, mittlere Gefäßdicke und mittlerer Fluss gewählt.

5.2. Beurteilung der Ergebnisse

5.2.1. Mikrozirkulation gesunder Probanden

Vor der klinischen Studie an 20 Patienten im kardiogenen Schock erfolgten zur Erprobung von Methode, Gerät und Software die Validierung an 10 gesunden Probanden. Es sollte in diesem ersten Arbeitsschritt geklärt werden, inwiefern mit dieser Methode zu erwartende Reaktionen in der Mikrozirkulation auch tatsächlich mit OPS messbar sind, inwiefern sich eine zirkadiane Rhythmik in den Ergebnissen niederschlägt und welche Rolle der Untersucher spielt. Verglichen mit den Untersuchungen an Intensivpatienten konnte in diesem ersten Schritt eine verhältnismäßig homogene Probandengruppe ohne multiple Störfaktoren, wie sie jeder kritisch kranken Patient aufweist, (Komorbiditäten, Pharmakotherapie, etc.) untersucht werden. Trotz dieser relativen guten Homogenität der Probanden zeigte sich eine beträchtliche Streuung der Einzelwerte. Schon hier wurde die Notwendigkeit deutlich, Einzelmessungen mehrfach zu wiederholen und zu mitteln. Die große Streuung der Daten hat im Wesentlichen folgende Gründe: zum einen unterliegt bei jeder Messung der Bildausschnitt dem Zufall, d.h. es ist durch die optische Vergrößerung des Gerätes nahezu unmöglich, einen bestimmten Bildausschnitt immer wieder aufzusuchen. Außerdem kann keine vorbestehende, perfekte Gleichverteilung der Gefäße in der Mundschleimhaut (ebensowenig in jedem anderen Organ) angenommen werden. Beispielsweise ist die Gefäßarchitektur im medialen vestibulum oris des Oberkiefers, also unmittelbar vor den Schneidezähnen, eine sichtbar andere als diejenige sublingual oder in der Wangenschleimhaut.

Aus diesen Gründen wurde darauf geachtet, alle Aufnahmen im vestibulum oris des Oberkiefers jeweils zwischen Eckzähnen und Molaren zu machen. Da bei intubierten Patienten das Untersuchen der sublingualen Schleimhaut mit dem OPS- Mikroskop immer mit höherem Druck verbunden ist und dies die Flüsse in den Gefäßen sichtbar verändert, wurde von Messungen unter der Zunge bewusst abgesehen.

In der vorliegenden Arbeit entstand jeder einzelne Wert durch Mittelung der Daten aus mindestens 5 Bildsequenzen. Dies geschah in Anlehnung an das Vorgehen anderer Autoren wie [De Backer *et al.*, 2004].

Es wurden keine grundsätzlichen Effekte des Rauchens in der Mikrozirkulation gesehen. Man kann festhalten, dass die Auswirkungen von Zigarettenrauch keinen unmittelbaren Effekt zeigen, den man mit OPS einfach zeigen könnte. Hierbei sei ausdrücklich gesagt, dass der unmittelbare Effekt des Zigarettenrauchs auf die Mikrozirkulation der Mundschleimhaut untersucht und nicht der Frage nachgegangen wurde, ob Raucher per se eine andere, ggf. schlechtere Mikrozirkulation haben als

Nichtraucher. Dass ein solcher Unterschied in der Mikrozirkulation mit OPS nicht zu messen ist, zeigen die Ergebnisse von Lindeboom, welcher in der Mundschleimhaut keine Unterschiede der Kapillardichte in Abhängigkeit von Zigarettenkonsum fand [Lindeboom *et al.*, 2005].

Es zeigten sich bei den Probanden signifikante Veränderungen der Mikrozirkulation durch die Gabe von Nitroglycerin-Spray und nach körperlicher Belastung. Diese Effekte waren zu jeder Tageszeit und durch jeden der zwei Untersucher reproduzierbar. Die Zunahme der mittleren Gefäßdurchmesser nach körperlicher Belastung waren zwar nur im Trend feststellbar, alle weiteren Parameter veränderten sich aber signifikant.

Dies bedeutet nicht, dass es keine Unterschiede in der Mikrozirkulation in Abhängigkeit von Tageszeit und Untersucher gibt, sondern lediglich, dass diese Unterschiede mit dieser Methode der Mikrozirkulationsmessung, wenn es sie gibt in der Streuung der Einzelwerte untergehen und daher nicht signifikant waren.

Untersucherbedingte Differenzen der Messwerte lassen sich im Trend an mancher Stelle sicher annehmen. Die funktionellen Gefäßdichten zeigen hier als einziger Parameter signifikante Unterschiede. Außerdem weichen die FVD - Werte von einem Untersucher zum anderen systematisch in die gleiche Richtung ab: bei Untersucher 2 liegen bei allen Messungen, nach Belastung, Nitrospray, etc. die FVD -Werte niedriger als jene von Untersucher 1. Diese Abweichungen stellen einen Trend dar ($p < 0,1$), in einem Fall sind sie auch signifikant. Dies legt die Vermutung nahe, dass hier ein systematischer Fehler vorliegt und dass gerade die funktionelle Gefäßdichte für untersucherabhängige Abweichungen anfällig ist. Bei den übrigen Parametern zeichnen sich zwar vereinzelt deutliche Trends ab. Diese gehen aber von einer Messsituation zur anderen in beide Richtungen und sind nie signifikant.

Beide Untersucher sehen unter den unterschiedlichen Bedingungen, also Ruhe, Belastung, Zigarettenrauchen und Nitroglycerin-Spray die gleichen Effekte. Dies lässt die Annahme zu, dass es sich mehr um handhabungsbedingte, also der Untersuchungstechnik (Anpressdruck, Haltewinkel, mittlere Verweildauer im Mund, unbewusst bevorzugte Lokalisationen, etc.) geschuldete Abweichungen der Ergebnisse handeln könnte, als um fehlende Reproduzierbarkeit bestimmter physiologischer oder pharmakologischer Effekte in der Mikrozirkulation. Die Daten beider Untersucher zeigen die gleichen Effekte, dennoch kann es gewisse Abweichungen bei den Absolutwerten geben.

Eine zirkadiane Rhythmik zeichnet sich in den Ergebnissen auch nicht im Trend ab, der Tageszeitpunkt der Messungen ist unerheblich.

5.2.2. Klinische Untersuchung der Mikrozirkulation

Im Anschluss an die erste Versuchsphase zur Verwendung des OPS - Gerätes und der Software mit jungen Probanden wurden auf der internistischen Intensivstation unserer Klinik 20 Patienten im kardiogenen Schock erfasst und über 48 Stunden verfolgt. Im Abstand von 24 Stunden, d. h. initial bei Aufnahme, nach 24 und nach 48 Stunden wurden jeweils die Mikrozirkulation, das Labor, sowie die hämodynamischen Parameter erfasst.

a) Betrachtet man zunächst die Veränderungen des gesamten Patientenkollektives über die Zeit hinweg, so lässt sich zusammenfassend festhalten:

- Makrozirkulatorisch wurde ein zunehmender Herzindex mit abnehmendem peripherem Widerstand (SVR) erreicht. Hierbei konnten die mittleren Noradrenalin- und Dobutamingaben im 3-Tagesverlauf deutlich reduziert werden. Der mittlere arterielle Blutdruck konnte in den ersten 24 Stunden, also in der akuten Schockphase, in den meisten Fällen bei über 65 mmHg gehalten werden, im weiteren Verlauf stabilisierte sich der MAP bei knapp 80 mmHg.
- In der Mikrozirkulation kam es in erster Linie zu einer Erhöhung der mittleren Gefäßdurchmesser und zu einem Anstieg der mittleren Flüsse. Ein deutlicher Rückgang der verabreichten Noradrenalin - Dosen lässt sich damit gut vereinbaren. Während für Flüsse und Durchmesser die Anstiege signifikant sind, steigen die Flussgeschwindigkeiten und Gefäßdichten allenfalls im Trend an.

Wie lassen sich die Daten der Mikro- und Makrozirkulation miteinander vereinbaren und interpretieren? Zunächst sollten die wesentlichen Determinanten der Mikrozirkulation festgehalten werden, welche nur zum Teil in der Makrozirkulation zu finden sind. Dies ist im wesentlichen der Druckgradient über der terminalen Strombahn, welcher durch den arteriellen Druck und den ZVD bedingt ist. Er entspricht dem Perfusionsdruck und ist entsprechend des Ohm'schen Gesetzes mit HZV und SVR direkt verknüpft.

Der Einfluss der Mikrozirkulation setzt beim SVR an. Die Regulation des peripheren Widerstandes dürfte hierbei maßgeblich durch präkapilläre Sphinkteren und Metarteriolen beeinflusst werden. Bereits 1961 konnte Folkow die hämodynamische Bedeutung dieser Strukturen zeigen [FOLKOW *et al.*, 1961]. Andere Autoren finden deutliche Hinweise auf eine nicht näher beschriebene, steuernde Funktion der Kapillaren auf die Makrozirkulation. Die Arbeitsgruppe um Ananda sieht z.B. in den Veränderungen des Flusswiderstandes in Kapillaren eine wesentliche Determinante des koronaren Blutflusses am Herzen [Jayaweera *et al.*, 1999].

Problematisch und die Interpretation erschwerend ist aber, dass ein reduzierter SVR nicht unbedingt zu einer verbesserten Mikrozirkulation führen muss. Andernfalls hätten Patienten im septischen Schock eine gute Mikrozirkulation, tatsächlich ist das Gegenteil der Fall [De Backer *et al.*, 2002].

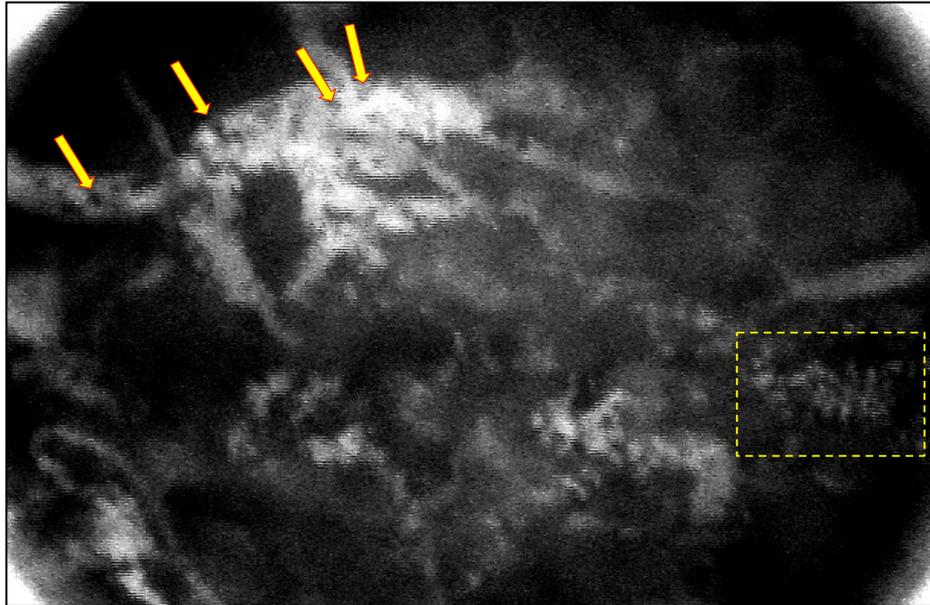


Abbildung 30: Mikrozirkulation eines 65-jährigen Patienten, seit 24 Stunden im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt. Es handelt sich um eine invertierte Aufnahme, d.h. hämoglobinhaltige Erythrozyten werden weiß dargestellt, Leukozyten hingegen erscheinen als schwarze, kugelförmige Aussparungen (Pfeile). In der bewegten Aufnahme kann man die Adhäsionsphasen der Leukozyten nachvollziehen. Auch im Standbild lässt sich ihr obstruierender Charakter im Sinne eines No-Reflow-Phänomens erkennen (gelbes Rechteck). Während im Bereich der Pfeile ein deutlicher Fluss erkennbar ist, ist im Bereich des Rechtecks eine Stase zu beobachten.

Die hämodynamische Erklärung hierfür liegt in der Existenz von Kurzschluss-Verbindungen, den anfangs erwähnten Hauptwegen (Abb.1), deren Perfusion durch Metarteriolen gesteuert wird. Sind diese Hauptwege gut perfundiert, die von ihnen multipel abgehenden Kapillaren aber nicht, erklärt das den niedrigen Widerstand bei ebenfalls niedriger Gefäßdichte beim septischen Patienten.

Die Perfusion der einzelnen Kapillaren unterliegt aber neben der Perfusion des zuführenden Hauptweges weiteren Faktoren: der Offenheit des präkapillären Sphinkters, aber gerade in diesen kleinsten vaskulären Strukturen auch obstruierenden Mechanismen. Aktivierte Leukozyten, welche gerade bei Infarktpatienten gehäuft im Rahmen des Ischämie-Reperfusion-Prozesses auftreten, können das Kapillarlumen verschließen (No-Reflow-Phänomen, siehe Kapitel 1.2.6.). Mit OPS konnte dies in

Einzelfällen beobachtet werden (Abb. 30). Weiterhin muss in diesem Zusammenhang auch die Rolle der endothelialen Dysfunktion erwähnt werden, die u.a durch fehlende NO-Synthese den Tonus der Gefäße und damit wohl auch der präkapillären Sphinkteren beeinflusst.

Die Zunahme der hier gemessenen Gefäßdurchmesser in der Mikrozirkulation und der gleichzeitige Rückgang des peripheren Widerstandes passt gut zu dem, was das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz erwarten lässt: in diesem geht der Gefäßradius in der 4. Potenz in den Flusswiderstand ein, und ist damit wesentlich bedeutsamer, als die Flussgeschwindigkeit.

Dass der Anstieg der Gefäßdichte im Gegensatz zum Anstieg der Durchmesser nur im Trend sichtbar ist, wirft die Vermutung auf, dass die regrediente Noradrenalinindosis sich zunächst eher auf Metarteriolen, als auf präkapilläre Sphinkteren auswirkt. Andere, gerade die Perfusion der Kapillaren selbst verschlechternde Faktoren wie übermäßige Leukozytenaktivierung und endotheliale Dysfunktion scheinen weiterhin eine Rolle zu spielen. Ohne diese Phänomene müsste eine Kaliberzunahme der Metarteriolen die Gefäßdichte deutlich positiver beeinflussen, da sie aufgrund ihrer Lage wie Einlassventile in das Netzwerk der Kapillaren funktionieren.

Eine Identifizierung der präkapillären Sphinkteren und Metarteriolen ist mit OPS nicht möglich. Da durch die OPS-Methode nur der Durchmesser der sich in den Gefäßen befindlichen Hämoglobinsäule abgebildet wird, ist es unmöglich, eine sichere Aussage über den Gefäßtyp zu treffen. Selbstverständlich kann man anhand des sichtbaren Gefäßmusters, des Durchmessers, sowie der Flussrichtung versuchen, ein Gefäß z.B. als Arteriole oder Venole zu kategorisieren. Auch die Flussgeschwindigkeit stellt ein Indiz dar. Da in den meisten Fällen aber ein erheblicher Zweifel bleibt, kann diese Art der Analyse nicht systematisch betrieben werden.

Ein veränderter SVR kann also funktionell durch unterschiedliche mikrozirkulatorische Phänomene entstehen, welche mit OPS aber nur indirekt gesehen werden. Geht bei den Studienpatienten ein Rückgang des peripheren Widerstandes eher mit größeren Durchmessern als mit höherer Gefäßdichte einher, so stellt sich die Frage nach den Konsequenzen für das so perfundierte Gewebe: die Verbesserung der metabolischen Situation sowie der Oxygenierung müsste dann in geringerem Maße vorhanden sein, als es der abnehmende SVR erwarten lässt.

b) Weiterhin zeigte der Einsatz von Levosimendan positive Effekte in der Mikrozirkulation: Patienten, welche sich unter klassischer Katecholamintherapie mit Noradrenalin und Dobutamin bei kardiogenem Schock als therapierefraktär erwiesen,

wurden zusätzlich zur erwähnten Katecholamintherapie mit einer 24-stündigen Levosimendan-Infusion und initialer Bolusgabe behandelt.

Der hier bereits beschriebene vasodilatierende Effekt von Levosimendan [Yildiz, 2007] in der Mikrozirkulation lässt sich mit OPS gut visualisieren. Vergleicht man die Mikrozirkulation der mit Levosimendan behandelten Patienten unmittelbar vor und nach der 24-stündigen Gabe, zeigen sich nach Verabreichung der Substanz signifikant größere Gefäßkaliber und Flüsse. Die Gefäßdichten reagieren bei Levosimendan-Gabe nur im Trend. Vergleicht man weiterhin die Mikrozirkulation der Patienten, welche mit Levosimendan behandelt wurden, mit derjenigen der Patienten, die nur Dobutamin und Noradrenalin erhielten, so zeigt sich nach 24 Stunden ein signifikant höherer mittlerer Gefäßdurchmesser in der Levosimendan - Gruppe. Da initial, also vor dem evtl. Beginn einer Therapie mit Levosimendan die Substanz noch nicht appliziert war, kann man zu diesem Zeitpunkt noch keinen Unterschied erwarten. Hier wird auch nicht im Trend ein solcher gesehen. Nach 24 Stunden sieht man den beschriebenen Effekt, nach 48 Stunden sieht man trotz des Rückgangs der Patientenzahl immer noch einen deutlichen Trend. Auch die funktionelle Gefäßdichte ist bei Patienten mit Levosimendan - Therapie nach 24 Stunden signifikant höher und lässt für den Zeitraum nach 48 Stunden einen Vorteil vermuten.

Diese Beobachtungen dürfen als Hinweis für einen positiven Effekt des Levosimendans auf die Mikrozirkulation gewertet werden. Wie dauerhaft dieser Effekt aber ist, und ob er von prognostischer Relevanz ist, ist fraglich. Unsere Arbeitsgruppe fand beispielsweise eine bei mit Levosimendan behandelten Schockpatienten zunehmende Diurese, die sich allerdings nicht in sinkenden Retentionsparametern widerspiegelte [Russ *et al.*, 2009]. Wir sahen entsprechend den hier beschriebenen Verbesserungen der Mikrozirkulation ähnlich positive makrozirkulatorische Effekte, insbesondere steigende Herzindizes und regrediente periphere Widerstände. Ein Rückgang des Procalcitonins und der Leukozyten und damit eine Verbesserung der inflammatorisch/infektiologischen Komponente des Schockgeschehens wurde ebenfalls beobachtet. Allerdings konnten diese Veränderungen an keiner Kontrollgruppe gemessen werden. Ein weiterer Aspekt ist der fehlende Überlebensvorteil der Levosimendan - Patienten in der SURVIVE- Studie [Cleland *et al.*, 2006]. Weiterhin ist der Effekt des Levosimendans auf die beobachteten mittleren Durchmesser sehr ausgeprägt, bei der FVD aber meist nur im Trend zu sehen. Damit scheint die vasodilatierende Wirkung die präkapillären Spinkteren deutlich weniger zu erfassen, als die vorgeschalteten Gefäßabschnitte, was den gesehenen mikrozirkulatorischen Vorteil relativiert.

Der präkonditionierende Effekt, welcher für das Levosimendan vielfach beschrieben wurde, d.h. der geringere myokardiale Schaden durch geringer ausgeprägte ischämische Prozesse muss hiervon abgegrenzt werden, da er sich am ehesten in der kardialen Mikrozirkulation abspielt und für diese beschrieben ist. So haben z.B. mit Levosimendan vorbehandelte Patienten nach Bypass-Operation eine höhere Pumpfunktion und niedrigere Troponinspiegel [Tritapepe *et al.*, 2006]. Dies hängt eher mit dem kardialen Wirkmechanismus des Levosimendans mit Verringerung des kardialen Sauerstoffverbrauches zusammen, als mit der peripheren, vasodilatierenden Wirkung. Auch verringertes myokardiales Stunning nach Behandlung mit Levosimendan ist so am ehesten zu erklären [Pomblum *et al.*, 2010].

Insgesamt kann man einen Vorteil für die Mikrozirkulation durch Levosimendan-Therapie, welcher von Dauer wäre, insofern vermuten als die Substanz offensichtlich hilft, die besonders schwere makro- und mikrozirkulatorische Situation in der Initialphase zu überbrücken. Die Arbeit von Russ zeigt eine Verbesserung der Hämodynamik und der Organfunktionen (quantifiziert durch einen Rückgang des SOFA-Score) durch die Gabe von Levosimendan in den 120 Stunden nach dem Auftreten des kardiogenen Schocks [Russ *et al.*, 2009]. Dies lässt sich mit den hier gesehenen positiven Effekten auf die Mikrozirkulation in den 48 Stunden nach Schockgeschehen gut in Einklang bringen. Es stellt sich die Frage, ob der fehlende Erfolg des Levosimendans in der SURVIVE-Studie nicht auch etwas mit dem geringeren Schweregrad der kardialen Erkrankung der hier untersuchten Patienten zu tun hat. In SURVIVE wurde die Mortalität nach 180 Tagen bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion unter 30% untersucht, nicht wie hier im kardiogenen Schock. Die Studie verglich eine Monotherapie mit Dobutamin und eine Monotherapie mit Levosimendan. Hier schnitt Levosimendan trotz vieler Trends nicht besser, aber auch nicht schlechter ab. Bei Patienten im kardiogenen Schock besteht bezüglich der längerfristigen Prognose noch weiterer Forschungsbedarf.

c) Aufgrund einer Cooling-Therapie nach stattgehabter kardiopulmonaler Wiederbelebung sowie einer im Verlauf auftretenden inflammatorisch/septischen Komponente mit resultierendem Fieber kam es innerhalb der Patientenpopulation zu einer größeren Streuung der Körpertemperatur. Die Patienten wurden entsprechend ihrer Körpertemperatur kategorisiert und die Mikrozirkulation ausgewertet.

Es fällt zunächst auf, dass wesentliche Veränderungen bei Flussgeschwindigkeit und Fluss, nicht aber bei den Gefäßdurchmessern und der funktionellen Gefäßdichte zu beobachten sind. Die normothermen Patienten zeigen hier die besten Werte. Dieser

Vorteil ist allerdings nur gegenüber den hypothermen Patienten signifikant, für die niedrigeren Werte der hyperthermen Patienten ist wenn überhaupt nur ein Trend erkennbar. Zunächst verwundert es nicht, dass normotherme Patienten die beste Mikrozirkulation aufweisen. Bemerkenswert ist aber, dass die Zunahme der Flüsse scheinbar mit größeren Flussgeschwindigkeiten und nicht mit größeren Gefäßkalibern einhergeht. Eine Interpretation dieser Zusammenhänge ist schwierig: eine vorrangige Wirkung der Temperatur auf die Metarteriolen müsste sich in Veränderungen der Gefäßdichte äußern, welche hier nicht deutlich zu erkennen sind. Ein Einfluss der Temperatur auf die nachgeschalteten muskulären Einlassventile, die präkapillären Spinkteren ist hingegen eher anzunehmen. Da diese nur der einzelnen, nachfolgenden Kapillare und nicht wie die Metarteriolen einem größeren Netzwerk voranstehen, ist deren Wirkung auf die Gefäßdichte wohl als geringer einzuschätzen.

Neben der peripheren Wirkung der Temperatur auf Kapillar- und Gefäßebene spielt ein höheres Herzzeitvolumen bei Normothermie sicher eine weitere wesentliche Rolle. Das in der normothermen Gruppe gemessene HZV zeigte hochtendenziell bessere Werte als in den hyper- und hypothermen Gruppen, was diese Interpretation stützt.

d) Nach der initialen PCI wurden 11 der 20 Patienten mit einem IABP-System versorgt. Die Entscheidung oblag dem intervenierenden Arzt. Es gibt bis dato in den europäischen [Dickstein, 2008] und amerikanischen Leitlinien [Antman *et al.*, 2004] keinen klaren Algorithmus zum Einsatz der IABP. Man geht davon aus, dass bei schweren Verläufen Patienten davon profitieren könnten, weshalb in solchen Fällen das Verfahren in Erwägung zu ziehen ist. Bis heute fehlen valide Studien, die einen Mortalitätsvorteil zeigen. Aus diesem Grunde unterscheiden sich die mit IABP versorgten Patienten von denen, die ohne eine solche Versorgung sind, besonders anhand jener Parameter, welche die Pumpfunktion des Herzens beschreiben und in der Akutsituation am schnellsten erhoben werden: Herzindex bzw. Herzzeitvolumen. Bei Aufnahme hatten die Patienten, welche eine IABP-Versorgung erhielten, ein signifikant niedrigeres HZV als die Patienten, welche ohne IABP blieben. Nach den ersten 24 Stunden verschwand dieser Unterschied des HZV wieder.

Aufgrund der erhöhten diastolischen Drücke im Rahmen einer diastolischen Augmentation durch die IABP könnte man einen erhöhten Perfusionsdruck neben den Koronarien auch in der peripheren Mikrozirkulation erwarten. Gesehen wurden in der Mikrozirkulation eine tendenziell höhere funktionelle Gefäßdichte und größere mittlere Gefäßdurchmesser. Aufgrund der Tatsache, dass die mit IABP versorgten Patienten eine schlechtere kardiale Ausgangssituation hatten, und aufgrund der nur tendenziellen Unterschiede in der Mikrozirkulation, lässt sich daraus noch keine Aussage zu einem

Zusammenhang zwischen Mikrozirkulation und IABP treffen. Ein kurzes Pausieren der IABP bis zu maximal 3 Minuten konnte keine messbaren momentanen Effekte in der Mikrozirkulation zeigen.

Eine jüngst publizierte Studie aus der Arbeitsgruppe um Ferrari zeigte allerdings auch eine verbesserte sublinguale Mikrozirkulation bei IABP- Einsatz [Jung *et al.*, 2009]. Der Zusammenhang zwischen Mikrozirkulation und IABP scheint naheliegend, muss aber wohl in weiteren Studien mit größeren Fallzahlen weiter untersucht werden.

e) Der Vergleich der Mikrozirkulation junger, gesunder Probanden mit den Daten schwer kranker und deutlicher älterer Patienten wurde initial geplant, um die Bedeutung der hier mit OPS erhobenen absoluten Werte zu zeigen und besser einschätzen zu können. Bislang wurden in erster Linie Veränderungen der mikrozirkulatorischen Daten beschrieben, welche bei bestimmten Pharmakotherapien oder physiologischen Zuständen wie z.B. körperlicher Belastung auftreten. In der Literatur werden, wie bereits angedeutet, unterschiedlichste Parameter definiert bzw. erhoben. Dies erschwert beträchtlich die Vergleichbarkeit vieler Arbeiten anhand der erhobenen Daten und macht die Interpretation einzelner herausgegriffener Absolutwerte nahezu unmöglich.

Tabelle 20: Synopsis der Mikrozirkulationsmessungen bei gesunden Probanden und Patienten im kardiogenen Schock und nach 48-stündiger Therapie: deutlich reduziert erscheint die Mikrozirkulation in der Akutphase, in den darauf folgenden 48 Stunden verschwinden diese Unterschiede weitgehend.

In der oralen Mikrozirkulation gemessene Parameter	Gesunder, junger Patient	Patient im kardiogenen Schock	Patient im kardiogenen Schock nach 48 Stunden Intensivtherapie und Revaskularisation
Funktionelle Gefäßdichte	Referenz*	O	O
Mittlere Flussgeschwindigkeit		-	+
Mittlere Gefäßdurchmesser		--	O
Mittlere Flüsse		O	O
*gegenüber dieser Referenz gilt: O: kein signif. Unterschied; --: significant geringer; - tendenziell geringer; + : tendenziell höher;			

Die Tatsache, dass die Mikrozirkulation eines im Mittel 24,3 Jahre alten, gesunden Probanden in körperlicher Ruhe sich nicht messbar von der Mikrozirkulation eines im Schnitt 68,5 Jahre alten Patienten 48 Stunden nach kardiogenem Schock unterscheidet, relativiert hier vieles. Lediglich in den ersten Stunden nach Auftreten des kardiogenen Schocks hat der Intensivpatient signifikant niedrigere mittlere Gefäßdurchmesser in seiner terminalen Strombahn. Nach hämodynamisch wirksamer

Therapie durch Katecholamine, Levosimendan, IABP sowie einer kardialen Erholung nach Revaskularisation gleichen sich die Unterschiede der Gefäßdurchmesser gegenüber jungen, gesunden Menschen im weiteren Verlauf aus. Auffällig hohe Flussgeschwindigkeiten nach 48-stündiger Therapie, tendenziell höher als bei den gesunden Probanden, dürften am ehesten therapeutisch bedingt sein. Bei allen anderen erhobenen Parametern konnte zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Aus diesem Grunde sowie in Anbetracht der Standardabweichungen zeigt sich deutlich, dass Absolutwerte mit Vorsicht zu beurteilen sind. Einzelne Bildsequenzen bzw. die daraus berechneten Werte sind, wie bereits erwähnt, nahezu bedeutungslos.

f) Vor diesem Hintergrund ist es zunächst schwierig, die mikrozirkulatorischen Parameter der präterminalen Patienten zu diskutieren. Innerhalb der Patientenpopulation verstarben 2 Patienten in den ersten 48 Stunden nach Aufnahme. Daraus ergab sich die Möglichkeit, die Mikrozirkulation beider 24 Stunden vor dem Versterben zu betrachten. Bei beiden zeigten sich sehr niedrige mittlere Durchmesser und Flüsse, welche selbst gegenüber den Werten der übrigen Schockpatienten 24 Stunden nach Aufnahme deutlich niedriger lagen. Die Daten der Verstorbenen lagen deutlich unter den ohnehin extrem erniedrigten Werten der Schockpatienten in der Initialphase, die Differenz betrug über eine Standardabweichung. Zum gleichen Zeitpunkt zeigten wichtige hämodynamische Parameter wie HZV, SVR und ZVD keine deutlichen Unterschiede. Selbstverständlich handelt es sich hier um zwei Einzelfälle, welche als solche gewertet werden müssen.

Tabelle 21: Synopsis der Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Mikrozirkulationsmessungen von De Backer et al. 2004 und der hier vorgestellten Arbeit.

	De Backer et al. 2004	Wimmer, R.J.
Messmethode	OPS	OPS
Messort	Sublingual	Vestibulum oris Oberkiefer
Mittelwert aus 5 Einzelmessungen	Ja	Ja
Erhobene Parameter in der Mikrozirkulation	Proportion aller perfundierten Gefäße, Proportion der perfundierten kleinsten Gefäße (<20µm); Gefäßdichte (Anzahl der Gefäßüberschneidungen mit Raster aus 3 vertikalen u. horizontalen Linien über dem Bildausschnitt),	Funktionelle Gefäßdichte (Länge aller Gefäße/ Oberfläche), mittlere Gefäßdurchmesser, mittlere Flussgeschwindigkeiten, mittlere Flüsse.
Untersuchte Patienten	31 Pat. im kardiogenen Schock und 15 Patienten vor Herzchirurgie als Kontrollgruppe.	20 Patienten im kardiogenen Schock, 10 gesunde Probanden

Diese Daten dürfen jedoch als deutliches Indiz dafür verstanden werden, dass sich in der Mikrozirkulation der hämodynamische Einbruch deutlich früher abzeichnet als in der Makrozirkulation. Dies passt zu den Ergebnissen von [De Backer *et al.*, 2004], der bei nicht überlebenden Patienten mit akutem Herzversagen und kardiogenem Schock eine verringerte Proportion perfundierter Gefäße findet, als bei den Überlebenden. Dieses Phänomen ist bei den kleinsten Gefäßen mit unter 20µm Durchmesser besonders akzentuiert. Auch wenn es Unterschiede bezüglich der Messparameter und Vorgehensweise gibt (siehe Tab.21), welche einen direkten Vergleich der hier vorgestellten Daten mit denen von De Backer erschweren, erscheint die Grundaussage die gleiche zu sein: eine schlechte Prognose bei Schockgeschehen zeichnet sich in der terminalen Strombahn besonders früh ab.

5.2.3. Bedeutung für die Klinik

Die vorliegende Arbeit hat den Anspruch, Veränderungen in der Mikrozirkulation bei kardiogenem Schock und seinen verschiedenen Therapieansätzen zu beschreiben; sie will nicht OPS als bettseitiges Monitoringsystem evaluieren. Zu Letzterem ist das Material, welches für diese Arbeit verwendet wurde allenfalls im Rahmen eines klinisch-wissenschaftlichen Einsatzes geeignet, nicht für die klinische Routine. Hierfür lassen sich mehrere Gründe aufführen.

- Zunächst ist kein Parameter, welcher mit OPS erhoben werden könnte, bis jetzt so gut validiert, dass seine Messung eine therapeutische Relevanz hätte. Auch wenn z.B. die Gefäßdichte bei septischen Patienten ein gutes Maß für die metabolische Versorgung und Oxygenierung des Gewebes ist, auch wenn mittlere Gefäßdurchmesser und Flüsse in der terminalen Strombahn bei kardiogenem Schock einen guten Bezug zur hämodynamischen und klinischen Gesamtsituation zu haben scheinen, stehen diesen Größen viele schnellere und einfacher zu erhebende hämodynamische und laborchemische Parameter entgegen.

- Der technische und personelle Aufwand, um mit OPS die Mikrozirkulation zu messen, bleibt unverhältnismäßig und ist im klinischen Alltag kaum praktikabel. Um 5 einzelne, verwertbare Filmsequenzen von je 4 Sekunden aufzunehmen, lag der mittlere zeitliche Aufwand am Patientenbett bei etwa 30 Minuten. Rechnet man die Zeit hinzu, diese Filmsequenzen auf den PC zu überspielen und dort manuell auszuwerten, liegt der Aufwand in der Regel bei mehreren Stunden. Dies ist aber insgesamt ein überwindbares, technisches Problem. Das zuletzt neu auf den Markt gekommene SDF - System der Firma MicroVisionMedical® stellt hier im Rahmen einer semiautomatischen Auswertung und schnellerer Datenverarbeitung einen technischen Fortschritt dar. Mit dieser neuen Methode lassen sich für wissenschaftliche Zwecke

leichter größere Fallzahlen realisieren, welche bei den beschriebenen Streuungen der Daten essentiell sind. In der klinischen Routine erscheint aber auch der Einsatz dieser Technik fraglich zu sein, auch hier ist der Messaufwand noch erheblich. Um ihren Einzug in die klinische Medizin zu halten, müsste sich zum einen die Technik in Hinblick auf Filmaufnahme und Automatisierung der Auswertung deutlich weiterentwickeln, zum anderen müssten einzelne mikrozirkulatorische Parameter durch weitere, groß angelegte Studien validiert werden. Bezüglich der geeignetsten Parameter existiert seit wenigen Jahren ein Konsensuspapier, welches beschreibt, wie die Mikrozirkulation optimalerweise zu messen ist [De Backer *et al.*, 2007]. Nun wird man allerdings bezüglich der Verfügbarkeit einer Software, die den hier beschriebenen Anforderungen entspricht und einem entsprechend kompatiblen Aufnahmegerät, nach wie vor zu Kompromissen gezwungen. Diese Probleme sollten aber überwindbar sein. Der pathophysiologische Stellenwert der Mikrozirkulation bleibt unbestritten. Es stellt sich weiterhin die Frage, welche Ansätze sich klinisch als relevant erweisen könnten, die Mikrozirkulation quantitativ und/oder qualitativ zu messen. Erwähnenswert sind hier auch Verfahren, welche die Gewebepfusion durch Lichtabsorption bzw. die Analyse reflektierten Lichtes quantifizieren. Diese liefern Daten, welche wohl eng mit der Mikrozirkulation assoziiert sein dürften und diese quantitativ beschreiben. Qualitative oder deskriptive Informationen über die Mikrozirkulation bieten sie nicht. Sie bieten aber den Vorteil, über eine selbstklebende Sonde auf der Haut kontinuierlich Messwerte zu liefern, der Messaufwand ist hier zu vernachlässigen. Als Beispiel sei das InSpectra – System der Fa. Hutchinson Technology erwähnt, welches seit kurzem auf dem Markt ist. Untersuchungen, die damit an Patienten im septischen Schock vorgenommen wurden, zeigen eine signifikant höhere Mortalität nach 28 Tagen bei Patienten mit erniedrigter Sauerstoffsättigung im Gewebe [Leone *et al.*, 2009]. Auch hier stehen Validierungen an größeren Patientenkollektiven aus. Welche Methoden der Messung der Mikrozirkulation sich durchsetzen werden, ist wohl noch nicht entschieden.

5.3. Limitationen und Methodenkritik

Mit Messungen der Mikrozirkulation in der Mundschleimhaut versucht man Rückschlüsse auf die hämodynamische und klinische Situation des Patienten insgesamt zu ziehen. Hierbei bleibt aber offen, inwiefern die Mikrozirkulation in der Mundschleimhaut repräsentativ für den restlichen Organismus, also beispielsweise Splanchnikusgebiet, Lunge oder Herz ist. Dass das Herzzeitvolumen sich entsprechend unterschiedlicher physiologischer Zustände zu unterschiedlichen Anteilen im Organismus verteilt, ist bekannt [Gonzalez-Alonso *et al.*, 2008].

Aus dem ersten Schritt dieser Arbeit an gesunden Probanden spiegelt sich auch wider, dass vergleichbar mit der Haut bei körperlicher Belastung eine gegenüber körperlicher Ruhe vermehrte Durchblutung vorliegt. Auch die mikrozirkulatorischen Effekte bei veränderter Körpertemperatur würden dazu gut passen. Ob die Mundschleimhaut sich in diesem Zusammenhang grundsätzlich mit der Haut vergleichen lässt, kann man aufgrund dieser Daten sowie der anatomischen Lage annehmen. Genau untersucht ist dieser Zusammenhang bis jetzt jedoch nicht. Darüber hinaus bleibt unklar, welche Bedeutung eine Umverteilung des HZV innerhalb des Organismus im Sinne eines Perfusions-Mismatch bei kardiogenem Schock in der Mundschleimhaut hat, und ob eine solche Umverteilung relevant ist.

Betrachtet man mikrozirkulatorische Veränderungen bei Intensivpatienten, so liegt auf der Hand, dass aufgrund verschiedener Pharmakotherapien und anderer individueller Unterschiede wie der Schwere des vorangegangenen Myokardinfarktes, der unterschiedlich ausgeprägten septischen Komponente, des Alters, etc., eine Homogenität, wie bei gesunden Probanden, nicht realistisch ist. Der somit zwangsläufig entstehenden Datenstreuung und Unschärfe ist wohl nur mit einer deutlichen Steigerung der Fallzahl zu begegnen, welche weit über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen würde.

Eine weitere Schwäche stellt die untersucherbedingte Variabilität der durchgeführten Messungen dar. Es gelang zwar, durch Einhalten eines klaren, vorher definierten Messalgorithmus, physiologische Effekte in der Mikrozirkulation mit den jeweiligen Daten beider Untersucher zu zeigen. Dies ermöglicht aber noch nicht die Vergleichbarkeit mit anderen Arbeiten. Zum einen sind in den meisten Publikationen über eine Differenzierung zwischen sublingualer und vestibulärer Schleimhaut hinaus kaum Angaben zur Messpraxis aufgeführt, zum anderen werden, wie schon beschrieben, verschiedene Parameter erhoben, deren exakte Definition bzw. Einheit nicht immer eruierbar ist.

Die manuelle Auswertung der Filmsequenzen am Computer ist zunächst subjektiv. Durch einen entsprechenden Algorithmus und zeitversetzte Auswertung konnte dieser subjektive Faktor sicher bedeutend reduziert werden. Andere, anerkannte medizinische Verfahren, beispielsweise die Echokardiographie oder der Grad einer Koronarstenose im Herzkatheter sind auch nicht frei von Subjektivität. Dennoch bleibt eine Restunschärfe bestehen, welche durch doppelblinde Auswertung hätte vermieden werden können. Letztere hätte einen deutlich erhöhten Personalaufwand bedeutet und war in diesem Rahmen nicht praktikabel.

5.4. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die OPS-Gefäßmikroskopie in einem ersten Schritt an 10 jungen gesunden Probanden getestet. Darauf wurde im Folgenden die Mikrozirkulation und der Stellenwert von mit OPS gewonnenen Daten bei Patienten mit kardiogenem Schock und seinen unterschiedlichen Therapieoptionen untersucht. Hiermit sind neben der konventionellen Katecholamintherapie mit Dobutamin und Noradrenalin der Einsatz der intraaortalen Ballon-Gegenpulsation (IABP) sowie der Kalzium-Sensitizer Levosimendan gemeint. Auch möglichen Implikationen der Körpertemperatur und der Frage nach Besonderheiten der Mikrozirkulation bei präfinalen Patienten wurde nachgegangen.

In der initialen Testphase an gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass die erwarteten Effekte in der Mikrozirkulation bei körperlicher Belastung sowie bei topischer Applikation von Nitroglycerinspray auf die Mundschleimhaut mit OPS gut zu erfassen waren. Bei körperlicher Belastung stiegen gegenüber dem Ruhezustand alle gemessenen Mikrozirkulationsparameter signifikant an. Nach Gabe von Nitroglycerin-Spray auf die Mundschleimhaut ergaben sich gegenüber dem Ruhezustand ebenfalls signifikante Anstiege der Mikrozirkulation. Zigarettenrauchen zeigte hingegen keine unmittelbaren Effekte auf die Mikrozirkulation der Mundschleimhaut.

Der Vergleich identischer Messprogramme morgens und abends zeigte keine wesentlichen Unterschiede. Problematischer erwiesen sich untersucherabhängige Abweichungen. Zwei identische, nach 16.30 Uhr durch je einen anderen Untersucher durchgeführte Messprogramme zeigen die gleichen Effekte und, mit einer Ausnahme, keine signifikanten Abweichungen.

Die im Anschluss durchgeführte Studie an 20 Patienten im kardiogenem Schock ergab eine im Vergleich zu gesunden Probanden initial messbar kompromittierte Mikrozirkulation, welche sich nach 24 Stunden weitgehend normalisiert hatte. Nach 48 Stunden war der initial gesehene Unterschied der mittleren Geschwindigkeiten und Durchmesser zwischen Patienten und Probanden verschwunden. Dies zeigt, dass in der Akutsituation eine eingeschränkte Mikrozirkulation objektivierbar ist, diese aber bei entsprechender Therapie nach 48 Stunden selbst im Vergleich zu jungen, gesunden Probanden keine markanten Unterschiede mehr aufweist. Es scheint allerdings nur für die Patienten zu gelten, welche die ersten 48 Stunden überleben. Die in dieser frühen Phase Verstorbenen zeigten bereits 24 Stunden vor ihrem Ableben bei weitgehend unauffälliger Hämodynamik stark reduzierte mittlere Gefäßdurchmesser in der terminalen Strombahn gegenüber den Überlebenden.

Die Gabe von Levosimendan bei kardiogenem Schock zeigte positive Effekte in der Mikrozirkulation: die Patienten, die zusätzlich zur herkömmlichen Katecholamintherapie eine Levosimendantherapie erhalten hatten, zeigten im Vergleich zu denen, welche eine konventionelle Katecholamintherapie erhielten (Dobutamin und Noradrenalin) eine größere Gefäßdichte und größere mittlere Durchmesser. Die isolierte Betrachtung der Mikrozirkulation der mit Levosimendan behandelten Patienten vor und nach Gabe zeigte Anstiege der mittleren Flüsse, Durchmesser und Flussgeschwindigkeiten. Auch wenn das Benefit der Levosimendantherapie noch Gegenstand der Diskussion ist und kein Überlebensvorteil gegenüber Dobutamin in der SURVIVE-Studie gesehen werden konnte, ist ein positiver Effekt auf Makro- und Mikrozirkulation dennoch unübersehbar.

Ein unmittelbar messbarer Effekt der IABP auf die Mikrozirkulation konnte nicht gezeigt werden, bei niedriger Körpertemperatur konnten jedoch verringerte Flussgeschwindigkeiten bei auffällig konstanten Gefäßdichten und Gefäßdurchmessern festgestellt werden. Körpertemperaturen über 38°C führten hier zu einer lediglich tendenziellen Einschränkung der Mikrozirkulation. Dies dürfte neben der geringen Anzahl fiebernder Patienten darauf zurückzuführen sein, dass die hier untersuchten Patienten primär nicht septisch waren und einen septischen Verlauf z.T. erst im weiteren Verlauf entwickelt haben.

Die OPS Gefäßmikroskopie erwies sich als geeignetes Instrument, um zur Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen bettseitig die Mikrozirkulation zu messen. Einem im klinischen Alltagsbetrieb durchgeführtem, systematischem Monitoring stehen der hohe zeitlich-personelle Aufwand zum einen, zum anderen die für therapeutische Entscheidungen noch nicht ausreichend validierten Parameter entgegen. Dennoch deuten die hier gewonnenen Daten auf eine Schlüsselrolle der Mikrozirkulation bei kardiogenem Schock hin. Es ist sicherlich sinnvoll, die Mikrozirkulation bettseitig zu messen. Welches Verfahren hier aber am schnellsten therapierelevante, valide Parameter liefern und sich zudem im klinischen Betrieb als praktikabel erweisen wird, bleibt bis jetzt offen.

6. Literaturverzeichnis

- Acar, C., Ramsheyyi, A., Pagny, J.Y., Jebara, V., Barrier, P., Fabiani, J.N., Deloche, A., Gueronprez, J.L., Carpentier, A., 1998. The radial artery for coronary artery bypass grafting: clinical and angiographic results at five years. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 116, 981–989.
- Akizuki, S., Yoshida, S., Chambers, D.E., Eddy, L.J., Parmley, L.F., Yellon, D.M., Downey, J.M., 1985. Infarct size limitation by the xanthine oxidase inhibitor, allopurinol, in closed-chest dogs with small infarcts. *Cardiovasc. Res.* 19, 686–692.
- Akyüz-Güler, N., 2003. Das Fluxsignal der Laser-Doppler-Flowmetrie. Dissertationsschrift. Medizinische Fakultät der Ruhr-Universität Bochum.
- Antman, E.M., Anbe, D.T., Armstrong, P.W., Bates, E.R., Green, L.A., Hand, M., Hochman, J.S., Krumholz, H.M., Kushner, F.G., Lamas, G.A., Mullany, C.J., Ornato, J.P., Pearle, D.L., Sloan, M.A., Smith, S.C.J., Alpert, J.S., Anderson, J.L., Faxon, D.P., Fuster, V., Gibbons, R.J., Gregoratos, G., Halperin, J.L., Hiratzka, L.F., Hunt, S.A., Jacobs, A.K., 2004. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 110, 588–636.
- Babaev, A., Frederick, P.D., Pasta, D.J., Every, N., Sichrovsky, T., Hochman, J.S., 2005. Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA* 294, 448–454.
- Barron, H.V., Every, N.R., Parsons, L.S., Angeja, B., Goldberg, R.J., Gore, J.M., Chou, T.M., 2001. The use of intra-aortic balloon counterpulsation in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: data from the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Am. Heart J.* 141, 933–939.
- Bland, J.M., Altman, D.G., 1986. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1, 307–310.
- Braunwald, E., Kloner, R.A., 1982. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 66, 1146–1149.
- Braverman, I.M., Yen, A., 1977. Ultrastructure of the human dermal microcirculation. II. The capillary loops of the dermal papillae. *J. Invest. Dermatol.* 68, 44–52.
- Buerke, M., 1999. Bedeutung der Leukozyten-Endothel-Interaktion im Rahmen der myokardialen Ischämie und Reperfusion. Habilitationsschrift. Fachbereich Medizin der Johannes Gutenberg Universität Mainz 7.
- Buerke, M., Prufer, D., Dahm, M., Oelert, H., Meyer, J., Darius, H., 1998. Blocking of classical complement pathway inhibits endothelial adhesion molecule expression and preserves ischemic myocardium from reperfusion injury. *J Pharmacol Exp Ther* 286, 429–438.
- Busse, R., 1997. Gefäßsystem und Kreislaufregulation. In: Schmidt, F.R., Thews, G., (Eds.) *Physiologie des Menschen*, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, pp 498–561.
- Carnendran, L., Abboud, R., Sleeper, L.A., Gurunathan, R., Webb, J.G., Menon, V., Dzavik, V., Cocke, T., Hochman, J.S., 2001. Trends in cardiogenic shock: report from the SHOCK Study. The SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *Eur Heart J* 22, 472–478.
- Cerny, V., Turek, Z., Parizkova, R., 2007. Orthogonal polarization spectral imaging. *Physiol. Res.* 56, 141–147.

- Chierego, M., Verdant, C., De Backer, D., 2006. Microcirculatory alterations in critically ill patients. *Minerva Anesthesiol* 72, 199–205.
- Cleland, J.G., Freemantle, N., Coletta, A.P., Clark, A.L., 2006. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail* 8, 105–110.
- Copenhaver, W.M., Kelly, D.E., Wood, R.L., 1978. *Bailey's Textbook of Histology*. The Williams and Wilkins Company: Baltimore.
- Cortinovis, A., Crippa, A., Cavalli, R., Corti, M., Cattaneo, L., 2006. Capillary blood viscosity in microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc* 35, 183–192.
- Cowie, M.R., Mosterd, A., Wood, D.A., Deckers, J.W., Poole-Wilson, P.A., Sutton, G.C., Grobbee, D.E., 1997. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 18, 208–225.
- De Backer, D., Creteur, J., Dubois, M.J., Sakr, Y., Vincent, J.L., 2004. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am. Heart J.* 147, 91–99.
- De Backer, D., Creteur, J., Preiser, J.C., Dubois, M.J., Vincent, J.L., 2002. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 166, 98–104.
- De Backer, D., Hollenberg, S., Boerma, C., Goedhart, P., Buchele, G., Ospina-Tascon, G., Dobbe, I., Ince, C., 2007. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care* 11, R101.
- De Scheerder, I.K., van de Kraay, A.M., Lamers, J.M., Koster, J.F., de Jong, J.W., Serruys, P.W., 1991. Myocardial malondialdehyde and uric acid release after short-lasting coronary occlusions during coronary angioplasty: potential mechanisms for free radical generation. *Am. J. Cardiol.* 68, 392–395.
- Dickstein, K., 2008. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: application of natriuretic peptides. Reply. *Eur Heart J*
- Fagrell, B., 1986. Microcirculatory methods for the clinical assessment of hypertension, hypotension, and ischemia. *Ann Biomed Eng* 14, 163–173.
- Fagrell, B., Intaglietta, M., 1997. Microcirculation: its significance in clinical and molecular medicine. *J. Intern. Med.* 241, 349–362.
- Ferrari, R., Ceconi, C., Curello, S., Cargnoni, A., Pasini, E., Visioli, O., 1991. The occurrence of oxidative stress during reperfusion in experimental animals and men. *Cardiovasc Drugs Ther* 5 Suppl 2, 277–287.
- Fitzgibbon, G.M., Kafka, H.P., Leach, A.J., Keon, W.J., Hooper, G.D., Burton, J.R., 1996. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J. Am. Coll. Cardiol.* 28, 616–626.
- FOLKOW, B., JOHANSSON, B., MELLANDER, S., 1961. The comparative effects of angiotensin and noradrenaline on consecutive vascular sections. *Acta Physiol Scand* 53, 99–104.
- Geneser, F., 1990. Kreislaufsystem. In: Geneser, F., (Eds.) *Histologie*, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, pp 317–332.
- Genzel-Boroviczeny, O., Christ, F., Glas, V., 2004. Blood transfusion increases functional capillary density in the skin of anemic preterm infants. *Pediatr Res* 56, 751–755.
- Genzel-Boroviczeny, O., Strotgen, J., Harris, A.G., Messmer, K., Christ, F., 2002. Orthogonal polarization spectral imaging (OPS): a novel method to measure the microcirculation in term and preterm infants transcutaneously. *Pediatr Res* 51, 386–391.
- Geppert, A., Steiner, A., Zorn, G., Delle-Karth, G., Koreny, M., Haumer, M., Siostrzonek, P., Huber, K., Heinz, G., 2002. Multiple organ failure in patients with cardiogenic shock is associated with high plasma levels of interleukin-6. *Crit Care Med* 30, 1987–1994.
- Golenhofen, K., 2000. Blutkreislauf. In: Golenhofen, K., (Eds.) *Physiologie heute*, Urban&Fischer, München, Jena, pp 219–266.

- Gonzalez-Alonso, J., Crandall, C.G., Johnson, J.M., 2008. The cardiovascular challenge of exercising in the heat. *J. Physiol.* 586, 45–53.
- Gowda, R.M., Fox, J.T., Khan, I.A., 2008. Cardiogenic shock: basics and clinical considerations. *Int. J. Cardiol.* 123, 221–228.
- Groner, W., Winkelmann, J.W., Harris, A.G., Ince, C., Bouma, G.J., Messmer, K., Nadeau, R.G., 1999. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat. Med.* 5, 1209–1212.
- Hasenfuss, G., Pieske, B., Castell, M., Kretschmann, B., Maier, L.S., Just, H., 1998. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation* 98, 2141–2147.
- Hauf, G.F., Müller, C., Roskamm, H., Zeh, W., 2004. Herzinsuffizienz. In: Roskamm, H., Neumann, F.J., Kalusche, D., Bestehorn, H.P., (Eds.s) *Herzkrankheiten, Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie*, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, pp 324–362.
- Hearse, D.J., 1977. Reperfusion of the ischemic myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 9, 605–616.
- Hochman, J.S., Boland, J., Sleeper, L.A., Porway, M., Brinker, J., Col, J., Jacobs, A., Slater, J., Miller, D., Wasserman, H., et, a., 1995. Current spectrum of cardiogenic shock and effect of early revascularization on mortality. Results of an International Registry. SHOCK Registry Investigators. *Circulation* 91, 873–881.
- Hochman, J.S., Sleeper, L.A., Webb, J.G., Sanborn, T.A., White, H.D., Talley, J.D., Buller, C.E., Jacobs, A.K., Slater, J.N., Col, J., McKinlay, S.M., LeJemtel, T.H., 1999. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N. Engl. J. Med.* 341, 625–634.
- Hoffmann, R., 2004. [Position paper on quality standards in echocardiography]. *Z Kardiol* 93, 975–986.
- Hogg, N., 1992. Roll, roll, roll your leucocyte gently down the vein. *Immunol. Today* 13, 113–115.
- Humphries, M.J., Newham, P., 1998. The structure of cell-adhesion molecules. *Trends Cell Biol* 8, 78–83.
- Ince, C., 2005. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care* 9 Suppl 4, S13–9.
- Intaglietta, M., Tompkins, W.R., Richardson, D.R., 1970. Velocity measurements in the microvasculature of the cat omentum by on-line method. *Microvasc Res* 2, 462–473.
- Jacob, H.S., 1981. The role of activated complement and granulocytes in shock states and myocardial infarction. *J Lab Clin Med* 98, 645–653.
- Jayaweera, A.R., Wei, K., Coggins, M., Bin, J.P., Goodman, C., Kaul, S., 1999. Role of capillaries in determining CBF reserve: new insights using myocardial contrast echocardiography. *Am. J. Physiol.* 277, H2363–72.
- Jeger, R.V., Harkness, S.M., Ramanathan, K., Buller, C.E., Pfisterer, M.E., Sleeper, L.A., Hochman, J.S., 2006. Emergency revascularization in patients with cardiogenic shock on admission: a report from the SHOCK trial and registry. *Eur Heart J* 27, 664–670.
- Jolly, S.R., Kane, W.J., Bailie, M.B., Abrams, G.D., Lucchesi, B.R., 1984. Canine myocardial reperfusion injury. Its reduction by the combined administration of superoxide dismutase and catalase. *Circ. Res.* 54, 277–285.
- Jung, C., Lauten, A., Rodiger, C., Krizanic, F., Figulla, H.R., Ferrari, M., 2009. Effect of intra-aortic balloon pump support on microcirculation during high-risk percutaneous intervention. *Perfusion* 24, 417–421.
- Kim, S., Popel, A.S., Intaglietta, M., Johnson, P.C., 2006. Effect of erythrocyte aggregation at normal human levels on functional capillary density in rat spinotrapezius muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290, H941–7.
- Kloner, R.A., 1993. Does reperfusion injury exist in humans? *J. Am. Coll. Cardiol.* 21, 537–545.

- Kloner, R.A., Ganote, C.E., Jennings, R.B., 1974. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J. Clin. Invest.* 54, 1496–1508.
- Kuhn, F.E., Mohler, E.R., Satler, L.F., Reagan, K., Lu, D.Y., Rackley, C.E., 1991. Effects of high-density lipoprotein on acetylcholine-induced coronary vasoreactivity. *Am. J. Cardiol.* 68, 1425–1430.
- Lawrence, M.B., Springer, T.A., 1991. Leukocytes roll on a selectin at physiologic flow rates: distinction from and prerequisite for adhesion through integrins. *Cell* 65, 859–873.
- Leone, M., Bliidi, S., Antonini, F., Meyssignac, B., Bordon, S., Garcin, F., Charvet, A., Blasco, V., Albanese, J., Martin, C., 2009. Oxygen tissue saturation is lower in nonsurvivors than in survivors after early resuscitation of septic shock. *Anesthesiology* 111, 366–371.
- Ley, K., Gaetgens, P., Fennie, C., Singer, M.S., Lasky, L.A., Rosen, S.D., 1991. Lectin-like cell adhesion molecule 1 mediates leukocyte rolling in mesenteric venules in vivo. *Blood* 77, 2553–2555.
- Lindeboom, J.A., Mathura, K.R., Harkisoen, S., van den Akker, H.P., Ince, C., 2005. Effect of smoking on the gingival capillary density: assessment of gingival capillary density with orthogonal polarization spectral imaging. *J Clin Periodontol* 32, 1208–1212.
- Link, A., Böhm, M., 2004. [Cardiogenic shock -- case report, diagnostics, therapy]. *Dtsch Med Wochenschr* 129, 2417–24; quiz 2425-8.
- Lockerman, Z.S., Rose, D.M., Cunningham, J.N.J., Lichstein, E., 1987. Reperfusion ventricular fibrillation during coronary artery bypass operations and its association with postoperative enzyme release. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 93, 247–252.
- Lowe, G.D., 1987. Blood rheology in vitro and in vivo. *Baillieres Clin Haematol* 1, 597–636.
- Malik, A.B., Lo, S.K., 1996. Vascular endothelial adhesion molecules and tissue inflammation. *Pharmacol Rev* 48, 213–229.
- McCord, J.M., 1987. Oxygen-derived radicals: a link between reperfusion injury and inflammation. *Fed Proc* 46, 2402–2406.
- Menger, M.D., Laschke, M.W., Vollmar, B., 2002. Viewing the microcirculation through the window: some twenty years experience with the hamster dorsal skinfold chamber. *Eur Surg Res* 34, 83–91.
- Milner, S.M., 2002. Predicting early burn wound outcome using orthogonal polarization spectral imaging. *Int. J. Dermatol.* 41(10), 715.
- Milner, S.M., Bhat, S., Gulati, S., Gherardini, G., Smith, C.E., Bick, R.J., 2005. Observations on the microcirculation of the human burn wound using orthogonal polarization spectral imaging. *Burns* 31, 316–319.
- Nagy, Z., Czirjak, L., 2004. Nailfold digital capillaroscopy in 447 patients with connective tissue disease and Raynaud's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 18, 62–68.
- Olivier, W.A., Hazen, A., Levine, J.P., Soltanian, H., Chung, S., Gurtner, G.C., 2003. Reliable assessment of skin flap viability using orthogonal polarization imaging. *Plast Reconstr Surg* 112, 547–555.
- Pasternak, R.C., Braunwald, E., 1995. Myokardinfarkt. In: Schmailzl, K.J., (Eds.) *Harrisons Innere Medizin*, Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, pp 1253–1265.
- Payen, D., Gayat, E., 2006. Which general intensive care unit patients can benefit from placement of the pulmonary artery catheter? *Crit Care* 10 Suppl 3, S7.
- Petrides, P.E., 1998. Blut. In: Löffler, G., Petrides, P.E., (Eds.s) *Biochemie und Pathobiochemie*, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, pp 880–939.
- Pichler, W.J., Peter, H.H., 2001. Immunsystem. In: Siegenthaler, W., (Eds.) *Klinische Pathophysiologie*, Thieme, Stuttgart, New York, pp 491–562.
- Pomblum, V.J., Korbmacher, B., Cleveland, S., Sunderdiek, U., Klocke, R.C., Schipke, J.D., 2010. Cardiac stunning in the clinic: the full picture. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 10, 86–91.

- Pries, A.R., Neuhaus, D., Gaehtgens, P., 1992. Blood viscosity in tube flow: dependence on diameter and hematocrit. *Am. J. Physiol.* 263, H1770–8.
- Prondzinsky, R., Werdan, K., Buerke, M., 2004. [Cardiogenic shock: pathophysiology, clinics, therapeutical options and perspectives]. *Internist (Berl)* 45, 284–295.
- Puhl, G., Schaser, K.D., Pust, D., Kohler, K., Vollmar, B., Menger, M.D., Neuhaus, P., Settmacher, U., 2004. The delay of rearterialization after initial portal reperfusion in living donor liver transplantation significantly determines the development of microvascular graft dysfunction. *J. Hepatol.* 41, 299–306.
- Puhl, G., Schaser, K.D., Vollmar, B., Menger, M.D., Settmacher, U., 2003. Noninvasive in vivo analysis of the human hepatic microcirculation using orthogonal polarization spectral imaging. *Transplantation* 75, 756–761.
- Quigley, R.L., Milano, C.A., Smith, L.R., White, W.D., Rankin, J.S., Glower, D.D., 1993. Prognosis and management of anterolateral myocardial infarction in patients with severe left main disease and cardiogenic shock. The left main shock syndrome. *Circulation* 88, 1165–70.
- Quyyumi, A.A., Dakak, N., Andrews, N.P., Husain, S., Arora, S., Gilligan, D.M., Panza, J.A., Cannon, R.O.r., 1995. Nitric oxide activity in the human coronary circulation. Impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *J. Clin. Invest.* 95, 1747–1755.
- Reimer, K.A., Lowe, J.E., Rasmussen, M.M., Jennings, R.B., 1977. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 56, 786–794.
- Ridker, P.M., Cushman, M., Stampfer, M.J., Tracy, R.P., Hennekens, C.H., 1997. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N. Engl. J. Med.* 336, 973–979.
- Roberts, M.J., Young, I.S., Trouton, T.G., Trimble, E.R., Khan, M.M., Webb, S.W., Wilson, C.M., Patterson, G.C., Adgey, A.A., 1990. Transient release of lipid peroxides after coronary artery balloon angioplasty. *Lancet* 336, 143–145.
- Romson, J.L., Hook, B.G., Kunkel, S.L., Abrams, G.D., Schork, M.A., Lucchesi, B.R., 1983. Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog. *Circulation* 67, 1016–1023.
- Sakr, Y., Dubois, M.J., De Backer, D., Creteur, J., Vincent, J.L., 2004. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32, 1825–1831.
- Schaper, J., Schwarz, F., Kittstein, H., Stammler, G., Winkler, B., Scheld, H., Hehrlein, F., 1982. The effects of global ischemia and reperfusion on human myocardium: quantitative evaluation by electron microscopic morphometry. *Ann. Thorac. Surg.* 33, 116–122.
- Schwartz, H., Muller-Werdan, U., Prondzinsky, R., Werdan, K., Buerke, M., 2004. [Catecholamine therapy in cardiogenic shock: helpful, useless or dangerous?]. *Dtsch Med Wochenschr* 129, 1925–1930.
- Solimene, M.C., Ramires, J.A., Bellotti, G., Tranchesi, B.J., Pileggi, F., 1988. Reperfusion arrhythmias in acute myocardial infarction--fact or coincidence? *Int. J. Cardiol.* 20, 341–351.
- Spronk, P.E., Ziekenhuizen, G., 2005. The response of microcirculation to volume. In: (Eds.s) Abstracts of the 2nd International Symposium on Microcirculation and Mitochondrial Dysfunction in Intensive Care Medicine, Amsterdam, pp 29.
- Swan, H.J., Ganz, W., Forrester, J., Marcus, H., Diamond, G., Chonette, D., 1970. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N. Engl. J. Med.* 283, 447–451.
- Tosaki, A., Blasig, I.E., Pali, T., Ebert, B., 1990. Heart protection and radical trapping by DMPO during reperfusion in isolated working rat hearts. *Free Radic. Biol. Med.* 8, 363–372.
- Trautwein, A., Kreiwig, U., Oberhausen, E., 1987. Mechanische Eigenschaften von Stoffen. In: Trautwein, A., Kreiwig, U., Oberhausen, E., (Eds.s) Physik für Mediziner, Biologen, Pharmazeuten, Walter de Gruyter, Berlin, New York, pp 57–95.

- Tritapepe, L., De Santis, V., Vitale, D., Santulli, M., Morelli, A., Nofroni, I., Puddu, P.E., Singer, M., Pietropaoli, P., 2006. Preconditioning effects of levosimendan in coronary artery bypass grafting--a pilot study. *Br J Anaesth* 96, 694–700.
- Trost, J.C., Hillis, L.D., 2006. Intra-aortic balloon counterpulsation. *Am. J. Cardiol.* 97, 1391–1398.
- Verrier, E.D., Morgan, E.N., 1998. Endothelial response to cardiopulmonary bypass surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 66, S17–9; discussion S25-8.
- Vogt, A., Neuhaus, K.L., 1999. [Therapy of acute myocardial infarct--primary PTCA or thrombolysis?]. *Herz* 24, 363–368.
- Webb, J.G., Sanborn, T.A., Sleeper, L.A., Carere, R.G., Buller, C.E., Slater, J.N., Baran, K.W., Koller, P.T., Talley, J.D., Porway, M., Hochman, J.S., 2001. Percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock in the SHOCK Trial Registry. *Am. Heart J.* 141, 964–970.
- Weinberg, J.R., Boyle, P., Thomas, K., Murphy, K., Tooke, J.E., Guz, A., 1991. Capillary blood cell velocity is reduced in fever without hypotension. *Int J Microcirc Clin Exp* 10, 13–19.
- Wenzel, R.R., Duthiers, N., Noll, G., Bucher, J., Kaufmann, U., Luscher, T.F., 1996. Endothelin and calcium antagonists in the skin microcirculation of patients with coronary artery disease. *Circulation* 94, 316–322.
- Yildiz, O., 2007. Vasodilating mechanisms of levosimendan: involvement of K⁺ channels. *J Pharmacol Sci* 104, 1–5.
- Zhang, C., Xu, X., Potter, B.J., Wang, W., Kuo, L., Michael, L., Bagby, G.J., Chilian, W.M., 2006. TNF-alpha contributes to endothelial dysfunction in ischemia/reperfusion injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26, 475–480.

7. Thesen

An dieser Stelle wird noch einmal auf die Thesen eingegangen und näher ausgeführt, wie die Entscheidungen bezüglich der Annahme oder der Verwerfung anhand der vorliegenden Arbeit zu beurteilen sind.

- 1) Anhand der Parameter mittlere Flussgeschwindigkeit, mittlerer Fluss und mittlerer Durchmesser sowie der funktionellen Gefäßdichte lassen sich physiologisch zu erwartende Veränderungen der Mikrozirkulation unter körperlicher Belastung und lokaler Applikation von Nitroglycerinspray zeigen: diese Hypothese wird bestätigt. Die erwähnten Parameter stiegen bei körperlicher Belastung und lokaler Applikation von Nitroglycerinspray signifikant an.
- 2) Es bestehen keine zirkadianen Veränderungen der Mikrozirkulation, welche mit OPS messbar sind: auch diese Hypothese wird bestätigt. Es zeigten sich auch in der Tendenz keine relevanten Messdifferenzen, es bestand eine gute Übereinstimmung der von 7 Uhr bis 9.30 Uhr und von 16 Uhr bis 18 Uhr erhobenen Daten.
- 3) OPS-Messungen sind unabhängig vom Untersucher: diese Hypothese muss verworfen werden. Es konnte zwar mit den Daten beider Untersucher die gleichen physiologischen Effekte gezeigt werden. Dennoch kam es zu tendenziell sichtbaren Unterschieden, im Falle der funktionellen Gefäßdichte auch einmal zu einem signifikant abweichendem Datensatz.
- 4) Die Einwirkung von Zigarettenrauch auf die Mundschleimhaut führt zu einem sofort messbaren Rückgang von Gefäßdichte, Fluss, CBV und mittleren Durchmessern: auch diese Hypothese hält nicht stand. Vergleicht man die in körperlicher Ruhe erhobenen Messwerte mit denen nach dem Rauchen einer halben Zigarette, so wird für keinen Parameter ein signifikanter Unterschied gesehen. Auch eine Tendenz ist nicht erkennbar.
- 5) Die Therapie des kardiogenen Schocks mit Levosimendan führt zu einem unmittelbar in der Mikrozirkulation messbar positiven Effekt: diese Hypothese wird bestätigt. Messungen vor und nach Verabreichung des Medikamentes zeigen signifikant höhere mittlere Flüsse, mittlere Flussgeschwindigkeiten (CBV) und mittlere Gefäßdurchmesser. Die funktionelle Gefäßdichte (FVD) zeigte einen tendenziellen Anstieg.
- 6) Es besteht bei den Patienten im kardiogenen Schock, welchen zusätzlich zur klassischen Therapie mit Dobutamin und Noradrenalin Levosimendan verabreicht wurde, eine verbesserte Mikrozirkulation gegenüber denjenigen,

welche nur mit Dobutamin und Noradrenalin behandelt wurden: auch diese Hypothese wird bestätigt. Der Vergleich der Patientengruppen mit und ohne zusätzliche Levosimendan-Therapie zur konventionellen Katecholamintherapie mit Dobutamin und Noradrenalin ergab 24 Stunden nach Aufnahme signifikant größere mittlere Gefäßdurchmesser und eine signifikant höhere funktionelle Gefäßdichte.

- 7) Eine erniedrigte oder erhöhte Körpertemperatur geht mit erniedrigten mikrozirkulatorischen Parametern einher. Diese Hypothese wird teilweise bestätigt. Die Flussgeschwindigkeiten und Flüsse, welche bei den hypothermen Patienten gemessen wurden, waren signifikant niedriger. Bei Gefäßdichte und mittleren Gefäßdurchmessern wurden bei Hypothermie auch in der Tendenz keine Veränderungen gesehen. Bei Temperaturen über 38°C zeigte sich eine tendenzielle Reduktion der Mikrozirkulationsparameter.
- 8) Der Einsatz der IABP spiegelt sich in der OPS-Messung der oralen Mikrozirkulation wieder. Die Hypothese muss verworfen werden. Weder der Vergleich der Patienten mit und ohne IABP, noch die Messungen vor und nach kurzem, 3-minütigem Pausieren der IABP konnten einen positiven oder negativen Trend zeigen.
- 9) Die OPS-Messungen der Mikrozirkulation bei jungen, gesunden Probanden unterscheiden sich von Messungen bei Patienten im kardiogenen Schock: die Hypothese kann nur teilweise bestätigt werden. Unmittelbar nach Aufnahme zeigten die Patienten einen gegenüber gesunden Probanden in körperlicher Ruhe signifikant niedrigeren mittleren Gefäßdurchmesser. 48 Stunden nach Aufnahme war diese Differenz auch in der Tendenz nicht mehr vorhanden. Alle anderen Parameter zeigen keine signifikanten Veränderungen.
- 10) Präterminale Patienten, welche innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten des kardiogenen Schocks versterben, zeigen im Vorfeld eine schlechtere Mikrozirkulation gegenüber den Überlebenden: diese Hypothese muss teilweise verworfen werden. Zunächst kann bei nur 2 Fällen keine allgemeine Aussage getroffen werden. Bei Flussgeschwindigkeiten und Gefäßdichten sind weiterhin keine Veränderungen zu beobachten. Dennoch muss festgehalten werden, dass die Gefäßdurchmesser der präterminalen Patienten massiv erniedrigt waren.

8. Lebenslauf

Name: Roland Jean Wimmer

Anschrift: Goethestr. 35
06114 Halle/Saale
Tel: 0345 / 27983430
Mobil: 0176 64 270166

geboren am: 21. Januar 1978 in Münster

Familienstand:

- seit 29. 10. 2005 verheiratet mit Ulrike Wimmer - Giehler, Zahnärztin
- Geburt des Sohnes Albert Ruprecht am 28.05.2008
- Geburt der Tochter Lydia Felicitas am 17.03.2011

Werdegang

1984 – 1988: Grundschule am Graben in Eichstätt

1988 – 1997: Gabrieli Gymnasium Eichstätt, von September 1994 – Februar 1995 Auslandssemester am Lycée Massena in Nizza, Allgemeine Hochschulreife im Sommer 1997

1997 – 1998: Rettungsdienstausbildung und Tätigkeit im Sanitätsdienst im Rahmen des Zivildienstes beim Bayrischen Roten Kreuz in Eichstätt.

09/ 1998 –
07/2000: Medizinstudium an der Université de Sophia – Antipolis, Nizza, Frankreich

08/ 2000: 4 Wochen Australienaufenthalt

10/ 2000: Einschreibung für Medizin an der MLU Halle/Wittenberg

09/ 2002: Physikum

08/ 2003: 1. Staatsexamen

09/ 2005: 2. Staatsexamen

09/2005 –
09/2006: Pflichtassistentenzeit am Universitätsklinikum der MLU:
1.Tertial → Innere Medizin/Kardiologie
2.Tertial → Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
3.Tertial → Unfallchirurgie Ende Mai bis September 06

10/2006: 3.Staatsexamen und Approbation als Arzt

seit 01/2007: Assistenzarzt am Universitätsklinikum der MLU bei Herrn Prof. Dr. med. K.Werdan in der Klinik und Poliklinik für Kardiologie und Angiologie

Famulaturen:

24.2 – 25.3.2003: Praxisfamulatur bei Dr. Gérard Bos, Allgemeinmediziner in Nizza, Frankreich

1. – 30.9.2003: Herzchirurgie bei Herrn Prof. Unger im Landeskrankenhaus Salzburg

16.2.2004 –
24.3.2004: Intensivmedizinisch/ Internistische Famulatur am Universitätsklinikum der MLU bei Herrn Prof. Dr. med. K.Werdan in der Klinik und Poliklinik für Kardiologie und Angiologie

7.2.2005 –
11.3.2005: Anaesthesiologie und Intensivmedizin bei Herrn Prof. Pauser im Landeskrankenhaus Salzburg

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt:

- meinem Betreuer Herrn Professor Dr. med. Michael Buerke, der mich an diese Arbeit herangeführt hat und der mir stets zur Seite stand;
- dem Direktor der Klinik Herrn Prof. Dr. med. Karl Werdan, der durch konstruktive Anregungen und adäquate Kritik mich bei dieser Arbeit entscheidend unterstützt hat;
- Frau Dr. Susanne Unverzagt aus dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der MLU Halle für ihre Beratung bei der statistischen Auswertung;
- meinem Kollegen Dr. Uwe Raaz für wertvolle Hilfestellungen in computertechnischen Fragen;
- meinen Eltern, die mich während des gesamten Studiums in jeder Hinsicht unterstützt, motiviert, umsorgt und die ganze Zeit „mitgelitten“ haben;
- meiner Frau Ulrike und meinem Sohn Albert, die viel Geduld mit mir hatten...

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Es ist mir bekannt, dass ich den Dokortitel nicht führen kann, bevor mir die Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß § 16 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

Publikationen

Auszüge aus der Arbeit wurden als Poster (Deutsche Gesellschaft für internistische Intensiv- und Notfallmedizin, Jahrestagung 2007, European Society of Cardiology 2007, American Heart Association, Jahreskongress 2008) sowie als Vortrag (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Frühjahrstagung 2009) vorgestellt. Ein Manuskript ist aktuell in Vorbereitung.

Frühere Promotionsversuche

Ich bestätige, dass ich bisher keine Promotionsversuche unternommen habe.

Halle, den 01.12.2010

R.J. Wimmer