

Mise au point

Anomalies de la microcirculation dans le choc septique

Microcirculatory alterations in septic shock

D. De Backer *, C. Verdant, M. Chierogo

*Service des soins intensifs médicochirurgicaux, hôpital universitaire Érasme, route de Lennik,
808, université Libre de Bruxelles, 1070 Bruxelles, Belgique*

Reçu et accepté le 27 octobre 2003

Résumé

De nombreuses études expérimentales ont montré que la microcirculation est fortement altérée dans divers modèles de choc endotoxique ou de péritonite. Ces altérations peuvent être observées dans divers organes (peau, muscle, musculature et muqueuse intestinale, foie, reins...) et sont caractérisées par la présence de capillaires non perfusés ou perfusés de manière intermittente. De plus, l'hétérogénéité spatiale et temporelle du flux microvasculaire est accrue. L'étude de la microcirculation a longtemps été difficile mais le développement récent d'une nouvelle technique de vidéomicroscopie intravitale, la polarisation spectrale orthogonale (OPS), a permis la visualisation directe de la microcirculation du patient de réanimation. À l'aide d'une technique OPS nous avons démontré que des patients en sepsis sévère et choc septique présentaient des altérations sévères de la microcirculation sublinguale. Ces altérations n'étaient pas influencées par la pression artérielle ou l'usage de vasopresseurs. En réalisant des examens séquentiels chez une série de patients en choc septique, nous avons observé que ces altérations s'amélioraient rapidement chez les patients qui allaient survivre à leur épisode de choc septique tandis qu'elles restaient stationnaires chez les patients qui devaient décéder de leur choc septique, que ce soit dans le tableau d'insuffisance circulatoire ou de faillite multiviscérale après résolution du choc. Il est intéressant de constater que ces altérations peuvent être résolues après application locale d'acétylcholine voire même administration systémique de dérivés nitrés. En conséquence, les altérations microcirculatoires sont fréquemment observées au cours du sepsis sévère et peuvent avoir des implications pathophysiologiques importantes.

© 2003 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Numerous experimental studies have demonstrated that microvascular blood flow is altered in models of endotoxic shock or peritonitis. These alterations can be observed in various organs, including the skin, muscles, gut muscularis, gut mucosa, liver and kidney. These alterations are characterized by absent or intermittently perfused capillaries and heterogeneity in blood flow. The study of the microcirculation in humans has long been difficult but the recent development of the orthogonal polarization spectral (OPS) imaging techniques allows the direct visualization of the human microcirculation. Using OPS techniques we demonstrated that the sublingual microcirculation of patients with severe sepsis and septic shock is markedly altered and that these alterations are related with outcome. These alterations are not influenced by arterial pressure or vasopressor agents. Performing sequential evaluation of the sublingual microcirculation in patients with septic shock, we observed that microcirculatory alterations rapidly improved in patients surviving the sepsis episode while it remained unaltered in patients dying during their septic episode, whether shock has resolved or not, suggesting that microcirculatory alterations are involved in the pathophysiology of multiple organ failure. Interestingly, these alterations can be reversed by the topical application of acetylcholine or even the systemic administration of nitrates. Accordingly, microcirculatory alterations are frequently observed in septic patients and can have important pathophysiological implications.

© 2003 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Microcirculation ; Sepsis ; Pronostic

Keywords: Microcirculation; Sepsis; Outcome

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : ddebacke@ulb.ac.be (D. De Backer).

1. Introduction

Même si l'optimisation hémodynamique précoce permet de diminuer la morbidité et la mortalité du choc septique [1], beaucoup de patients vont développer une défaillance multiviscérale dont ils vont décéder ultérieurement. Plusieurs facteurs sont impliqués dans le développement de cette défaillance multiviscérale. D'une part, une redistribution du débit sanguin (aux dépens de la circulation splanchnique et rénale) peut survenir. De plus il existe un déséquilibre entre les besoins et les apports en oxygène dans le territoire splanchnique [2,3]. Cependant, la plupart des interventions thérapeutiques n'améliorent pas ou peu ces altérations [4,5] de sorte que la survie n'en est évidemment pas affectée. D'autre part certains auteurs ont décrit qu'il existe au cours du sepsis des altérations du métabolisme énergétique cellulaire (hypoxie cytopathique), de sorte que donner plus de substrat au système n'est guère utile et n'améliore pas l'oxygénation tissulaire. Des données, surtout obtenues *in vitro*, confortent également cette théorie. L'administration d'endotoxine altère la consommation de cellules de la muqueuse digestive déposées dans une chambre polarographique saturée en oxygène [6], de sorte qu'une limitation des apports en oxygène ne peut être évoquée. La relevance clinique de ce modèle reste à déterminer (doses d'endotoxine...). Il est cependant possible que de telles altérations puissent également survenir chez l'homme. Brealey et al. [7] ont observé sur des biopsies musculaires obtenues chez des patients en choc septique que le complexe I du cytochrome était fortement altéré. De plus, les taux cellulaires d'ATP étaient diminués chez les patients non survivants mais tendaient à être légèrement augmentés chez les survivants, en comparaison avec des volontaires sains. Enfin, Adrie et al. [8] ont noté que le potentiel de membrane mitochondrial était altéré sur des monocytes circulants, cellules peu exposées à une hypoxie. Cependant, ces altérations ne peuvent que partiellement expliquer les anomalies observées au cours du choc septique. Il est, en effet, probable que diverses interventions comme l'optimisation hémodynamique précoce proposée par Rivers et al. [1] ou la drotrecogin alpha (activée) [9] n'auraient probablement pas été efficaces si l'hypoxie cytopathique était l'élément déterminant. De plus, diverses études ont montré qu'il existe une augmentation du CO₂ tissulaire au cours du sepsis [10], ce qui n'est pas compatible avec le maintien d'une perfusion adéquate [11]. Dès lors, il est fort probable que les deux types de lésions coexistent, les altérations hémodynamiques jouant probablement un rôle prédominant dans la phase précoce.

En plus des altérations hémodynamiques globales et régionales, et des altérations métaboliques, les altérations microcirculatoires peuvent également jouer un rôle important dans le choc septique. En effet, la microcirculation est un des éléments clés de la circulation sanguine. C'est dans la microcirculation que les échanges gazeux et énergétiques prennent part. De plus la microcirculation constitue la plus grande surface endothéliale de l'organisme, ce qui doit être pris en compte lorsque l'on connaît le rôle majeur pris par l'endo-

thélium dans l'activation de la cascade inflammatoire et de la coagulation. Des altérations microcirculatoires peuvent jouer un rôle important dans le développement de la défaillance multiviscérale chez des patients qui, par ailleurs, auraient pu être considérés comme adéquatement réanimés sur la base des mesures hémodynamiques traditionnelles.

De nombreuses études expérimentales ont montré que la microcirculation est altérée dans divers modèles d'insuffisance circulatoire et, plus particulièrement, dans le sepsis. L'étude de la microcirculation chez l'homme a longtemps été difficile. Le développement de nouvelles techniques de vidéomicroscopie intravitale a permis l'évaluation de la microcirculation chez le patient de réanimation. Dans cette revue, nous allons rapporter les évidences montrant le rôle important de ces altérations microcirculatoires chez le malade septique.

2. Spécificités de la microcirculation

La microcirculation diffère de la circulation systémique par de multiples aspects. La PO₂ y est plus basse que dans les artères, car l'oxygène peut diffuser lorsqu'une artère croise une veinule mais également du fait de la consommation d'oxygène par les cellules endothéliales. Par ailleurs, l'hématocrite local y est également plus bas, suite à l'effet Fåhræus. De plus l'hématocrite des capillaires est hétérogène, suite à l'interposition d'un film plasmatique dans des capillaires de diamètre différent mais également suite à la répartition non uniforme des globules rouges aux différents embranchements asymétriques. Enfin, le contrôle du flux microvasculaire est complexe et dépend à la fois du métabolisme local et de facteurs systémiques et humoraux. Pour terminer, l'architecture des différents réseaux microcirculatoires est variable en fonction de l'organe investigué.

3. Altérations microcirculatoires dans les modèles animaux

Divers modèles expérimentaux ont pu montrer que la microcirculation est altérée dans le sepsis [12,13]. L'administration d'endotoxine, tout comme la péritonite, induisent une diminution de la densité de perfusion capillaire ainsi qu'une augmentation du nombre de vaisseaux non perfusés ainsi qu'une hétérogénéité de la distribution spatiale et temporelle de la perfusion capillaire [14]. En d'autres termes, à un moment précis, des capillaires bien perfusés avoisineront des capillaires non perfusés ; de plus, au fil du temps, certains capillaires perfusés cesseront transitoirement d'être perfusés et vice versa. Ces altérations sont visibles au niveau cutané, musculaire [15], des couches séreuses et muqueuses [16,17] de l'intestin, et au niveau des sinusoides hépatiques. Bien qu'il apparaisse que ces lésions soient ubiquitaires, aucun modèle animal n'a investigué ces différents sites simultanément, de sorte que la sévérité et le délai d'apparition de ces lésions pourraient différer d'un lit vasculaire à un autre.

De multiples causes peuvent être évoquées pour expliquer ces altérations. Premièrement, les diverses substances relarguées au cours du sepsis comme le TNF [18] ou l'endothéline [19], peuvent causer une vasoconstriction microvasculaire. Au contraire, l'oxyde nitrique (NO) semble avoir des propriétés protectrices [20]. Deuxièmement, des microthrombi, dont la formation est facilitée au cours du sepsis, pourraient occlure transitoirement les microvaisseaux [21,22]. Troisièmement, le sepsis altère la déformabilité des leucocytes [23] et des globules rouges [24–26] et favorise l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales [25,27]. Enfin, l'œdème interstitiel pourrait comprimer les capillaires même si ce phénomène n'a pu être impliqué dans un modèle de péritonite chez le rat [28]. Il est fort probable que plusieurs de ces mécanismes pourraient être impliqués.

4. Altérations microvasculaires chez les patients en sepsis sévère

L'étude de la microcirculation a longtemps été difficile chez l'homme. Des techniques de laser Doppler et de pléthysmographie ont été utilisées mais malheureusement ces techniques ne permettent pas de déceler l'hétérogénéité du flux, un des points essentiels des anomalies microvasculaires observées chez l'animal. Grâce à ces techniques, plusieurs équipes d'investigateurs ont cependant pu mettre en évidence certaines altérations microcirculatoires chez des patients en choc septique. Alors que la perfusion à l'état de base était plutôt variable, tantôt augmentée tantôt diminuée par rapport à des contrôles non septiques, toutes ces études ont montré que la vasodilatation survenant après occlusion artérielle transitoire (par gonflement d'une manchette de pression) était fortement altérée [29,30]. Seules les techniques de vidéomicroscopie intravitale permettent de visualiser la microcirculation ; cependant ces techniques sont difficilement applicables chez le malade de réanimation car elles nécessitent l'application de grands microscopes sur des surfaces immobiles. La capillaroscopie unguéale permet effectivement de visualiser la microcirculation humaine, malheureusement ce lit vasculaire est extrêmement sensible à des modifications de température ou à l'influence des agents vasopresseurs. Le développement récent d'une technique miniaturisée de vidéoscopie intravitale par polarisation spectrale orthogonale (OPS) [31] a permis l'investigation de la microcirculation de zones couvertes d'un épithélium fin, comme la muqueuse sublinguale ou digestive.

Nous avons récemment rapporté à l'aide d'une technique OPS que la microcirculation sublinguale est fortement altérée chez des patients en sepsis sévère et choc septique [32]. Nous avons étudié 50 patients dans les 48 premières heures après le développement d'un sepsis sévère ($n = 8$) et d'un choc septique ($n = 42$). Nous avons comparé la microcirculation sublinguale de ces patients à celle de volontaires sains ainsi que des contrôles appariés pour l'âge (patients étudiés avant chirurgie cardiaque programmée). Il n'y avait aucune

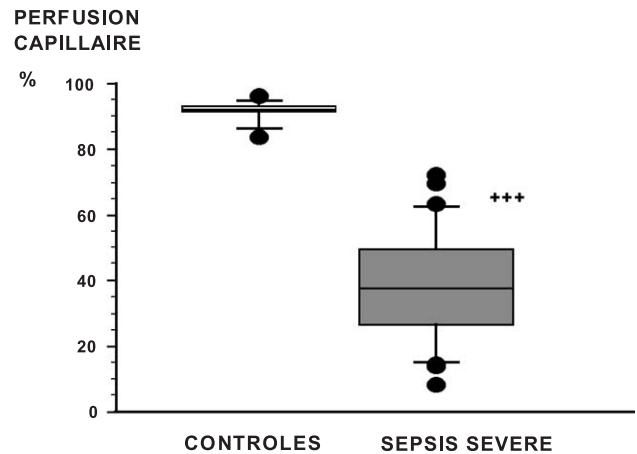


Fig. 1. Proportion de capillaires perfusés chez des patients en sepsis sévère. Les volontaires sont représentés par un rectangle ouvert, les patients en sepsis sévère par un rectangle grisé. (De Backer et al. [32]).

différence significative entre les volontaires sains et les cas témoins ; dès lors seules les données des volontaires sains vont être rapportées pour des raisons de simplicité. Comparés aux volontaires sains, les patients septiques présentaient une diminution de densité capillaire (4,5 [4,2–5,2] vs 5,4 [5,4–6,3] n/mm chez les contrôles, $p < 0,05$) ainsi qu'une diminution de la proportion de capillaires perfusés (Fig. 1). Cette dernière était due à une augmentation combinée du nombre de capillaires non perfusés et du nombre de capillaires perfusés de manière intermittente (32 [27–39] et 32 [22–37] % chez les patients septiques vs 4 [3–5] et 5 [4–6] % chez les témoins). La généralisation de ces observations à d'autres territoires microvasculaires pourrait être discutée. Malheureusement, l'étude d'autres lits microvasculaires par vidéomicroscopie reste difficile. Des données préliminaires semblent cependant montrer que la sévérité des altérations microcirculatoires sublinguales est proportionnelle à celle des altérations de la muqueuse digestive chez des patients porteurs d'une poche iléale [33].

Une question importante est de savoir si ces altérations sont réversibles ou non. Nous avons appliqué de l'acétylcholine topique (10-2M) chez 11 patients en choc septique et avons observé une réversibilité totale de ces altérations : la proportion de capillaires perfusés passait de 44 [24–60] à 94 [77–96] %, ($p < 0,01$) [32]. Ceci suggère bien évidemment que diverses interventions thérapeutiques peuvent être tentées afin de manipuler la microcirculation du patient en choc septique. L'étude de ces potentielles manipulations est encore à ses balbutiements. Une revue des différentes interventions possibles peut être trouvée ailleurs [34]. Il semblerait que les substances à propriétés vasodilatatrices soient les plus prometteuses. Afin d'étayer cette hypothèse, Spronk et al. [35] ont étudié les effets de la nitroglycérine intraveineuse chez six patients en choc septique. Ils ont observé que la nitroglycérine améliorait les altérations microcirculatoires, mais au prix d'une exacerbation marquée de l'hypotension

artérielle. De plus il faut bien évidemment ne pas négliger les effets délétères possibles de l'administration d'un donneur de monoxyde d'azote (NO) sur le métabolisme mitochondrial, de sorte que des études complémentaires sont bien évidemment nécessaires avant que cette intervention puisse être proposée en pratique clinique.

5. Influence de facteurs systémiques ?

On peut se demander si les altérations hémodynamiques systémiques ou les traitements par agents vasopresseurs peuvent être responsables de ces altérations. Des données expérimentales semblent indiquer que les altérations microcirculatoires sont indépendantes des altérations hémodynamiques systémiques. Chez la souris, Nakajima et al. [36] ont observé que les altérations de la microcirculation intestinale étaient plus sévères dans un modèle de choc endotoxinique que dans un modèle de choc hémodynamique, bien que les altérations hémodynamiques systémiques soient comparables. De même, les altérations de la microcirculation du diaphragme induites par injection d'endotoxine chez le rat étaient indépendantes du niveau de pression artérielle [37].

Chez 96 patients en sepsis sévère ($n = 8$) et choc septique ($n = 88$), nous avons étudié par régression multiple les liens potentiels entre les altérations microcirculatoires et les variables hémodynamiques invasives et les doses d'agents vasopresseurs [38]. Aucune relation significative n'a pu être retrouvée avec la pression artérielle et les doses d'agents vasopresseurs. Il existait cependant un lien significatif avec le pH et avec la saturation veineuse en oxygène, sans qu'il soit possible de savoir si ces variables favorisent le développement des altérations microcirculatoires, ou, si au contraire, elles en sont la conséquence.

6. Lien entre les altérations microcirculatoires et l'évolution du patient

Chez le rat soumis à une hémorragie sévère durant 60 minutes suivi d'une restitution ad integrum du volume circulant, Zhao et al. [39] ont rapporté que les altérations microvasculaires étaient plus sévères chez les animaux qui devaient mourir ultérieurement, en comparaison avec les animaux qui pourront survivre. De manière intéressante, il n'y avait aucune différence hémodynamique systémique permettant de séparer les deux groupes d'animaux. Ces données ont été confirmées ultérieurement dans un modèle de choc hémorragique chez le hamster [40], la densité capillaire fonctionnelle et la PO_2 interstitielle étant plus basse chez les non survivants que chez les survivants.

Dans notre étude [32], nous avons constaté que la sévérité des altérations microcirculatoires, observées durant les premières 48 heures du développement du sepsis, était plus importante chez les non survivants que chez les survivants. Dans notre cohorte de 96 patients en choc septique et sepsis

sévère nous avons étudié si ces altérations de la microcirculation étaient des facteurs prédictifs indépendants de la survie (données non encore publiées). En utilisant une régression logistique multiple, nous avons observé que le score APACHE II, l'index cardiaque, la perfusion des capillaires et les taux de lactate sanguins étaient des prédicteurs indépendants de survie. La valeur prédictive des altérations microcirculatoires était largement supérieure à celle de la pression artérielle et même de la lactacidémie.

Il est cependant important de déterminer le rôle de la persistance de ces altérations microcirculatoires dans le développement d'une défaillance multiviscérale. Nous [41] avons quotidiennement étudié la microcirculation sublinguale dans une cohorte de 49 patients en choc septique, jusqu'à résolution du choc ou décès. Nous avons observé que les altérations de la microcirculation sublinguale se résolvait rapidement chez les survivants, même si le choc perdurait. En revanche, ces altérations restaient sévères chez les patients décédant durant l'épisode d'insuffisance circulatoire. De même, ces perturbations restaient également stables chez les patients devant décéder d'une défaillance multiviscérale, après résolution des signes d'insuffisance circulatoire. Ceci confirme le rôle physiopathologique important de ces altérations microcirculatoires.

7. Implications

Les altérations microvasculaires peuvent être responsables d'altérations d'oxygénation tissulaire, mais d'aucuns pourraient également considérer que ces altérations microcirculatoires ne font que s'adapter à des modifications primitives du métabolisme (hypoxie cytopathique). Certains arguments laissent penser que ces altérations microcirculatoires sont primaires. D'une part, la diminution de perfusion capillaire est associée chez l'animal à une diminution de la PO_2 microvasculaire [42,43], ce qui n'est pas compatible avec une altération primaire du métabolisme cellulaire. D'autre part, nous avons observé qu'il existe une relation entre la sévérité des altérations microcirculatoires et la PCO_2 sublinguale [44]. De plus, l'amélioration de la perfusion microvasculaire et de la PCO_2 sublinguale après remplissage et addition de dobutamine suggèrent que ces altérations ne sont pas consécutives à une hypoxie cytopathique, même si la coexistence de cette dernière ne peut être formellement exclue.

Les implications physiopathologiques de ces altérations microcirculatoires sont importantes. Premièrement, la coexistence de capillaires bien et non perfusés mène à une hétérogénéité de perfusion, responsable des altérations d'extraction observées au cours du sepsis [13,45,46]. Deuxièmement, l'altération de l'oxygénation microvasculaire génère des poches d'hypoxie [42]. Enfin, la présence de capillaires perfusés transitoirement peut mener à des phénomènes d'hypoxie reperfusion.

8. Conclusions

Les altérations microcirculatoires sont fréquentes chez le malade en sepsis sévère et choc septique. Ces altérations ont des implications physiopathologiques importantes car elles semblent impliquées dans le développement de la défaillance multiviscérale. De manière intéressante ces altérations sont complètement réversibles après application topique d'acétylcholine, ce qui suggère que des agents vasodilatateurs puissent éventuellement avoir une place dans le traitement du choc septique.

Références

- [1] Rivers E, Nguyen B, Havstadt S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368–77.
- [2] Dahn MS, Lange P, Lobdell K, Hans B, Jacobs LA, Mitchell RA. Splanchnic and total body oxygen consumption differences in septic and injured patients. *Surgery* 1987;101:69–80.
- [3] De Backer D, Creteur J, Noordally O, Smail N, Gulbis B, Vincent JL. Does hepato-splanchnic VO₂/DO₂ dependency exist in critically ill septic patients? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1219–25.
- [4] Gomersall CD, Joynt GM, Freebairn RC, Hung V, Buckley TA, Oh TE. Resuscitation of critically ill patients based on the results of gastric tonometry: a prospective, randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2000;28:607–14.
- [5] Lebuffe G, Levy B, Neviere R, Chagnon JL, Perrigault PF, Duranteau J, et al. Dobutamine and gastric-to-arterial carbon dioxide gap in severe sepsis without shock. *Intensive Care Med* 2002;28:265–71.
- [6] King CJ, Tytgat S, Delude RL, Fink MP. Ileal mucosal oxygen consumption is decreased in endotoxemic rats but is restored toward normal by treatment with aminoguanidine. *Crit Care Med* 1999;27:2518–24.
- [7] Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002;360:219–23.
- [8] Adrie C, Bachelet M, Vayssier-Taussat M, Russo-Marie F, Bouchaert I, Adib-Conquy M, et al. Mitochondrial membrane potential and apoptosis peripheral blood monocytes in severe human sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:389–95.
- [9] Bernard GR, Vincent J-L, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699–709.
- [10] Friedman G, Berlot G, Kahn RJ, Vincent JL. Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 1995;23:1184–93.
- [11] Neviere R, Chagnon JL, Teboul JL, Vallet B, Wattel F. Small intestine intramucosal PCO₂ and microvascular blood flow during hypoxic and ischemic hypoxia. *Crit Care Med* 2002;30:379–84.
- [12] Cryer HM, Garrison RN, Kaebnick HW, Harris PD, Flint LM. Skeletal microcirculatory responses to hyperdynamic *Escherichia coli* sepsis in unanesthetized rats. *Arch Surg* 1987;122:86–92.
- [13] Drazenovic R, Samsel RW, Wylam ME, Doerschuk CM, Schumacker PT. Regulation of perfused capillary density in canine intestinal mucosa during endotoxemia. *J Appl Physiol* 1992;72:259–65.
- [14] Madorin WS, Martin CM, Sibbald WJ. Dopexamine attenuates flow motion in ileal mucosal arterioles in normotensive sepsis. *Crit Care Med* 1999;27:394–400.
- [15] Lam CJ, Tyml K, Martin CM, Sibbald WJ. Microvascular perfusion is impaired in a rat model of normotensive sepsis. *J Clin Invest* 1994;94:2077–83.
- [16] Tugtekin I, Radermacher P, Theisen M, Matejovic M, Stehr A, Ploner F, et al. Increased ileal-mucosal-arterial PCO₂ gap is associated with impaired villus microcirculation in endotoxic pigs. *Intensive Care Med* 2001;27:757–66.
- [17] Farquhar I, Martin CM, Lam C, Potter R, Ellis CG, Sibbald WJ. Decreased capillary density in vivo in bowel mucosa of rats with normotensive sepsis. *J Surg Res* 1996;61:190–6.
- [18] Vicaut E, Hou X, Payen D, Bousseau A, Tedgui A. Acute effects of tumor necrosis factor on the microcirculation in rat cremaster muscle. *J Clin Invest* 1991;87:1537–40.
- [19] Groeneveld AB, Hartemink KJ, de Groot MC, Visser J, Thijs LG. Circulating endothelin and nitrate-nitrite relate to hemodynamic and metabolic variables in human septic shock. *Shock* 1999;11:160–6.
- [20] Hollenberg SM, Broussard M, Osman J, Parrillo JE. Increased microvascular reactivity and improved mortality in septic mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Circ Res* 2000;86:774–8.
- [21] Diaz NL, Finol HJ, Torres SH, Zambrano CI, Adjoulian H. Histochemical and ultrastructural study of skeletal muscle in patients with sepsis and multiple organ failure syndrome (MOFS). *Histol Histopathol* 1998;13:121–8.
- [22] Schneider J. Fibrin-specific lysis of microthrombosis in endotoxemic rats by saruplase. *Thromb Res* 1993;72:71–82.
- [23] Drost EM, Kassabian G, Meiselman HJ, Gelmont D, Fisher TC. Increased rigidity and priming of polymorphonuclear leukocytes in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1696–702.
- [24] Astiz ME, DeGent GE, Lin RY, Rackow EC. Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med* 1995;23:265–71.
- [25] Kirschenbaum LA, Astiz ME, Rackow EC, Saha DC, Lin R. Microvascular response in patients with cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2000;28:1290–4.
- [26] Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Brohee D, Piro P, Carlier E, Vincent JL, et al. Alterations of red blood cell shape and sialic acid membrane content in septic patients. *Crit Care Med* 2003;31:2156–62.
- [27] Eichelbronner O, Sielenkamper A, Cepinskas G, Sibbald WJ, Chin-Yee IH. Endotoxin promotes adhesion of human erythrocytes to human vascular endothelial cells under conditions of flow. *Crit Care Med* 2000;28:1865–70.
- [28] Piper RD, Pitt-Hyde M, Li F, Sibbald WJ, Potter RF. Microcirculatory changes in rat skeletal muscle in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:931–7.
- [29] Young JD, Cameron EM. Dynamics of skin blood flow in human sepsis. *Intensive Care Med* 1995;21:669–74.
- [30] Neviere R, Mathieu D, Chagnon JL, Lebleu N, Millien JP, Wattel F. Skeletal muscle microvascular blood flow and oxygen transport in patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:191–5.
- [31] Groner W, Winkelmann JW, Harris AG, Ince C, Bouma GJ, Messmer K, et al. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat Med* 1999;5:1209–12.
- [32] De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:98–104.
- [33] Spronk PE, Rommes JH, Hesselink EJ, Ince C. Comparison of sublingual and intestinal microvascular flow in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2003;29:S179 [abstract].
- [34] Buwalda M, Ince C. Opening the microcirculation: can vasodilators be useful in sepsis? *Intensive Care Med* 2002;28:1208–17.
- [35] Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, Mathura KR, Oudemans-van Straaten HM, Zandstra DF. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet* 2002;360:1395–6.
- [36] Nakajima Y, Baudry N, Duranteau J, Vicaut E. Microcirculation in Intestinal Villi. A comparison between hemorrhagic and endotoxin shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1526–30.
- [37] Boczkowski J, Vicaut E, Aubier M. In vivo effects of *Escherichia coli* endotoxemia on diaphragmatic microcirculation in rats. *J Appl Physiol* 1992;72:2219–24.

- [38] De Backer D, Sakr Y, Creteur J, Vincent J-L. Microvascular alterations are independent of systemic factors in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2003;29:S10 [abstract].
- [39] Zhao KS, Junker D, Delano FA, Zweifach BW. Microvascular adjustments during irreversible hemorrhagic shock in rat skeletal muscle. *Microvasc Res* 1985;30:143–53.
- [40] Kerger H, Waschke KF, Ackern KV, Tsai AG, Intaglietta M. Systemic and microcirculatory effects of autologous whole blood resuscitation in severe hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1999;276:H2035–43.
- [41] Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent J-L. Persistent microvascular alterations are associated with organ failure and death in septic shock. *Intensive Care Med* 2003;29:S66 [abstract].
- [42] Ince C, Sinaasappel M. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med* 1999;27:1369–77.
- [43] Zuurbier CJ, van Iterson M, Ince C. Functional heterogeneity of oxygen supply-consumption ratio in the heart. *Cardiovasc Res* 1999;44:488–97.
- [44] Creteur J, De Backer D, Sakr Y, Vincent J-L. Sublingual PCO₂ monitoring in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2003;29:S10 [abstract].
- [45] Ellis CG, Bateman RM, Sharpe MD, Sibbald WJ, Gill R. Effect of a maldistribution of microvascular blood flow on capillary O₂ extraction in sepsis. *Am J Physiol* 2002;282:H156–64.
- [46] Humer MF, Phang PT, Friesen BP, Allards MF, Goddard CM, Walley KR. Heterogeneity of gut capillary transit times and impaired gut oxygen extraction in endotoxemic pigs. *J Appl Physiol* 1996;81:895–904.