

Το Monitoring της Ιστικής Άρδευσης

ANNA BABALITOY

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κυτταρική βλάβη αποτελεί βασικό στοιχείο στον ορισμό της καταπληξίας και η ανισορροπία μεταξύ προσφοράς και πρόσληψης οξυγόνου από τους ιστούς είναι η αιτία της ιστικής υποάρδευσης. Η παρακολούθηση παραμέτρων που εκφράζουν την επάρκεια του κυκλοφορικού συστήματος όπως των σφύξεων, της αρτηριακής πίεσεως, του επιπέδου συνείδησης, της ωριαίας αποβολής ούρων, αποτελούν χρήσιμους δείχτες της επάρκειας της αιμάτωσης των ιστών, είναι όμως μη ειδικές και συχνά μεταβάλλονται με καθυστέρηση.

Η πρόωμη αναγνώριση της ιστικής υποάρδευσης και η στοχευμένη αναζωογόνηση μειώνει την πολυοργανική ανεπάρκεια και βελτιώνει την έκβαση των βαρέως πασχόντων ασθενών. Η ιδανική παράμετρος παρακολούθησης της ιστικής άρδευσης πρέπει να παρέχει ακριβή και αναπαραγώγιμα αποτελέσματα με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα.

Δεν υπάρχει όμως ακόμη μια παράμετρος ή μέθοδος παρακολούθησης ιστικής άρδευσης η οποία να θεωρείται “standard of care”.

Τεχνικές που ανιχνεύουν σφαιρική ανισορροπία μεταξύ προσφοράς - αναγκών σε οξυγόνο όπως το ScVO₂, δεν είναι σε θέση να αναγνωρίσουν τοπικές ανισορροπίες προσφοράς ζήτησης ιδιαίτερα σε όργανα των οποίων η άρδευση μπορεί να επηρεαστεί πριν από τα άλλα όργανα (canary organs). Οι διαθέσιμες τεχνικές για την παρακολούθηση του μεταβολισμού και της δυσπραγίας των ιστών αφορούν κλινικούς δείχτες, βιοδείχτες σφαιρικής ιστικής άρδευσης και τεχνικές παρακολούθησης περιφερικής κυκλοφορίας σε μη ζωτικά όργανα.

Λέξεις Κλειδιά: Monitoring της ιστικής άρδευσης, ιστική άρδευση, ιστική υποάρδευση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κάλυψη των ενεργειακών αναγκών των ιστών, προϋποθέτει την ικανοποιητική μεταφορά οξυγόνου και ουσιών στους ιστούς. Το οξυγόνο που μεταφέρεται σε ένα συγκεκριμένο ιστό εξαρτάται από την ποσότητα του οξυγόνου που εισέρχεται στους πνεύμονες την επάρκεια του μηχανισμού της ανταλλαγής αερίων στον πνεύμονα, την αιματική ροή στον ιστό και την ικανότητα του αίματος να μεταφέρει το οξυγόνο.¹

Η ανισορροπία μεταξύ προσφοράς και αναγκών σε οξυγόνο καθώς και η δυσλειτουργία στην πρόσληψη του οξυγόνου από τους ιστούς είναι η αιτία της ιστικής υποάρδευσης. Η κυκλοφορική καταπληξία προκαλείται είτε λόγω μειωμένης παροχής οξυγόνου στους ιστούς (υποξία) είτε λόγω μειωμένης ικανότητας των ιστών να χρησιμοποιήσουν το οξυγόνο (δυσοξία). Η ανεπάρκεια αυτή στη μεταφορά και χρήση του οξυγόνου είναι οι αιτίες της ανά-

πτυξης πολυοργανικής ανεπάρκειας, και ως εκ τούτου, ο τελικός στόχος της ανάνηψης είναι η αποκατάσταση της αποτελεσματικής οξυγόνωσης των ιστών και του κυτταρικού μεταβολισμού. Η πρόωμη αναγνώριση και στοχευμένη αναζωογόνηση αιμοδυναμικών παραμέτρων βελτιώνει την έκβαση ασθενών σε σήψη, καθώς και ασθενών που υποβάλλονται σε αυξημένου κινδύνου επεμβάσεις, με την προϋπόθεση την μη εγκατεστημένη βλάβη οργάνων.^{2,3}

Το ιδανικό όργανο που πρώτα θα επηρεαστεί «όργανο καναρίνι» και θα αποτελεί ευαίσθητο δείκτη δυσπραγίας ιστών λόγω υποάρδευσης, δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί για monitoring.

Στην παρούσα ανασκόπηση θα γίνει προσπάθεια αδρή αναφοράς στη παθοφυσιολογία της ιστικής άρδευσης, περιγραφή στις διαθέσιμες τεχνικές για την παρακολούθηση του μεταβολισμού και της δυσπραγίας των ιστών σε πραγματικό χρόνο, και θα προσεγγισθούν νέες εξελίξεις που

μπορούν να συμπληρώσουν ή και να αντικαταστήσουν τα υπάρχοντα εργαλεία.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΙΣΤΙΚΗΣ ΑΡΔΕΥΣΗΣ

Μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς και περιεκτικότητα του αίματος σε οξυγόνο.

Το οξυγόνο μεταφέρεται στους ιστούς με δύο τρόπους. Κυρίως συνδεδεμένο με την αιμοσφαιρίνη και σε πολύ μικρότερο ποσοστό διαλυμένο στο πλάσμα. Η παρουσία της αιμοσφαιρίνης στα ερυθρά αιμοσφαίρια παρέχει τη δυνατότητα στο αίμα να μεταφέρει 30 έως 100 φορές περισσότερο Οξυγόνο από αυτό που θα μπορούσε να μεταφερθεί απλώς με τη μορφή αιματικού διαλύματος οξυγόνου.

Η ποσότητα του οξυγόνου η οποία μεταφέρεται συνδεδεμένη με την αιμοσφαιρίνη είναι ανάλογη της ποσότητας της αιμοσφαιρίνης (gr/100ml αίματος), του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης του αρτηριακού αίματος, και του ποσού του οξυγόνου το οποίο μεταφέρεται ανά γραμμάριο πλήρως κορεσμένης αιμοσφαιρίνης. Η ποσότητα του οξυγόνου που μεταφέρεται ανά γραμμάριο πλήρως κορεσμένης αιμοσφαιρίνης κυμαίνεται από 1,34 έως 1,39ml O₂/gr Hb. $1.39 \times \text{Hb}(\text{gr}) \times \text{SatO}_2$

Η ποσότητα του οξυγόνου η οποία μεταφέρεται διαλυμένη στο πλάσμα υπολογίζεται εάν πολλαπλασιασθεί η μερική πίεση του Οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα PaO₂ επί τον συντελεστή διαλυτότητας του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα $\times 0.003$ (~0.31ml O₂/100ml αίματος).

Έτσι η περιεκτικότητα του αίματος σε O₂ (oxygen content CaO₂)

$$\text{CaO}_2 = (1.39 \times \text{Hb}(\text{gr}) \times \text{SatO}_2) + (0.003 \times \text{PaO}_2) \times 10$$

Η Καμπύλη αποδέσμευσης της αιμοσφαιρίνης

Η αιμοσφαιρίνη (Hb) μεταφέρει και απελευθερώνει το οξυγόνο στους ιστούς με τη χαρακτηριστική σιγμοειδή μορφή της καμπύλης αποδέσμευσης του οξυγόνου και αποτελεί σημαντικό εργαλείο στο να κατανοήσουμε πως το αίμα (Hb) μεταφέρει και απελευθερώνει το οξυγόνο στους ιστούς.

Η καμπύλη αυτή δείχνει την προοδευτική αύξηση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης καθώς η μερική πίεση του οξυγόνου αυξάνει, και την ελάττωση του κορεσμού καθώς η μερική πίεση του οξυγόνου ελαττώνεται.

Η σιγμοειδής μορφή της καμπύλης αποδέσμευσης της αιμοσφαιρίνης, υποδηλώνει ότι μεγάλες μεταβολές της PaO₂ συνδυάζονται με μικρές μεταβολές κορεσμού της αιμοσφαιρίνης. Το ανώτερο οριζόντιο τμήμα της απαντάται στα πνευμονικά τριχοειδή όπου η Hb είναι κορεσμένη σχεδόν πλήρως (98 %) με PO₂ ~100 mmHg. Στο κατακόρυφο τμήμα της καμπύλης (και όταν το PO₂ < 50 mmHg), η συγγένεια της Hb με το O₂ ελαττώνεται δραματικά και το Οξυγόνο απελευθερώνεται στους ιστούς.

Τρεις σημαντικές καταστάσεις επηρεάζουν την καμπύλη

αποδέσμευσης οξυγόνου αιμοσφαιρίνης: Η Θερμοκρασία η συγκέντρωση του 2,3-διφωσφογλυκερινικού (DPG·2,3-DPG) και το pH.

Η αύξηση της θερμοκρασίας, ή μείωση του pH και η αύξηση του 2, 3- DPG μετατοπίζουν την καμπύλη προς τα δεξιά. Η δεξιά μετατόπιση της καμπύλης **ευνοεί** την αποδέσμευση οξυγόνου στους ιστούς, λόγω της μικρότερης συγγένειας της αιμοσφαιρίνης με το O₂ μεγαλύτερη απελευθέρωση οξυγόνου από Hb.

Αντίστροφα, η πτώση της θερμοκρασίας ή η αύξηση του pH μετατοπίζει την καμπύλη προς τα αριστερά και απαιτείται χαμηλότερη PO₂ για να δεσμεύσει το δεδομένο ποσό O₂ δηλαδή μεγαλύτερη συγγένεια της αιμοσφαιρίνης με το O₂ λιγότερη απελευθέρωση οξυγόνου από Hb.

Προσφορά οξυγόνου στους ιστούς Oxygen delivery DO₂

Η ποσότητα του οξυγόνου που μεταφέρεται στους ιστούς έχει σκοπό να καλύψει τις μεταβολικές ανάγκες των ιστών VO₂, και καθορίζεται από την περιεκτικότητα του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο (CaO₂) και από τη παροχή αίματος στους ιστούς. Η προσφορά οξυγόνου στους ιστούς DO₂ εξαρτάται από την καρδιακή παροχή CO (Cardiac output), τη Hb και το κορεσμό της σε οξυγόνο SatO₂.

$$\text{DO}_2(\text{ml}/\text{min}) = \text{CO} \times \text{CaO}_2 = \text{CO} \times (1.39 \times \text{Hb} \times \text{SatO}_2) + (0.003 \times \text{PaO}_2) \times 10$$

(Το 10 αποτελεί τον συντελεστή μετατροπής των Liter σε dl)

Κατανάλωση οξυγόνου στους ιστούς Oxygen consumption VO₂

Όταν το οξυγόνο φθάσει στους ιστούς αυτοί το δεσμεύουν ανάλογα με τις ανάγκες τους. Η ποσότητα του οξυγόνου που καταναλώνεται από τους ιστούς ανά λεπτό ονομάζεται κατανάλωση οξυγόνου VO₂ και υπολογίζεται με την μέθοδο θερμοαραίωσης ή της έμμεσης θερμοδομετρίας.

$$\text{VO}_2(\text{ml}/\text{min}) = \text{CO} \times (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2) \times 10 \quad (\sim 250 \text{ml}/\text{min})$$

Αποδέσμευση οξυγόνου στους ιστούς Oxygen Extraction Ratio O₂ER

Η αποδέσμευση οξυγόνου είναι συνάρτηση της κατανάλωσης VO₂ και της προσφοράς οξυγόνου DO₂.

$$\text{O}_2\text{ER} = \text{VO}_2 / \text{DO}_2 = (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2) / \text{CaO}_2$$

Ο δείκτης αυτός είναι περίπου 20-30%. Δηλαδή το ένα τέταρτο περίπου του διαθέσιμου Οξυγόνου χρησιμοποιείται από τους ιστούς. Δύναται όμως να αυξηθεί ανάλογα των αναγκών των ιστών κατά 50-60%.

Όταν η προσφορά DO₂ μειωθεί (πχ λόγω μείωσης CO) η πρόσληψη οξυγόνου VO₂ παραμένει σταθερή μέχρι ενός σημείου εις βάρος του oxygen extraction ration O₂ER. Το O₂ER αυξάνεται συνεχώς μέχρι ενός ορίου πέρα από το οποίο δεν είναι πια σε θέση να διατηρήσει σταθερή την

κατανάλωση VO_2 .

Σε αυτό το σημείο ο μεταβολισμός του κυττάρου από αερόβιος μεταπίπτει σε αναερόβιο επειδή η δυνατότητα αποδέσμευσης του οξυγόνου στους ιστούς είναι ανεπαρκής για την κάλυψη των μεταβολικών αναγκών.

ΙΣΤΙΚΗ ΥΠΟΑΡΔΕΥΣΗ

Η κυτταρική βλάβη αποτελεί βασικό στοιχείο στον ορισμό της καταπληξίας ακόμη και σε απουσία υπότασης και όπως έχει ήδη αναφερθεί η ανισορροπία μεταξύ προσφοράς και αναγκών σε οξυγόνο καθώς και η δυσλειτουργία πρόσληψης οξυγόνου από τους ιστούς είναι η αιτία της ιστικής υποάρδευσης.

Επίσης όταν οι μεταβολικές ανάγκες των ιστών αλλάζουν σημαντικά, όπως μετά από μεγάλη χειρουργική επέμβαση ή σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς στην οξεία φάση της νόσου, οι ιστοί απαιτούν αυξημένες απαιτήσεις σε οξυγόνο. Οι συνέπειες της ανεπαρκούς οξυγόνωσης των ιστών περιλαμβάνουν την διάσπαση του τραύματος, των αναστομώνσεων, τη δυσλειτουργία των οργάνων και το θάνατο.⁴

Η ελάττωση της ιστικής οξυγόνωσης πυροδοτεί αυτορρυθμιστικούς μηχανισμούς που σκοπό έχουν την ρύθμιση της αιματικής ροής στα διάφορα όργανα. Σημαντική η παρουσία της αναδιανομής της καρδιακής παροχής ως τέτοιου μηχανισμού. Παρατηρείται αυξημένη παροχή στις στεφανιαίες αρτηρίες, στα εγκεφαλικά αγγεία, στα επινεφριδιακά, ενώ μειώνεται η ροή στα νεφρικά και στα σπλαχνικά αγγεία. Επιστρατεύονται τριχοειδή, δημιουργούνται περιφερικές αγγειακές παρακάμψεις, μετατοπίζεται η θέση της καμπύλης αποδέσμευσης του Οξυγόνου από την αιμοσφαιρίνη με τελικό σκοπό την βέλτιστη πρόσβαση οξυγόνου στους ιστούς.⁴

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι μεταβολικές ανάγκες των οργάνων διαφέρουν, καθώς και η ροή αίματος που τα αιματώνει και το ποσό του οξυγονωμένου αίματος που προσλαμβάνουν ιδιαίτερα σε καταστάσεις μεταβολικού στρες. Έτσι η αιμάτωση του εντερικού βλεννογόνου και του δέρματος επηρεάζεται νωρίτερα σε σχέση με την αιμάτωση του εγκεφάλου.⁵ Αξίζει να σημειωθεί ότι το 70% με 75% της ηπατικής ροής προέρχεται από την πυλαία φλέβα που φέρει αίμα ήδη αποξυγονωμένο αφού έχει περάσει δια μέσω του εντέρου. Η νεφρική ροή αίματος αντιπροσωπεύει το 20% έως 25% της καρδιακής παροχής, αλλά καταναλώνει μόνο 7% έως 8% της συνολικής κατανάλωσης οξυγόνου.⁷ Παραδοσιακά η παρακολούθηση των σφύξεων, της αρτηριακής πίεσεως, του επιπέδου συνείδησης, της ωριαίας αποβολής ούρων, αποτελούσαν και αποτελούν χρήσιμους δείχτες στην αρχική αναγνώριση της ανεπαρκούς αιμάτωσης των ιστών, είναι όμως μη ειδικές και συχνά μεταβάλλονται με καθυστέρηση. Νέες τεχνικές που ανιχνεύουν σφαιρική ανισορροπία μεταξύ προσφοράς - αναγκών σε οξυγόνο όπως το $ScVO_2$, δεν είναι σε θέση να αναγνωρί-

σουν τοπικές ανισορροπίες προσφοράς ζήτησης ιδιαίτερα σε όργανα των οποίων η άρδευση μπορεί να επηρεαστεί πριν από τα άλλα όργανα 'canary organs'.

Η ιδανική παράμετρος παρακολούθησης της ιστικής άρδευσης πρέπει να παρέχει ακριβή και αναπαραγώγιμα αποτελέσματα με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα σε πρώιμη φάση της καταπληξίας ως δείχτης πρώιμης ένδειξης συστηματικής υποάρδευσης. Με στόχο την παροχή πληροφοριών για καθοδήγηση θεραπευτικών παρεμβάσεων το ιδανικό monitoring πέρα από την ασφάλεια, πρέπει να είναι εύκολο στη χρήση, μη επεμβατικό ή ελάχιστα επεμβατικό. Οφείλει να παρέχει συνεχή και ερμηνεύσιμα δεδομένα, και να μην αντικατοπτρίζει μόνο τοπικά.^{4,5}

ΤΡΟΠΟΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΤΗΣ ΙΣΤΙΚΗΣ ΑΡΔΕΥΣΗΣ

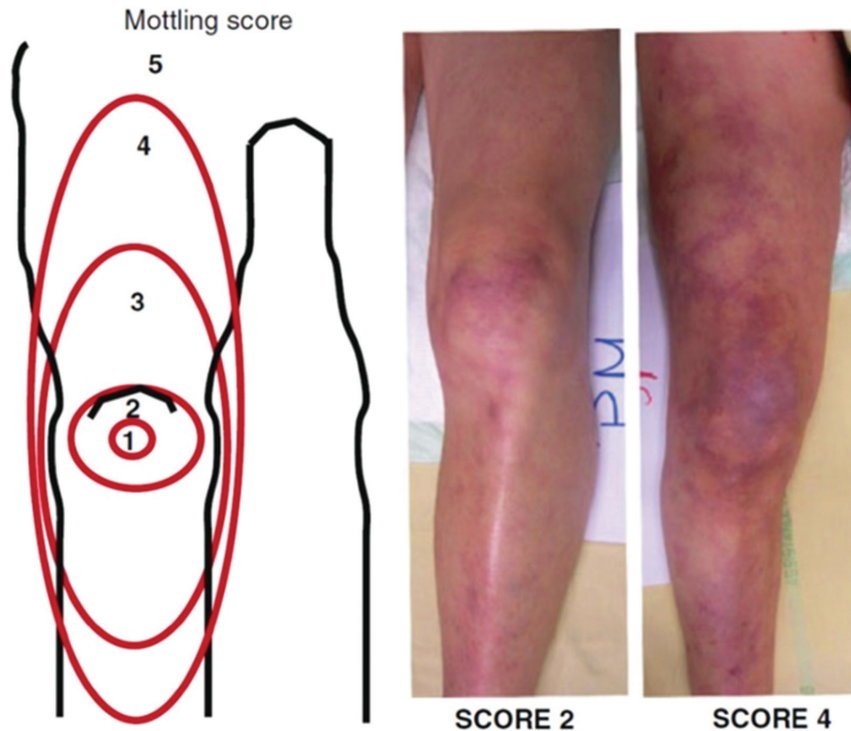
Στην παρούσα ανασκόπηση θα γίνει αναφορά των τρόπων παρακολούθησης της ιστικής υποάρδευσης βασισμένη: α) στην κλινική εκτίμηση, β) σε βιοδείχτες σφαιρικής της ιστικής άρδευσης και γ) σε τρόπους παρακολούθησης περιφερικής κυκλοφορίας σε μη ζωτικά όργανα.

Κλινικοί δείχτες

Το δέρμα δίνει πολλές πληροφορίες για την τοπική υποάρδευση μέσω της διαφοράς θερμοκρασίας περιοχών του, της αιμάτωσης του μέσω της τριχοειδικής επαναπλήρωσης και του χρώματος του δέρματος μέσω της διχτυωτής πελίωσης. Η παθοφυσιολογία των εκδηλώσεων αυτών δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη αλλά οι περισσότεροι ερευνητές θεωρούν την μειωμένη αιμάτωση αποτέλεσμα τοπικής αγγειοσύσπασης λόγω της διέγερσης του συμπαθητικού τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, της συσσώρευσης των λευκών αιμοσφαιρίων, και τη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και την εναπόθεση ινωδογόνου.⁷

Δικτυωτή πελίωση

Η δικτυωτή πελίωση, η ανομοιόμορφη αποχρωμάτωση του δέρματος αποτελεί ισχυρή ένδειξη ιστικής υποάρδευσης.⁸ Αυτή η δερματική δυσμορφία εντοπίζεται γύρω από το γόνατο και αποτελεί ένδειξη μειωμένης αιματικής ροής. Παρόλα αυτά ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός ανάπτυξης της παραμένει άγνωστος. Υποθέτουμε ότι η τοπική δερματική υποάρδευση που εμφανίζεται στην περιοχή της διχτυωτής πελίωσης συσχετίζεται είτε με τοπική δυσλειτουργία του ενδοθηλίου⁹ είτε σε αγγειοσύσπαση.⁸ Συσχετίστηκε με επηρεασμένη νεφρική άρδευση (υπολογιζόμενη με το pulsatility index)¹⁰, γεγονός που συνηγορεί με την άποψη ότι η διχτυωτή πελίωση αντικατοπτρίζει σφαιρική ιστική υποάρδευση. Αποτελεί ισχυρό ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θνητότητας σε σηπτικούς ασθενείς.¹¹ Επίσης κακό προγνωστικό δείκτη αποτελεί η παραμονή της διχτυωτής πελίωσης έξι ωρες μετά την αναζωογόνηση σηπτικού



Εικόνα 1. Σκορ δικτυωτής πελίωσης. **0:** Χωρίς δικτυωτή πελίωση, **1:** Δικτυωτή πελίωση σε μέγεθος νομίσματος στην περιοχή του γόνατος, **2:** Δικτυωτή πελίωση στο άνω όριο της επιγονατίδας, **3:** Δικτυωτή πελίωση μέχρι τη μεσότητα του μηρού, **4:** Δικτυωτή πελίωση μέχρι την βουβωνική περιοχή, **6:** Εκσεσημασμένη πελίωση άνωθεν της βουβωνικής περιοχής
5???

ασθενή στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.¹¹ Η ποσοτικοποίηση της μέσω ενός σκορ (το οποίο κυμαίνεται από 0 έως 5) εικόνα 1, βασιζόμενου στην έκταση της πελίωσης γύρω από το γόνατο είναι κοινή αποδοχή ότι αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη με χειρότερο, το mottling score 4 και 5. Μειονεκτεί σε ασθενείς με εγκαύματα, ακρωτηριασμούς και σε ασθενείς με σκούρο χρώμα δέρματος

Χρόνος Τριχοειδικής επαναπλήρωσης (Capillary refill time -CRT)

Τριχοειδική επαναπλήρωση ορίζεται ως ο χρόνος που χρειάζεται στο χρώμα του δέρματος να επανέλθει στο φυσιολογικό μετά την πίεση της ονυχοφόρου φάλαγγας ή του δέρματος στην περιοχή του γόνατος για 5 δευτερόλεπτα. Έχει συσχετιστεί όπως και η δικτυωτή πελίωση με το δείκτη σφυγμικότητας (pulsatility index), σπλαγχνικών οργάνων στη σηπτική καταπληξία.¹⁰ Παρατεταμένος χρόνος τριχοειδικής επαναφοράς συσχετίστηκε με κακή πρόγνωση σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία και σε μετεγχειρητικούς ασθενείς από ενδοκοιλιακές επεμβάσεις (cut off κακής πρόγνωσης) κυμαίνεται μεταξύ 2.5 και 5 δευτερόλεπτα. Φυσιολογικοποίηση του CRT συσχετίστηκε με μείωση της θνητότητας σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία.⁷

Είναι μια μη επεμβατική παράμετρος η οποία όμως έχει το μειονέκτημα της μεταβλητότητας ανάλογα του εκτιμητή.

Θερμοκρασία δέρματος

Σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς τα ψυχρά άκρα συνήθως υποδηλώνουν χαμηλή καρδιακή παροχή, χαμηλό SvO_2 , και υψηλές τιμές γαλακτικού σε σχέση με τους ασθενείς με ζεστό δέρμα.¹⁴

Μειονέκτημα της μέτρησης της θερμοκρασίας του δέρματος είναι ότι αυτή επηρεάζεται από τη θερμοκρασία του χώρου. Έτσι η διαφορά θερμοκρασίας μεταξύ δυο διαφορετικών μετρήσεων θεωρείται πιο αξιόπιστη όπως η **διαφορά θερμοκρασίας πυρήνα - περιφέρεια T_{c-toe}** . Η διαφορά θερμοκρασίας πυρήνα – δακτύλου Central-to-toe temperature (T_{c-toe}) είναι η διαφορά μεταξύ κεντρικής μέτρησης όπως το τυμπανικό θερμομέτρο, και της θερμοκρασίας στο μεγάλο δάχτυλο που μετρείται με θερμομέτρο δερματικό. Η T_{c-toe} gradient χρησιμοποιείται ως δείκτης περιφερικής υποάρδευσης και τιμές T_{c-toe} μεγαλύτερη από $7^{\circ}C$ θεωρείται κακός προγνωστικός δείκτης. Η φυσιολογικοποίηση σε μικρότερη από ($<7^{\circ}C$) στις πρώτες 6 ώρες της ανάνηψης προβλέπει διόρθωση της υπερλακτιναϊμίας στους σηπτικούς ασθενείς.¹⁵

Η διαφορά θερμοκρασίας μεταξύ άκρου του δακτύλου και του αντιβραχίου ($T_{skin-diff}$) αποτελεί επίσης δείκτη αγγειοσυσπασξης και περιφερικής υποάρδευσης. $T_{skin-diff}$ είναι η διαφορά της θερμοκρασίας μεταξύ δείκτη και της ραχιαίας πλευράς του αντιβραχίου μέσω χρησιμοποίησης δύο δερματικών probes. $T_{skin-diff}$ έχει το πλεονέκτημα να μην

επηρεάζεται από τη θερμοκρασία του χώρου καθότι τόσο το δάχτυλο όσο και το αντιβράχιο επηρεάζονται το ίδιο. $T_{skin-diff}$ μεγαλύτερη από 0°C είναι παθολογική ενώ $T_{skin-diff}$ μεγαλύτερη από 4°C δείχνει τη παρουσία σοβαρής αγγειοσύσπασης και υποάρδευσης. Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ $T_{skin-diff}$ και φτωχής πρόγνωσης σε κοιλιακές επεμβάσεις και σε ασθενείς με οξεία κυκλοφορική ανεπάρκεια.¹⁶

Βιοδείχτες σφαιρικής ιστικής άρδευσης

Η ισοροπία μεταξύ παροχής οξυγόνου στους ιστούς (oxygen delivery $-\text{DO}_2$), και πρόσληψης οξυγόνου (oxygen consumption $-\text{VO}_2$) αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της κατανόησης της ιστικής άρδευσης και της ανεπάρκειας οργάνων επι διαταραχής της ισοροπίας αυτής. Σε καταστάσεις ηρεμίας η κατανάλωση οξυγόνου VO_2 αποτελεί μόνο το 25% της προσφοράς οξυγόνου DO_2 , ενώ σε καταστάσεις καταπληξίας η πρόσληψη οξυγόνου παραμένει σταθερή αρχικά μέχρι ενός σημείου εις βάρος του oxygen extraction ration O_2ER . Το O_2ER ($\text{O}_2\text{ER} = \text{VO}_2 / \text{DO}_2$) αυξάνεται συνεχώς μέχρι ενός ορίου πέρα από το οποίο δεν είναι πια σε θέση να διατηρήσει σταθερή την κατανάλωση VO_2 . Σε αυτό το σημείο ο μεταβολισμός του κυττάρου από αερόβιο μεταπίπτει σε αναερόβιο επειδή η δυνατότητα αποδέσμευσης του οξυγόνου στους ιστούς είναι ανεπαρκής για την κάλυψη των μεταβολικών του αναγκών.¹⁷ Έτσι σε αυτό το σημείο η πρόσληψη οξυγόνου VO_2 εξαρτάται απόλυτα από την DO_2 .¹⁸ Επειδή ο κυρία συνιστώσα της παροχής οξυγόνου (DO_2), είναι η καρδιακή παροχή (CO), οι στρατηγικές αξιολόγησης και ανάνηψης εξαρτώνται πρωτίστως από την αξιολόγηση και τη βελτιστοποίηση αυτής της παραμέτρου.

Μικτό φλεβικό και Κεντρικό φλεβικό οξυγόνο (Mixed and Central venous oxygen) SvO_2 και ScvO_2

Το SvO_2 αντικατοπτρίζει την ισοροπία μεταξύ αναγκών των ιστών σε οξυγόνο και της προσφοράς οξυγόνου. Χαμηλή τιμή SvO_2 αντικατοπτρίζει υψηλή αποδέσμευση οξυγόνου στους ιστούς λόγω αύξησης του oxygen extraction (O_2ER) στην προσπάθεια να διατηρηθεί αερόβιος μεταβολισμός. Πέρα από ένα κρίσιμο σημείο το O_2ER δεν είναι πλέον ικανό να διατηρήσει σταθερό το VO_2 , και εμφανίζεται αναερόβιος μεταβολισμός με την παραγωγή γαλακτικού οξέος λόγω ισχαιμίας ως επακόλουθο της υποάρδευσης των ιστών. Το SvO_2 αποτελεί δείκτη ικανοποιητικής προσφοράς οξυγόνου (DO_2) και **αντικατοπτρίζει αλλαγές στην καρδιακή παροχή** εφόσον οι άλλες παράμετροι του DO_2 παραμένουν σταθεροί. Από την εξίσωση του Fick ($\text{CO} = \text{VO}_2 / [\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2]$) φαίνεται η άμεση συσχέτιση της καρδιακής παροχής με την πρόσληψη οξυγόνου στους ιστούς και αντιστρόφως ανάλογη με την διαφορά στη περιεκτικότητα του οξυγόνου μεταξύ αρτηριακού και φλεβικού αίματος.^{18,19} Όσο αυξάνεται αυτή η διαφορά (επει-

δή αυξάνεται O_2ER , η καρδιακή παροχή μειώνεται. Εάν υποθέσουμε ότι ο κορεσμός του αρτηριακού αίματος σε αιμοσφαιρίνη είναι 100% (SatO_2 100%), απλοποιώντας την εξίσωση του Fick

$$\text{SvO}_2 = 1 - \text{extraction ratio}^{20}$$

Όπως αναφέρθηκε O_2ER είναι 20-30%, γι' αυτό οι φυσιολογικές τιμές SvO_2 σε ηρεμία είναι περίπου 75%. Το O_2ER αυξάνεται σε καταστάσεις καταπληξίας και στρες έως και 50%, με αποτέλεσμα σε αυτές τις καταστάσεις το SvO_2 φαίνεται να πλησιάζει έως και 50%. Αντιστρόφως όμως ανεβασμένες τιμές SvO_2 (85%) μπορεί να αντιπροσωπεύουν αυξημένη καρδιακή παροχή ή σε δυσμενέστερη περίπτωση να οφείλεται σε επηρεασμένη ικανότητα πρόσληψης του οξυγόνου από τους ιστούς είτε λόγω διαταραχής στη μικροκυκλοφορία πχ λόγω κακής τοπικής άρδευσης όπως σε τραύμα ή σε διάμεσο οίδημα κ.αλ. είτε λόγω μιτοχονδριακής βλάβης.^{19,20}

Παρά το γεγονός ότι η μέτρηση του SvO_2 γίνεται μέσω του καθετήρα της πνευμονικής αρτηρίας πρακτικά οι μετρήσεις γίνονται από την άνω κοίλη φλέβα μετρώντας το ScvO_2 , οι οποίες θεωρούνται αξιόπιστες ειδικά εάν το άκρο του καθετήρα βρίσκεται στην συμβολή της άνω κοίλης φλέβας και του κόλπου, με απόκλιση της τάξης του +1%.²¹ Έτσι το ScvO_2 , αποτελεί γρήγορο και αξιόπιστο δείκτη του SvO_2 .

Το ScvO_2 είναι ένας χρήσιμος προγνωστικός δείκτης στη σηπτική καταπληξία όπου χαμηλό ScvO_2 κατά τη διάρκεια της ανάνηψης συσχετίζεται με κακή πρόγνωση στους ασθενείς αυτούς.

Γαλακτικό οξύ

Το γαλακτικό οξύ τελικό προϊόν του αναερόβιου μεταβολισμού της γλυκόζης αυξάνεται σε καταστάσεις κυτταρικής υποξίας ή περιφερικής υποάρδευσης και αποτελεί τον πιο συχνό δείκτη αξιολόγησης της ιστικής άρδευσης.¹⁷ Αυξημένες τιμές γαλακτικού οξέος στο αίμα αντανακλά κυτταρική δυσπραγία μολονότι πολλοί παράγοντες μπορεί να συμμετέχουν στην διαταραχή αυτή, όπως ανεπαρκής παροχή οξυγόνου στον ιστό, η εξασθένηση του αερόβιου μεταβολισμού (στο σημείο όπου ο μεταβολισμός του κυττάρου από αερόβιο μεταπίπτει σε αναερόβιο επειδή η δυνατότητα αποδέσμευσης του οξυγόνου στους ιστούς εξαντλείται), λόγω επιταχυνόμενης αερόβιας γλυκόλυσης και λόγω μειωμένης ηπατικής κάθαρσης.

Η επιταχυνόμενη γλυκόλυση περιγράφεται στο μηχανισμό δημιουργίας της γαλακτικής οξέωσης στη σήψη (SAHL-sepsis-associated hyperlactatemia). Πειραματικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η SAHL δεν οφείλεται μόνο στην ιστική υποάρδευση και στον αναερόβιο μεταβολισμό αλλά ότι η παραγωγή του γαλακτικού αυξάνεται δευτεροπαθώς λόγω επιταχυνόμενης γλυκόλυσης ως απόκριση στην έντονη

συμπαθητική διέγερση.¹⁷

Η άνοδος των τιμών του γαλακτικού οξέως στο αίμα, αποτελεί δείκτη ενδονοσοκομειακής θνητότητας (mortality) στη σηπτική καταπληξία, στο τραύμα αλλά και στην καρδιακή ανακοπή.

Αυξημένη αποβολή του κατά τη άμεση αντιμετώπιση της σηπτικής καταπληξίας συσχετίστηκε με βελτιωμένη πρόγνωση.²²

Πλεονεκτεί των άλλων βιοδειχτών ιστικής άρδευσης, επειδή είναι ελάχιστα επεμβατικό ενώ μειονέκτημα της μεθόδου για την ανίχνευση της ιστικής υποάρδευσης αποτελεί το γεγονός ότι αυξάνεται και σε άλλες καταστάσεις εκτός από την καταπληξία.

Η Διαφορά της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα μεταξύ φλεβικού και αρτηριακού αίματος
 $CO_2 \text{ gap} = (P(v-a) CO_2)$

Η διαφορά της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα PCO_2 μεταξύ φλεβικού αίματος και αρτηριακού αίματος είναι γνωστή ως κεντρικής φλέβο-αρτηριακή διαφορά CO_2 (central-venous-arterial CO_2 gap). Η $P(v-a) CO_2$ ή (ΔPCO_2) είναι ένας δείκτης ικανοποιητικής καρδιακής παροχής η οποία είναι ικανή να ξεπλένει το παραγόμενο CO_2 από τους ιστούς παρά σαν δείκτης ιστικής υποξίας. Αυξημένη τιμή $P(v-a) CO_2$ (μεγαλύτερη από 6 mmHg) συμβαίνει σε καταστάσεις μειωμένης συστηματικής αιματικής ροής.^{18,23}

Φυσιολογικοποίηση της $P(v-a) CO_2$ κατά τη διάρκεια της ανάνηψης συσχετίζεται με φυσιολογικοποίηση των τιμών του γαλακτικού οξέως.²⁴ Στις καταστάσεις όπου το $ScvO_2$ είναι χαμηλό, υψηλές τιμές $P(v-a) CO_2$ υποδηλώνουν ότι η ιστική υποάρδευση οφείλεται σε χαμηλή καρδιακή παροχή. Ενώ όταν $ScvO_2$ είναι χαμηλό με φυσιολογικές τιμές $P(v-a) CO_2$ υποδηλώνει ότι ενδεχόμενη βελτίωση της καρδιακής παροχής δεν θα βελτιώσει την παροχή οξυγόνου στους ιστούς.²³

Παρακολούθηση περιφερικής κυκλοφορίας σε μη ζωτικά όργανα

Η άρδευση μη ζωτικών οργάνων επιδεινώνεται γρηγορότερα και βελτιώνεται αργότερα. Έτσι ο στόχος της παρακολούθησης της ιστικής άρδευσης θα ήταν η παρακολούθηση του οργάνου αυτού που πρώτα θα επηρεαστεί, το «όργανο καναρίνι» και θα αποτελεί ευαίσθητο δείκτη δυσπραγίας ιστών λόγω υποάρδευσης.

Tissue oxygen saturation (StO_2) NIRS

Η ιστική οξυγόνωση StO_2 μετράται με τη χρήση φασματοσκοπίας near-infrared spectroscopy (NIRS). Βάσιζεται στην διαφορά της απορρόφησης του φωτός μεταξύ όξυ και δεοξυαιμοσφαιρίνης και αντιπροσωπεύει τον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης στους ιστούς. Χρησιμοποιείται ευρέως στα νεογνά και σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Οι φυσιολογικές τιμές για StO_2 είναι 87% το οποίο αντιπροσω-

πεύει το άθροισμα του αρτηριακού, φλεβικού, και τριχοειδικού κορεσμού οξυγόνου στο αίμα. Οι πιο συνηθισμένες θέσεις για τη μέτρηση του StO_2 είναι το θέναρ και το μετωπιαίο οστό. Η τιμή του StO_2 μειώνεται σε καταστάσεις υποάρδευσης και υποξίας ανάλογα από την βαρύτητα της καταπληξίας.²⁶

Καταστάσεις με χαμηλό StO_2 από το θέναρ κατά τη διάρκεια της ανάνηψης πολυτραυματία, στην μελέτη των Nicks B.A et.al. μετά από 14μήνη παρακολούθηση πολυτραυματιών, συσχετίστηκαν με μελλοντική ανάπτυξη πολυοργανικής ανεπάρκειας.²⁷

Μια σειρά από μελέτες στην προηγούμενη δεκαετία έδειχναν υποσχόμενα αποτελέσματα για την χρήση του NIRS στην ΜΕΘ σε καταστάσεις καταπληξίας, κατά τη διάρκεια ανάνηψης τόσο για προγνωστικούς λόγους όσο και για καθοδήγηση της θεραπείας. Τις τελευταίες δεκαετίες αν και χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη, δεν έχει αποδειχθεί όφελος όσο αφορά την έκβαση. Παρολानτα παραμένει ένα φθηνού κόστους μη επεμβατικό monitoring, που απαιτείται περαιτέρω έρευνα πριν καθιερωθεί στην ΜΕΘ ως εργαλείο.²⁶

Συνεχής διαδερμική μέτρηση του οξυγόνου pTo_2 και δοκιμασία πρόκλησης οξυγόνου (OCT)

Με τον pTO_2 μετράμε την περιοχική πίεση του οξυγόνου στους ιστούς μη επεμβατικά αν και παλαιότερα χρειαζότανε τοποθέτηση υποδόριων καλωδίων για την υποδόρια μέτρηση της μερικής πίεσης οξυγόνου. Χρησιμοποιείται πιο συχνά στα νεογνά. Δεν υπάρχει μεγάλη τεκμηρίωση ως μέθοδος παρακολούθησης της ιστικής άρδευσης. Αν και είναι μη επεμβατική μέθοδος το PtO_2 χρειάζεται ειδικό monitor και ηλεκτρόδια και δεν υπάρχει cutoff τιμή. Μια νεότερη παράμετρος, η **δοκιμασία πρόκλησης οξυγόνου (OCT)**, αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για έγκαιρη διάγνωση κακής περιφερικής άρδευσης και χρησιμοποιείται ως προγνωστικός δείκτης. Η δοκιμασία πρόκλησης οξυγόνου OCT αφορά την αύξηση του PtO_2 όταν αυξηθεί του FIO_2 εντός 1 και εντός 5 λεπτών και περιορίζεται σε διασωληνωμένους ασθενείς, με στόχο ανάνηψης να είναι η απόκριση του PtO_2 άνω του 25 mmHg ή περισσότερο. Στην περίπτωση αυτή το OCT συσχετίστηκε με βελτίωση της έκβασης στο σηπτικού ασθενή.²⁷

Γαστρική Τονομετρία

Το ιστικό CO_2 αντιπροσωπεύει την ισορροπία μεταξύ παραγωγής και κάθαρσης του διοξειδίου του άνθρακα. Μετρείται σε διάφορους ιστούς με κυρίαρχο το στομάχι. Αυξημένες τιμές αντιπροσωπεύουν κυρίως μειωμένη καρδιακή παροχή παρά αυξημένη παραγωγή του. Η τιμή του γαστρικού ενδοβλεννογόνιου pH (pHi) μπορεί να υπολογιστεί από την μέτρηση της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα (PCO_2) στο στομάχι και την περιεκτικότητα των διτανθρακικών. Το χαμηλό pHi και η αύξηση της δι-

αφοράς μεταξύ του γαστρικού βλεννογόνου και του αρτηριακού PCO_2 ($gapPCO_2$) αντικατοπτρίζουν την σπλαχνική υποάρδευση και αποτελούν καλούς δείκτες κακής πρόγνωσης. Στους ασθενείς με φυσιολογική τιμή pHi κατά την εισαγωγή φαίνεται ότι η μείωση του pHi ήταν πιο αξιόπιστος δείκτης υποάρδευσης.

Υπογλώσσια μικροκυκλοφορία

Η απεικόνιση της υπογλώσσιας μικροκυκλοφορίας με τη χρήση χειροκίνητων μικροσκοπίων έχει αποκτήσει πρόσφατα ευρεία προσοχή. Η άμεση οπτικοποίηση της μικροκυκλοφορίας η οποία επικεντρώνεται στην αγγειακή πυκνότητα, στη ροή και στην αναλογία των αιμοφόρων αγγείων γίνεται με προηγμένα μικροσκοπία (CytoCam). Αρκετά ικανοποιητική αξιοπιστία όσο αφορά την υποκειμενικότητα της εκτίμησης της υπογλώσσιας μικροκυκλοφορία. Προτάθηκε ένα σύστημα ταξινόμησης 5 σημείων (το σύστημα βαθμολόγησης της μικροκυκλοφορίας για τη φροντίδα -POEM) η οποία είναι μια κανονική κλίμακα από 1 (χειρότερη) έως 5 (καλύτερη), με βάση μια σύνθετη εκτίμηση της ροής και της ετερογένειας των αγγείων. Ακόμη δεν υπάρχει μεγάλη τεκμηρίωση. Είναι μια μέθοδος υπό έρευνα η οποία αν και μη επεμβατική είναι ιδιαίτερα δαπανηρή.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ιδανική παράμετρος παρακολούθησης της ιστικής άρδευσης θα πρέπει να παρέχει αναπαραγωγή αποτελέσματα με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα σε πρώιμη φάση της καταπληξίας ως δείκτης πρώιμης ένδειξης συστηματικής υποάρδευσης. Οφείλει να δίνει συνεχή και ερμηνεύσιμα δεδομένα, και να μην αντικατοπτρίζει μόνο τοπικά. Με στόχο την παροχή πληροφοριών για καθοδήγηση θεραπευτικών παρεμβάσεων το ιδανικό monitoring πέρα από την ασφάλεια, πρέπει να είναι εύκολο στη χρήση, μη επεμβατικό ή ελάχιστα επεμβατικό.

Δεν έχει ακόμη καθιερωθεί μια παράμετρος η μέθοδος παρακολούθησης ιστικής άρδευσης η οποία να θεωρείται "standard of care" και αυτό οφείλεται σε έλλειψη αποτελεσμάτων από πολυκεντρικές μελέτες ώστε να καθιερωθεί μια μέθοδος ως gold standard, λόγω σχετικής έλλειψης ευχρηστίας ως επί κλίνης εργαλείου ή λόγω αδυναμίας

παροχής ποσοτικών δεδομένων. Η παρακολούθηση της ιστικής άρδευσης αφορά τη συστηματική παρακολούθηση του ασθενή και περιλαμβάνει κλινικούς δείκτες, βιοδείκτες σφαιρικής ιστικής άρδευσης, και μετρήσεις για εκτίμηση της άρδευσης μη ζωτικών οργάνων.

Επί του παρόντος, τρεις είναι οι βασικές κλινικές χρήσεις στην ερμηνεία των δειχτών της ιστικής υποάρδευσης. Πρώτον η παρουσία ιστικής υποάρδευσης σε ασθενή σε καταπληξία συσχετίζεται με κακή πρόγνωση. Δεύτερο η παρατεταμένη επηρεασμένη άρδευση παρά την επαρκή αναζωογόνηση συσχετίζεται επίσης με κακή πρόγνωση και τέλος η φυσιολογικοποίηση κάποιων δειχτών όπως γαλακτικού οξέως στο αίμα και $ScvO_2$ είναι ένας από τους στόχους ανάνηψης σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία.

Οι πιο συνήθεις δείκτες παρακολούθησης της ιστικής υποάρδευσης στην κλινική πράξη είναι οι CRT, T_{c-toe} , $P(v-a)CO_2$, $ScvO_2$ και Lac. Φαίνεται ότι η στοχευμένη ανάνηψη βάση δειχτών ιστικής άρδευσης, όπως δείχνει μια RCT των Pe M. Goad και συνεργατών, είχε ως αποτέλεσμα λιγότερη χρήση υγρών, λιγότερα περιστατικά πολυοργανικής ανεπάρκειας και λιγότερες μέρες νοσηλείας.²⁹

Το ιδανικό όργανο που πρώτα θα επηρεαστεί «όργανο καναρίνι» και θα αποτελεί ευαίσθητο δείκτη δυσπραγίας ιστών λόγω υποάρδευσης, δεν έχει ακόμη διεκρινιστεί για monitoring. Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι η άρδευση των μη ζωτικών οργάνων επιδεινώνεται γρηγορότερα και βελτιώνεται πολύ αργότερα από ότι η άρδευση ζωτικών οργάνων, καθώς και ότι η αιμάτωση του εντερικού βλεννογόνου και του δέρματος επηρεάζεται νωρίτερα σε σχέση με την αιμάτωση άλλων οργάνων όπως του εγκέφαλου.⁵

Αν και τα στοιχεία που έχουμε μέχρι τώρα δείχνουν τη σαφή σχέση μεταξύ της υποάρδευσης των ιστών και της θνησιμότητας, συγκεκριμένες τιμές των δεικτών αξιολόγησης της ιστικής άρδευσης (cut of values) ως στόχος ανάνηψης δεν ερευνήθηκε επαρκώς. Τα περισσότερα δεδομένα σχετικά με τους δείκτες αυτούς εξάγονται από μελέτες παρατήρησης και σε μικρό αριθμό τυχαίοποιημένων μελετών. Μεγαλύτερες RCTs χρειάζονται ώστε να καθοριστεί η προσέγγιση ανάνηψης βάση των δειχτών ιστικής άρδευσης και για το καθορισμό κατευθυντήριων οδηγιών, ώστε να προταθούν ξεκάθαρα βήματα στην ανάνηψη των ασθενών με κυκλοφορική ανεπάρκεια και καταπληξία.

ABSTRACT

Tissue perfusion monitoring

Anna Vavlitou

Cellular dysfunction is one of the basic component of shock definition, and any case of tissue hypoperfusion can be thought of as an imbalance between oxygen demand and oxygen supply by the circulatory system. An early detection of tissue hypo-perfusion and a targeted approach to resolving it, has been seen to significantly reduce the likelihood of multi-organ failure and improve the outcome.

An ideal measured variable needs to be able to provide, accurate and reproducible results, with great sensitivity and

specificity. Such a variable has yet to be identified, and there is a great need for a new, reliable, “golden standard” approach to measuring the state of tissue perfusion.

Techniques which manage to identify a global imbalance between oxygen supply and demand, such as ScVO₂, are not capable of recognising local, tissue-specific problems, especially in organs whose blood supply can be affected by earlier disturbances in “canary organ” perfusion.

Furthermore, the current techniques used for the monitoring of tissue metabolism and malfunction, can be sorted to clinical signs, biological signs of global hypoperfusion, and technics of monitoring peripheral circulation of non-viable organs.

Key words: tissue perfusion monitoring, tissue hypoperfusion, tissue perfusion

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Pinsky M, Schlichtig R. Regional oxygen delivery in oxygen supply-dependent states. *Intensive Care Med* 1990; 16:169-71.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368-77.
- Hamilton M, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg*. 2011;112:1392-1402.
- Parker T, Brealey D, Dyson A, Singer M. Optimizing organ perfusion in the high-risk surgical and critical care patient: a narrative review. *Br J Anaesth* 2019 ;123:170-6.
- Nasirul J, Ekbal et al. Monitoring Tissue Perfusion, Oxygenation, and Metabolism in Critically Ill Patients *CHEST* 2013; 143:1799–1808
- Whitehouse T, Stotz M, Taylor V, Stidwill R, Singer M. Tissue oxygen and hemodynamics in renal medulla, cortex, and corticomedullary junction during hemorrhage-reperfusion. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006 ;291:647-53.
- Ait-Oufella H, Maury E, Lehoux S, Guidet B, Offenstadt G. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. *Intensive Care Med* 2010;36:1286–98.
- Ait-Oufella H, Bakker J. Understanding clinical signs of poor tissue perfusion during septic shock. *Intensive Care Med*. 2016;42:2070–2.
- Bourcier S, Joffre J, Dubée V, Preda G, Baudel J-L, Bigé N, et al. Marked regional endothelial dysfunction in mottled skin area in patients with severe infections. *Crit Care Lond Engl*. 2017;21:155.
- Brunauer A, Koköfer A, Bataar O et al. Changes in peripheral perfusion relate to visceral organ perfusion in early septic shock: a pilot study. *J Crit Care*. 2016;35:105–9.
- Dumas et al. Mottling score is a strong predictor of 14-day mortality in septic patients whatever vasopressor doses and other tissue perfusion parameters. *Critical Care* 2019 ; 23:2496-4.
- de Moura EB, Amorim FF, da Cruz Santana AN, Kanhouche G, de Souza Godoy LG, de Jesus Almeida L, et al. Skin mottling score as a predictor of 28-day mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2016;42:479–80
- Ait-Oufella H, Bige N, Boelle PY, Pichereau C, Alves M, Bertin-champ R, et al. Capillary refill time exploration during septic shock. *Intensive Care Med* 2014;40:958–64.
- Kaplan L, McPartland K, Santora TA, Trooskin SZ. Start with a subjective assessment of skin temperature to identify hypoperfusion in intensive care unit patients. *J Trauma*. 2001;50:620–7
- Hernandez G, Pedreros C, Veas Evolution of peripheral vs metabolic perfusion parameters during septic shock resuscitation. A clinical-physiologic study. *J Crit Care* 2012 ; 27:283-8.
- Lima A, Bakker J, van Bommel J Clinical assessment of peripheral perfusion to predict postoperative complications after major abdominal surgery early: a prospective observational study in adults. *Crit Care*. 2014 Jun 3; 18:R114.
- Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R Sepsis-associated hyperlactatemia *Crit Care*. 2014; 18: 503.
- Hasanin et al. Perfusion indices revisited (review) *Journal of Intensive Care* 2017 ; 5:24.
- Joshi R, de Witt B, Mosier J Optimizing Oxygen Delivery in the Critically Ill: The Utility of Lactate and Central Venous Oxygen Saturation (ScvO₂) as a Roadmap of Resuscitation in Shock. *The Journal of Emergency Medicine* 2014 ;47 :493-500.
- De Backer D, Cortes D, Donadello K, Vincent J. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock-*Virulence* 2014 :73-79.
- Kopterides P, Bonovas I, Mavrou , Kostadima E, Zakyntinos A, Ar-maganidis A. Venous oxygen saturation and lactate gradient from superior vena cava to pulmonary artery in patients with septic shock. *Shock* 2009 ; 31 : 561-67.
- Nguyen H, Rivers E, Knoblich B, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32:1637–42.
- Mallat J, Lemyze M, Tronchon L, Vallet B, Thevenin D. Use of venous-to-arterial carbon dioxide tension difference to guide resuscitation therapy in septic shock. *World J Crit care Med*. 2016;5:47–56.
- Ospina-Tascón G, Bautista-Rincón D, Umaña M, Tafur J, Gutiérrez A, García A et al. Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. *Crit Care*. 2013;17:294.
- Green M, Sehgal S, Tariq R. Near-Infrared Spectroscopy: The New Must Have Tool in the Intensive Care Unit? *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016 ;20:213-24.
- Nicks B, Campons K, Bozeman W. Association of low non-invasive near-infrared spectroscopic measurements during initial trauma resuscitation 5:24 Page 8 of 8 with future development of multiple organ dysfunction. *World J Emerg Med*. 2015;6:105–10.
- Yu M, Chapital A, Ho HC, Wang J, Takanishi D Jr. A prospective randomized trial comparing oxygen delivery versus transcutaneous pressure of oxygen values as resuscitative goals. *Shock*. 2007 ;27:615-22.
- Zhang X, Xuan W, Yin P, Wang L, Wu X, Wu Q. Gastric tonometry guided therapy in critical care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2015; 19: 22.
- Pe M, Goad A, Thompson C, Taylor K, Harry B, Passmore L et al. Early peripheral perfusion-guided fluid therapy in patients with septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:477–80.