

Med Klin Intensivmed Notfmed 2021 · 116:530–534
<https://doi.org/10.1007/s00063-021-00842-z>
Eingegangen: 2. Juli 2021
Angenommen: 5. Juli 2021
Online publiziert: 10. August 2021
© Der/die Autor(en) 2021

Redaktion
Michael Buerke, Siegen



Störung der Mikrozirkulation bei COVID-19

Alexandros Rovas · Philipp Kümpers

Medizinische Klinik D, Allg. Innere Medizin und Notaufnahme sowie Nieren- und Hochdruckkrankheiten und Rheumatologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

Hintergrund

Mit zunehmendem Verständnis der komplexen Pathophysiologie und der Dauer der Pandemie wird immer klarer, dass Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) mehr als nur eine virale Pneumonie ist. Konkret entwickeln COVID-19-Patienten nicht nur eine isolierte Lungenentzündung, die teilweise in einem akuten Atemnotsyndrom (ARDS) gipfelt, sondern weisen auch eine Vielzahl extrapulmonaler Symptome und Organversagen auf, wie z. B. akute Nierenschädigung (AKI), Herzschädigung, Koagulopathie und thromboembolische Komplikationen bis zum Kreislaufschock [3]. Frühe *In-vitro*-Experimente und postmortale Studien deuteten an, dass SARS-CoV-2 (engl. „severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“) möglicherweise an vaskulär exprimierte ACE2(angiotensinkonvertierendes Enzym 2)-Rezeptoren bindet und so direkt die Endothelzellen befallen kann [2]. Diese Vermutung und weitere klinische Befunde nährten die Hypothese, dass es sich bei COVID-19 primär um eine (mikro)vaskuläre Erkrankung handelt, bei der das Endothel und die Mikrozirkulation eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie und für den klinischen Verlauf spielen könnten.

Das Endothel und insbesondere seine schützende, kohlenhydratreiche Schicht – die endotheliale Glykokalyx (eGC) – regulieren die Homöostase der Mikrozirkulation [9]. In mehreren Tiermodellen ist bereits gezeigt worden, dass die Schädigung der eGC eine zentrale Rolle bei akuten und chronischen vaskulären Entzündungszuständen spielt. Beispielsweise scheint in der bakteriellen Sepsis die systemische

Schädigung der eGC ein wesentlicher, vielleicht sogar der initiale Trigger für die Organdysfunktion (insbesondere akute Lungen- und Nierenschädigung) zu sein. Tatsächlich konnte in einem experimentellen Sepsismodell gezeigt werden, dass durch die Hemmung des enzymatischen Glykokalyxabbaus das Auftreten einer akuten Lungenschädigung vollständig verhindert werden kann [8].

Material und Methoden

Um die mikrovaskuläre bzw. endotheliale Schädigung bei COVID-19-Patienten genauer zu quantifizieren, führten wir eine multizentrische prospektive Studie durch. Insgesamt 23 COVID-19-Patienten, davon 14 unter invasiver Beatmung, wurden eingeschlossen und über einen Zeitraum von 60 Tagen oder bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus nachverfolgt. Primärer Endpunkt war die 60-Tage-Krankenhaussterblichkeit, sekundäre Endpunkte waren die Entwicklung eines ARDS oder das Auftreten thromboembolischer Ereignisse. Als Kontrollen dienten 15 gesunde Probanden. Bei allen Studienteilnehmern erfolgten die Bestimmung von a priori ausgewählten Endothel- und Glykokalyxmarkern im Plasma sowie eine Visualisierung und Analyse der sublingualen Mikrogefäße mittels Intravitalmikroskopie.

Hierbei nutzen wir eine Sidestream-Darkfield-Kamera in Kombination mit einer speziell entwickelten Software (GlycoCheck®-System; Microvascular Health Solutions Inc., Alpine, UT, USA), um die Glykokalyxdicke sublingualer Kapillaren zu quantifizieren. Spezifisch kann damit direkt am Patientenbett die „per-

Zusatzmaterial online

Die Onlineversion dieses Beitrags (<https://doi.org/10.1007/s00063-021-00842-z>) enthält eine weitere Abbildung (Boxplot).

Diese Arbeit wurde mit dem DGIIN-Forschungspreis Intensivmedizin 2021 ausgezeichnet. Der vorliegende Beitrag beruht auf der Originalpublikation [5].



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Hier steht eine Anzeige.



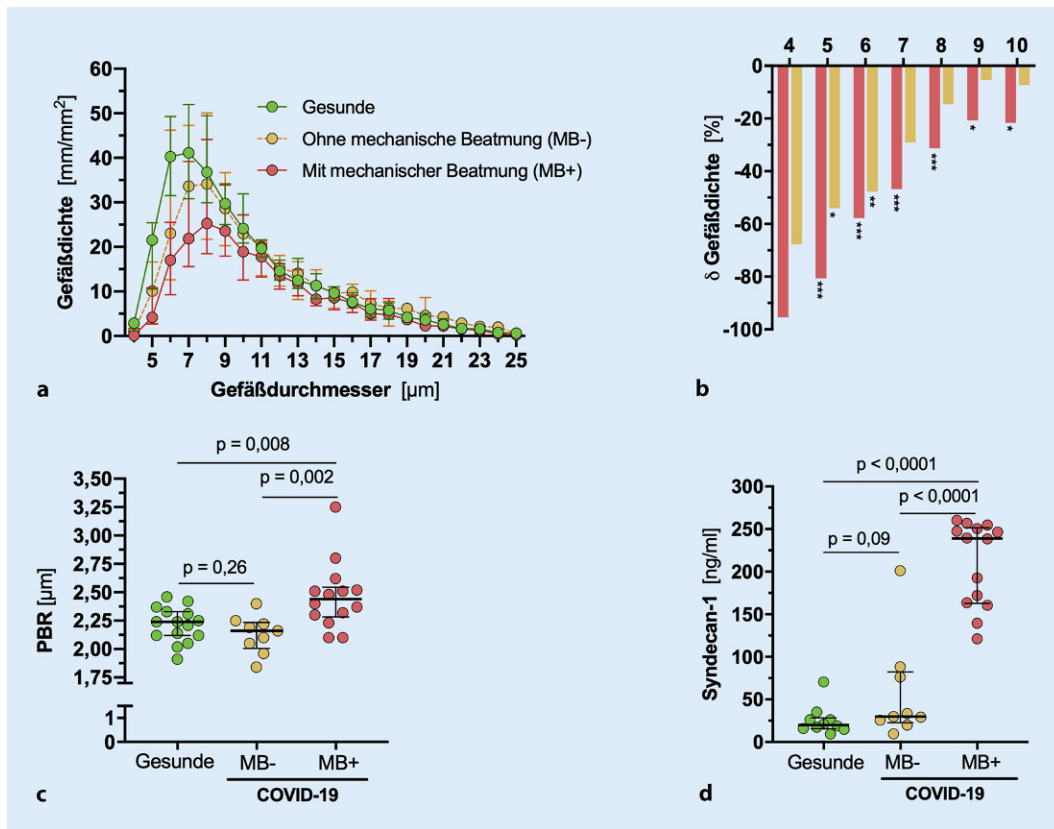


Abb. 1 ▲ Gefäßdichte und endotheliale Glykokalyxwerte *in vivo* und *in vitro* bei COVID-19 (Coronavirus-Krankheit-2019)-Patienten mit (MB+) und ohne (MB-) mechanische Beatmung sowie gesunden Kontrollen. **a** Median- und IQR (engl. „interquartile range“)-Werte der Gefäßdichte von gesunden Kontrollen und COVID-19-Patienten basierend auf den Durchmesserklasse von 4–25 μm. **b** Balkendiagramme zeigen den prozentualen Verlust der Gefäßdichte bei COVID-19-Patienten mit (rot) und ohne (orange) mechanische Beatmung im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Durchmesserklasse von 4–10 μm). **c** Dicke der endothelialen Glykokalyx (eGC) gemessen sublingual; niedrige PBR-Werte sprechen für intakte eGC. **d** Plasmaspiegel von Syndecan-1, ein abgelöster Glykokalyxbestandteil, von gesunden Kontrollen (grün) und COVID-19-Patienten mit (rot) bzw. ohne (orange) mechanische Beatmung (MB) **p* < 0,05, ***p* < 0,01, ****p* < 0,001. (Modifiziert nach [5])

fused boundary region“ (PBR) errechnet werden. Die PBR entspricht dabei vereinfacht gesagt der Eindringtiefe der Erythrozyten in die endotheliale Glykokalyx. Eine niedrige PBR entspricht einer intakten Glykokalyx – hohe Werte sprechen für eine zunehmend zerstörte Glykokalyx. In eigenen Vorarbeiten an Notaufnahm- und Intensivpatienten konnten wir sowohl eine sehr gute und untersucherunabhängige Reproduzierbarkeit der Methode [4] sowie ihre hohe Präzision nachweisen [1, 7].

Neuartige Analyse der Kapillardichte per Durchmesserklassen

Neben der PBR lässt sich mit dem System auch die Dichte der sublingualen Gefäße (engl. „capillary density“) bestimmen. Dabei nutzen wir eine kürzlich erstmals

publizierte Auswertungsroutine, die eine hochquantitative Analyse der Kapillardichte in einzelnen Durchmesserklassen (1 μm-Schritte im Bereich von 4–25 μm Gefäßdurchmesser) ermöglicht [6].

Ergebnisse und Diskussion

In der Originalarbeit „Microvascular dysfunction in COVID-19 patients: the MYSTIC study“ konnten wir erstmals detailliert die Kapillarschädigung bei COVID-19 beschreiben und zeigen, dass die Patienten eine schwere Abnahme der Kapillardichte und eine ausgeprägte Schädigung der eGC aufweisen [5].

Dramatische Abnahme der Kapillardichte bei COVID-19

Unsere neuartige Analyse ergab eine dramatische Abnahme der Kapillardichte von bis zu 90% im Vergleich zu gesunden Kontrollen, die sich ganz überwiegend an den kleinen Kapillaren (<10 μm) abspielte und gut mit der Krankheitsschwere korreliert (■ Abb. 1a).

Mechanisch beatmete Patienten wiesen dabei eine schwerere eGC-Schädigung auf, die mit erhöhten Plasmaspiegeln abgelöster Glykokalyxbestandteile (Syndecan-1 und Hyaluronsäure) einherging (■ Abb. 1b–d).

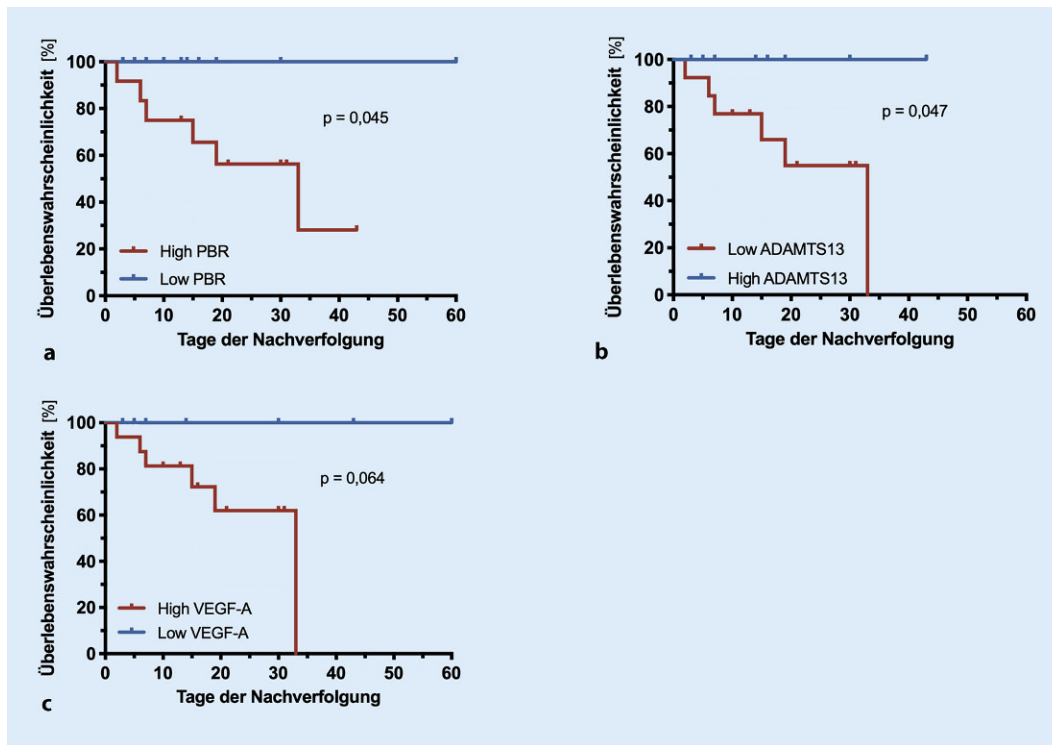


Abb. 2 ◀ Überlebenswahrscheinlichkeit von COVID-19-Patienten in Abhängigkeit von verschiedenen Endothelmarkern. Kaplan-Meier-Kurven, die die Überlebenswahrscheinlichkeit von COVID-19-Patienten mit niedrigem/hohem PBR (a), niedrigem/hohem ADAMTS13 (b) und niedrigem/hohem VEGF-A (c) zeigen. (Modifiziert nach [5])

eGC-Dicke sagt die Krankenhausmortalität voraus

Interessanterweise konnten die Dicke der sublingualen eGC (PBR), die zirkulierenden Spiegel von ADAMTS13-Spiegel (von-Willebrand-Faktor-spaltende Protease) und von vaskulärem endothelalem Wachstumsfaktor A (VEGF-A) die 60-Tage-in-hospital-Mortalität vorhersagen (▣ **Abb. 2**).

Syndecan-1, die PBR und endotheliale Marker, wie ADAMTS13, angiotensinkonvertierendes Enzym 2 (ACE2), D-Dimere und VEGF-A, konnten die Entwicklung eines mittelschweren bis schweren ARDS im Krankenhausaufenthalt voraussagen. Neben den D-Dimeren waren lediglich die PBR und die Syndecan-1-Spiegel prädiktiv für thromboembolische Ereignisse.

Potenzielle Rolle der Angpt/Tie2-Systems bei COVID-19

Basierend auf früheren Arbeiten unserer Gruppe untersuchten wir auch die potenzielle Rolle des Angiotensin(Angpt)/Tie2-Systems in der aktuellen Studie. Mechanistisch gesehen vermittelt die Bindung von zirkulierendem Angpt-2 am endothelial exprimierten Tie2-Rezeptor die Aktivie-

rung und Sekretion von Heparanase aus bestimmten zellulären Speicherpools mit konsekutivem enzymatischem Abbau der Glykokalyx [1]. Tatsächlich war Angpt-2 (aber auch weitere Marker einer akuten Endothelschädigung) bei den COVID-19-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen signifikant erhöht (vgl. Boxplot im Onlinezusatzmaterial).

Resümee und Ausblick

Obwohl unsere Daten keine Kausalität beweisen können, ist es sehr wahrscheinlich, dass COVID-19 einen ausgeprägten vaskulären Phänotyp aufweist oder sogar eine neuartige vaskuläre Multisystemerkrankung darstellt. Eine genaue Quantifizierung der endothelialen Glykokalyxschäden könnte ein neuer Parameter für die Ergebnissvorhersage sein. Zukünftige Vorhersagemodelle und therapeutische Ansätze sollten daher die Bedeutung des vaskulären Endothels und seiner Glykokalyx bei COVID-19 berücksichtigen.

Fazit für die Praxis

- **Höchstwahrscheinlich handelt es sich bei COVID-19 (Coronavirus-Krankheit-2019) um eine systemische (mikro)vaskuläre Erkrankung.**

- **Mittelschwere und schwere Fälle von COVID-19 werden von Veränderungen der Mikrozirkulation und der endothelialen Glykokalyx begleitet.**
- **Künftige therapeutische Ansätze sollten die Bedeutung der Gefäßbeteiligung bei COVID-19 berücksichtigen bzw. überprüfen.**

Korrespondenzadresse



Dr. med. Alexandros Rovas, MSc
Medizinische Klinik D, Allg. Innere Medizin und Notaufnahme sowie Nieren- und Hochdruckkrankheiten und Rheumatologie, Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster, Deutschland
alexandros.rovas@ukmuenster.de



Prof. Dr. med. Philipp Kümpers
Medizinische Klinik D, Allg. Innere Medizin und Notaufnahme sowie Nieren- und Hochdruckkrankheiten und Rheumatologie, Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster, Deutschland
philipp.kuempers@ukmuenster.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Rovas und P. Kümpers geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethikkommission (Amendment-Votum von 2016-073-f-5), im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz

beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Drost CC, Rovas A, Kusche-Vihrog K et al (2019) Tie2 activation promotes protection and reconstitution of the endothelial glycocalyx in human sepsis. *Thromb Haemost* 119(11):1827–1838
2. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al (2020) SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181:271–280.e8
3. Huang C, Wang Y, Li X et al (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395:497–506
4. Rovas A, Lukasz AH, Vink H et al (2018) Bedside analysis of the sublingual microvascular glycocalyx in the emergency room and intensive care unit—the GlycoNurse study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 26:16
5. Rovas A, Osiaevi I, Buscher K et al (2021) Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study. *Angiogenesis* 24:145–157
6. Rovas A, Sackarnd J, Rossaint J et al (2021) Identification of novel sublingual parameters to analyze and diagnose microvascular dysfunction in sepsis: the NOSTRADAMUS study. *Crit Care* 25:112
7. Rovas A, Seidel LM, Vink H et al (2019) Association of sublingual microcirculation parameters and endothelial glycocalyx dimensions in resuscitated sepsis. *Crit Care* 23:260
8. Schmidt EP, Yang Y, Janssen WJ et al (2012) The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion and lung injury during experimental sepsis. *Nat Med* 18:1217–1223
9. Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI (2019) The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit Care* 23:16

Springer Medizin Podcast

Medizin für Gesundheitsprofis

Der Podcast von SpringerMedizin.de geht seit Juli 2020 spannenden Fragen aus der Welt der Medizin nach – immer freitags erweitert eine neue Folge das bereits bestehende Online-Angebot.



„Mit unserem Podcast möchten wir all jene ansprechen, die sich auf medizinische Themen in einer ‚gewissen

Flughöhe‘ einlassen möchten“, erklärt Dr. Erik Heintz, Chefredakteur von SpringerMedizin.de das neue Format. „Gemeint sind damit Menschen, die sich nicht mit medizinischem Halbwissen zufrieden geben und gerne mehr wissen möchten. Daher legen unsere Redakteurinnen und Redakteure in München und Heidelberg vor allem auf den inhaltlichen Anspruch großen Wert. Unter Bezugnahme auf neue Studien, neue Erkenntnisse und praxisrelevantes Wissen bereiten wir jeden Podcast gründlich vor. Die Themen drehen sich um Gesundheit, Krankheit, Diagnostik, Therapie und Prävention, zu denen wir unsere Fachexpertinnen und Fachexperten aus verschiedenen medizinischen Fachgebieten hinzuziehen.“

So entstehen abwechslungsreiche Folgen, die sowohl detailliert Leitlinien abarbeiten, der Evidenz von neuen Studienergebnissen auf den Grund gehen, aber auch die Hintergründe zu Erkrankungen und Therapien aufschlüsseln – sodass einerseits die ärztliche Praxis erleichtert und konkrete Tipps für die alltägliche Arbeit vermittelt werden, andererseits aber auch der Horizont über das eigene Fachgebiet hinaus erweitert werden kann.



www.springermedizin.de/podcast