Nové trendy v klinickém výzkumu mikrocirkulace

Turek Z., Černý V.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Souhrn

Strukturální a funkční změny na úrovni mikrocirkulace jsou patofyziologickým mechanismem vývoje řady závažných onemocnění včetně sepse a ostatních forem distributivního šoku. Intenzivní rozvoj výzkumu patofyziologických zákonitostí a vztahů na úrovni mikrocirkulace, s možností jejího on-line zobrazení v experimentu i klinickém praxi, přinesl řadu nových poznatků, jejichž interpretace a možnosti vzájemného srovnání jsou velmi obtížné z důvodu nejednotných metodik nových klinických studií. Standardizace metod vizualizace a analýzy mikrocirkulace je zaměřena na výběr míst pro vyšetření mikrocirkulace, na maximální eliminaci tlakem indukovaných artefaktů, na adekvátní zaostření, kontrast a kvalitu obrazu a na používání jednotných semikvantitativních skórovacích systémů při vyhodnocování mikrocirkulace. Na úrovni experimentálního i klinického výzkumu je věnována pozornost preexistujícím onemocněním s potenciálním vlivem na strukturu a funkci mikrohemodynamiky. Nové poznatky a trendy ve studiu mikrocirkulace v klinické medicíně jsou prezentovány v této práci.
Klíčová slova: **mikrocirkulace**

Abstract

New trends in the clinical research of microcirculation

The structural and functional pathology of microcirculation is the crucial mechanism of the development of various types of diseases especially sepsis and other types of distributive shock. Intensive progression in microcirculatory research including pathophysiological relationships and a unique opportunity to visualize microcirculation at the bedside produced a lot of new results, but their comparability and exact interpretation are extremely difficult due to incomparable methods in the recent clinical studies. Several key points for image acquisition and analysis were identified: 3–5 sites per organ, elimination of pressure-induced artefacts, appropriate focusing, contrast and resolution settings and uniform quantitative description of the microcirculatory status using the perfused vessel density (PVD) and the microcirculatory flow index (MFI). The influence of some chronic coexisting diseases on the function and structure of microcirculation is under intense investigation. New aspects of incoming clinical microcirculatory research are discussed in this short review.
Keywords: **microcirculation**

Anest. intenziv. Med., 19, 2008, č. 1, s. 9–11.

Úvod

Progresivní rozvoj nových metod studia mikrocirkulace včetně výpočetních technologií a softwaru v posledních několika letech umožnil analýzu řady patofyziologických stavů na úrovni zobrazení mikrocirkulační sítě, a to jak v experimentu, tak postupně v klinické praxi. Nové optické neinvazivní technologie Orthogonal polarization spectral (OPS) imaging [1, 2] a Sidestream dark-field (SDF) imaging [3] našly své uplatnění v klinickém výzkumu s možností vizualizovat a vyšetřit základní mikrocirkulační parametry přímo u lůžka nemocného. Metody byly aplikovány při sledování změn mikrocirkulace u kriticky nemocných v sepsi, rovněž vliv některých léčebných postupů byl studován metodami OPS a SDF [4–7]. Prakticky jediným v klinických studiích využívaným místem pro vizualizaci a vyhodnocení mikrocirkulace je sliznice podjazykové krajiny, neboť výše uvedené metody jsou použitelné pouze na slizničním povrchu, přičemž podjazyková krajina je při vyšetření u lůžka nemocného dobře přístupná. Enormní úsilí bylo věnováno validaci nových technologií v experimentu na zvířeti. Zavedení nových metod OPS a SDF do klinického výzkumu v posledních pěti letech přineslo řadu nových poznatků na jedné straně, a řadu nových zcela klíčových nezodpovězených otázek na straně druhé. Největším diskutovaným problémem současného klinického výzkumu při zobrazování mikrocirkulace je standardizace metodiky a její opakovatelnost včetně eliminace artefaktů, jednotný analyzační software a především interpretace získaných výsledků a diskuse nad jejich klinickým významem. Velkou pozornost je třeba věnovat vlivu preexistujících onemocnění na funkci a strukturu mikrocirkulace při interpretaci výsledků klinických studií, což bylo doposud prakticky opomíjeno. Současný základní výzkum je v tomto směru zaměřen především na vliv obezity, inzulinové rezistence a metabolického syndromu na strukturu a funkci mikrocirkulace v různých orgánových soustavách. Řada humánních i experimentálních studií s technologií OPS či SDF byla prováděna v celkové anestezii vedené různými farmaky, jejichž vliv na mikrocirkulaci teprve poznáváme. Také fyziologický vliv stárnutí na úrovni mikrocirkulace nebyl dosud exaktně definován a zohledněn ve většině klinických studiích.

Nová doporučení pro analýzu mikrocirkulace

Instalace OPS a SDF sondy do lehce ovladatelného a přenosného zařízení snadno použitelného u lůžka nemocného vedla k zahájení mnoha klinických studií, které zkoumaly změny sublinguální mikrocirkulace za různých patofyziologických stavů [4, 6–9], byla provedena řada studií v peroperačním období s možností vizualizovat u člověka i mikrocirkulaci jiných orgánových systémů, např. jater či střevní sliznice [10–12]. Nejednotná metodika studií včetně analýzy mikrocirkulace velmi omezuje možnost jejich srovnání a znesnadňuje interpretaci získaných dat. Konsenzuální konference zaměřená na evaluaci mikrocirkulace definovala jednak klíčové kroky při zobrazování mikrocirkulace, jednak se zaměřila na skórovací systémy reflektující kvantitativní a semikvantitativní vyhodnocení mikrocirkulačních parametrů [13]. Součástí doporučení je minimální počet 3–5 různých analyzovaných oblastí v rámci vyšetřovaného orgánu, zvětšení objektivu 5krát, celkové zvětšení pak minimálně 325krát, další doporučení se týkají maximální eliminace kontaktních tlakových artefaktů způsobujících arteficiální kolaps kapilár a venul; jako citlivý indikátor je tak brán nezměněný průtok většími venulami při kontaktu mikroskopu s tkání [14]. Minimální doporučená délka jedné videosekvence je 20 s, komprimované videoformáty a jejich analýza na LCD monitorech není vhodná pro možnost ztráty adekvátního rozlišení. Nejdůležitějšími obligatorně měřenými parametry by měly být funkční kapilární denzita (FCD) definovaná jako hustota perfundovaných cév (PVD) [cm/cm^2], zastoupení perfundovaných cév (proportion of perfused vessels – PPV) a semikvantitativní microvascular flow index (MFI) založený na hodnocení převládajícího typu krevního průtoku v kapilárách hodnoceného ve 4 kvadrantech zorného pole (0 = žádný tok, 1 = intermitentní, 2 = obleněný, 3 = normální) [15]. Softwarová podpora analýzy mikrocirkulace v současné době zahrnuje 3 hlavní akceptované systémy: CapImage software (Dr. Zeintl Software Engineering; Heidelberg, Germany), CapiScope software (KK Technology; Honiton, UK) a MAS analysis system (MicroVision Medical; Amsterdam, The Netherlands).

Vliv obezity a inzulinové rezistence na strukturu a funkci mikrocirkulace

Důležitým aspektem výzkumu mikrocirkulace v klinické praxi je vliv preexistujících onemocnění na strukturu a funkci mikrocirkulace, respektive jejich vliv na interpretaci získaných dat, který nebyl doposud příliš zmiňován. Centrem diskuse je prokázaný prozánětlivý fenotyp mikrocirkulace u jedinců trpících obezitou, jež je vyjádřen alterací metabolismu a biodostupnosti NO v endotelu, sníženou tvorbou vazodilatačních prostaglandinů (PGI2) či abnormní myogenní a sympatomimetickou kontrolou průtoku krve kosterním svalem [16]. Těmito hlavními mechanismy je vysvětlena snížená denzita tkáňové mikrocirkulační sítě v kosterním svalu s elevací anti-angiogenních markerů (Monocyte chemotactic prothein-1 /MCP-1/ a IL-1β) a snížením IL-13 jako pro-angiogenního markeru [17]. Snížená biodostupnost NO a VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) jsou tedy hlavními faktory snížení denzity mirocirkulace u obezních nemocných. Jeden z účinků inzulinu na úrovní mikrocirkulace je tzv. kapilární recruitment inzulinu, kdy fyziologickým účinkem inzulinu dochází ke zvýšení průtoku krve mikrocirkulací se vzestupem perfundovaných kapilár [18]. Tento mechanismus je alterován již v časných fázích diabetes mellitus (DM) 2. typu a je úzce spjat s fenoménem inzulinové rezistence, kdy pravděpodobně TNFα inhibuje inzulinem zprostředkovaný kapilární recruitment [18]. Výše uvedené poznatky je nutno akceptovat při interpretaci výsledků klinických studií změn mikrocirkulace u kriticky nemocných. Z patofyziologických dopadů obezity je nutno zmínit její vliv na strukturu a funkci jaterních sinusoid, kdy vlivem inzulinové rezistence a vysokých hladin volných mastných kyselin dochází k akumulaci lipidů v hepatocytech, steatóze a k aktivaci Itových buněk (pericyty), jejichž prostřednictvím dochází ke kontrakci sinusoid se snižováním jejich průměru, a tím ke snížení jaterní perfuze na úrovni mikrocirkulace [19].

Závěr

Velmi rychlý rozvoj nových optických zobrazovacích technologií (SDF a OPS) a výpočetní techniky umožnil vizualizovat v reálném čase mikrocirkulaci přímo u lůžka nemocného či perioperačně v průběhu chirurgického výkonu. Možnosti srovnání a přesné interpretace jednotlivých klinických prací jsou doposud velmi omezené, proto je v současnosti věnováno enormní úsilí standardizaci metodik vyšetření mikrocirkulační sítě – ať již metodou OPS či SDF, kdy hlavní doporučení tkví jednak ve výpočtu denzity perfundovaných kapilár (PVD), zastoupení perfundovaných cév (PPV) se stanovením MFI, jednak v analýze minimálně 20sekundových úseků videosekvencí ze 3–5 různých oblastí vyšetřovaného orgánu. Výsledky výzkumu mikrocirkulace v experimentech na zvířeti naznačují nezbytnost zohlednit některá koexistující onemocnění při interpretaci změn mikrocirkulace za různých patofyziologických stavů. Velká pozornost je věnována vztahu mezi obezitou, inzulinovou rezistencí a metabolickým syndromem na straně jedné, a strukturou a funkcí mikrocirkulace na straně druhé. Zcela otevřenou a nezodpovězenou zůstává otázka fyziologického vlivu věku a stárnutí na úrovni mikrocirkulace. Současné poznatky o mikrocirkulaci, pocházející především z experimentálních prací, odhalují extrémní šíři celé problematiky a naznačují velmi dlouhou cestu k možné terapii cíleně zaměřené na zotavení mikrocirkulace u vybraných onemocnění.

Literatura

1. **Groner, W., Winkelman, J. W., Harris, A. G., Ince, C., Bouma, G. J., Messmer, K., Nadeau, R. G.** Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat. Med.*, 1999, 5, p. 1209–1212.
2. **Cerny, V., Turek, Z., Parizkova, R.** Orthogonal polarization spectral imaging. *Physiol. Res.*, 2007, 56, 2, p. 141–147.

3. **Ince, C.** Sidestream dark-field (SDF) imaging: an improved technique to observe sublingual microcirculation. *Crit. Care*, 2005, 8 (suppl), p. 72.
4. **De Backer, D., Creteur, J., Preiser, J. C., Dubois, M. J., Vincent, J. L.** Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*., 2002, 166, p. 98–104.
5. **Sakr, Y., Dubois, M. J., De Backer, D., Creteur, J., Vincent, J. L.** Persistent microvasculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit. Care Med.,* 2004, 32, p. 1825–1831.
6. **De Backer, D., Creteur, J., Dubois, M. J., Sakr, Y., Koch, M., Verdant, C., Vincent, J. L.** The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit. Care Med*., 2006, 34, p. 403–408.
7. **De Backer, D., Verdant, C., Chierego, M., Koch, M., Gullo, A., Vincent, J. L.** Effects of drotrecogin alfa activated on microcirculatory alterations in patients with severe sepsis. *Crit. Care Med*., 2006, 34, p. 1918–1924.
8. **Mathura, K. R., Vollebregt, K. C., Boer, K., De Graaff, J. C., Ubbink, D. T., Ince, C.** Comparison of OPS imaging and conventional capillary microscopy to study the human microcirculation. *J. Appl. Physiol*., 2001, 91, p. 74–78.
9. **Boerma, E. C., Van Der Voort, P. H., Ince, C.** Sublingual microcirculatory flow is impaired by the vasopressine-analogue terlipresin in a patients with catecholamine-resistant septic shock. *Acta Anesthesiol. Scand.,* 2005, 49, p. 1387–1390.
10. **Puhl, G., Schaser, K. D., Vollmar, B., Menger, M. D., Settmacher, U.** Noninvasive in vivo analysis of the human hepatic microcirculation using orthogonal polarization spectral imaging. *Transplantation,* 2003, 75, p. 756–761.
11. **Puhl, G., Schaser, K. D., Pust, D., Kohler, K., Vollmar, B., Menger, M. D., Neuhaus, P., Settmacher, U.** Initial hepatic microcirculation correlates with early graft function in human orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*., 2005, 11, p. 555–563.
12. **Boerma, E. C., Van Der Voort, P. H., Spronk, P. E., Ince, C.** Relationship between sublingual and intestinal microcirculatory perfusion in patients with abdominal sepsis. *Crit. Care Med.,* 2007, 35, p. 1055–1060.
13. **De Baker, D., Hollenberg, S., Boerma, E. C., Goedhart, P., Buchele, G., Ospina-Tascon, G., Dobbe, I., Ince, C.** How to evaluate the microcirculation? Report of a round table conference. *Crit. Care*, 2007, 11, R101.
14. **Trzeciak, S., Dellinger, R. P., Parrilo, J. E., Guglielmi, M., Bajaj, J.** Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: Relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann. Emerg. Med*., 2007, 49, p. 88–98.
15. **Boerma, E. C., Mathura, K. R., Van Der Voort, P. H., Spronk, P. E., Ince, C.** Quantifying bedside-derived imaging of microcirculatory abnormalities in septic patients: a prospectice validation study. *Crit. Care*, 2005, 9, p. R601–R606.
16. **Hodnett, B. L., Hester, R. L.** Regulation of muscle blood flow in obesity. *Microcirculation*, 2007, 14, p. 273–288.
17. **Frisbee, J. C.** Obesity, insulin resistance and microvessel density. *Microcirculation*, 2007, 14, p. 289–298.
18. **Rattigan, S., Bussey, C. T., Ross, R. M., Richards, S. M.** Obesity, insulin resistance and capillary recruitment. *Microcirculation,* 2007, 14, p. 299–309.
19. **Brock, R. W., Dorman, R. B.** Obesity, insulin resistance and hepatic perfusion. *Microcirculation*, 2007, 14, p. 339–347.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Zdeněk Turek
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny
Fakultní nemocnice Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: turekzd@tiscali.cz

VZDĚLÁVACÍ AKCE IPVZ

Katedra anesteziologie a resuscitace
FN v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
Vedoucí: prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA,
tel. 224 435 400, 224 435 401, fax 224 435 420,
e-mail: karel.cvachovec@lfmotol.cuni.cz

201081101 Specializační odborná stáž v intenzivní medicíně
Určeno pro lékaře v přípravě k atestaci.
Program: Monitorování hemodynamiky a interpretace dat, protektivní plicní ventilace.
Školitel: MUDr. R. Kula, CSc., MUDr. P. Sklienka
Místo konání: Ostrava-Poruba, 17. listopadu 1790, FN, KAR
Předpokládaná cena: 300,- Kč/den, od 11. dne cena 200,- Kč/den
Termín podle dohody se školitelem.

201081102 Specializační odborná stáž – Celková a regionální anestezie
Určeno pro lékaře v přípravě k atestaci.
Program: Celková a regionální anestezie v základních a speciálních oborech.
Školitel: doc. MUDr. V. Černý, Ph.D., FCCM
Místo konání: Hradec Králové, FN, KAR
Předpokládaná cena: 300,- Kč/den, od 11. dne cena 200,- Kč/den
Termín podle dohody se školitelem.