

Anestézie a mikrocirkulace

- máme brát v úvahu v klinické praxi?

Zdeněk Turek

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Fakultní nemocnice Hradec Králové

Osnova

1. Úvod, studium non-anestetických účinků anestetik
2. Možnosti posouzení mikrocirkulace v průběhu anestézie
3. Intravenózní a inhalační anestetika
 - vliv na mikrocirkulaci a tkáňovou perfuzi, mechanismy, naše poznatky
4. Epidurální anestézie a splachnická perfuze
5. Závěr, shrnutí

Úvod, studium non-anestetických účinků anestetik

Peroperační období je unikátní příležitost k posouzení tkáňové perfuze na úrovni mikrocirkulace v klinice

V nitrobřišní chirurgii možnost vyšetřit orgánovou mikrocirkulaci

S vývojem nových anestetik a anesteziologických technik se akcentuje výzkum non-anestetických účinků anestetik

Propofol: A review of its non-anaesthetic effects

Ioanna Vasileiou^a, Theodoros Xanthos^{a,*}, Eleni Koudouna^a, Despoina Perrea^a, Chris Klonaris^b, Athanasios Katsargyris^b, Lila Papadimitriou^a

^a Department of Experimental Surgery and Surgical Research, 15B Agiou Thoma Street, 11527, Athens, Greece

^b First Department of Surgery, LAIKON University Hospital, 17 Agiou Thoma Street, 11527, Athens, Greece

Eur J Pharmacol. 2009 Jan 20. [Epub ahead of print]

Table 1

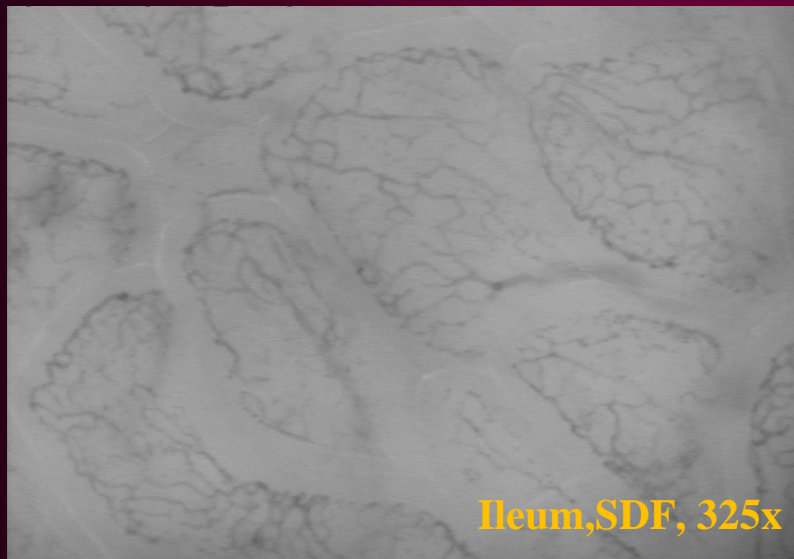
Human studies regarding non-anaesthetic effects of propofol

Study	Number of patients	Outcomes
Gonzalez-Correa et al. (2008)	20	Propofol stimulates constitutive NO production and inhibits inducible NO production by stimulation of iNOS.
Mendez et al. (2003)	40	Propofol's stimulation of physiological NO actions is due to the effect of propofol on the formation of peroxynitrites.
Grouzmann et al. (2000)	10 patients	The proappetite effect of propofol is mediated through a decrease of serotonin at the peripheral level.
Aoki et al. (1998)	10 patients	Propofol inhibits platelet aggregation both <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i> . Inhibition of platelet aggregation appeared to be caused by propofol itself and not by the fat emulsion. This inhibitory effect was also supported by the suppressed influx and discharge of calcium. No change in the bleeding time suggests that this inhibitory effect does not impair hemostasis clinically.
Zacny et al. (1996)	12 healthy volunteers	Propofol produces reduction in pain intensity.
Veselis et al. (2008)	17 volunteer participants	Propofol's amnesic effects must be present in other brain regions apart from the LIPFC.
Veselis et al. (2004)	83 volunteer participants	The putative targets of drug-induced amnesia by propofol are processes associated with retention of material in long-term memory.
Veselis et al. (2002)	11 healthy volunteers	As amnesia becomes maximal, regional Cerebral Blood Flow reductions induced by propofol occur in brain regions identified with working memory processes. The episodic memory effect of propofol is produced by interference with distributed cortical processes necessary for normal memory function.

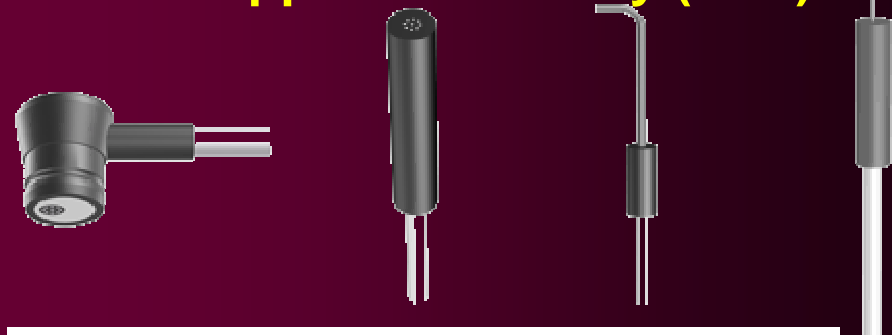
Možnosti posouzení mikrocirkulace peroperačně

Metody přímého zobrazení
mikrocirkulace

OPS a SDF imaging



Laser Doppler Flowmetry (LDF)



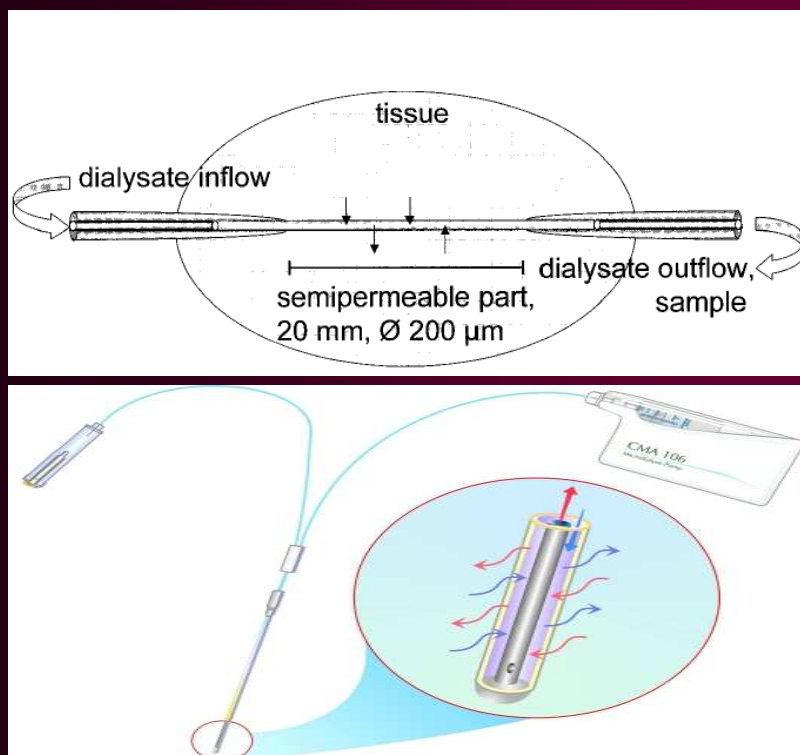
Groner et al., Nat Med 5: 1209-1212, 1999.
Cerny et al., Physiol Res., 2007 ;56(2):p.141-7.

Moor Instruments

Možnosti posouzení mikrocirkulace v průběhu anestézie

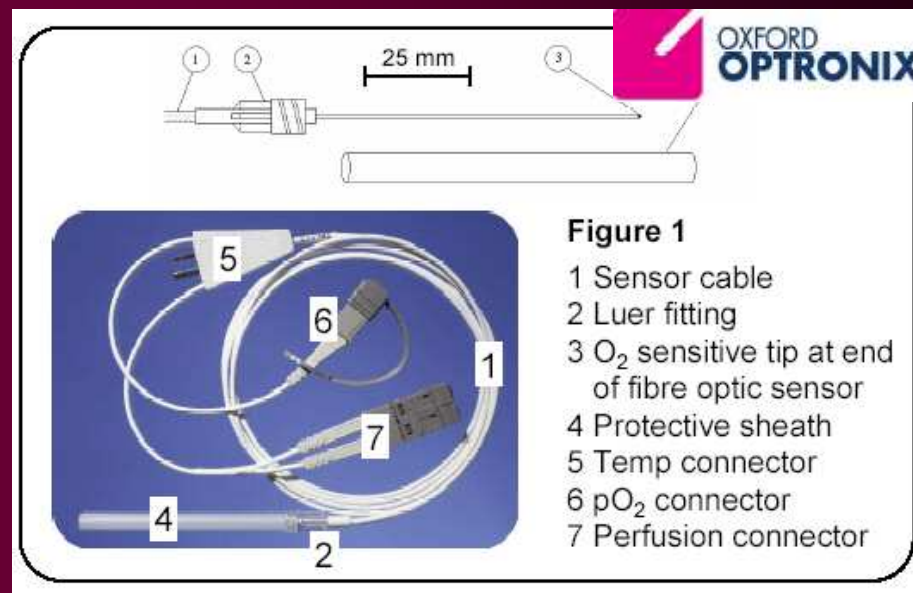
Metody studující tkáňový metabolismus

Tkáňová mikrodialýza



Tenhunen et al., *Anesthesiology*, , 1999, 91:1807-15

Tkáňové ptO_2



Gastrointestinální luminální tonometrie

Založena na měření slizničního pCO_2 reflektující
stupeň anaerobního metabolismu

Intravenózní anestetika - vliv na mikrocirkulaci a tkáňovou perfuzi

British Journal of Anaesthesia 88 (2): 255–63 (2002)

BJA

LABORATORY INVESTIGATIONS

Differential effects of intravenous anaesthetic agents on the response of rat mesenteric microcirculation *in vivo* after haemorrhage[†]

Z. L. S. Brookes, N. J. Brown and C. S. Reilly*

Intravitální mikroskopie mesenterické mikrocirkulace

Propofol/fentanyl x ketamine x thiopental

Největší průměr arteriol, venul a kapilár ve skupině propofol/fentanyl

Zcela opačná situace v průběhu hemoragie a resuscitace oběhu

Stupeň makromolekulárního leaku se nelišil

Intravenózní anestetika

- vliv na mikrocirkulaci a tkáňovou perfuzi

European Journal of Anaesthesiology 1999, 16, 615–621

Effects of propofol on haemodynamics and on regional blood flows in dogs submitted or not to a volaemic expansion

V. Piriou*, P. Chiari*, J. J. Lehot*, P. Foëxt† and C. C. Arvieux‡

Nb- labeled microspheres \varnothing 15 μm , studie u psů

Regionální blood flow – myokard, ledviny, tenké a tlusté střevo

Propofol 0,2 vs 0,4 mg/kg/min

Dávka 0,2 mg/kg/min regionální blood flow významně neovlivnila

Dávka 0,4 mg/kg/min – pokles regionální perfuze myokardu a splachniku

Intravenózní anestetika - vliv na mikrocirkulaci a tkáňovou perfuzi

Effects of propofol on human microcirculation

M. Koch¹, D. De Backer², J. L. Vincent^{2*}, L. Barvais¹, D. Hennart¹ and D. Schmartz¹

Br J Anaesth 2008; 101: 473–8

Orthogonal polarization spectral (OPS) imaging

15 žen ASA I, TIVA propofolem

**Pokles funkční kapilární denzity (FCD) o 9%, kontinuálně
perfundovaných kapilár (PPV) o 16%**

Interpretace sporná, nejasný klinický význam

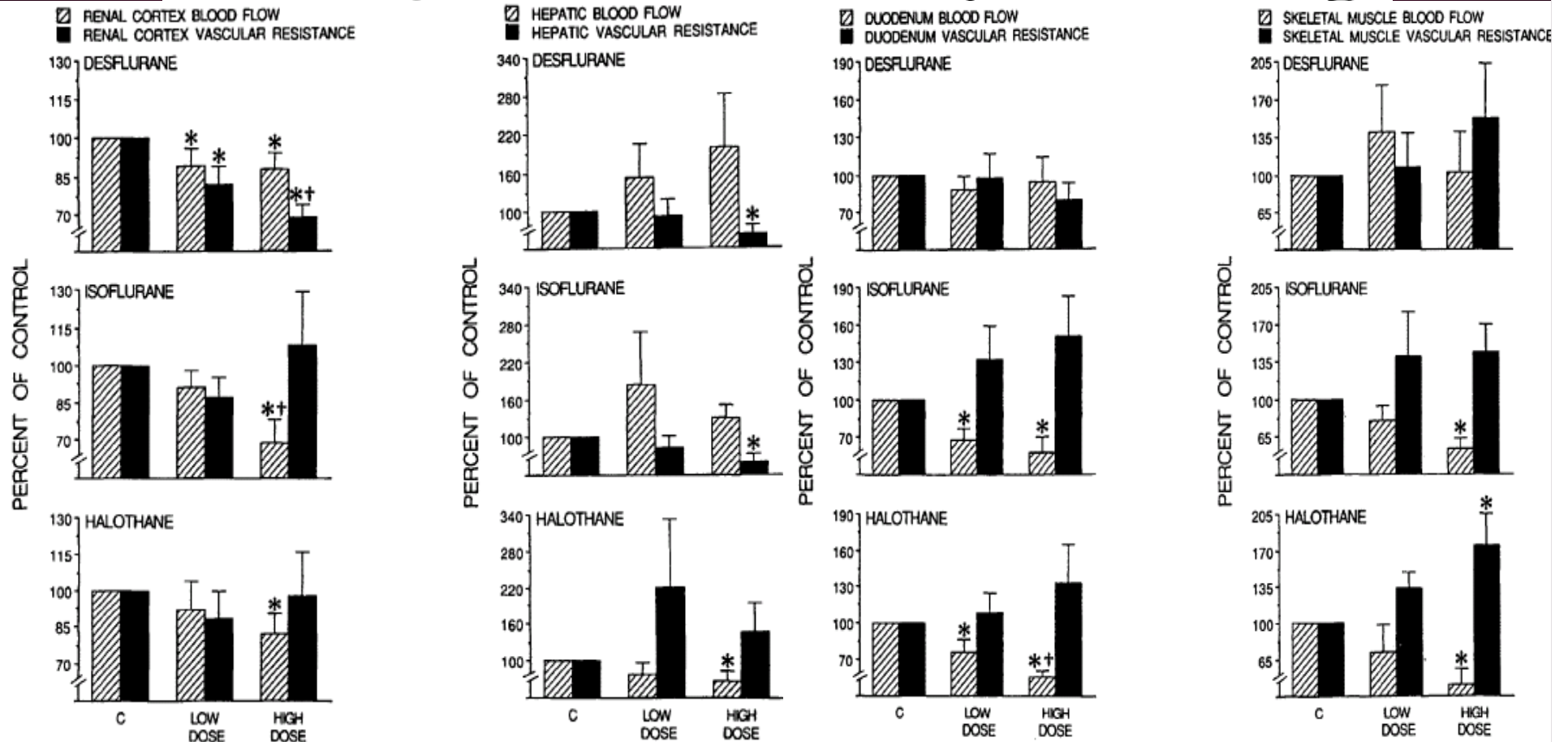
Inhalační anestetika

- vliv na mikrocirkulaci a tkáňovou perfuzi

CAN J ANAESTH 1992 / 39: 8 / pp 877-87

J. Craig Hartman PhD, Paul S. Pagel MD,
Lester T. Proctor MD, John P. Kampine MD PhD,
William T. Schmeling MD PhD, David C. Warltier MD PhD

Influence of desflurane, isoflurane and halothane on regional tissue perfusion in dogs



Inhalační anestetika

- vliv na mikrocirkulaci a tkáňovou perfuzi

Effects of desflurane and isoflurane on splanchnic microcirculation during major surgery

J. O'RIORDAN, H. A. O'BEIRNE, Y. YOUNG AND M. C. BELLAMY *Br J Anaesth* 1997;87: 95-6

Humánní studie, Laser Doppler Flowmetry

Regionální micro-blood flow – jejunum a játra

Desflurane: vyšší flow v jejunu ve srovnání s isofluranem

Jaterní micro-flow se u obou anestetik nelišila

Parametry systémové hemodynamiky se významně nelišily

Vybrané mechanismy ovlivňující tkáňovou perfuzi vlivem anestetik

IV anestetika

Přímý vazodilatační účinek inhibicí L-podtypu

Ca⁺⁺ napětově řízených kanálů

**Změny v metabolismu NO (propofol, thiopental),
a prostaglandinů (etomidát)**

**Změny v imunitním systému a syntéze protizánětlivých
cytokinů (zjm. propofol, volatilní anestetika)**

Přesné mechanismy neobjasněné

Vybrané mechanismy ovlivňující tkáňovou perfuzi vlivem anestetik

Human studies regarding non-anaesthetic effects of propofol

European Journal of Pharmacology 605 (2009) 1–8

Study	Number of patients	Outcomes
Gonzalez-Correa et al. (2008)	20	Propofol stimulates constitutive NO production and inhibits inducible NO production by stimulation of iNOS.
Mendez et al. (2003)	40	Propofol's stimulation of physiological NO actions is due to the effect of propofol on the formation of peroxynitrites.
Grouzmann et al. (2000)	10 patients	The proappetite effect of propofol is mediated through a decrease of serotonin at the peripheral level.
Aoki et al. (1998)	10 patients	Propofol inhibits platelet aggregation both <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i> . Inhibition of platelet aggregation appeared to be caused by propofol itself and not by the fat emulsion. This inhibitory effect was also supported by the suppressed influx and discharge of calcium. No change in the bleeding time suggests that this inhibitory effect does not impair hemostasis clinically.
Zacny et al. (1996)	12 healthy volunteers	Propofol produces reduction in pain intensity.
Veselis et al. (2008)	17 volunteer participants	Propofol's amnesic effects must be present in other brain regions apart from the LIPFC.
Veselis et al. (2004)	83 volunteer participants	The putative targets of drug-induced amnesia by propofol are processes associated with retention of material in long-term memory.
Veselis et al. (2002)	11 healthy volunteers	As amnesia becomes maximal, regional Cerebral Blood Flow reductions induced by propofol occur in brain regions identified with working memory processes. The episodic memory effect of propofol is produced by interference with distributed cortical processes necessary for normal memory function.

Vliv anestetik na tkáňovou mikrocirkulaci za patofyziologických stavů – krvácení, trauma, sepse

Anestetika mění odlišně odpověď mikrocirkulace na krvácení
- klíčový vliv na vaskulární reaktivitu a regulaci vask. tonu

Propofol/fentanyl

- největší mesenterická
konstrikce arteriol, venul

Ketamine

Thiopental

**Inhibice vasoaktivní odpovědi
na engogenní NO propofolem**

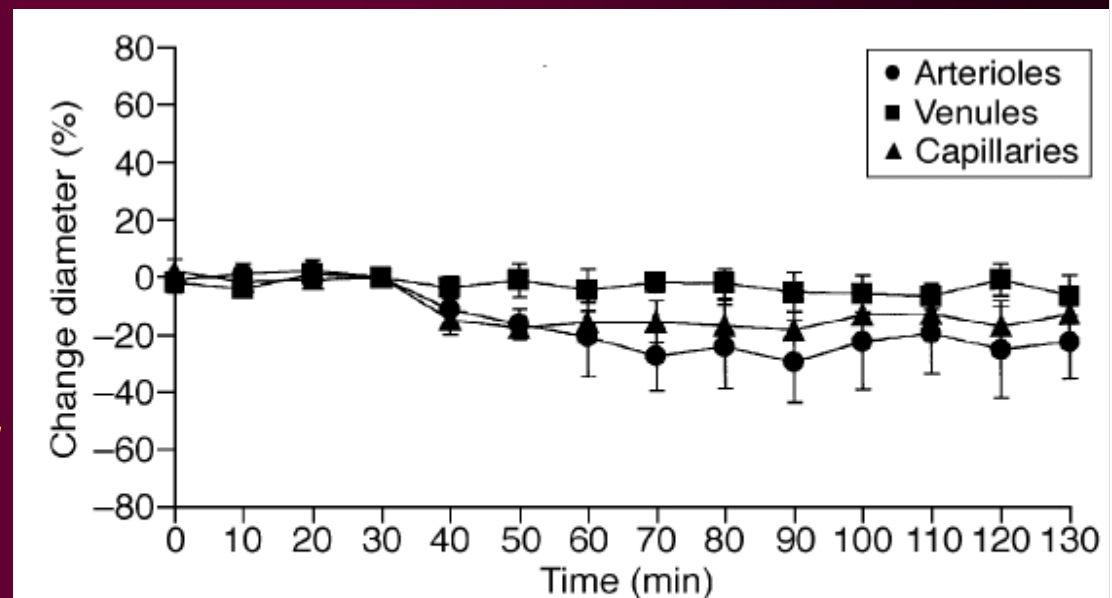
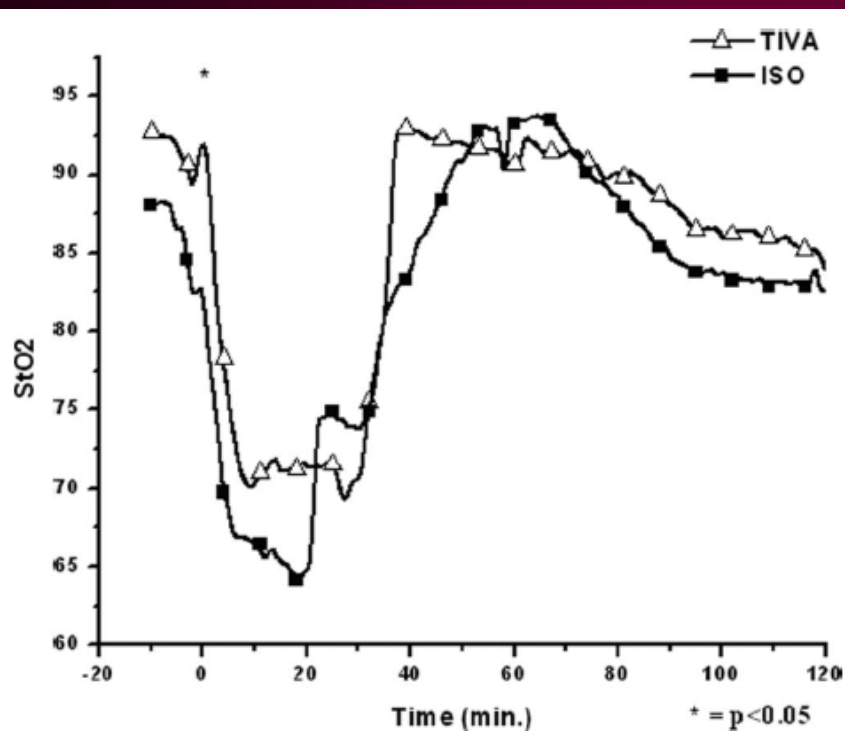


Fig 2 Percentage change in the diameters of arterioles, venules and capillaries in response to haemorrhage during propofol/fentanyl anaesthesia.
Br J Anaesth 2002;88: 255-63

Ketamine-Based Total Intravenous Anesthesia Versus Isoflurane Anesthesia in a Swine Model of Hemorrhagic Shock

Michael S. Englehart, MD, Carrie E. Allison, MD, Brandon H. Tieu, MD, Laszlo N. Kiraly, MD, Samantha A. Underwood, MS, Patrick J. Muller, BS, Jerome A. Differding, MPH, Rebecca S. Sawai, MD, Ayhan Karahan, MD, and Martin A. Schreiber, MD

J Trauma. 2008;65:901-909.



Serum Cytokine Levels

	TIVA	ISO	<i>p</i>
IL-6 (pg/mL)			
Baseline	0 (0, 3.9)	0.5 (0, 1.8)	0.629
120 min	187.0 (123.1, 303.0)	180.0 (112.5, 322.8)	1.000
<i>p</i>	0.012	0.012	
IL-8 (pg/mL)			
Baseline	21.5 (9.5, 37.8)	32.1 (19.0, 75.0)	0.343
120 min	186.1 (118.8, 238.8)	255.4 (98.2, 520.0)	0.345
<i>p</i>	0.012	0.012	
TNF- α (pg/mL)			
Baseline	51.0 (45.9, 57.4)	51.0 (46.3, 58.1)	0.834
120 min	100.2 (67.2, 190.4)	124.0 (97.2, 525.1)	0.172
<i>p</i>	0.012	0.017	

Comparisons are made between groups and within each group for values at baseline, and at the study conclusion (120 minutes). Values are represented at medians with 25th, and 75th percentiles in parentheses. Significance defined as $p < 0.05$.

Srovnatelné ptO_2 ve skupině ISO vs ketamin/midazolam
Hladiny cytokinů se nelišily
Vyšší hladiny laktátu a nižší pH ve skupině s ketaminem

Epidurální anestézie a splanchnická perfuze

Zásadní vliv na splanchnickou perfuzi má hrudní EA (TEA)

Diskutovaným cílem je oslabení vlivu chirurgického stresu na gastrointestinální trakt

Stupeň blokády sympatiku a mesenteriální vasodilatace závisí na dávce a rozsahu blokády

Pozitivní výsledky z experimentálních studií (zlepšení gastrointestinální mikrocirkulace)

Protichůdné výsledky z ojedinělých klinických studií

Epidurální anestézie a splachnická perfuze

Thoracic epidural anesthesia improves the gastric microcirculation during experimental gastric tube formation

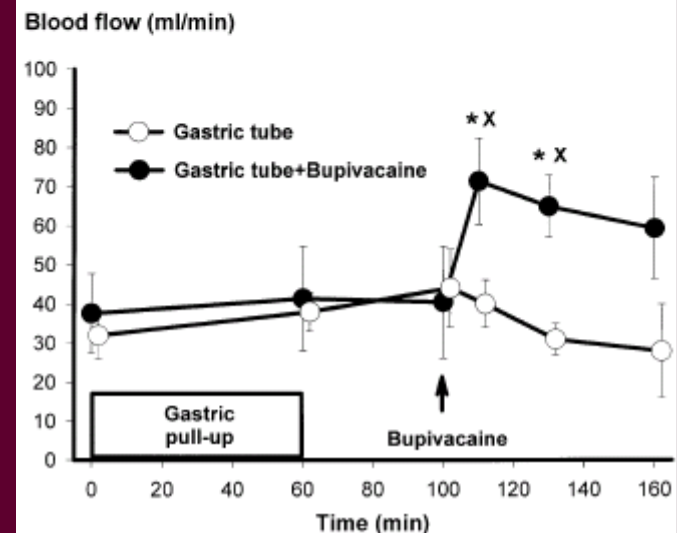
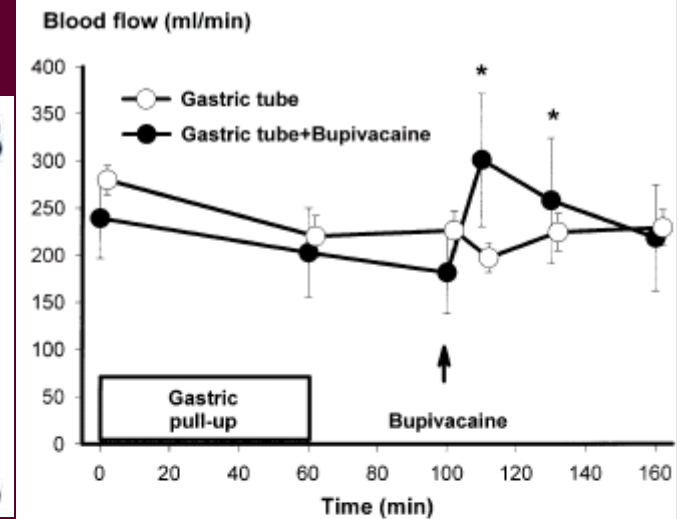
György Lázár, MD, PhD, József Kaszaki, PhD, Szabolcs Ábrahám, Gábor Horváth, MD, Antal Wolfárd, MD, PhD, Károly Szentpáli, MD, Attila Paszt, MD, Ádám Balogh, MD, PhD, and Mihály Boros, MD, PhD, *Szeged, Hungary* (*Surgery* 2003;134:799-805.)

Náhrada jícnu žaludkem u psů

TEA, zlepšení mikrocirkulace serózy i mukózy

Lepší index motility žaludku střeva u TEA

Vysoce standardizované metodiky



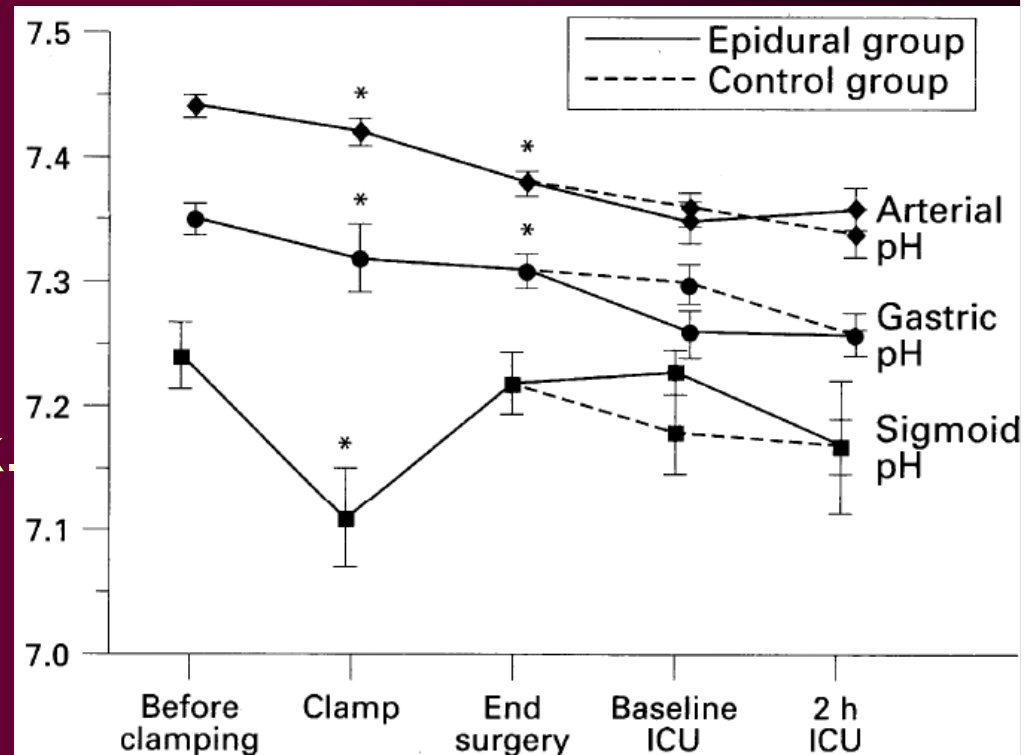
Epidurální anestézie a splanchnická perfuze

Epidural analgesia with bupivacaine does not improve splanchnic tissue perfusion after aortic reconstruction surgery†

Br J Anaesth, 1998;81:893-8

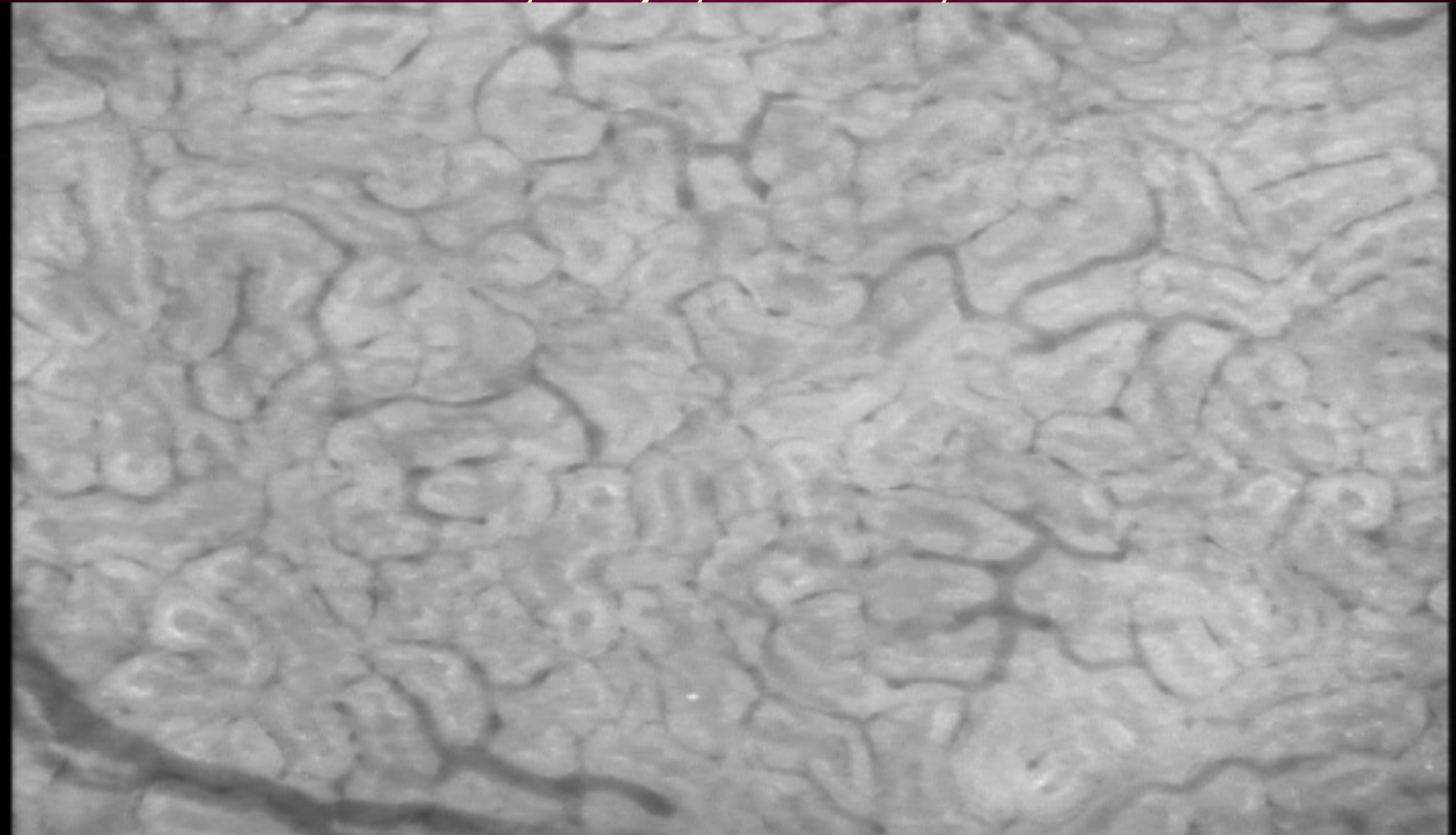
O. VÄISÄNEN, I. PARVIAINEN, E. RUOKONEN, M. HIPPELÄINEN, E. BERG, H. HENDOLIN AND J. TAKALA

Elektivní náhrada AA
Epidurální katetr Th12/L1 !!!
Gastrická a sigmoideální tonometrie
Bez rozdílu EA a kontrolní sk.



Effects of intravenous anesthetic agents
on hepatosplanchnic microcirculation in rats
revealed by Sidestream Dark-field (SDF) imaging and
Laser Doppler Flowmetry

Turek Z, Černý V, Pařízková R, et al.



Effects of intravenous anesthetic agents on hepatosplanchnic microcirculation in rats revealed by Sidestream Dark-field (SDF) imaging

Předběžné výsledky

- Získány vysoce kontrastní obrazy mikrocirkulace povrchu jater, tenkého střeva a ledviny
- Statisticky významné zvýšení FSD a PSVV ve skupině propofolu ($p < 0,05$) jak po indukci, tak při kontinuálním podání – vs baseline a vs kontrolní skupině
- Tento efekt nebyl pozorován u dalších anestetik, u ketaminu pokles FCD po indukci o 10% ($p < 0,05$).
- V systémové hemodynamice nebyly rozdíly

Závěr, shrnutí (1)

- Komplexní studium non-anestetických účinků propofolu, vliv na imunitní systém a systémovou zánětlivou odpověď v průběhu ECC
- Mesenteriální vasodilatace za fyziolog. podmínek
- Alterace vazoaktivní odpovědi na hemoragii u všech IV anestetik, u propofolu významná mesenteriální vazokonstrikce
- Volatilní anestetika v obvyklých koncentracích do 1 MAC nezpůsobují orgánovou hypoperfuzi
- Mírně lepší parametry u desfluranu
- Absence benefitu z ketaminu z pohledu orgánové perfuze při hemoragii

Závěr, shrnutí (2)

- Pozitivní vliv hrudní epidurální analgesie a anestézie na splachnickou mikrocirkulaci
 - opakovaně prokázán v experimentu na zvířeti (pes, potkan, prase)
- Kontroverzní výsledky z klinických studií způsobeny
 - nejednotnou metodikou
 - měřením perfuze v oblasti, kam blokáda nezasahuje
 - omezený výběr hodnotících metod
- ***Studium vlivu anestetik na rozvoj SIRS v důsledku mimotělního oběhu***

Děkuji za spolupráci všem
členům výzkumného týmu
kliniky
v oblasti tkáňové perfuze
a mikrocirkulace

Děkuji za pozornost