

Szöveti oxigenizáció

Szakorvosképzés, 2006.

Ökrös Ilona

B-A-Z Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház

Miskolc

Központi Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály

Szöveti oxigenizáció - miért?

A fiziológias sejtműködés feltételei

- ép sejtmorfológia

sejtmembrán és subcellularis elemek

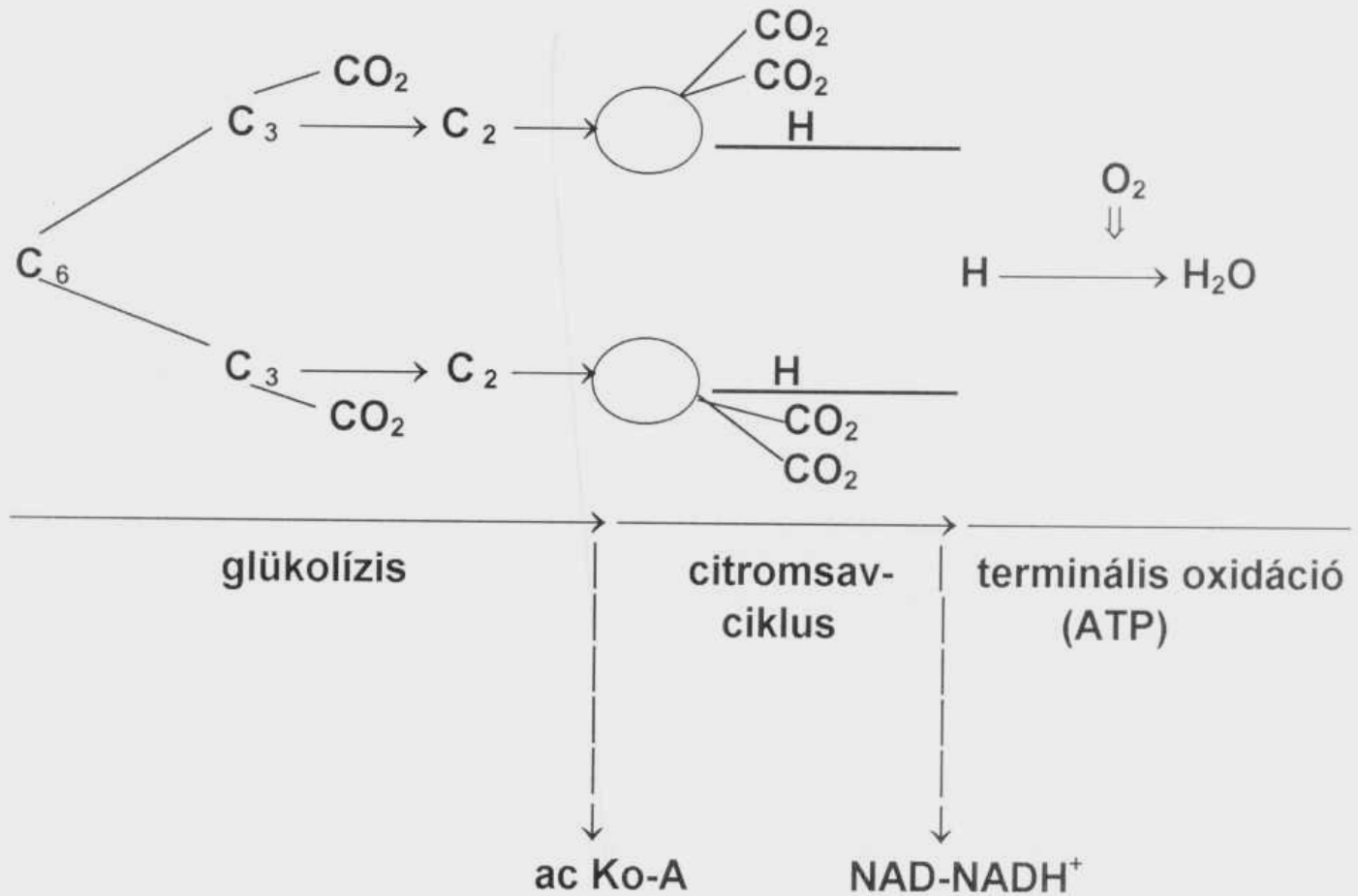
- ép sejtfunkció

sufficiens energetikai állapot - aerob glykolízis

tápanyagok (minőség, mennyiség)

oxigén

A szénhidrát-metabolizmus lépései



Az aerob glikolízis lépései

I. szakasz: glikolízis, cytosolban

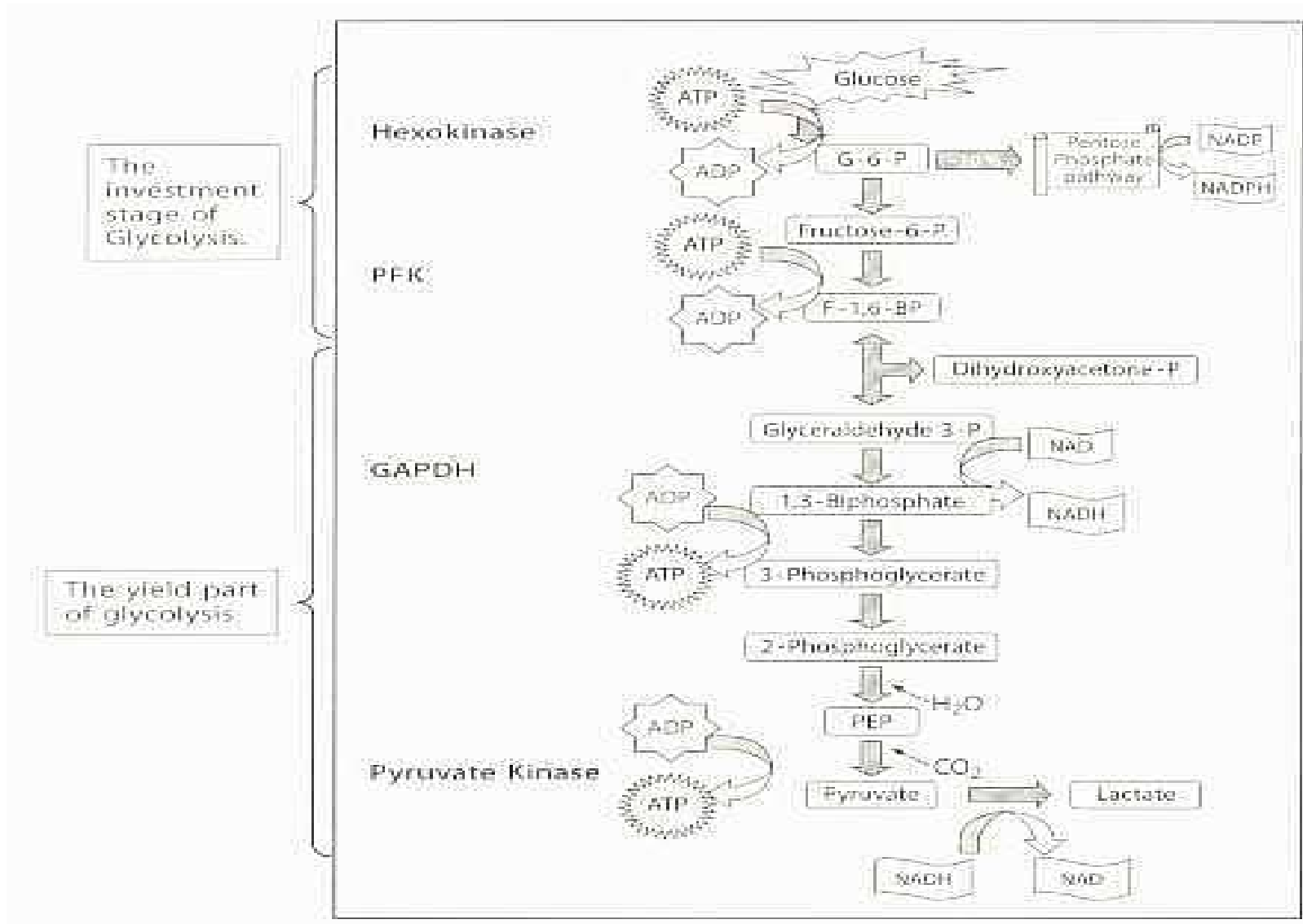
II. szakasz: citromsav-ciklus, citrátkör, Krebs-Szentgyörgyi ciklus - cytosol, vacuolák

III. szakasz: terminális oxidáció - mitochondrium külső és belső felszíne

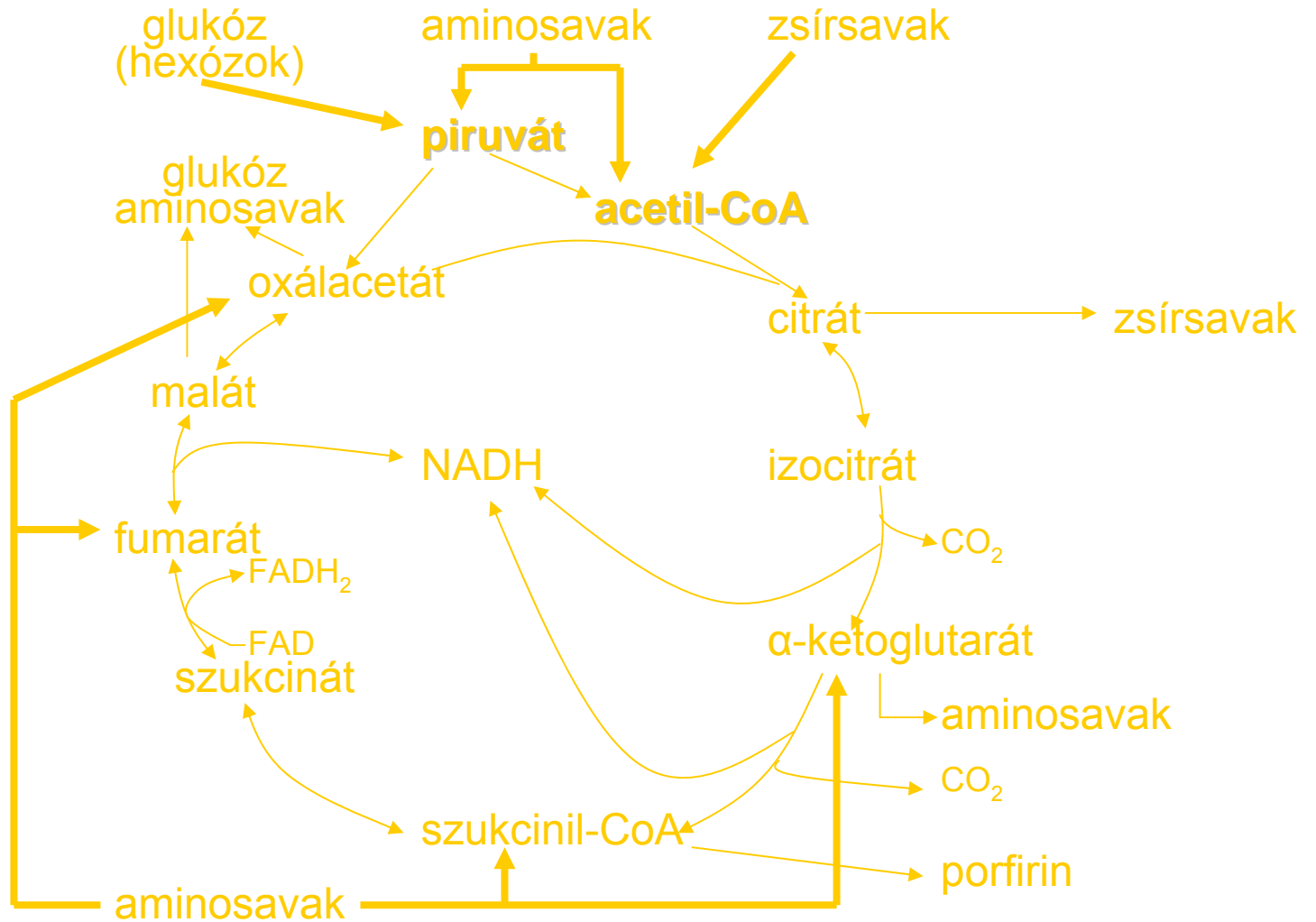
I-II. szakasz mérlege: $4 \text{ ATP} + 24 \text{ H} + 6 \text{ CO}_2$

III. szakasz mérlege: $34 \text{ ATP} + \text{víz}$

A glukózelebontás első szakasza



A citrátkör kapcsolódásai



Terminális oxidáció

Lényege:

- a H vízzé való oxidálása, O_2 segítségével
- energiatermelés (oxidatív foszforiláció)

Szükséges:

- oxigén
- a NAD - $NADH^+$ rendszer (H-szállítás)
- egyéb coenzim-rendszer - citochrom-abc (elektron transzport)
- Fe^{2+} - Fe^{3+} rendszer (elektron-transzport)

Energiatermelés a terminális oxidációban:

34 ATP (és víz)/1 mol glukóz

Oxigén hiányában

⇒ anaerob viszonyok

⇒ anaerob anyagcsere (6 ATP/1 mol glukóz)

glukóz → piruvát → laktát

⇒ energetikai insufficiencia

⇒ laktát-acidosis

Szöveti oxigenizáció - miért?

A fiziológias sejtműködés feltételei

- ép sejtmorfológia

sejtmembrán és subcellularis elemek

- ép sejtfunkció

sufficiens energetikai állapot - aerob glykolízis

tápanyagok (minőség, mennyiség)

oxigén

Fiziológias szöveti oxigenizáció feltételei

- megfelelő oxigénkínálat (FiO_2)

- ventiláció

- transzport (Hb)

- ép szöveti perfúzió (áramlás)

globális - regionális - szöveti (= mikrocirkuláció)

Transzport

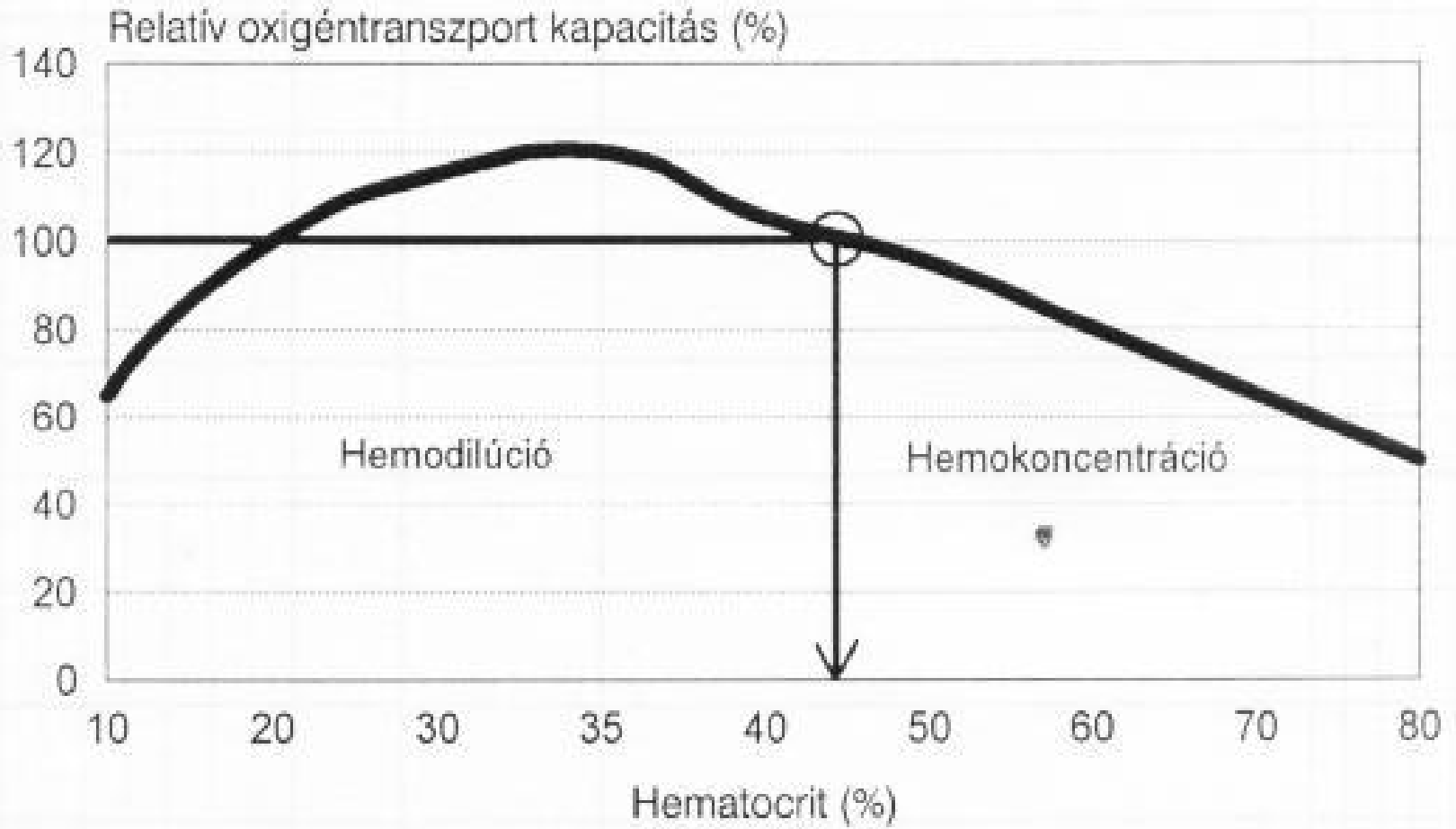
Szállítóeszköz a haemoglobin

- kémiaailag kötött forma (Hb)
- kevés fizikailag oldott

A transzport szempontjából a hígulás fontosabb (Ht), mint a Hb koncentráció

⇒ nem baj, ha híg a vér, csak folyjon, legyen áramlás

Oxigén transzport



Fiziológias szöveti oxigenizáció feltételei

- megfelelő oxigénkínálat**
- ventiláció**
- transzport (Hb)**
- ép szöveti perfúzió, áramlás**

globális - regionális - mikrocirkuláció

A globális hemodinamikai paraméterek ...

- a szív pumpafunkciója

- a nagy- és középvastagságú erek állapota

... által meghatározottak.

Globális hemodinamikai paraméterek

1. Pumpafunkció -

- cardiac output (CO) monitorozás**
 - termodilúciós módszer (S-G)**
 - folyamatos CO meghatározás pulzus-kontúr
analízissel (PiCCO)**
 - transoesophagealis echo (TEE)**
 - bioimpedancia**

Globális hemodinamikai paraméterek

2. Az erek állapota

→ invazív nyomásmérés (MAP)

- artériás BP

⇒ artériás kanül

- vénás BP (CVP)

⇒ centr. vénás kanül

- pulmonális kapilláris éknyomás (PCWP)

- balkamrai töltőnyomás

⇒ artéria pulmonalis katéter (Swan-Ganz)

→ non-invazív vérnyomásmérés (MAP)

Fiziológias szöveti oxigenizáció feltételei

- megfelelő oxigénkínálat**
- ventiláció**
- transzport (Hb)**
- ép szöveti perfúzió, áramlás**

globális - regionális - mikrocirkuláció

Regionális perfúzió

Az egyes szervek perfúzióját jelenti. Meghatározói

→ a töltőnyomás (MAP)

→ a CO-ból való részesedés

**→ amennyiben nem biztosított, szervfunkció-zavarok,
MODS, ill. MOF alakul ki**

Mérésére kevés lehetőség van

- intragastricus pH

- jugularis oximetria

Mivel mérni kevéssé tudjuk, klinikai jelek alapján becsüljük

→ szervek funkciózavarából következtetünk

Fiziológias szöveti oxigenizáció feltételei

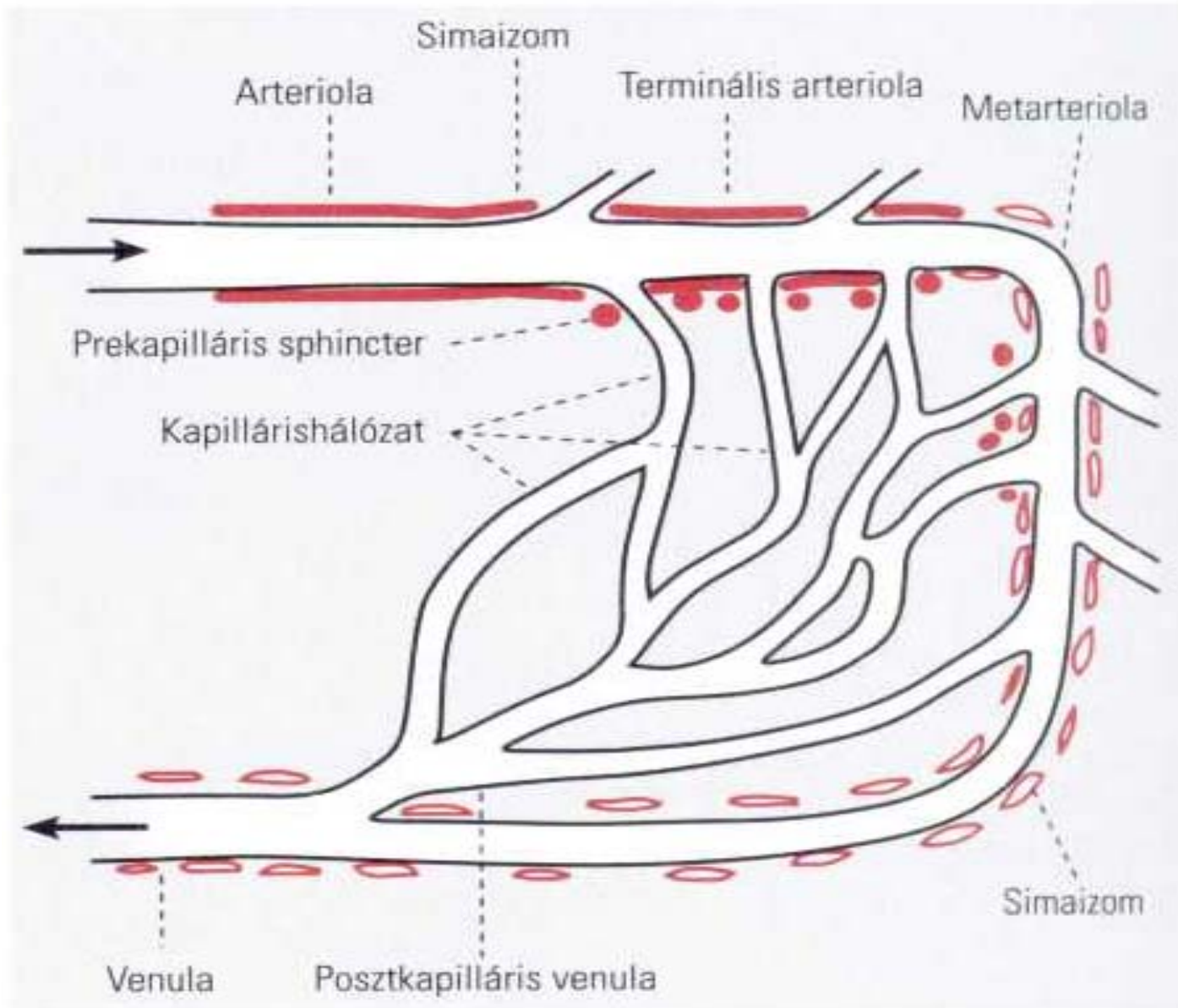
- megfelelő oxigénkínálat**
- ventilláció**
- transzport (Hb)**
- ép szöveti perfúzió, áramlás**

globális - regionális - mikrocirkuláció

Mikrocirkuláció

- meghatározója az arteriolák állapota (rezisztencia-erek)
- mérése/becslés: SVR

Mikrocirkuláció



Mikrovaszkulátúra

A mikrocirkulációról alkotott fogalmunk többnyire változatlan, de sokat változott

1. Alapmorfológia: arteriola-capillaris-venula

- csak mikroszkóppal vizsgálható

- arteriola: 10-150 μm (simaizom, tónus)

- capillaris: 3- 8 μm (nincs simaizom)

10- 20 μm is lehet egyes szervekben (tüdő, bél)

- venula: simaizom nélküli

O_2 -extractio mindenütt!

Mikrovaszkulatóra

2. Heterogenitás

- a capillárisok heterogenitásának felismerése az utóbbi idők legnagyobb felfedezése!

- a capillaris eloszlásnál az erek átmérője nem azonos, mely...

- a capillaris transit idővel (CTT) jellemezhető

⇒ a vvt arterio-venosus transit-ideje

- az egyes szervek capilláris hálózata is különböző, egyedi variációkat mutat (izom, máj), mely azonban a szervperfuziót/működést nem befolyásolja.

Mikrovaszkulatóra

3. Denzitas

- a capilláris denzitas életkori, aktuális állapotbeli variációkat mutat
 - pl. endotoxin (szepszis) csökkenti a capilláris denzitas
- nő az elzárt területek száma, változik a distributio
 - az álló cap. aránya egészségesen 4%
szepszisben 32%
 - a lassult cap. aránya egészségesen 5%
szepszisben 32%

Tehát perfundált és nem perfundált területek, változó eloszlásban (térben és időben)

- ischaemiás/reperfúziós syndroma
- a SIRS, sepsis teljes idejében zajlik

Mikrocirkuláció , áramlás

A mikrocirkuláció különböző szakaszain

- a Ht eloszlása nem egyenletes (heterogenitás)**
- a helyi Ht más, mint a szisztémás**

A mikrocirkuláció állapotát szabályozza

1. fizikai tényezők

- értónus**
- viszkozitás, áramlás**



a legfontosabb

önmagában is nyitja a kapillárist!

2. helyi metabolikus (pH)

3. helyi, humoralis (NO) (iNOS, cNOS, argininből)

4. szisztémás, humoralis (katekolamin)

Endothelium

- az endothelium fala a legnagyobb felszín az emberi szervezetben
- a coagulatio kaszkád és az inflammatio folyamatok terepe
- ma már önálló szerv, önálló metabolizmusa van
- az endothelium legtöbb funkciója energiaigényes
- az O_2 -gyökök képzése ill. eliminációja gyors turnover-ű folyamat (erősen energiaigényes)

Mi történik az oxigénnel a mikrocirkulációban?

Jelentős különbségek a szisztémás keringéstől

- a $PcO_2 \ll PaO_2$**
- az oxigén az arteriolákból diffundál**
szaturáció ↓↓↓ 90-30%-ra
- jelentős az oxigén-consumptio , viszont az RBC visszaoxigenizálódik a szövetekből**

O₂ kínálat (delivery)

Definíció: a szövetekhez szállított O₂ mennyiség

$$\text{DO}_2 = \text{CI} \times \text{CaO}_2 \times 10$$

$$\text{CaO}_2 = (\text{Hb} \times 1.39 \times \text{SaO}_2) + \frac{0.0031 \times \text{PaO}_2}{\text{(oldott O}_2, \text{ elhanyagolható)}}$$

$$\text{DO}_2 = \text{CI} \times \text{Hb} \times 13.9 \times \text{SaO}_2$$

A Hb és SaO₂ csökkenést a CI kompenzálja (vérzéses shock)

→ DO₂ változatlan

A CI csökkenést Hb és SaO₂ nem kompenzálja (cardiogen shock)

→ DO₂ ↓

O₂ felvétel (uptake)

$$VO_2 = CI \times Hb \times (SaO_2 - SvO_2) \times 13.9$$

⇒ a szervezet összes metabolikus igénye

1. Indirekt meghatározás, Fick elv - termodilúciós módszer

Termodilúció nem alkalmazható

- intracardialis shunt**
- súlyos tricusp. regurgitatio, alacsony CO**
- nem mutatja a tüdő saját szükségletét (ALI)**

2. Metabolikus monitor

- intubálni kell**
- pontos térfogatok nem mérhetőek**

O₂-extractio

$$O_2ER = \frac{VO_2}{DO_2} = \frac{SaO_2 - SvO_2}{SaO_2}$$

$$VO_2 = \cancel{CI} \times \cancel{Hb} \times (SaO_2 - SvO_2) \times 13.9$$

$$DO_2 = \cancel{CI} \times \cancel{Hb} \times SaO_2 \times 13.9$$

⇒ a szervezet tényleges O₂-felhasználása

⇒ ha csökken a DO₂, növekszik az oxigén extractio

⇒ kritikus DO₂ alatt az O₂ER DO₂ függővé válik

laktát szint ↑

⇒ a CI és az O₂ER között lineáris összefüggés

- 3 l/min/m₂ alatt és 25% O₂ER alatt



elégtelen szöveti oxigenizáció

Elégtelen szöveti oxigenizáció = hypoxia

Formái:

- hypoxiás hypoxia**
- anaemiás hypoxia**
- dysoxiás/citopátiás hypoxia**

Minél távolabb van a sejt a capillárístól, annál sérülékenyebb

Hypoxia = sejthalál

Dysoxia

- a mérhető oxigéntenziók alapján normoxia

azonban

- a légzési lánc (terminális légzés) számára rendelkezésre álló oxigénmennyiség nem elegendő

→ perfúziós zavar esetleg nincs

→ a sejt nem tudja hasznosítani a rendelkezésre álló oxigént („cytopathiás dysoxia”)

Hogyan tudjuk mérni, követni a szöveti oxigenizáció állapotát?

- 1. Globális hemodinamikai paraméterek (megbeszéltük)**
→ van-e nyomás?
- 2. Regionális keringés**
 - tonometria
 - jugularis oximetria
- 3. Microcirkuláció**
 - SVR, pulzoximetria
 - van-e/lehet-e áramlás?
- 4. Oxigénkínálat**
 - artériás O_2 -tensio, SaO_2
(hb, Ht, SpO_2)
- 5. Oxigén szükséglet**
 - termodilúció
metabolikus monitor
- 6. Oxigén-extrakció**
 - $ScvO_2$

Regionális perfúzió és oxigenizáció

Bulbus oximetria ($S_{vj}O_2$) és laktát-meghatározás

- v. jugularis interna O_2 -szaturációja
- ha $S_{vj}O_2$ azonos az SaO_2 -vel \Rightarrow az agyban nincs O_2 -felhasználás
- informatív az SaO_2 - $S_{vj}O_2$ - ICP viszonya
- agy-koponya-sérült és egyéb agyi inzultust elszenvedett betegekben prognosztikai értékkel bír

Intragastricus pH mérés

Módszer:

- sóval töltött ballon, 30'ekvilibrium
- pH, pCO₂ meghatározás vérgázanalizátorral
- mintavétel egyidejűleg artériából

Értékelés:

- PCO₂ jobb indikátor, mint a pHi
(pl. renalis acidosis miatt!), sőt a gap megfelelő
PaCO₂-PgCO₂ ⇒ gap
- egyébként a pHi korrelál a se laktáttal
- laktát és pHi együtt jobb predictív értékű, mint külön
- pHi < 7.35 ⇒ hypoperfusio, intramucosalis acidosis
- gap > 8 Hgmm ⇒ hypoperfusio

Tonometria

Klinikai értéke:

- 1. egyes betegcsoportokban (szívsebészet, trauma korai szaka) prognosztikai érték**
- 2. kimutatja a rejtett cardiovascularis elégtelenséget**
 - ha pHi alacsony, nem volt sikeres a leszoktatás
azonban
 - drága, körülményes, felhasználófüggő
 - sok egyéb körülmény befolyásolja
(bár van automata mérési lehetőség is)

Új módszerek

- fiberoptika az ileumba
- a tonometert kapnográfhoz kapcsolják
- miniatűr ion-szelektív tranzisztor

Mikrocirkuláció állapotának mérése

1. SVR - globalis, derivált érték

2. Perifériás pulzus-oximetria (pulzoximéter, SpO₂) (1977 óta)

- a Hb O₂-szaturációjának mérése, plethysmographiával kiegészítve (keringés)
- csak akkor, ha van keringés, a kapillárisok zártsága esetén nem használható
- azonban csak tájékoztató érték, emellett még ischaemia lehet!
- számos zavaró tényező

3. Reflexiós (részben abszorpciós) spektrophotometria

- oxy- és desoxy Hb a fényt különböző módon reflektálják
- non-invazív módszer

Mikrocirkuláció, oxigenizáció

4. NIRS - Near Infrared Reflexiós Spectrophotometria

- oxy-, desoxy Hb és citokrómok elnyelik a fényt
- a Caa3 redox állapota különösen fontos az O₂ utilisatio szempontjából
- ha fényelnyelés van - megy az oxidatív foszforiláció
- ha fényelnyelés nincs - nem megy az oxidatív foszforiláció

Alkalmazás:

- újszülöttek, gyermekek cerebralis oxigenizációjának mérésére (több klinikai vizsgálat)
- felnőttek CABG műtete közben az agyi oxigenizáció mérésére

Hogyan tudjuk mérni, követni a szöveti oxigenizáció állapotát?

- 1. Globális hemodinamikai paraméterek (megbeszéltük)**
→ van-e nyomás?
- 2. Regionális keringés**
 - tonometria
 - jugularis oximetria
- 3. Microcirkuláció**
 - SVR, pulzoximetria
 - van-e/lehet-e áramlás?
- 4. Oxigénkínálat**
 - artériás O_2 -tensio, SaO_2
(hb, Ht, SpO_2)
- 5. Oxigén szükséglet**
 - termodilúció
 - metabolikus monitor
- 6. Oxigén-extrakció**
 - SvO_2

Oxigén-kínálat, - szükséglet, - felhasználás (extractio)

1. Artériás vérgázanalízis

- $p\text{aO}_2$, SaO_2

2. Hb és/vagy Ht meghatározás

- hemodilúció - 0,27-ig!

3. SpO_2

- csak a rendelkezésre álló Hb szaturációt mutatja!

4. Kevert vénás vér oxigén-szaturációja

- megmutatja, hogy van-e oxigénkivonás?

5. Artériás LAKTÁT!

Keveret vénás vér oxigén szaturációja

Meghatározás: art. pulmalis katéter, ill. v.cava superior

$$\text{ScvO}_2 = \text{SaO}_2 - \text{VO}_2 / \text{CI} \times \text{Hb}$$

Egyes szervek áramlása nagy (vese, bél), O₂-extractioja kevés

Ugyanekkor ezek az ScvO₂-ben nagy arányt képviselnek

Mások (szív) részesedése kicsi, extractio nagy

A kritikus értéket nehéz meghatározni, mert DO₂, pH, hőmérsékletfüggő

Oxygenizáció és prognosztikai érték

Alacsony ScvO₂ magas O₂-extractiot jelez

⇒ inadequat oxygenizáció

⇒ oxigént kell adni

Magas ScvO₂ alacsony O₂-extractiot jelent

⇒ zárt a periféria!

Az ScvO₂ meghatározás nem veszítette el jelentőségét.

Az alacsony ScvO₂ prognosztikai értékű



70% alatt informatív, felette nem

A szervezet egészének metabolizmusára ...

... a leginkább informatív az artériás laktát-meghatározás!

... és a ScvO₂

⇒ milyen a globális metabolizmus?

anaerob? → rossz az oxigenizáció

(vagy a mikrocirkuláció, vagy az oxigén-kínálat)

aerob? → nagy baj nincs, az életfontos szervek O₂-

ellátása (és a mikrocirkuláció) megfelelő

azonban

ettől még fontos szervek perfúziója nem-kielégítő is lehet!

⇒ art. laktát < 2 mmol/l, ScvO₂ > 70%

Laktát

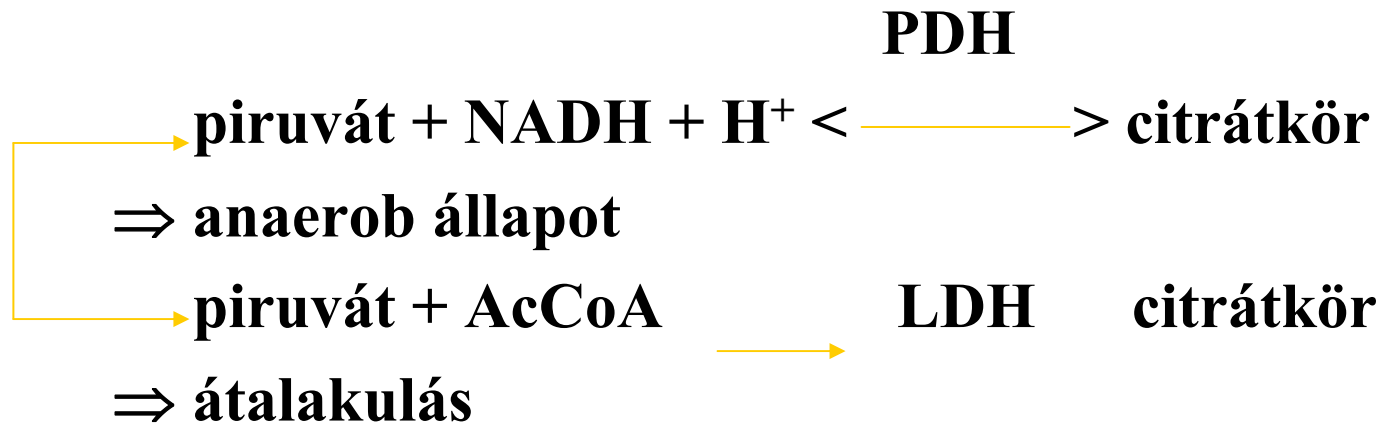
Naponta 15-20 mEqu/kg képződik

Szérum-szint: 1 mEqu/l

Kóros: >2 mEqu/l

Glikolízis → piruvát

⇒ oxidatív foszforilációba



Szérum laktát-szint meghatározása

- piruvát + O₂ ⇒ AcCoA → citrátkör ⇒ 36 ATP
- piruvát ⇒ + NADH+H⁺ ⇒ laktát + 6 ATP
- piruvát ⇒ +glutamát ⇒ alanin + α-KG

Hypoxia esetén

- ⇒ szérum laktát szint nő (kóros > 2 mEq/l)
- ⇒ laktát/piruvát arány nő
- ⇒ NADH/NAD⁺ arány nő

Laktát / privát arány fiziológiásan = 10:1

- anaerob állapotban nő az arány (200x)**
- akcerelált aerob glikolízis is lehet mögötte**
- a MOF-ra késői jel, mert a máj sokáig eliminálja**

Szepszisben összetett okok miatt laktát ↑

- wash out**
- leukocyták is termelik**
- májelégtelenség (egyébként a laktátot a máj feldolgozza, bicarbonátot képez)**

(A DO_2 csökkenés önmagában nem csökkenti a laktátot)

A szérum laktát szint meghatározása alkalmas...

... a globális metabolizmus jellemzésére

**Szepszisben magasabb prognosztikai érték bármi más
képest, bár nem kizárólagos**

A globális hemodinamikai és oxigenizációs paraméterek monitorozása

Shoemaker, 1990.

- a hemodinamikai és oxigenizációs paraméterek supranormalizálása javítja a túlélést**
- csak egyes betegcsoportokban működött az elv**
- az oxigén-derivált változók nem adnak információt a szöveti hypoxiáról**

VÉGE !!!

Globális hemodinamikai és oxigenizációs paraméterek

A CO, ScvO₂ mérésében és így a derivált paraméterek eredményeiben a nagy szervek hozama nagy. Így természetesen jelölhetnek regionális hypoxiát, de inkább hamisítanak.

Vérzéses shockban

a DO₂-t kell helyreállítani → javul az oxigenizáció

Szeptikus shockban

nem elég, itt szöveti disoxia (ill. citopátiás hypoxia) áll fenn

A mikrocirkuláció vizsgálati módszerei

Gold standard

- **intravitalis video-mikroskop**

Human

- **lézer Doppler (bőr, izom)**
videomikroskop
plethysmographia (pulzoximeter)

Lézer-Doppler flowmeter

- **a kompartment-eket nem tudja elkülöníteni**
- **a heterogenitásra megjelenítésére megfelelő**

Ortogonalis polarizációs spektroszkóp (OPS)

- **direkt vizualizáció polaroid fényvel**
- **sublingualis régió, ill. conjunctiva, vagina, rectum...**

Sublingualisan alkalmazva az OPS lenne a megfelelő módszer

Sublingualis pCO₂

- bélmucosával azonos embrionális eredet
- non-invazív mérési módszer lenne, a gastricus tonometriával is azonosan változik,
- szepszisben vannak klinikai vizsgálatok

azonban

- nehéz értékelni

Fiziológiás szöveti oxigenizáció feltételei

- megfelelő oxigénkínálat

ventilláció - transzport (Hb) -

- ép szöveti perfúzió

globális - regionális - mikrocirkuláció

Fiziológiás szöveti oxigenizáció híján

⇒ anaerob viszonyok

energetikai insufficiencia

laktát-acidosis

O₂ szállítás és szöveti eloszlás

O₂ delivery

- **tüdőben alveolo-capillaris gáznyomás és a V/Q arány**
- **vérben az O₂-szállító kapacitás (Hb)**
- **pumpafunkció (CO - CI)**
- **O₂-diffúziós képesség, disszociációs görbe**

O₂-transzfer az endotheliumból az EC térbe

- **O₂ nyomás-grádiens**
- **capilláris transit idő (RBC)**
- **capilláris denzitás**

Szöveti hypoxia definíciója

SvO₂ meghatározás

- megfelelő cardiogen és hypovolaemiás shockban**
- sepsisben kevéssé**
- nehéz felvenni a kritikus értéket**

Jelenleg szepszisben mediátorok meghatározását tervezik

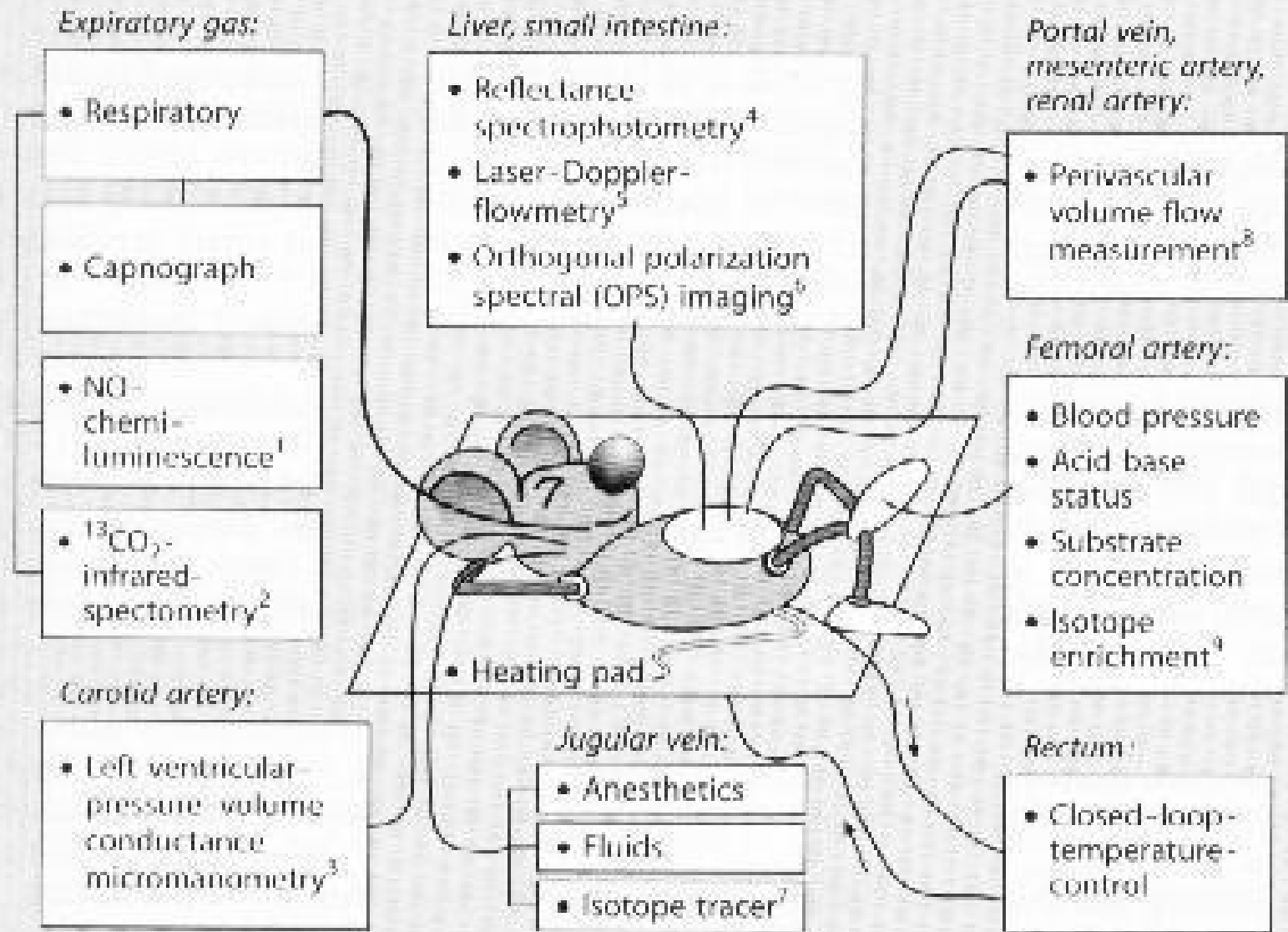
- NO rövid életű, bár alkalmas lenne**
- adenosin**
- superoxidok**

O₂ transzport paramétere

- 1. Laktát**
- 2. SvO₂**
- 3. Oxigén-elektrodák**
- 4. Tonometria**
- 5. Optod-érzékelés**
- 6. NIRS**
- 7. Reflexiós spektrofotometer**
- 8. NADH-fluoreszcencia**
- 9. Pd-porfirin ~**
- 10. Reflexiós videofotometer**

Mikrocirkuláció mérésének további lehetőségei

- 1. Mikrodialízis tubusok (intracerebralis)**
- 2. Szövetbe, felületre helyezhető elektródák
korlátozott mélység és kiterjedés**
- 3. Funkcionális MRI**
- 4. Áramlásméréssel kombinált funkcionális MRI**
- 5. Szöveti polarográfiás szenzor - ortogonális polarizációs spect (P_tO_2)**
- 6. Lézer-Doppler áramlásmérés**
- 7. Intravitalis video - mikroszkóp**
- 8. Kapilláris tranzit - idő meghatározása**
- 9. NADH - fluoreszcencia**



Növekszik a érdeklődés

- $P_t\text{CO}_2$ és $P_t\text{O}_2$
- laktát
- laser Doppler flowmeter
- heptosplanchnicus BF
- mitochondrium redox state
- OPS

Mikrocirkuláció áramlásmérés

- laser, Doppler flowmeter**
- MRI**
- mikroszferek**

Szöveti O₂-szint

- felületi v. tűelektródák**

Intravasc. O₂-szint

- foszforeszcens módszerek**
- NIRS**
- funkcionális MRI**

O₂ transzport-paraméterek

- kapilláris transit-idő**
- funkcionális MRI és Flow MRI együtt**
- intravital videomikroszkóp**