

Mikä ihmeen MMDS?

Marko Sallialmi

MMDS on uusi kirjainlyhennelmä tehohoitolääketieteen termien joukossa ja se tulee sanoista Microcirculatory and Mitochondrial Distress Syndrome¹. Tällä tarkoitetaan tilannetta, jossa septisen potilaan regionaalinen mikroverenkierto ja mitokondriotoiminta on yhä häiriintynyt, vaikka makroverenkierto ja hapentarjonta on onnistuneesti elvytetty. Kyseessä on patofysiologiaa alleviivaava termi tehohoitolääkärin hyvin tuntemalle ongelmalle: sepsispotilaan hemodynaamiset ja hapentarjonnan parametrit korjaantuvat, mutta silti potilas voi huonosti ja ajautuu monielinvaurioon. Mistä oikeastaan on kyse?

Mikroverisuonistolla tarkoitetaan halkaisijaltaan alle 100 µm:n kokoisten verisuonten (arteriolit, venulit ja hiussuonet) rakentamaa suonistoa, jonka tehtävänä on tyydyttää huoltamansa solukon soluhengityksen tarpeet. Mikroverenkierron perusyksikön muodostaa (prekapillaarinen) arterioli, joka toimii syöttävänä suonena yhdelle tai useammalle hiussuonelle (kapillaarille), joka puolestaan laskee (postkapillaariseen) venuliin. Kaikkein pienempien hiussuonten poikkileikkaus (5–12 µm) on pienempi kuin punasolujen (7–8 µm) ja valkosolujen (8–15 µm) läpimitta, joten solut joutuvat puristumaan ja venytymään mahtuakseen hiussuonen lävitse. Verisuonistoa verhoaa kaikkialla endoteelisolukko, ja 10¹³ endoteelisolua muodostavat elimistön suurimman elimen, pinta-alaltaan arviolta yli 0,5 km².

Valtaosa endoteelisolumassasta sijaitsee mikroverisuonistossa. Eri elimien mikroverisuonisto poikkeaa rakenteellisesti toisistaan hiussuonten lukumäärän ja pituuden, arterio-venöösien shunttien määrän ja koon sekä endoteelin fenestraatioiden lukumäärän ja läpäisevyyden suhteen. Lisäksi endoteelillä kussakin elimessä on oma reseptoriprofilinsa. Vaikka siis funktionaalisesti ajatellen kyseessä onkin yksi elin, on tosiasiallisesti kyseessä äärimmäisen heterogeeninen verkosto.

Mikroverenkierrolla tarkoitetaan verenvirtausta mikroverisuonistossa. Mikroverenkierto on huoltamansa solukon metabolisen, neurohumo-

raalisen ja myotonisen säätelyn alaista. Spesifisistä säätelymekanismeista tunnetaan ainakin endoteelin ja punasolun vuorovaikutus: hypoksemisen tai hiussuonen seinämää vasten puristuva punasolu vapauttaa ATP:tä, joka endoteelisolun purinergisen P_{2y}-reseptorin aktivaation kautta johtaa NO-syntaasin aktivoitumiseen. NO relaksoi sileitä lihassoluja endoteelin alla ja avaa hiussuonistoa. Spesifisten säätelyjärjestelmien lisäksi mikroverenkiertoon vaikuttavat yleisemmät veren ominaisuudet: veren ja plasman viskoelastiset ominaisuudet sekä puna- ja valkosolujen hemorheologiset ominaisuudet (kokoonpuristettavuus ja takertuvuus toisiin samanlaisiin soluihin – engl. deformability and aggregation).

Happi siirtyy hemoglobiinista happea käyttäville soluille joko arteriolitasolta diffuusiolla tai hiussuonista konvektiolla. Hitaasti metaboloivassa kudoksessa saattaa diffuusiolla siirtyä enemmän happea soluille kuin konvektiolla. Tällöin hiussuonisto on vain ajoittain avoinna kertyneiden metaboliittien huuhtomiseksi aina tarpeen mukaan, eikä sydämen suorituskykyä tuhata tarpeettomaan hiussuoniston perfusioon. Verenvirtaus ohjautuu tällaisessa kudoksessa oikovirtauksena arteriolivenuli -shunttien kautta ja paradoksaalisesti venuleissa vallitsee korkeampi happiosapaine kuin hiussuonistossa. Tilanne tietysti muuttuu metabolian kiihtyessä, jolloin hiussuonisto on tällaisessa elimessä kauttaaltaan avoinna ja konvektiolla kul-

keutuvan hapen määrä ylittää diffuusiolla siirtyvät määrät.

Mikroverenkierto ja mitokondriot ahdingossa

Erikoismenetelmillä (NADH-fluoresenssi ja Pd-porfiinifosforesenssi) on rotilla havaittu, että hypoksisen ventilaation tai xiskemian aikana samassa elimessä voi ”kohtuullisesti” happea sisältävän hiussuoniston vieressä olla yllättäen syvästi hypoksinen hiussuonisto (engl. hypoxic pocket). Näitä hypoksialle alttiita alueita, jotka hapentarjonnan vähentyessä kärsivät ensimmäiseksi ja hapentarjonnan normaalistuessa korjaantuvat viimeiseksi, kutsutaan heikoiksi mikroverenkiertoyksiköiksi (engl. microcirculatory weak units). Yksittäisessä elimessä heikot mikroverenkiertoyksiköt sijaitsevat aina samoissa paikoissa, riippumatta millä metodilla hapenvajaus aiheutetaan.

Heikkojen mikroverenkiertoyksiköiden kaltainen hiussuoniston heterogeeninen happijakauma on osoitettu myös kokeellisessa hypovolemisessä ja endotoksiinishokissa. Ahdinkotilanteessa heikkojen mikroverenkiertoyksiköiden veri ohjautuu siis oikovirtaan arteriolista venuliiniin. Mikroverenkierron heikkoja yksiköitä on löydetty koe-eläinten sydänlihaksesta, suolistosta ja munuaisista, mutta ei poikkijuovaisesta lihaskudoksesta. Näihin kokeellisiin havaintoihin perustuu sepsiksen oikovirtausteoria (engl. the shunting-theory of sepsis).²

Myös kaikki muut tunnetut mikroverenkierron säätelyjärjestelmät ja -tekijät häiriintyvät sepsiksessä. Puna- ja valkosolut muuttuvat jäykiksi ja pallomaisiksi, mikä huonontaa niiden mahatumista ahtaan hiussuonen lävitse. Lisäksi punasolut takertuvat toisiinsa. Leukosyytit pysähtyvät mikroverenkiertoon, ja postkapillaaristen venuleiden alueella neutrofiilit transmigroivat endoteelisolujen välistä jättäen jälkeensä kookkaita, vettä ja proteiineja ekstravaskulaaritilaan vuotavia reikiä. Aktivoituneen endoteelin pinnalle kerääntyvät trombosyyttejä ja protromboosi saa vallan johtaen fibriiniin ja mikrotrombien muodostukseen.³

Sepsiksessä solun sisäinen energia-aineenvaihdunta häiriintyy. Inkuboimalla ihmisen enterosyytin kaltaisia soluja TNF- α :aa, IL-1 β :aa ja IFN- γ :aa sisältävällä cocktaililla (cytomix) on solujen hapen kulutuksen osoitettu vähentyvän soluhengityksen häiriintymisen johdosta. Tämä ilmiö on nimetty sytopaattiseksi hypoksiaksi (engl. cytopathic hypoxia). Eri biokemiallisia selityksiä ilmiölle on tarjottu: typpioksidin aiheuttama syto-

kromi aa3:n inhibitio, peroksinitriitin aiheuttama elektroninsiirtoketjun muiden kompleksien inhibitio sekä poly(ADP-riboosi)-polymeraasi-1-entsyymin aktivaation aiheuttama NADH:n hapettuminen NAD⁺:ksi ennenkuin mitokondrio ehtii käyttää NADH:n hyödyksi oksidatiivisessa fosforylaatioissa.^{4,5}

Tällä hetkellä ei kukaan osaa sanoa kumpi M on ensin – johtaako mikroverenkierron häiriö mitokondrioahdinkoon vai toisin päin. Vai tapahtuvatko ne kenties yhtä aikaa vailla keskinäistä syy-seuraussuhdetta? Vaikka MMDS:n kuvanneiden tutkijoiden nimenomaisena teesinä on, että mikroverenkiertohäiriö on sepsiksen ja monielinvaurion moottori^{6,7}, emme voi jättää huomiotta, että saatojen geenien transkriptiion muuttuminen jo taudin ensitunteina kaikissa sepsiksen kohdekudoksissa, ei vähiten endoteelissa, vaikuttaa sepsiksen patogeneesiin myös lukemattomilla muilla mekanismeilla⁸.

Mikroverenkierron suoria ja epäsuoria tutkimusmenetelmiä

Mikroverenkierron tutkimuksen kultaisena standardina pidetään laboratoriohamsterin karvattomaksi ajeltuun selkänahkapoimuun ruuvattua lasi-ikkunaa, jonka lävitse mikroverisuonia kuvannetaan nk. intravitaalmikroskopiolla ja fluoresoivilla varjoaineilla (Hamster dorsal fold chamber + IVM). IVM:aa käyttäen ihmisiltä on kuvannettu kuumeessa ja sepsiksessä mikroverenkierron häiriöitä kynnen alta. Kookkaasta laitteistosta ja vaarallisista varjoaineista johtuen menetelmä ei kuitenkaan sovellu potilastyöhön.

Perinteisiä koeasetelmia on täydennetty ja pyritty korvaamaan epäsuorilla menetelmillä: punasolujen virtausnopeuden mittauksella laser-doppler-menetelmällä (punasolumassan keskinopeus lasersäteen alaisessa kudoksessa noin yhden mm²:n alalla), NIRS:llä (punasolumassan keskimääräinen happisaturaatio lähes infrapunataajuisen valosäteen kohteena olevassa kudoksessa) tai mikrodialyysillä (paikalliset kudometaboliitit). Nämä ovat epäsuoria menetelmiä ja tarjoavat keskiarvotietoa mikroverenkierron tilasta. Sepsispotilaiden käsivarren ihoa tutkimalla on epäsuorilla menetelmillä osoitettu, että sepsikseen liittyy mikroverenkiertohäiriöitä.

OPS (orthogonal polarization spectroscopic imaging,⁹) ja SDF (side-stream dark field imaging,¹⁰) ovat molemmat noninvasiivisia, näkyvään valoon perustuvia mikroverenkierron kuvantamis-

menetelmiä, jotka tuottavat liikkuvaa kuvaa 0–500 µm:n syvyydessä elimen pinnasta. Kummassakin menetelmässä osa polarisoituneesta vihreästä valosta (aallonpituus 548 nm) imeytyy hemoglobiinimolekyylisiin (näkyvät mustina mustavalkomonitorilla), ja imeytymätön osa valaisee punasolujen ympäristön. Verisuonten seinämät, punasoluttomat verisuonet tai muuta kuin punasolumassaa sisältävät verisuonet eivät kuvannu lainkaan. Joissain tapauksissa nähdään myös aktivoituneiden valkosolujen rolling-ilmio negatiivina punasolujen seassa. Molemmat menetelmät soveltuvat mikroverenkierron kuvantamiseen ohuen solukalvon lävitse – sepsispotilaalla käytännössä kielen alta tai suoliavanteen nukkapinnalta, intraoperatiivisesti myös muista elimistä. Molemmat menetelmät soveltuvat potilastyöhön, sillä ne eivät vaadi varjoaineita tai raskasta oheislaitteistoa.

Mikroverenkierron mittaaminen ja raportointi on yhtenäistymätöntä eri tutkijaryhmien kesken.

OPS-menetelmän ensimmäisessä validointitutkimuksessa ihmisillä menetelmää verrattiin IVM-menetelmään ja havaittiin, että OPS-menetelmä sopii yhtä hyvin mikroverenkierron kvantitatiiviseen tutkimiseen ihmisen kynnen alta¹¹. Myöhemmin on kuitenkin esiintynyt ongelmia mikroverenkierron kvantitatiivisten mittausten suorittamisessa, koska pienetkin hengityksen tai sykkeen aiheuttamat muutokset häiritsevät mikrometriekokoisten suonten virtausmittauksia, ja siksi valtaosa tutkimuksista on julkaistu semikvantitatiivisina – luokittelu: ei virtausta, intermittoiva virtaus, jat-

kuva virtaus. Semikvantitatiivinen mittausmenetelmä käyttäen OPS-kuvantamista on hiljattain validoitu sepsispotilaan mikroverenkierron tutkimiseen bed-side¹². SDF-menetelmää ei vielä ole validoitu, eikä menetelmän kaupallisia sovellutuksia ole saatavana.

Keskeinen kysymys on kuitenkin vastaamatta: peilaako sublinguaalialueen mikroverenkierron häiriö tilannetta muissa elimissä – sydämessä, munuaisissa, suolistossa? Puolustukseksi MMDS-tutkijat ovat esittäneet, että kielellä on sama embryonaalinen alkuperä suoliston kanssa. Lisäksi on osoitettu, että mahan ja sublinguaalisen alueen pCO₂ korreloivat hyvin tehopotilailla tehdyssä sublinguaalisen tonometriakatetrin validointitutkimuksessa ja sublinguaalisten mittaustulosten on osoitettu ennustavan laktaattia ja SvO₂:a paremmin tehokuolleisuuden septistä shokkia sairastavilla potilailla.^{13,14}

Tutkimustuloksia OPS-menetelmällä

Daniel DeBacker¹⁵ osoitti ensimmäisenä OPS-menetelmää käyttäen, että mikroverenkierto on vakavasti häiriintynyt septisessä shokissa, ja että varhaisvaiheen sepsiksessä mikroverenkierron häiriö on reversiibeli. Hapentarjonnan ja hemodynamiikan korjaavien toimenpiteiden jälkeen sepsispotilaiden visualisoituvien mikroverisuonten kokonaismäärä oli verrokkeja vähäisempi (4,5 suonta [4,2–5,2]/mm vs. 5,4 [5,4–6,3]/mm, p < 0,01) ja erityisesti perfusoituvien hiussuonten osuus oli

Taulukko 1. Helmikuuhun 2007 mennessä julkaistut sepsistutkimukset, joissa on käytetty OPS-menetelmää. Luettelosta on poistettu tapauselostukset.

Tuloksia mikroverenkierron kuvantamisesta sepsiksessä

| Author | Paper | Year | Design | Setting | Patients | Site of visualisation |
|-----------|---------------------------|-------------------|----------------------------------|-----------|---|--|
| De Backer | Am J Respir Crit Care Med | 2002 | Prospective observational study | Mixed ICU | 50 patient with severe sepsis | Sublingual area |
| Spronk | Lancet | 2002 | Prospective observational study | Mixed ICU | 8 patients with septic shock | Sublingual area |
| Sakr | Crit Care Med | 2004 | Prospective observational study | Mixed ICU | 49 patients with septic shock | Sublingual area |
| Boerma | Critical Care | 2005 | Prospective validation study | Mixed ICU | 224 observations/12 patients with sepsis | Sublingual area, luminal surface of ileostoma or colostoma |
| De Backer | Crit Care Med | 2006 ² | Prospective open-label study | Mixed ICU | 22 patients with septic shock | Sublingual area |
| De Backer | Crit Care Med | 2006 ⁹ | Prospective non-randomized study | Mixed ICU | 20 patients with severe sepsis | Sublingual area |
| Trzeciak | Ann Emerg Med | 2007 | Prospective observational study | Mixed ICU | 26 patients with severe sepsis and septic shock | Sublingual area |

romahtanut (48 % [33–61 %] vs. 90 % [89–92 %], $p < 0,001$). Limakalvolle annosteltu asetyyliholiini korjasi häiriön täysin. Tämän tutkimuksen sepsis- ja verokkipotilaan OPS-videoleikenäyte on nähtävissä osoitteessa <http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/content/full/166/1/98/DC1>.

Peter Spronk ryhmineen¹⁶ tiedotti Lancet'n tutkimuskirjeitä-palstalla havainnostaan, että septinen mikroverenkiertohäiriö on hoidettavissa antamalla nitroglyseriiniä. Potilaat oli nesteytetty (nesteanne 2,2–8,3 litraa, CVP 11–25 mmHg), he saivat dopamiinia 2–24 µg/kg/min (MAP 60–80 mmHg), ketanseriiniä 2 mg/h (serotiini-2-reseptorin antagonisti, jolla koe-eläinmalleissa on kyety estämään endotoksiini-shokkiin liittyvä pulmonaalihypertensio) sekä kerta-annoksen deksametasonia 1 mg/kg (tarkoituksena vaimentaa iNOS-entsyymin aktivoitumista). Näiden potilaiden vaikeaan mikroverenkiertohäiriöön Spronk kumppaneineen infusoi nitroglyseriiniä laskimoon, alkuboluksena 0,5 mg ja jatkoinfuusiona 2 mg/h. Kaksi minuuttia nitroglyseriini-boluksen jälkeen potilaiden MAP romahti keskimäärin –19 mmHg ja CVP –2 mmHg korjaantuakseen nesteytyksellä ja tukilääkityksellä. Spronk raportoi kaikilla potilaillaan vaikean mikroverenkiertohäiriön välittömän korjaantumisen ja 7/8 potilaista selvisi hoidoista ja taudistaan hengissä – yksi menehtyi aivoverenvuotoon. Valitettavasti tämä aineisto on raportoitu vain tutkimuskirjeenä ja on toivottavaa, että tällä asetelmalla julkaistaisiin kunnollinen tutkimus. Näytevideo tässä julkaisussa kuvastaa potilaasta osoitteessa www.opsimaging.net – löytyy PE Spronkin kohdalta.

Yasser Sakr¹⁷ DeBackerin joukoista osoitti, että mikroverenkierron korjaantuminen 24 tunnissa tehohoidon alusta ennustaa selviytymistä septisestä shokista. He tallensivat OPS-kamerallaan sublinguaalisen mikroverenkierron tilan päivittäin hoidon alusta lähtien. Potilaat jaettiin tehohoitokuolleisuuden (47 %) perusteella selviytyjiin ja ei-selviytyjiin. Ei-selviytyjillä oli merkittävästi korkeampi APACHE2- ja SOFA-pisteitys hoidon alussa. Kummankin ryhmän mikroverenkierto oli hoidon alussa yhtä vaikeasti häiriintynyt, mutta sepsiksestä hengissä selvinneiden mikroverenkierron häiriö korjaantui nopeammin ja täydellisemmin kuin ei-selviytyjillä. Hiussuonien perfuusio-osuuden korjaantuminen vähemmän kuin 7,8 % ensimmäisen 24 tunnin aikana ennusti kuoleman 71 %:n todennäköisyydellä. Ei-selviytyjät kuolivat septisen shokin ja monielinvaurion mekanismilla.

DeBackerin¹⁸ ryhmä osoitti, että dobutamiinilla

on itsenäinen mikroverenkiertoa parantava vaikutus, joka on riippumaton sen makroverenkierrollisista vaikutuksista. Potilaat oli nesteytetty (PCWP 18, pulssivariaatio < 10 %) ja saivat inotroopeina dopamiinia (keskim. 15 µg/kg/min) ja/tai noradrenaliinia (keskim. 0,4 µg/kg/min). Mikroverenkierron tila todennettiin OPS-menettelmällä kielen alta ja sen jälkeen potilaille aloitettiin dobutamiini annoksella 5 µg/kg/min. Kahden tunnin kulluttua dobutamiini-infuusion alusta hemodynaamiset parametrit ja mikroverenkierto tutkittiin uudestaan. Tämän jälkeen kymmenelle potilaalle annosteltiin paikallisesti kielen alle asetyyliholiinia ja mikroverenkierto kuvattiin vielä kertaalleen. Dobutamiini-infuusio lisäsi merkittävästi visualisoituneiden mikroverisuonten lukumäärää (6,5 (± 1,1)/mm² vs. 7,4 (± 1,1)/mm², $p < 0,001$) ja perfusoituneiden hiussuonien osuus kaikista visualisoituvista suonista lisääntyi merkittävästi (48 % ± 16 % vs. 67 % ± 11 %, $p < 0,001$). Dobutamiini ei kuitenkaan rekrytoinut mikroverenkiertoa täydellisesti, sillä ACh kykeni lisäämään visualisoituneiden mikroverisuonten määrää vielä 21 %. Mikroverenkierron korjaantuminen ei riippunut verenpaineen tai sydämen minuuttitilavuuden muutoksesta. Ei tiedetä varmasti mihin dobutamiinin itsenäinen mikroverenkiertoa sepsiksessä avaava vaikutus perustuu, mutta valkosolujen β2-reseptorivälitteisiä hemorheologisia muutoksia on ehdotettu vaikutusmekanismiksi.

De Backer¹⁹ ryhmineen osoitti myös, että aktivoitu proteiini-C (drotrecogin alfa activated, jatkossa DAA) parantaa sepsispotilaiden mikroverenkiertoa. Potilailla oli indikaatio DAA:n annolle (Belgiassa: vakava sepsis ja < 48 tuntia kestänyt vähintään kahden elinjärjestelmän häiriö). Puolet potilaista (N=20) sai DAA:ta annoksella 24 µg/kg/h 96 tunnin ajan ja toinen puoli toimi verrokkeina. Verrokeiksi valittiin joukko sepsispotilaita, joilla oli pakollinen verenohennushoito, tuore trauma tai äskettäin tapahtunut kallon sisäinen vuoto/tuumori tai tiedossa oleva GI-vuoto/ulkus. Mikroverenkierto kuvannettiin OPS-menettelmällä seitsemän päivän ajan. Tutkimuksen alussa OPS-menettelmällä kuvattu mikroverenkierron häiriö oli yhtä vaikea molemmissa ryhmissä. Jo neljä tuntia tutkimuksen alusta hoitoryhmässä havaittiin merkittävä paraneminen mikroverenkierrossa: perfusoituneiden hiussuonien osuus kaikista visualisoituvista suonista lisääntyi merkittävästi (64 % [51–80 %] ennen DAA-infuusiota vs. 84 % [71–88 %] 4h DAA-infuusion aloittamisen jälkeen, $p < 0,01$). Verrokkiryhmässä ei vastaavaa

havaittu. DAA:n mikroverenkiertoa parantavalle ominaisuudelle on useita mahdollisia vaikutusmekanismeja liittyen endoteelin, inflammaation ja protromboosin vuorovaikutuksiin. Tämä ja kaikki edeltävät työt oli tehty semikvantitatiivisin menetelmin.

Uusin mikroverenkierron tutkimuksistaan raportoinut ryhmä on yhdysvaltalainen Stephen Trzeciakin ryhmä²⁰, joka osoitti kvantitatiivisin muuttujin, että septicissä shokissa ei-selviytyjien mikroverenkierto on hitaampaa ja verenkierto on heterogeenisemmin jakautunut kuin selviytyjillä. Samalla he osoittivat, että kvantitatiivinen mittaaminen on mahdollista sublinguaalisesti, mikä muissa tutkimusryhmissä on otettava vastaan haasteena tuottaa vertailukelpoista kvantitatiivista tutkimustietoa. Tältä tutkijaryhmältä on tulevaisuudessa odotettavissa tutkimustietoa varhaisen tavoiteohjatun sepsiksen tukihoiton mikroverenkiertovaikutuksista. OPS-leikkeitä tästä tutkimuksesta on nähtävissä osoitteessa: http://www.cooperhealth.org/content/gme_fellowship_shock.htm

Lopuksi

Kirjoista ja julkaisuista ei löydy selitystä heikkojen mikroverenkiertoyksiköiden säilymiselle lajikehityksessä. Perusfysiologiaa ja edellä kuvattuja mikroverenkierron ilmiöitä maalaisjärkeilemällä päädyn ajatukseen niukkuuden jakamisesta vitaalielinten kesken; sympaattisen tonuksen lisääntyminen ja verenkierron sentralisoituminen gastroenteriitin tai taisteluhaavojen aiheuttamassa hypovolemisessä shokissa ei riitä turvaamaan vitaalielinten metabolisia tarpeita. Vitaalielimiä ei myöskään voi ”kytkä päältä” shokin ajaksi ilman kudostuhoa ja kuolemaa. Viimeisenä selviytymiskeinona mikroverenkierron säätelyjärjestelmä jakaa niukkuutta tasaisesti vitaalielimille: vaille hiussuoniverenkiertoa jäävä heikko mikroverenkiertoyksikkö voi säilyä jonkin aikaa hengissä hapen siirtyessä soluille diffuusiolla arteriolitasolta – kunnes lyhykestoinen häiriö korjaantuu tai kertyvät toksiset metaboliitit ja happamuus tuhoavat solut. Tässä asiassa ensimmäiset tulevat viimeisiksi – heikkojen mikroverenkiertoyksiköiden shuntti aktivoituu ensin ja palautuu häiriön parantua viimeisenä. Sepsiksessä tämä primääri selviytymismetodi jää shunttiteorian mukaan päälle, vaikka makroverenkierrossa riittäisikin yltäkyläisesti tarjontaa hapestä ja ravinteista.

MMDS:ää voi epäillä, kun sepsispotilaan lakta-

temia ja/tai kohde-elinhäiriö eivät korjaannu haptentarjontaa ja hemodynamiikkaa hoitamalla. Mikroverenkiertohäiriön varmistaminen vaatisi potilaan tutkimista jollakin validoidulla menetelmällä – tällä hetkellä tutkimusnäyttöä on OPS-kuvantamisesta. Tulevaisuudessa SDF-kuvantaminen voi osoittautua OPS-kuvantamista paremmaksi menetelmäksi. Epäsuorista menetelmistä sublinguaalinen kapnometria saattaa myös olla hyvä monitorointimenetelmä. Toisaalta: sepsispotilaan mikroverenkierron tutkiminen ja hoidon räätälöinti löydösten mukaan on tällä hetkellä vielä kokeellinen hoitomuoto. Emme tiedä, edustaako sublinguaalialueelta kuvannettu mikroverenkierto tutkimushetkellä sydänlihaksessa, munuaisissa tai suolistossa vallitsevaa tilannetta. Emme myöskään tiedä, kuinka kauan mikroverenkierron häiriö on reversiibeli ja rekrytoitavissa (esim. ACh:lla). Tarkoittaako irreversiibeli häiriö mikroverenkierron tromboosia, endoteelisolujen apoptoottista kuolemaa vai mitä? Onko mikroverenkiertoa hoitamalla mahdollista vähentää sepsiskuolleisuutta? Entä se toinen M – kuinka elvyttää mitokondrion ahdinko, jos se onkin samanaikainen, itsenäinen ja mikroverenkierron kohtaloista riippumaton ilmiö?

Huolimatta kaikista kysymysmerkeistä MMDS:n yllä mikroverenkierron monitoroinnista voi tulla osa multimodaalista tehomonitorointia, mikäli jokin tutkimusryhmä kykenee osoittamaan, että mikroverenkierron monitorointi liitettynä mikroverenkiertoa rekrytoiviin hoitoihin parantaa ennustetta. □

Viitteet

- 1 Spronk PE, Kanoore-Edul VS, Ince C. Microcirculatory and Mitochondrial Distress Syndrome (MMDS): A New Look at Sepsis. Kirjassa Functional hemodynamic monitoring (Update in intensive care medicine); Springer-Verlag, Heidelberg 2005
- 2 Ince C, Sinaasappel M. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med* 1999; 27: 1369–1377
- 3 Lush CW, Kviety PR. Microvascular dysfunction in sepsis. *Microcirculation* 2000; 7: 83–101
- 4 Croucher ED. Mitochondrial dysfunction in septic shock and multiple organ dysfunction syndrome. *Mitochondrion* 2004; 4: 729–741
- 5 Fink MP. Bench-to-bedside review: cytopathic hypoxia. *Critical Care* 2002; 6: 491–499
- 6 Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Critical Care* 2005; 9(supply4): S13–S19
- 7 Vincent J-L, DeBacker D. Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. *Critical Care* 2005; 9(supply4): S9–S12
- 8 Magder S et al. Lipopolysaccharide and TNF- α produce very similar changes in gene expression in human endothelial cells. *J Vasc Res* 2006; 43: 447–461
- 9 Lindert J et al. OPS imaging of human microcirculation: a short technical report. *J Vasc Res* 2002; 39: 368–372
- 10 Ince C. Sidestream dark field (SDF) imaging: an improved

- technique to observe sublingual microcirculation. *Critical Care* 2005; 8(supply1): 72
- 11 Mathura KR. Comparison of OPS imaging and conventional capillary microscopy to study human microcirculation. *J Appl Physiol* 2001; 91: 74–78
- 12 Boerma EC et al. Quantifying bedside-derived imaging of microvascular abnormalities in septic patients: a prospective validation study. *Critical Care* 2005; 9: R601–606
- 13 Marik PE. Sublingual capnography: a clinical validation study. *Chest* 2001; 120: 923–927
- 14 Marik PE, Bankov A. Sublingual capnometry versus traditional markers of tissue oxygenation in critically ill patients. *CCM* 2003; 3(3): 818–822
- 15 DeBacker D. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 98–104
- 16 Spronk PE et al. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet* 2002; 360: 1395–1396
- 17 Sakr Y et al. Persistent microvascular alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32 (9): 1825–1831
- 18 DeBacker D et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med* 2006; 34 (2): 403–408
- 19 DeBacker D et al. Effects of drotrecogin alfa activated on microcirculatory alterations in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34 (7): 1918–1924
- 20 Trzeciak S et al. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med* 2007; 49 (1): 88–98

Marko Sallisalmi

Anestesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri

Lasten ja nuorten sairaala

HUS