

VLIV MESODIENCEFALICKÉ MODULACE na kožní mikrocirkulaci

Prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA, A. Krýšová, Interní klinika FN v Motole a UK 2. LF, Praha

Mesodiencefalická modulace je neinvazivní elektrofyziologická metoda, která je založena na stimulaci centrálního nervového systému definovanými elektrickými podněty. Kvalita mikrocirkulace hraje zásadní roli v interakci mezi krevním průtokem a tkáněmi. Akutní i chronické nemoci mohou ovlivnit parametry mikrocirkulace. Cílem práce bylo zhodnocení vlivu mesodiencefalické stimulace na periferní mikrocirkulaci.

Metodika

Klinické hodnocení bylo definováno jako prospektivní, randomizované a placebem kontrolované. Pro klinické hodnocení byl stanoven dle protokolu design cross-over (překřížený), v němž je každý pacient sám sobě kontrolou. Studie proběhla ve dvou periodách, v každé byla polovina pacientů ve fázi aktivní a polovina ve fázi placebové. Vstupní kritéria pro pacienty byla stanovená tak, aby bylo možné předpokládat přítomnou poruchu mikrocirkulace.

Randomizací byli probandí rozděleni na dvě skupiny (A, B). Skupina A podstoupila během první periody 13 procedur v první fázi s aktivní stimulací (13 procedur během deseti po sobě jdoucích dnů, 1. až 3. den dvakrát denně, odstup mezi procedurami 6-18 hod, 4. až 10. den jednou denně s odstupem 18-30 hodin). Ve skupině B bylo v téže periodě aplikováno placebo. S odstupem 30 dnů byla podle stejného protokolu stimulace aplikována inverzně (skupina A měla placebo, u skupiny B byla aplikována aktivní stimulace). Měření mikrocirkulace bylo provedeno vždy za bazálních podmínek a poté po zahřátí kůže. U všech nemocných bylo na začátku a na konci sledování vyšetření klinické, byl odebrán vzorek krve a hodnocena základní bezpečnostní laboratoř.

Pro mesodiencefalickou modulaci byl užit přístroj MDM 2000/1 – sestava, příložená část typ BF, výrobce ZAT. Periferní mikrocirkulace byla hodnocena metodikou založenou na optickém Dopplerově principu (přístroj Periflux PF 5001: Cévní laser – Doppler přístroj, výrobce Perimed, výsledky v bezrozměrných jednotkách PU, hodnocena procentuální změna). Měření perfúze v oblasti mikrocirkulace bylo provedeno vždy v každé fázi po 1., 2., 6., 8., 10., a 13.

proceduře (z toho 1. měření před 1. procedurou, ostatní měření následovala vždy po proceduře). Hodnoceny byly absolutní hodnoty a absolutní a relativní změny perfúze na konci absolvované aplikace proti bazální hodnotě před aplikací, absolutní a relativní změny za bazálních podmínek a po zahřátí. Současně byla měřena kožní teplota a O₂ transkutánně pulzním oxymetrem, který je součástí přístroje Periflux.

Statistické hodnocení pomocí programu SAS (Statistical Analysis Software, verze 9.1, Carry USA). Základní model pro užitý zkřížený (crossover) design je GLM (general linear model) model s efekty fáze, periody, sekvence period a každý pacient má jen jednu sekvenci dle randomizace. Pro parametry mikrocirkulace byla pro statistické hodnocení vynechána všechna data, která se lišila o více než 10 % od průměru daného pacienta. Výsledek statistické významnosti sekvence byl nalezen pro data nativní i očistěná. Do statistického hodnocení účinku metody byla zavzata pouze měření na konci aplikace.

Výsledky

Do klinického hodnocení vstoupilo 25 osob, z nichž jedna absolvovala pouze aktivní fázi, proto byla pro konečné vyhodnocení zpracována data pouze od 24 probandů (12 mužů a 12 žen), průměrného věku.

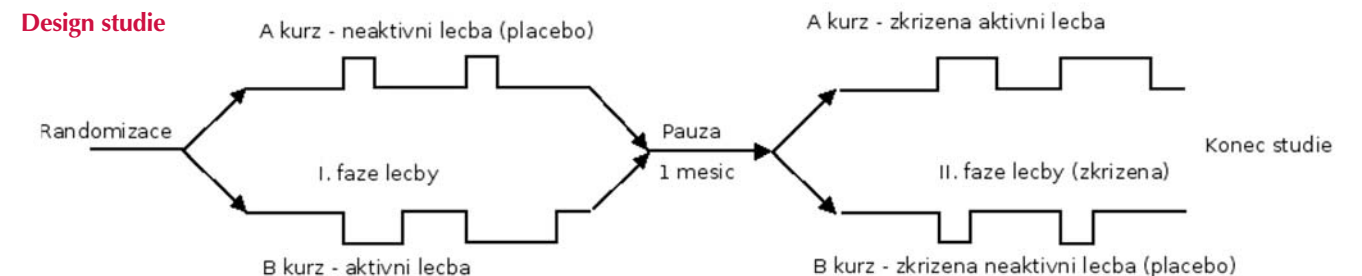
Změny mikrocirkulace v kůži po aplikaci metody nebyly statisticky významné při porovnání aktivní fáze s placebem. Neprokázali jsme ani významné ovlivnění mikrocirkulace během jednotlivé periody. Statisticky významný vliv však měla sekvence na procentuální změny mikrocirkulace za bazálních podmínek a po zahřátí ($p = 0,0045$) a též vliv periody byl statisticky významný ($p = 0,0379$). Ukazuje se, že

pokud byla v první periodě aktivní fáze, byla mikrocirkulace pozitivně ovlivněna hlavně ve druhé periodě s fází placebovou. Pokud bylo v první periodě aplikováno placebo, nedošlo k ovlivnění ve druhé periodě v aktivní fázi. Při hodnocení vlivu posloupnosti fáze tedy bylo prokázáno, že u pacientů s první fází aktivní (perioda 1) je v druhé fázi placebové (perioda 2) procentuální změna parametrů perfúze statisticky významně větší ve srovnání s druhou skupinou, u níž byla posloupnost inverzní. Deskriptivní statistiky ukazují, že vliv periody je dán sekvencí aktivní fáze – placebo. Zjištění by mohlo nasvědčovat tomu, že vliv metody na mikrocirkulaci se objeví až s odstupem měsíce.

Nevelké rozdíly v průměrné bazální kožní teplotě jsou z klinického hlediska minimální a nevýznamné. Nebyla nalezena korelace kožní teploty s parametry mikrocirkulace. Nicméně pro tento parametr se prokázal statisticky významný vliv periody – procentuální změna kožní teploty byla mírně vyšší ve druhé periodě ($p = 0,0016$). Je i statisticky významný rozdíl v kožní teplotě po zahřátí v první a druhé periodě ($p = 0,0008$), avšak tento rozdíl není naprosto klinicky relevantní (v druhé periodě je dle mediánu o 0,07 C nižší). Kožní teplota je i statisticky významně vyšší v sekvenci aktivní – placebo ($p = 0,0120$).

Měření oxymetrie ukazují tendenci k lepším hodnotám v aktivní fázi, nicméně tyto změny nedosahují statistické významnosti. Rozdíly v průměrech oxymetrie jsou v 1. fázi 76,36 v placebo fázi, 83,84 v aktivní fázi, ve 2. fázi 55,79 v placebo fázi, 79,30 v aktivní fázi. Celkový průměr oxymetrie je 64,32 v placebo fázi, 81,55 v aktivní fázi. Jak ukazují směrodatné odchylky, je variabilita výsledků vysoká (celkově $64,32 \pm 103,25$ v placebo fázi, $81,55 \pm$

Design studie



109,12 v aktivní fázi). Rozdíly v oxymetrii jsou i v mediánech celkově 35,39 v placebo fázi, 53,02 v aktivní fázi. Prokázat statistickou významnost rozdílů, pokud existují v populaci, by bylo možné prokázat studii s větším rozsahem pacientů či užšími vstupními kritérii.

Glykémie se neměnila statisticky významně, změnil se pouze glykovaný hemoglobin – během aktivní fáze jeho absolutní hodnota klesala a během placebo se naopak zvyšovala. Rozdíl vyjádřený v absolutní diferenci byl vzestup v placebové fázi průměrně o 0,29 % (medián 0,2) a pokles v aktivní fázi o průměrných -0,36 (medián 0,4). Liší se i počáteční hodnoty glykovaného hemoglobinu v 1. periodě – v aktivní fázi byl v průměru 7,16 (medián 7,10), v placebo fázi 6,45 (medián 6,00). Hodnoty glykovaného hemoglobinu se na konci 1. periody srovnaly. Tento trend pokračoval a na začátku 2. periody ti, co byli předtím v placebo fázi, mají na počátku 2. periody (kde jsou v aktivní fázi) glykovaný hemoglobin 7,46 (medián 7,00) – což je nárůst v mediánu o 1,00 a v průměru o 1,01. Naopak ti, co byli předtím v aktivní fázi, mají na počátku 2. periody (kde jsou v aktivní fázi) glykovaný hemoglobin 6,48 (medián 6,05) – opět pokles dle mediánu o 1,05 a v průměru o 0,68. Po 2. periodě se rozdíly ve finálním vykovaném hemoglobinu opět zmenší. Změny během fáze aplikace placebo nejsou klinicky významné.

Diskuze

Metoda mesodiencefalické modulace patří mezi neinvazivní elektrofyziologická metody, které jsou založeny na stimulaci centrálního nervového systému definovanými elektrickými podněty. Přesný popis signálu není k dispozici, nicméně pro diskuzi můžeme jistě využít analogii s již známými a používanými metodami neuromodulace. Celá řada těchto metod je užívána zejména k odstranění bolesti, ovlivnění tremoru, ve fyziologii a balneologii. V recentní metaanalýze všech blízkých metod (repetitivní tran-

skraniální magnetická stimulace /rTMS/, kraniální elektroterapeutická stimulace /CES/ a transkraniální přímá průběžná stimulace /tDCS/) v Cochranově databázi byly výsledky shledány nejednoznačnými a bylo doporučeno provedení kontrolovaných pokusů k objektivizaci přínosu neromodulačních metod. V této metaanalýze bylo zjištěno, že pouze rTMS jeví přechodný klinický efekt na zmírnění chronické bolesti. Vliv neuromodulačních metod na mikrocirkulaci v kůži však nebyl doposud studován.

Předmětem naší studie nebylo definování kauzálních vztahů, cílem bylo zjištění, zda po aplikaci mesodiencefalické modulace vůbec dojde k ovlivnění perfúze kůže. Kvalita mikrocirkulace je jedním z rozhodujících parametrů správné funkce periferních tkání. Je ovlivněna podmínkami chronických i akutních nemocí. Mikrocirkulace je velmi podrobně studována, přičemž do nedávné doby byla jediným možným vyšetřením biomikroskopie.

Techniky kvantifikující průtok cévami jsou založeny na tzv. Dopplerově efektu, přičemž je využíváno polarizované světlo laseru. Princip metody spočívá v posunu vlnové délky v závislosti na rychlosti pohybujících se částic. Tato metoda je používána pro kvantifikaci průtoku kůži, v experimentu i perioperačně ke kvantifikaci dalších tkání (sliznice zažívacího traktu, omentum atd.). Metoda měří v bezrozměrných jednotkách. Metoda kvantifikuje celkový průtok cévami, resp. rychlost toku krve (krevních elementů). Parametr popisující mikrocirkulaci integrálně je pro tuto práci velmi vhodný, neboť kvantifikuje odezvu mikrocirkulace jako celku. Design studie nebyl postaven k hodnocení případné kauzality změn, které výrobce deklaruje jako účinek metody, nýbrž k posouzení možného vlivu metody na mikrocirkulaci jako celek. I z tohoto důvodu nejsou překážkou limitace užití metody hodnocení mikrocirkulace – nedovede postihnout parciální heterogenitu krevního průtoku v kapilárách, která je hodnocena v experimentu a má zřejmě význam

pro hodnocení kvality mikrocirkulace u pacientů v kritických stavech.

Statistické hodnocení neprokázalo korelaci mezi parametry kontrolní laboratoře a výsledky měření. Případný vliv hematokritu či počtu jednotlivých krevních elementů byl vyloučen. Podrobná analýza kožní teploty po zahřátí neukázala žádné statisticky ani klinicky významné diference, což je důkazem toho, že podmínky měření mikrocirkulace byly standardizovány.

Pulzní oxymetrie je založen na jednoduché aplikaci Lambert-Beerova zákona, který popisuje útlum světla projíždějící směsí absorbérů. Signály červeného a infračerveného světla, které procházejí přes prokrvené tkáně, jsou používány k odhadu základní arteriální kyslíkové saturace hemoglobinu. Avšak světlo se rozptyluje v tkáni a ovlivňuje výsledek, což vyžaduje přijmout zjednodušení při interpretaci výsledku. Podle většiny klinických zkušeností postačují empirické procesy, které výrobci používají ke kalibraci systému v průběhu jeho finalizace, k dostatečné klinické přesnosti. Stejně tkáňové vlastnosti rozptylu světla umožňují senzory konfigurovat tak, aby byl systém i cíleně použitelný. Výsledky měření ukazují tendenci k lepším hodnotám v aktivní fázi, nicméně tyto změny nedosahují statistické významnosti. Prokázat statistickou významnost rozdílů, pokud v populaci existují, by bylo možné u studie s větším rozsahem pacientů či užšími vstupními kritérii.

Během studie nebyl zachycen žádný nežádoucí účinek metody. V kontrolních laboratorních vyšetřeních byl nalezen statisticky významný posun ALT, který je z klinického hlediska nevýznamný, všechny měřené hodnoty byly v rozmezí normálních hodnot. Dále byla nalezena statisticky významná změna koncentrace fosfátového iontu v séru, kdy během aktivní fáze následující po placebo došlo k mírnému vzestupu, a naopak, ve fázi placebové následující po aktivní fázi došlo k mírnému poklesu. Všechny hodnoty však byly opět v normálním laboratorním ➤

► rozmezí, proto tento náleznepovažujeme za významný.

Ostatní nálezy odchylek v laboratoři mají charakter změn podmíněných posunem u jednoho pacienta, nejsou tedy klinicky významné, u žádného probanda nedošlo během klinického zkoušení k novému posunu parametrů kontrolní laboratoře do oblasti patologických hodnot.

Glykovaný hemoglobin HbA1c je základem parametrem k posouzení dlouhodobé kompenzace diabetu. Jeho magnituda vypovídá (zjednodušeně řečeno, přesněji je možno říci, že HbA1c odpovídá ploše pod kontinuální křivkou glykémie, je to tedy integrál) o průměrné glykémii v době do 3 měsíců před odběrem krve pro stanovení. Intenzita, s níž se přechodná zlepšení kompenzace diabetu či naopak zhoršení kom-

penzace diabetu promítají do absolutní hodnoty glykovaného hemoglobinu, je v první řadě odvozena od doby, která dotýčnou událost dělí od vyšetření HbA1c. Tato skutečnost je velmi důležitá pro interpretaci statisticky významných změn HbA1c, které byly nalezeny v klinické studii. Všichni probandi byli diabetiky. Glykémie se neměnila statisticky významně, změnil se pouze glykovaný hemoglobin – během aktivní fáze jeho absolutní hodnota klesala, během placebo se naopak zvyšovala. Rozdíl vyjádřený v absolutní diferenci byl vzestup v placebové fázi průměrně o 0,29 % (medián 0,2) a pokles v aktivní fázi o průměrných – 0,36 (medián 0,4). Změny během fáze aplikace placebo nejsou klinicky významné, změny během aktivní fáze ale naopak významné jsou, a to velmi. Důvodem je nejen

absolutní rozdíl, ale zejména skutečnost, že hodnoty byly odebrány na začátku a na konci fáze, tj. v rozmezí 10 dnů, změna kompenzace tedy musela být výrazná. O důvodech lze pouze spekulovat. Design studie vysvětlení tohoto pozitivního nálezu nemožňuje.

Závěr

Aplikace mesodiencefalické modula vedla v randomizovaném klinickém sledování s cross-over designem ke statisticky významnému zlepšení procentuálně vyjádřenému změnami parametrů kožní perfúze s odstupem 30 dnů v porovnání s placebem. Během aplikace aktivní metody došlo ke statisticky významnému poklesu glykovaného hemoglobinu.

ZLOMOVOU INOVACI V LÉČBĚ NEJENOM DIABETU

mohou nově využívat také diabetici v Praze

V prostorách diabetologické ambulance prof. MUDr. Milana Kvapila, CSc. MBA v Praze bylo v červnu 2011 otevřeno nové MDM Centrum pro léčbu jedné z nejčastějších komplikací diabetu – diabetické poly-

neuropatie, kterou jen v ČR trpí 300 tisíc obyvatel. Jde o zlomovou technologii v léčbě, jelikož medikace je celosvětově doposud téměř neúčinná. Léčba probíhá na základě metody mesodiencefalické modu-

lace (MDM). Prof. Kvapil provedl v letošním roce další klinické zkoušky, které prokázaly, že použitím MDM lze léčit i komplikace nemocí spojených se špatným prokrvením tkání. (red)



Zleva: prof. Kvapil a prof. Zadák