

Svalová slabost kriticky nemocných a role mitochondriální dysfunkce

Kateřina Jiroutková

Laboratoř bioenergetiky 3.LFUK
KAR IKEM, Praha



VIII. kongres CSIM 12.6.2014

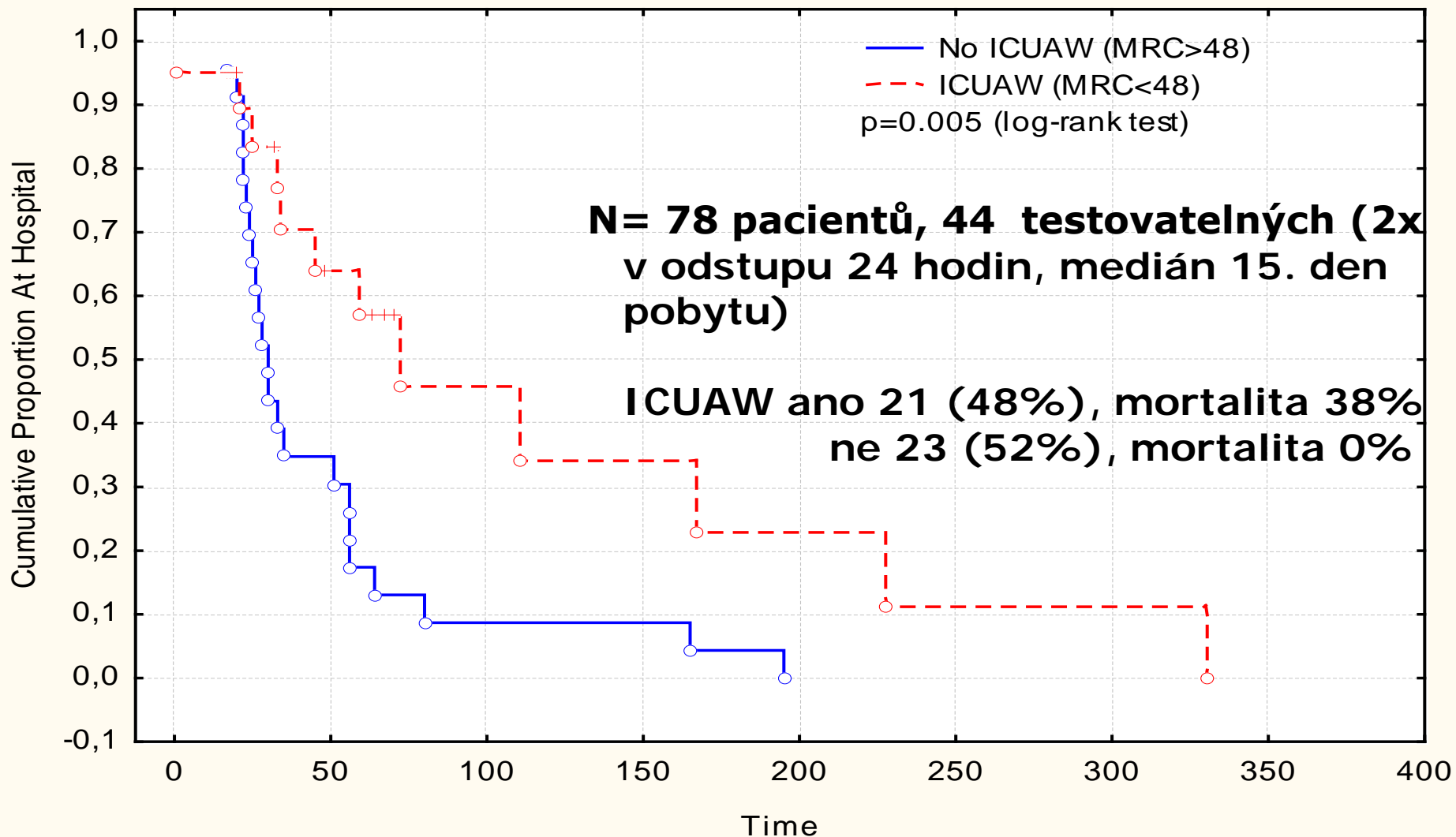
- významně determinuje přežití a QoL
(Herridge, NEJM 2011)
- incidence 25-75% u ventilovaných >7dní
VAP či CRBSI 1-2/1000 patient days



ICUAW – svalová slabost kriticky nemocných

Cumulative Proportion at Hospital (Kaplan-Meier)

○ Complete + Censored (excl. nonsurvivors)



- Periferní nerv
 - Axonopatie
 - Neuromuskulární spojení
- Kosterní sval
 - Sarkopenie (atrofie)
 - Dysfunkce (myopatie)

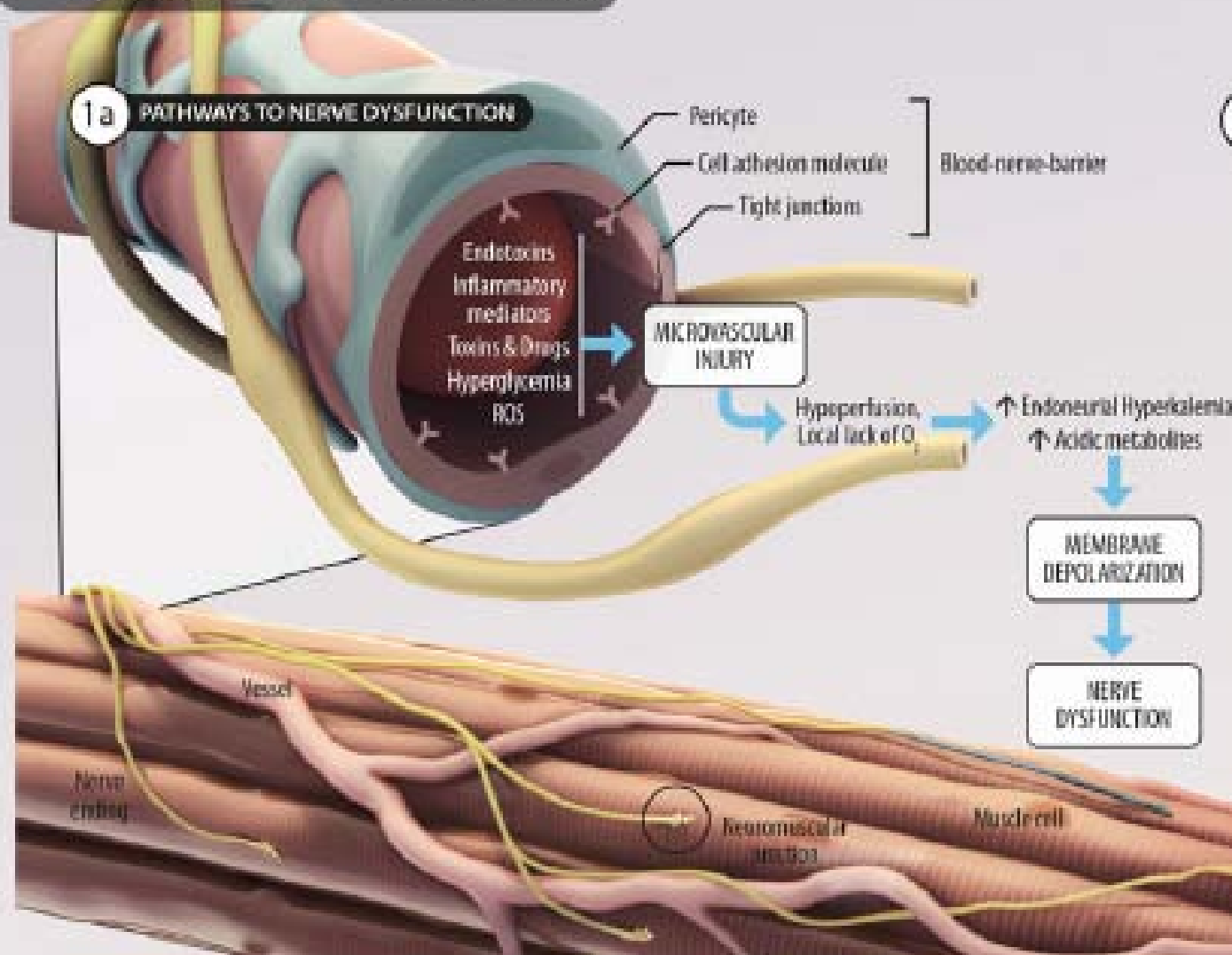


ICUAW – patofyziologie

Batt et al AJRCCM 2013

1 | Critical illness polyneuropathy (CIP)

1a PATHWAYS TO NERVE DYSFUNCTION

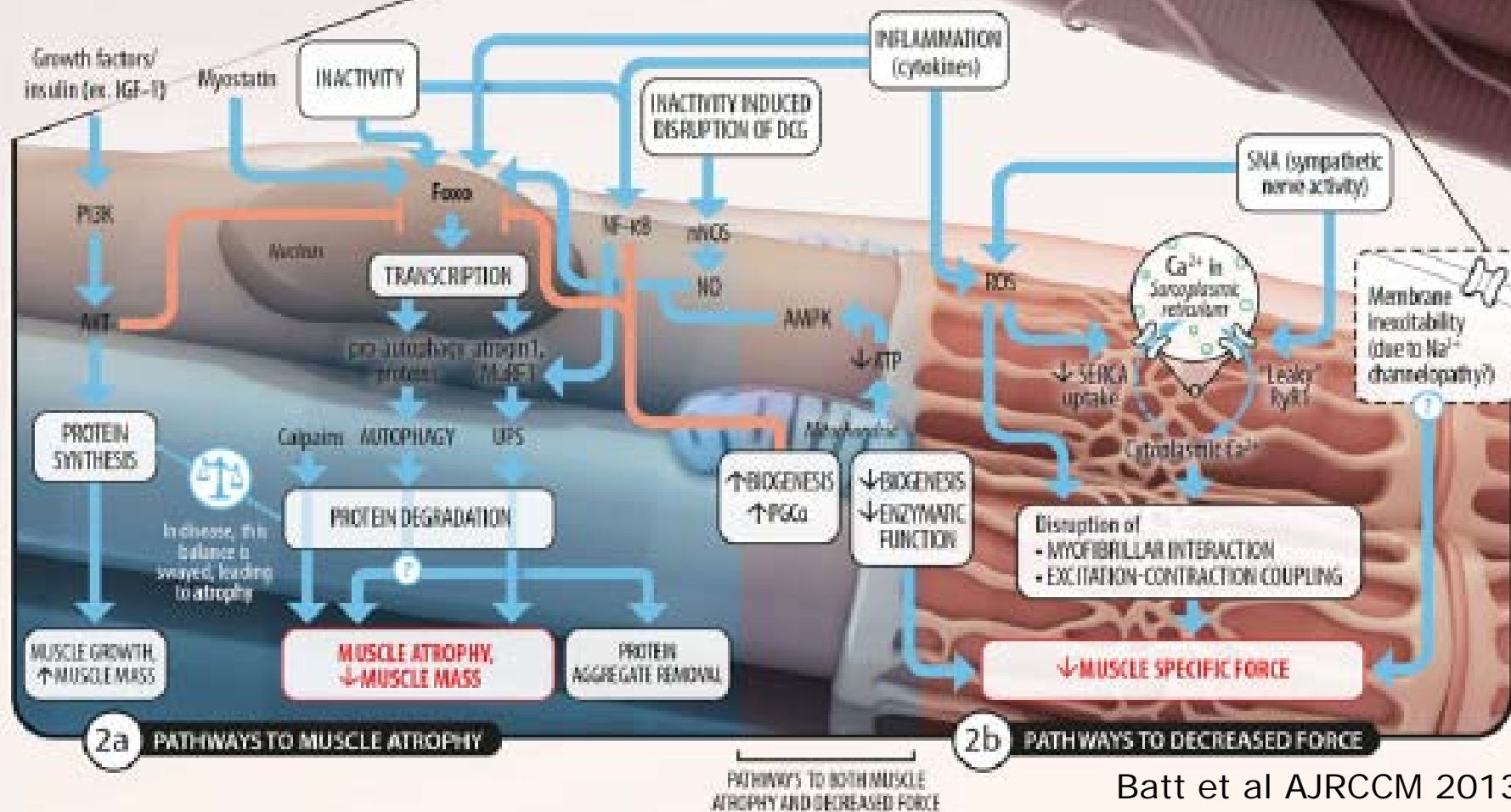


1b PATHWAYS TO DENERVATION



ICUAW – patofyziologie

2 | Critical illness myopathy (CIM)



ICUAW – bioenergetické selhání

Akutní kritické stavy (sepsy)

- Porucha syntézy ATP, defekt komplexu I (Brealey, Lancet 2002)

Kompenzatorní aktivace mitochondriální biogeneze

- Frederiksson PLOS One 2008
- Predikuje přežití u MODS (Carre AJRCCM 2010)



Hypotéza: mitochondriální dysfunkce v kosterním svalu přetrvává do chronické fáze u pacientů s klinicky významnou ICUAW

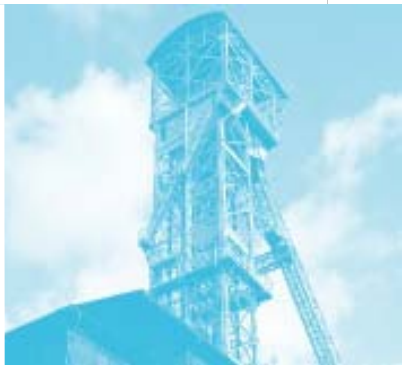


Subjekty studie

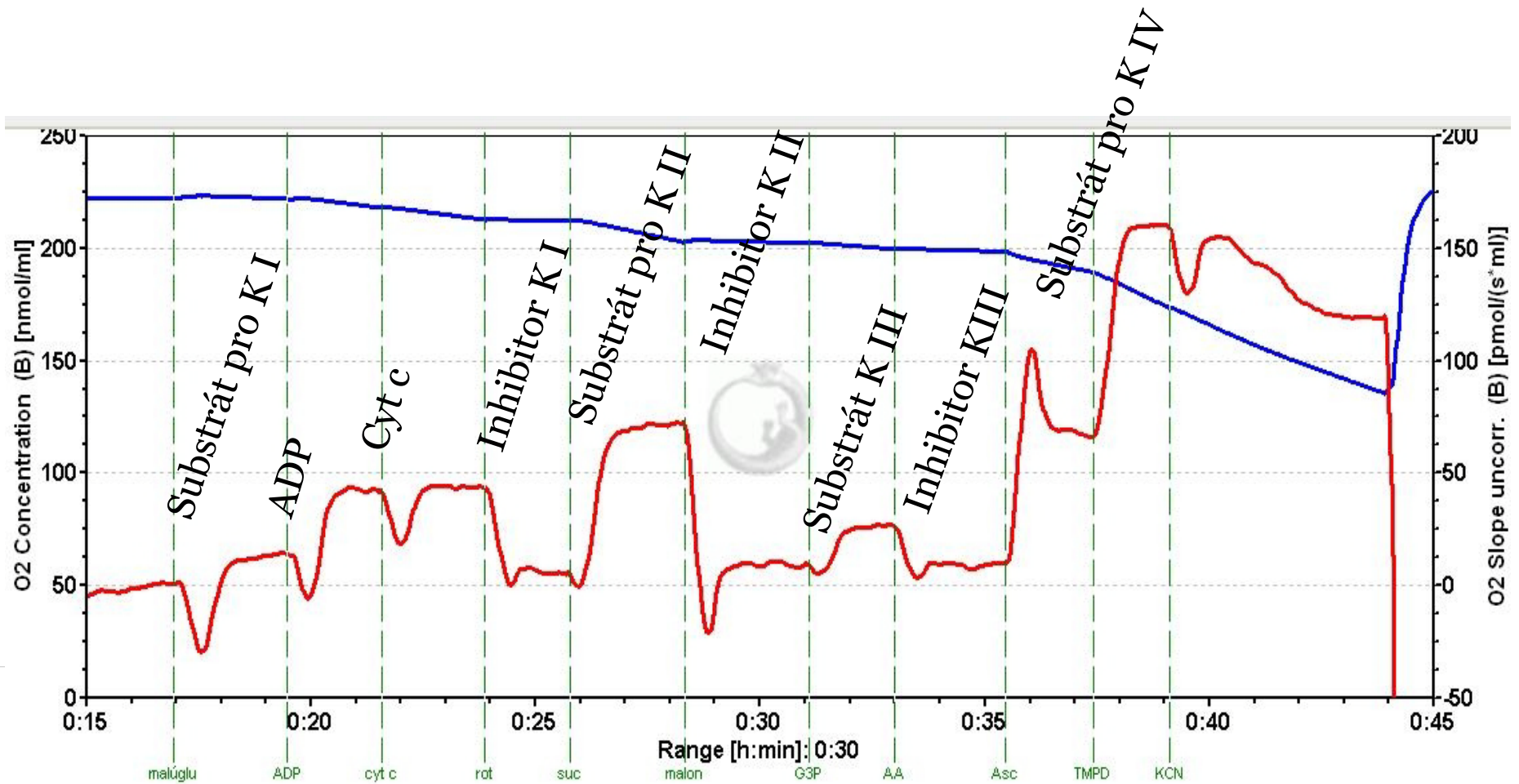
- Pacienti: UPV > 14 dní, těžká svalová slabost (MRC < 24 při obou vyšetření)
- Kontroly: elektivní operace kyčle

Intervence = biopsie z m. vastus lateralis

- Koncentrace komplexů I-V (western blot)
- Aktivita jednotlivých komplexů dýchacího řetězce v nativním homogenátu (oxygrafie)
- Metabolické studie na myotubách (extracelulární flux, Seahorse biosciences)

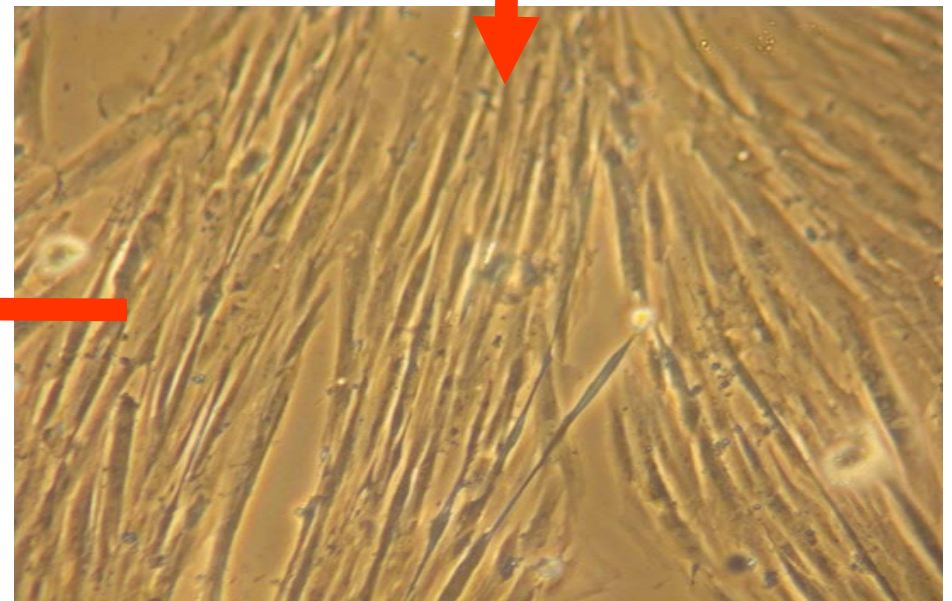
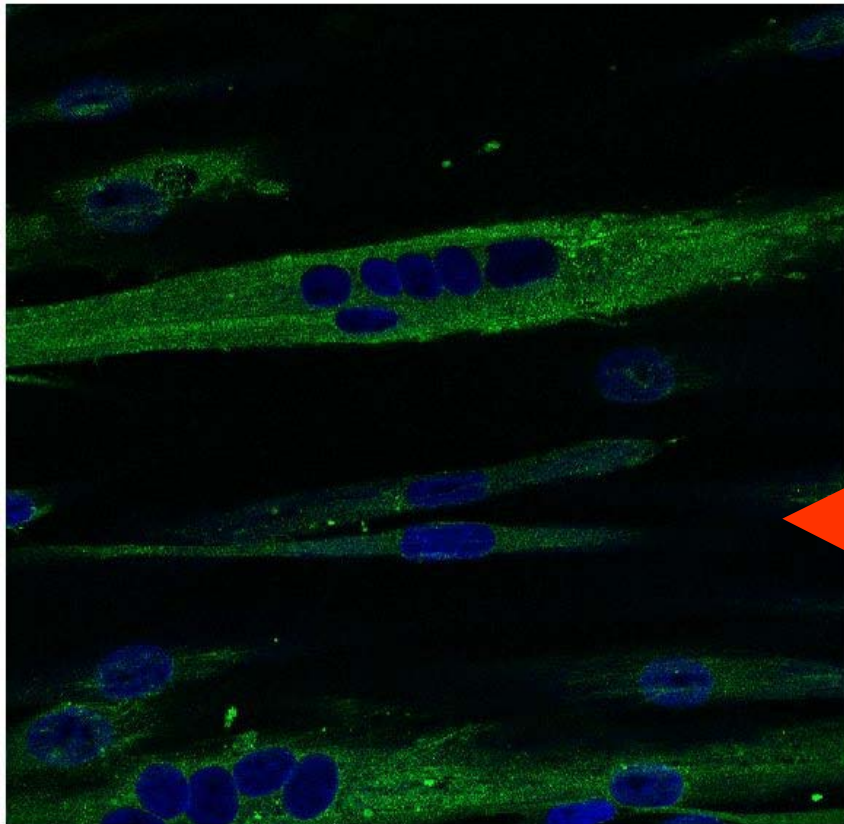
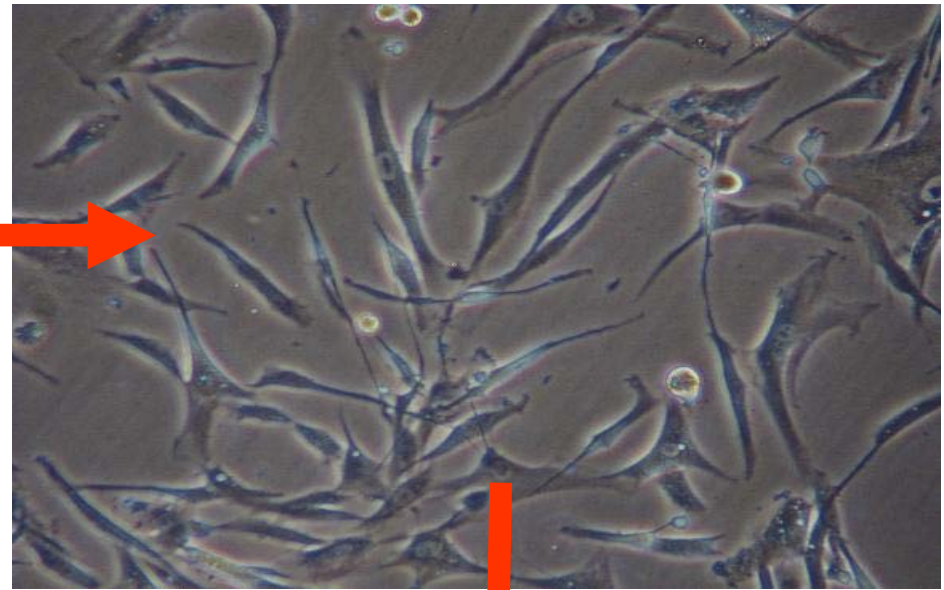
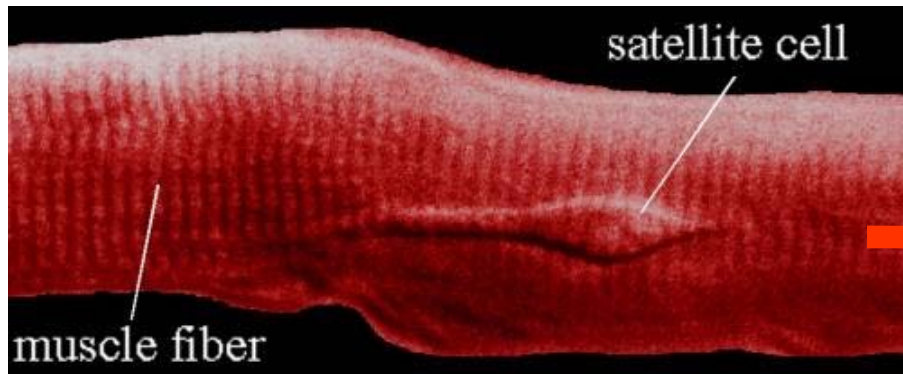


ICUAW – metodika



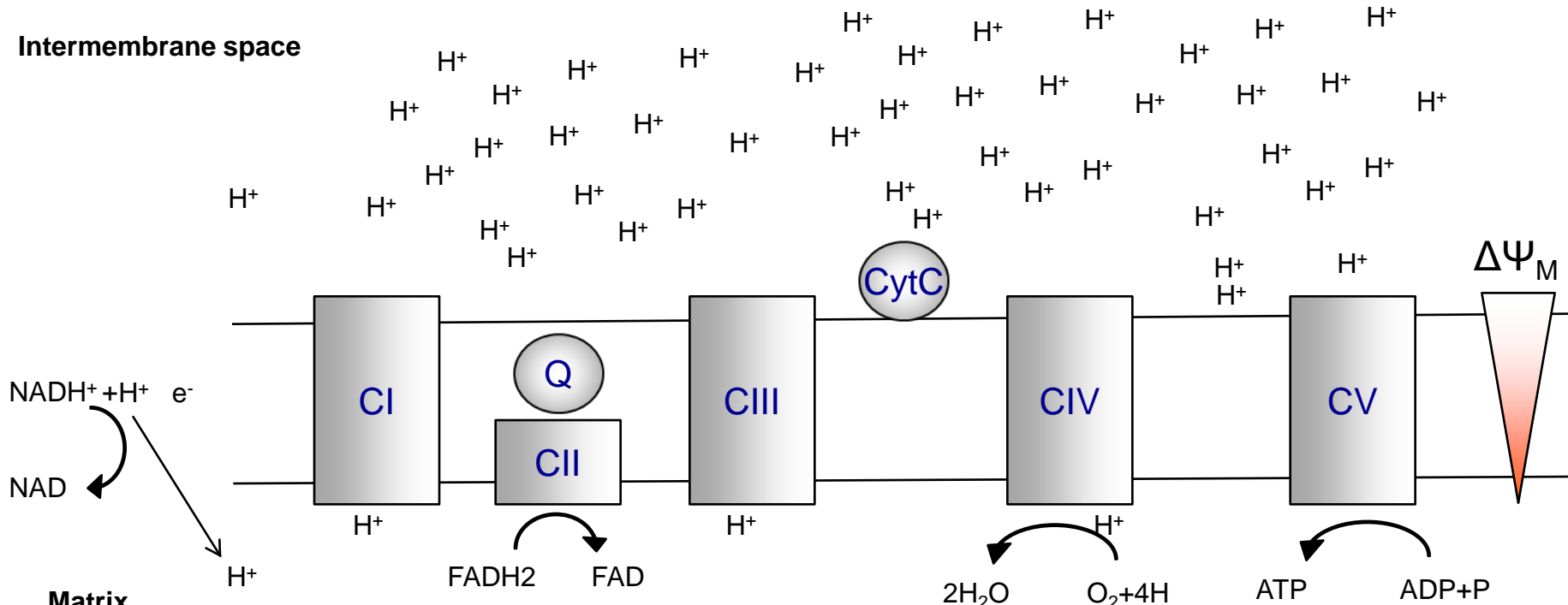
Experiment 19.12. 2013, Homogenát kosterného svalu, Subjekt ICUAW6

ICUAW – metodika

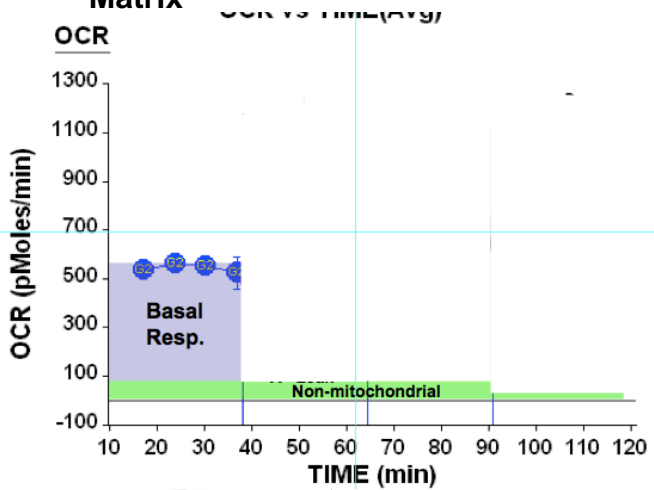


ICUAW – metodika

Intermembrane space



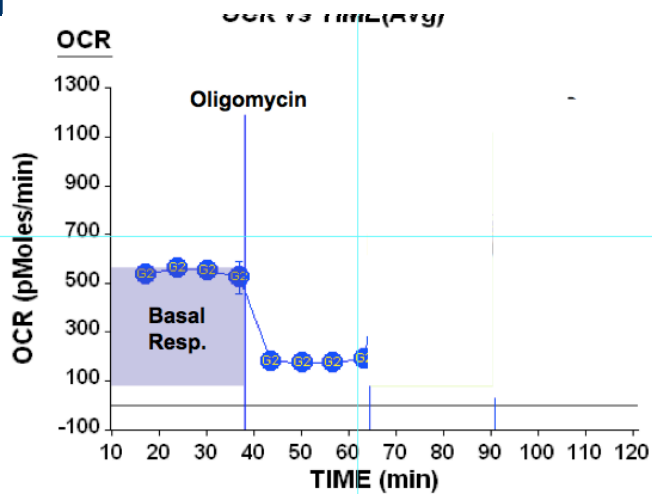
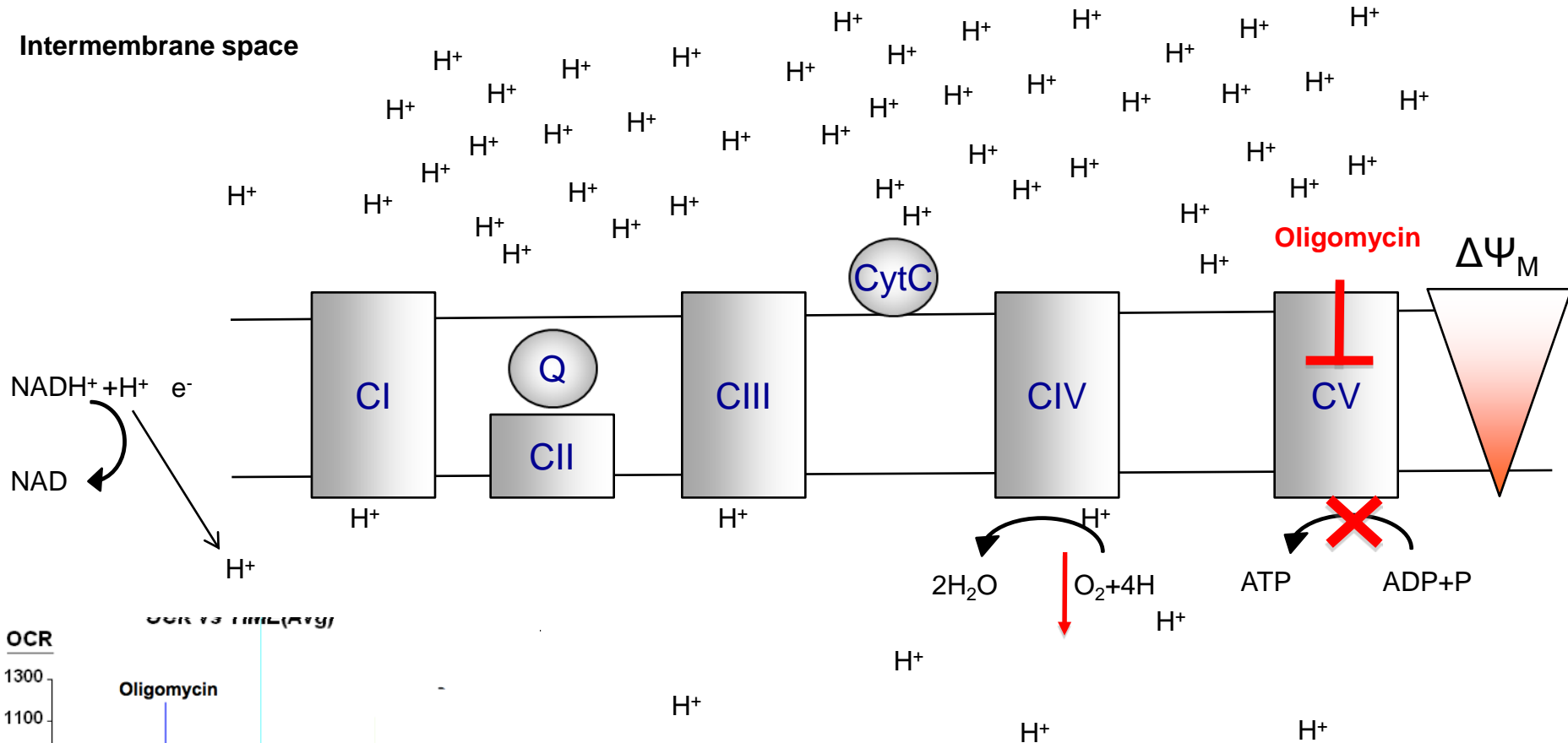
Matrix



$\Delta\Psi_M = \text{Membrane potential}$

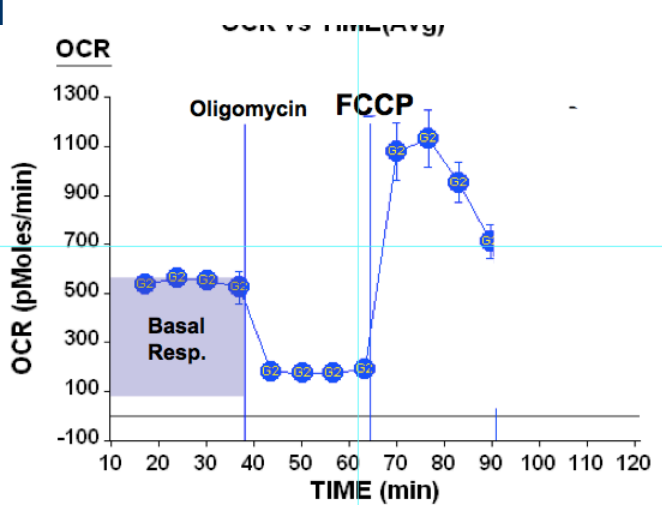
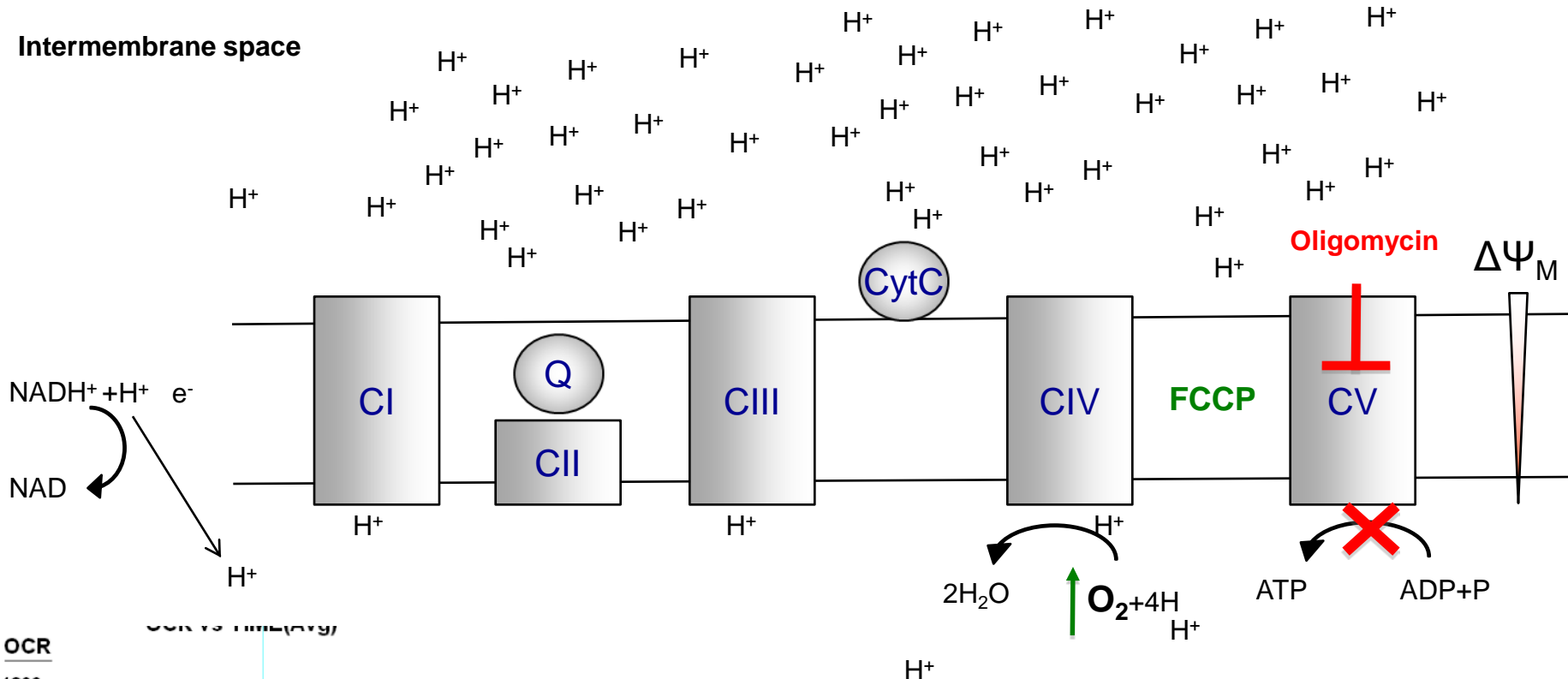
ICUAW - metodika

Intermembrane space



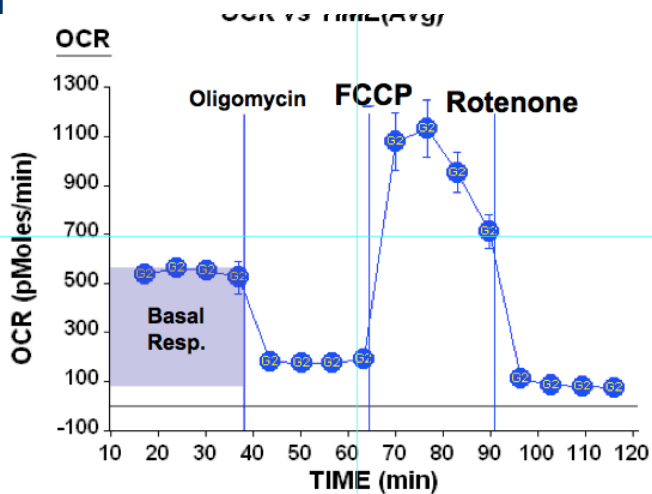
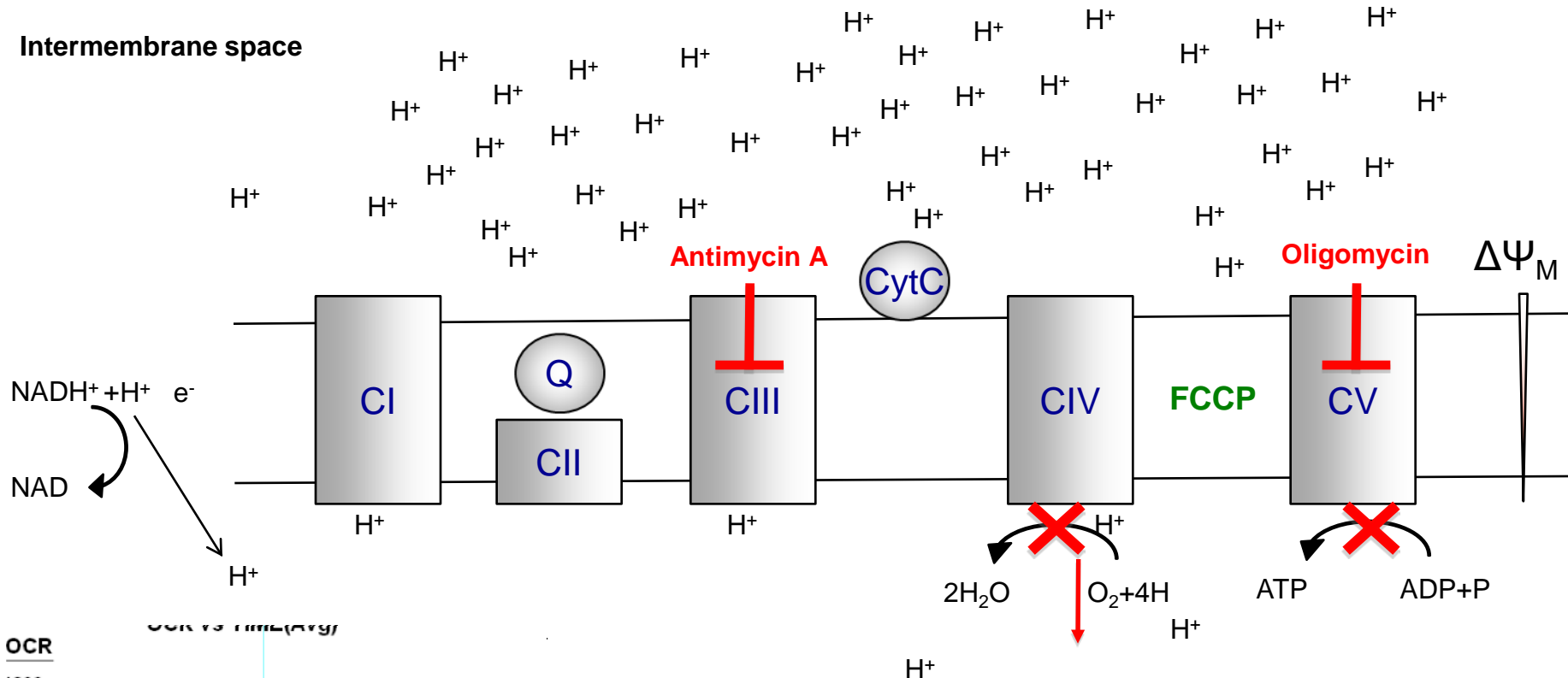
ICUAW - metodika

Intermembrane space

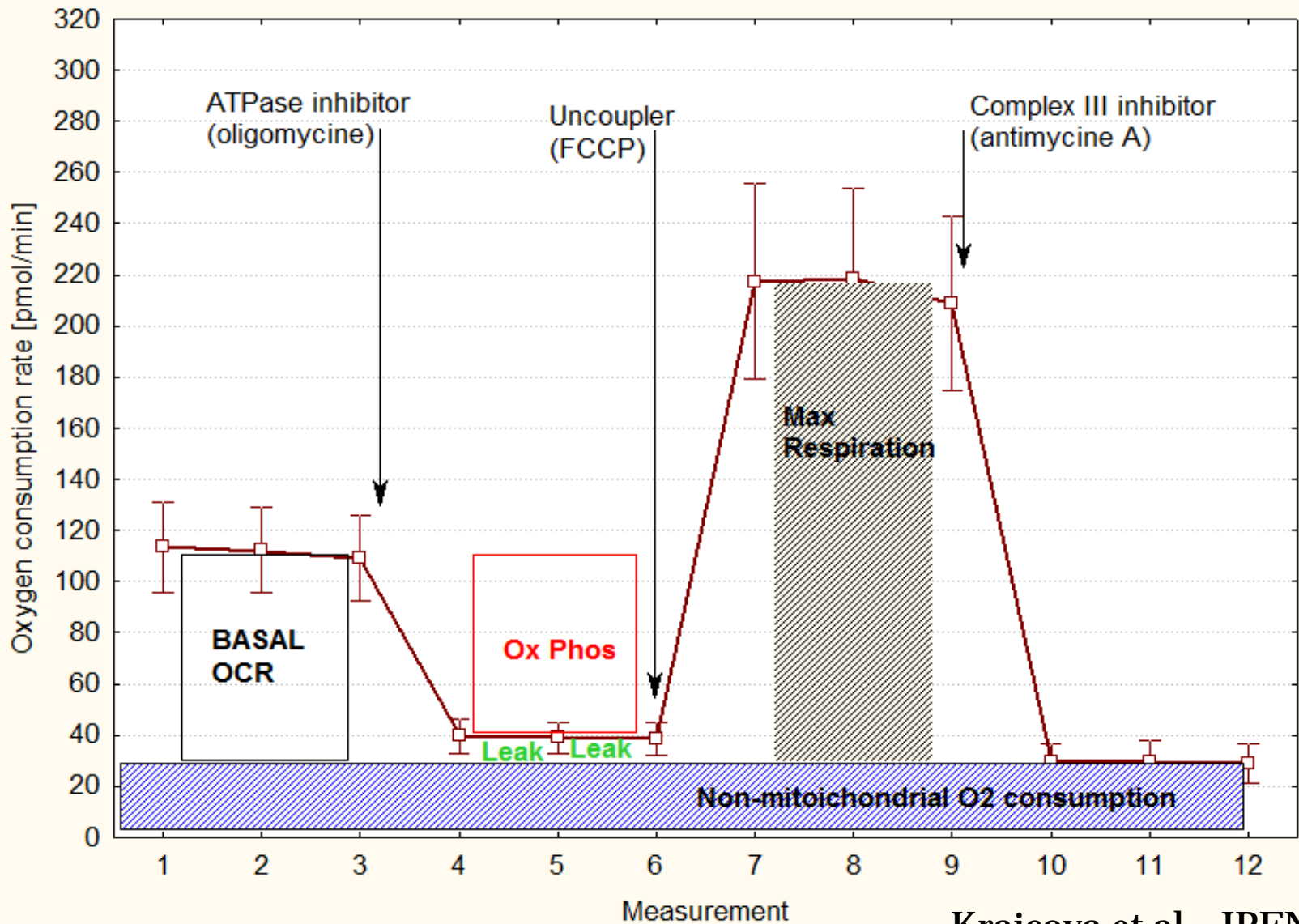


ICUAW - metodika

Intermembrane space



ICUAW – metodika



Normalisace spotřeby O_2

- na celkové množství proteinů
- na aktivitu citratsynthasy
(měřítko obsahu mitochondrií v preparátu)



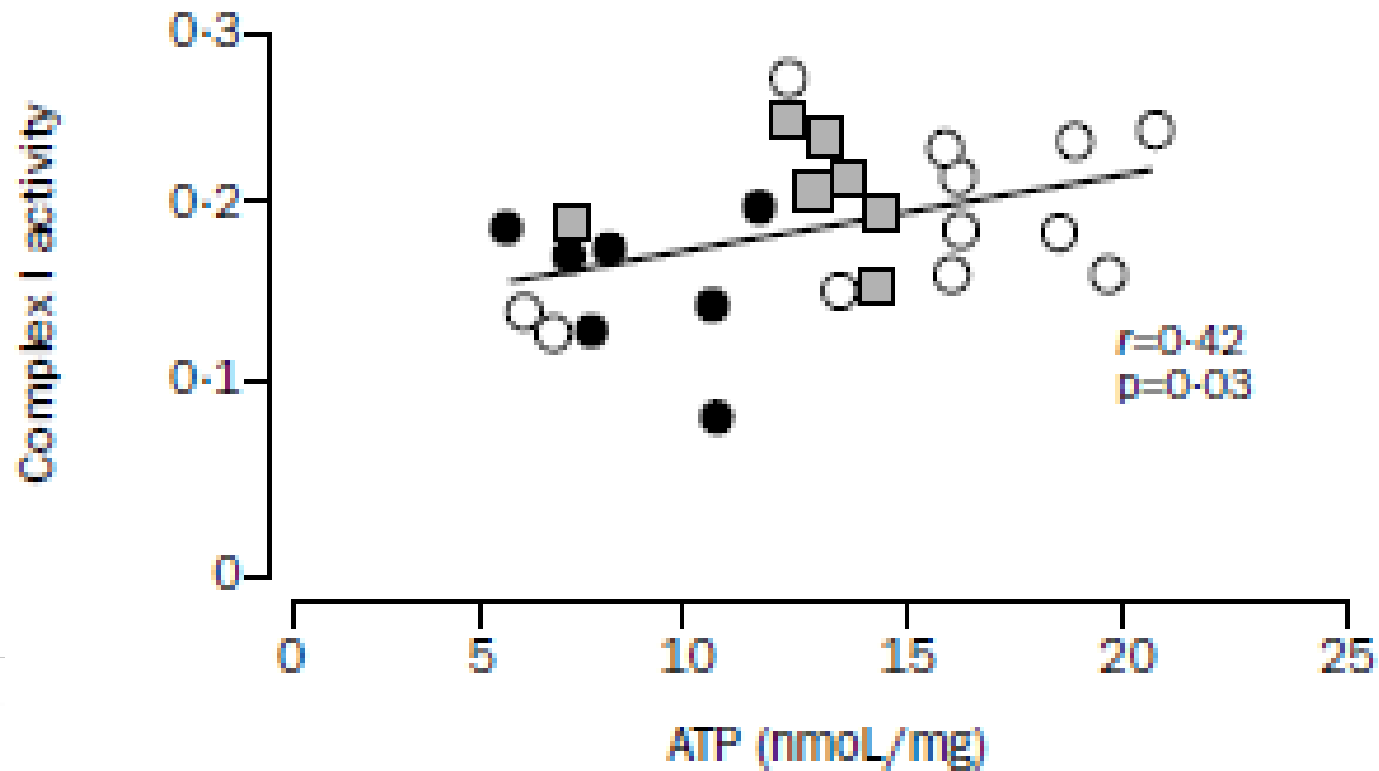
ICUAW – předběžné výsledky

	Aktivita komplexu I	Aktivita komplexu II	Aktivita komplexu III	Aktivita komplexu IV	Leak	Celková kapacita dýchacího řetězce
ICUAW (n=6)	22 (16-23)	23 (20-28)	7 (4-8)	67 (62-93)	7 (5-11)	43 (40-46)
Kontrola (n=5)	21 (20-25)	9 (3-19)	3,4 (1,8-4,4)	59 (42-109)	8 (5-10)	45 (36-73)
P (Mann-Whitney)	0,855	0,045	0,028	0,715	0,806	0,724



Uváděná data jsou průměry hodnot normalizovaných na aktivitu citratsynthasy v pmol/s.nkat.

ICUAW – diskuse



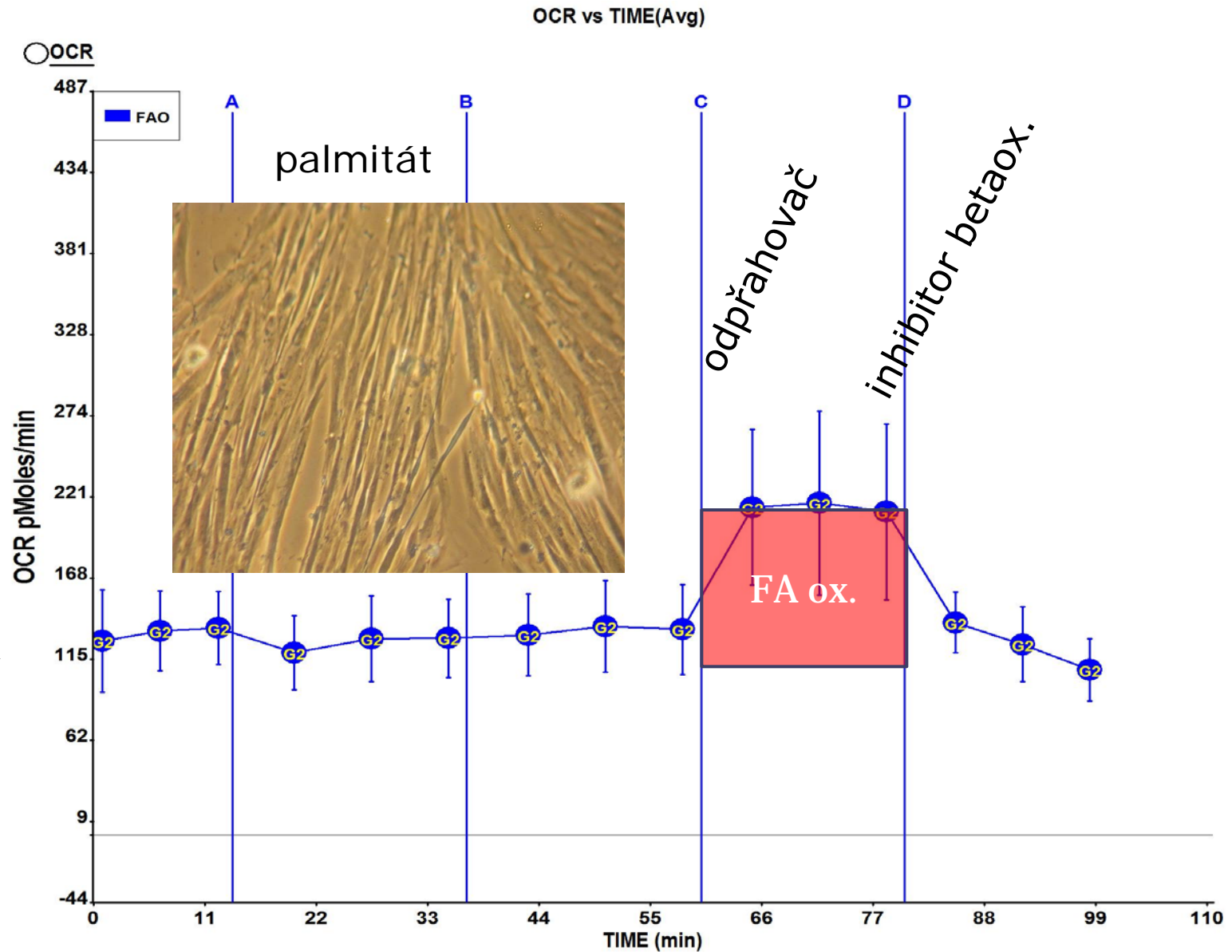
- Septic survivors
- Septic non-survivors
- Controls

Akutní (<24 hod) sepse (Brealey et al. Lancet 2002)

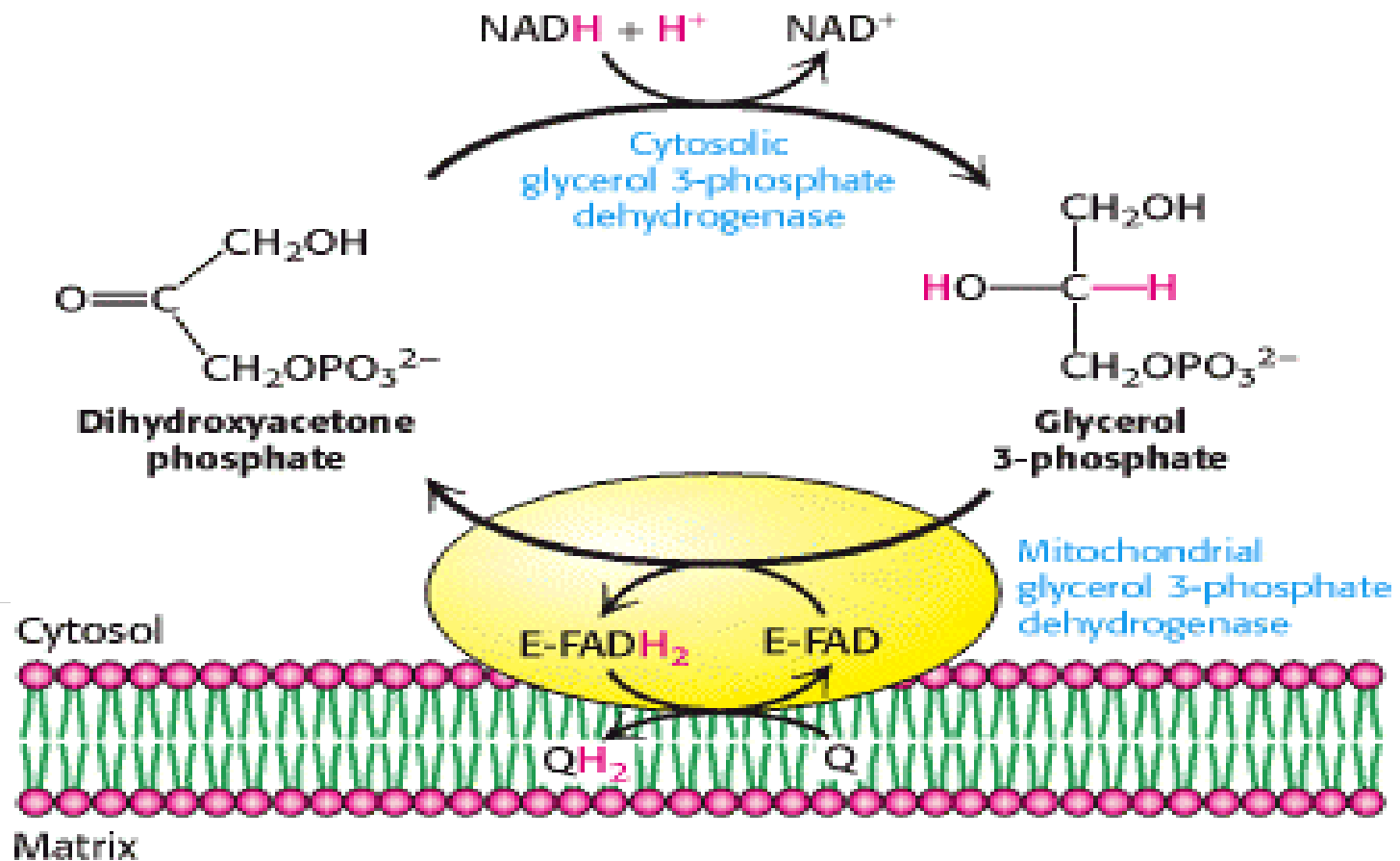
ICUAW – diskuse

- ICUAW = zvýšení kapacity dýchacího řetězce distálně za komplexem I
- Důvod?
 - Přizpůsobení vyšší betaoxidaci při nižší dostupnosti glukózy a glutaminu
 - Sukcinát = IC mediátor systémového zánětu (Tannahill, Nature 2013)
 - U septického potkana sukcinát zabránil vzniku bioenergetického selhání (Protti CCM 2007)

ICUAW – diskuse



ICUAW – diskuse



Budoucnost profylaxe a terapie ICUAW

Současnost

- Kultura časně mobilizace
- Prevence kalorického deficitu
- Specifické substráty/mikronutrienty nefungují

Vize

- Substrátové manipulace
- Individualizovaná terapie anaboliky
- Mitochondriální antioxidanty
- Aktivátory mitochondriální biogeneze

Autoři a poděkování

- F. Duška – školitel
- A. Krajčová, J. Žiak - PGS Laboratoř bioenergetiky 3. LF UK
(J.Patková, M. Elkalaf, J. Trnka)
- V. Džupa, V. Frič – Ortopedická klinika FNKV
- M. Fric - KAR FNKV
- J. Gojda – II. IK FNKV
- V. Fürstová – Odd. molekulární biologie 3. LF UK
- M. Kalous PŘF UK, Z. Drahoš FÚ AVČR