

# Protektce a reparace glycocalyx

**Vladimír Černý**

Klinika anesteziologie, perioperační  
a intenzivní medicíny  
Univerzita J. E. Purkyně  
Masarykova nemocnice  
Ústí nad Labem, IPVZ Praha

Centrum pro výzkum a vývoj  
Fakultní nemocnice Hradec Králové

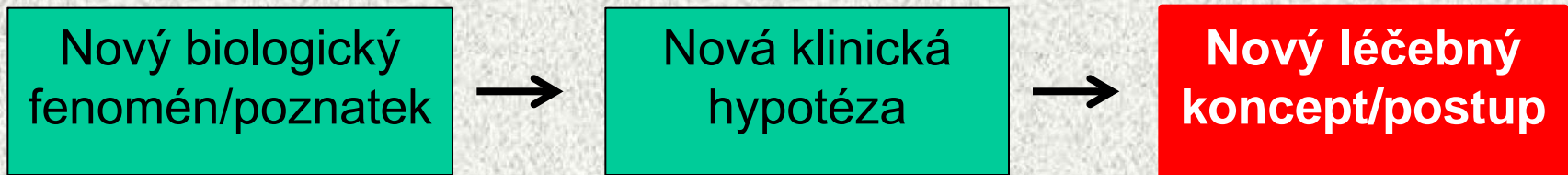
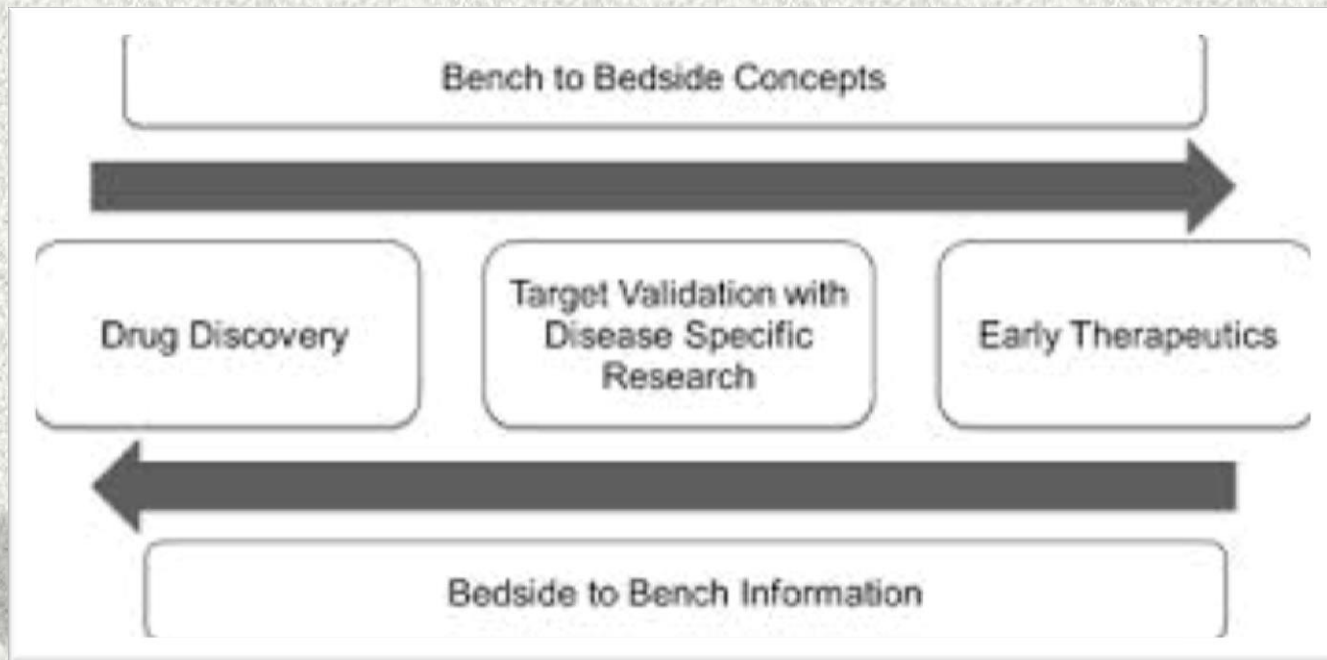
Dept. of Anesthesia, Pain Management  
and Perioperative Medicine  
Dalhousie University, Halifax, Canada

Klinika anesteziologie, resuscitace a  
intenzivní medicíny  
Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové

*prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM*

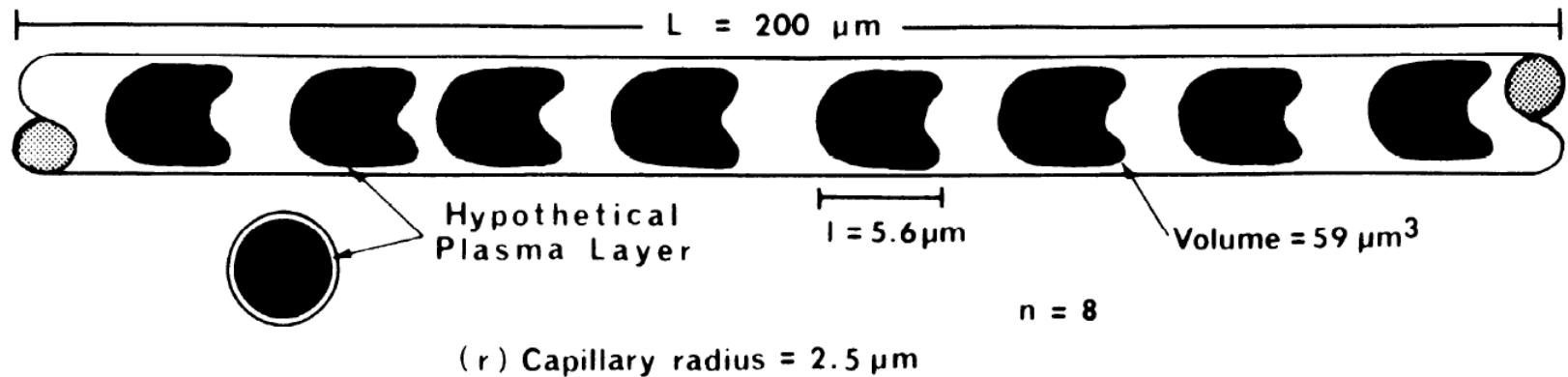
# **Bez konfliktu zájmů ve vztahu k tématu**

**Protekce a reparace glycocalyx**  
*„Bench to bedside ?“*



# Microvascular hematocrit and red cell flow in resting and contracting striated muscle

BRUCE KLITZMAN AND BRIAN R. DULING



KLITZMAN, BRUCE, AND BRIAN R. DULING. *Microvascular hematocrit and red cell flow in resting and contracting striated muscle*. *Am. J. Physiol.* 237(4): H481-H490, 1979 or *Am. J. Physiol.: Heart Circ. Physiol.* 6(4): H481-H490, 1979.—

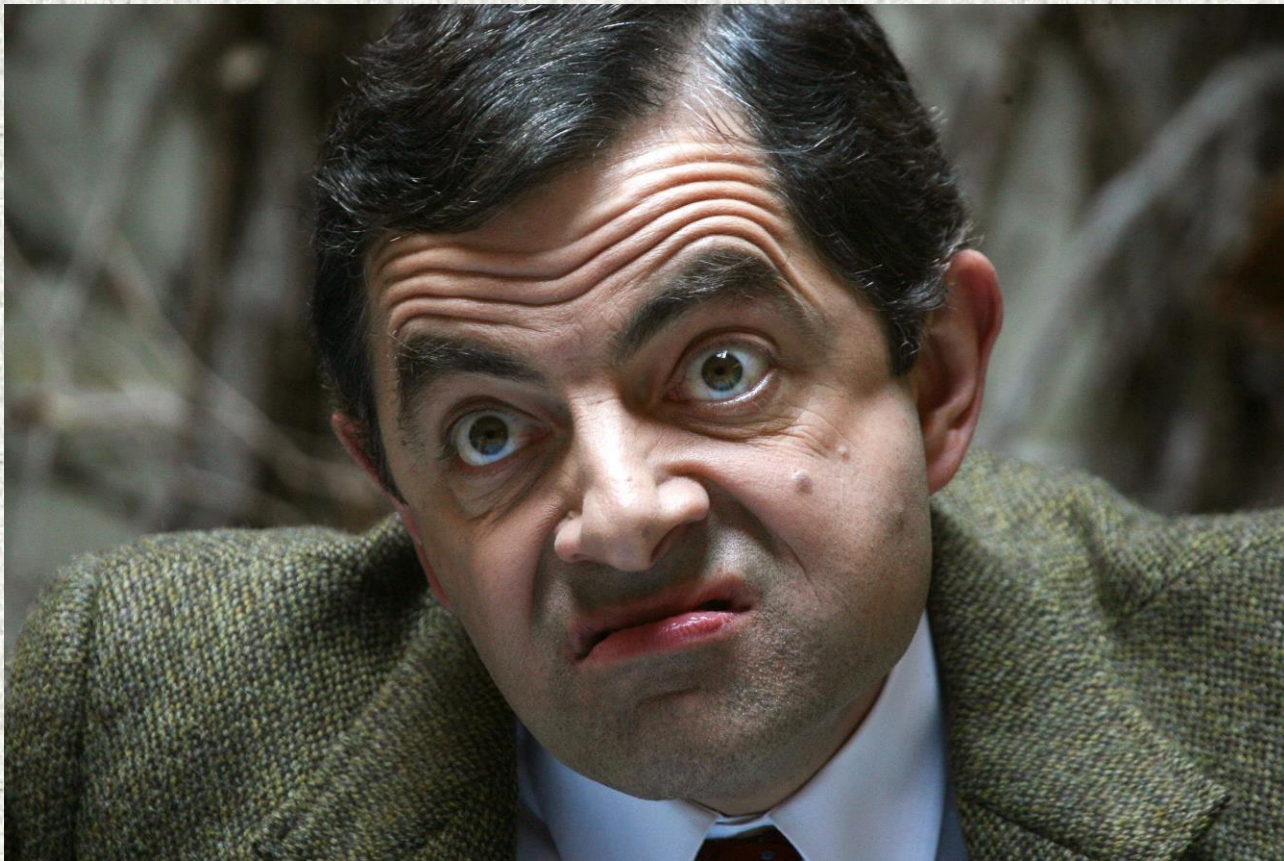
# Cíle přednášky

- Ukázat význam glykokalyx (GCX) v kontextu současné klinické medicíny a aktuálního stavu vědeckého poznání ...
- Naučit se “vnímat” dopad našich běžných intervencí i z pohledu možného ovlivnění GCX
- Diskutovat koncept modulace/prevence poškození GCX jako jeden z možných obecných cílů našich “bedside” postupů v budoucnu ...

## **Ale nejenom to, rovněž ...**

... ukázat GCX jako jednu z fascinujících a dosud plně nepoznaných oblastí vaskulární fyziologie, kde cokoliv s našimi pacienty děláme, má/může mít nejenom okamžitý efekt, ale s maximální pravděpodobností (a v souhře s ostatními mechanismy) může ovlivnit stav orgánových funkcí po zbytek života ...

*... přinesu ale **více otázek než odpovědí** typu “co tedy dělat jinak”*





# Obsah

- 1) GCX – základní údaje
- 2) Poškození GCX – současná evidence
- 3) GCX jako “nový” cíl léčby ?
- 4) GCX – kde je její “místo” v našem klinickém uvažování ?
- 5) Co je základem “*GCX friendly approach*” ?

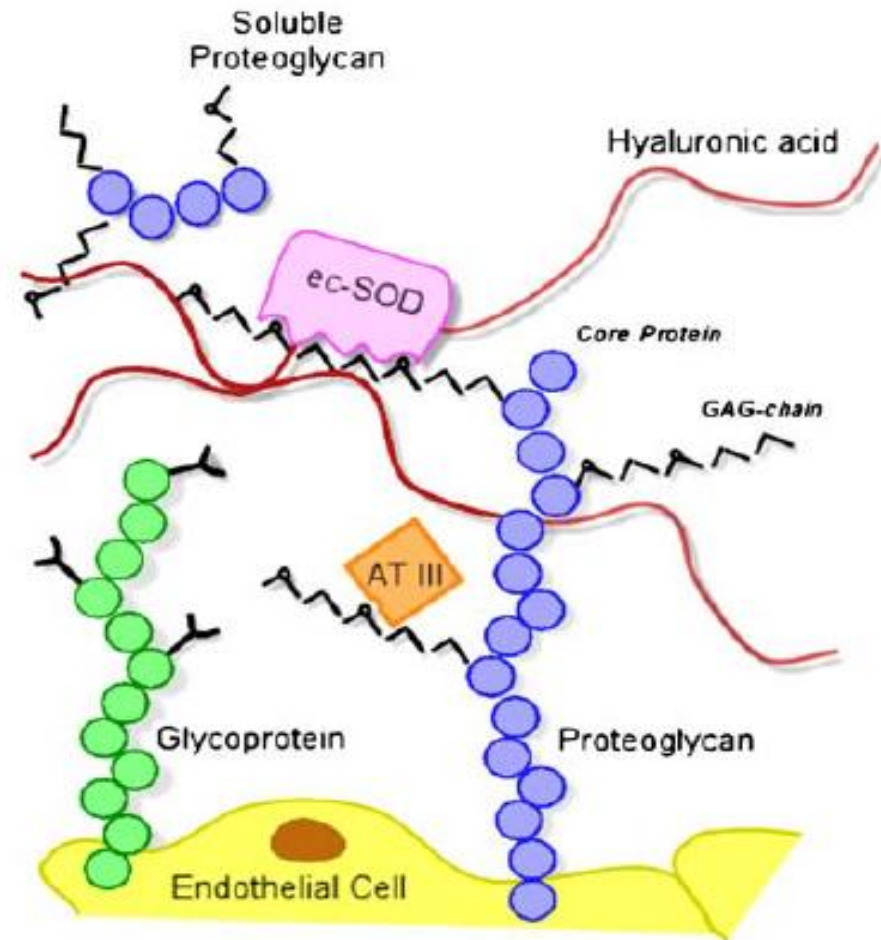
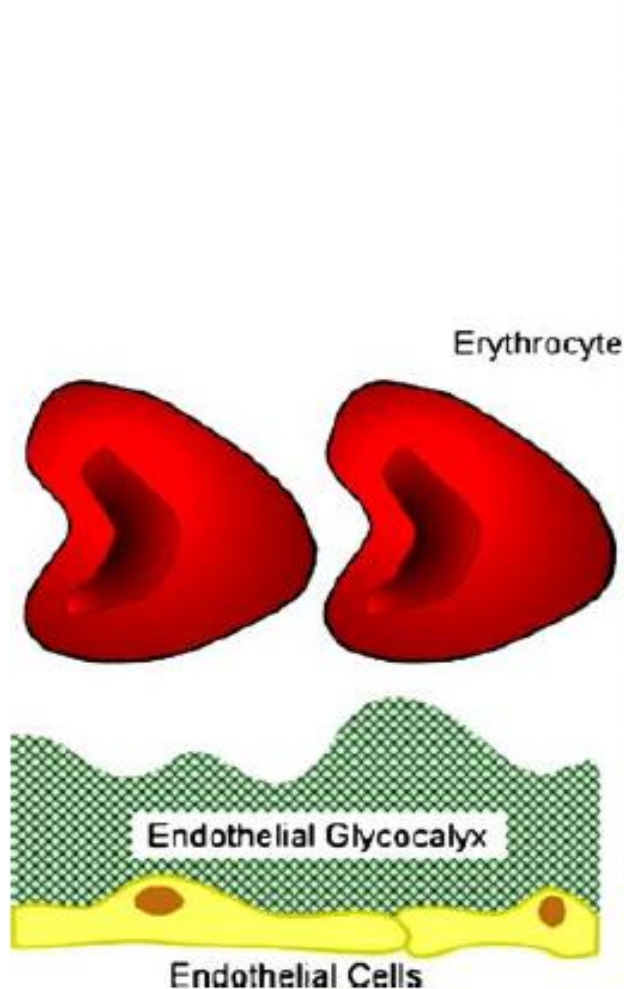
# ***Základní údaje o glykokalyx***

# Co je endoteliální glykokalyx?

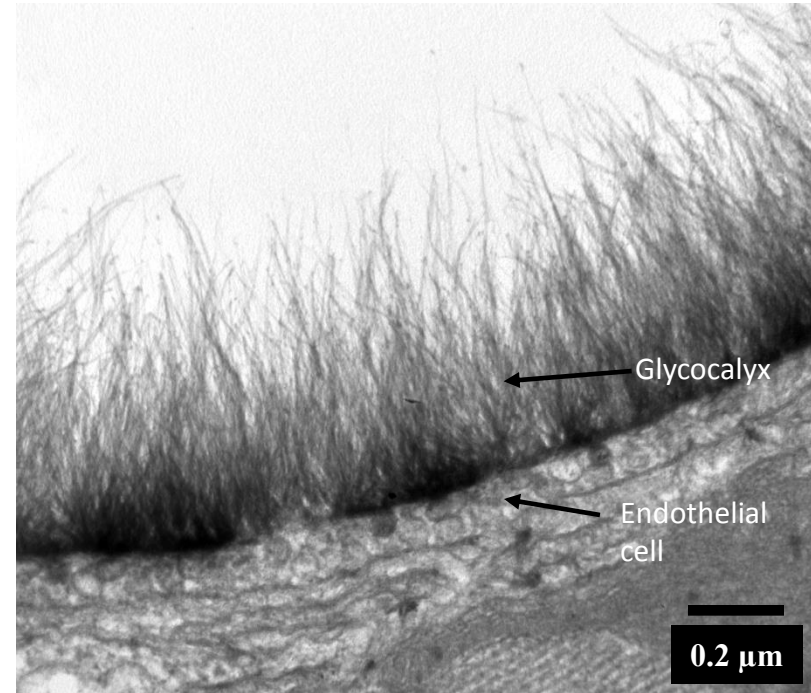
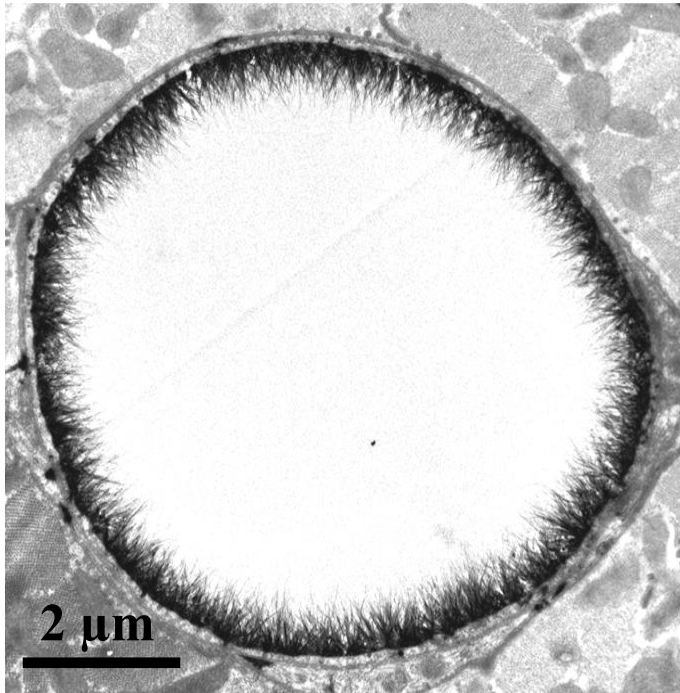
- Negativně nabitá hydrofilní **gelovitá** síť polysacharidů pokrývající vnitřním povrch cév
- Sestává z glykoproteinů, proteoglykanů, glukosoaminoglykanů; obsahuje heparan sulfát a hyaluronan
- K endotelu je ukotvena exprimovanými molekulami
- Je nasycena rozpustnými složkami plasmy (albumin!) → **endoteliální povrchová vrstva**

**Představuje samostatný a objemný intravaskulární kompartment (700-1700 ml → cca 25-50% objemu plasmy)**

# Schema endoteliální glykokalyx a jejich hlavních složek



# Endothelial glycoalyx protects the vessel wall

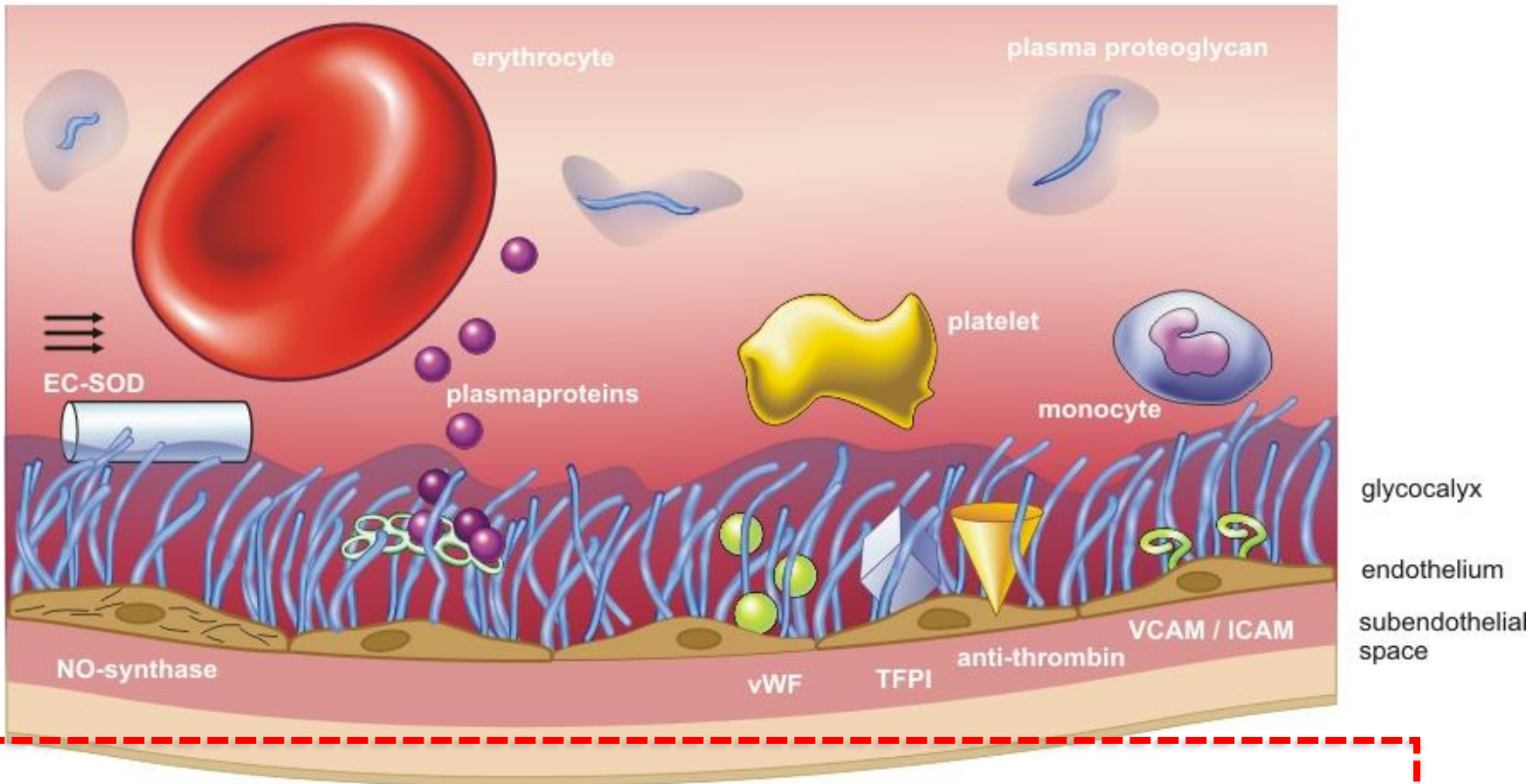


Electron micrograph of myocardial capillary

*van den Berg, Vink & Spaan, Circulation Research 2003, 92: 592-594*

# Healthy GCX and its functions

*glycocalyx under physiological condition*



**endothelial function**

shear induced  
NO-synthesis,  
superoxide dysmuration

**permeability**

'sieving' barrier

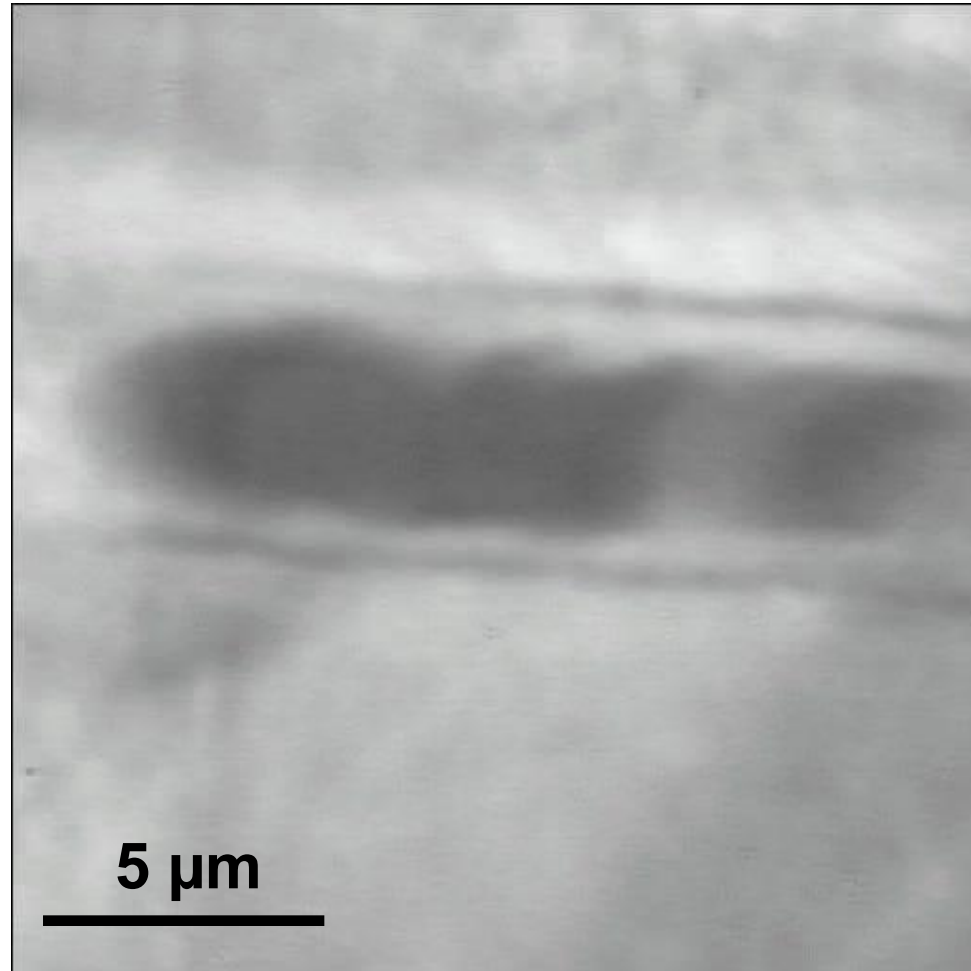
**coagulation**

inhibition of platelet adherence,  
coagulation regulatory factors

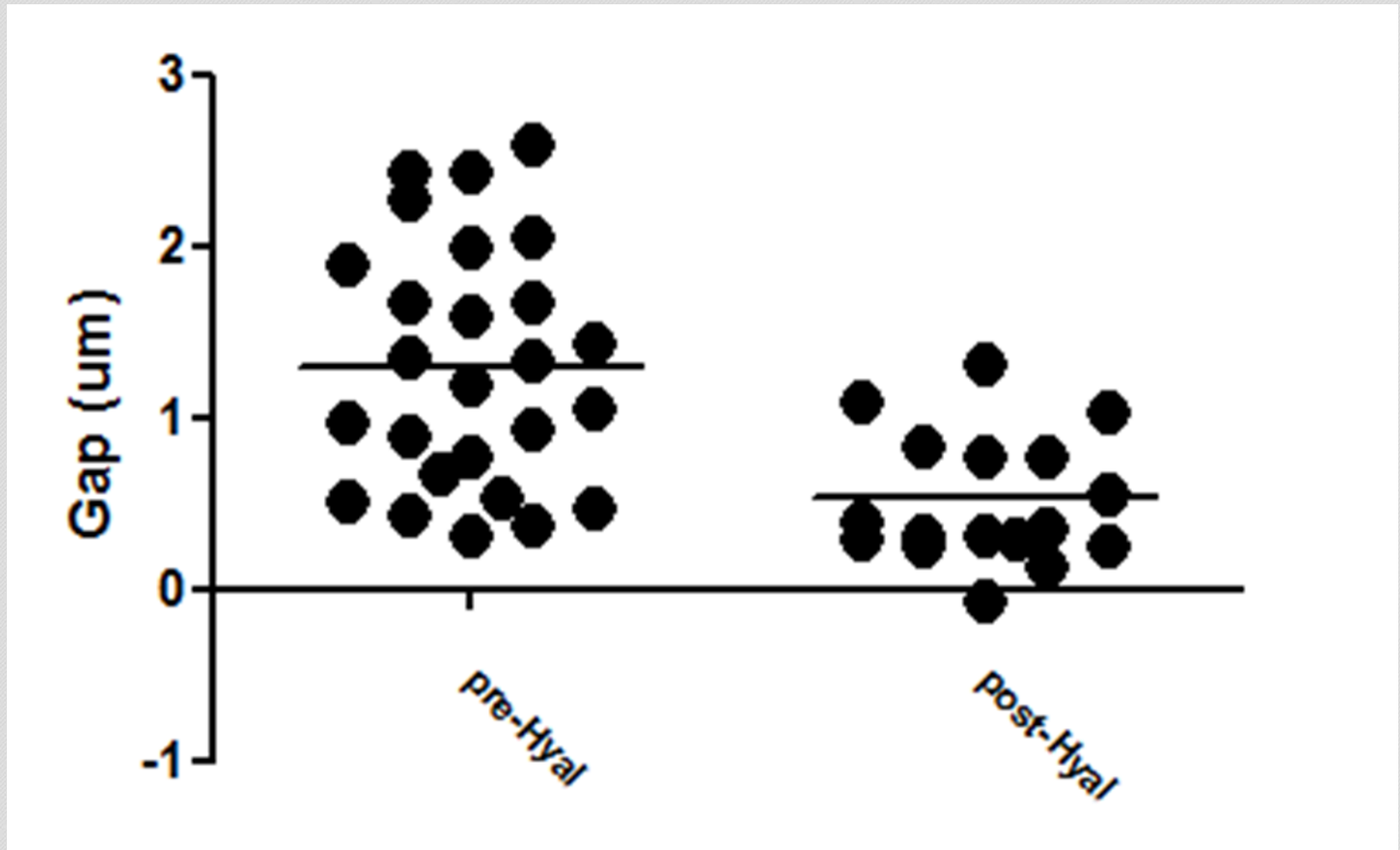
**inflammation**

prevention of  
leukocyte  
adhesion

## Limited interaction of blood with endothelial surface

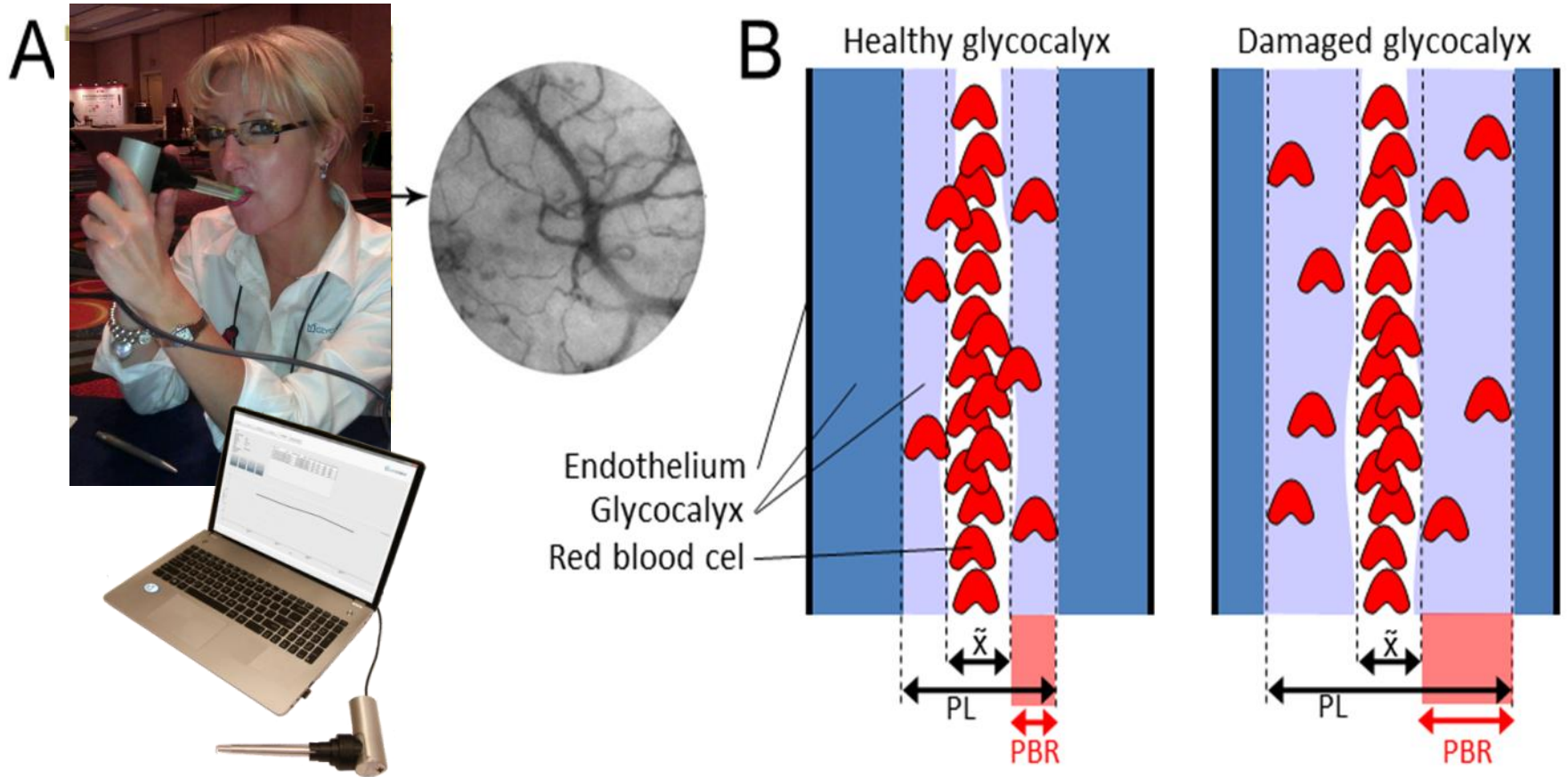


## Distance of RBCs to vessel wall – effect of glyocalyx damage





# Measuring the Glycocalyx



Perfused Boundary Region = PBR

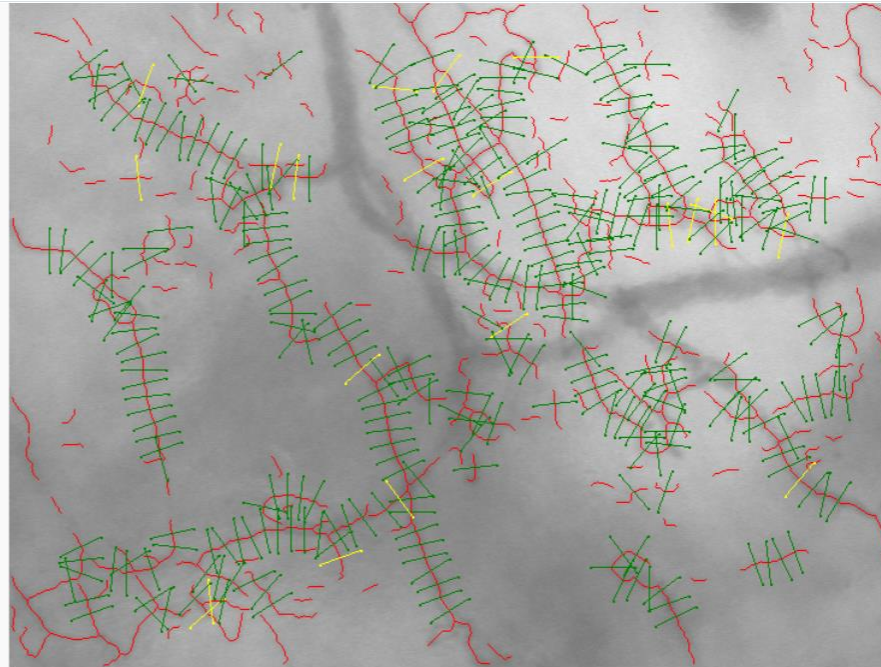
- Study: AV-studie
  - Study: BG\_OGTT
  - Study: cSVD
    - Patient: Balkiers1
    - Patient: Creemers
    - Patient: Dijkstra
    - Patient: Dijkstra2
    - Patient: Dingena
    - Patient: Ellen1
    - Patient: Faut-Christophe
    - Patient: Geijselaers
    - Patient: Gijselaers1
    - Patient: Guy1
    - Patient: Houben1
    - Patient: Kenzo1
    - Patient: Kersemakers
    - Patient: Kleermaeker1
    - Patient: Lahajje1
    - Patient: Luckehof
    - Patient: Maatkamp1
    - Patient: Maessen-Blanckers
    - Patient: Maessen-Bont
    - Patient: Manuela1
    - Patient: Marjolein
    - Patient: Martens1
    - Patient: Natal1
    - Patient: Partouns1
    - ▲ Patient: Staals1
      - ▲ Visit: Visit\_01
        - ▲ Measurement: Baseline measurement
          - Recording: dd8bc94c-8663-e111-8dd9-80ee7310af0e
          - Recording: de8bc94c-8663-e111-8dd9-80ee7310af0e
          - Recording: df8bc94c-8663-e111-8dd9-80ee7310af0e
          - Recording: e08bc94c-8663-e111-8dd9-80ee7310af0e
          - Recording: e18bc94c-8663-e111-8dd9-80ee7310af0e
          - Recording: e28bc94c-8663-e111-8dd9-80ee7310af0e
          - Recording: e38bc94c-8663-e111-8dd9-80ee7310af0e
          - Recording: 26076253-8663-e111-8dd9-80ee7310af0e
          - Recording: 27076253-8663-e111-8dd9-80ee7310af0e
          - Recording: 28076253-8663-e111-8dd9-80ee7310af0e
- ▲ Patient: Vocking
- Study: Glyco\_mri\_cardio
- Study: HOC\_studie
- Study: ICU\_MUMC
- Study: NW\_sport
- Study: ProCart
- Study: Standard study

Recording Information  
Recording time 3/1/2012 11:07:15 AM  
Frame height 574  
Frame width 760  
Number of markerlines 354  
Id e38bc94c-8663-e111-8dd9-80ee7310af0e  
RecordingGroup Id 80ed3ab9-8563-e111-8dd9-80ee7310af0e  
Recording overlays

Write prealigned TIFF

Write full TIFF

Write GlycoCalyx results



Play Pause Stop Previous Next

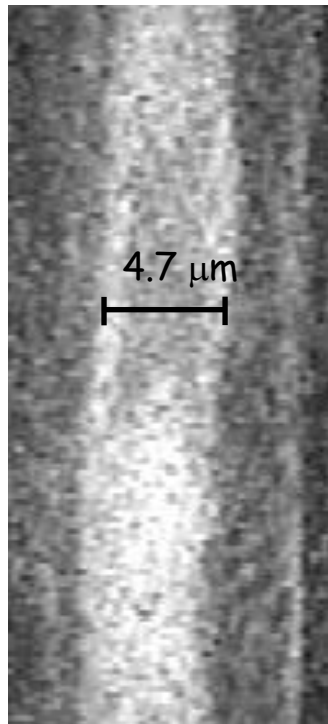


# ***Poškození glykokalyx***

*Jak vypadá, kde a kdy jej lze  
očekávat ?*

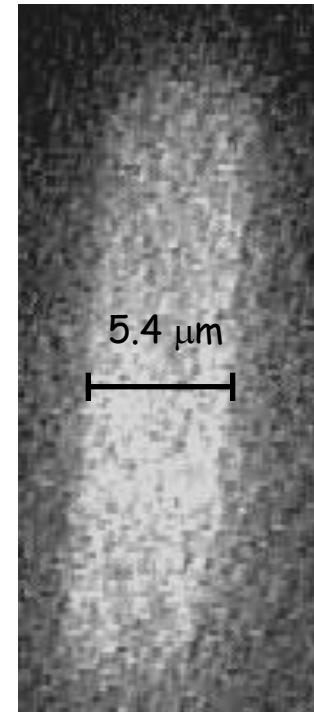
# Light-dye damage of glycocalyx

Intact glycocalyx



Fluorescence

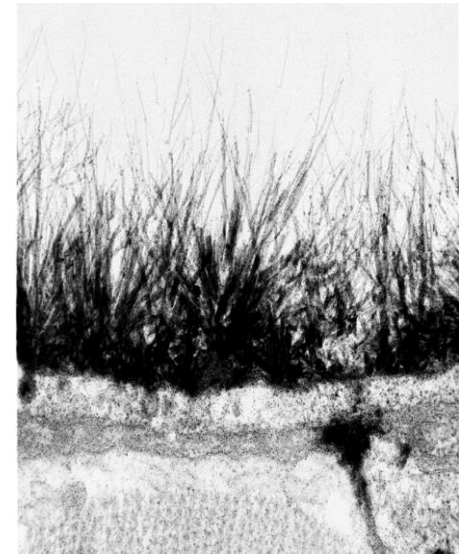
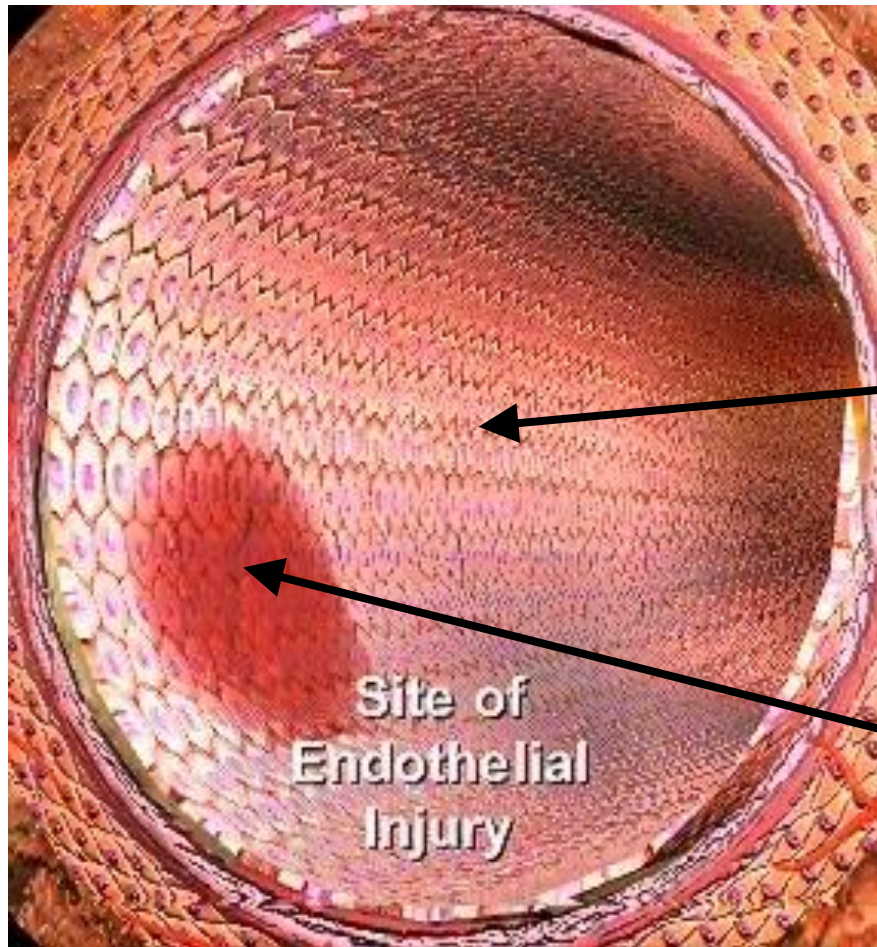
Glycocalyx damaged by oxidative stress



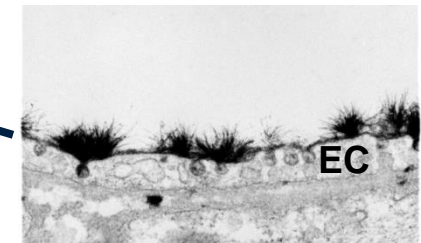
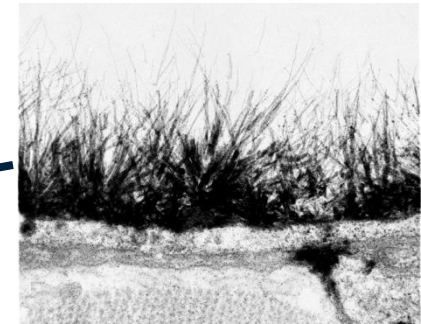
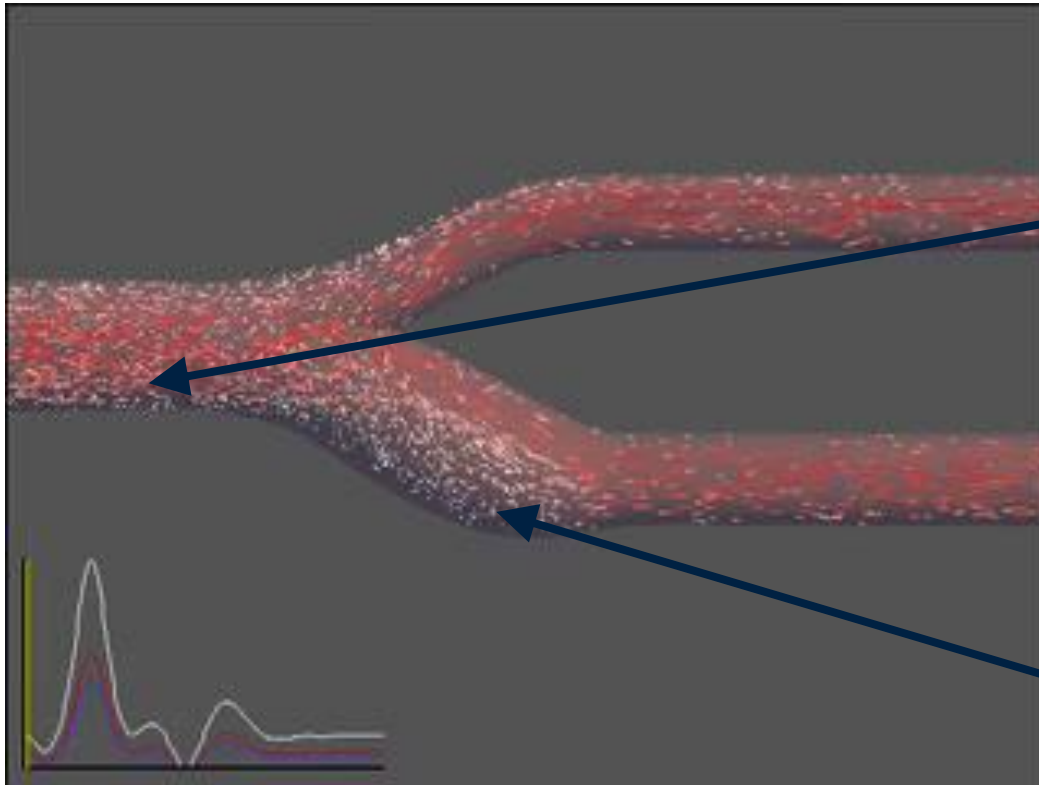
Fluorescence

Vink and Duling, Circulation Research 1996, 79: 581-589

# Atherosclerosis develops at sites with thin glycocalyx



# Sites of 'low or irregular flow' in macrovessels are associated with 'thin' glycocalyx (and atherogenesis etc)



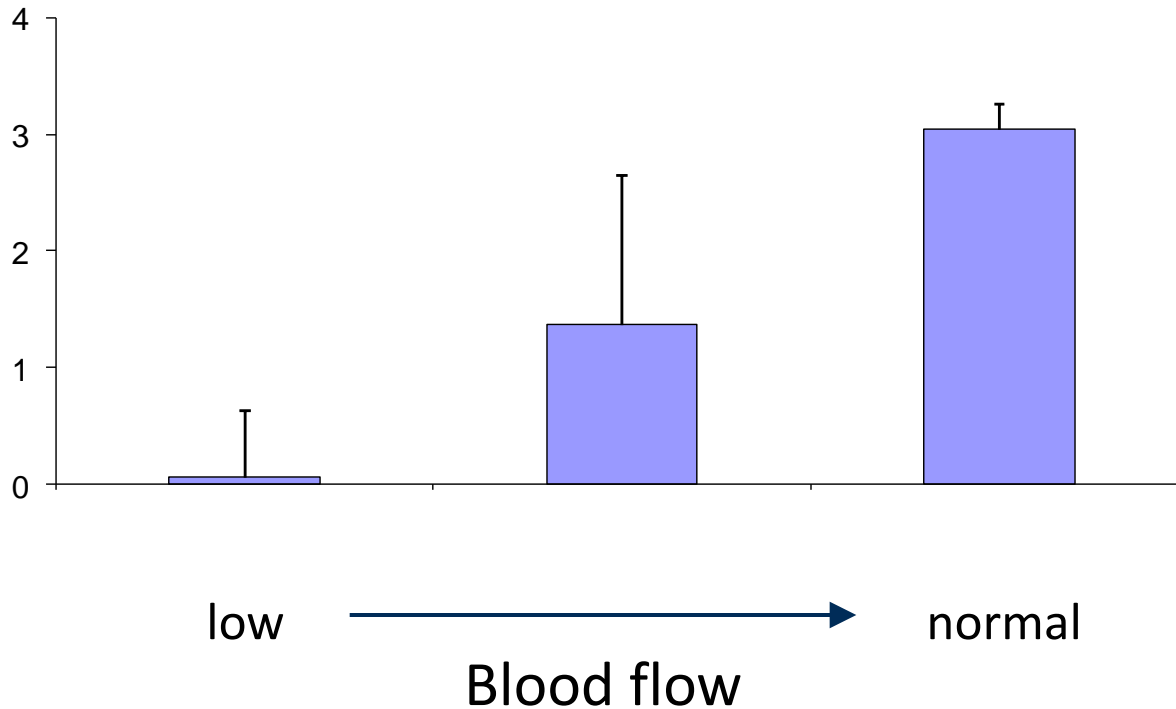
David A. Steinman, Univ. of Western Ontario, Canada  
<http://www.imaging.robarts.ca/~steinman/>

*Van den Berg 2006*

# Hypoperfuze

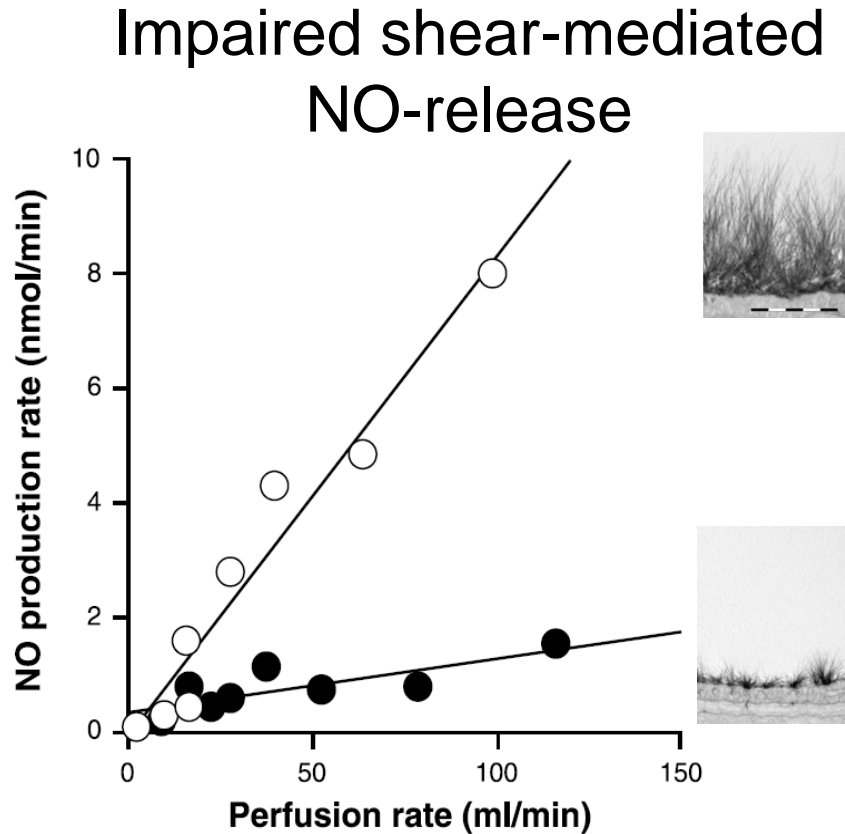
Low shear stress = less glycocalyx production

Glycocalyx- production



*Gouverneur 2006*

# Consequence for endothelial function when glycocalyx is damaged

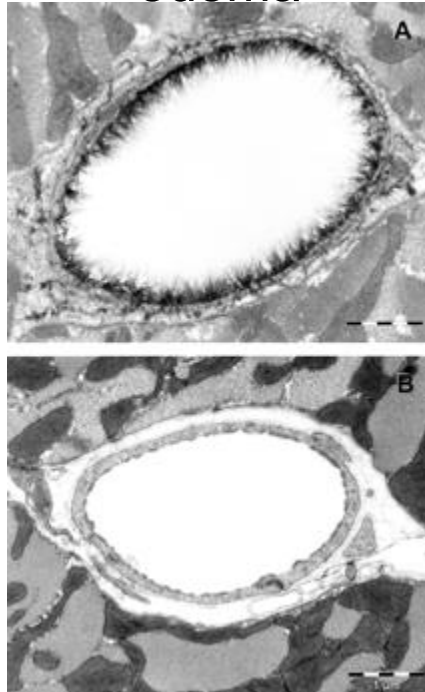


Mochizuki & Vink, et al. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol* 2003, 285:722-726



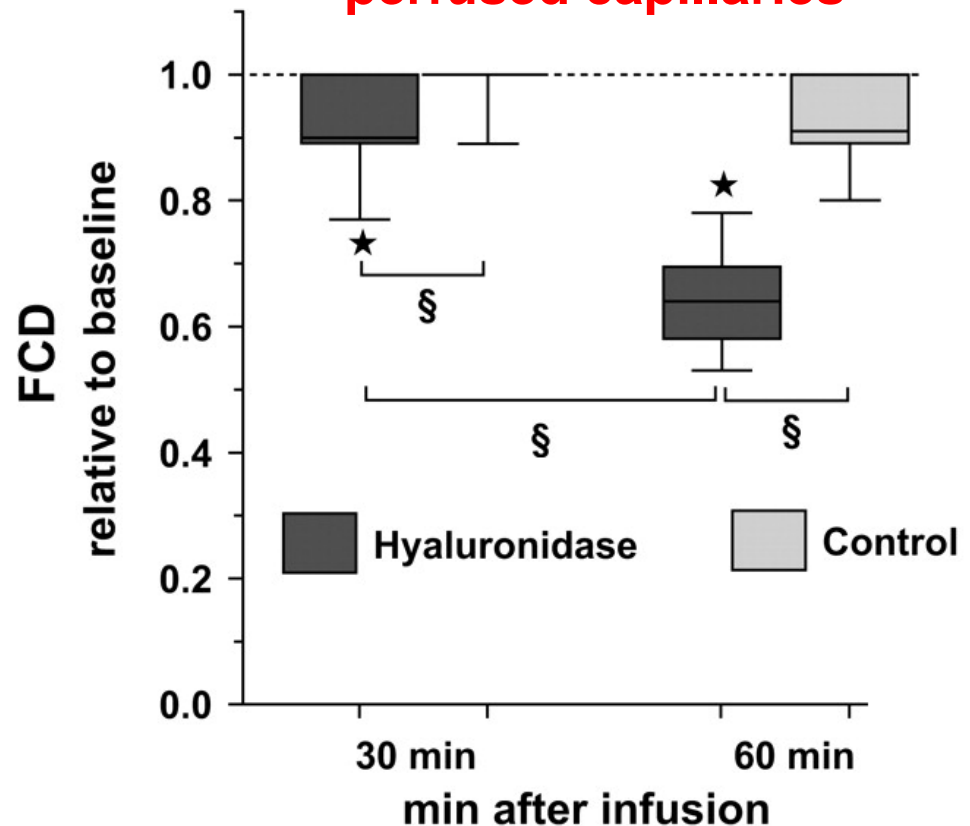
# Glycocalyx damage— edema and loss of capillaries

1) decrease in capillary diameter by perivascular edema



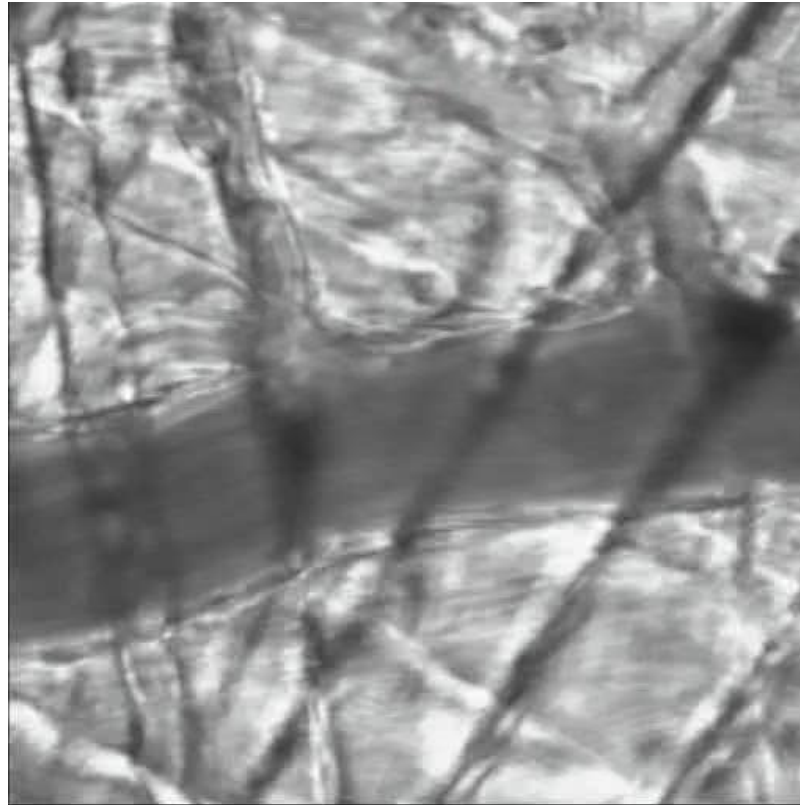
*Berg et al. Circ res. 2003*

2) Decrease in number of perfused capillaries



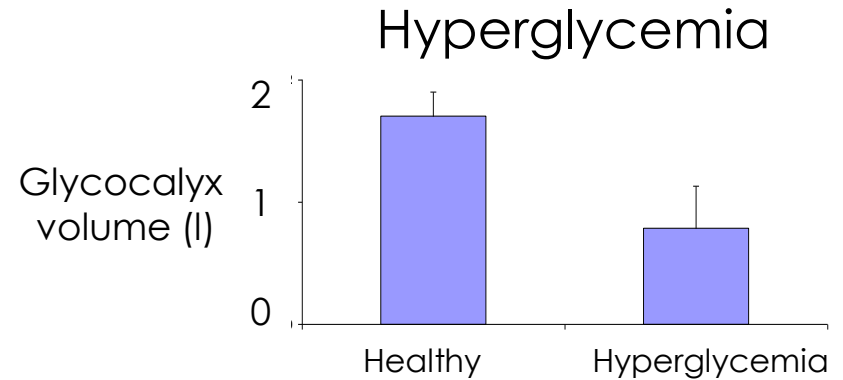
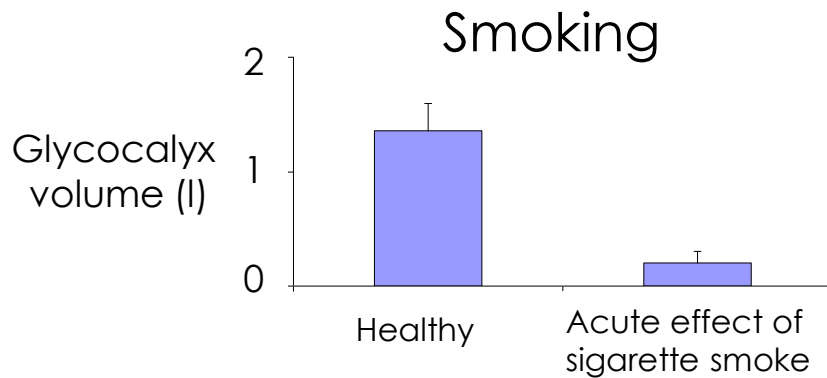
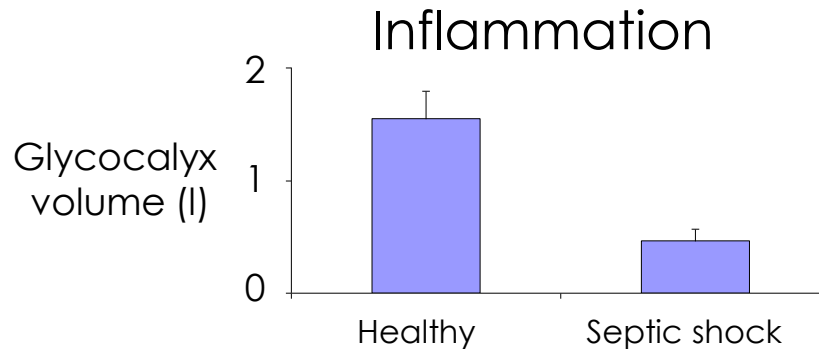
*Cabrales et al. J Appl Physiol 2007*

## Increased leukocyte adhesion after enzyme degradation of the glycocalyx



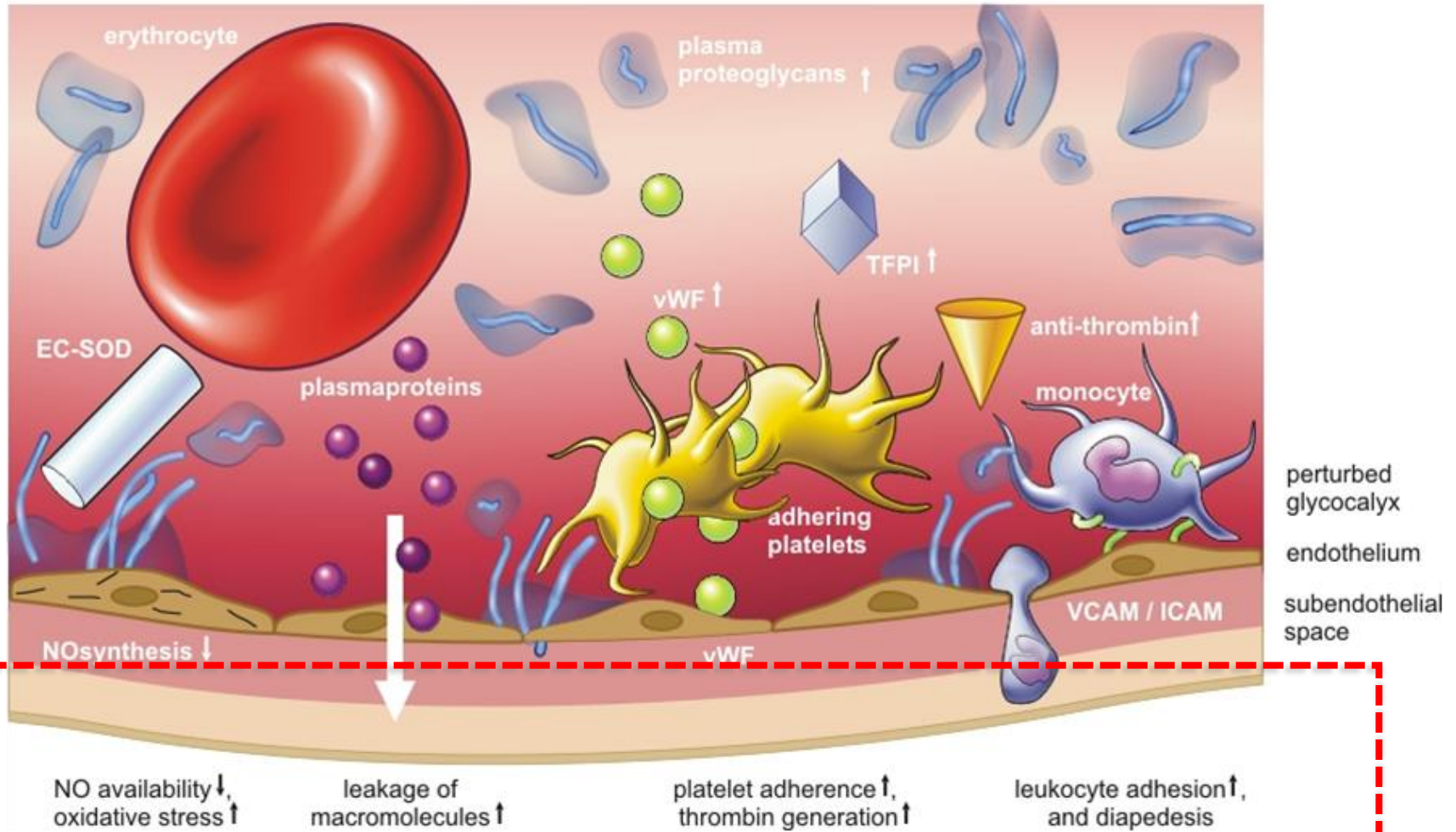
*Alina Constantinescu 2003*

# Glycocalyx damage



# The Glycocalyx in Disease

*perturbed glycocalyx*

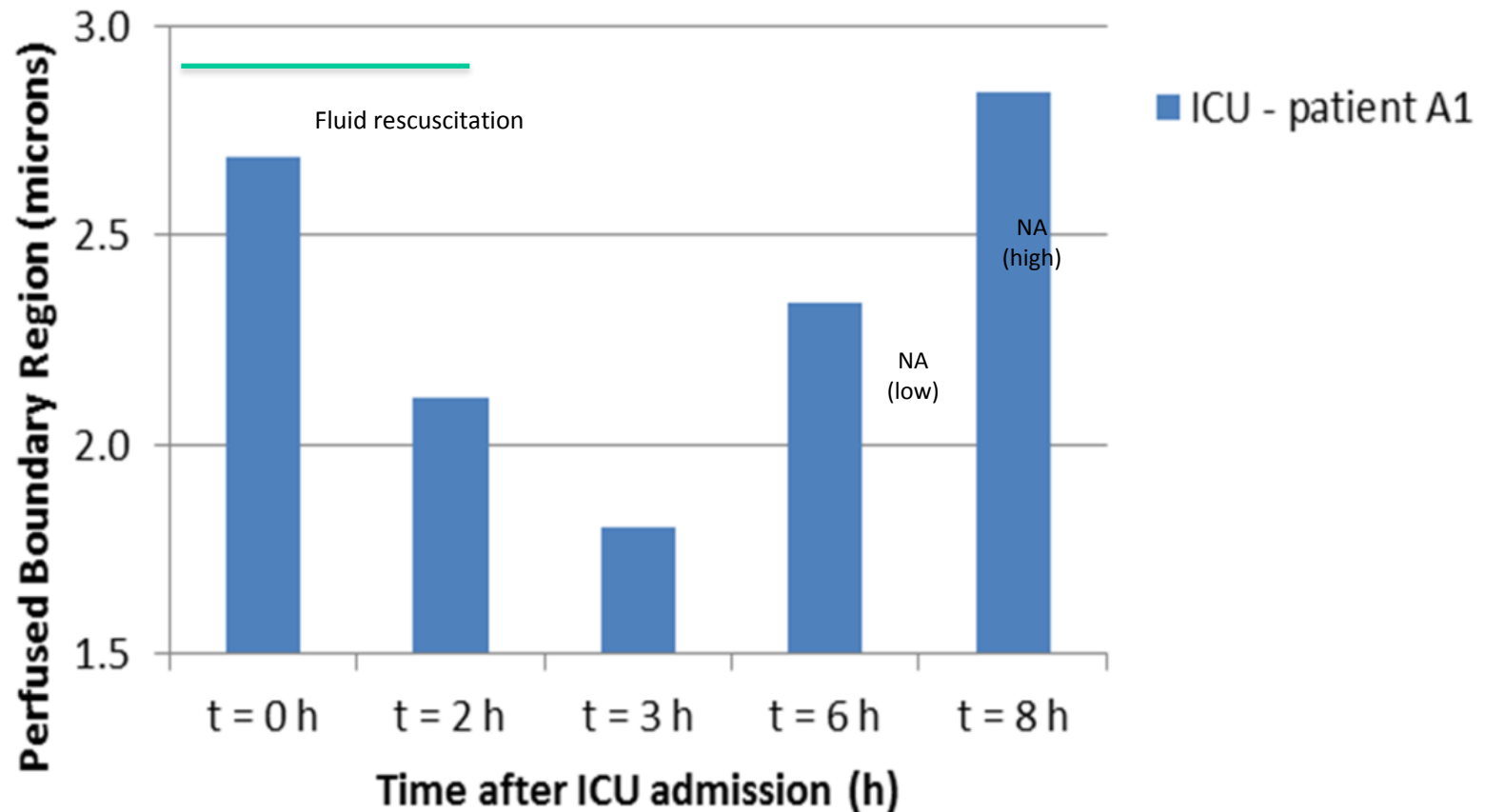


# Důsledky porušení glykokalyx

- **↑ kapilární permeability, tkáňové otoky**
- shlukování trombocytů, adheze leukocytů
- proinflamatorní stav
- hyperkoagulabilita
- ztráta cévní reaktivity a autoregulace (mikrovaskulární dysfunkce)

# Jaká je dynamika změn GCX ?

## Septic Shock - patient A1 (non-survivor)

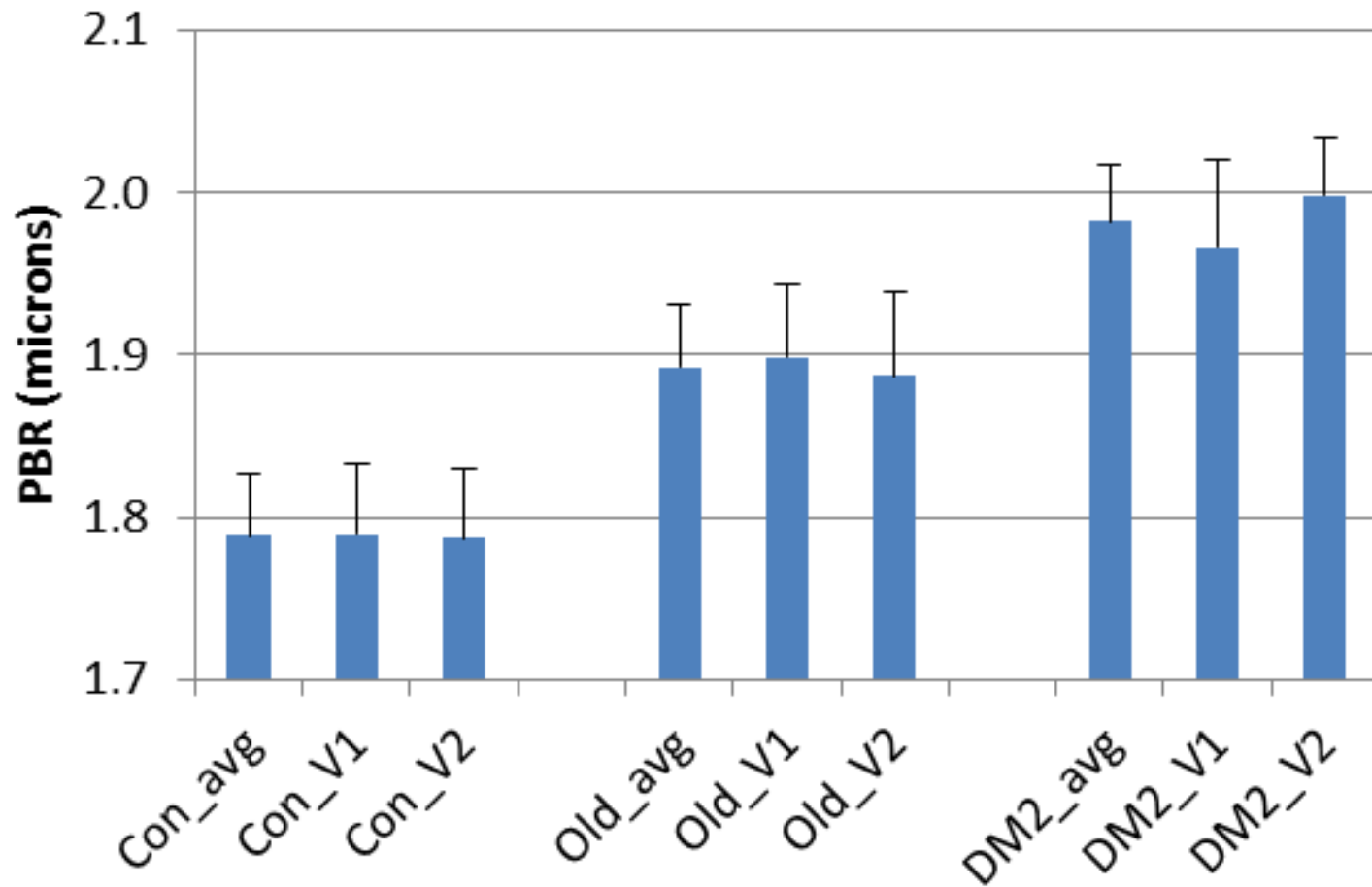


(Modified, slide by courtesy of Hans Vink)

# ***Co vede k poškození glykokalyx (a co víme jistě)***

- Ischemie/reperfuze
- Hypoperfuze/"low flow states"
- Sepsis/zánět
- Hyperglykemie
- Mimotělní oběh
- "Běžné a známé" rizikové faktory většiny tzv. civilizačních chorob

# Reproducibility and ongoing clinical studies (Diabetes N = 15 per group)

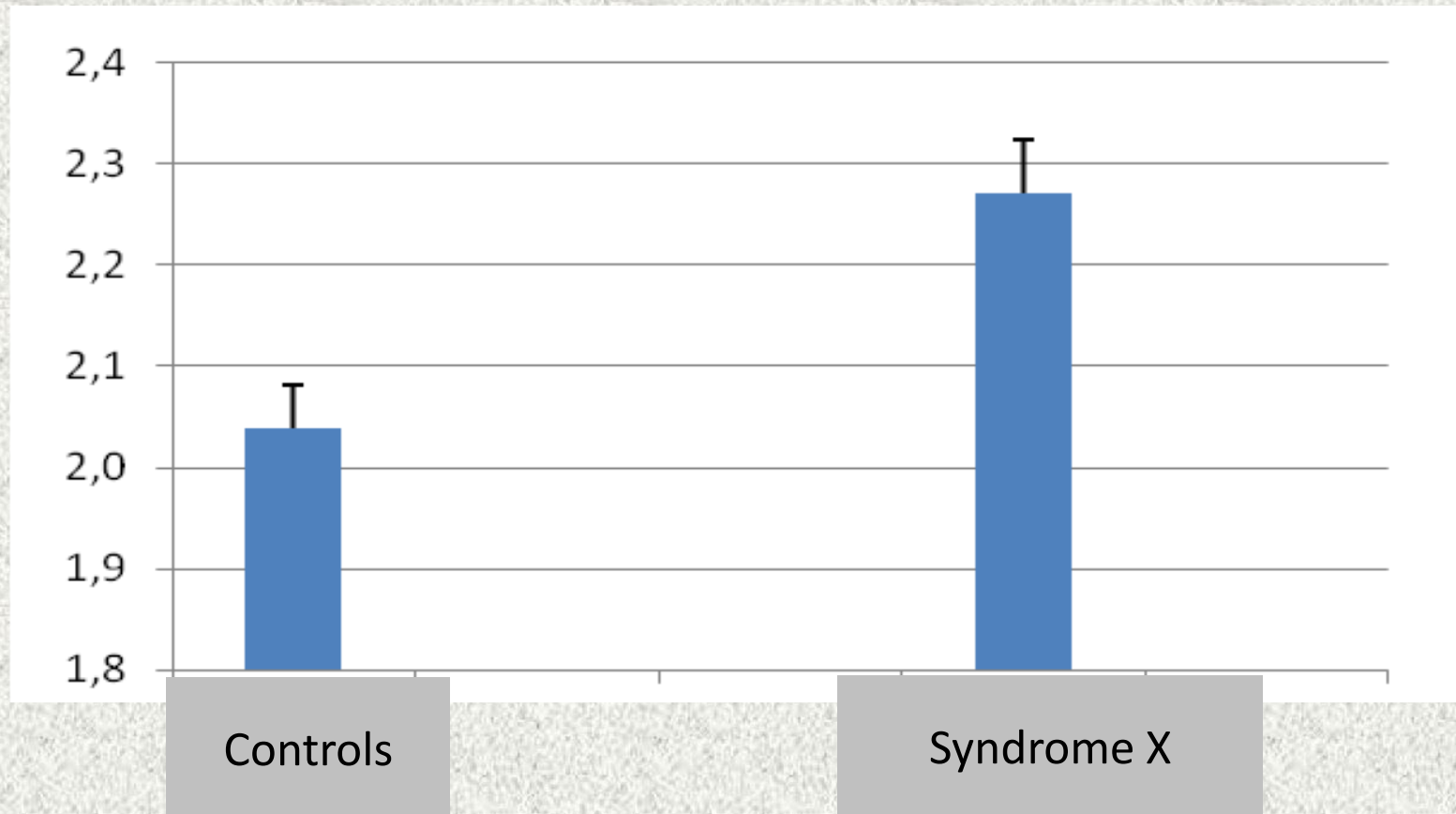


*(Slide by courtesy of Hans Vink)*



# Reproducibility and ongoing clinical studies

## Cardiology



*(Slide by courtesy of Hans Vink)*

# ***Co může modifikovat stav glykokalyx*** **(dat málo nebo žádná)**

- Způsob a typ tekutinové terapie ?
- Aktuální nebo dlouhodobý metabolický stav
- Navozená změna homeostázy ? (co např. TTM ?)
- Postupy orgánové podpory ?
- Postupy metabolické podpory (tukové emulze ?)
- Farmaka která běžně používáme ?
- Anestezie a její techniky ?

# Anestezie – možná větší vliv než si myslíme ?

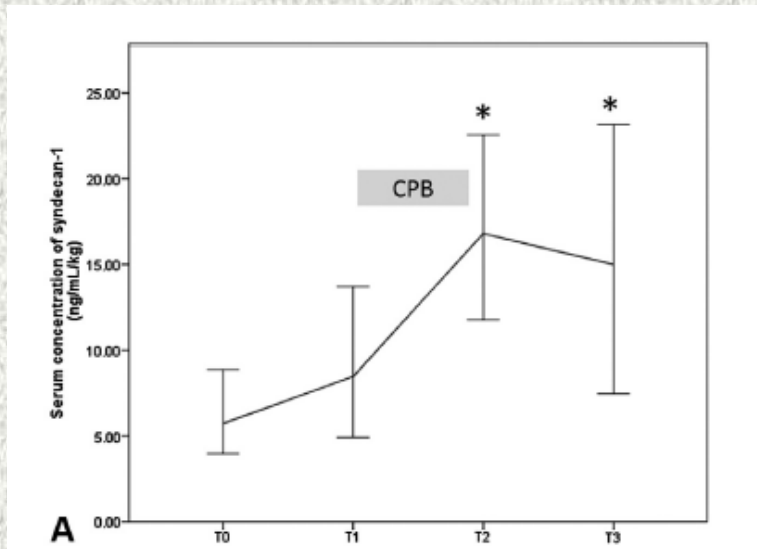
## Acute Degradation of the Endothelial Glycocalyx in Infants Undergoing Cardiac Surgical Procedures

Dirk Bruegger, MD,\* Florian Brettner, MD,\* Isabel Rossberg, Claudia Nussbaum, MD, Christian Kowalski, MD, Katarzyna Januszewska, MD, Bernhard F. Becker, MD, PhD, and Daniel Chappell, MD

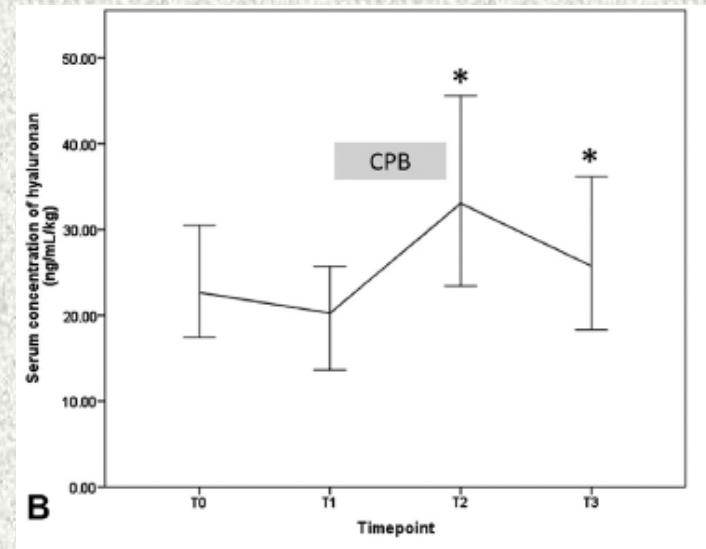
Department of Anesthesiology and Dr. von Hauner Children's Hospital, University Hospital of Munich, Munich; Department of Cardiac Surgery, University of Münster, Münster; and Walter-Brendel Centre of Experimental Medicine, University of Munich, Munich, Germany

(Ann Thorac Surg 2015;■:■-■)

© 2015 by The Society of Thoracic Surgeons



Syndecan-1 levels



Hyaluronan levels

**Acute degradation of GCX during surgery/anesthesia/CPB**

**GCX jako nový cíl “léčby” ?**

# Ano, ale ...

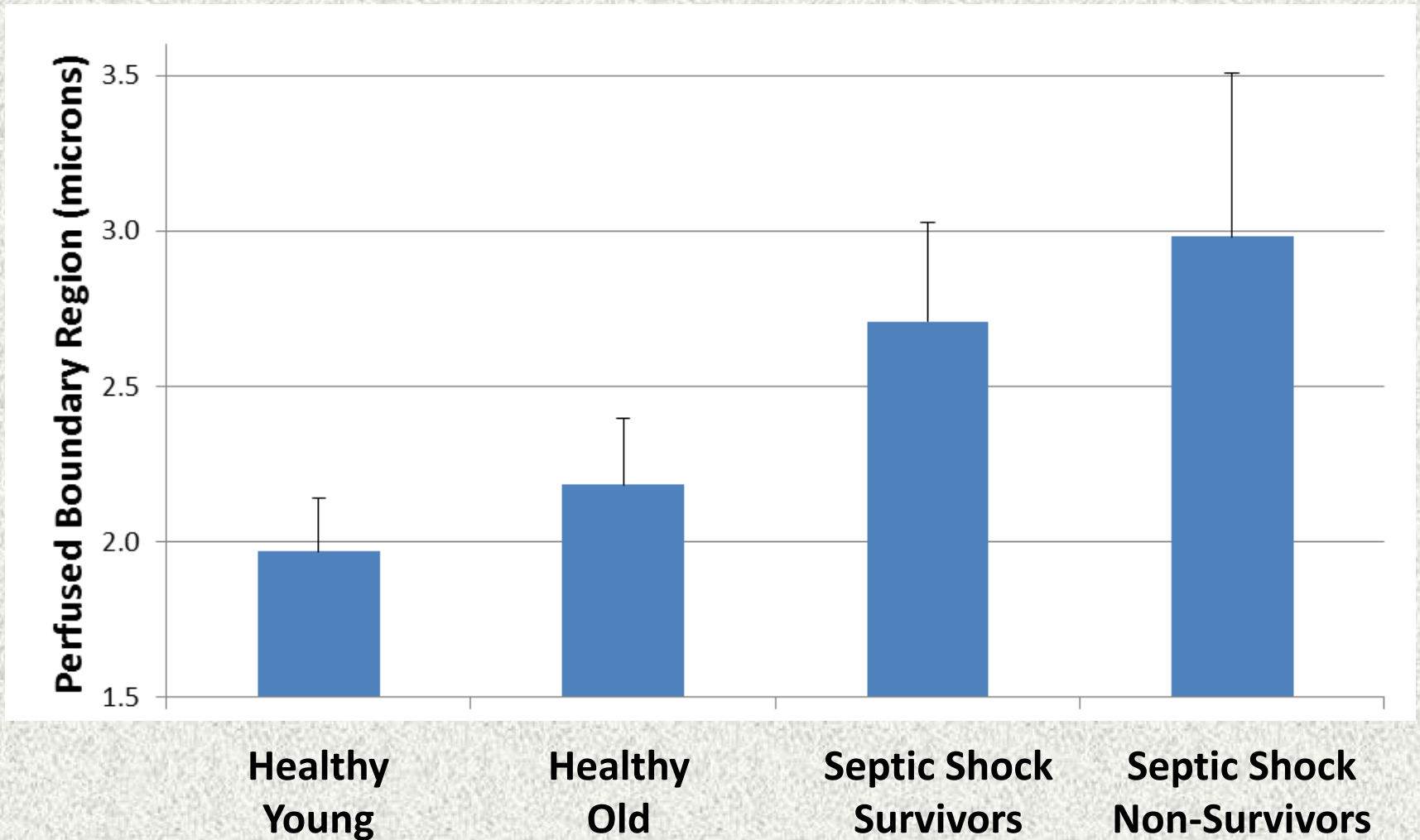
**... zatím spíše ve smyslu změny  
našeho myšlení, zvažování možného  
dopadu našich postupů i na glykokalyx  
jako klíčovou součást vaskulární  
homeostázy, než ve smyslu ...**

**... podám nějakou látku, tím “zlepším”  
GCX a budu čekat že vše dopadne  
“dobře”**

# **Farmaka/látky s prokázaným protektivním efektem na GCX**

- **Kortikoidy**
- **Albumin**
- **Metformin**
- **Antioxidancia (NAC)**
- **Heparin**
- ***“GCX supplements”***

# “Bad” GCX = always “bad” outcome



*(Modified, slide by courtesy of Hans Vink)*



Good GCX = **good**  
**outcome not guaranteed**

***Kde je místo GCX v našem  
uvažování ... ?***

Mělo by být všude, protože ...

- 1) Integrita GCX je základem vaskulární homeostázy
- 2) Stabilní vaskulární homeostáza je podmínkou správné orgánové funkce
- 3) Porucha GCX je spojena s poruchou orgánových funkcí (v míře úměrné stupni poškození GCX ?)
- 4) Současná evidence naznačuje, že naše intervence mohou významně ovlivňovat GCX

# Summary for general knowledge

- ✓ Glycocalyx is a protective coating of the vessel wall
- ✓ Clinical video-microscopy measures PBR to detect glycocalyx damage
- ✓ PBR increase reflects reduction of the Glycocalyx layer
- ✓ PBR increases with aging, smoking, poor diet, diabetes, renal disease, cardiovascular disease, stroke and sepsis

**Could the thickness of your glycocalyx layer be modulated with life style changes and/or **glycocalyx supplements?****

# **GCX protective approach on ICU ?**

*What are the key parts ?*

“Elementary, my dear Watson”  
(jak snadné, milý Watsone ...)



- 1. Včasná identifikace abnormality fyziologických funkcí**
- 2. Včasná identifikace příčiny kritického stavu a její eliminace**
- 3. Včasná intervence s cílem normalizace homeostázy**
4. Minimalizace výkyvů homeostázy po stabilizaci stavu

# **Acknowledgement, collaboration and funding**

**Microcirculation Diagnostics and  
Applied Studies Research Group**  
*Dalhousie University, Halifax, Canada*

**Glycocalyx Research Center**  
*Maastricht, Netherlands*

**Dept. of Research and Development**  
*Charles University in Prague, Faculty of Medicine  
in Hradec Kralove, Hradec Kralove, Czech Republic*