

Kontinuální termodiluce – nová metoda přímého měření koronárního průtoku a rezistence

(Continuous thermodilution – a novel method for direct measurement of coronary flow and resistance)

Petr Kala, Radka Adlová, Veronika Gašpárková, Petr Ošťádal, Petr Hájek

Kardiologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 11. 11. 2024

Přijat: 5. 12. 2024

Dostupný online: 27. 1. 2025

Klíčová slova:

Angina pectoris bez obstrukčního postižení koronárních tepen (ANOCA)

Kontinuální termodiluce

Koronární mikrocirkulace

Koronární mikrovaskulární

dysfunkce

Rezerva mikrovaskulární rezistence

Keywords:

Angina with non-obstructive coronary artery disease (ANOCA)

Coronary microcirculation

Coronary microvascular dysfunction

Coronary thermodilution

Microvascular resistance reserve

SOUHRN

Angina pectoris bez obstrukce koronárních tepen je častý nález u pacientů s bolestmi na hrudi, v jehož patofyziologii se uplatňují zejména dva mechanismy – strukturální nebo funkční poškození mikrocirkulace či funkční poškození epikardiálních tepen, případně jejich kombinace. Souhrnný článek se zabývá diagnostikou koronární mikrovaskulární dysfunkce se zaměřením na kontinuální termodiluci jako bezpečnou, jednoduchou, rychlou a na operátovi nezávislou metodu. Popisuje teoretický základ i praktické aspekty s grafickými ukázkami měření.

© 2025, ČKS.

ABSTRACT

Angina with non-obstructive coronary artery disease is a frequent finding in patients with chest pain. Its pathophysiology involves two main mechanisms: structural and functional dysfunction of microcirculation, functional dysfunction of epicardial arteries, and their combination. The review article focuses on the diagnostics of microvascular dysfunction, particularly continuous thermodilution, as a safe, easy, fast, and operator-independent method. It describes both theoretical background and practical aspects with graphical examples of measurements.

Úvod

Angina pectoris (AP) bez obstrukce koronárních tepen (ANOCA) je častý nález (30–70 %) u pacientů s bolestmi na hrudi referovaných k selektivní koronarografii (SKG), kdy až u 25–30 % je detekovatelná ischemie (INOCA).^{1–3}

V patofyziologii se uplatňují zejména dva mechanismy – strukturální a funkční poškození, která mohou postihovat jak epikardiální tepny, tak tepny mikrocirkulace a zároveň se i kombinovat. Z klinického hlediska tudíž u ANOCA rozlišujeme **1) mikrovaskulární anginu (MVA)** na podkladě **strukturálního** poškození mikrocirkulace (koronární mikrovaskulární dysfunkce [CMD] – snížená koronární průtoková rezerva [CFR] a/nebo

zvýšená rezistence) nebo **funkčního** mikrovaskulárního vazospasmu (angina a EKG změny bez epikardiálního vazospasmu při acetylcholinovém testování) a **2) epikardiální vazospastickou anginu (VSA)** – angina, EKG změny a vazospasmus při acetylcholinovém testování (viz **tabulku 1**).^{1,2,4}

Klinická manifestace ANOCA zahrnuje široké spektrum symptomů snižujících kvalitu života, které jsou často chybně diagnostikovány, léčeny a nežádka vedou k opakovaným hospitalizacím a invazivním vyšetřením. Zároveň mají pacienti s MVA i VSA horší dlouhodobou prognózu.^{1,5,6}

Přímé zhodnocení odpovědi koronární mikrocirkulace na vazodilatační podněty a diagnostika vazomotorických poruch jsou klíčové ke správné stratifikaci a volbě léčebné

Adresa pro korespondenci: MUDr. Petr Kala, Ph.D., Kardiologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, Česká republika, e-mail: Petr.Kala@fnmotol.cz

DOI: 10.33678/cor.2024.101

Tabulka 1 – Klinické endotypy ANOCA

Mikrovaskulární angina (MVA)	FFR > 0,80, iFR > 0,89
- Mikrovaskulární dysfunkce (CMD)	CFR < 2,0 (2,5), IMR > 25, MRR < 2,1
- Mikrovaskulární vazospasmus (dynamická arteriolární obstrukce)	Angina + změny EKG + < 90% epikardiální spasmus při Ach testování
Vazospastická angina (VSA)	
- Epikardiální vazospasmus	Angina + změny EKG + > 90% epikardiální spasmus při Ach testování

Ach – acetylcholin; CFR – koronární průtoková rezerva; CMD – koronární mikrovaskulární dysfunkce; EKG – elektrokardiogram; FFR – frakční průtoková rezerva; iFR – instant wave-free ratio; IMR – index mikrocirkulační rezistence; MRR – rezerva mikrovaskulární rezistence; MVA – mikrovaskulární angina; VSA – vazospastická angina. Upraveno dle Vrints et al., 2024.¹

strategie pacientů s ANOCA, což vede k redukci závažnosti anginy a lepší kvalitě života oproti standardní péči.^{7,8}

Komplexní invazivní koronární funkční vyšetření (CFT) je v současné době jediná diagnostická metoda k určení definitivní diagnózy a charakterizaci specifického endotypu ANOCA, což je podpořeno i aktuálními doporučenými postupy.^{1,2}

Cílem tohoto sdělení je představit metodu přímého měření koronárního průtoku a mikrovaskulární rezistence pomocí kontinuální termodiluce, která při srovnání se stávajícími metodami (bolusová termodiluce či dopplerovské měření) vyniká nezávislostí na operátorovi a výbornou reprodukovatelností.

Koronární průtok a koronární mikrocirkulace

Koronární tepennou cirkulaci si lze představit jako model dvou kompartmentů. **Epikardiální kompartment** tvoří tepny o průměru větším než 0,4 mm, zajišťují transport krve, jsou viditelné při koronarografii a mohou být postiženy aterosklerózou. K evaluaci hemodynamické významnosti zúžení epikardiálních tepen slouží hyperemické (např. FFR) nebo klidové indexy (např. iFR). **Mikrocirkulaci** tvoří cévy o průměru menším než 0,4 mm (malé arterie a arterioly), jsou to odporové cévy, které regulují koronární průtok. **Kapiláry** vytvářejí síť, jsou tvořeny jednou či dvěma vrstvami endoteliálních buněk a jsou v přímém kontaktu s myofilamenty, které zásobují. Kapilární síť nepřispívá k rezistenci mikrocirkulace.⁹

Cévy mikrocirkulace významně přispívají k cévní rezistenci a k regulaci koronárního průtoku (CBF). Jsou zodpovědné za udržování koronárního perfuzního tlaku nad 40 mm Hg. Tento tlak je považován za dolní hranici tlaku nezbytného k prevenci ischemie myokardu. Pod touto hranicí jsou subendokardiální cévy plně dilatované a kompenzatorní možnosti udržení nezbytného průtoku jsou vyčerpány. Tato schopnost udržovat konstantní CBF se nazývá **autoregule**. Mezi vnější faktory ovlivňující CBF patří srdeční frekvence, krevní tlak a kontraktilita levé komory. Za normálních okolností se může koronární průtok vazodilatací zvýšit čtyřikrát až pětkrát nad klidové hodnoty (označováno jako koronární průtoková rezerva, CFR).¹⁰

Vyšetření koronární mikrocirkulace

CMD je charakterizována zvýšenou cévní rezistencí a sníženou odpovědí na vazodilatační podněty vedoucí k sní-

žení koronární průtokové rezervy (CFR, tj. průtok za maximální hyperemie / klidový průtok).^{1,2,4}

Vyšetření CMD může být prováděno neinvazivně nebo invazivně. Mezi neinvazivní metody patří metody nukleární kardiologie, magnetická rezonance nebo dopplerovská transtorakální sonografie. K invazivní diagnostice CMD se využívá intrakoronární dopplerovská sonografie nebo termodiluční metody – bolusová či kontinuální.^{1,2}

Měření CFR pomocí nukleárních metod – pozitivní emisní výpočetní tomografie (PET) nebo jednofotonová emisní výpočetní tomografie (SPECT) – jsou pro svou přesnost a reproducibilitu považována za zlatý standard, ale klinické používání je limitováno cenou a dostupností vyšetření.^{11,12}

Transtorakální dopplerovská sonografie průtoku v ramus interventricularis anterior (RIA) v klidu a během závažné echokardiografie má prognostická data, ale její provedení je limitováno technickou náročností a často vyšetřitelností pacientů.^{13–16}

Z invazivních metod jsou k dispozici termodiluce nebo intrakoronární dopplerovské sonografie. Zásadní limitací dopplerovské metody je stabilita a kvalita intrakoronárního signálu,² proto se v klinické praxi aktuálně používá výhradně intrakoronární termodiluce, která využívá dedikovaný tlakově-teplotní katétr PressureWire™ X Guidewire (Abbott Laboratories, Libertyville Township, IL, USA) a software Coroventis CoroFlow (Coroventis, Uppsala, Švédsko).

Parametry užívané při invazivním vyšetření CMD

1. Koronární průtok určený termodilučně (**bolusové měření** – „mean transit time“ [T_{mt}] jako hodnota dobře korelující s průtokem; **kontinuální měření** – *absolutní hodnota průtoku [Q]*) nebo pomocí dopplerovského měření.
2. Koronární průtoková rezerva (CFR).
3. Koronární rezistence (**bolusová termodiluce** – *index mikrocirkulační rezistence [IMR]* – relativní hodnota určená s pomocí „mean transit time“ a distálního introkoronárního tlaku; **kontinuální termodiluce** – *absolutní hodnota rezistence [R]* určená z průtoku zjištěného kontinuální termodilucí; *rezerva mikrovaskulární rezistence [microvascular resistance reserve, MRR]*).

Koronární průtok

Koronární průtok je nezbytný pro správnou funkci myokardu. Mikrovaskulární rezistence trvale přizpůsobuje koronární průtok potřebám myofilament (autoregule).⁹

Hyperemické a klidové indexy (např. FFR, iFR) odvozené z měření tlaků určují podíl epikardiálních stenóz na

změnách myokardiální perfuze, a proto se používají jako referenční standard pro vedení „revaskularizace“ epikardiálních stenóz.¹

Naopak posouzení koronární mikrocirkulace vyžaduje měření koronárního průtoku a mikrovaskulární rezistence. Index mikrocirkulační rezistence, metoda založená na odhadu koronárního průtoku pomocí bolusové termodiluce, se ukázala jako užitečná pro předpověď klinického výsledku pacientů bezprostředně po akutním infarktu myokardu.¹⁷ Dlouhou dobu nebyla zavedena žádná přímá invazivní metoda, která by kvantifikovala funkci mikrocirkulace v absolutních hodnotách. To se změnilo s nástupem a validací termodiluční metody založené na kontinuálním měření, která umožňuje kvantifikaci absolutní hodnoty koronárního průtoku (ml/min) a absolutní mikrovaskulární rezistence (mm Hg/l/min nebo ve Woodových jednotkách [WU]).^{18–20}

Termodiluce pomocí bolusu

Po prudkém vstříknutí bolusu fyziologického roztoku (o teplotě nižší než je teplota krve) zaváděcím katétre zaznamenáváme pomocí teplotního čidla v distální části tepny křivku tvaru „V“ znázorňující změnu teploty krve v průběhu času. Obvykle pozorujeme rychle klesající první část křivky a pomaleji stoupající druhou část křivky (viz obr. 1).^{9,21}

Z křivky lze odhadnout průtok podílem objemu cévy V a střední doby přenosu indikátoru krví (T_{mn}):

$$Q = V / T_{mn}$$

Objem cévy sice není znám, ale je po celou dobu konstantní, proto je T_{mn} nepřímo úměrné Q :

$$Q \approx 1 / T_{mn}$$

Bolusovou termodilucí tedy nezískáme absolutní hodnotu průtoku, ale můžeme využít T_{mn} jako ukazatel průtoku (čím je menší T_{mn} , tím je větší Q a naopak) a také

k určení CFR a indexu rezistence mikrocirkulace (IMR) (viz dále). Pro tyto výpočty je nutné provádět bolusové měření za podmínek klidového průtoku a poté při navození maximální hyperemie – standardně tři bolusy 3–4 ml FR přes 6F zaváděcí katétr v klidu a tři bolusy při hyperemii (při variabilitě větší než 30 % se doporučuje provést více měření), které se průměrují, a získáme tedy zvlášť T_{mn} za klidového průtoku ($T_{mn,klid}$) a poté T_{mn} při hyperemii ($T_{mn,hyper}$) (viz obr. 1). Stabilní maximální hyperemie se navozuje většinou pomocí kontinuální, minimálně 30sekundové intravenózní infuze adenosinu, s čímž mohou být spojeny nežádoucí příznaky jako bradykardie, pocity dušnosti, hypotenze. Na některých pracovištích se proto využívá intrakoronární injekce papaverinu.⁹

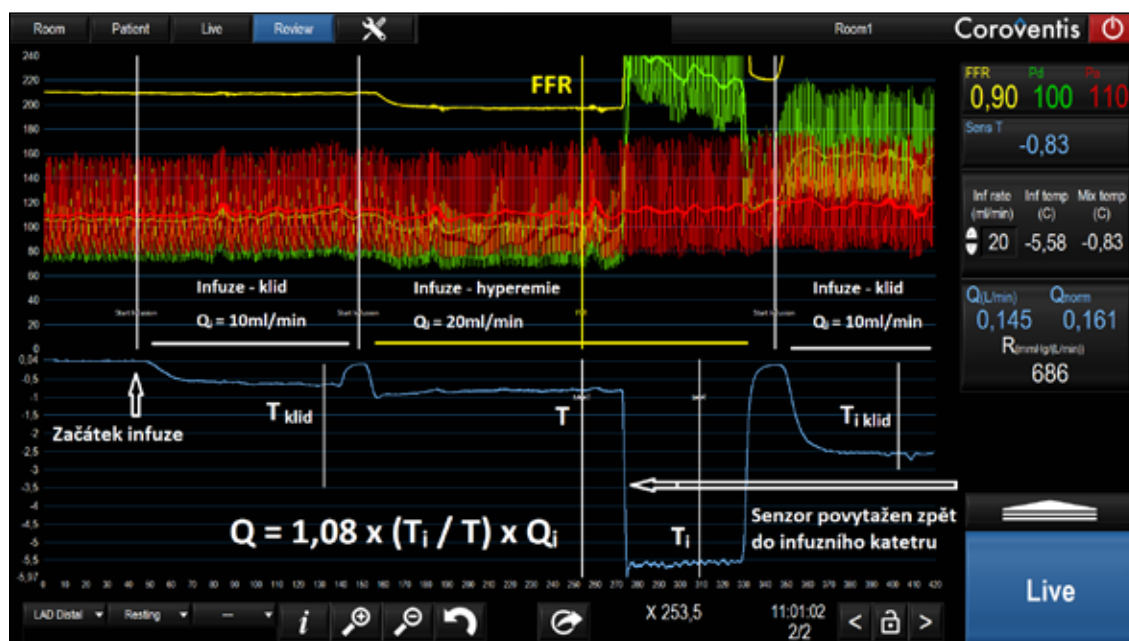
Termodiluce stanovená při kontinuálním měření

Při kontinuální termodiluci se klidový a maximální průtok měří stejným tlakově-teplotním katétre jako u bolusové metody, ale při kontinuální infuzi FR do proximální části měřené koronární tepny (nejčastěji RIA) pomocí specifického katétru se čtyřmi otvory na distálním konci – např. katétr RayFlow (Hexacath, Rueil-Malmaison, Francie), který je napojen na infuzní pumpu s regulovatelným průtokem v ml/min.^{19,20,22} Otvory v mikrokatétru zajišťují optimální promíchání FR s krví.

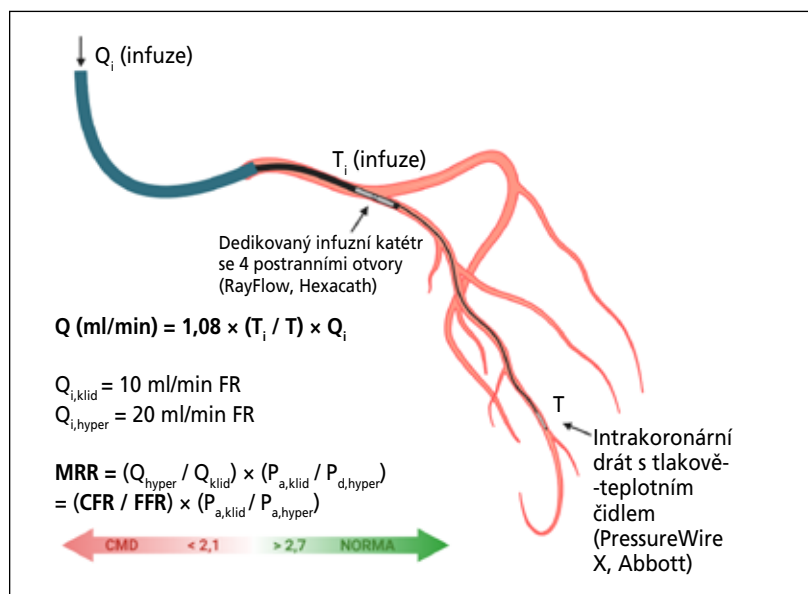
Vyšetření začíná klidovým měřením při průtoku FR rychlostí 10 ml/min, kdy po přibližně 2 minutách infuze dojde ke stabilnímu poklesu teploty v distální části koronární tepny oproti začátku měření (přibližně o 0,4–0,5 °C) (T_{klid}). Po tomto ustálení teploty se navodí hyperemie zvýšením průtoku FR na rychlost 20 ml/min, čímž dosáhneme výraznějšího poklesu teploty v distální části tepny s ustálením opět přibližně po 2 minutách (T_{hyper}). Poté povytáhneme tlakově-teplotní katétr z distální části měřené tepny proximálně k vyústění katétru RayFlow ke změření teploty FR vstupujícího do koronární tepny při průtoku



Obr. 1 – Měření bolusovou termodilucí. CFR – koronární průtoková rezerva; IMR – index mikrocirkulační rezistence; P_d – distální tlak; $T_{mn,hyper}$ – hyperemický mean transit time; $T_{mn,klid}$ – klidový mean transit time.



Obr. 2 – Měření kontinuální termodilucí. FFR – frakční průtoková rezerva; FR – fyziologický roztok; P_a – aortální tlak; P_d – distální tlak; Q – průtok; Q_i – průtok infuze; T – teplota změřená v distální části; T_i – teplota infuze.



Obr. 3 – Schematické znázornění měření kontinuální termodilucí.

CFR – koronární průtoková rezerva; FFR – frakční průtoková rezerva; FR – fyziologický roztok; MRR – rezerva mikrovaskulární rezistence; $P_{a,klid}$ – klidový aortální tlak; Q – průtok; Q_i – průtok infuze; $Q_{i,hyper}$ – rychlost infuze FR k navození maximální hyperemie; $Q_{i,klid}$ – rychlost infuze FR k navození klidového průtoku; Q_{hyper} – maximální průtok; Q_{klid} – klidový průtok; $P_{d,hyper}$ – distální tlak za maximální hyperemie; $P_{a,hyper}$ – aortální tlak za maximální hyperemie; T – teplota změřená v distální části; T_i – teplota infuze. Upraveno dle de Vos et al., 2023.³¹ Vytvořeno v BioRender.com.

20 ml/min ($T_{i,hyper}$) a po ustálení snížíme průtok zpět na 10 ml/min ke změření teploty FR vstupujícího do koronárné tepny při tomto průtoku ($T_{i,klid}$) (viz obr. 2 a 3).

Mechanismus maximální a stabilní hyperemie navozené průtokem 20 ml/min přes katétr RayFlow je dán zejména mírnou hemolýzou erytrocytů či jejich deformací vedoucí k uvolnění lokálních vazodilatačních působků jako adenosintrifosfátu (ATP) a oxidu dusnatého (NO), které působí jak nezávisle na endotelu (ATP přes receptory A_2 na hladkosvalových buňkách a NO přímo vazodilatačně), tak závisle na endotelu (NO produkované ATP aktivovanou endotelovou NO syntetázou).¹⁹ Takto navozená krátká a lokální hemolýza nevede k významnému poklesu hemoglobinu, hyperkalemii ani nezvyšuje riziko post-

procedurálního akutního renálního poškození.^{18,19,23,24} Při průtoku 10 ml/min k těmto jevům nedochází, naopak vyšší než 20 ml/min již nevedou k výraznější hyperemii. Dalším významným předpokladem je průtok přes specifický mikrokátetr se čtyřmi bočními otvory na konci (RayFlow), protože bylo prokázáno, že aplikace kontinuálního FR pouze jedním koncovým otvorem, byť o vyšších rychlostech, nevede k navození hyperemie.¹⁹

Výhodou kontinuální termodiluční metody je stanovení absolutních hodnot průtoku i rezistence. Základní princip je relativně jednoduchý – za předpokladu minimální výměny tepla se stěnou tepny a že indikátor (FR) je homogenně rozptýlen v krvi ve známém a konstantním objemu, lze určit hodnotu průtoku „trojčlenkou“:

$$Q = 1,08 \times (T_b - T_i / T_b - T) \times Q_i$$

Q_i = rychlost infuze FR pokojové teploty
(obvykle 8–25 ml/min)

T = teplota směsi indikátoru a krve distálně v koronární tepně

T_b = teplota krve

T_i = teplota FR v místě vstupu do koronární tepny (tj. proximálně)

Pokud T_b určíme jako výchozí („nulovou“) hodnotu, T_i a T pak odpovídají změnám teploty proti výchozí hodnotě a vzorec můžeme zjednodušit na:

$$Q = 1,08 \times (T_i / T) \times Q_i$$

Koronární průtoková rezerva (CFR)

CFR představuje náhradní ukazatel možnosti zvýšit prokrvení myokardu a posuzuje jak epikardiální, tak mikrovaskulární kapacitu. Je definována jako poměr maximálního a klidového koronárního průtoku. CFR tedy uvádí, kolikrát lze zvýšit koronární průtok při zátěži oproti klidu.⁹

Průtok koronární tepnou lze měřit pomocí intrakoronárního vodiče schopného detekce dopplerovského signálu nebo pomocí intrakoronární termodiluce. Obě metody spolu dobře korelují.

Hodnota CFR pod 2,5 získaná a validovaná intrakoronární dopplerovskou sonografií je považována za patologickou s negativními prognostickými daty, hraniční hodnota 2,0 je více specifická, ale méně senzitivní a zmiňuje se zejména při termodilučních metodách (viz **tabulku 2**).^{1,20}

Koronární rezistence

Index mikrocirkulační rezistence (IMR)

IMR je parametrem mikrocirkulace, který je získán bolusovou termodilucí a nezávislý na hemodynamice epikardiálních cév. Inverzní hodnota střední doby přenosu indikátoru krví (T_{mn}) významně koreluje s absolutním průtokem. IMR se získá vydělením distálního koronárního tlaku (P_d) inverzní hodnotou T_{mn} (tzn. vynásobením T_{mn}), což je ukazatel koronárního průtoku. Teoreticky je tento parametr nezávislý na epikardiální anatomii, protože distální tlak i průtok klesají v případě významných epikardiálních koronárních lézí. T_{mn} musí být získán ve stavu stabilní maximální hyperemie (většinou kontinuální intravenózní in-

fuzí adenosinu, viz výše), během níž je dosaženo minimální mikrovaskulární rezistence. Měření IMR je závislé na vzdálenosti tepelného čidla od místa podání FR.^{2,25}

IMR vychází z Ohmova zákona, udává, že absolutní minimální rezistence mikrocirkulace se rovná podílu tlaků difference v dané oblasti a hyperemického průtoku v této oblasti:

$$R = (P_d - P_v) / Q$$

P_d = tlak v distální části koronární tepny; P_v = žilní koronární tlak

Protože P_v je zanedbatelný ve srovnání s P_d a za předpokladu, že $Q \approx 1 / T_{mn}$, můžeme předcházející rovnici zapsat jako:

$$R \approx P_d / 1 / T_{mn}, \text{ resp. } IMR = P_d \times T_{mn}$$

T_{mn} je bezrozměrné číslo, které dobře odráží skutečnou rezistenci mikrocirkulace.

Klinický význam

Normální hodnoty IMR odvozené od měření u zdravých jedinců jsou < 25 (viz **tabulku 2**).¹ U pacientů s infarktem myokardu s elevacemi úseku ST (STEMI) léčených přímou perkutánní koronární intervencí (PCI) byly hodnoty IMR > 40 asociovány s rizikem mikrovaskulární obstrukce, velikostí infarktového ložiska a kombinovaným ukazatelem kardiovaskulárních (KV) příhod (závažných nežádoucích KV příhod, MACE) během 30 dní po infarktu myokardu.¹⁷ U pacientů s chronickým koronárním syndromem (CHKS) byly zvýšené hodnoty IMR před i po PCI asociovány s vyšším výskytem postprocedurálního poškození myokardu. U pacientů s angiograficky hraničním postižením a s FFR > 0,80 byly nízká hodnota CFR a zvýšená IMR asociovány s vyšším výskytem KV příhod.⁷ Farmakoterapie u pacientů s ANOCA řízená podle výsledku vyšetření mikrocirkulace vedla k významnému symptomatickému efektu ve studii CORMICA.^{7,8}

Význam hodnot IMR 25–40 je méně prozkoumán, při jejich posuzování je třeba zohlednit klinický stav pacienta a vyloučit možnost nepřesného měření.^{17,26}

IMR má lepší reprodukovatelnost než CFR, protože není významně ovlivňován hemodynamickými výkyvy v závislosti na srdeční frekvenci, krevním tlaku a kontraktilitě.⁹

Absolutní hodnota rezistence (R)

Hodnota určená z průtoku zjištěného kontinuální termodilucí. Opět vychází z Ohmova zákona, může být vypo-

Tabulka 2 – Invazivní parametry používané u ANOCA

Zkratka	Parametr	Metoda měření	Patologie	Výpočet
CFR	Koronární průtoková rezerva	Intrakoronární dopplerovské monitorování, termodiluce	< 2,0–2,5	Dopplerovské monitorování: APV_{hyper} / APV_{klid} Bolus. termodiluce: $T_{mn,klid} / T_{mn,hyper}$ Kont. termodiluce: Q_{hyper} / Q_{klid}
IMR	Index mikrocirkulační rezistence	Bolusová termodiluce	> 25	$P_d \times T_{mn}$ při hyperemii
MRR	Rezerva mikrovaskulární rezistence	Kontinuální termodiluce	< 2,1	$(CFR / FFR) \times (P_{a,klid} / P_{a,hyper})$ $(Q_{hyper} / Q_{klid}) \times (P_{a,klid} / P_{d,hyper})$
R_{mikro}	Absolutní rezistence	Kontinuální termodiluce	> 500 Wj	P_d / Q

APV – average peak velocity; CFR – koronární průtoková rezerva; FFR – frakční průtoková rezerva; IMR – index mikrocirkulační rezistence; MRR – rezerva mikrovaskulární rezistence; P_d – distální tlak; Q – průtok; P_a – aortální tlak; R_{mikro} – absolutní rezistence; T_{mn} – mean transit time, Wj – Woodovy jednotky. Upraveno dle Smilowitz et al., 2023.³



Obr. 4 – Měření kontinuální termodilucí po zjednodušení dopočtením T_1 , FFR – frakční průtoková rezerva; FR – fyziologický roztok; P_a – aortální tlak; P_d – distální tlak; Q – průtok; Q_i – průtok infuze; T – teplota změřená v distální části; T_i – teplota infuze.

čtena pro dané teritorium (R_{tot}), pro zvolený epikardiální segment (R_{epi}) nebo pro zvolenou oblast mikrocirkulace (R_μ ; mikrovaskulární rezistence):

$$R_{tot} = P_a / Q$$

P_a = střední aortální tlak na špičce zaváděcího katétru

$$R_{epi} = (P_a - P_d) / Q$$

P_d = střední tlak v distální části koronární tepny

$$R_\mu = P_d / Q$$

Mikrovaskulární rezistence charakterizuje rezistenci oblasti myokardu v povodí měřené koronární tepny distálně od špičky infuzního katétru.

Klinický význam

Na rozdíl od IMR hodnoty absolutní rezistence určené kontinuální termodilucí nebyly dosud klinicky validovány u pacientů s ANOCA. Referenční hodnoty Q a R byly studovány u jedinců bez aterosklerózy, kde celkový hyperemický průtok srdcem byl stanoven na 670 ml/min a celková rezistence R_{tot} 160 WU. Byla však zaznamenána velká variabilita v hodnotách Q a R mezi pacienty.²⁰

Normální hodnoty absolutní rezistence v RIA jsou do 400 WU (viz tabulku 2).^{18,21}

Rezerva mikrovaskulární rezistence (MRR)

I když je měření absolutního hyperemického průtoku a rezistence pomocí kontinuální termodiluce přesné, je zatíženo významnou interindividuální variabilitou, což znesnadňuje klinické využití těchto parametrů, pokud nejsou tyto hodnoty vztaženy na masu myokardu perfundovaného teritoria (viz výše).²⁰

Ideální parametr, jenž popisuje funkci mikrocirkulace, by měl být specifický pro mikrocirkulaci, měl by být nezávislý na operátorovi, na autoregulaci, na epikardiální rezistenci, na masu myokardu a měl by být odvozen od absolutních hodnot průtoku a rezistence.

Rezerva mikrovaskulární rezistence (MRR) je poměr „skutečné“ klidové rezistence ku hyperemické ($R_{\mu,klid} / R_{\mu,hyper}$). Udává, kolikrát se může klidová R_μ snížit v hypotetické situaci zcela normální epikardiální koronární arterie (analogie k FFR). Je třeba si uvědomit, že klidová R_μ je ovlivňována přítomností epikardiální stenózy. Epikardiální stenóza způsobuje kompenzatorní mikrovaskulární vazodilataci na podkladě autoregulace. V takovém případě naměřená hodnota R_μ není „skutečnou“ klidovou R_μ , ale sníženou díky kompenzatorní vazodilataci. Skutečná R_μ může být naměřena pouze u „normální“, tj. nepostížené koronární arterie.²²

Při normální nebo minimálně postižené epikardiální tepně (FFR blízko 1) jsou hodnoty MRR a CFR podobné. S rostoucí epikardiální rezistencí (FFR < 1) se MRR začíná od CFR (CFR klesá) lišit v závislosti na hodnotě FFR. Tato skutečnost udává nezávislost MRR na epikardiální rezistenci.²²

MRR je tedy nezávislá na epikardiální rezistenci, což svědčí o specifitě tohoto parametru pro mikrovaskulaturu (při absenci významné epikardiální nemoci se MRR a CFR rovnají). Při přítomnosti epikardiálního postižení dochází k aktivaci autoregulačních mechanismů a naměřená klidová R_μ již neodpovídá (je menší) skutečné R_μ , jaká by byla při nepostížené epikardiální tepně. MRR tedy odpovídá CFR po zohlednění FFR (jedná se o mikrocirkulační důsledek FFR), a je nezávislá na masu myokardu.²²

$$MRR = (CFR / FFR) \times (P_{a,klid} / P_{a,hyper})$$

($P_{a,klid} / P_{a,hyper}$ se u kontinuální termodiluce pomocí FR rovná 1, což neplatí u hyperemie navozené adenosinem, kde může být rozdíl i 10–30 %.)

Klinický význam

Při měření kontinuální termodilucí hodnota $MRR \geq 2,7$ prakticky vylučuje přítomnost CMD, zatímco hodnota $MRR < 2,1$ její přítomnost potvrzuje (viz tabulku 2 a obr. 3).²¹

Zjednodušení metody kontinuální termodiluce

Recentně bylo popsáno a validováno další významné zjednodušení a zrychlení této metody spočívající v odvození vstupní teploty T_i výpočtem ze změřených hodnot, tudíž bez nutnosti posunutí tlakově-teplotního čidla zpět do katétru RayFlow (viz **obr. 4**). Toto vede prakticky k eliminaci vlivu operátora na měření, a činí tak z tohoto postupu diagnostiky CMD nejméně závislou na operátorovi.²⁷

Validovaný vzorec k výpočtu T_i :

$$T_i = 0,98 \cdot T - 0,28 \cdot Q_i + 0,90$$

Porovnání bolusové a kontinuální termodiluce

Několik studií se zaměřilo na přímé porovnání bolusové a kontinuální termodiluce v rámci diagnostiky CMD.

Jansen a spol. ukázali, že CFR odvozená bolusovou termodilucí byla vyšší než absolutně změřená pomocí kontinuální termodiluce ($2,6 \pm 1,0$ versus $3,5 \pm 1,8$; $p < 0,001$) a že spolu jen středně silně korelovaly. Absolutně změřená MRR kontinuální termodilucí byla také nižší než vypočtená z bolusové metody ($3,1 \pm 1,1$ versus $4,2 \pm 2,5$; $p < 0,001$) se slabou korelací. Navíc CFR ani MRR odvozené bolusovou termodilucí nekorelovaly s anginou a kvalitou života, kdežto absolutní CFR a MRR kontinuální metodou korelovaly s oběma parametry silně.²¹

Gallinoro a spol. se zabývali reprodukcibilitou bolusové vs. kontinuální termodiluce. Celkem 102 pacientů s ANOCA bylo vyšetřeno pomocí obou metod v rámci jednoho sezení, randomizovaně k jedné z metod jako první, následované druhou. Jejich výsledky potvrdily předchozí zjištění, a to nižší absolutně změřenou CFR kontinuální metodou oproti odvozenému bolusovou metodou ($2,63 \pm 0,65$ vs. $3,29 \pm 1,17$; $p < 0,001$), bolusová CFR zároveň prokázala výrazně vyšší variabilitu měření čili nižší reprodukcibilitu (variabilita: $31,26 \pm 24,85\%$ bolus vs. $12,7 \pm 10,4\%$ kontinuální; $p < 0,001$). MRR měřená kontinuální termodilucí byla více reprodukcibilní než IMR z bolusové termodiluce (variabilita $12,4 \pm 10,1\%$ kontinuální vs. $24,2 \pm 19,3\%$ bolus; $p < 0,001$) a hodnoty MRR a IMR spolu zcela nekorelovaly.^{28,29}

V subanalýze studie EDIT-CMD s opakovaným termodilučním měřením Jansen a spol. také prokázali vyšší reprodukcibilitu absolutních měření CFR a MRR kontinuální termodilucí oproti CFR a IMR odvozeným bolusovou metodou.³⁰

Pokud jde o praktické rozdíly při provádění bolusové a kontinuální termodiluce, je důležité vyzdvihnout rychlost a jednoduchost kontinuálního měření, téměř úplnou nezávislost na operátorovi a zejména pohodlnost a příjemnost pro pacienta bez nutnosti kontinuálního podávání intravenózního adenosinu. Naopak z technického hlediska je nutné mít pro kontinuální termodiluci k dispozici specifický katétr RayFlow a infuzní pumpu schopnou přepínat mezi 10 a 20 ml/min – např. Medrad Mark 7 Arterion (Bayer, Leverkusen, Německo).

Závěr

Nemocní s anginou pectoris a s normálním koronárním nálezem nebo s nálezem hemodynamicky nevýznamné aterosklerózy na koronární angiografii tvoří významnou

část vyšetřených pacientů. V současné době nelze bez invazivního vyšetření určit přesnou příčinu obtíží a podle převládající patofyziologie nastavit optimální léčbu či naopak vyloučit kardiální původ obtíží. Pro zařazení invazivního komplexního vyšetření koronární fyziologie je klíčová jeho jednoduchost a dobrá reprodukovatelnost minimálně závislá na operátorovi. Přímé měření koronárního průtoku a mikrocirkulační rezistence pomocí kontinuální termodiluce nabízí metodu, která by mohla napomoci standardizaci provádění evaluace mikrovaskulární dysfunkce v rutinní praxi.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Práce byla podpořena Ministerstvem zdravotnictví České republiky – podpora vývoje výzkumných organizací, Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česká republika, číslo 00064203.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Práce byla vedena v souladu s Helsinskou deklarací.

Literatura

1. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2024;45:3415–537.
2. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International. *Eur Heart J* 2020;41:3504–3520.
3. Aribas E, Roeters Van Lennep JE, Elias-Smale SE, et al. Prevalence of microvascular angina among patients with stable symptoms in the absence of obstructive coronary artery disease: A systematic review. *Cardiovasc Res* 2022;118:763–771.
4. Paradies V, Smits PM, Maurina M, et al. Absolute coronary blood flow across different endotypes of ANOCA. *EuroIntervention* 2024;20:e1227–e1236.
5. Lee SH, Shin D, Lee JM, et al. Clinical Relevance of Ischemia with Nonobstructive Coronary Arteries According to Coronary Microvascular Dysfunction. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e025171.
6. Boerhout CKM, de Waard GA, Lee JM, et al. Prognostic value of structural and functional coronary microvascular dysfunction in patients with non-obstructive coronary artery disease; from the multicentre international ILIAS registry. *EuroIntervention* 2022;18:719–728.
7. Ford TJ, Stanley B, Good R, et al. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: The CorMicA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2841–2855.
8. Ford TJ, Stanley B, Sidik N, et al. 1-Year Outcomes of Angina Management Guided by Invasive Coronary Function Testing (CorMicA). *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:33–45.
9. Candrea A, Gallinoro E, van 't Veer M, et al. Basics of Coronary Thermodilution. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:595–605.
10. Bastiany A, Pacheco C, Sedlak T, et al. A Practical Approach to Invasive Testing in Ischemia With No Obstructive Coronary Arteries (INOCA). *CJC Open* 2022;4:709–720.
11. Ruddy TD, Tavoosi A, Taqueti VR. Role of nuclear cardiology in diagnosis and risk stratification of coronary microvascular disease. *J Nucl Cardiol* 2023;30:1327–1340.
12. Sakai A, Nagao M, Yamamoto A, et al. 13N-ammonia positron emission tomography for diagnosis and monitoring of ischemia without obstructive coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2024;395:131392.

13. Ahmadvazir S, Shah BN, Zacharias K, Senior R. Incremental Prognostic Value of Stress Echocardiography With Carotid Ultrasound for Suspected CAD. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:173–180.
14. Schroder J, Prescott E. Doppler Echocardiography Assessment of Coronary Microvascular Function in Patients With Angina and No Obstructive Coronary Artery Disease. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:723542.
15. Michelsen MM, Mygind ND, Pena A, et al. Transthoracic Doppler echocardiography compared with positron emission tomography for assessment of coronary microvascular dysfunction: The iPOWER study. *Int J Cardiol* 2017;228:435–443.
16. Cortigiani L, Ciampi Q, Lombardo A, et al. Age- and Gender-Specific Prognostic Cutoff Values of Coronary Flow Velocity Reserve in Vasodilator Stress Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:1307–1317.
17. Fahrni G, Wolfrum M, De Maria GL, et al. Index of microcirculatory resistance at the time of primary percutaneous coronary intervention predicts early cardiac complications: Insights from the OxAMI (Oxford Study in Acute Myocardial Infarction) Cohort. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005409.
18. Keulards DCJ, Veer MVT, Zelis JM, et al. Safety of absolute coronary flow and microvascular resistance measurements by thermodilution. *EuroIntervention* 2021;17:229–232.
19. Gallinoro E, Candreva A, Fernandez-Peregrina E, et al. Saline-induced coronary hyperemia with continuous intracoronary thermodilution is mediated by intravascular hemolysis. *Atherosclerosis* 2022;352:46–52.
20. Fournier S, Keulards DCJ, van 't Veer M, et al. Normal values of thermodilution-derived absolute coronary blood flow and microvascular resistance in humans. *EuroIntervention* 2021;17:E309–E316.
21. Jansen TPJ, Vos D, Annemiek, Paradies V, et al. Continuous Versus Bolus Thermodilution-Derived Coronary Flow Reserve and Microvascular Resistance Reserve and Their Association With Angina and Quality of Life in Patients With Angina and Nonobstructive Coronaries: A Head-to-Head Comparison. *J Am Heart Assoc* 2023;12:e030480.
22. De Bruyne B, Pijls NHJ, Gallinoro E, et al. Microvascular Resistance Reserve for Assessment of Coronary Microvascular Function: JACC Technology Corner. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1541–1549.
23. Xaplanteris P, Fournier S, Keulards DCJ, et al. Catheter-based measurements of absolute coronary blood flow and microvascular resistance feasibility, safety, and reproducibility in humans. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11:1–8.
24. De Bruyne B, Adedj J, Xaplanteris P, et al. Saline-Induced Coronary Hyperemia. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10:1–8.
25. Banai A, Lupu L, Borohovitz A, et al. Microvascular dysfunction in patients with angina and non-obstructive coronary artery disease – preliminary data from a single center registry. *Eur Heart J* 2021;42(Suppl. 1):2095.
26. Yoon GS, Ahn SG, Woo SI, et al. The Index of Microcirculatory Resistance after Primary Percutaneous Coronary Intervention Predicts Long-Term Clinical Outcomes in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Med* 2021;10:4752.
27. Mahendiran T, Fawaz S, Viscusi M, et al. Simplification of continuous intracoronary thermodilution. *EuroIntervention* 2024;20:e1217–e1226.
28. Gallinoro E, Bertolone DT, Fernandez-Peregrina E, et al. Reproducibility of bolus versus continuous thermodilution for assessment of coronary microvascular function in patients with ANOCA. *EuroIntervention* 2023;19:E155–E166.
29. Zimmermann FM, Tonino PAL. The quest for accurate tools to open the black box of the microcirculation: continuous thermodilution and MRR. *EuroIntervention* 2023;19:E105–E106.
30. Jansen TPJ, De Vos A, Damman P, et al. Absolute flow and resistance have a lower variability in repeated testing as compared to CFR and IMR: an EDIT-CMD substudy. *Eur Heart J* 2022;43(Suppl. 2):2022.
31. de Vos A, Jansen TPJ, van 't Veer M, et al. Microvascular Resistance Reserve to Assess Microvascular Dysfunction in ANOCA Patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2023;16:470–481.
32. Smilowitz NR, Toleva O, Chieffo A, et al. Coronary Microvascular Disease in Contemporary Clinical Practice. *Circ Cardiovasc Interv* 2023;16:E012568.