

616.831-005.4-08

PATOGENETICKÉ MECHANISMY VZNIKU LOŽISKOVÝCH ISCHEMICKÝCH CÉVNÍCH ONEMOCNĚNÍ MOZKU A LÉČEBNĚ MOŽNOSTI JEJICH OVLIVNĚNÍ

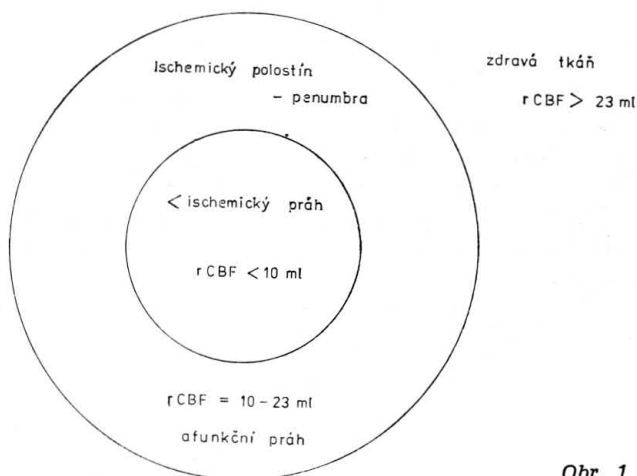
Plk. MUDr. Jaroslav ELIS

Oddělení pro nemoci nervové s ambulantní částí

Ústřední vojenská nemocnice, Praha

(náčelník: plk. MUDr. Jaroslav Janák)

Podmínkou energetické, vodní, iontové a objemové rovnováhy, na které přímo závisí specifické funkce mozkové tkáně, je optimální složení krve spolu s krevním průtokem a intraluminárním tlakem v kapilárách (perfúzním tlakem — CPP). Stav mozkové cirkulace má klíčový význam v patogenezi jakékoliv mozkové léze, zvláště potom při vzniku ischemického poškození mozkové funkce. Mozkový krevní průtok (CBF), resp. regionální mozkový krevní průtok (rCBF), má jednu ze zásadních úloh v patogenezi cévních mozkových onemocnění se zvláštním důrazem na vznik ložiskové mozkové ischemie. Uváděné průměrné hodnoty rCBF 38—75 ml/100 g mozkové tkáně za 1 minutu mají značný rozptyl v závislosti na jednotlivých oblastech. Podstatně vyšší průtok má šedá hmota (76—260 ml), méně potom bílá hmota (29—80 ml). Funkční zapojení určité oblasti se přímo odrazí ve výši rCBF. Krevní zásobení mozkové tkáně v oblasti mikrocirkulace je nehomogenní a perfúzní a metabolická rezerva je v čase minimální. Za patologických stavů se difference mezi jednotlivými oblastmi podstatně zvyšuje. Užitím nukleární magnetické rezonance (NMR) nebo pozitron emisní transverzní tomografie (PETT), resp. fotonové emisní počítačové tomografie (SPECT), je možno detekovat oblasti se sníženou kvalitou metabolismu a nízkou perfúzní rezervou, kdy pokles rCBF je kompenzován zvýšenou regionální extrakcí kyslíku ještě před klinickou manifestací. Možnost těchto vyšetření by značně zkvalitnila prevenci vzniku ložiskové ischemie u rizikových jedinců. Pokles rCBF pod určitou mez (23 ml) se v první řadě odrazí ve ztrátě funkce neuronu (parese), která může být reverzibilní, další pokles rCBF vede k vlastnímu ireverzibilnímu poškození neuronu. Schematicky toto znázorňuje obr. 1, kde kromě zdravé tkáně je zobrazena oblast „ischemického polostínu — ischemic penumbra“ s rCBF 10—23

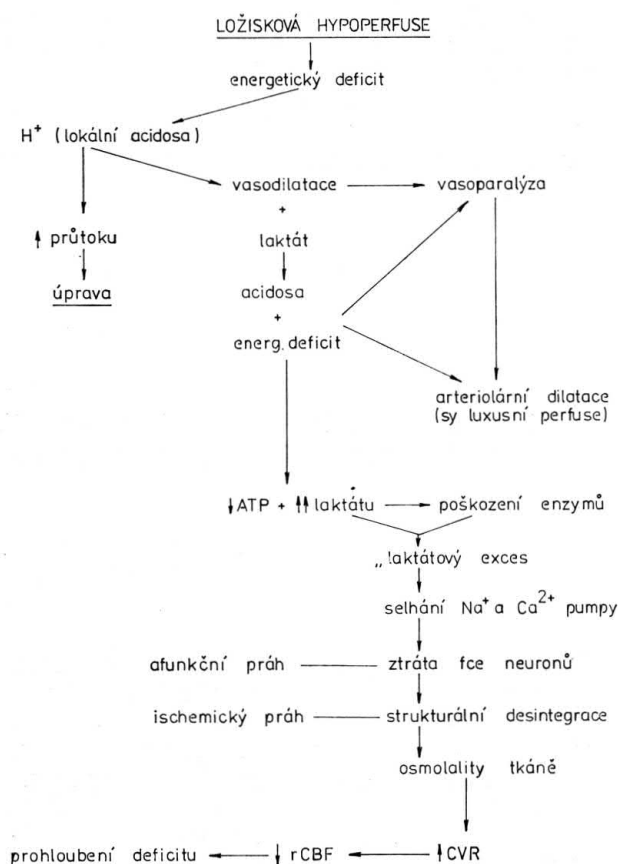


Obr. 1

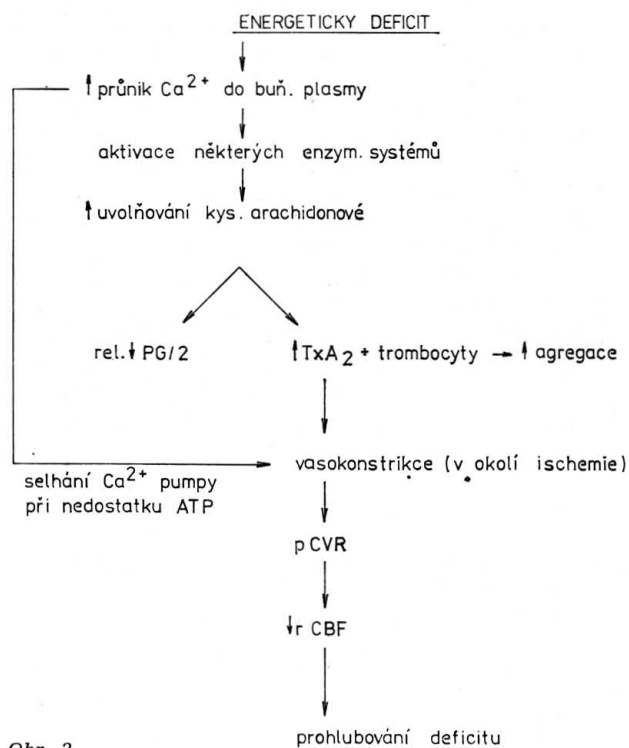
ml odpovídající oblasti se ztrátou funkce a oblast pod ischemickým prahem s rCBF pod 10 ml s ireverzibilní strukturální změnou neuronů. Veškerý náš zájem je soustředěn na oblast ischemického polostínu, kde můžeme aktivně zasáhnout do jejího dalšího vývoje. Léčba ischemické mozkové léze se tak přesunula do oblasti mikrocirkulace a tkáňového metabolismu. Průtok mozkovým krevním řečištěm, kde je třeba rozlišovat část rezistentní (až k arteriolám) a část kapacitní, je regulován třemi základními mechanismy, a to autoregulací cévní (což je svalový mechanismus založený na Baylissově efektu), regulací neurogení a metabolickou, která se uplatňuje hlavně v oblasti mikrocirkulace. Modulace citlivosti kontraktility arteriol se děje chemicky — změnou periarteriálního pH s dilatací při vzestupu vodíkových iontů na podkladě energetického deficitu, s konečným možným obrazem vázoparalýzy, tzn. selhání cévní autoregulace. Dále je podmíněna neurogenně, descendentním systémem z hypotalamu přes krční sympatikus a vnitřním systémem ascendentním z mozkového

kmene, jehož neurotransmitery jsou biogenní aminy, konkrétně nonadrenergní neuronový systém, s difúznějším ovlivněním jak kontraktility arteriál, tak permeability HEB a úrovně metabolismu neuronů. Cévní autoregulace se fyziologicky děje v limitních hodnotách středního arteriálního tlaku 8–24 kPa při normokapnii. Nervová regulace sympatikem se uplatňuje hlavně na extrakraniálním úseku magistralních cerebrálních arterií. Vlastní oblast mikrocirkulace — mozkové kapiláry — je podřízena regulaci metabolické s citlivostí na hladiny ATP, kreatinfosfátu, vodíkových iontů a laktátu. V patogenezi cerebrální ischemie se tak uplatňuje hodnota cerebrální vaskulární rezistence (CVR) a intraarteriálního perfúzního tlaku, kdy vzestup CVR, resp. pokles CPP, může vyústit v dekompenzaci mozkové mikrocirkulace. Podstatou vzniku ischemie je tak ložisková hypoperfúze, se sníženou dodávkou kyslíku a živin a stoupající hladinou produktů metabolismu. Funkční jednotkou pro neporušený krevní tok je cévní endotel spolu s krevními buňkami a plazmou. Postižení jedné z těchto složek vede ke zpomalení krevního průtoku s následnou zvýšenou agregací krevních elementů, k vzestupu krevní viskozity a tím CVR až k možnému rozvoji circulus vitiosus se zástavou intrakraniálního krevního průtoku.

Ložisková hypoperfúze vedoucí k energetickému deficitu (obr. 2) vyvolá díky redukci pyruvátu na laktát jeho lokální hyperprodukcii (nemůže být aerobně dekarboxylován a přeměněn na acetyl Co-A, ale je redukován laktát-dehydrogenázou na laktát) a tím lokální acidózu periarteriálně s následnou vazodilatací a možným vyrovnáním energetického deficitu díky zvýšenému kapilárnímu průtoku. Současně ale zhoršuje dále krevní průtok díky vzestupu krevní viskozity, která je podmíněna lokálním vzestupem osmolality krve a zvýšenou permeabilitou cévní stěny. Jestliže ale toto ložiskové zvýšení průtoku nestačí odstranit stav „metabolického hladu“, porucha se prohlubuje. Dále značně stoupá laktát, prohlubuje se vazodilatace se selháním autoregulace do vazoparalýzy, výrazně klesá produkce ATP a při obrazu tzv. laktátového excesu dochází k selhání Na a Ca pumpy s následnou ztrátou funkce neuronů, která při dalším prohloubení tohoto patologického děje vyúští v strukturální dezintegraci neuronů, ale i poškození buněk kapilárního endotelu. Takto vzniklé zvýšení osmolality tkáně vede přes nárůst CVR k dalšímu poklesu rCBF již ve větší oblasti a celý okruh se opakuje a oblast ložiskové hypoperfúze se rozšiřuje do okolí. Současně dochází k rozvoji perilezionálního mozkového edému, který je kombinací edému intracelulárního cytotoxického, vazogenního edému z poruchy HEB, hydrostatického edému z přechodně snížené permeability HEB a edému osmotického ze stoupající lokální osmolality při zvýšení permeability cévní stěny, s následnou jeho uniformitou. Rozvoj



Obr. 2



Obr. 3

mozkového edému potom opět prohlubuje již existující ložiskovou hypoperfúzi. Kromě uvedených mechanismů dochází i k některým dalším biochemickým změnám, které celý proces zhoršují (obr. 3).

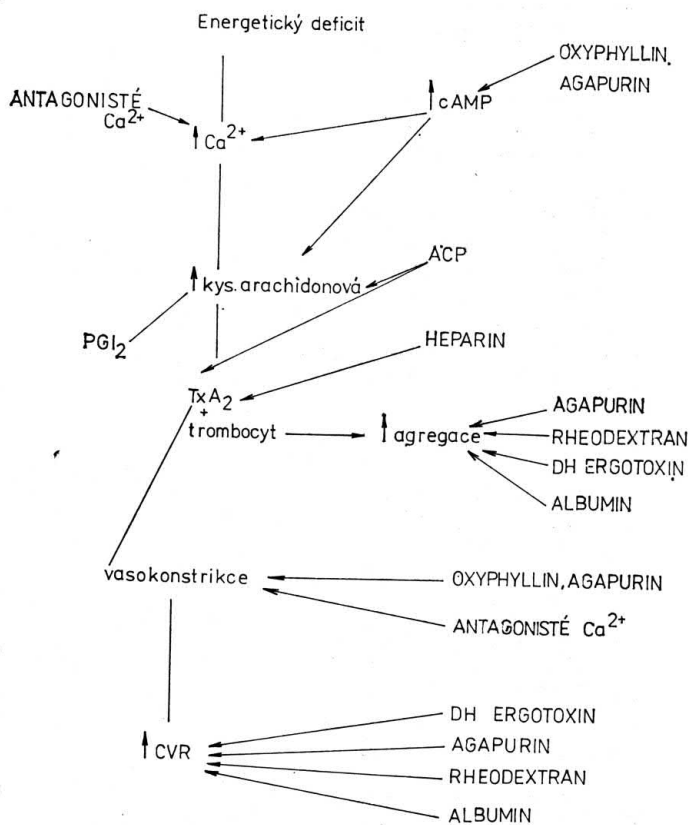
Zvyšující se hladina Ca^{2+} v cytoplasmě, včetně krevních destiček, díky selhávání vápníkové pumpy aktivuje některé enzymatické systémy, které vedou ke zvýšenému uvolňování kyseliny arachidonové z fosfolipidů buněčných membrán a trombocytů. Zvýšení destičkové aktivity v akutní fázi ischemie vede přes pokles cAMP k další aktivaci kaskády kyseliny arachidonové. Tento zdroj cyklických endoperoxidů PGH_2 a PGG_2 — prekurzorů prostaglandinů vede k zvýšené tvorbě tromboxanu TxA_2 a prostacyklinu PGI_2 . Díky poškození endotelu a aktivaci trombocytů se ale porušuje normálně existující rovnováha mezi těmito prostaglandiny za vzniku převahy tromboxanu, mohutného agregačního činitele s účinkem spazmogenním na rezistentní část mozkového řečiště v zóně kolem ischemie.

V tomto účinku se uplatňuje opět mobilizace vápníkových iontů, která tlumí adenylátcyklázu a tím prohlubuje pokles intracelulárního cAMP. Navíc dochází k stimulaci ADP, sérotoninu a fibrinogenu s jejich uvolňováním do krevní plazmy. Vlastní dosavadní možnost hodnocení všech těchto změn je možná, ale pouze se zpožděním, kdy produkty látkové přeměny překročí do intersticia a odtud do krve (biochemické hodnocení), nebo až když dojde k takovým změnám funkčního charakteru, které můžeme hodnotit elektroencefalograficky, nebo změnám strukturálním, které ozřejmíme při vyšetření počítačovou tomografií. Pro nemožnost vyšetření NMR, SPECT, resp. PETT, ani kvantifikace intrakraniálního tlaku, musíme rozvoj těchto změn pouze předpokládat a dle toho zaměřit i léčbu akutního a chronického stadia včetně možnosti léčebně preventivního ovlivnění rozvoje ložiskové cerebrální ischemie. Z uvedených patogenetických mechanismů je zřejmé, že léčba ischemického poškození mozku je velmi obtížná a její náročnost je v přímé závislosti na složitosti kvalitativně nejvyššího lidského orgánu — mozku. O účinnosti léčby rozhoduje v podstatné míře i doba jejího zahájení. Mozková buňka nejrychleji reaguje na všechny změny vedoucí k jejímu poškození. V žádném případě proto není možno souhlasit s názorem, že rozvíjející se ložisková cerebrální ischemie je méně akutní stav než rozvíjející se ischemie myokardu. Právý opak je pravdou, i když současné praktické terapeutické postupy tomu plně neodpovídají.

Při rozsáhlých znalostech etiopatogeneze vzniku ložiskové hypoperfúze vyžaduje každé toto postižení akutní diferencovanou intenzivní péči zabezpečenou týmovou spoluprací neurologa, internisty, rentgenodiagnostika, rehabilitačního pracovníka a dalších specialistů. Úkolem léčby je zvýšit reziduální regionální průtok postižené oblasti s cílem zamezit rozvoji strukturálních změn a postupně průtok upravit na úroveň roviny informační. Proto musíme aktivně zasáhnout do co možná největšího počtu patogenetických mechanismů

rozvoje ischemie a léčbu zaměřit komplexně. Jestliže za podstatu vzniku ischemické ložiskové cerebrální léze uvádíme ložiskovou hypoperfúzi probíhající v oblasti mikrocirkulace, potom k jejímu léčebnému ovlivnění nepostačí pouze vázoaktivní látky. Tyto mají vliv především na svalovinu nepoškozené arteriální stěny, která se ale v kapacitní části mozkového krevního řečiště vytrácí. Proto se musíme snažit ovlivnit i reologické vlastnosti krve, rozvoj perilezionálního edému, zlepšit metabolické a energetické pochody mozkových buněk při současně nutnosti intenzivní léčby interní. Mnohem lépe než skleroticky změněnou cévu můžeme ovlivnit právě reologické vlastnosti krve. Zvýšená agregace trombocytů spolu s jejich adhezí a uvolňovací reakcí je jedním z hlavních principů při probíhající ischemii a vede k tvorbě destičkových mikrotrombů a ovlivnění reaktivity cévní stěny. Hlavní význam při tom mají vápníkové ionty, metabolity kyseliny arachidonové a cyklické nukleotidy.

Obr. 4 ukazuje místa účinku v patogenetickém řetězci u nejčastěji používaných preparátů v akutní fázi ischemie. I přes výsledky PETT je stále nejvíce používaný Oxyphyllin a je podáván pro zvyšování buněčného cAMP inhibicí jeho fosfodiesterázy, která cAMP rozkládá, je využíváno jeho účinku kardiostimulačního, bronchodilatačního a vlivu na hladiny růstového hormonu, kortizolu a tyroxinu. S cílem snížit krevní viskozitu, a tak i CVR, je používán



Obr. 4

pentoxiphyllin (Agapurin Spofa), který ovlivňuje deformabilitu erytrocytů při jejich průniku kapilárou 3–5 μm nebo v okolí destičkových agregátů. Deformabilita erytrocytů tvoří jeden z podstatných faktorů ovlivňujících průtokové vlastnosti krve v kapiláře. Přitom účinek pentoxiphyllinu je dvoufázový — v prvním období dojde k poklesu periferního odporu ve zdravých i postižených cévách, ve druhé fázi se ale prohloubí pokles periferního odporu v cévě postižené, zatímco ve zdravé se vrátí k normě. Tímto mechanismem je zabráněno možnému vzniku steal fenomenu. Pentoxiphyllin rovněž snižuje schopnost agregace krevních destiček, a to díky zvyšování hladiny cAMP v trombocytech při inhibici jeho fosfodiesterázy. Těmito mechanismy vede pentoxiphyllin k redistribuci krve z relativně zdravé tkáně do tkáně postižené ischemií. Neméně významný je i jeho vliv na energetický metabolismus v neuronech a perilezionální edém. Aktivitu krevních destiček a jejich agreabilitu příznivě ovlivňuje díky inhibici cyklooxygenázy rovněž kyselina acetylsalicylová. Zvláště její kombinace s pentoxiphyllinem se osvědčuje v léčbě cerebrální ischemie včetně tranzitorních ischemických příhod (TIA). Ultramini-dávky heparinu mají určitý antitrombinový vliv a hlavně blokují syntézu tromboxanu a aktivaci Stuartova plazmatického faktoru X. Cílem užití protideštičkových preparátů — Agapurinu, Acylpyrinu, Curantylu ... je útlum tvorby tromboxanu a inhibice uvolňování agregčních a vazokonstrikčních působků — Ca^{2+} , ADP, serotoninu a fibrinogenu.

U DH Ergotoxinu je využíváno jeho vlivu na mikrocirkulaci díky snižování vaskulární rezistence a účinku antiagregačního. Nimodipine (antagonista Ca^{2+}), který proniká hematoencefalickou bariérou a má určitou tkáňovou specifitu pro cerebrální cévy, inhibuje rozvoj kaskády rozvíjející se v místě a blízkém okolí ložiskové ischemie, a tím brání narůstání vazokonstrikce, resp. spazmů v jejím okolí. Inhibuje rozvoj vazokonstrikce jako odezvy na hypokapnii a hypertenzi. Brání tak narůstání cévní rezistence a tím zvyšuje krevní průtok. Úpravuje poruchu cévní autoregulace v oblasti mikrocirkulace. Zahraniční zkušenosti ukazují podstatně příznivější výsledky léčby ložiskové cerebrální ischemie při podávání tohoto preparátu. Užití kortikoidů v samotné léčbě ložiskové cerebrální ischemie zůstává stále otevřenou otázkou. Podání vysoké dávky dexamethasonu intravenózně v počátku rozvoje ischemie má působením na buněčné membrány vliv na následný rozsah ischemického ložiska. Dexamethason by se ale musel stát lékem první lékařské pomoci, a to již v prvních minutách rozvoje ischemie. Podání v následném období postupně ztrácí na účinnosti.

K potlačení rozvoje mozkového edému je vhodné použít všech běžně používaných preparátů, včetně hypertonického roztoku manitolu

a kortikoidů. Účinnost antidematózní léčby závisí ale na dávce, včasnosti a správné aplikaci těchto preparátů. Výhodné je užití Rheodextranu pro jeho účinek hyperonkotický, působící mechanismem hypervolemické hemodiluce. Zlepšuje i průtokové vlastnosti krve poklesem její viskozity, má vliv antiagregační relativním zvyšováním hladiny prostacyklinu, snižuje rovněž agregaci erytrocytů. Obdobný efekt má i 20% albumin. Určitý pokles transportní kapacity pro kyslík při hemodiluci je kompenzován zvýšenou extrakcí kyslíku a vzetupem minutového volumu. Metabolické pochody mozkových buněk můžeme ovlivnit jednak racionálním přísunem živin a úpravou snadno vzniklé metabolické poruchy, jednak zásahem do schopnosti buněk živiny utilizovat použitím nootropních látek.

Všemi dostupnými prostředky se tak snažíme co nejvíce rozšířit mezikruží ischemického polostínu pouze s reverzibilní poruchou informační funkce neuronu na úkor té části, která by mohla přejít do poruchy ireverzibilní, popř. strukturální léze mozkových buněk, což představoval vnitřní kruh s krevním průtokem pod hranicí ischemického prahu (obr. 1), o kterém víme, že ani sebedokonalejší následná léčba nedokáže zvrátit vzniklou ztrátu těchto buněk. Až cílená a odborně vedená reedukace a rehabilitace může do jisté míry zmírnit vzniklý defekt díky využití existence dynamických funkcí mozkových systémů.

Souhrn

Autor uvádí patogenetické mechanismy rozvoje ložiskové cerebrální ischemie s důrazem na oblast mikrocirkulace a tkáňového metabolismu. V přímé návaznosti na ně ukazuje hlavní léčebné medikamentózní možnosti jejich ovlivnění. Kromě podávání vázoaktivních preparátů příkládá nemalý význam možnostem ovlivnění reologických vlastností krve, které mají jeden ze zásadních vlivů na vznik a rozvoj ložiskové cerebrální ischemie. Zdůrazňuje časový faktor v léčbě a nutnost týmové diferencované intenzivní péče o tyto nemocné s využitím moderních diagnostických metod a komplexní léčebné péče.

Literatura

1. BARTKO, D.: Neurologia. Osveta 1982.
2. DRÁBEK, P.: Medikamentosní léčba a prevence ischemické mozkové příhody. Kurs ILF 1984.
3. FOLBERGEOVÁ, J.: Některé aspekty energetického metabolismu mozku. Čsl. neurologie, 1984, str. 210 až 224.
4. GORTER, K. - GELMERS, J. - WEERDT, C. J. - WIEZER, H. H. A.: Acute ischemic stroke: a controlled trial with Nimodipine. Joint meeting of neurology. Praha 1986.
5. MATIS, P.: 1 st International Nimotop Symposium Munich, February 1984, Short Report.

-
6. NEVŠÍMAL, O.: Poznámky k problematice přechodných mozkových ischemických příhod. Čsl. neurologie, 1977, str. 154—159.
 7. RIEGROVÁ, H.: Mozkový krevní průtok. Kurs ILF 1984.
 8. TURČÁNI, P. - BARTKO, D.: Možnosti zlepšenia mozgovaj mikrocirkulácie. Čsl. neurologie, 1984, str. 143 až 149.
- Klíčová slova: Ložisková ischemická cévní onemocnění mozku; Vznik; Léčba.