

Univerzita Karlova

Lékařská fakulta v Plzni



MUDr. Jan Mraček

Neurochirurgické oddělení FN Plzeň

**VLIV NEUROPROTEKCE NA MOZKOVÉ METABOLICKÉ
PARAMETRY A KOGNITIVNÍ FUNKCE
PŘI KAROTICKÉ ENDARTEREKTOMII**

Autoreferát dizertační práce

Obor: Chirurgie

Plzeň 2010

Dizertační práce byla vypracována v rámci kombinované formy doktorského studijního programu v oboru Chirurgie na Neurochirurgickém oddělení FN a LF UK v Plzni.

Uchazeč:

MUDr. Jan Mraček
Neurochirurgické oddělení FN Plzeň, LF UK Plzeň

Školitel:

Prim. MUDr. Milan Choc, CSc.
Neurochirurgické oddělení FN Plzeň, LF UK Plzeň

Oponenti:

Doc. MUDr. Jiří Náhlovský, CSc.
Neurochirurgická klinika FN Hradec Králové, LF UK Hradec Králové

Doc. MUDr. Petr Kozler, PhD.
Neurochirurgická klinika ÚVN Praha, 1. lékařská fakulta UK Praha

Doc. MUDr. Ivan Chytra, CSc.
Anesteziologicko – resuscitační klinika FN Plzeň, LF UK Plzeň

S dizertační prací je možno se seznámit na Děkanátu LF UK Plzeň, Husova 3, Plzeň.

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba dizertační práce se koná dne:

OBSAH

1. Úvod	4
2. Cíl práce	7
3. Metodika	7
3.1. Vstupní kritéria	7
3.2. Použitá neuroprotekce	7
3.3. Způsob podané anestézie	8
3.4. Operační technika	8
3.5. Primární sledované cíle	9
3.6. Sekundární sledované cíle	10
3.7. Statistická analýza	11
4. Výsledky	
4.1. Demografická charakteristika souborů	11
4.2. Timing operace	11
4.3. Stupeň stenózy	11
4.4. Výsledný klinický stav	11
4.5. Frekvence zavádění peroperačního shuntu	12
4.6. Primární sledované cíle	
4.6.1. 100B protein	12
4.6.2. Laktát	12
4.6.3. pH	13
4.6.4. Glykémie	14
4.6.5. SvjO ₂ (Saturace jugulárního bulbu)	14
4.6.6. MMSE (Mini mental state exam)	15
4.6.7. ERPs (Endogenní kognitivní evokované potenciály)	15
4.7. Sekundární sledované cíle	
4.7.1. Spokojenost nemocných s podanou anestézií	17
4.7.2. Preference typu anestézie	17
5. Diskuze	18
6. Závěr	21
7. Význam pro klinickou praxi	
7.1. Důvody selhávání neuroprotekce	22
7.2. Budoucnost neuroprotekce	23
8. Resumé v anglickém jazyce	25
9. Literatura	26
10. Publikační aktivita autora	30

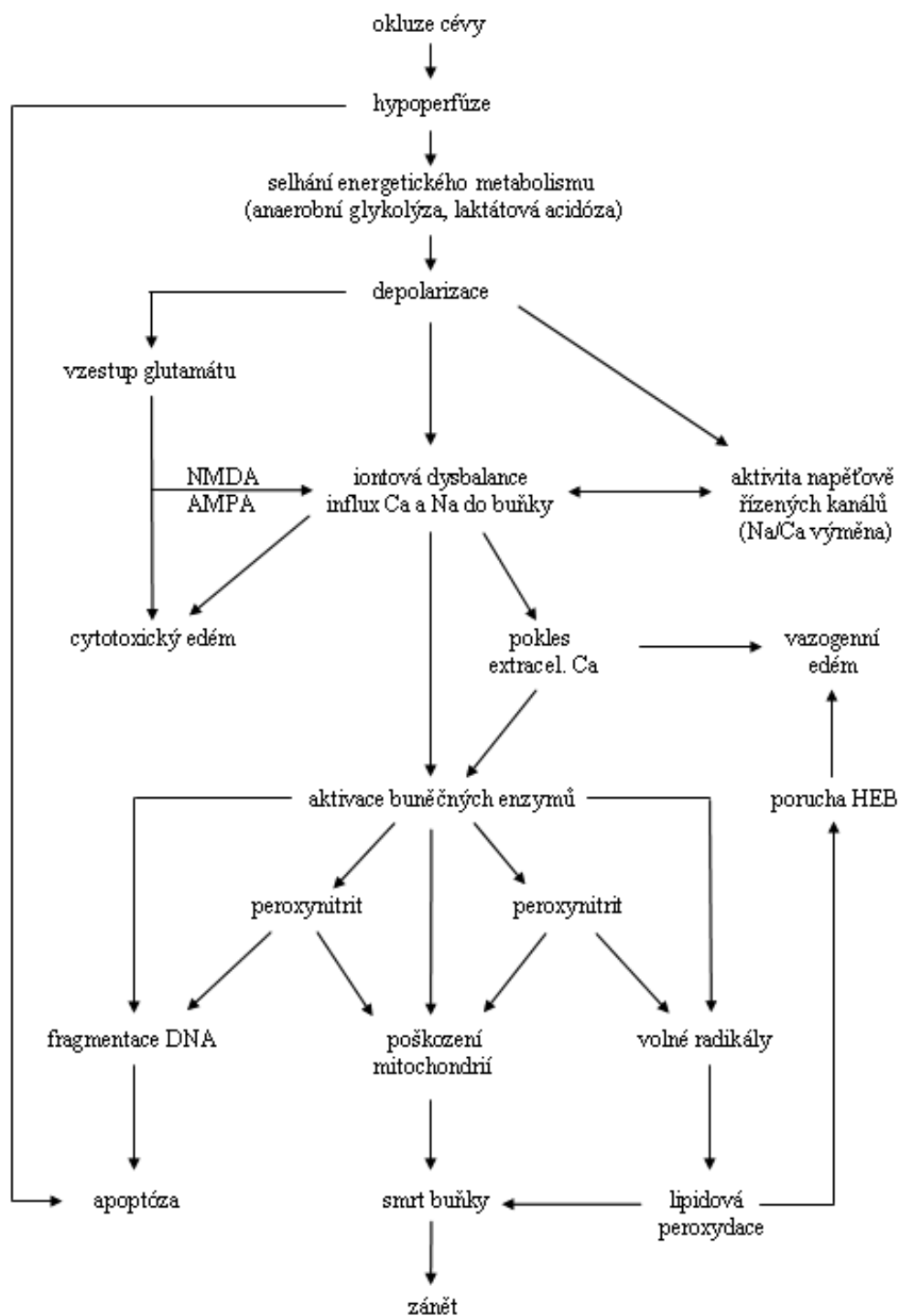
1. ÚVOD

Karotická endarterektomie je účinná operace v primární i sekundární prevenci mozkového infarktu za předpokladu, že morbidita a mortalita operací na pracovišti nepřesahuje doporučenou úroveň (ESO Executive Committee and the ESO Writing Committee 2008). Komplikace CEA lze rozdělit na neurologické, interní a chirurgické. Za neurologickou MM je z velké části zodpovědná peroperační ischemická cévní mozková příhoda způsobená embolizací nebo hypoperfuzí (Obr.1.). Snahou operačního týmu je minimalizovat riziko vzniku peroperační iCMP, resp. hloubku neurologického deficitu pokud k iCMP dojde. Vznik iCMP po operaci, jejímž cílem je právě vzniku ischemické příhody zabránit, je vždy frustrující komplikací.

Jednou z možností, jak snížit následky peroperační iCMP, je užití neuroprotektivních opatření (Tab.1.). Neuroprotektce je definována jako strategie působící proti škodlivým biochemickým a molekulárním dějům, které, pokud zůstanou neovlivněny, vedou k ischemickému poškození mozku (Ginsberg 2008). Přes prokazatelný pozitivní vliv neuroprotektce na zmenšení rozsahu ischemie u zvířecího modelu, dosud nebyl prokázán statisticky signifikantní léčebný efekt neuroprotektce ve III. fázi klinického testování (Ginsberg 2009). Za hlavní příčinu neúspěchu neuroprotektce u nemocných s akutním mozkovým infarktem je považováno příliš dlouhé terapeutické okno (Ginsberg 2009, Savitz 2007). Účinnost neuroprotektce v preklinickém výzkumu byla prokázána při podání do šesti hodin od vzniku příznaků iCMP. Největšího efektu však bylo dosaženo při podání před vznikem příhody (Cheng 2004). Toto zjištění vedlo ke vzniku nového konceptu tzv. profylaktické neuroprotektce (Savitz 2007). Preventivní používání neuroprotektiv před rizikovými výkony z pohledu vzniku iCMP (typickým příkladem je právě CEA), by mohlo nemocným přinést benefit.

Výskyt peroperačních iCMP při CEA je však velmi nízký. Ve velkých sestavách se pohybuje v intervalu od desetin procenta až po jednotlivá procenta. V celém našem souboru karotických endarterektomií se iCMP vyskytla v 0,5%. K posouzení vlivu neuroprotektce na výskyt iCMP by proto bylo nezbytné hodnotit soubory obsahující řádově tisíce pacientů. Tak vysokých počtů při prospektivním sledování lze v praxi metodicky dosáhnout pouze v mezinárodních multicentrických studiích. Dosud nebyla podobná studie publikována. Již ze samotné definice neuroprotektce je zřejmé, že vzniku vlastní iCMP předchází změny na biochemické úrovni (mozkový metabolismus) a změny subklinické. V naší studii proto hodnotíme vliv neuroprotektce na mozkové metabolické parametry a souvislost s event. následnými klinickými konsekvencemi a kognitivními změnami.

Obrázek 1. Patofyziologická kaskáda ischemie mozku



Tabulka 1. Přehled testovaných neuroprotektiv, která prošla extenzivním preklinickým výzkumem a byla testována ve významných klinických studiích, zmíněny jsou i nové nadějně přípravky.

1. Antagonisté glutamátu

- NMDA antagonisté
 - Kompetitivní (Seltofel)
 - Nekompetitivní (Dizocilpin, Dextrorfan, Cerestat, Magnesium)
 - Nepřímí antagonisté
 - Antagonisté glycinové části NMDA receptoru (Gavestinel)
 - Antagonisté polyaminové části NMDA receptoru (Eliprodil)
- Modulátory uvolňování glutamátu (Sipatrigine, Lubeluzol)
- AMPA antagonisté (NBQX, ZK200775, YM872)

2. Ovlivnění jiných neurotransmiterů

- GABA agonisté (Clomethiazol, Diazepam, Tiagabin, Vigabatrin, Topiramát, Lamotrigin, Lifarizin)
- Agonisté serotoninu (Ropinotan, Trazodon, ONO2506)
- Opioidní antagonisté (Naloxon, Nalmefen)

3. Modulátory iontových kanálů

- Antagonisté Ca kanálu (Nimodipin, Nicardipin, Israpidin, Daropidin, Flunarizin)
- Antagonisté Na kanálu (Fenytoin, Fosfenytoin)
- Aktivátory K kanálu (Maxipost)

4. Antioxidanty (zametači volných kyslíkových radikálů)

(NXY-059, Tirilazad, Ebselen, Edaravon)

5. Inhibitory proteáz (kaspázy, calpain)

6. Protizánětlivé přípravky (Enlimomab, UK 279, UK 276, LeukArrest, rNIF, Minocyclin, FK-506, Steroidy, Pentoxifylin)

7. Stabilizátory membrán a neurotrofika (Gangliosid, Cerebrolysin, Citicolin, Erythropoetin, růstové faktory)

8. Ostatní (Caffeinol, Propofol, Statiny, Albumin, oxygenoterapie, elevace TK, hypotermie, kmenové buňky, koktejly)

2. CÍL PRÁCE

Cílem práce bylo zhodnotit, zda profylaktické podání kombinace neuroprotektivních strategií při CEA je prospěšné. Primárním cílem bylo posoudit dopady aplikovaných neuroprotektivních opatření na mozkové metabolické parametry a kognitivní funkce. Sekundárním cílem práce bylo zhodnotit spokojenost nemocných s typem podané anestézie.

3. METODIKA

3.1. Vstupní kritéria

Do prospektivní studie bylo zařazeno 35 nemocných sledovaného souboru a 35 nemocných kontrolního souboru, u kterých byla provedena elektivní CEA pro symptomatickou stenózu vnitřní krkavice v období 2007 - 2008.

Vstupními kritérii byl stav po prodělané tranzitorní ischemické atace nebo dokonané malé iCMP s minimálním reziduálním deficitem (National Institutes of Health Stroke Scale - NIHSS < 3), nález na počítačové tomografii (CT) bez známek čerstvé hypodenzity, stenóza ACI přesahující 50% dle CT angiografie a podepsaný informovaný souhlas.

Do studie nebyli zařazeni nemocní, u kterých by aktuální klinický stav, insuficience kolaterálního cévního řečiště nebo aktuální stav mozkové tkáně mohly ovlivnit primární hodnocené parametry (neurologická nestabilita, kontralaterální okluze ACI, čerstvá hypodenze na CT, CEA provedená do 14 dnů od příhody).

S výjimkou nemocných po velké iCMP, operujeme všechny nemocné se symptomatickými stenózami krkavice co nejdříve po proběhlé příhodě podle současných platných guidelines. Timing operací nebyl v žádném případě cíleně odkládán, aby vyhověl vstupním kritériím studie. Dlouhý časový odstup operací od proběhlých příhod je dán pozdním odesláním nemocných z neurologických pracovišť a nezařazením skupiny nemocných paradoxně správně operovaných do 14 dnů od iCMP.

3.2. Použitá neuroprotektce

U sledovaného souboru byla využita baterie preventivních neuroprotektivních opatření, která zahrnovala (Tab.2.):

1. Sendai koktejl podaný během 30 minut po úvodu do celkové anestézie (20% Manitol 150 ml, Phenhydán 500 mg, Solumedrol 1g – vše i.v. + Tokoferol 300 mg i.m.).
2. Cerebrolysin (50 ml i.v.) podaný během 30 minut po úvodu do celkové anestézie.
3. Ventilaci 100% O₂ (FiO₂=1) v období zasvorkování tepen.
4. Indukovanou systémovou arteriální hypertenzi (elevace středního arteriální tlaku (MAP) na hodnotu 100 mmHg) v období zasvorkování tepen.
5. Podání neuroanestézie (TIVA – totální intravenózní anestézie).

U nemocných kontrolního souboru operovaných v regionální anestézii nebyla neuroprotektce podána.

Tabulka 2. Kombinace použitých neuroprotektivních strategií.

FiO₂ – fraction of inspired oxygen, MAP - middle arterial pressure,
TIVA – total intravenous anesthesia.

Kombinace neuroprotektivních strategií
Sendai koktejl (Manitol, Phenhydan, Solumedrol, Tokoferol)
Cerebrolysin
FiO ₂ =1
MAP = 100 mm Hg
TIVA

3.3. Způsob podané anestézie

Nemocní sledovaného souboru byli operováni v celkové anestézii, která patří do naší neuroprotektivní strategie. Použita byla standardní neuroanestézie (TIVA) užívaná při CEA: premedikace opiátem dle váhy nemocného, standardní úvod do anestézie (Propofol 1,5 – 2 mg /kg, Sufentanyl 5-10 microg, Atracurium 0,5–0,6 mg/kg), po tracheální intubaci byl nemocný ventilován do podání Heparinu směsí O₂ a N₂O (1:1) a byla udržována normokapnie, anestézie byla vedena kontinuálním intravenózním podáváním 1% Propofolu (3-10 mg/kg/h) s opakovanými bolusy relaxancia a opioidu (Atracurium 0,1-0,15 mg/kg, Sufentanyl 5-10 microg).

Nemocní kontrolního souboru byli operováni v regionálním znecitlivění. Použita byla blokáda cervikálního plexu (cervikální blok): premedikace opiátem dle váhy nemocného. Vlastní blokáda hluboké krční pleteně byla prováděna aplikací 6-8ml 0,75% Ropivacainu k příčným výběžkům obratlů C2 a C3 ze dvou vpichů bez použití neurostimulátoru. K anestézii povrchní krční pleteně byla aplikována směs 4ml 0,75% Naropinu a 5-10 ml 1% Mesocainu v místě křížení v. jugularis externa a m. sternocleidomastoideus v hloubce asi 1cm mírně vějířovitě a podél kývače. V průběhu výkonu byly dle potřeby podávány nízké dávky Midazolamu (0,5-1 mg i.v.) či Alfentanilu (0,25mg i.v.) případně doplněné výplachem operačního pole nebo lokální infiltrací 1% Mesocainem.

3.4. Operační technika

Operaci provádíme v poloze nemocného na zádech s horní polovinou těla elevovanou o 20° a hlavou ukloněnou od operované strany. Při operaci v celkové anestézii jsou v průběhu operace kontinuálně monitorovány mozkové funkce prostřednictvím somatosenzorických evokovaných potenciálů (oboustranné SEP n. medianus) a šestisvodového EEG. U nemocných operovaných v regionální anestézii sledujeme neurologický obraz.

Z klasického anterolaterálního řezu podél předního okraje m. sternocleidomastoideus vypreparujeme nejprve společnou krkavici (ACC) s bifurkací a poté i vnitřní (ACI) a zevní krkavici (ACE). K zabránění nežádoucím vegetativním reflexům vyplachujeme operační pole lokálním anestetikem a karotický glomus infiltrujeme Marcainem. Odhalujeme dolní okraj m. biventer a identifikujeme n. XII. ACI izolujeme vždy nad předpokládaný konec sklerotického plátu. Po vypreparování tepen jsou nemocní heparinizováni (dle váhy 7500 – 10000 t.j.). Následně pokračujeme mikrochirurgickou technikou. Arteria thyroidea superior, ACE a ACI svorkujeme aneuryzmatickými svorkami, ACC “buldokem”. Techniku everzní endarterektomie indikujeme vyjímečně při současné významné elongaci ACI (kinking, coiling). V drtivé většině případů volíme podélnou arteriotomii z ACC do ACI. Shunt zavádíme pouze v indikovaných případech. O nutnosti zavedení shuntu nás informuje pokles neuronálních funkcí zjištěný prostřednictvím SEP a EEG, resp. rozvoj neurologické výpadové symptomatiky (hemiparéza, fatická porucha, porucha vědomí) při operaci v regionálním znecitlivění. Indikací k zavedení shuntu při operaci v CA je pokles amplitud vln N20/P25 o více než 50%. Vlastní sklerotický plát tupě odlučujeme nejprve v ACC, kde jej ostře přetínáme. Poté pokračujeme do ACE, odkud plát odstraňujeme everzně. Velmi pečlivě odstraňujeme plát z ACI. Většinou se nám daří pomocí mikroskopu jej odstranit do ztracena. V případě nutnosti fixujeme distální intimu v ACI jednotlivými stehy 8/0. Dokonalé ošetření distální intimy je bez zvětšení a osvětlení mikroskopem obtížně proveditelné. Cévní lumen vyplachujeme roztokem Heparinu a odstraňujeme v proudu patrné vlající jemné zbytky sklerotického plátu. Sutura cévy provádíme pokračovacím stehem (6/0) v jedné vrstvě. Zvětšení mikroskopem nám umožňuje zabírat do stehu jen minimum cévní stěny, sutura je hustá, vodotěsná a stěna tepny je spíše v nadbytku. Při použití shuntu ponecháváme v ACC asi 1 cm neuzavřený úsek, kterým shunt extrahujeme. Před dokočením sutury tepny vždy vyplachujeme roztokem Heparinu, uvolňujeme svorku z ACI a zkoušíme tak vydatnost zpětného toku a vyplavujeme eventuální zbytky sklerotických hmot. Po dokončení stehu tepny krátce opět uvolňujeme svorku z ACI, poté snímáme svorky z ACE a ACC a po několika vteřinách, kdy krevní proud prošel tepnami, definitivně snímáme svorku z ACI. Tímto postupem zajistíme spolehlivé odplavení potenciálních embolů do řečiště zevní krkavice. Na suturu pokládáme plátek Surgicelu, vyplachujeme operační pole a pečlivě koagulujeme všechny drobné zdroje krvácení. Heparinizaci antagonistujeme většinou jen z jedné poloviny. Do karotického lůžka přikládáme podtlakovou drenáž a operační ránu uzavíráme po anatomických vrstvách. Nemocný je anesteziologem vždy probuzen na operačním sále. Všichni nemocní jsou kontinuálně 24 hodin sledováni na JIP neurochirurgického oddělení. Po operaci je pokračováno v antiagregační léčbě a miniheparinizaci. Nemocné většinou propouštíme do domácí péče po zhojení rány a odstranění intradermálního stehu týden po operaci. První kontrola na neurochirurgické cévní ambulanci probíhá dva měsíce po operaci a dále po půl roce, kdy je provedeno kontrolní sonografické vyšetření operované tepny.

3.5. Primární sledované cíle

Primárním cílem bylo posoudit dopady aplikovaných neuroprotektivních opatření na mozkové metabolické parametry a kognitivní funkce (Tab.3.).

Sledovány byly hodnoty těchto metabolických mozkových parametrů: S100B protein, laktát, glykémie, saturace jugulárního bulbu – SvjO₂, pH. Hodnoty uvedených

metabolických mozkových parametrů byly získávány v průběhu operace punkcí homolaterální vnitřní jugulární žíly. Náběr žilní krve byl proveden před uvolněním cévních svorek.

Potencionální vliv mozkových metabolických změn na výsledný klinický stav byl posuzován prostřednictvím NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) před operací a první a sedmý pooperační den.

Kognitivní funkce byly hodnocené prostřednictvím MMSE (Mini Mental State Exam) a evokovaných potenciálů na zaměřené události (ERPs) - vlny P300 a N100. Vyšetření byla prováděna vždy jeden den před operací a první a šestý pooperační den. Pro vybavení ERPs byla použita sluchová stimulace, dva frekvenčně rozdílné burst stimuly, maskovací podnět 1000 Hz a terčový podnět 2000 Hz. Zprůměrně bylo 500 stimulů. Registrace byla prováděna na skalpu ve vertexové sagitální linii (Fz, Cz, Pz). Hodnocena byla amplituda a latence vln P300 a N100.

Tabulka 3. Primární sledované cíle. SvjO₂ - jugular vein bulb oxygen saturation, MMSE – Mini Mental State Exam.

Primární sledované cíle
S100B protein
laktát
glykémie
SvjO ₂
pH
MMSE
P300, N100

3.6. Sekundární sledované cíle

Sekundárním cílem práce bylo zhodnotit spokojenost nemocných s typem podané anestézie a preferenci celkové anestézie nebo regionální anestézie při podobném operačním zákroku v budoucnosti (Tab.4.). Názory nemocných byly získávány vyplněním dotazníku v průběhu hospitalizace.

Znění dotazníku:

1. Byla(a) jsem spokojen(a) s typem podané anestézie?
A/ ANO B/ NE (vyjmenujte důvody)
2. Kdybych měl(a) možnost volby, příště bych volil(a) operaci:
A/ v celkové anestézii (narkóza)
B/ při vědomí

Tabulka 4. Sekundární sledované cíle.

Sekundární sledované cíle
Spokojenost s podanou anestézií
Preference typu anestézie

3.7. Statistická analýza

Sledované parametry byly vyhodnoceny a výsledky v obou souborech porovnány. Statistická analýza byla provedena s užitím software Statistica 9.0. Pro měřené parametry v celém souboru a v jednotlivých skupinách a podskupinách byly počítány základní statistické údaje. Hladina významnosti byla stanovena ve výši 5%. Na porovnání distribucí jednotlivých parametrů v různých skupinách a podskupinách, vzhledem k distribucím těchto proměnných, byl použit neparametrický dvouvýběrový Wilcoxonův test. Pro zjištění závislostí zkoumaných znaků, vzhledem k negaussovskému rozdělení těchto proměnných, byl použit Spearmanův koeficient korelace. Změny zkoumaných parametrů v čase byly, vzhledem k rozložení daných proměnných, analyzovány užitím neparametrické Friedman ANOVY a rozdíly mezi časovými okamžiky byly testovány párovým znaménkovým testem. Analýza vývoje zkoumaných parametrů v čase a mezi danými skupinami byla zpracována užitím parametrické ANOVY (repeated design).

4. VÝSLEDKY

4.1. Demografická charakteristika souboru

Ve sledovaném dvouletém období (2007-2008) byla CEA s využitím neuroprotektce provedena u 35 nemocných (25 mužů, 10 žen) ve věku 44 – 77 (medián 65) a u 35 nemocných kontrolního souboru (24 mužů, 11 žen, věk 48-84 (medián 69)). Rozložení věku ani pohlaví se mezi oběma soubory signifikantně nelišilo.

4.2. Timing operace

Aby nedošlo k ovlivnění sledovaných parametrů proběhlou iCMP, byli do studie zařazeni nemocní, kteří nebyli operováni dříve než 14. den po ischemické příhodě. Nezjistili jsme statisticky významné rozdíly mezi oběma soubory v načasování operace po proběhlé iCMP. Časový interval operace ve sledovaném souboru od proběhlé iCMP (dny): min 14, median 36, max 851. Timing operace v kontrolním souboru: min 14, median 60, max 730.

4.3. Stupeň stenózy

Do studie byli zařazeni nemocní se symptomatickou stenózou 50-99 %. Stupeň stenózy se mezi oběma soubory signifikantně nelišil. Sledovaný soubor (%): min 50, median 70, max 95, kontrolní soubor (%): min 50, median 70, max 99.

4.4. Výsledný klinický stav

Devět nemocných sledovaného souboru mělo před operací lehký reziduální neurologický deficit (NIHSS 1-3), ostatní měli normální neurologický náález. V kontrolním souboru mělo lehký reziduální neurologický deficit před operací deset nemocných (NIHSS 1-3), ostatní byli bez neurologického deficitu.

V obou souborech nebyla zaznamenána žádná peroperační iCMP, předoperační a pooperační NIHSS se nelišilo u žádného nemocného. Zjištěné signifikantní rozdíly hladin některých metabolických parametrů neměly vliv na výsledný klinický stav.

Nebyl prokázán statisticky signifikantní rozdíl mezi sledovaným a kontrolním souborem v předoperačním ani pooperačním neurologickém stavu (NIHSS 0 – 74% vs. 71% , NIHSS 1 – 17% vs. 17% - , NIHSS 2 – 3% vs. 9%, NIHSS 3 – 6% vs. 3%).

4.5. Frekvence zavádění peroperačního shuntu

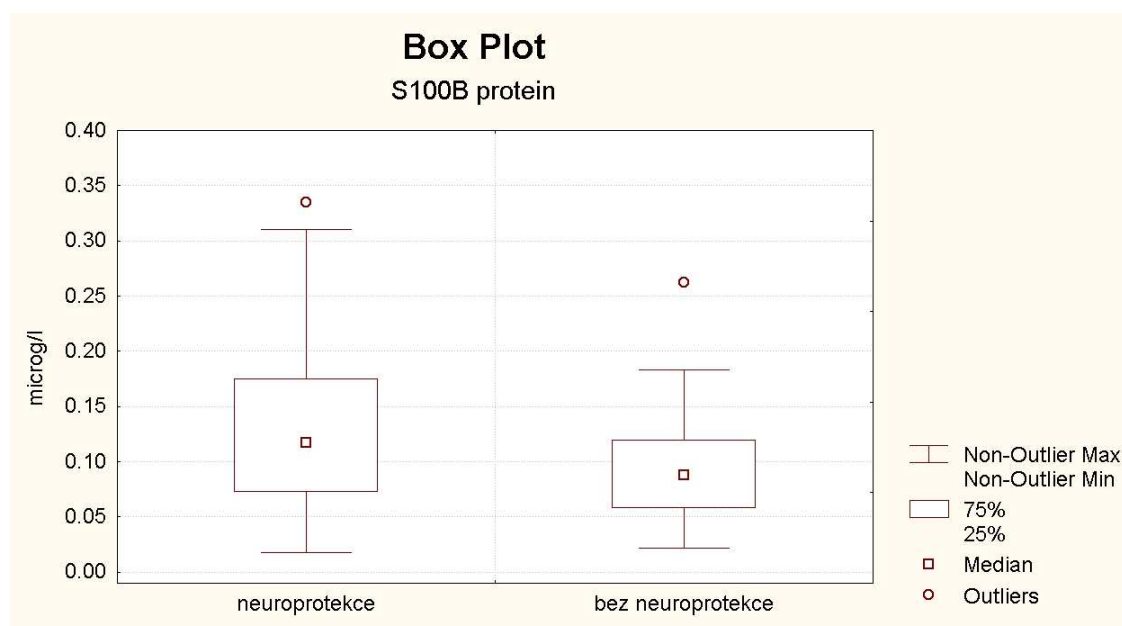
V obou skupinách nebylo nutné ani v jednom případě zavést peroperační shunt.

4.6. Primární sledované cíle

4.6.1. 100B protein

Ve sledovaném souboru ve srovnání se souborem kontrolním byly zjištěny signifikantně vyšší hladiny S100B proteinu (microg/l) (min 0,018, median 0,117, max 0,335 vs. min 0,022, median 0,088, max 0,262; $p < 0,0182$) (Graf 1.). Ve většině případů (83% sledovaného souboru, 89% kontrolního souboru) se hodnoty pohybovaly ve fyziologickém referenčním rozmezí (0,001-0,14 microg/l).

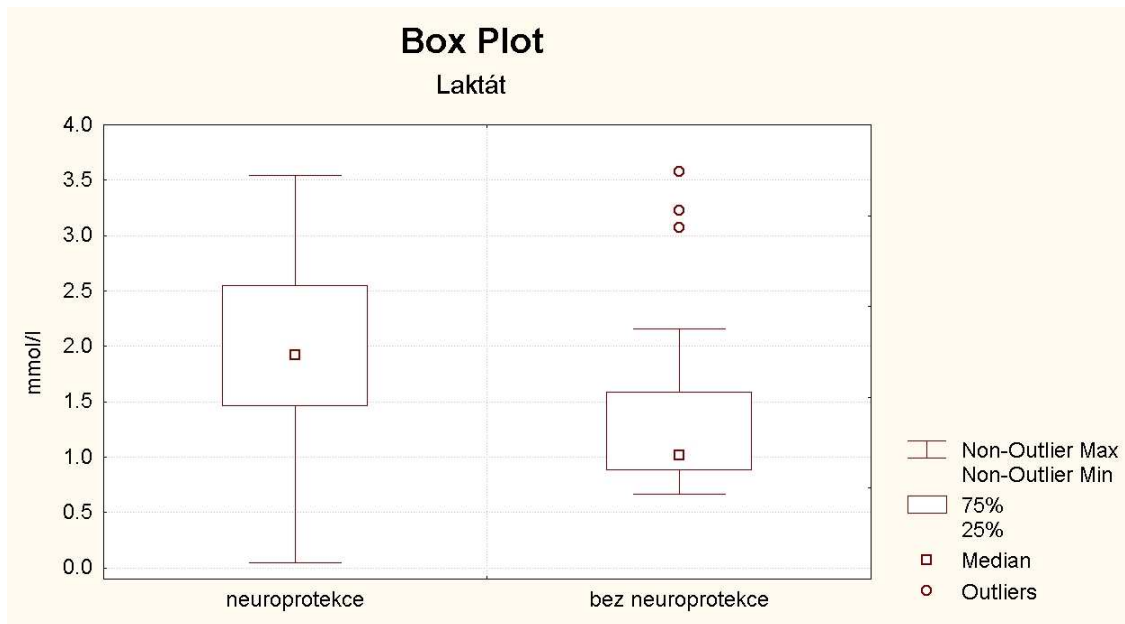
Graf 1. S100B protein. Signifikantně vyšší hodnoty ve sledovaném souboru ($p < 0,0182$).



4.6.2. Laktát

Ve sledovaném souboru ve srovnání se souborem kontrolním byly zjištěny signifikantně vyšší hladiny laktátu (mmol/l) (min 0,050, median 1,92, max 3,540 vs. min 0,670, median 1,020, max 3,580; $p < 0,0006$) (Graf 2.). Ve většině případů (83% sledovaného souboru, 91% kontrolního souboru) se hodnoty pohybovaly ve fyziologickém referenčním rozmezí (0,6 – 2,4 mmol/l).

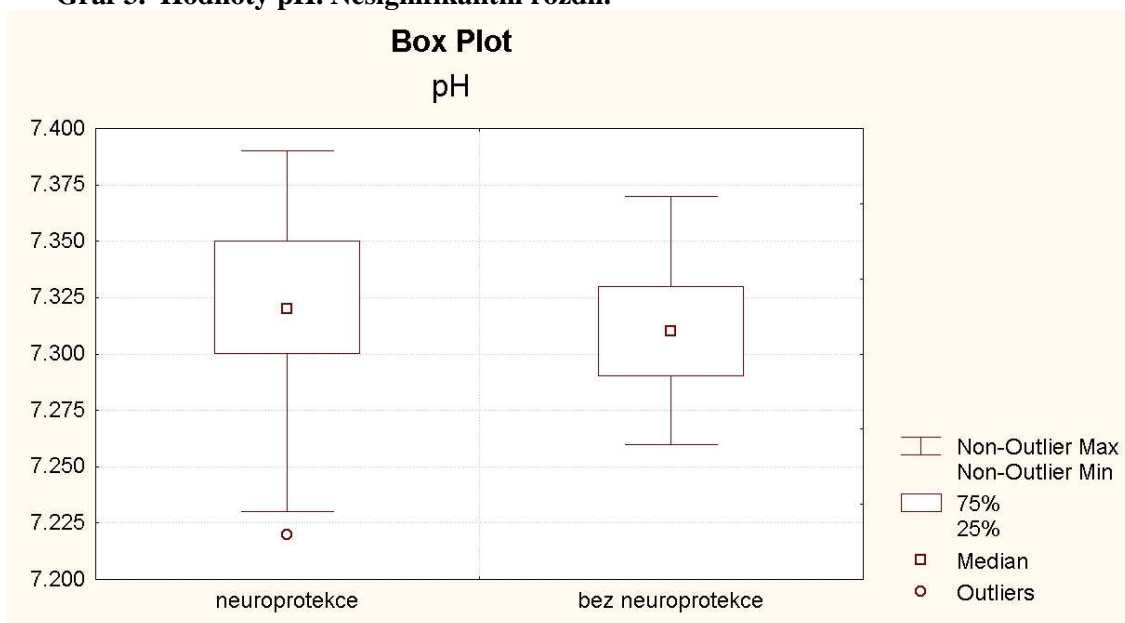
Graf 2. Laktát. Signifikantně vyšší hodnoty ve sledovaném souboru. ($p < 0,0006$).



4.6.3. pH

Mezi oběma soubory nebyly zjištěny statisticky signifikantní rozdíly v hodnotě pH. Sledovaný soubor: min 7,22, median 7,32, max 7,39. Kontrolní soubor: min 7,26, median 7,31, max 7,37 (Graf 3.). V obou souborech se většina hodnot (77% sledovaného souboru, 91% kontrolního souboru) pohybovala pod fyziologickým referenčním rozmezím (7,36 - 7,44) v oblasti mírné acidózy.

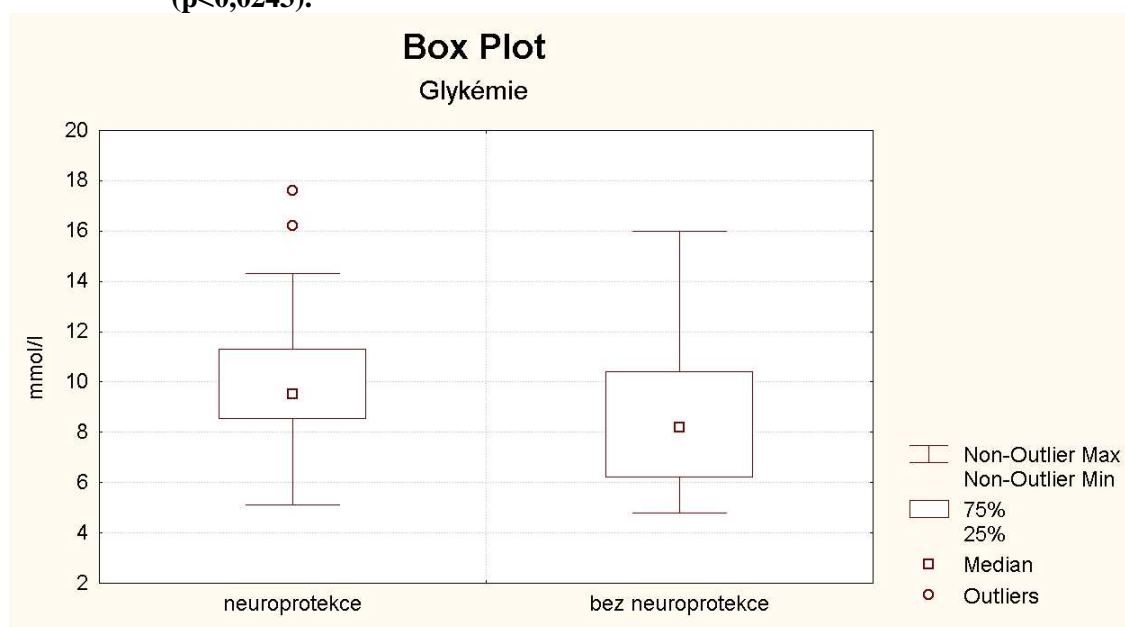
Graf 3. Hodnoty pH. Nesignifikantní rozdíl.



4.6.4. Glykémie

Ve sledovaném souboru ve srovnání se souborem kontrolním byly zjištěny signifikantně vyšší hladiny glykémie (mmol/l) (min 5,1, median 9,5, max 17,6 vs. min 4,8, median 8,2, max 16,0; $p < 0,0243$, (Graf 4.)). Drtivá většina hodnot (97% sledovaného souboru, 91% kontrolního souboru) přesáhla fyziologické referenční rozmezí (3,6 - 5,6mmol/l).

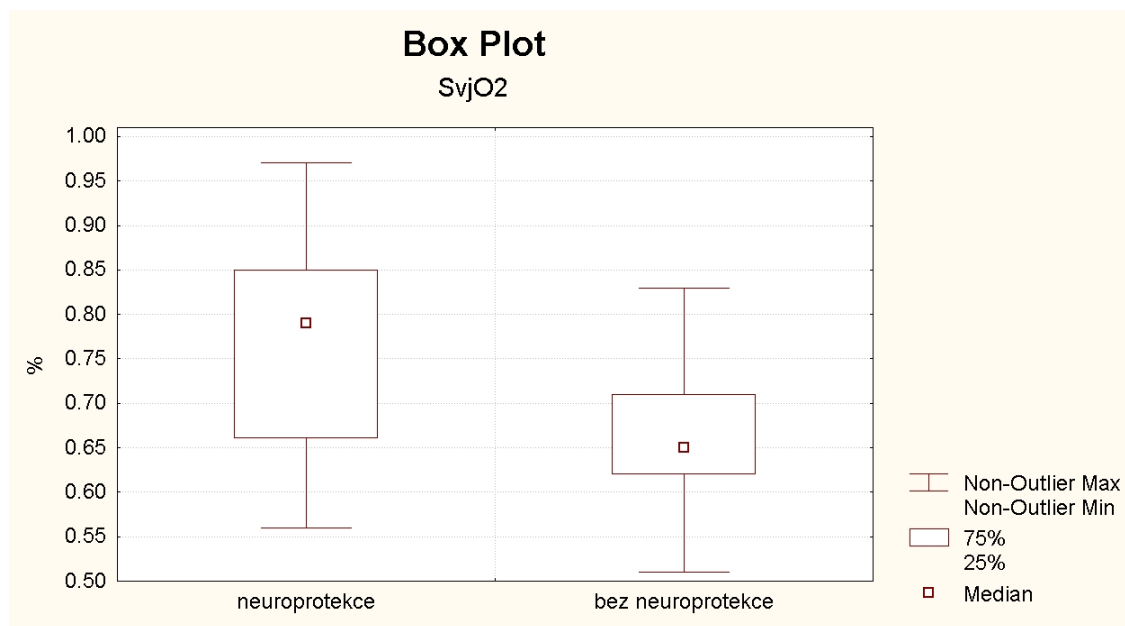
Graf 4. Glykémie. Signifikantně vyšší hodnoty ve sledovaném souboru ($p < 0,0243$).



4.6.5. SvjO₂ (Saturace jugulárního bulbu)

Ve sledovaném souboru ve srovnání se souborem kontrolním byly zjištěny signifikantně vyšší hodnoty SvjO₂ (%) (min 0,56, median 0,79, max 0,97 vs. min 0,51, median 0,65, max 0,83; $p < 0,0001$) (Graf 5.). Hodnoty SvjO₂ u sledovaného souboru přesahovaly fyziologické referenční rozmezí (55-71%) u 66% případů. V kontrolním souboru byla v jednom případě (3%) zaznamenána hodnota nižší než je fyziologické rozpětí, v 97% byly zjištěny fyziologické hodnoty.

Graf 5. Saturace v jugulárním bulbu. Signifikantně vyšší hodnoty ve sledovaném souboru ($p < 0,0001$).



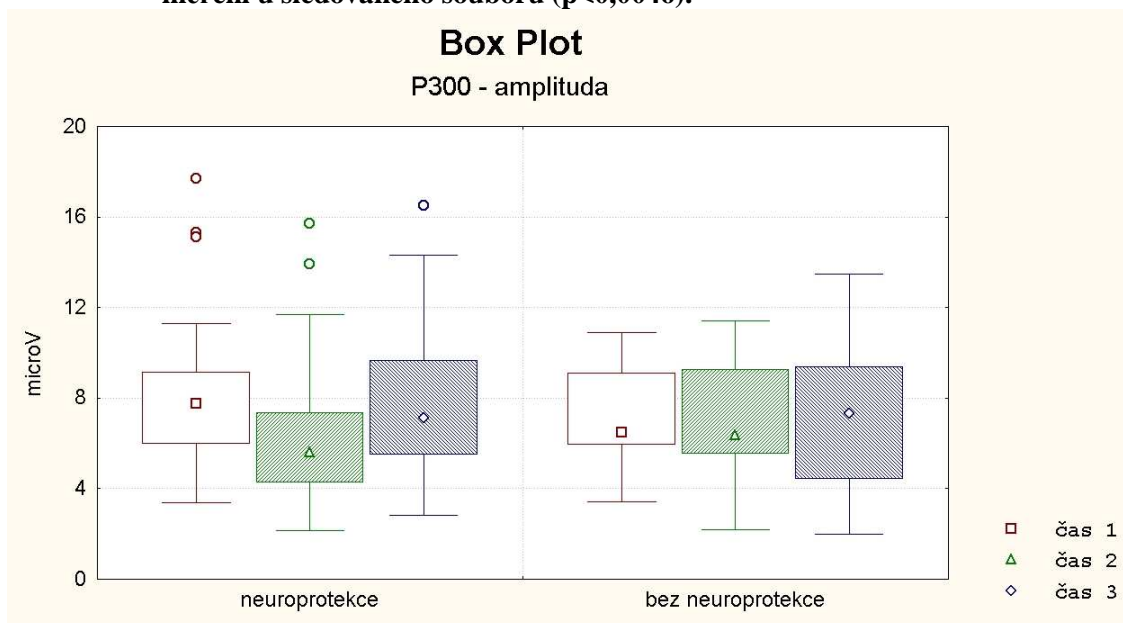
4.6.6. MMSE (Mini Mental State Exam)

Kognitivní funkce hodnocené prostřednictvím MMSE se signifikantně nelišily. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl MMSE u sledované a kontrolní skupiny v daných časech, ani ve vývoji MMSE v čase (median 29-29-29 vs. 28-28-29).

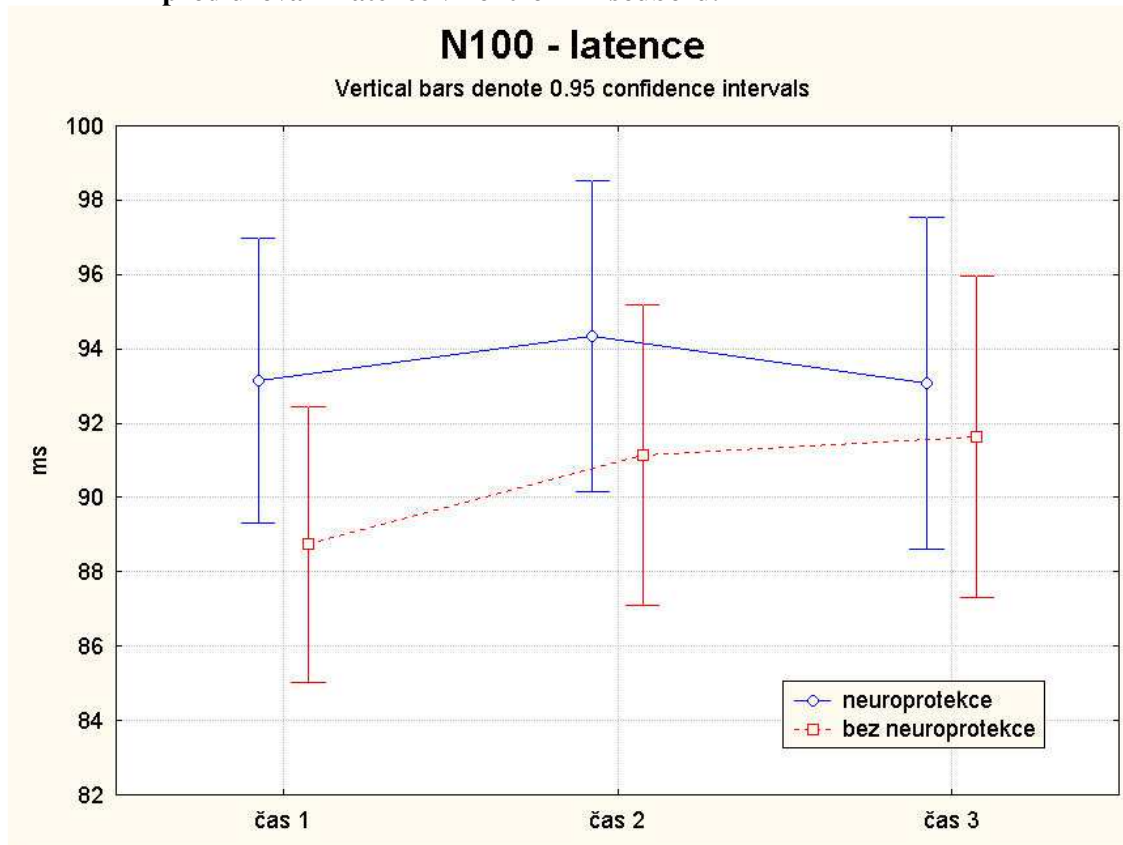
4.6.7. ERPs (Endogenní kognitivní evokované potenciály)

Elektrofyzilogické vyšetření nebylo u šesti nemocných z každého souboru úplné, hodnoceno proto bylo 29 nemocných v obou skupinách. Signifikantní rozdíly byly zjištěny u amplitud vln P300 a N100 při druhém měření a u latence vlny N100. Latence P300 se signifikantně mezi soubory nelišily v žádném z měření, nebyl zaznamenán ani vývoj latence P300 v čase. Ve sledovaném souboru došlo k signifikantně většímu poklesu amplitudy P300 při druhém měření než v souboru kontrolním (microV) (median 7,8 - 5,6 vs. 6,5 - 6,4; $p < 0,0046$) (Graf 6.). U obou souborů došlo k poklesu amplitudy N100 při druhém měření, pokles se však u obou souborů signifikantně nelišil (microV) (median 6,1 - 4,2 vs. 6,1 - 4,3). V kontrolním souboru bylo prokázáno malé, avšak statisticky významné, prodloužení latence N100 v čase ($p < 0,0180$). U sledovaného souboru tento vývoj latence N100 zaznamenán nebyl (Graf 7.).

Graf 6. Vývoj amplitudy vlny P300 v čase . Signifikantní pokles při druhém měření u sledovaného souboru ($p < 0,0046$).



Graf 7. Vývoj latence vlny N100 v čase. Mírné avšak statisticky významné prodlužování latence v kontrolním souboru.



4.7. Sekundární sledované cíle

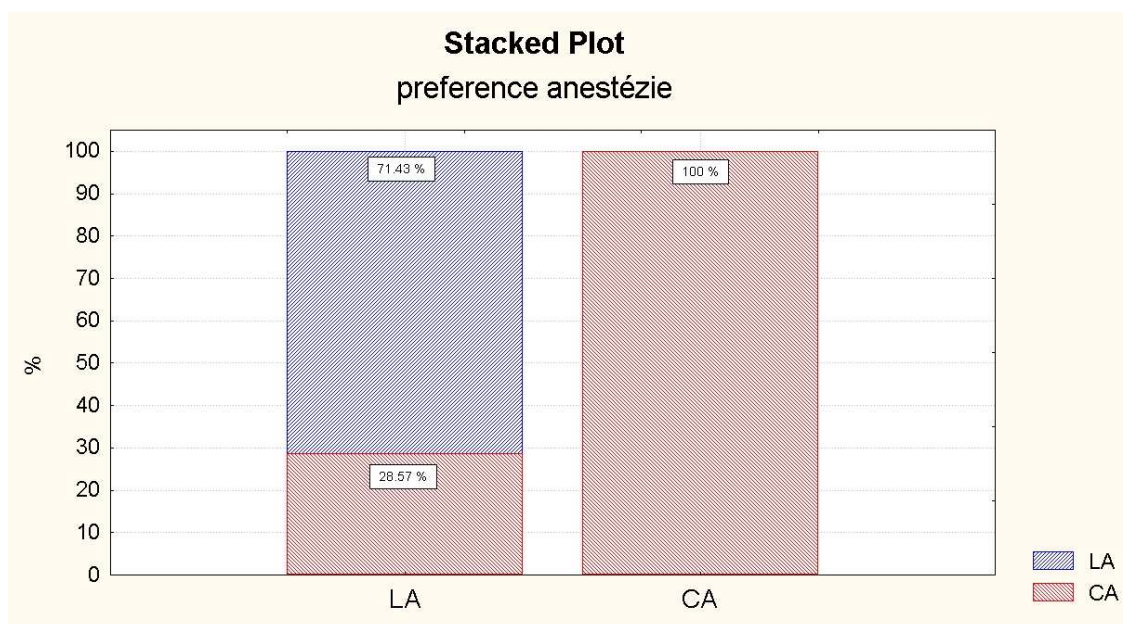
4.7.1. Spokojenost nemocných s podanou anestézií

Všichni nemocní operovaní v celkové anestézii (sledovaný soubor) byli spokojeni se způsobem podané anestézie. Nemocní operovaní v regionálním znecitlivění (kontrolní soubor) byli spokojeni s podanou anestézií v 91,4%, v 8,6% byli nespokojeni. Důvod nespokojenosti s regionálním znecitlivěním (3 nemocní) byl 1x dyskomfort a 2x bolest. Rozdíly ve spokojenosti mezi oběma soubory nejsou statisticky významné.

4.7.2. Preference typu anestézie

Nemocní operovaní v celkové anestézii, pokud by příště měli možnost volby, by preferovali ve 100% opět operaci v CA. Nemocní operovaní v regionálním znecitlivění by znovu preferovali LA v 71,4%, CA by raději zvolilo 28,6% nemocných. Zjištěný rozdíl v preferenci typu podané anestézie je statisticky významný ($p < 0,0001$) (Graf 8.).

Graf 8. Preference typu anestézie. Signifikantní rozdíl ve prospěch CA
($p < 0,0001$). LA – lokoregionální anestézie, CA – celková anestézie.



5. DISKUZE

K provedení prezentovaného výzkumu jsme měli několik důvodů. Jednak to byl velmi nízký výskyt symptomatických peroperačních iCMP (0,5%) a nízká frekvence zavádění peroperačního shuntu (2,75%) v našem dosavadním souboru CEA. Shunt zavádíme na našem pracovišti výrazně méně často, než se uvádí v literatuře (6-16 %) (Beneš 2003, Kim 2002, Astarci 2007). Dosažené výsledky si vysvětlujeme pozitivním vlivem uvedené kombinace neuroprotektivních opatření a celkové anestézie, které užíváme standardně a dlouhodobě (Mraček 2003).

Druhým důvodem studie bylo zahájení CEA na našem pracovišti také v lokoregionální anestézii a snaha o porovnání obou anesteziologických přístupů. Výsledky studie Gala, která neprokázala rozdíly ve výsledném klinickém stavu u nemocných po CEA prováděné v celkové nebo lokální anestézii, nás v tomto úmyslu podpořily (GALA Trial Collaborative Group 2008). V naší studii jsme chtěli porovnat vliv obou anesteziologických způsobů na sledované veličiny a spokojenost nemocných s typem podané anestézie.

Poslední motivací k zahájení výzkumu byla idea nového konceptu profylaktické neuroprotektce, která vykazuje větší benefit neuroprotektce při aplikaci před začátkem iCMP (Savitz 2007). Kombinace TIVA s baterií preventivních neuroprotektivních opatření, jejichž podání je celkovou anestézií podmíněno, je typickým příkladem uvedeného konceptu.

Neuroprotektivní účinnost všech postupů použitých v naší studii, byla prokázána, stejně jako u všech dosud používaných neuroprotektiv, pouze v experimentálních studiích a klinických studiích fáze jedna a dva (Chalmers 2000, Kalvach 2010, Kalita 2006, Yuan 2010, Mraček - v tisku). Větší šanci na úspěch má kombinace (koktejl) různých neuroprotektivních přípravků působících na několika etážích patofyziologické ischemické kaskády (Savitz 2007). Největší neuroprotektivní efekt zjistil Cheng při podání přípravku ještě před vznikem vlastní příhody (Cheng 2004). Náš způsob kombinující několik neuroprotektivních strategií (farmakologických, fyzikálních) aplikovaných profylakticky před potenciálním vznikem iCMP oba uvedené požadavky naplňuje. Celkovou anestézií považujeme za nezastupitelnou součást použitých neuroprotektivních opatření, která je navíc podmínkou podání celé baterie opatření (umožňuje $FiO_2=1$). V literatuře se uvádí dostatek spolehlivých důkazů o profylaktickém působení neuroanestézie (Bayona 2004).

Pacienti sledovaného a kontrolního souboru neměli signifikantně rozdílnou demografickou charakteristiku ani vstupní neurologický obraz a timing operace. Všichni nemocní byli po operaci nepřetržitě 24 hodin sledováni na neurochirurgické JIP, kde bylo hodnoceno i první NIHSS. V tomto období jsme byli schopni spolehlivě detekovat nejenom iCMP, ale i symptomaticky drobné TIA a jiné projevy potenciálně související s peroperační hypoperfúzí nebo mikroembolizací (psychická alterace, zmatenost, delirium, kognitivní poruchy). Přes zmíněné důkladné klinické sledování nebyla zaznamenána žádná z uvedených příhod, NIHSS se po operaci v obou souborech nezměnilo a nelišilo.

Přestože dosud nebyly publikovány dostatečné důkazy o vzestupu rizika peroperační ischemické příhody při používání karotického shuntu, domníváme se, že shunt rizika CEA zvyšuje (Rerkasem 2009). Mazul-Sunko et al. poukazují na častější poruchy kognitivních funkcí po CEA s peroperačním shuntem (Mazul-Sunko 2010). Frekvence shuntování se v naší studii v obou skupinách nelišila, shunt nebyl zaveden ani v jednom případě. Vzhledem k nízkému procentu shuntování při karotické endarterektomii a malým souborům to není překvapivé zjištění. Možné vysvětlení lze

také hledat ve volbě vstupních kritérií, která pravděpodobnost použití shuntu snížila. Do studie nebyli zařazeni nemocní s insuficientním kolaterálním oběhem (druhostranný uzávěr ACI, afunkční kolaterály Willisova kruhu), u kterých lze zavedení shuntu předpokládat. V těchto případech je z hemodynamických důvodů shunt často nezbytný a neuroprotektce by jeho zavedení nemohla ovlivnit. Neuroprotektce by mohla potenciálně zabránit použití shuntu jen u nemocných s hraniční mozkovou perfúzí, kdy pokles amplitud somatosenzorických evokovaných potenciálů se pohybuje těsně pod 50%, kolísá a operační tým váhá, zda shunt zavést či nikoliv. Z výše uvedených důvodů nelze z nulového výskytu zavádění shuntu v obou našich souborech činit žádné závěry.

Markery metabolismu mozkové tkáně byly stanoveny z krve získané v průběhu operace punkcí vnitřní jugulární žíly před uvolněním cévních svorek. V tomto období, kdy je homolaterální mozková hemisféra zásobena více či méně suficientním kolaterálním oběhem, lze nejpravděpodobněji očekávat potenciální hypoperfúzi s negativním dopadem na metabolismus mozku.

Vyšší hladiny S100B proteinu byly překvapivě prokázány v souboru s neuroprotektcí. S100B protein je kalcium vážící protein, který je v posledních letech používán jako marker závažnosti poškození mozku. Jeho biologický poločas není známý (Zimmer 1995). Lavička et al. uvádí, že k normalizaci hodnot S100B proteinu u nemocných s lehkým mozkovým poškozením dochází během tří dnů (Lavička 2007). Abychom měli jistotu, že hladina S100B proteinu není ovlivněna primární iCMP, nebyli do studie zařazeni nemocní operovaní do 14 dnů a nemocní po větší ischemické příhodě. Ve studii jsme nezjistili souvislost mezi hladinou S100B proteinu a časovým intervalem od proběhlé iCMP (timingem operace). Hladiny S100B proteinu byly sice ve sledovaném souboru signifikantně vyšší ($p < 0,0182$), ale ve většině případů (83%) se pohybovaly na horní hranici normy (0,001-0,14 microg/l). Extracerebrální zdroje S100B proteinu (placenta, tuková tkáň kostí při zlomenině) se v naší studii nemohly uplatnit.

Překvapivé je zjištění, že ve sledovaném souboru byla pozorována i signifikantně vyšší hladina laktátu ($p < 0,0006$), přestože součástí podané neuroprotektce byl interval vdechování 100% kyslíku při řízené ventilaci. Nabídka kyslíku v arteriální krvi převyšovala jeho spotřebu více než při fyziologických podmínkách (Frackowiak 1980). Laktát vzniká spalováním cukrů při nedostatku kyslíku (anaerobní glykolýza), jeho vzestup je dokladem omezené oxidativní fosforylace. Vzestup laktátu by se dal vysvětlit hypoxií, systémovou hypotenzí nebo větší krevní ztrátou (Chytra 2007). V úvodu do anestézie, v jejím průběhu ani při vlastní operaci však nebyla zaznamenána žádná z uvedených příhod. Hladina laktátu, stejně jako ostatních metabolických parametrů byla navíc získávána na konci fáze, kdy byl nemocný ventilován 100% O₂. Vzestup laktátu nebyl doprovázen laktátovou acidózou (poklesem pH).

Ve sledovaném souboru byla zjištěna i signifikantně vyšší hladina glukózy ($p < 0,0243$). V této souvislosti je významné, že nebyl mezi oběma skupinami zjištěn rozdíl ve výskytu diabetes mellitus (DM) a nebyl ani prokázán vztah výskytu DM a zvýšené glykémie. Metabolismus glukózy, laktátu a kyslíku spolu úzce souvisí. Hyperglykémie zvyšuje rozsah ischemického ložiska a vede k metabolickému posunu směrem k anaerobní glykolýze, jejímž důsledkem je vzestup laktátu (Kalvach 2010). Hyperglykémie je z pohledu patofyziologie mozkové ischemie jednoznačně škodlivým faktorem (Lindsberg 2005). Udává se, že zvýšená glykémie je ve více než 50% průvodním jevem mozkového infarktu (stresová hyperglykémie) (Kalita 2006). Toto vysvětlení však v naší studii nelze uplatnit, neboť žádný z nemocných neprodělal peroperační iCMP. Hyperglykémie přítomná v předischemické fázi zhoršuje postischemickou perfúzi mozku a získávání ATP, což způsobuje hromadění laktátu.

Bylo prokázáno, že při těžké ischemii může intracelulární pH klesnout až na 5,3. Tak těžká acidóza se může podílet na difúzní nekróze korových buněk (Awad 1992, Kalvach 2010). Na druhé straně vyšší hladina glukózy ve vzorku krve z jugulární žíly může souviset s nižším metabolickým obratem glukózy (CMRGI) při nižších energetických nárocích mozku ovlivněného neuroprotekcí. Tuto interpretaci podporuje i zjištěná signifikantně vyšší SvjO₂ u sledovaného souboru, kterou lze vysvětlit nižší spotřebou kyslíku (snížený mozkový metabolický obrat kyslíku – CMRO₂) nebo jeho zvýšenou dodávkou. Na obou uvedených mechanismech se pravděpodobně podílela podaná neuroprotektce (FiO₂ = 1). Průměrná spotřeba kyslíku v mozku (O₂ER - oxygen extraction ratio) byla ve sledovaném souboru nižší než v souboru kontrolním (21% vs. 33%).

Kognitivní funkce se v obou souborech ve většině sledovaných proměnných nelišily. Pokles amplitud vln P300 i N100 u sledovaného souboru při druhém vyšetření (1. pooperační den) neinterpretujeme jako negativní dopad neuroprotektce na kognitivní funkce, ale jako dočasný vliv celkové anestézie. Druhé pooperační vyšetření (6. pooperační den) prokázalo úpravu kognitivních funkcí, amplitudy se vrátily na úroveň předoperačních hodnot. Ovlivnění kognitivních funkcí celkovou anestézií v časném pooperačním období, zejména u starších nemocných, bylo v literatuře opakovaně popsáno (postoperative cognitive dysfunction – POCD) (Papaioannou 2005, Jungwirth 2009). Přes prokázané neuroprotektivní účinky i Propofol (TIVA) ovlivňuje časné kognitivní funkce i když méně než volatilní anestetika (Röhm 2006). Tan ve své práci však popisuje rychlejší úpravu POCD po anestézii Propofolem ve srovnání s Isofluranem (Tan 2009). Korelace mezi snížením amplitudy P300 a věkem nebyla v naší studii potvrzena. Ve prospěch neuroprotektce nepřímo hovoří snížení amplitudy N100 v prvním pooperačním měření u kontrolního souboru a malé, ale statisticky významné postupné prodloužování latence N100 v kontrolním souboru.

Tabulka 5. Vliv neuroprotektce na hodnocené parametry.

+ **pozitivní**; - **negativní**; +/- **kontroverzní**; 0 **žádný**.

SvjO₂ - jugular vein bulb oxygen saturation, MMSE – Mini Mental State Exam.

Hodnocený parametr	Vliv neuroprotektce
S100B protein	-
laktát	-
glykémie	+/-
SvjO ₂	+
pH	0
MMSE	0
P300, N100	+/-

Zjištěné hodnoty metabolických markerů lze považovat za kontroverzní. Některé posuzované parametry mozkového metabolismu byly neuroprotekcí ovlivněny pozitivně, jiné negativně (Tabulka 5). Překvapivě vyšší hladina S100B proteinu a laktátu ve sledovaném souboru hovoří jednoznačně v neprospěch neuroprotektce. Také vyšší hodnoty glukózy byly zjištěny ve sledovaném souboru. Přestože hyperglykémie akceleruje patofyziologické změny v ischemickém ložisku a v experimentu zvětšuje objem infarktu, lze ji také považovat za projev nižších metabolických potřeb mozku a z tohoto úhlu pohledu interpretovat tuto skutečnost i jako pozitivní vliv neuroprotektce. Vyšší SvjO₂ u sledovaného souboru je pak jednoznačně pozitivním vlivem neuroprotektce.

V naší studii jsme se snažili zjistit vzájemnou souvislost mezi zjištěnými hodnotami metabolických markerů a mezi metabolickými markery a kognitivními funkcemi. Statisticky signifikantní korelace mezi zvýšenou hladinou S100 beta proteinu, glykémie a laktátu však nebyla prokázána. Nepotvrdili jsme ani v literatuře zmiňovaný vzájemný vztah mezi vzestupem S100B proteinu a alterací kognitivních funkcí po CEA (Connolly 2001).

Vyšší spokojenost nemocných s cervikální anestézií a její preference nemocnými pro nás nebyla překvapivým zjištěním. Největší podíl na tomto subjektivním hodnocení má bezesporu vyšší komfort, který CA operovanému přináší. V současné době se na našem pracovišti o typu anestézie rozhodujeme vždy individuálně. Na rozhodnutí se podílí operátor, anesteziolog a nemocný. Celkovou anestézií preferujeme při nepříznivých anatomických poměrech (krátký tlustý krk, vysoko uložená bifurkace nebo dlouhá, pod bází se propagující stenóza), při vyšší pravděpodobnosti zavedení shuntu (druhostranný uzávěr, insuficience Willisova kruhu), u nespolupracujících a neurologicky nestabilních nemocných, při hemokoagulační poruše (Clopidogrel) a při syndromu spánkové apnoe nebo těžké respirační insuficienci. Naopak lokoregionální znecitlivění je voleno při závažných interních komorbiditách, obtížné intubaci nebo nemožnosti elektrofyziologické monitorace (kardiostimulátor). Pokud nejsou přítomny výše uvedené odborné důvody, vždy se snažíme respektovat svobodné rozhodnutí pacienta. Závěry studie podporují náš současný individuální přístup k volbě způsobu podané anestézie.

6. ZÁVĚR

Dopady kombinace neuroprotektivních strategií před CEA na sledované cíle jsou kontroverzní. Neuroprotektce použitá v naší studii ovlivnila některé parametry mozkového metabolismu a kognitivních funkcí, jak ve smyslu pozitivním tak negativním, avšak bez vlivu na výsledný klinický stav. Neprokázali jsme statisticky signifikantní korelaci mezi hodnotami jednotlivých hodnocených metabolických parametrů. Nepotvrdili jsme ani popisovaný zájemný vztah mezi vzestupem S100B proteinu a alterací kognitivních funkcí vyskytující se po CEA.

Naše neočekávané zklamání z nejednoznačných výsledků tak odpovídá všeobecné deziluzi z neúspěchu neuroprotektce v klinických studiích. Podle posledních guidelines European Stroke Organisation (ESO) v současnosti není žádné doporučení léčby neuroprotektivy u pacientů s ischemickým iktem (třída I, úroveň A). V nejbližší době nelze očekávat, že by se indikace použití neuroprotektce stala součástí „evidence based

medicine“. Terapeutické postavení neuroprotektce u akutní iCMP je dosud založeno na experimentálních studiích. S ohledem na uvedené skutečnosti je při použití neuroprotektiv třeba brát v úvahu poměr přínosu a nákladů (cost/ benefit).

Přestože neuroprotektiva v léčbě akutní iCMP u lidské populace dosud selhávají, je třeba pokračovat v dalším klinickém výzkumu a nevyhýbat se publikaci i negativních výsledků.

7. VÝZNAM PRO KLINICKOU PRAXI

7.1. Důvody selhávání neuroprotektce

Chybný design studií

Přestože mnohé experimentální studie zaznamenaly výrazný úspěch, lze prapříčinu neúspěchu klinického testování nalézt právě v oblasti výzkumu preklinického. Jen málo experimentálních prací splňovalo STAIR kritéria (Stroke Therapy Academic Industry Roundtable) - doporučení mající zajistit správný design experimentálních studií (Savitz 2007). Ve studiích často nebylo rozlišováno, zda ischemie byla navozena dočasnou nebo permanentní okluzí tepny. Některé přípravky byly přeneseny do klinického výzkumu i přes malou nebo neprůkaznou účinnost, studie se lišily v kvalitě a hodnověrnosti. Navíc se ukázalo, že negativní experimentální výsledky často nebyly vůbec publikovány. Výsledky většiny klinických studií navíc byly neprůkazné, protože se jednalo o studie fáze I. Pouze 1/3 přípravků pokračovala do fáze II a III klinického testování. Více než polovina studií byla podporována farmaceutickým průmyslem, nešlo o nestranné, ale o komerčně zaměřené projekty často s chybným statistickým zpracováním (Savitz 2007, Ginsberg 2008).

Dlouhé terapeutické okno

Přes jednoznačné zjištění experimentálních studií, že podmínkou úspěchu neuroprotektce je podání do šesti hodin od vzniku iktu, drtivá většina klinických studií doporučené terapeutické okno významně přesáhla. Přípravky tak byly testovány v období dokonané příhody, kdy již pravděpodobně nemohly být úspěšné (Savitz 2007). Ze 160 recentních klinických studií, pouze dvě podávaly přípravek do 4-6 hodin od začátku ischemie. Ukazuje se tak, že klinické studie pracující s časovým oknem, v kterém je neuroprotektce potenciálně efektivní, jsou mimořádně vzácné (Ginsberg 2009).

Rozdílný způsob hodnocení efektu léčby

Zatímco většina experimentálních studií hodnotila vliv podaných látek na redukcii objemu infarktového ložiska, klinické studie posuzovaly neuroprotektivní efekt sledováním neurologického obrazu (Savitz 2007, Ginsberg 2008, Cheng 2004). Používány byly klinické skórovací stupnice NIHSS, mRS, a BI. Objem infarktového ložiska však prokazatelně nekoreluje z hloubkou neurologické symptomatiky (Cheng 2004). Malé ložisko ve funkční krajině může být zodpovědné za významný deficit, a naopak velké ložisko ve funkčně „němé“ oblasti může být i asymptomatické.

Nehomogenní hodnocená populace

Zatímco u zvířecích modelů byla k vyvolání mozkové ischemie standardně užívána okluze střední mozkové tepny, studie klinické testovaly nehomogenní populaci.

Zařazení byli nemocní s infarkty různého stupně, typu i lokalizace (Ginsberg 2009, Savitz 2007, Cheng 2004). Nemocní s lehkým iktem mají přitom vysokou šanci na spontánní úpravu klinického stavu ve srovnání s nemocnými s těžkou příhodou, kde je spontánní úprava nepravděpodobná. Neuroprotektivní efekt se uplatňuje přednostně v oblasti mozkové kůry (nervové buňky), v oblasti bílé hmoty (nervové dráhy) je jeho účinek malý (Savitz 2007). Poměr bílé a šedé hmoty u mozku lidského a krysího se zásadně liší. Šedá hmota tvoří u hlodavců více než 90%, u lidského mozku jen asi 50% (Dewar 1999). Lokalizace ischemického ložiska (kortex, bílá hmota, bazální ganglia, přední/zadní povodí) má proto zásadní vliv na účinnost léčby. Dalším faktorem ovlivňujícím funkční výsledky je rozdílná celková kondice laboratorních zvířat a nemocných. V experimentech byla používána mladá a zdravá zvířata. Naproti tomu typickým pacientem postiženým mozkovou mrtvicí je starší člověk s mnoha komorbiditami, což významně ovlivňuje konečný funkční výsledek (Demchuk 2001).

Rozdílné dávkování

U preklinických a klinických studií byly použity různé dávky, koncentrace i způsoby aplikace přípravků. Aby bylo zabráněno vzniku nežádoucích účinků byly v klinických studiích podávány nižší dávky, které tak pravděpodobně nemohly být účinné. Minimální účinná dávka nebyla často vůbec stanovena. Způsob podání látek v experimentu byl většinou krátkodobý a intravenózní. Klinické studie měly různá aplikační schémata, pohybující se od jedné intravenózní dávky až po dlouhodobé orální podávání (Savitz 2007, Ginsberg 2009, Cheng 2004).

7.2. Budoucnost neuroprotektce

Minulé dvě dekády nepřinesly přes intenzivní výzkum žádné spolehlivě účinné neuroprotektivum (Savitz 2007, Ginsberg 2009, Kalvach 2010, Kalita 2006). Ischemická kaskáda je nicméně natolik složitý a komplexní proces, že stále nabízí nepřeborné množství možných cílů zásahu pro výzkum dalších potenciálních neuroprotektiv. Nalezení efektivní neuroprotektce u akutního mozkového infarktu je stále velmi žádoucí, zejména v prodloužení terapeutického okna pro trombolýzu (Kalvach 2010, Kalita 2006, Ehler 2001). Za nejnadějnější strategie jsou paradoxně považovány známé a finančně dostupné léčebné postupy, které však nebyly, z důvodů nezájmu farmaceutického sektoru, finančně podporovány a neprošly kvalitními studii (hypotermie, albumin, magnézium, tetracyklinová antibiotika, Caffeinol - kombinace etanolu s kofeinem) (Ginsberg 2008, Labiche 2004). Významnou roli bude pravděpodobně hrát molekulární genetika. Optimálním řešením by byl dobře tolerovaný přípravek aktivovaný patologickým procesem, který má za úkol inhibovat (Ginsberg 2008). Z pohledu blízké budoucnosti je nezbytné zejména sjednotit design studií, soustředit se na nadějně neuroprotektivní strategie a podskupiny nemocných.

Sjednocení designu studií

Podmínkou testování přípravku v klinických studiích fáze III by měla být spolehlivě a opakovaně potvrzená úspěšnost u zvířecího modelu a úspěšné absolvování fází I a II klinického testování. Dodržení krátkého terapeutického okna použitého v preklinickém výzkumu je kardinálním předpokladem potenciální účinnosti neuroprotektce ve studiích klinických (Savitz 2007, Ginsberg 2009, Cheng 2004). Nevyhnutelné je ujednotit cíl (endpoint) experimentálních a klinických studií, který by měl zahrnovat jak hodnocení

objemu infarktového ložiska, tak klinického obrazu prostřednictvím vhodné skórovací stupnice (Savitz 2007, Ginsberg 2009, Cheng 2004, Fisher 2000).

Experimentální studie standardně užívají k navození mozkové ischemie okluzí střední mozkové tepny, proto i do klinických studií by měla být vybírána pouze homogenní skupina nemocných s mozkovým infarktem v povodí střední mozkové tepny (Savitz 2007, Ginsberg 2009, Cheng 2004). Zařazení by měli být pouze nemocní se středně těžkým iktem (NIHSS 7 - 21), u kterých je optimální šance prokázat účinek léčby (Cheng 2004).

Koncentrace na podskupinu s penumbrou

Další cestou jak sjednotit preklinický a klinický výzkum je soustředit se na podskupinu s existujícím ischemickým polostínem (penumbrou). Nemocní s mozkovým infarktem a prokázanou penumbrou by měli z léčby více profitovat, podobně jako v případě trombolýzy (Savitz 2007, Cheng 2004). Přítomnost penumbry je prokazatelná prostřednictvím difúzního (DWI) a perfúzního (PWI) vážení magnetické rezonance. Penumbra odpovídá oblasti hypoperfúze na PWI s normálním nálezem na DWI (PWI/DWI mismatch). Experimentální studie prokázaly, že MR lze použít k průkazu penumbry i u zvířecího modelu (Ebisu 2004). Existence ischemického polostínu by měla být podmínkou zařazení do klinické i experimentální studie, navíc by dokonce umožnila prodloužení terapeutického okna na 9 hodin (Furlan 2006).

Kombinovaná léčba

Větší šanci na úspěch mají multimodální přípravky, u nichž se předpokládá působení na několika etážích ischemické kaskády nebo kombinace léčiv (koktejl) (Savitz 2007). Z pohledu průkazu úspěšnosti při testování je nejvhodnější použití monoterapie s multifaktoriálním mechanismem účinku (Savitz 2007).

Větší úspěšnost neuroprotektce byla prokázána při její kombinaci s trombolýzou (Zivin 1991). Synergické působení rekanalizační a neuroprotektivní léčby lze očekávat. Trombolýzou rekanalizovaná tepna zajistí dodání neuroprotektiva do ischemické tkáně a na druhé straně neuroprotektce umožní oblasti s reziduální perfúzí dočkat se rekanalizace. Kombinovaná léčba má budoucnost, neboť by měla umožnit rychlejší a bezpečnější rekanalizaci a reperfúzi a prodloužit časové okno (Lyden 1995).

Koncept profylaktické neuroprotektce

Pozdní podání přípravku se považuje za hlavní příčinu selhání neuroprotektce v klinických studiích. Studie na zvířatech potvrdily významně větší léčebný efekt při podání přípravku před vznikem ischemie (Cheng 2004). Toto zjištění není relevantní pro léčbu akutní iCMP, ale pro její prevenci a vedlo ke vzniku nového konceptu tzv. profylaktické neuroprotektce (Savitz, Fisher 2007). Vhodné je preventivní podání neuroprotektce před rizikovými výkony resp. u rizikových nemocných ohrožených vznikem mozkového infarktu. V současné době je prováděno mnoho cévních invazivních výkonů, které jsou doprovázeny poměrně vysokou neurologickou morbiditou, za kterou zodpovídá zejména ischemické poškození mozku. Kardiologické a kardiochirurgické výkony, karotická endarterektomie a karotický stenting, mozkové cévní výkony (clipping a coiling aneuryzmat, embolizace arteriovenózní malformace) ale i samotná katetrizační angiografie jsou výkony, u kterých by použití krátkodobé profylaktické neuroprotektce mohlo přinést nemocným prospěch (Savitz, Fisher 2007).

Ze střednědobého hlediska by vhodnými adepty preventivního podávání neuroprotektce byla podskupina nemocných po transitorní ischemické atace (TIA)

s vysokým rizikem recidivy příhody. Využitím skórovacích systémů lze tyto nemocné poměrně spolehlivě určit a vybrat (Wolf 1991, Johnston 2000, Rothwel 2005).

Hovoří se i o podskupině pacientů, kteří by měli prospěch z dlouhodobého podávání neuroprotektivních přípravků. Potenciálními kandidáty jsou nemocní s fibrilací síní, intrakraniální tepennou stenózou, symptomatickou stenózou krkavice konzervativně léčenou a nemocní s vysokým rizikem TIA. Dle přítomných rizikových faktorů lze rozpoznat nemocné s ročním rizikem iktu 5% a více, u kterých by dlouhodobá neuroprotektce přinesla užitek. Hlavní podmínkou chronického užívání je, aby nežádoucí účinky léčby nepřevýšily její benefit (Savitz, Fisher 2007). Pro dlouhodobou neuroprotektci jsou vhodné léky indikované pro léčbu jiného onemocnění, jejichž vedlejším účinkem je neuroprotektivní působení (beta blokátory III. generace, ACE inhibitory, antidiabetika, statiny). Očekávají se studie mající potvrdit efekt profylaktické neuroprotektce (Savitz, Fisher 2007).

8. RESUME

The impact of neuroprotection on brain metabolism and cognitive function during carotid endarterectomy

Introduction: Neuroprotection is a strategy that works against the biochemical and molecular manifestations that lead to ischemic brain injury. The aim of neuroprotection is to protect the hypoperfused brain region through influence upon ischemic cascade and by reducing the progress of injurious reperfusion. The development of neuroprotection has been proceeding alongside a growing understanding of brain ischemia pathophysiology. In spite of the demonstrable effects of many agents in animal models, until now none of the tested neuroprotective agents have been shown to improve the outcome in a phase III clinical trial.

Objectives: Primary objective of this study was to evaluate the impact of neuroprotection, administered before carotid endarterectomy, on brain metabolism and cognitive function. The potential influence of metabolic changes within the brain on clinical outcome was assessed. The secondary objective was to assess the satisfaction of patients with the type of anesthesia administered (general or local) and to consider the preference for general or local anesthesia during similar operations in the future.

Methods: A total of 35 patients underwent carotid endarterectomy with prophylactic combine neuroprotection (Sendai cocktail: Manitol, Phenhydan, Solumedrol, Tokoferol; Cerebrolysin; fraction of inspired oxygen (FiO_2) =1, middle arterial pressure (MAP) = 100 mmHg, total intravenous anesthesia - TIVA). The influence of neuroprotection on the clinical outcome, brain metabolism (S100B, glycaemia, lactate, pH, jugular vein bulb oxygen saturation - $SvjO_2$), and cognitive function (MMSE - Mini mental state exam, event-related potential (ERPs) - P300, N100) was evaluated. Metabolic parameters were acquired from jugular bulb during operation just before vessel unclamping. There were 35 patients in the control group who were operated on under local anesthesia without any neuroprotection. The results from both groups of patients were compared and statistically analyzed.

Results: Postoperative NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) did not change in any patients in either group. In the neuroprotection group there were significantly higher levels of S100B (median 0.117 vs. 0.088; $p < 0.0182$), lactate

(median 1.92 vs. 1.020; $p < 0.0006$), glycaemia (median 9.5 vs. 8.2; $p < 0.0243$), and SvjO₂ (median 0.79 vs. 0.65; $p < 0.0001$). A significant decrease in P300 amplitude in first postoperative measurement was detected in neuroprotection group ($p < 0.0046$). A significant decrease in N100 amplitude was detected equal in both groups during the first postoperative measurement. A significant increase in time latency of N100 was observed in the control group ($p < 0.0180$). All patients operated on under general anesthesia were satisfied with this type of anesthesia and all of them would prefer general anesthesia again. 91,4% of patients operated on under local anesthesia were satisfied with this type of anesthesia but only 71,4% of them would prefer local anesthesia again (28.6% would prefer general anesthesia). The difference in the preference of the type of anesthesia is significant ($p < 0,0001$). No significant differences were observed in other evaluated parameters.

Conclusions: Neuroprotection administered before carotid endarterectomy influences some brain metabolism parameters, both positively and negatively, however without impact on the clinical outcome.

Clinical consequences and the future: The main reasons that may have caused the failure of past clinical trials of neuroprotection are: extended therapeutic window, heterogeneous population of stroke patients, low dose administration, inadequate endpoints, discrepancies on outcome assessments in experimental and clinical trials, irregular study design and inadequate statistical evaluation. The future of neuroprotection is seen in concentration on the subgroup with existing penumbra, the combination of neuroprotection and thrombolysis and in prophylactic neuroprotection. The unification of the design in experimental and clinical trials is the main prerequisite for potential success of the clinical testing.

9. LITERATURA

Astarci P, Guerit JM, Robert A, Elkhoury G, Noirhomme P, Rubay J et al. Stump pressure and somatosensory evoked potentials for predicting the use of shunt during carotid surgery. *Ann Vasc Surg* 2007; 21(3): 312-317.

Awad IA. A unified concept of cerebrovascular occlusive disease and brain ischemia. *Neurosurgical topics*. Rolling Meadows:AANS, 1992.

Bayona NA, Gelb AW, Jiang Z, Wilson JX, Urquhart BL, Cechetto DF Propofol neuroprotection in cerebral ischemia and its effects on low-molecular-weight antioxidants and skilled motor tasks. *Anesthesiology* 2004; 100(5): 1151-1159.

Beneš V. *Ischémie mozku (chirurgická a endovaskulární terapie)*. Praha: Galén 2003.

Chalmers J, Macmahon S, Anderson C, Neal B, Rodgers A. *Clinical's manual on blood pressure and stroke prevention*. London. Science Press 2000 (second edition)

Cheng YD, Al-Khoury L, Zivin JA. Neuroprotection for ischemic stroke: two decade of success and failure. *NeuroRx* 2004; 1: 36-45.

Chytra I, Pradl R, Bosman R, Pelnár P, Kasal E, Zidková A. Esophageal Doppler-guided fluid management decreases blood lactate levels in multiple-trauma patients: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2007;11(1):R24.

Connolly ES Jr, Winfree CJ, Rampersad A, Sharma R, Mack WJ, Mocco J et al. Serum S100B protein levels are correlated with subclinical neurocognitive declines after carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2001; 49(5): 1076-1082.

Demchuk AM, Buchan AM. Predictors of stroke outcome. *Neurol Clin* 2001; 18: 455-473.

Dewar D, Yam P, McCulloch J. Drug development for stroke: importance of protecting cerebral white matter. *Eur J Pharmacol* 1999; 375: 47-50.

Ebisu T, Mori Y, Katsuta K. Neuroprotective effect of an immunosuppressant agent on diffusion/perfusion mismatch in transient focal ischemia. *Magn Reson Med* 2004; 51: 1173-1180.

Ehler E. Cévní mozkové příhody – neuroprotektivní léčba. *Neurol pro praxi* 2001; 4:173-177.

Fisher M, Schaebitz W. An overview of acute stroke therapy. *Arch Intern Med* 2000; 27: 3196-3205.

Frackowiak RS, Lenzi GL, Jones T, Heather JD. Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using O₂ and positron emission tomography: theory, procedure, and normal values. *J Comput Assist Tomogr* 1980; 4(6): 727-736.

Furlan AJ, Eyding D, Albers WW. Dose escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006; 37: 1227-1231.

GALA Trial Collaborative Group, Lewis SC, Warlow CP, Bodenham AR, Colam B, Rothwell PM, Torgerson D et al. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9656): 2132-2142.

Ginsberg MD. Neuroprotection in brain ischemia –an update – Parts I and II. *Neuroscientist* 1995; 95: 103-164.

Ginsberg MD. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology* 2008; 55(3): 363-89.

Ginsberg MD. Current status of neuroprotection for cerebral ischemia: synoptic overview. *Stroke* 2009; 40: 111-114.

Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000; 284(22): 2901-2906.

Jungwirth B, Zieglgänsberger W, Kochs E, Rammes G. Anesthesia and postoperative cognitive dysfunction (POCD). *Mini Rev Med Chem* 2009; 9(14):1568-1579.

Kalita Z a kol. Akutní cévní mozkové příhody. Praha. Maxdorf Jessenius. 2006

Kalvach a kol. Mozkové ischemie a hemoragie. 3. vydání: Grada Publishing 2010.

Kim GE, Cho YP, Lim SM. The anatomy of the circle of Willis as a predictive factor for intra-operative cerebral ischemia (shunt need) during carotid endarterectomy. *Neurol Res* 2002; 24(3): 237-240.

Labiche LA, Grotta JC. Clinical trials for cytoprotection in stroke. *NeuroRx* 2004; 1: 46-70.

Lavička P, Pikner R, Kormunda S, Topolčan O, Bosman R, Chytra I et al. Význam stanovení S100B proteinu u pacientů s izolovaným poraněním hlavy. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 70/103(5): 521-526.

Lindsberg PJ, Roine RO. Hyperglycemia in acute stroke. *Stroke* 2004; 35: 363-364.

Lyden P, Shuaib A, Ng K, Levin K, Atkinson RP, Rajput A et al. CLASS-I/H/T Investigators. Clomethiazole Acute Stroke Study in ischemic stroke (CLASS-I): final results. *Stroke* 2002; 33(1): 122-128.

Mazul-Sunko B, Hromatko I, Tadinac M, Sekulić A, Ivanec Z, Gvozdenović A et al. Subclinical neurocognitive dysfunction after carotid endarterectomy-the impact of shunting. *J Neurosurg Anesthesiol* 2010; 22(3): 195-201.

Mraček J, Rihtr P, Bludovský D, Holečková I. Karotická mikroendarterektomie. *Čas Lék Čes* 2003; 9: 541-544.

Mraček J. Farmakologická neuroprotektce u akutní ischemické cévní mozkové příhody. *Cesk Slov Neurol N*. V tisku.

Papaioannou A, Fraidakis O, Michaloudis D, Balalis C, Askitopoulou H. The impact of the type of anaesthesia on cognitive status and delirium during the first postoperative days in elderly patients. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22(7): 492-499.

Rerkasem K, Rothwell PM. Routine or Selective Carotid Artery Shunting for Carotid Endarterectomy and Different Methods of Monitoring in Selective Shunting. *Stroke*. In press 2009.

Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, Lovelock CE, Redgrave JN, Warlow CP, Mehta Z. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet* 2005; 366(9479): 29-36.

Röhm KD, Piper SN, Suttner S, Schuler S, Boldt J. Early recovery, cognitive function and costs of a desflurane inhalational vs. a total intravenous anaesthesia regimen in long-term surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50(1): 14-18.

Savitz SI, Fisher M. Prophylactic neuroprotection. *Current Drug Targets* 2007; 8: 846-849.

Savitz SI. Future of neuroprotection for acute stroke: in the aftermath of the SAINT trials. *Ann Neurol* 2007; 61: 396-402.

Tan R. Effect of propofol and isoflurane on surgical stress response and postoperative cognitive function in elderly patients. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2009; 29(6): 1247-1248.

The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457-507.

Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. *Stroke* 1991; 22(3): 312-8. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study.

Yuan Z, Liu W, Liu B, Schnell A, Liu KJ. Normobaric hyperoxia delays and attenuates early nitric oxide production in focal cerebral ischemic rats. *Brain Res* 2010; 1352: 248-254.

Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res Bull* 1995; 37(4): 417-429.

Zivin JA, Mazzarella V. Tissue plasminogen activator plus glutamate antagonist improves outcome after embolic stroke. *Arch Neurol* 1991; 48: 1235-1238.

10. PUBLIKAČNÍ AKTIVITA AUTORA

1. **Mraček J.**, Richtr P., Bludovský D., Holečková I. Karotická mikroendarterektomie. Časopis Lékařů českých 2003, 9, str. 541-544. ISSN 0008-7335
2. **Mraček J.**, Choc M. Cyklistické úrazy z pohledu neurochirurga. Praktický lékař 2004, 84, No. 9. str. 506-509. ISSN 0032-6739
3. **Mraček J.**, Choc M., Richtr P., Holečková I., Šlauf F. Hyperperfuzní syndrom. Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie 2005, 68/101, No.3, p.192-197. ISSN 1210-7859. IF 0,070
4. **Mraček J.**, Choc M., Mraček Z., Holečková I. Syndrom krční transverzální míšní léze po operaci v zadní jámě lebeční v operační poloze vsedě. Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie, 69/102, 2006, No.3, p. 226-230. ISSN 1210-7859. IF 0,045
5. **Mraček J.** Cévní mozková příhoda a infarkt myokardu – paralely a paradoxy. Praktický lékař, 2006, 86, č.8, s.446-448. ISSN 0032-6739
6. **Mraček J.**, Mraček Z., Choc M. Poznámky k operační taktice a technice dekompresivní kraniotomie. Rozhledy v chirurgii, 2007, 86, č.5, str. 217-223. ISSN 0035-9351
7. **Mraček J.**, Choc M., Mraček Z. Osteoplastická dekompresivní kraniotomie. Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie 2007, 70, 103, č. 3, str. 290-293. ISSN 1210-7859, ISSN pro on-line přístup 1802-4041. IF 0,037
8. **Mraček J.**, Choc M., Runt V. Pozdně rozpoznané subarachnoidální krvácení – příčina fatálních konců. Plzeň. lék. Sborn., 73, 2007: 79-84. ISSN 0551-1038
9. **Mraček J.**, Holečková I., Mork J., Choc M. Timing karotické endarterektomie. Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie 2008, 71, 104, č.4, str. 414-421. ISSN 1210-7859, pro on line přístup 1802-4041. IF 0,319
10. **Mraček J.**, Choc M., Hes O., Vaněček T. Současná diagnostika a léčba oligodendrogliomů. Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie 2008, 71, 104, č.5, str. 537-543. ISSN 1210-7859, pro on line přístup 1802-4041. IF 0,319
11. **Mraček J.** Intradurální výhřez bederní meziobratlové ploténky manifestující se syndromem kaudy – kasuistika. Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie 2008, 71, 104, č.5, str. 594-598. ISSN 1210-7859, pro on line přístup 1802-4041. IF 0,319
12. **Mraček J.**, Holečková I., Mork J., Ševčík P., Rohan V. Časná karotická endarterektomie pro reziduální kritickou stenózu krkavice po intravenózní trombolýze. Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie 2009, 72/105 (2), str. 173-177. ISSN 1210-7859, pro on line přístup 1802-4041. IF 0,246

13. **Mraček J.**, Holečková I., Mork J., Frdlík J., Škorpil J. Postavení peroperační neuromonitorace, neuroprotektce a preventivní karotické endarterektomie u nemocných se zvýšeným rizikem mozkové ischemie indikovaných ke kardiochirurgické operaci. *Rozhledy v chirurgii* 2009, 88, č. 5, str. 264-268. ISSN 0035-9351
14. **Mraček J.**, Holečková I., Mork J., Ševčík P. Kurativní efekt karotické endarterektomie. *Časopis Lékařů Českých* 2009, 7, str. 326-9. ISSN 0008-7335
15. **Mraček J.**, Choc M., Mraček Z. Osteoplastická dekompresivní kraniotomie – indikace a operační technika. *Rozhledy v chirurgii* 2010, 89/2, 109-112. ISSN 0035-9351
16. Bar M., Mikulik R., Skoloudik D., Czerny D., Lipina R., Klecka L., Juran V., **Mraček J.**, Vondracková D., Hrabalek L., Brzezny R., Dienelt J. Nationwide Study on Decompressive Surgery for Malignant Supratentorial Infarction: Utilization and Outcome Predictors
J. Neurosurg. - in press IF 2,124
17. **Mraček J.**, Vacek P., Holečková I., Choc M. Současné možnosti neurochirurgie v terapii mozkových gliomů. Plzeň. lék. Sborn. V tisku. ISSN 0551-1038
18. **Mraček J.** Farmakologická neuroprotektce u akutní ischemické cévní mozkové příhody. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*. V tisku. ISSN 1210-7859, pro on line přístup 1802-4041. IF 0,246
19. **Mraček J.** Minulost, současnost a budoucnost neuroprotektce. *Časopis Lékařů Českých*. V tisku. ISSN 0008-7335