

Patofyziologie a léčebné možnosti nitrolební hypertenze

MUDr. Miroslav Kalina

Neurologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

Nitrolební hypertenze má řadu příčin, jímž jsou společné mechanismy sekundárního cerebrálního poškození. Je analyzována porucha cévní autoregulace, postižení hematoencefalické bariéry, depolarizace membrán, biochemická kaskáda s efekty glutamátu a volných radikálů a mechanismy vzniku intersticiálního a celulárního edému mozku. Z patofyziologických mechanismů jsou pak odvozeny základní léčebné postupy: komplexní monitorace včetně intrakraniálního tlaku, kontrola cerebrálního perfuzního tlaku, sedace, analgezie, terapeutická hyperventilace, barbiturátové kóma, zevní komorová drenáž a dekompresní kraniektomie se zaměřením na nová indikační kritéria u maligního mozkového infarktu.

Klíčová slova: nitrolební hypertenze, sekundární cerebrální postižení, edém mozku, cévní autoregulace, cerebrální perfuzní tlak, zevní komorová drenáž, dekompresní kraniektomie, maligní infarkt.

Pathophysiology and therapeutic options of intracranial hypertension

Intracranial hypertension has a number of causes with converging mechanisms of secondary brain damage. Vascular autoregulation, blood-brain barrier disruption, membrane depolarization, biochemical cascade with glutamate and free radicals' effects, and mechanisms of interstitial and intracellular edema are analysed. Common and specific therapeutic measures based on these pathophysiological processes are derived: complex monitoring including intracranial pressure, cerebral perfusion pressure control, sedation, analgesia, therapeutic hyperventilation, barbiturate coma, external ventricular drainage, decompressive craniectomy with focus on new indications in malignant ischemic stroke in the middle cerebral artery territory.

Key words: intracranial hypertension, secondary cerebral damage, cerebral oedema, vascular autoregulation, cerebral perfusion pressure, external ventricular drainage, decompressive craniectomy, malignant infarction.

Neurol. prax 2009; 1: 14–20

Seznam zkratk

ACM – arteria cerebri media

ATP – adenosin trifosfát

CBF – cerebral blood flow

CPP – cerebral perfusion pressure

GCS – Glasgow coma scale

ICP – intracranial pressure

NH – nitrolební hypertenze

NOS – nitric oxide synthase

PEEP – positive end-expiratory pressure

SAK – subarachnoidální krvácení

SOD – superoxide dismutase

TNF – tumor nekrotizující faktor alfa

meningitida, kontuze, difuzní axonální postižení)

- postupného nárůstu chronické expanze (tumor, absces, perifokální edém)
- likvorové blokády
- poruchy žilní drenáže (trombóza splavů)
- nejasných mechanismů („pseudotumor cerebri“).

Z pouhého výčtu je patrné, jak rozdílné příčiny vedou ke stejnému a potenciálně letálnímu důsledku. Bez správného poznání a pokud možno kauzální léčby příčiny nelze NH adekvátně léčit. Přesto existují určité základní, různým primárním patologiím společné mechanismy, které vedou k intrakraniální hypertenzi a od nichž se odvíjejí základní společná léčebná opatření, o nichž je pojednáno v dalších textech.

Jde o sekundární cerebrální postižení, kdy primární inzult startuje reparační a autodestrukční procesy, jejichž důsledkem je zvětšení objemu poškozené tkáně, a to nejen neuronů, ale i gliie a cév. V oblasti a okolí inzultu dochází k poruše autoregulace cerebrálního krevního toku (CBF = cerebral blood flow), což nejčastěji

vede k vazoparalýze – tedy zvětšení vaskulárního kompartmentu (brain swelling).

Kritickou a fragilní strukturou je hematoencefalická bariéra, jejíž porušení vede k extravazaci tekutiny a k extracelulárnímu (vazogennímu) edému. Degradace hematoencefalické bariéry je důsledkem selhání aktivních transportů, přímé toxicity matrix metaloproteinázy-9 (proteolytický enzym degradující endoteliální bazální membránu) a astrocytárního endotelinu-1 (přímá destrukce bazální membrány), produkce volných radikálů, produkce cytokinů (interleukin I, TNF a další) a řady dalších procesů.

Při těžkém inzultu jsou nastartovány mechanismy sekundárního cerebrálního poškození s postižením buněčné membrány a energetického metabolismu buňky. Selhávají pak aktivní transportní mechanismy, buňka hromadí tekutinu a vyvíjí se celulární (cytotoxický) edém. Sekundární mozkové poškození je jedním ze základních fenoménů, které vedou k nitrolební hypertenzi a v její patogenezi je nelze pominout.

Základní mechanismy sekundárního postižení neuronů jsou: depolarizace membrány, biochemická kaskáda a intrakraniální hypertenze.

1. Příčiny nitrolební hypertenze, mechanismy sekundárního cerebrálního poškození

Nitrolební hypertenze (NH) je důsledkem:

- objemného akutního primárního inzultu (intracerebrální nebo extracerebrální hematom, SAK)
- postupné progresy nekriticky objemného primárního inzultu, který zvětší svůj objem mechanismem sekundárního cerebrálního postižení (teritoriální infarkt, anoxická encefalopatie, encefalitida,

Energetické nároky neuronu jsou vysoké – nervová tkáň má až sedmkrát vyšší metabolický obrát než myokard. Klíčovým energetickým substrátem je glukóza, jíž mozek zmetabolizuje 120–150 g za den. Aerobní glykolýzou z jedné molekuly glukózy vzniká 36 molekul adenosin-trifosfátu (ATP), zatímco anaerobní glykolýzou vzniknou jen dvě molekuly ATP a dvě molekuly laktátu. Při hypoxii anaerobní glykolýza není schopna ani krátkodobě zajistit funkci buňky, přitom ale rychle vede k lokální laktátové acidóze, která vedle vazoparalýzy posunuje reakční rovnováhy některých reakcí ve prospěch vzniku volných radikálů a současně uvolňuje z vazeb intracelulární Ca^{2+} . Po vyčerpání makroergních fosfátů selhávají aktivní transportní mechanismy, do buněk vstupují Na^+ , Cl^- , voda a posléze i Ca^{2+} , extracelulárně se dostává K^+ . Důsledkem je krom cytotoxického edému také pre a postsynaptická depolarizace buněčné membrány, která spouští sebezničující biochemickou kaskádu.

Presynaptickou depolarizaci při nedostatku ATP zprostředkují napětově ovládané (voltage gated) Na^+ kanály a Ca^{2+} kanály. Biochemická kaskáda je pak spuštěna uvolněním excitačních mediátorů (zejména glutamátu). Glutamát je normálně z extracelulárního prostoru rychle a opět energeticky náročně odstraňován, a to ze synaptické štěrbinu zpětným vychytáváním do presynaptického segmentu, odjinud glií. Selhání zpětného vychytávání ze synaptické štěrbinu způsobí masivní aktivaci receptorů na postsynaptické membráně. Jde o glutamátové receptory metabotropní (aktivují intracelulární G-proteiny a jejich prostřednictvím autodestrukční procesy) a ionotropní (ovládají iontové kanály). Základní typy ionotropních receptorů jsou NMDA (N-metyl-D-aspartát), AMPA (amino-hydroxy-metyl-oxazol-propionová kyselina) a kainátové. Aktivací ionotropních receptorů se otevírají kalciové kanály, jimiž vstupuje Ca^{2+} do buňky.

Vysoká intracelulární koncentrace Ca^{2+} aktivuje řadu autodestrukčních procesů, jejichž nositeli jsou proteázy (proteolytické enzymy destruuující buněčné struktury včetně receptorových), fosfolipáza A2 (dezintegruje fosfolipidové dvojvrstvy buněčné membrány i endoplazmatického retikula za vzniku mastných kyselin a kyseliny arachidonové), syntetáza oxidu dusnatého (NOS), calpainy (přímo destruuují buněčné struktury a přispívají k nekróze), gelsolin (přerušuje aktinová mikrofilamenta – uzavřou se Ca^{2+} kanály otevírané napětově i NMDA receptorem) a další.

Současně s tím vznikají volné radikály, důležitý zdroj sekundárního poškození. Jde o molekuly nebo atomy s volným nepárovým elektronem v zevním orbitu, které jsou hlavně deriváty mole-

kulárního O_2 nebo oxidu dusnatého (NO). Zdrojem volných radikálů jsou mitochondrie při nedostatku kyslíku, aktivované fagocyty a neutrofilny, cyklus kyseliny arachidonové, oxidace katecholaminů, působení volného Fe^{2+} a řada dalších metabolických procesů. Volné radikály devastují mozkovou tkáň peroxidací lipidů, inhibicí mitochondriálních enzymů v dýchacím řetězci, inaktivací glycerinaldehyd-3-fosfát dehydrogenázy, inhibicí membránové Na/K ATPázové aktivity, blokádu membránových Na^+ kanálů a řadou dalších změn strukturálních proteinů. Dále jsou schopny přerušit jednoduché řetězce DNA s následnou aktivací jaderného enzymu poly(ADP-ribóze) syntetázy, což vede k prohloubení energetického selhání buňky a k nekróze buňky.

Volné radikály derivované z O_2 jsou: superoxidový radikál, perhydroxylový radikál, hydroxylový radikál a singletový kyslík. Hydroxylový radikál je nejvíce reaktivní a nejméně selektivní. Superoxidový radikál za fyziologického pH 7,4 se během sekund mění na peroxid vodíku. V kyselém pH, tedy v oblasti hypoxie, se reakční rovnováha vychyluje a z peroxidu vodíku vzniká opět hydroxylový radikál.

Superoxidový radikál je standardně eliminován různými typy superoxidové dismutázy (SOD) za vzniku O_2 a H_2O_2 , ale v oblasti s nedostatkem ATP se H_2O_2 mění na hydroxylový radikál a jeho normální eliminace katalázou je nedostatečná. Žádná z teoretických možností jak eliminovat kyslíkové radikály (zabránit jejich produkci, dodat do postižené oblasti SOD, katalázu nebo chelát) zatím není použitelná v praxi.

Volné radikály derivované z NO a samotný NO ve vysoké koncentraci mají devastující efekty. NO je syntetizován z L-argininu NO syntetázami (endoteliální, mozková, makrofágová). Za fyziologických okolností snižuje koncentraci intracelulárního Ca^{2+} a má řadu dalších funkcí, ve vysokých koncentracích je však NO toxický a v přítomnosti superoxidového radikálu vytváří těžce toxický peroxinitrát (ONOO⁻).

Možnosti účinně snížit množství volných radikálů v postižené mozkové tkáni jsou v praxi velmi omezené. Pravděpodobně nejnadhřejší jsou tzv. SOD-mimics, u nichž lze dosáhnout specifického účinku pouze v oblastech infarktu, ale ke klinickému uplatnění mají daleko.

Zánětlivá odpověď je spuštěna volnými radikály a cytokiny, které se masivně uvolňují z imigrujících leukocytů, jsou produkovány i glií, neurony a endotelem v oblasti poškozené hematoencefalické bariéry. Astrocyty jsou velmi citlivé na hypoxický stres a uvolňují gliální fibrilární kyselý protein (GFAP), jehož hladina v likvoru může

být markerem sekundární hypoxie po primárním infarktu. Zánětlivá reakce je vedle produkce volných radikálů jedním z hlavních mechanismů reperfučního poškození, při němž je definitivně narušena hematoencefalická bariéra se všemi důsledky včetně otoku mozku a NH. Vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) je znám jako induktor angiogenezy, je ale zároveň faktorem vaskulární permeability. Expres VEGF genu se při hypoxii výrazně zvyšuje a spojuje tak hypoxii a poruchu hematoencefalické bariéry.

Studie pokoušející se u akutních stavů ovlivnit zánětlivou odpověď nesteroidními antirevmatiky nebo kortikoidy neprokázaly benefit. Jedinou výjimkou s prokázaným léčebným účinkem je metylprednisolon u míšních traumat.

V ischemické oblasti je sice porucha hematoencefalické bariéry, ale minimální či absentující přítok krve vede k omezené extravazaci a vazogenní edém je proto malý. Při obnově perfuze se spustí zánětlivá kaskáda, akcelerují se autodestrukční procesy, narůstá rychle rozsah ireverzibilně postižené tkáně a především smíšený edém. Hrubé narušení hematoencefalické bariéry zvyšuje pravděpodobnost sekundární hemoragické infarkce a intracerebrálního krvácení. Reperfuční postižení je jedním z limitujících faktorů pro výraznější prodloužení časového okna u trombolýzy.

Na konci autodestrukčních procesů je apoptóza nebo nekróza. Při apoptóze se neuron svršťuje, probíhá syntéza proteinů, které umožní řízený zánik buňky. Buňka z kondenzuje svůj obsah, aniž by se do okolí dostaly toxické produkty, a bez zánětlivé reakce je později fagocytována. Nekróza je rychlá neuronální smrt s rozpadem buňky, na který navazuje zánětlivá a úklidová reakce s účastí cytokinů, s produkcí volných radikálů, s uvolněním glutamátu z rozpadlých neuronů, s aktivací leukocytů a fagocytů. Mikrocirkulace v oblasti nekrózy a v širokém okolí se hrubě omezí pro adhezi a vycestování leukocytů, zejména neutrofilů. Oblast akutní nekrózy se obvykle chová značně expanzivně.

Potenciální léky, které by mohly ovlivnit sekundární cerebrální poškození – tedy neuroprotektiva – prakticky nejsou. Přesto existují reálné možnosti, jak ovlivnit mechanismy sekundárního postižení. Základem je zvládnutí nitrolební hypertenze.

2. Nitrolební kompartmenty, cerebrální krevní průtok, intrakraniální tlak, cerebrální perfuzní tlak

Lebka je prakticky uzavřený prostor rozdělený na supra a infratentoriální oddíl, který jediný

má významnou komunikaci navenek – foramen magnum. Obsah lebeční dutiny tvoří z přibližně 80% mozková tkáň, z 10% likvorový a z 10% vaskulární kompartment. Zvětšení kteréhokoli z nich se musí odehrát na úkor ostatních. Všechny kompartmenty mají výraznou objemovou dynamiku.

Objem likvorového kompartmentu je u dospělého 90–150 ml, hodinová produkce moku (i při NH!) se pohybuje mezi 10–25 ml/hodinu. Rezorbce probíhá v Pacchioniho granulacích, které fungují jako jednosměrný chlopnový ventil mezi likvorovým a nízkotlakým venózním kompartmentem. Přepouštěcí likvorový tlak je kolem 5 mmHg. Při vzestupu intrakraniálního tlaku (ICP = intracranial pressure) při pulzové vlně se likvor přepouští do venózního řečiště a udržuje se tak jeho stálý objem. Při nárůstu objemu jiného kompartmentu vzroste ICP a likvorový oddíl se zmenší. Při vysokých hodnotách ICP a konusových příznacích dochází ke kompresi akveduktu, a proto se paradoxně v některých situacích může opět zvětšovat objem III. a postranních komor s fatálním ireverzibilním zvýšením ICP.

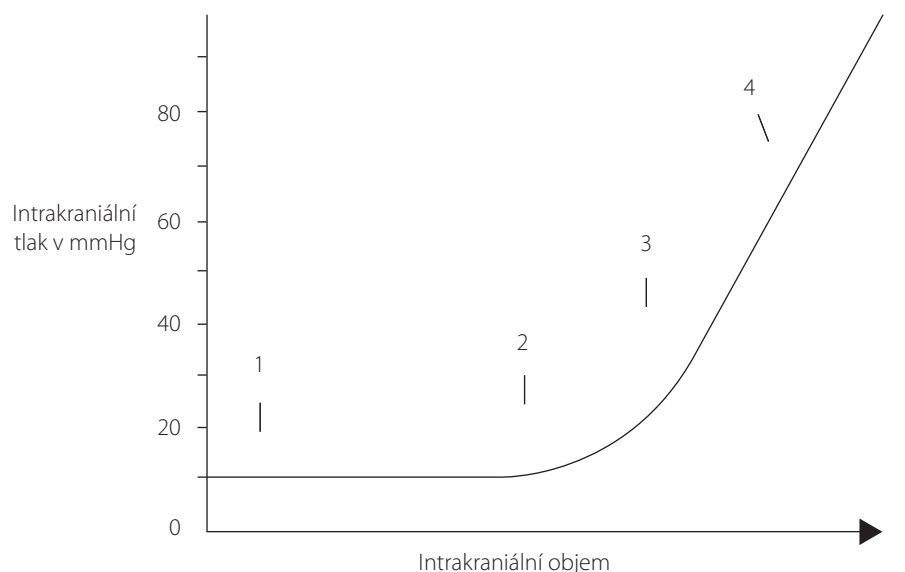
Vaskulární kompartment má část arteriální s aktivní autoregulací a venózní, relativně pasivní. Obě části mohou měnit svůj objem. Na vzrůst ICP reaguje rychle venózní část zmenšením objemu stlačitelných částí, arteriální část reaguje na samotnou změnu ICP minimálně. Autoregulace arteriální části mozkového řečiště je řízena parciálním tlakem oxidu uhličitého (PaCO_2) v rozmezí 20–80 mmHg (= 2,5–7 kPa). V závislosti na PaCO_2 se mění cerebrální krevní průtok (CBF = cerebral blood flow): při snižování PaCO_2 – tedy při hyperventilaci – CBF klesá, při zvyšování (hypoventilace) stoupá. V postižené oblasti je autoregulace CBF narušena. Obvykle dojde k vazoparalýze, na niž se významně účastní tkáňová acidóza mimo rozsah autoregulace – zejména u ischemické příhody. Porucha autoregulace často postihuje i vzdálené oblasti. Vazoparalýza významně akcentuje vývoj vazogenního edému a zvětšuje vaskulární volem. Druhým extrémem poruchy autoregulace je vazospasmus. Zdravá mozková tkáň jako taková se na regulaci normálního ICP prakticky nepodílí.

Regionální perfuze (rCBF) závisí také na lokálním tkáňovém PtCO_2 , který stoupá při vyšší metabolické aktivitě dané oblasti a vede tak k lokálnímu zvýšení CBF. Průměrný CBF je 75 ml krve/100g šedé hmoty/min a 45 ml krve/100g bílé hmoty/min. Při poklesu CBF na hodnotu mezi 12–18 ml/100g/min vzniká reverzibilní porucha funkce (oblast penumbry), CBF pod 12 ml/100g/min vede při normální teplotě k nevratnému

mozkovému postižení. Venózní kompartment má prakticky nestlačitelnou část ve splavech a stlačenou část hlubokých a povrchových mozkových žil, která může pasivně snížit svůj objem. To je ovšem možné pouze při normálním centrálním žilním a intratorakálním tlaku; při jeho zvýšení (kašel, hlasitá vokalizace, obtížné expirium, velmi vysoký PEEP/pozitivní koncový expirační tlak, těžká porucha žilního návratu aj.) se jednak zvyšuje intrakraniální žilní tlak, jednak i přepouštěcí likvorový tlak. Výsledkem je výrazný nárůst NH, což je jedním z podstatných důvodů, proč je nemocné nutné tlumit.

NH vede ke snížení cerebrálního perfuzního tlaku (CPP), který je rozhodující pro zachování krevního toku všemi oblastmi mozku. CPP je definován jako rozdíl mezi středním arteriálním a intrakraniálním tlakem a jeho pokles způsobí ischemické postižení i mimo oblast primárního infarktu. Normální CPP je 70–100 mmHg. Bezpečný je CPP > 50 mmHg, který ještě nevede k funkční poruše. CPP < 50 mmHg obvykle působí reverzibilní funkční poruchu, CPP < 30 mmHg je kritický a vede k nevratným změnám. Kritickému poklesu CPP zabráníme adekvátní léčbou NH a zejména udržením dostatečného systémového krevního tlaku. I krátká výrazná hypotenze může zásadně změnit osud nemocného: místo výsledného ložiskového deficitu dojde navíc k difuznímu poškození nebo k smrti. Tytéž fatální důsledky mohou mít epizody neléčených arytmií se snížením srdečního výdeje.

Obrázek 1. Vztah intrakraniálního tlaku a intrakraniálního objemu, compliance. Compliance je poměr mezi změnou objemu a změnou ICP a udává míru, jakou může růst objem některého intrakraniálního kompartmentu beze změny ICP. V oblasti 1–2 se zvětšuje intrakraniální volem (ICV), vzhledem k dobré objemové rezervě bez vzestupu intrakraniálního tlaku (ICP). V oblasti 2–3 je objemová rezerva minimální, uplatní se mechanismy účinné pouze při vysokém ICP, další nárůst ICV vede ke zvýšení ICP. V oblasti nad 3 již je závislost ICV a ICP lineární při téměř nulové compliance, a proto i minimální nárůst ICV vede k velkému zvýšení ICP. Z oblasti 4 již není návratu a dochází ke smrti mozku



3. Compliance, tlakově objemová křivka

Compliance je poměr mezi změnou objemu a změnou ICP a udává míru, jakou může růst objem některého intrakraniálního kompartmentu beze změny ICP (obrázek 1). Vyčerpaná objemová rezerva znamená, že i minimální zvýšení objemu vede k rychlému nárůstu ICP. Compliance lze měřit jako zvýšení ICP (přesněji jako změnu pressure/volume indexu) po instilaci 1 ml fyziologického roztoku do komory, v praxi se to téměř neuplatňuje.

O míře compliance nás poměrně kvalitně informují nepřímá morfologická, klinická a instrumentální vodítka.

Jakýkoli expanzivně se chovající proces snižuje compliance. Korelátom vyčerpané compliance na CT nebo na MR je zúžení komorového systému, zánik subarachnoidálních prostor a supratentoriálně při jednostranné expanzi přesun středočárových struktur. Přesun pineální kalcifikace nad 6 mm obvykle vede ke kvantitativní poruše vědomí (sopor), nad 11 mm ke kómatu. Riziko vzniku temporálního konu závisí na lokalizaci – ke konu povede dříve temporální než vysoko uložená frontální expanze. Specifickou situací je akutní obstrukční hydrocefalus, kdy v CT nebo MR obraze je komorový systém výrazně dilatován, frontální a occipitální rohy postranních komor jsou lemovány hypodenzitou na CT a hypersignální oblastí v T2 vážených obrazech na MR (tzv.

transependymální přestup likvoru), subarachnoidální prostory jsou zaniklé.

4. Monitorace při léčbě nitrolební hypertenze

Přímé monitorování ICP je důležitým vodítkem při léčbě NH. Čidla mohou být epidurální, subdurální, intracerebrální nebo ventrikulární a jejich užití je vzhledem k možným komplikacím omezeno na akutní stadium. Základním přínosem ICP monitorování je přesná informace v reálném čase a možnost rychle adekvátně terapeuticky reagovat. Rozhodující pro výsledné poškození mozku není ovšem samotný ICP, ale především CPP, protože ten na rozdíl od ICP lze relativně dobře léčebně ovlivnit regulací krevního tlaku. Indikací k plné terapii intrakraniální hypertenze je trvalý ICP nad 15–20 mmHg nebo CPP mezi 50–60 mmHg a nižší. Guidelines pro léčbu kraniocerebrálních poranění doporučují ICP monitoraci u nemocných s GCS nižším než 8 a abnormním CT nálezem (kontuze, edém, hematoma, herniace, komprese bazálních cisteren) nebo u nemocných s těžkým kraniocerebrálním poraněním a normálním CT nálezem, kteří splňují aspoň dvě z následujících podmínek: věk nad 40 let, systolický TK pod 90 mmHg, abnormní postavení končetin (jedno či oboustranné).

O metabolické aktivitě CNS může informovat také monitorování saturace oxyhemoglobinu (SjO_2) v jugulárním bulbu. Normální SjO_2 je 60–80%, snížení pod 50% znamená vysokou spotřebu kyslíku málo perfundovaným mozkem, což je stav obvyklý při NH. Při hodnocení je nutno brát v úvahu medikaci (např. barbiturátové kóma) a tělesnou teplotu. Měření SjO_2 poskytuje údaje v reálném čase a umožňuje správné vedení léčby zejména u kraniocerebrálních poranění.

Nově se do praxe dostávají další speciální monitorační metody jako mikrodialýza a měření pO_2 v mozkové tkáni ($PtiO_2$) pomocí přímo zavedeného čidla. Mikrodialýza spočívá v bedside analýze opakovaně odebíraných mikrovzorků z místa, kam je zavedeno speciální čidlo. Lze zjišťovat lokální koncentraci glukózy, laktátu, poměr laktát/pyruvát, množství glutamátu či glycinu, pH a další parametry. Výhodou těchto metod je nález patologických hodnot před kritickou elevací ICP. Jde však zatím o velmi nákladné procedury.

5. Léčba

Strategie léčby intrakraniální hypertenze se velmi rychle vyvíjí s novými monitoračními metodikami. Základním trendem je léčba „na míru“. Zásadně by měla intenzita léčby odpovídat existujícímu či bezprostředně hrozícímu stupni intrakraniální

hypertenze. Základem však vždy zůstává správná diagnóza a jistota, že nejde o neurochirurgicky řešitelný stav. Základním opatřením při léčbě NH je trvalé udržení CPP nad 70 mmHg, nejméně nad 60 mmHg, jinak hrozí celková mozková hypoperfuze (hypoxie). Podmínkou je dostatečný TK (systolický vždy nad 120 mmHg nebo přesněji střední arteriální tlak je roven $ICP + 60$ mmHg) a dostatečný srdeční výdej. Dostatečný CPP byl v kvalitních studiích prokázán jako rozhodující parametr pro výsledný stav. Proto je klíčová kvalitní hydratace pacienta a udržení dostatečného krevního tlaku i s využitím kontinuálně podávaných katecholaminů. Diuretika mají význam pouze při hypervolémii, těžké hypertenzi nebo oligurii. Stejně důležitá je kvalitní ventilace, transportní schopnost krve (hematokrit, hemoglobin), iontová a energetická homeostáza. Hypoventilace se vzestupem pCO_2 výše popsaným mechanismem vede k autoregulační vazodilataci v nepostižené mozkové tkáni, čímž se může ICP zvýšit nad kritickou mez. Integrovaným opatřením v terapii NH musí být komplexní monitorování základních funkcí: krevní tlak (u těžkých nestabilních stavů zásadně invazivní), saturace O_2 a pokud možno i pCO_2 ve vydechaném vzduchu u ventilovaných, EKG, teplota, centrální žilní tlak, vnitřní prostředí včetně acidobazické rovnováhy. Až poté nastupují specifické postupy.

Základním opatřením je elevace hlavy a trupu o 30 stupňů včetně minimalizace časů, který nemocný stráví v rovné poloze (hygiena, výkony).

Sedace, analgezie, případně anestezie jsou nesmírně důležité. Motorický neklid, bolestivé vjemy a úzkost nemocného dramaticky zvyšují nejen ICP, ale riziko dalších ventilačních a oběhových komplikací – z nich zejména arytmií. Tzv. „tlumení“ je integraní součástí léčby NH. Dle aktuálního stavu přicházejí v úvahu benzodiazepiny (nakrátko diazepam, kontinuálně midazolam), opiáty (pro kontinuální podávání fentanyl nebo sufentanyl, obvykle v kombinaci s midazolamem), někdy antipsychotika (tiaprid), někdy se nevyhneme neuroleptikům (levopromazin, haloperidol). Stejně důležitá je i účinná analgezie a krom nesteroidních antirevmatik nebo tramadolu se nesmíme rozpakovat sáhnout po opiátech. Analgezie, pokud nejsou na kontinuálním tlumení, je nutná i u nemocných v bezvědomí, protože bolest je zde významným zdrojem vegetativní nestability.

Svalová relaxace má význam při obtížném tlumení nemocného nebo při vývoji plicních komplikací, při nichž jakákoli interference s ventilátorem, navíc proti obvykle používanému vyššímu PEEP (positive end expiratory pressure) zhoršuje stav. Svalová relaxace by měla být

podávána jen v nezbytně nutných případech, protože vedle kumulace farmaka dochází při dlouhodobém podávání ke svalové atrofii, která později může významně prodloužit dobu odpojování od ventilátoru (weaning) a rehabilitaci. Nejčastěji se používá pipecuronium bromid v bolusových i. v. dávkách 4–8 mg, které by neměly být podávány paušálně dle časového rozpisu, ale dle aktuální potřeby. Relaxovat nemocného bez dostatečného tlumení je hrubá chyba, jde o nesmírně stresující situaci, pokud nemocný není v bezvědomí.

O osmoterapii a kortikoidech pojednává samostatný text. V této obecnější části je nutno zdůraznit především potřebu bolusového podávání osmotik, jejich kontinuální aplikace je až na výjimky jednoznačně nežádoucí.

Efekt hyperventilace v léčbě NH je založen na autoregulačních mechanismech cerebrálního řečiště v nepostižených oblastech. V postižených je autoregulace porušena. Při hyperventilaci navozené hypokapnií dochází k vazokonstrikci a ke snížení objemu vaskulárního kompartmentu – a tedy ke snížení ICP. Cílová hodnota $PaCO_2$ je dle různých autorů v intervalu mezi 3,5–4,5 kPa, dnes jen málo autorů doporučuje nižší hodnoty. Podmínkou řízené hypokapnie je umělá plicní ventilace a adekvátní monitorace (SjO_2 nebo $PtiO_2$). Nevede-li řízená hypokapnie k rychlému snížení ICP, jde o prognosticky nepříznivý fenomén a nemocný zpravidla nezařazuje ani na jinou terapii. Názory na doporučenou délku řízené hypokapnie se různí, po 2–7 dnech negativní efekty spíše převládají. Řízená hypokapnie by měla být cíleně uplatněna v rámci hierarchie opatření při léčbě NH, tedy ne paušálně nebo preventivně.

Barbiturátové (propofolové) kóma využívá efektu snížené konzumace O_2 při snížené metabolické aktivitě a je tak spíše neuroprotektí. Jde o maximální terapii s řadou kardiovaskulárních a plicních rizik, kterých přibývá s jeho trváním. Klíčové je správné vedení kómatu. Plazmatické hladiny léku mají omezený význam pro řízení aplikační rychlosti, paušální dávkování přepočtené na $ug/kg/min$ má velmi odlišné klinické efekty u různých nemocných. Správnou metodou je vedení kómatu podle burst – suppression vzorce v kontinuálně monitorovaném EEG s dosažením suprese nad 90–95 % času. Vedení barbiturátového kómatu bez EEG monitorování je problematické, pokud nejsou k dispozici sofistikované metody jako mikrodialýza. Monitorace ICP a SjO_2 jsou samozřejmě důležité, nicméně poskytují údaje, které nejsou přímo závislé na hloubce narkózy (Chen, 2008). Aplikační schéma tiopen-

talů není z výše uvedených důvodů jednotné, obvykle se začíná bolem 5–7 mg/kg.

Kontinuální aplikace je velmi variabilní (300–1 000 mg/h, autor již musel použít i 1 400 mg/h) a je nutno počítat s masivní kumulací v tukové i mozkové tkáni, takže vyvážení z barbiturátového kómatu může trvat i více dnů. Propofol je zejména u kraniocerebrálních traumat používán častěji, obvyklá iniciální dávka je 2 mg/kg a kontinuální 6–12 mg/h.

Zevní komorová drenáž je urgentní zákrok nejčastěji indikovaný u akutního obstrukčního hydrocefalu, který je nejčastěji důsledkem intracerebrálního krvácení provaleného do komor nebo při expanzi v zadní jámě lební (mozečkové krvácení nebo expanzivně se chovající ischemie). Pokud vlastní destrukce mozkové tkáně není velká a hlavním problémem je tamponáda komor s typickými morfologickými korelátami (dilatace komor, transependymální přestup likvoru, zánik subarachnoidálních prostorů), je drenáž absolutně indikována. Délka zavedení drenáže by měla reflektovat vývoj morfologického obrazu. Komorová drenáž musí mít regulovatelný přepouštěcí tlak, obvykle mezi 12–20 cm H₂O. Příliš nízký přepouštěcí tlak může vést vedle likvorové hypotenze i k tzv. předrénování (overdrainage) se zúžením komor a rozšířením subarachnoidálních prostor, což krom jiného vede k napínání přemostujících žil a riziku vzniku subdurálního hematomu. Při správném ošetřování je riziko infekce po dobu 10–14 dnů velmi malé. Ventrikulární drén zavádí neurochirurg. Používáme výhradně speciálních setů, které jsou napojeny na drén a mají na principu spojených nádob nastavitelný přepouštěcí tlak. Pomocí setu lze také přesně měřit denní odpad likvoru, který v akutní fázi obstrukce obvykle bývá mezi 120–250 ml/24 hod. Obstrukce jen vzácně bývá úplná. Nejčastěji jde o omezení přirozené pasáže, kterou postupně vyšším přepouštěcím tlakem obnovujeme.

Lumbální drenáž je možno řešit akutní – nejčastěji hyporezorbní – komunikující hydrocefalus, s nímž se lze nejčastěji setkat u masivního SAK. Klinicky se stav manifestuje jako celková deteriorace, může být zaměněn za generalizované vazospazmy. Morfologicky na CT vidíme dilataci likvorového kompartmentu a transependymální přestup likvoru. Lumbální drenáž lze snadno

realizovat na lůžku, je ovšem třeba dbát na dostatečně vysoký přepouštěcí tlak (od 20 cm H₂O), pokud používáme regulačního přepouštěcího setu, případně odpouštět frakcionovaně. Trvalé vypouštění likvoru na spád vede k likvorové hypotenzii a obrazu předrénování s řadou rizik.

Dekompresní kraniektomie je neurochirurgická metoda řešení intrakraniální hypertenze v případě rozsáhlého hemisferálního edému jakékoli etiologie. V případě primárně traumatického inzultu je indikace dekomprese vážná až na těžký stav progredující do syndromu temporálního konu. Zcela jiná je dnes situace u vyvíjejícího se maligního teritoriálního infarktu v povodí střední mozkové tepny.

Teritoriální infarkty postihující celé povodí střední mozkové tepny (ACM) tvoří 10–15 % všech infarktů v povodí ACM a z nich 40–50 % probíhá jako maligní s 80% mortalitou nebo s velmi těžkým deficitem u přeživších (Thanvi, 2008; Adams, 2008). Definice maligního infarktu zahrnuje těžkou hemiparézu nebo hemiplegii, konjugovanou deviaci bulbů (ev. hlavy), kvantitativní poruchu vědomí, postižení více než 50 % teritoria ACM do 12 h po infarktu, kompresi komor a středočárový přesun v úrovni septum pellucidum více než 5 mm do 12 h po infarktu (Schwab, 1998). Pro vznik maligního infarktu má specifický význam objem primárně postižené tkáně (proporčně se zvětšuje i oblast sekundárního poškození), existence a míra uplatnění kolaterál, doba trvání a rychlost vzniku úplného uzávěru, stupeň poruchy hematoencefalické bariéry a porucha cévní autoregulace (Foerch, 2004; Octavio, 2008). Čím větší je ischemie, tím rychleji roste kolaterální edém a NH. Výše uvedené léčebné metody u maligního infarktu selhávají (Serena, 2005).

Souhrnná analýza studií DESTINY, HAMLET a DECIMAL u pacientů do 60 let podala jasné důkazy, že u maligního infarktu v povodí ACM má být provedena dekompresní kraniektomie do nejvýše 48 hodin od začátku příznaků. Výsledky jsou impresivní: 75 % dekomprimovaných proti 24 % kontrol mělo po roce na modifikované Rankinově škále skóre ≤ 4. a 43 % proti 21 % ≤ 3. Mortalita byla 29 % proti 78 % ve prospěch operovaných. Je to první důkaz o prospěšnosti

dekompresní kraniektomie provedené dříve, než se plně vyvine NH.

Závěr

Při rozvoji NH má zásadní význam sekundární cerebrální poškození. Správnou a včas zahájenou léčbou NH je možné zabránit jeho progresi. Aktuálně preferovaným trendem je léčba šitá „na míru“ použitím moderních monitorovacích technik. Léčebným cílem je docílit snížení ICP, zlepšit CPP a zabránit posunům mozkové tkáně. Terapie zahrnuje jak konzervativní postupy (udržení oběhových a ventilačních parametrů, polohování, sedace, analgezie, osmoterapie), tak neurochirurgická a komplexní opatření (evakuace nitrolebních expanzí, zevní komorová drenáž, dekompresivní kraniektomie, umělá plicní ventilace, barbiturátové kóma).

Literatura

1. Adams HP, et al. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. *Stroke* 2007; 38: 1655–1711.
2. Chen HI, Malhotra NR, Oddo M, et al. Barbiturate infusion for intractable intracranial hypertension and its effect on brain oxygenation. *Neurosurgery* 2008 Nov; 63(5): 880.
3. Foerch Ch, et al. Serum S100B Predicts a Malignant Course of Infarction in Patients With Acute Middle Cerebral Artery Occlusion Stroke. 2004; 35: 2160–2164.
4. Octavio M, et al. High Serum Levels of Endothelin-1 Predict Severe Cerebral Edema in Patients With Acute Ischemic Stroke Treated With t-PA, *Stroke*. 2008; 39: 2006.
5. Serena J, et al. The Prediction of Malignant Cerebral Infarction by Molecular Brain Barrier Disruption Markers *Stroke*. 2005; 36: 1921.
6. Schwab S, et al. Early Hemispherectomy in Patients With Complete Middle Cerebral Artery Infarction, *Stroke*. 1998; 29: 1888–1893.
7. Thanvi B, et al. Early neurological deterioration in acute ischaemic stroke: predictors, mechanisms and management, *Postgrad. Med. J.* 2008; 84: 412–417.
8. The Brain Trauma Foundation. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury. *J. Neurotrauma* 2007; 24: Suppl. 1.
9. Vahedi K, Hofmeijer J, Jüttler E, et al. For the decimal, destiny, and hamlet investigators. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007; 6: 215–222.

MUDr. Miroslav Kalina

Neurologické oddělení Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5
miroslav.kalina@homolka.cz