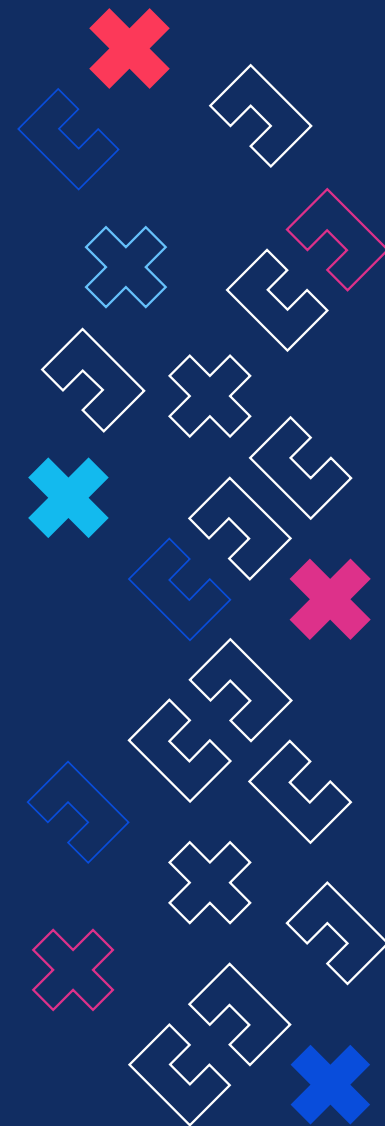


Možnosti neuroprotektce v perioperačním období

Prof.MUDr.Roman Gál, Ph.D.

Přednosta/KARIM

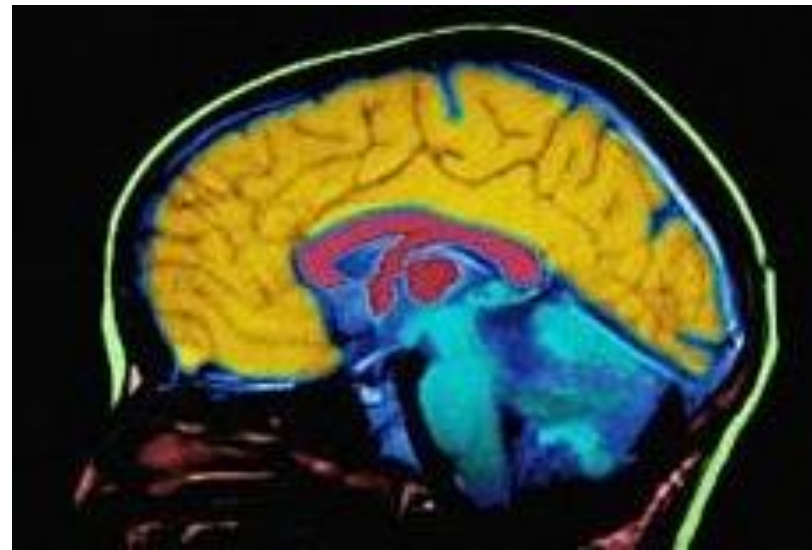


Neuroprotektce perioperačně

- definice
- patofyziologie ischemie
- hypotermie jako neuroprotektivní metoda
- současné možnosti farmakologické neuroprotektce
 - dexmedetomidin
 - ketamin

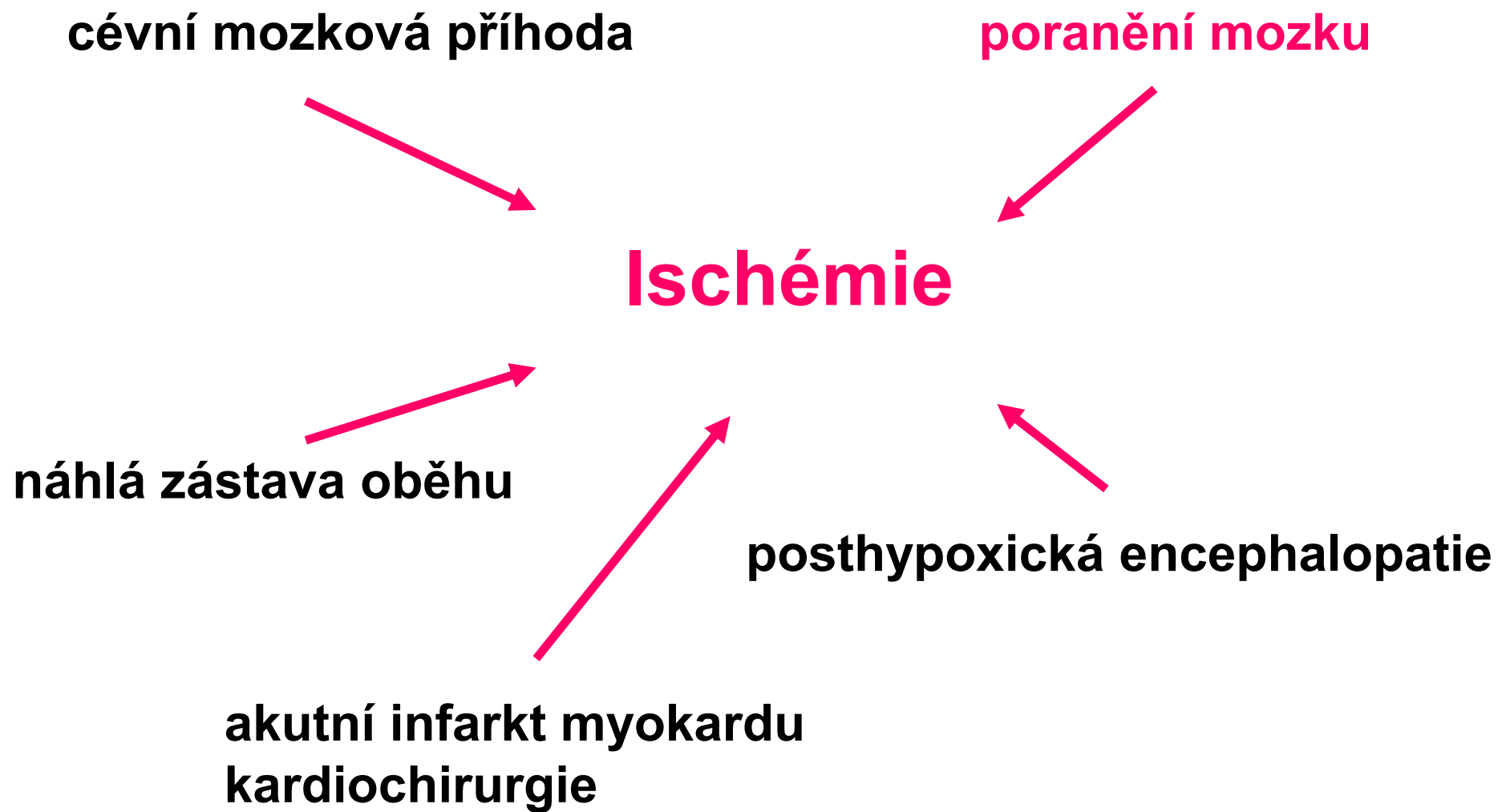
Neuroprotektivní metody

- použití farmakologických prostředků nebo jiných technik vedoucích ke zlepšení konečného neurologického výsledku léčby u nemocných **s rizikem vzniku ischemie mozkové tkáně**
- perioperačně – **zachování integrity neuronálních funkcí**

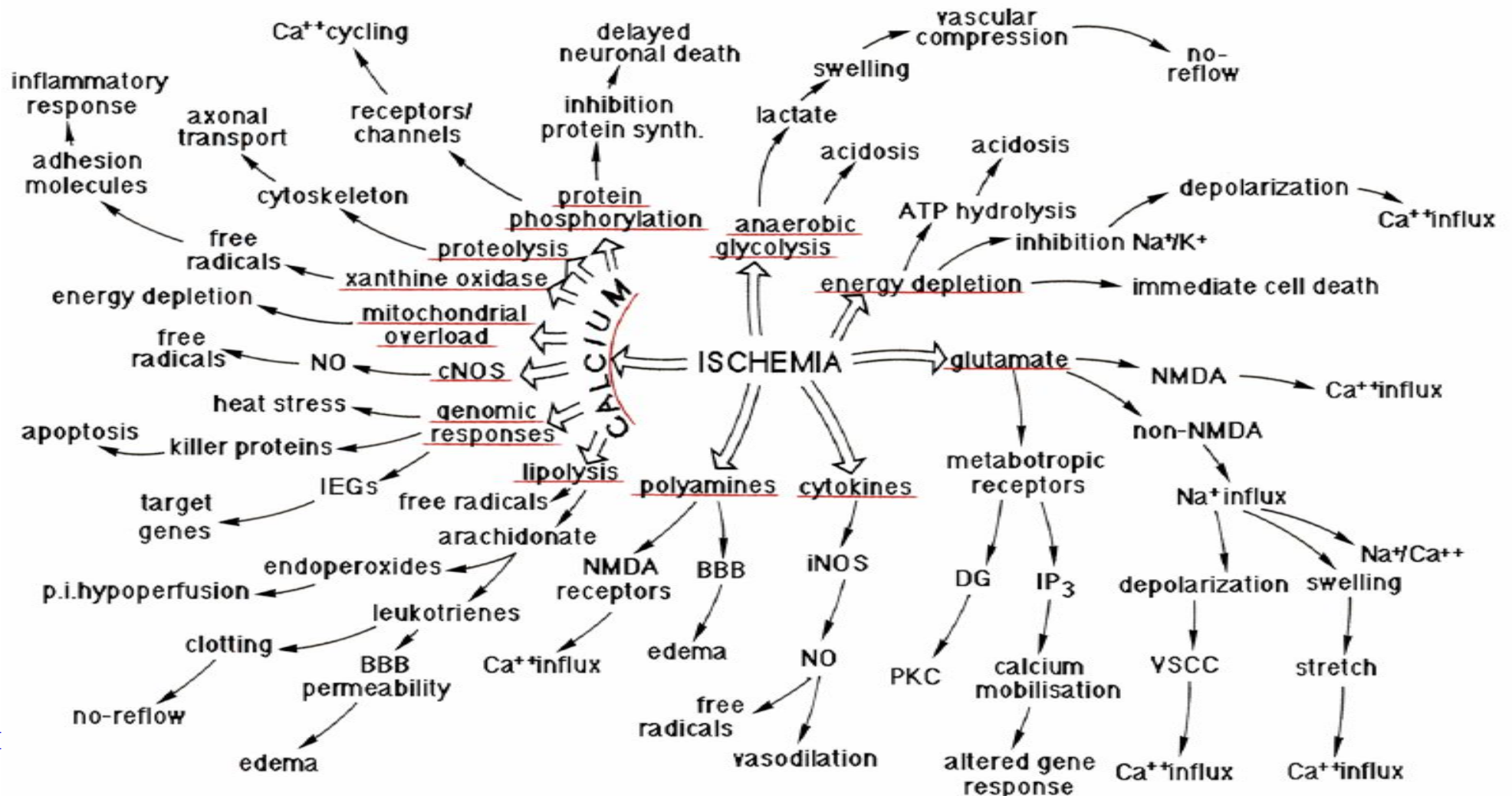


Patofyziologie





Následky ichémie(zjednodušeně)



Základní neuroprotektivní opatření

- chirurgická dekomprese
- CPP v normě nebo vyšší (nad 60 mmHg)
- normoxie
- normoglykémie
- prevence elektrolytové dysbalance
- specifická neuroprotektivní terapie

Historie neuroprotekce

Farmakologická

- **Ca blokátory** - nimodipin, nicardipin
- **glukokortikoidy** - lazaroidy
- **cytokiny** - interleukin 1, interleukin 6, TNF
- **progesteron ?**
- **využitelnost v klinické praxi u KCP minimální**(Doppenberg, 1997)

Nefarmakologická- hypotermie

Hypotermie ... a po 80.letech ?

Ar. Temple Fay

Temple University

Pennsylvania, USA



V roce 1941 použil cílenou hypotermii u pacientů s těžkým poraněním mozku

Fay T. Observations on generalized refrigeration in cases of severe cerebral trauma

ResPubAssNervDis 1945

Neuroprotektivní účinky hypotermie

- snížení metabolismu => snížení $CMRO_2$
 - přibližně o 7% na každý $1^\circ C$
- snížení ischemií indukovaného uvolnění excitatorních aminokyselin
 - pozorováno i při mírných stupních hypotermie

Zornow MH

University of Texas, Galveston

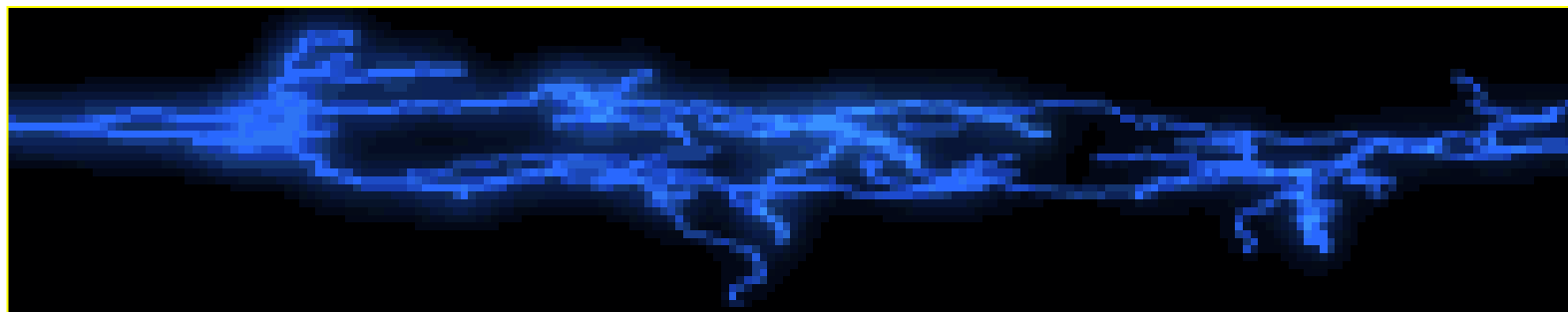
J Neurosurg Anesthesiol Apr 1995

Neuroprotektivní účinky hypotermie

- snížená produkce laktátu
- snížení lipidové peroxidace
- snížení akumulace neutrofilů
- inhibice apoptózy

Hypotermie- cytoskelet

- stabilizace krevně-mozkové bariéry
- prevence poškození mikrotubulů
- inhibice poškození axonálních neurofilament
- calpainem indukované proteolýzy



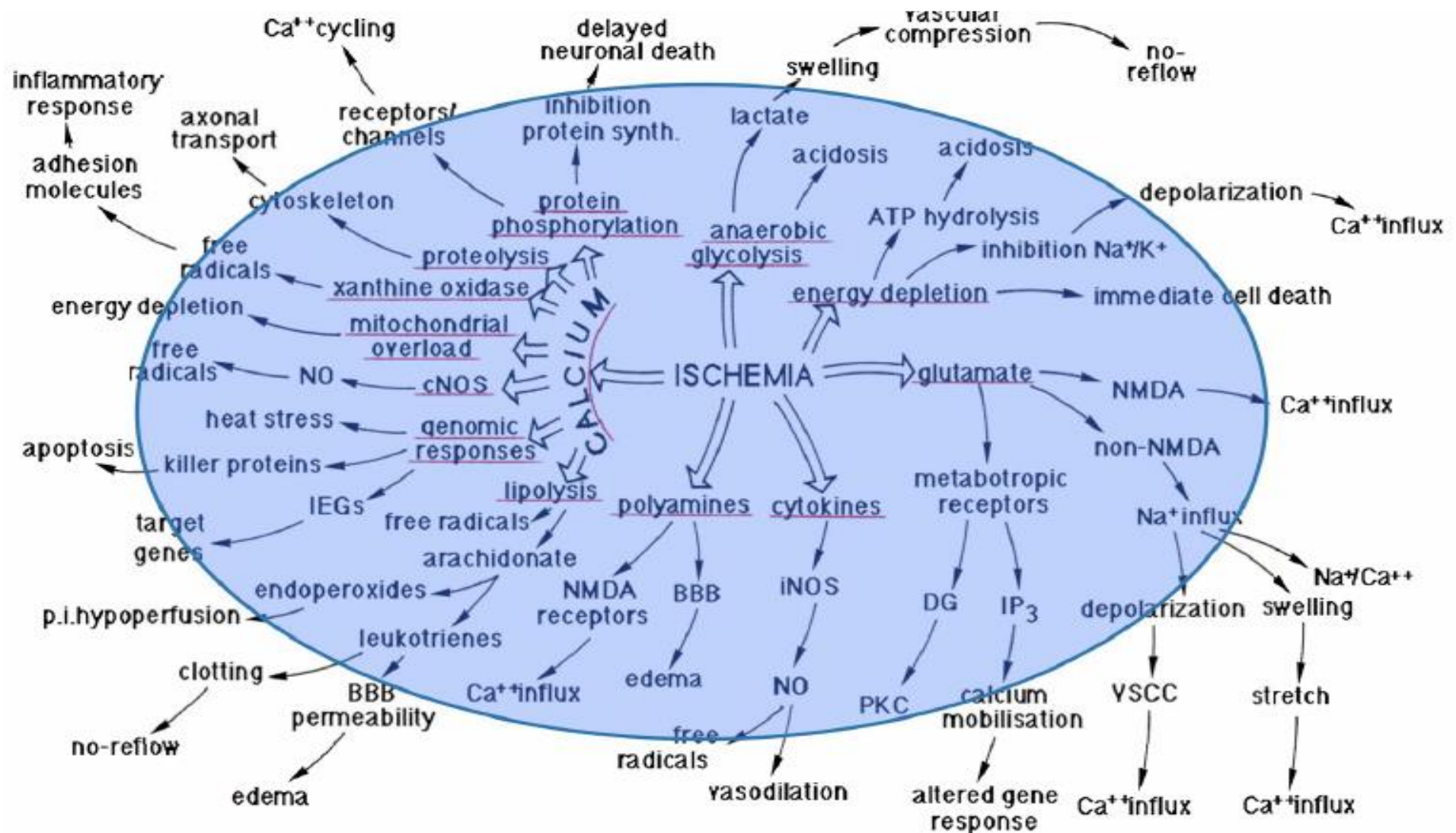
- omezení disrupce axonů při difúzním axonálním poškození

Možnou příčinou efektivity hypotermie je multifaktoriální ovlivnění ischemické kaskády

W. Dalton Dietrich

Departments of Neurological Surgery,
Neurology, Cell Biology and Anatomy
University of Miami, USA

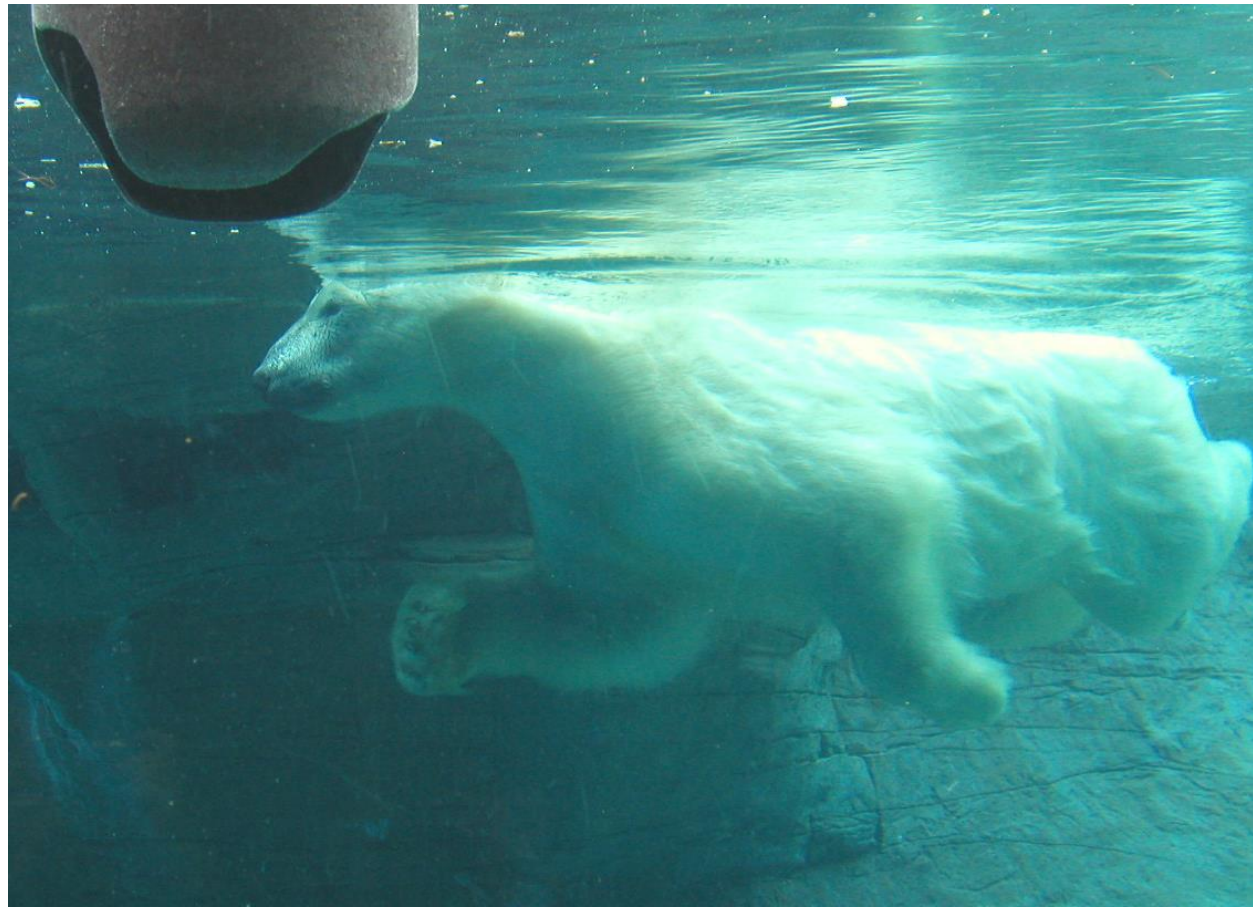
Multifaktoriální vliv hypotermie na ischemickou kaskádu



Řízená hypotermie

- cílené snížení tělesné teploty

- mírná
36,5-34°C
- střední
33,5-28°C
- hluboká
27,5-17°C



Klinické použití

Neurochirurgie

- operace aneurysmat → prevence ischemie při použití dočasného klipu
- resekce tumorů → zachování perfúze, mozková relaxace
- KCP → prevence sekundárního poškození (hypotenze, hypoxie)

Kardiochirurgie, cévní chirurgie, CMP

- riziko: embolie, hypoperfúze, ischemie při použití CPB
- endarterektomie karotid → shunting vs. monitoring
- neuroprotektce při akutní ischemické CMP: úprava oxygenace

Metody chlazení

- Povrchové
 - vodní matrace, gelové systémy atd
 - **selektivní chlazení hlavy**
- Jícnové katétry
- Ledové roztoky
 - intravenózně
- Endovaskulární metody
 - ecmo



Mild hypothermia for intracranial aneurysm surgery

Background

Eighty nine patients with established intracranial aneurysm (Hunt-Hess score 1 to 3), who were operated at The Department of Neurosurgery, University Hospital Brno in 2003-2006, were enrolled in to the study group.

Methods

After introduction of anesthesia, we started cooling with two circulating-water mattresses (Blanketrol III, Cincinnatti Sub Zero). Body temperature was maintained at 34 degrees C during preparation of cerebral vessels. Active rewarming was started after clip putting. Cooling rate was 0.9 +/- 0.3 degree C per hour and rewarming rate was 0.7 +/- 0.3 degrees C per hour.

Conclusion

When compared with similar group of patients, who underwent surgery in 1998 to 2002, where good treatment results were achieved in 80%, final **good neurological treatment results increased statistically significantly by 12% due to managed hypothermia** as well ($p = 0.0086$)

Gal R , Smrcka M, 2008

Regional Mild Hypothermia in Aneurysm Surgery

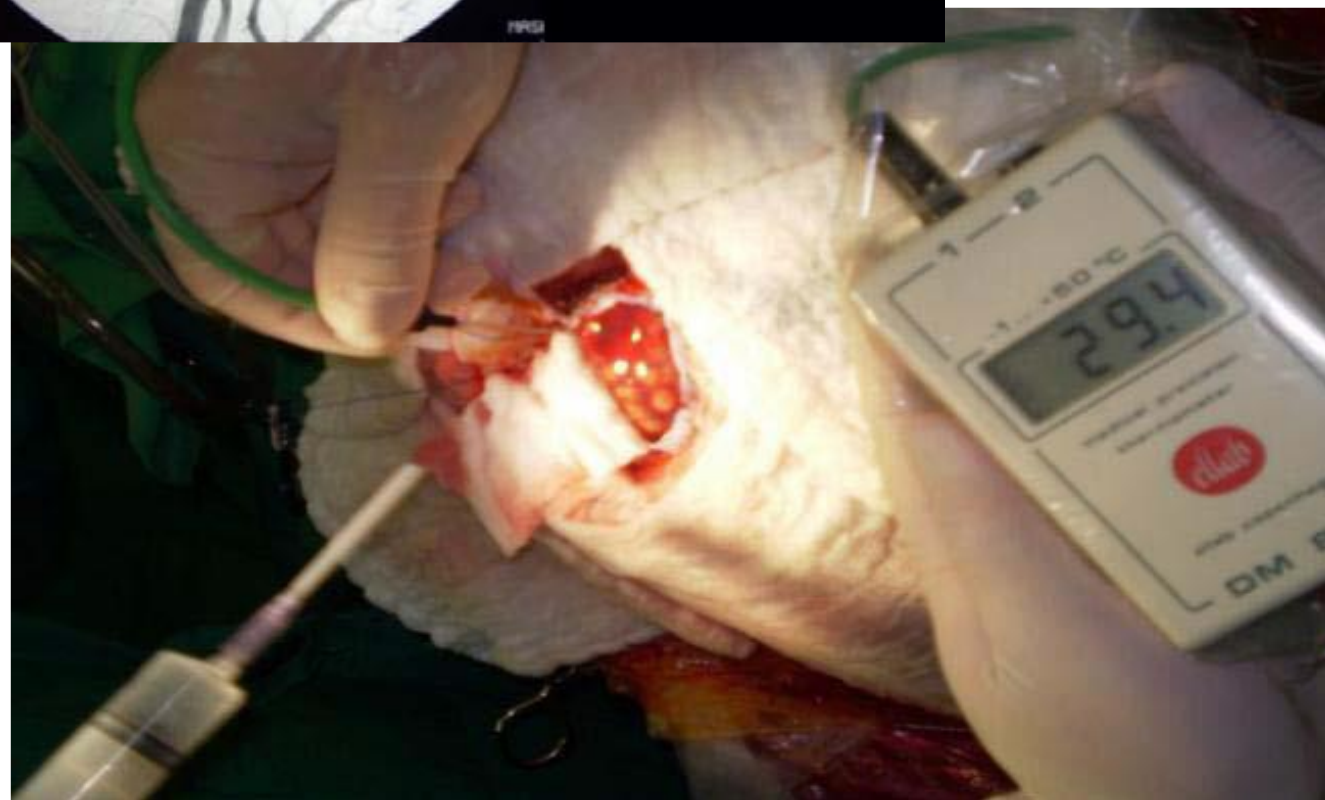
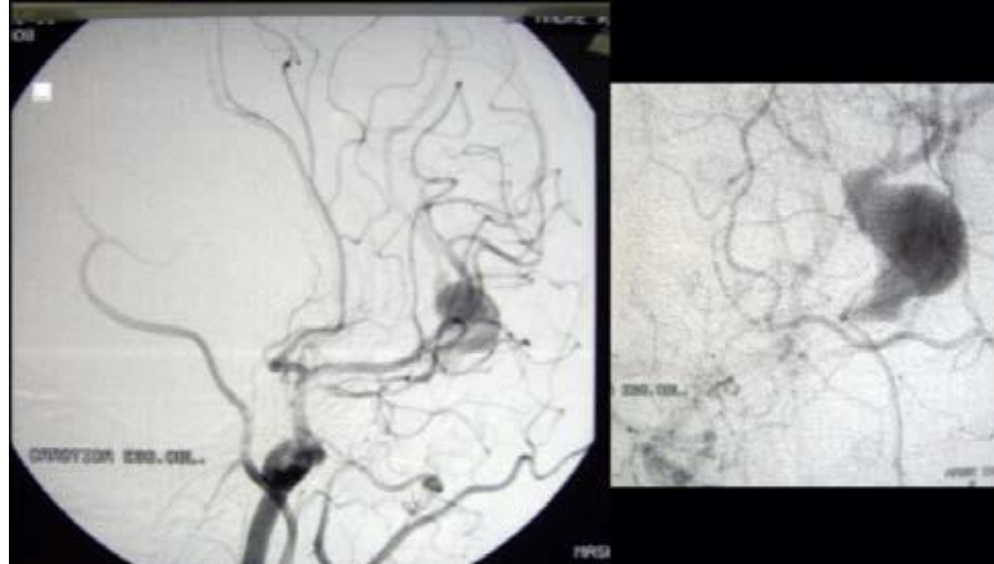
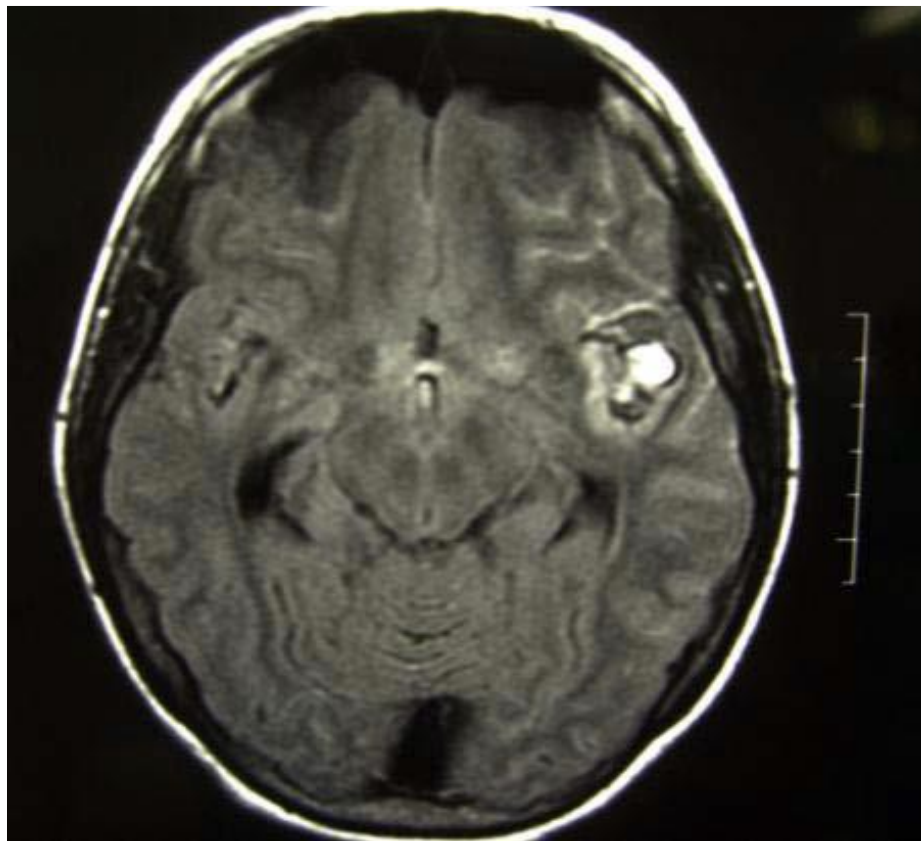
The clinical use of hypothermia in the treatment of brain aneurysms remains a topic of great debate between its benefits and possible side effects. Brain protection with mild hypothermia is still under debate since the whole body needs to be cooled. **Loco-regional hypothermia may be a valuable option.** We present a case in which an anastomosis termino-terminal was performed in a patient who suffered an episode of aneurysm bleeding.

Cerebral protection with loco-regional mild hypothermia was able to provide brain protection during 23 min of temporary clipping.

Keywords: Hypothermia; Cerebral aneurysm; Neuroprotection; Complex aneurysm

Mirton N Prandini* and Franz J Onishi Department of Neurosurgery, Federal University of São Paulo, Brazil

Annals of Clinical Surgery 2021



Discussion

- The clinical use of hypothermia in the treatment of brain aneurysms remains a topic of great debate between its benefits and possible side effects.
- Complex cerebral aneurysms are challenging diseases, in which conventional treatment demonstrates high morbidity, with sequela mainly resulting from low flow injuries associated with intraoperative maneuvers.
- Hypothermia appears in this context as a possible tool to improve brain protection, decreasing energy demand and allowing longer time for surgical manipulation of this type of aneurysm.

Farmakologické neuroprotektce v současnosti

Inhalační anestetika

- Isofluran, sevofluran, desfluran
- mechanismus: ischemický preconditioning, snížení $CMRO_2$
- důkazy: studie na zvířatech > studie na lidech

Intravenózní anestetika

- Propofol: antioxidant, snižuje CMRO_2
- Thiopental: barbiturátové kóma u TBI (omezené použití)
- Dexmedetomidin: agonista α_2 , snižuje excitotoxicitu
- Ketamin: antagonist NMDA, kontroverzní u ICP

Sedace - intravenózní anestetika

- **Propofol**
- GABA – R agonista
- snižuje CBF, CMRO₂, ICP, MAP (cave hypovolémie)
- reakce na změny PCO₂ je zachována
- nemá analgetické účinky
- výhodou je rychlý nástup a krátká doba účinnosti
- snižuje elektrickou aktivitu mozku
- **2-5 mg/kg/hod**

Dexmedetomidin - α -2 agonisté

- u kriticky nemocných umožňují takzvanou „bdělou sedaci“- pacient klidný, lucidní, spolupracující
- potlačují delirium
- výrazný analgetický efekt
- nepotlačují dechovou aktivitu, snižují spotřebu O₂
- zůstávají zachované renální funkce, redukují proteinový katabolismus

- snižují arteriální impedanci, zlepšují funkci LK, cévní reaktivita zůstává zachována
- nelze je použít k dosažení hluboké sedace, nebo ke kontrole akutní agitace
- **dexmedetomidin zlepšuje klinicky relevantní výstupy léčby kriticky nemocných**
- **přidání dexmedetomidinu ke standardní léčbě deliria zkracuje délku UPV a usnadňuje extubaci u kriticky nemocných pacientů**

Ketamin

- disociativní anestetikum
- historicky se používá v anestezii, při léčbě bolesti a v poslední době i v kritické péči.

Mechanismus účinku

- blokuje NMDA receptory (excitační neurotransmiterové receptory).
- inhibuje uvolňování glutamátu, čímž snižuje excitotoxicitu (kritické u TBI).
- analgetické a neuroprotektivní účinky prostřednictvím modulace nervové plasticity.

Neuroprotektivní účinky

- **inhibicí excitotoxicity**
 - zprostředkované NMDA receptory může ketamin pomoci chránit neurony před přílivem vápníku a následnou buněčnou smrtí.
- **protizánětlivé účinky**
 - ketamin snižuje množství prozánětlivých cytokinů a neurozánětlivých působků.
- **snížení ischemického poškození**
 - Ketamin může pomáhat při prevenci hypoxického poškození tím, že stabilizuje buněčný metabolismus a zlepšuje dodávku kyslíku.

Preklinické a klinické studie

- zvířecí modely ukazují snížení odumírání neuronů a lepší zotavení při podávání ketaminu po poranění mozku.
- neuroprotektivní účinky pozorované u různých forem TBI, včetně modelů kontuze a ischemie
- ketamin může snížit úmrtnost a neurologický deficit u pacientů s těžkou TBI.
- zlepšení hladin glutamátu a neurologických výsledků po úrazu.
- nižší výskyt komplikací ve srovnání se jinými sedativy (např. propofolem)

Způsoby podávání:

- intravenózní podání (IV): Nejběžnější a nejúčinnější cesta v akutních situacích.
- intramuskulární (IM): V případě, že není k dispozici intravenózní přístup, je tato metoda alternativou.
- doporučení pro dávkování:
 - indukční dávka: 1-2 mg/kg IV bolus.
 - udržovací dávka: 0,5-1 mg/kg/hod (infuze), v závislosti na klinické odpovědi.
 - titrace na základě neurologického stavu, hemodynamické stability a klinické odpovědi.

Výhody použití ketaminu u TBI

- neuroprotektivní účinky rozhodující pro prevenci sekundárních poranění.
- analgetické vlastnosti snižují potřebu užívání opioidů.
- minimální dechová deprese, což je ideální pro použití u intubovaných pacientů.
- lze jej použít v podmínkách s omezenými zdroji k okamžité léčbě.

Rizika

- zvýšený intrakraniální tlak (ICP)
 - Ketamin je sice obecně bezpečný, ale existují obavy ohledně jeho potenciálu zvýšit ICP za určitých podmínek.
- hypertenze a tachykardie
 - Je nutné pečlivé monitorování kardiovaskulárního stavu.
- při vyšších dávkách může ketamin způsobit delirium, halucinace a agitovanost.
- nepřetržité monitorování vitálních funkcí (ICP, krevní tlak, srdeční frekvence.)

Ketamin

- je slibná neuroprotektivní látka s multifaktoriálním přínosem, včetně snížení excitotoxicity, zánětu a ischemického poškození.
- v preklinických i klinických studiích prokázal pozitivní výsledky, ačkoli je zapotřebí dalšího výzkumu, aby bylo stanoveno jeho místo ve standardní léčbě TBI.
- vyžaduje pečlivé dávkování a monitorování, aby se předešlo komplikacím, zejména ve vztahu k ICP a kardiovaskulární stabilitě.

Klinické použití u TBI

- Ketamin je nejúčinnější, pokud je podán brzy po úrazu, ideálně během několika prvních hodin, aby se zabránilo sekundárnímu poškození.
- Ketamin lze použít v kombinaci s jinými neuroprotektivními strategiemi, jako je hypotermie nebo barbituráty.
- Ketamin lze použít perioperačně
- synergický účinek s opioidy pro analgezii a sedativy pro zvládnutí agitovanosti.
- dávkování by mělo být přizpůsobeno klinickému stavu každého pacienta, včetně závažnosti TBI a souběžných poranění.

Aktuální důkazy

- silné studie na zvířatech, smíšené důkazy u lidí
- žádný univerzální „zázračný lék“
- **multimodální strategie = nejlepší přístup**
- postupy: individualizované na základě chirurgických a patientských faktorů

Budoucí směry

- nové farmakologické látky (stabilizátory mitochondrií, protizánětlivé léky)
- pokročilé monitorování (cerebrální mikrodialýza, mozkové oxymetrie)
- personalizované strategie anestézie založené na genetice/biomarkerech

Vize - teplá hibernace - sirovodík



- myší model
- sulfan - 80ppm
- pokles metabolismus až o 90%(!)
- pokles tělesné teplota na teplotu okolního prostředí
- následně je významně snížena spotřeba kyslíku



Warren Zapol
Chief of Anesthesia and Intensive Care
[Massachusetts General Hospital](http://www.massgeneral.org)

