

TOXICKÉ POŠKOZENÍ MOZEČKU

doc. MUDr. Edgar Lukáš, DrSc.

Klinika nemocí z povolání 1. LF UK a VFN, Praha

Dominantními neurotoxikologickými látkami, které atakují mozečkové struktury, jsou těkavé lipofilní látky, jenž snadno prostupují hematoencefalickou bariérou. Jde především o aromatické nebo chlorované uhlovodíky a alkoholy, tvořící v různých kombinacích velkou skupinu ředidel, rozpouštědel a odmašťovadel. Jejich biotransformací dochází k tvorbě aldehydů a kyselin s následným rozvratem acidobazické rovnováhy. Rozebrány jsou vlivy interferujících faktorů (abusus alkoholu, návykových látek) a otázky diferenciální diagnostiky jiných, netoxikologických, mozečkových postižení.

Klíčová slova: toxické pozadí, interferující vlivy, mozeček, diferenciální diagnostika.

Neurol. pro praxi, 2007; 8(5): 283–284

Seznam zkratk

CDT – karbohydrátedeficientní transferin

Ke vzniku a rozvoji cerebellární či cerebellovestibulární symptomatologie, jako projevu toxického poškození mozečku, dochází při:

1. **expozici profesionální**, o které jsou informace dostupnější, jak o kvalitě a kvantitě použité látky, tak o výsledcích průběžného hygienického sledování koncentrace inkriminované látky v ovzduší pracoviště. To je podstatné především pro hodnocení dlouhodobé expozice.
 2. **expozici v rámci mimopracovní aktivity** (hobby exposure), jejichž hodnocení přináší více otázek už proto, že aktuálně nebývá známo složení použité látky a míra expozice je jen odhadována. Často je expozice nekontrolovatelná, především u dětí, které se např. omylem napijí z neoznačené PET lahve, použité k uchování toxického roztoku. Většinou jde o důsledek nedostatečného dozoru nad dětskými aktivitami (požití léků, jedovatých plodů – rulík – apod.).
 3. oba tyto základní typy expozice se mohou **kombinovat především s abusem alkoholu a návykových látek**, eventuálně s užíváním nebo nadužíváním některých farmakologických přípravků.
 4. **v diferenciální diagnostice** je nutné v každé z uvažovaných situací diferencovat cerebellární symptomatologii z pohledu obecné neurologické diagnostiky. Jde především o možnost cerebellární symptomatologie v rámci paraneoplastických onemocnění – až už před odhalením vlastního tumoru, v době jeho cytostatické léčby, resp. v období možného výskytu metastáz. I jiná neurologická onemocnění, která nemají vztah k toxikologii, mohou skrývat své první klinické příznaky za projevy, které jsou považovány za následek náhodného kontaktu s některou z toxických látek (sclerosis multiplex, hemangiom mozečku, afekce koutu mostomozečkového, symptomatologie oblasti cervikokraniálního přechodu).
- Všechny uvedené varianty se pochopitelně mohou kombinovat, což bývá odhaleno až tehdy, je-li

klinická symptomatologie, kterou bychom z toxikologického hlediska očekávali, neadekvátně výrazná.

Z historického hlediska je významný fakt, že česká neurologická škola měla jako diagnostickou oporu Hennerovu monografii o všeobecné diagnostice mozečkových chorob již v roce 1936 (6) – úsměvné je, že rozvoj příznaků byl sledován u dobrovolníků, studentů medicíny, přesným dávkováním kvalitního alkoholu.

Při rozvahách o toxických škodách mozečkových struktur platí také základní toxikologický zákon, který je shrnut do poučky „**dose response effect**“, tedy do pravidla, že výsledek expozice je dán dávkou škodliviny. Haberoва rovnice $D \text{ (dávka)} = c \text{ (koncentrace škodliviny)} \times t \text{ (čas)}$ zpřesnila sice odhad důsledků expozice o délku jejího působení, nicméně v praxi se ukazuje mnoho dalších faktorů (**confounding factors**), které ovlivňují výsledný efekt expozice sumací nebo potenciací účinků.

Jsou to detoxikační schopnosti organismu, schopnost eliminovat látku samotnou i její metabolity, nebo naopak látku v organismu kumulovat. Diskutují se i vlivy větší sensitivity žen vůči toxické noxe, jejich menší detoxikační kapacitě jater, rozdílné biotransformační schopnosti v průběhu menses a při užívání perorální antikoncepce (2).

Intenzitu expozice ovlivňují dále např. klimatické podmínky na pracovišti, v prostorách expozice (ventilace), míra současné fyzické aktivity a zátěže, kdy větší plicní ventilace znásobuje příjem inhalované látky do organismu. Svým způsobem hraje roli i amatérský přístup k expozici, často nezodpovědný, nerespektující základní zákony bezpečnosti práce. Do této kategorie patří interference abusu alkoholu a návykových látek.

Objasnění všech uvedených faktorů, exo- i endogenních, dává odpověď na otázku, proč nejsou klinické příznaky stejné u osob s přibližně stejnou expozicí. Termíny „individuální tolerance“ resp. „individuální intolerance“ vůči té které toxické noxe, jsou bez bližší analýzy situace, přeci jen pojmy vágní.

V praxi lze postihnout dvě varianty cerebellární, resp. cerebellovestibulární symptomatologie. V podobě izolovaných mozečkových příznaků jde spíše

o **akutní** expozici, zatímco **chronická** expozice rozvíjí obraz difúzní encefalopatie s podílem cerebelárním, ale i s projevy ostatních mozkových struktur. Navíc se u chronických expozic objevují v celé řadě případů i příznaky polyneuropatické a projevy z oblasti psychologické a psychiatrické.

Počet chronických profesionálních intoxikací, přiznaných jako choroba z povolání, v posledních letech výrazně klesá. Na jedné straně je to výsledek skutečnosti, že řada nevyhovujících provozů byla zrušena, na druhé straně došlo k výrazné úpravě hygienických poměrů na pracovištích (klimatizace, ventilace). Zpřesnila se pravidelná měření škodlivin v ovzduší pracovišť. Osoby z rizikových pracovišť jsou kontrolovány při periodických prohlídkách a je dodržován důsledný dozor nad užíváním osobních ochranných pomůcek.

Přetrvává však zhruba stejná frekvence případů jednorázové expozice, často havarijní, ale i suicidální. Právě za těchto situací lze pak diagnostikovat převahu izolované cerebellární symptomatologie, a to jako projev subakutní až akutní intoxikace.

Pozadí těchto případů je spojeno s otázkou **prostupnosti toxické látky hematoencefalickou bariérou**. Čím je tato prostupnost toxické látky větší, tím rychleji se rozvíjí klinická symptomatologie.

Jde především o velkou skupinu **organických rozpouštědel**, prchavých a silně lipofilních látek, jejichž základem je struktura aromatická (benzen, etylbenzen, toluen, xylén, styren). Nebo jde o alifatické chlorované uhlovodíky (trichlóretylén, perchlóretylén, chloroform, dichlórmétan, metylchlorid), resp. o alkoholy (etyl-, metyl-). Podstatou toxicity těchto látek je především **toxická** jejich **metabolitů** (1, 2, 12).

Tabulka 1. Chemické látky se zvýšenou prostupností hematoencefalickou bariérou (barvy, čisticí prostředky, ředidla, odmašťovadla)

aromatické uhlovodíky	benzen, etylbenzen, toluen, xylén, styren
chlorované uhlovodíky	trichlóretylén, perchlóretylén, chloroform, dichlórmétan, metylchlorid
alkohol	etylalkohol, metylalkohol, isopropylalkohol, cyklohexanol
ketony	acetón, metyletylketon

U trichloretylénu je to trichloraldehyd a výsledná kyselina trichloroctová, u etylalkoholu je to v játrech probíhající oxidace na acetaldehyd. Další oxidací za spolupráce tzv. systému MEOS (microsomal ethanol oxidising system) dochází k tvorbě kyseliny octové. Již na stupni tvorby acetaldehydu dochází k přímé reakci s katecholaminy (dopamin, adrenalin, noradrenalin).

Při biotransformaci metylalkoholu dojde k tvorbě formaldehydu a jeho následného metabolitu – kyseliny mravenčí. Tato reakce je ale pomalejší než u etylalkoholu, proto se klinické příznaky objevují s latencí 6–30 hod. (11). Bylo to prokázáno i experimentálně u krys. Oxidace etylalkoholu probíhala rychlostí 170 mg/kg/h, zatímco u metylalkoholu rychlostí jen 25 mg/kg/h (9), tedy pomaleji. V každém případě dochází biotransformací alkoholu a rozpouštědel k závažné metabolické situaci – k acidóze – a tím k rozvratu acidobazické rovnováhy.

Jedním z faktorů, který může ovlivňovat popsané pozadí akutních otrav s dominantou cerebellární symptomatologie je **interference abusu alkoholu**. Svůdné je totiž potencovat pocity ebriety, pocházející z vlastní profesionální expozice (např. právě rozpouštědly), současnou konzumací alkoholu (15). Že je tato interakce podstatná, potvrdilo např. zhodnocení výsledků vyšetření zrakových evokovaných potenciálů u tiskařů z expozice toluenu. Patologické nálezy tohoto vyšetření byly častější u těch, kteří přiznali abusus alkoholu než u těch, kde expozice nebyla „kontaminována“ abusem alkoholu (17). V této problematice lze úspěšně využít možnosti detekovat utajovaný abusus alkoholu vyšetřením karbohydrát-deficientního transferinu (CDT), jak o tom referují zahraniční autoři, ale i autoři naši (10, 18).

V řadě akutních příhod ze zvýšené expozice ředidlům nejde jen o postižení struktur mozečkových. Často zjišťujeme i tranzientní projevy od ostatních cerebrálních struktur, především temporálních a okcipitálních. Jde o **výskyt pseudohalucinací** sluchových, ale také zrakových. Je to známo, nejen u expozice profesionální, ale také z doby, kdy byl toluen i u nás nejsnadnější přístupnou noxou toxikomanů (5, 7, 16, 19). Konečně známo je to i u případů akutní intoxikace alkoholem. V otázce sluchových pseudohalucinací je častým spouštěcím momentem současná expozice nadměrnému hluku (2). Sami jsme měli možnost tuto skutečnost potvrdit u tiskařských dělníků, pracujících v hlučném prostředí v expozici toluenu, kterým čistili tiskařské válce. Uváděli, že slyší hudbu („chytil jsem muziku“), jejíž rytmus odpovídal hlučnému rytmu tiskařských strojů. Navíc bylo zajímavé, že charakter hudby měl vztah k oblíbenému typu hudby. Milovníci dechovky ji v iritačním stadiu také slyšeli. Milovníci hudby moderní (jazz, rock apod.) pak slyšeli hudbu této kategorie. Dělníci

věděli, že jde o varovný příznak zvýšené expozice a opouštěli dílnu, aby se „vyvětrali“ (16).

Z dalších látek, které mohou působit toxicky buď samy o sobě nebo interakcí s jinými látkami, které atakují mozeček, jsou některá **farmaka**. Z historie návykových situací je např. známo, že v době zneužívání fenmetrazinu byly excitační momenty kompenzovány užíváním a nadužíváním barbiturátů. Výsledkem byla „barbiturátová“ cerebellární symptomatologie v klinickém obraze. Jsou připomínána některá antiepileptika fenytoinové řady, resp. jejich kombinace s barbituráty (13). Akutní cerebellární symptomatologie jako toxická komplikace terapie je popsána v rámci léčby infekčních chorob (kryptokoková meningitis) flucytosinovými preparáty (3). Afinita cytostatických léků k cerebellu je připomínána především u léků pyridinové a purinové řady, zvláště jejich fluorovaným skupinám (13, 20).

Vztah cerebella a **maligní expanze** je nutné zvažovat nejen v době klinické manifestace tumoru (4), ale již v době, kdy je primární tumor němý a pro diagnostikovanou cerebellární symptomatologii se hledá etiologické pozadí. Moderní zobrazovací metody a laboratorní diagnostiku paraneoplastických autoimunních neurologických syndromů, především paraneoplastické mozečkové degenerace shrnuje práce Štouračova (14). U profesionálních malignit (karcinom plic u horníků uranových dolů, mezoteliom pleury u expozice azbestu) je nutné si uvědomit, že doba latence, to je doba od skončení expozice k rozvoji nádoru, činí 15–20 let.

V diferenciálních rozvahách je nutné připomenout ještě jeden z momentů, které mohou důsledky expozice toxické látky ovlivňovat až zkracovat. Je to otázka vlivů **situace cervikokraniálního přechodu**, tj. vertebrogenního pozadí vertiginózních potíží. Často sice

nedovedeme ad hoc rozlišit podíl iritace zadního krčního sympatiku od hemodynamické insuficience vertebrobazilárního povodí, nicméně vertiginózní potíže, vzniklé v době podezřelých toxické expozice (podezřelé proto, že objektivně posouzeno byla expozice malá až minimální), je třeba analyzovat z tohoto pohledu. Opakovaně jsme se setkali s přechodnou akutní vestibulocerebellární symptomatologií za situace, kdy bylo podezření na akutní intoxikaci (ředidla, metylchlorid aj.). Hygienickým rozbohem situace bylo zjištěno, že expozice byla minimální, nebo byla expozice dokonce vyloučena. Další rozvaha ale prokázala nepochybný vliv vnucené pracovní polohy, tj. záklon nebo úklon hlavy s rotací šíje (8).

Protože je většina odmašťovadel, ředidel, čisticích prostředků směsí toxických substancí, které jsou prodávány pod různými obchodními názvy (platí to především o neprofesionálních intoxikacích), je nutné název a složení směsného roztoku dešifrovat dotazem u non-stop dostupné služby při Klinice nemocí z povolání 1. LF UK a VFN v Praze 2, Na Bojišti 1, tel.: 224 919 293 nebo 224 915 402. Středisko vede databázi 50 000 výrobků, českého i zahraničního původu, jejich obchodní názvy, chemické složení, toxikologické charakteristiky. Jsou k dispozici informace o klinických příznacích otravy, o zásadních léčebných postupech, včetně příslušných antidot.

Pro všechny lékaře a zdravotnický personál jde o příjemný pocit jistoty informačního zázemí. Svědčí o tom na 9 000 dotazů ročně, z nichž se polovina týká pacientů do 15 let.

doc. MUDr. Edgar Lukáš, DrSc.
Černokostelecká 85
100 00 Praha 10
e-mail: elukas@szu.cz

Literatura

- Andersen I et al. Organic solvents and the central nervous system. WHO Reg off. f. Europe, Copenhagen, 1985: 271 s.
- Costa L, Manzo L. Occupational neurotoxicology. CRC Press USA, Florida, 1998: 282 s.
- Cubo Delgado E, Sanz Boza R, Garcia Urrea D, Barquero JS, Vargas Catrillon E. Acute cerebellopathy as a probable toxic effect of flucytosine. Eur J Clin Pharmacol 1997; 6: 505–506.
- Damska M, Laure-Kamionowska M. Brain damage in children in course of neoplastic diseases. Folia Neuropathol 1999; 37: 133–137.
- Glatt M. Abuse of solvents for „kicks“. Lancet 1997: 485.
- Henner K. Všeobecná diagnostika chorob mozečkových. Bursík a Kohout: Praha 1936: 105 s.
- Chander KS, Stanley S. Persistent visual hallucinations secondary to chronic solvent encephalopathy: Case report and review of literature. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1983; 46: 83–86.
- Lukáš E. Problematika insuficience vertebrobazilárního povodí z profesionálních příčin. Čs Neurol 1996; 29(6): 382–385.
- Mueller RK, Lohs K. Toxikologie. Akademie-Verlag: Berlin 1987: 181 s.
- Otruba P, Herzog R. Význam vyšetření CDT u neurologických onemocnění. Čes a Slov Neurol a Neurochir 2006; 69/102(3): 234.
- Pelcová D et al. Nejčastější otravy a jejich prevence. Galén: Praha 2000: 96 s.
- Stibler H. Diagnosis of alcohol-related neurological diseases by analysis of carbohydrate-deficient transferin in serum. Acta Neurol Scand 1993; 88(4): 279–283.
- Suchopár J. Remedien kompendium. Panax Co Praha 1999: 772 s.
- Štourač P. Paraneoplastické autoimunitní neurologické syndromy – laboratorní diagnostika. Čes a slov Neurol Neurochir, 2005; 68/101(2): 76–79.
- Triebig G, Lehnert G. Neurotoxikologie in der Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. Gentner Verlag: Stuttgart 1998: 597 s.
- Urban P, Lukáš E, Vejlupeková J, Zvolská H. Sluchové pseudohalucinace při vysoké nárazové expozici toluenu. Prac lék 1998; 10(8): 367–368.
- Urban P, Lukáš E, Procházka B. Visual evoked potentials in workers exposed to toluene. Interaction with ethanol. Eur J Neurol 1996; 3: 233.
- Urbánek K, Fingerová H, Bartoušek J, Ehler E, Fialová J, Otruba P. Chronický abusus alkoholu u pacientů s kryptogenní polyneuropatií: CDT studie. Čes a Slov Neurol Neurochir 1999; 62/95(6): 320–324.
- Vinken PJ, Bruyn GE. Intoxications of the nervous system. Elsevier Amsterdam 1994: 506 s.
- Zapletalová A. Neurologické komplikace protinádorové léčby. Neurologie pro praxi 2003; 4(5): 249–252.