

VAZOMOTORICKÁ VERZUS NEURONÁLNÍ AKTIVITA

(STAV PŘI STENÓZE VNITŘNÍ KAROTIDY A PO ENDARTEREKTOMII)

prof. MUDr. Lubor Stejskal, DrSc., MUDr. Svatopluk Ostrý

Neurochirurgická klinika 1. LF UK ÚVN, Praha

Předpoklad: v oblasti benigní penumbry dlouhodobě přežívají neurony, jejichž proteosyntéza se nezastavila, ale jejich membránový potenciál klesl (při trvalé hypoperfuzi) tak, že se zastavila jejich synaptická aktivita. Na předpoklad navazuje otázka, zda lze zvýšením perfuze v této oblasti dosáhnout zlepšení neuronální funkce.

Cíl: je u nemocných se zúžením ACI a po iCMP zjistitelné oslabení neuronální aktivity? Je spojeno s oslabenou CVR? Dojde při vazodilataci ke zlepšení? Jaký vliv na neuronální aktivitu (v klidu a při vazodilataci) má CEA?

Metodika: bylo vyšetřeno 58 nemocných za 2–6 týdnů po iCMP (NIHSS = 0–8), a to před CEA, hned po ní a za 3 měsíce po CEA. Vazodilatace bylo dosaženo inhalací 5% CO₂ ve vzduchu. Účinek hyperkapnie na krevní proud byl sledován TCD. Neuronální aktivita poškozené oblasti mozku byla měřena skalpovými SEPs n. medianus. Pro statistické zpracování byl použit Wilcoxonův znaménkový test s hladinou významnosti $p = 0,01$.

Výsledky: bylo nečekaným a překvapivým zjištěním, že u všech nemocných byla zachována CVR: hyperkapnie navodila u všech nemocných před i po CEA zrychlení krevního proudu nejméně o 20%. Nebylo proto možné srovnat změnu neuronální aktivity u nemocných se zachovanou a se sníženou anebo vyhaslou CVR. Skalповé SEPs byly u všech nemocných výbavné a jejich amplitudy a latence se hyperkapnií významně nezměnily.

Závěr: obvyklým nálezem nemocných přijatých na naše pracoviště k CEA byl klinický nález lehkého až středního stupně, zachovaná cévní reaktivita a dobře výbavné, na zrychlení krevního proudu nezávislé SEPs n. medianus. Tyto nálezy zůstaly operací neovlivněny.

Klíčová slova: ischemie, cerebrální vazoreaktivita, neuronální aktivita, somatosenzorické evokované potenciály, funkční magnetická rezonance, penumbra.

Neurol. pro praxi, 2007; (8)6: 371–375

Seznam zkratek

ACI – arteria carotis interna
ACM – arteria cerebri media
AUC 15–100 – area pod křivkou 15–100 ms
BFV – rychlost průtoku krve (blood flow velocity)
BOLD fMRI – kontrast závislý na hladině okysličené krve v obraze funkční magnetické rezonance (blood oxygen level dependent functional magnetic resonance imaging)
CBF – průtok krve mozkovou tkání (cerebral blood flow)
CEA – karotická endarterektomie
CMRO₂ – metabolický obrat kyslíku v mozku (cerebral metabolic rate of oxygen)
CO₂ – oxid uhličitý
CT – počítačová tomografie
CVR – cerebrovaskulární rezerva
DSA – digitální subtrakční angiografie
et-CO₂ – koncentrace CO₂ na konci výdechu (end-tidal CO₂)
ICHS – ischemická choroba srdeční
iCMP – ischemická cévní mozková příhoda
LFP – local field potential
MAP – střední arteriální tlak (mean arterial pressure)
MEG – magnetoencefalografie
mRS – modifikovaná Rankinova škála
MUA – multi-unit activity

NASCET – North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale
NS – nesignifikantní (statisticky)
N1/P1 – amplituda primárního komplexu SEP n. medianus
PI – Goslingův index pulzatility
PSV – maximální systolická rychlost (peak systolic velocity)
RIND – reverzibilní ischemický neurologický deficit
SD – standardní odchylka
SEP – somatosenzorický evokovaný potenciál
TCD – transkraniální Doppler
TIA – tranzitorní ischemická ataka
V_{mean} – střední rychlost (mean velocity)

Úvod. Smysl a cíl

Kvantitativní vyhodnocení neuronální aktivity se provádí odečtem odpovědi na nadprahové podráždění. **V základním výzkumu** se používají především dva přístupy: počítání výbojů (spike rate) neuronální subpopulace MUA a vyhodnocení potenciálu místního elektrického pole, LFP. MUA se odečítá ve velmi omezené oblasti asi 0,2 mm kolem hrotu mikroelektrody, LFP z arey několika mm od hrotu elektrody. MUA vyjadřuje výstup aktivity neuronů, zatímco LFP průměr synchronizovaných dendritických signálů, tedy aktivační vstup (15). Kontrast závislý na hladině

okysličené krve v BOLD fMRI reflektuje neuronální aktivitu vázanou více na vstup (tj. aferenci) a na zpracování signálu (v pyramidových buňkách i interneuronech, zpracování excitační i inhibiční). LFP je hlavní parametr, který modeluje výsledek BOLD (8). Rozhodně však vztah fMRI/LFP není jednoduše proporcionální a není ani lineární.

Při hodnocení neuronální aktivity velmi záleží na umístění a velikosti snímácích elektrod. Jestliže **v klinické praxi i v aplikovaném výzkumu** jsou použity povrchové (makro)elektrody ať korové, epidurální nebo skalповé, pak je LFP sbírán jako globální signál: „evokovaný potenciál“.

Fyziologové mohou měřit LFP malého místa mozkové kůry kolem hrotu elektrody s objemem menším než 1 ml, kde jsou dendritické proudy synchronizované: stupeň vybíjení neuronů (firing rate) jako průměrnou hodnotu zvolené neuronální subpopulace, synchronizaci vybíjení, místní synaptickou aktivitu a dokonce i podprahovou aktivitu nevedoucí k neuronálním výbojům. Ve srovnání s měřicími způsoby v základním výzkumu je klinické měření hrubé, LFP v našem případě zaujímá přibližně objem zásobení ACM, tj. 300 ml tkáně. Výsledky **klinických** skalповých měření obsáhlejšího území jsou použitelné proto, že podstatné veličiny vykazují kovariaci (firing rate neuronů v akčním radiu snímácí elektrody, synaptická aktivita a LFP). Validitu měření

zvyšuje záznam diferenční, dvojicí blízkých elektrod nad místem aktivované kůry (C3'/4'-Fz), kde jsou sloupce neuronů prostorově shodně organizované: pak se záznam blíží fyziologickým měřením transkortikálního potenciálu elektrického pole a poskytuje dostatečně věrný názor o LFP. I když jsou důkazy o tom, že LFP obsahuje příliv vzruchů ze vzdálených generátorů, převažující část napěťové změny pochází z nejbližších neuronů (6).

Neuronální aktivace spouští vazomotorickou reakci, způsobuje zvětšení množství krve protékající aktivovaným regionem (7). Existuje inverzní vztah, způsobuje vazomotorická reakce (zvětšení rCBF) měřitelné zvýšení neuronální aktivity? Kladná odpověď může mít léčebný význam.

Základní otázka studie: má zrychlení krevního průtoku za stavu kritické stenózy ACI a oslabené neuronální činnosti povzbuzující vliv na potenciál místního elektrického pole v oblasti ACM v obraze příslušných evokovaných odpovědí?

Materiál a metodika

V období od 1/2002 do 10/2005 byli prospektivně vyšetřováni pacienti indikováni ke CEA na základě nedávné ischemické příhody a pozitivního nálezu na DSA cév zásobujících mozek.

Kriterii pro zařazení do studie byly ischemická příhoda v posledních 6 týdnech typu TIA, RIND nebo malého iktu dle modifikované Rankinovy škály (mRS) ≤ 2 při unilaterální stenóze extrakraniálního úseku ACI 70–99% na DSA měřena metodou NASCET. Každý pacient byl před zařazením do studie poučen a podepsal informovaný souhlas.

Kritéria vylučující zařazení byla závažné kardiální, plicní nebo metabolické onemocnění, dekompenzovaná hypertenze, ischemie $> 1/3$ teritoria ACM nebo zasahující do bazálních ganglií dle CT, hemoragie, kontralaterální stenóza ACI $> 50\%$ nebo intrakraniální stenóza.

Do souboru bylo zařazeno celkem 58 nemocných s jednostrannou symptomatickou stenózou ACI $\geq 70\%$ ve sledu, jak byli doporučeni na neurochirurgické pracoviště. Dle neurologického stavu byli nemocní rozděleni do dvou skupin. Pacienti s normálním nálezem nebo s neomezuujícím deficitem byli zařazeni do skupiny A, pacienti s omezuujícím deficitem do skupiny B. Do skupiny A bylo zařazeno celkem 41 nemocných, ti měli neurologický nálezu dle škály NIHSS ≤ 2 . Do skupiny B bylo zařazeno 17 pacientů s NIHSS > 2 . Žádný pacient, který splňoval vstupní kritéria, nebyl vyloučen z hodnocení.

Skupinu A tvořilo 28 mužů a 13 žen. Věkové rozmezí bylo 33–82 let, v průměru 63,9 let. 19 nemocných (46,3%) mělo ischemickou příhodu z povodí ACI vpravo a 22 (53,7%) z povodí ACI vlevo. Vstupní neurologický nálezu NIHSS byl v rozmezí 0–2

bodů (průměr 0,59 b.). 33 nemocných (80,4%) bylo léčeno pro hypertenzi, 16 (39,0%) pro ischemickou chorobu srdeční (ICHS), 14 (34,1%) nemocných mělo diabetes mellitus bez orgánových změn. Hyperlipoproteinémie byla diagnostikována u 26 nemocných (63,4%).

Skupina B byla tvořena 12 muži a 5 ženami. Věkové rozmezí bylo 42–83 let, v průměru 61,9 let. Ischemickou příhodu z pravostranného povodí ACI prodělal 11 (64,7%) a z levostranného 6 nemocných (35,3%). Vstupní NIHSS bylo v rozmezí 3–8 (průměr 4,88 b.). 13 nemocných (76,5%) bylo léčeno pro hypertenzi, 6 (35,3%) pro ICHS, jeden prodělal infarkt myokardu 6 měsíců před zařazením do studie. 7 pacientů (41,2%) bylo léčeno pro diabetes mellitus. Hyperlipoproteinémie byla u 10 (58,8%).

U žádného nemocného nebylo postiženo čítí diskriminační (2 body na volárních stranách distálních článků prstů na obou rukách rozeznávali všichni na vzdálenost menší než 10 mm) ani somatognozie, ani stereognozie prstů.

Vyšetření bylo provedeno u každého nemocného celkem třikrát v následujících obdobích: 0–2 dny před CEA, 3.–7. den po CEA, 3 měsíce po CEA. Niže popsaná vyšetření TCD a SEP byla provedena simultánně u každého nemocného v uvedených dnech. Hyperkapnie byla zajištěna inhalací směsi 5% CO₂ a 95% O₂ maskou s jednocestným ventilem. Cílová hodnota při et-CO₂ při hyperkapnii byla 7,0–7,5 kPa. Všichni nemocní snesli požadovanou minimální dobu hyperkapnie (3 minuty) při všech vyšetřeních. V průběhu hyperkapnie byl zaznamenán vzestup středního arteriálního tlaku (MAP) v rozmezí 0–10 mmHg. Hodnoty BfV nebyly korigovány ve vztahu ke změně krevního tlaku.

Rychlost průtoku byla měřena **TCD** v ACM oboustranně přístrojem Multidop T2 firmy DWL (Elektrotechnische Systeme, Sipplingen, Germany). Sondy byly umístěny a fixovány pomocí „head setu“ Marc 600 (Spencer Technologies). Použity byly 2 MHz sondy, insonace byla skrze temporální okno v hloubce 54–58 mm.

Hodnoceny byly: průměrná hodnota systolické a střední rychlosti (PSV) a (V_{mean}) a Goslingův PI, získané v intervalu ustáleného stavu každé fáze vyšetření trvajícího minimálně 30 s. Jako mez narušené cerebrovaskulární rezervy byla stanovena hodnota 20% vzestupu střední rychlosti průtoku v ACM při hyperkapnii.

Neuronální reaktivita byla vyšetřena **SEPs**. Generátor korových SEPs n. medianus v arei 3b se nachází v povodí ACM blízko povrchu konvexity. Stimulace n. medianus byla povrchovou bipolární elektrodou na zápěstí. Podnět byl monofázický pravoúhlý pulz šíře 200 μ s, frekvence 6,7 Hz a intenzity, která vyvolala viditelnou opozici palce. Registrace koro-

vých odpovědí byla ze skalpu v zapojení C3'/C4'-Fz s pásmovou propustí 20–2000 Hz, časovou základnou 100 ms a citlivostí záznamu 2–10 μ V. Zprůměrněno bylo vždy 200 záznamů na 1 set. Byl použit přístroj Epoch Lite firmy Axon Systems v. 3.67. Bylo sejmuto 7–10 zprůměrněných setů v každé fázi vyšetření (v klidu, při hyperkapnii a v klidu následujícím po hyperkapnii). K výpočtu aritmetického průměru bylo vzato 4–6 technicky vyhovujících setů. Vyšetření SEPs bylo provedeno pouze jednostranně (registrace odpovědí ze skalpu na straně stenózy).

Hodnoceny byly: latence N20, amplituda N20/P25, integrál křivky v intervalu 15 až 100 milisekund (AUC 15–100).

Pro statistické vyhodnocení byl z důvodu nízkého počtu pozorování použit Wilcoxonův znaménkový test. Výsledky byly zpracovány za spolupráce firmy SPSS ČR, spol. s r. o. Ke zpracování byl použit software SPSS v. 13. Pro zvýraznění rozdílů mezi vaskulární a neuronální reaktivitou byla hladina statistické významnosti stanovena na ($p = 0,01$).

Výsledky

Změny neuronální aktivity nedosáhly v žádné skupině a v žádné fázi vyšetření statistické významnosti.

Statisticky vysoce významné **změny BfV (PSV i V_{mean})** nastaly v obou skupinách ve všech vyšetřeních. Změny BfV byly vždy symetrické.

Ve skupině A při hyperkapnii PSV vzrostla o 52,1%, V_{mean} o 65,8% před CEA, o 52,2% a 71,8% po CEA, a o 59,6% a 78,0% 3 měsíce po operaci. PI vždy významně poklesl. Změny hemodynamiky byly vždy vysoce významné ($p < 0,001$).

Ve skupině B při hyperkapnii PSV vzrostla o 55,8%, V_{mean} o 63,5% před CEA, o 50,2% a 64,7% po CEA, a o 39,5% a 51,7% 3 měsíce po operaci. Vzestup BfV byl vždy významný ($p < 0,01$). Změna PI ve skupině B nebyla významná.

Celkem: V obou skupinách nastalo vysoce významné zvýšení BfV v ACM. Nebyl významný rozdíl mezi skupinami A a B. Ani v jedné skupině nenastalo významné zkrácení latence ani zvýšení amplitudy SEPs.

Diskuze

Tento soubor nemocných byl sestaven z nemocných přijatých k operaci na zúžené ACI. Nemocní byli kardiovaskulárně kompenzovaní a oběhově stabilní. Po iCMP, kterou prodělali v nedávné době 2–6 týdnů, se jejich stav výrazně zlepšil až znormalizoval. Ať byla příčina hemodynamická, z poklesu perfuzního tlaku, nebo embolická s následnou kolaterální cévní substitucí, její následky byly vždy alespoň zčásti reverzibilní. V každém případě bylo případné očekávat, že u některých nemocných bude přítomný vazomotorický kom-

promis, a že bude na místě zjistit vztah nemocných se zachovalou CVR k reaktivitě neuronální – a stejný vztah v poměru k nemocným se sníženou CVR.

Vyšetření souboru přineslo nečekaný výsledek TCD měření: všichni nemocní měli dobrou CVR.

Ve zkoumaném souboru se jednalo o stavy stenózy ACI, nikoliv okluze a stavy převážně pomíjivé, kde byl reálný předpoklad penumbry a podle klinických ukazatelů dlouhodobé benigní penumbry, nesměřující k nekróze. Méně ohrožené neurony na periférii oligemické penumbry mohou zůstat uchráněné, pokud udrží proteosyntézu a nehromadí intracelulární kalcium (19). Nerealizují však iontovou výměnu, nemají dostatečný membránový potenciál, negenerují akční potenciály (19). Proto je na místě otázka, zda se tyto neurony mohou zaktivovat za příznivých oxidačních a metabolických podmínek, při zvýšení nabídky kyslíku (zajištěné vazodilatací a zrychlením krevního proudu). K námitkám omezené doby přežití neuronů je vhodné připomenout, že experimenty s nástupem a vývojem „ischemické kaskády“ byly většinou založeny na náhlém, akutním uzávěru tepny u potkana nebo pískomila a popisovaly změny vysoce ohrožených neuronů převážně v hippocampu.

Přesto, ale také zvláště proto, že CVR byla u nemocných zachovaná, bylo vhodné zjistit, zda hyperkapnií indukované zvýšení CBF (s odpovídajícím zvýšením BFV) bude mít za následek aktivaci neuronů v oblasti předpokládané benigní penumbry. Záměr srovnat tyto nemocné s nemocnými s vazo-motorickým kompromisem však bylo nutné opustit.

Vztah mezi mozkovou hemodynamikou a neuronální aktivitou je v současné době předmětem intenzivního výzkumu. **Neurofyzilogie** stojí před otázkou, zda různá měřítka neuronální aktivity (hlavně spike rate a LFP) jsou obrazem různé neuronální funkce, například zdali průměrný spike rate je úměrný průměrné synaptické aktivitě (o níž se ví, že zvyšuje metabolické požadavky i krevní tok) (6). **Neurologie a neurochirurgie** řeší způsoby záchrany neuronů před ischemií v akutní době (trombolýzou), v preiktovém a zejména postiktovém období (endarterektomií, stentem).

Konečným, hlavním cílem trombolýz i všech chirurgických výkonů na mozkovém řečišti není obnova poškozeného cévního řečiště (způsob dosažení hlavního cíle), ale prevence dalšího poškození neuronů nebo obnova poškozené činnosti neuronů. Neuronální činnost je sice určována množstvím protékající krve, stupněm extrakce kyslíku a jinými hemodynamickými ději (18), ale závislost je především obrácená, jak bylo popsáno v úvodu: neuronální aktivace rozhoduje o množství protékající krve. Opakované otevírání a zatínání pěstí mělo za následek významné zvýšení rCBF, a toto zvýšení se dále

Tabulka 1. Vliv hyperkapnie na SEPs n. medianus ve skupině A

Fáze	Parametr	Klid ± SD	Hyperkapnie ± SD	P-hodnota
před CEA	N20 latence [ms]	20,23 ± 1,02	20,19 ± 1,03	NS
	N20/P25 amplituda [uV]	2,95 ± 1,73	2,80 ± 1,58	NS
	AUC 15-100 [nVs]	48,09 ± 24,13	45,34 ± 21,75	NS
po CEA	N20 latence [ms]	20,38 ± 1,22	20,22 ± 1,03	NS
	N20/P25 amplituda [uV]	2,93 ± 1,27	2,68 ± 1,05	NS
	AUC 15-100 [nVs]	51,03 ± 32,50	46,05 ± 20,08	NS
3 měsíce po CEA	N20 latence [ms]	20,66 ± 0,76	20,67 ± 0,73	NS
	N20/P25 amplituda [uV]	2,63 ± 1,40	2,61 ± 1,02	NS
	AUC 15-100 [nVs]	46,94 ± 19,19	46,29 ± 18,47	NS

Tabulka 2. Vliv hyperkapnie na BFV v ACM ve skupině A

Fáze	Parametr	Klid ± SD	Hyperkapnie ± SD	CVR [%]	P-hodnota
před CEA	PSV [cm/s]	68,67 ± 20,48	108,97 ± 35,45	52,10	< 0,001
	Vmean [cm/s]	41,40 ± 12,80	69,89 ± 21,18	62,80	< 0,001
	PI [1]	1,016 ± 0,334	0,848 ± 0,237		< 0,001
po CEA	PSV [cm/s]	74,79 ± 23,08	110,34 ± 41,00	52,20	< 0,001
	Vmean [cm/s]	40,97 ± 15,49	65,65 ± 29,46	71,80	< 0,001
	PI [1]	1,343 ± 0,500	1,063 ± 0,374		< 0,001
3 měsíce po CEA	PSV [cm/s]	78,00 ± 30,49	116,50 ± 45,68	59,60	< 0,001
	Vmean [cm/s]	43,12 ± 16,86	75,24 ± 28,17	78,00	< 0,001
	PI [1]	1,228 ± 0,367	0,985 ± 0,244		< 0,001

Tabulka 3. Vliv hyperkapnie na SEPs ve skupině B

Fáze	Parametr	Klid ± SD	Hyperkapnie ± SD	P-hodnota
před CEA	N20 latence [ms]	20,46 ± 0,85	20,37 ± 0,74	NS
	N20/P25 amplituda [uV]	3,48 ± 1,48	3,28 ± 1,43	NS
	AUC 15-100 [nVs]	59,20 ± 20,72	57,03 ± 21,35	NS
po CEA	N20 latence [ms]	20,77 ± 0,94	20,82 ± 0,85	NS
	N20/P25 amplituda [uV]	3,83 ± 2,26	3,66 ± 2,36	NS
	AUC 15-100 [nVs]	58,51 ± 34,05	62,47 ± 37,37	NS
3 měsíce po CEA	N20 latence [ms]	20,66 ± 1,31	20,69 ± 1,55	NS
	N20/P25 amplituda [uV]	3,10 ± 1,40	2,89 ± 1,30	NS
	AUC 15-100 [nVs]	58,71 ± 18,70	55,43 ± 18,36	NS

Tabulka 4. Vliv hyperkapnie na BFV v ACM ve skupině B

Fáze	Parametr	Klid ± SD	Hyperkapnie ± SD	CVR [%]	P-hodnota
před CEA	PSV [cm/s]	57,08 ± 27,80	91,33 ± 40,79	55,80	< 0,001
	Vmean [cm/s]	34,34 ± 14,92	57,46 ± 21,98	63,50	< 0,001
	PI [1]	0,879 ± 0,266	0,794 ± 0,253		NS
po CEA	PSV [cm/s]	70,60 ± 14,53	105,70 ± 24,12	50,20	< 0,001
	Vmean [cm/s]	37,41 ± 10,84	60,80 ± 15,70	64,70	< 0,001
	PI [1]	1,218 ± 0,542	1,014 ± 0,268		NS
3 měsíce po CEA	PSV [cm/s]	66,67 ± 17,45	104,17 ± 18,44	39,50	0,01
	Vmean [cm/s]	36,73 ± 13,24	61,20 ± 15,44	51,70	0,01
	PI [1]	1,314 ± 0,290	1,105 ± 0,274		NS

zvýšilo v oblasti postižené karotickou stenózou po aplikaci acetazolamidu (5). Zvýšení rCBF je přímým důsledkem zvýšené synaptické aktivity a s tím spojené zvýšené spotřeby glukózy. Mezi průtokem krve a spotřebou glukózy je soulad. Není však soulad mezi průtokem krve a spotřebou kyslíku (6). Spotřeba kyslíku (v obraze deoxyhemoglobinu) je menší než odpovídá spotřebě glukózy. Nesoulad mezi rCBF a spotřebou kyslíku je vysvětlován neoxidativní glykolýzou (4) – což je mimořádně důležité pro posouzení výsledků BOLD fMRI.

BOLD fMRI poskytuje zcela nepřímý údaj o neuronální činnosti. Z posledních vět předchozího odstavce je zřejmé, že ani hemodynamika se v BOLD fMRI nejeví jako přímo nebo dokonce lineárně se zobrazující jednotná veličina. BOLD fMRI je smíšený signál závislý na velkém počtu hemodynamických faktorů, včetně průtoku krve drénujícími žilami, ale také na extravazálních vlivech (6). Intenzita obrazu rezonující krevní průtok při nadprahovém podráždění moduluje v rozmezí ± 5 %, tedy málo. „BOLD efekty jsou malé“ (20) a hodnocení změn BOLD sig-

Tabulka 5. Srovnání aritmetických průměrů hodnot BFV skupin A a B v klidu a při hyperkapnii při jednotlivých vyšetřeních

Vyšetření	Parametr	KLID			HYPERKAPNIE		
		A	B	POMĚR	A	B	POMĚR
před CEA	PSV	68,67	57,08	1,203	108,97	91,33	1,193
	Vmean	41,40	34,34	1,206	69,89	57,46	1,216
	PI	1,016	0,879	1,156	0,848	0,794	1,068
po CEA	PSV	74,79	70,60	1,059	110,34	105,70	1,044
	Vmean	40,97	37,41	1,095	65,65	60,80	1,080
	PI	1,343	1,218	1,103	1,063	1,014	1,048
3 m po CEA	PSV	78,00	66,67	1,170	116,50	104,17	1,118
	Vmean	43,12	36,73	1,174	75,24	61,20	1,229
	PI	1,228	1,314	0,935	0,985	1,105	0,891

nálu při ischemickém onemocnění mozku musí být opakované a opatrné.

Výsledky předloženého sdělení parafrázuji výzkum spojení (coupling) mezi vazomotorickou reakcí měřenou fMRI BOLD a neuronální aktivitou měřenou MEG polem (14), které bylo evokováno podrážděním n. medianus (předtím už bylo potvrzeno, že amplituda evokovaného MEG pole koreluje s amplitudou SEPs). Rossini et al. měřili BOLD fMRI s předpokladem, že podnět přijatý neurony zvyšuje energetické nároky neuronů, jejich vyšší spotřebu kyslíku a s tím spojenou vyšší koncentraci deoxyhemoglobinu. Vyšetřili dva malé soubory: 10 pacientů po CMP nebo TIA a 10 subjektů kontrolních, a to na obou stranách mozku. Při srovnání MEG pole souboru pacientů se souborem kontrol nebyly významné rozdíly. Při srovnání MEG pole pacientů na straně CMP/TIA se stranou nepostiženou byla v souboru 10 pacientů významně menší aktivace iniciální M20 na straně CMP/TIA pouze u 5 nemocných, zatímco u 2 to bylo naopak. BOLD fMRI korelovala pouze s nálezem TCD: BOLD fMRI aktivace chyběla tam, kde byla vyčerpaná vazomotorická reakce, a to bylo u poloviny nemocných na straně stenózy a u 20 % nemocných na straně nepostižené. Za základní zisk zprávy lze považovat poznatek, že BOLD fMRI nekorelovala spolehlivě s žádnou veličinou poškození mozku ani s žádným parametrem somatosenzoricky evokované aktivace MEG polí. To, co prokázali Rossini et al. v klinickém prostředí, bylo už známo v experimentu: Disbrow et al. u anestezovaných opic zjistili mezi somatosenzorickou kortikální mapou a BOLD/fMRI mapou při stimulaci thenaru jen 55 % souhru (3, 14). Lythgoe et al. 1999 uvádějí: „u nemocných se stenózou nebo okluzí ACI nebyla v některých tes-

tech zjištěna žádná korelace mezi absolutními CO₂ reaktivitami BOLD a TCD ACM“. Roc et al. 2006: „U nemocných s významnou stenózou ACI nebyla zjištěna signifikantní korelace mezi velikostí BOLD odpovědi a CBF“.

Naše sdělení doložilo, že velikost somatosenzorického vstupu do mozkové kůry u osob se zachovanou CVR není úměrná změnám rychlosti krevního proudu v ACM (12). Obě zprávy – Rossiniho i naše – ukázaly, že pokud se nejedná o stav úplné ischemie (2), nelze dosavadními způsoby neurologického aplikovaného výzkumu prokázat závislost nebo spojitost („coupling“) mezi cévní a neuronální reaktivitou. Naše sdělení neobsahuje srovnání ani s kontrolním souborem, ani strany stenózy se stranou nepostiženou, zato zjišťuje, že tento stav nezávislosti trvá i po uvolnění stenózy karotickou endarterektomií.

Jestliže je vazomotorická reaktivita vyčerpaná (hemodynamický kompromis), pak vlivem autoregulačních mechanismů jsou cévy už tak rozšířené, že dýchání 5 % CO₂ nebo acetazolamid už další vazodilataci nenavodí a rychlost krevního proudu se nezvýší. Posledním záchranným mechanismem je zvýšení extrakce kyslíku a jestliže i ten při další subdodávce okysličené krve selže a perfuze je nižší než 10 ml/100 g/min, amplituda elektrografických elementů klesá (včetně SEPs, při uzávěru ACM u anestezovaných paviánů) (1). Nastupují klinické zánikové příznaky. V těchto kritických situacích jsou SEPs validním měřítkem neuronální funkce centrální oblasti velkého mozku (9–11, 17).

Oprávněnost SEPs jako měřítka korelace s rCBF a metabolického obratu kyslíku v mozku (CMRO₂) prokázali McPherson et al. 1986, kteří při hypoxické hypoxii (pes v celkové anestezii, dýchání směsi

vzduchu a dusíku) potvrdili dokonalou souhru mezi ampl. N1/P1 a hypoxií (10).

Celkem

Zvýšení rychlosti krevního proudu o více než 40 % nastalo u všech nemocných před CEA i po CEA. To jest, vazomotorická reaktivita zůstala u nemocných nevyčerpaná (předchozí vazodilataci zabráňující ischemii) a byla dostatečně hodnotná. Lze dovodit, že v celé sestavě nebyla příčina předchozí TIA nebo RIND hemodynamická, ale jiná, nejspíše embolická, a vzhledem ke klinickému zlepšení nebo úpravě, reverzibilní. Při vyšetřeních před CEA, bezprostředně po CEA, ani s odstupem 3 měsíců po CEA nenastalo pod vlivem simultánní vazomotorické reakce významné zvýšení korové somatosenzorické odpovědi. Lze dovodit, že korová somatosenzorická odpověď byla v každém případě (bez vazodilatace i při vazodilataci) maximální a další zvýšení nebylo uskutečnitelné, protože v obou případech odpověděly všechny neurony, jejichž signál byl v dosahu snímací elektrody. Znamená to, že vazodilatace neovlivnila neurony ve vzdálenějším sousedství, v zóně případné penumbry, ani jejich recruitment.

Závěr

Předložená práce prokazuje, že jestliže vazomotorická reaktivita vyčerpaná není, pak vazodilatací a zrychlením krevního proudu k žádnému zvýšení SEPs (tj. funkce neuronů v arei 3b kortexu) nedochází. Dále se prokazuje, že je nepravděpodobné, že u nemocných se zúženou karotidou po TIA/RIND byla v době vyšetření v oblasti 3b penumbra. Spolu s dostatečným zrychlením krevního proudu (TCD) dokazují zachované SEPs, že vazomotorická reakce byla u těchto nemocných hodnotná a neuronální funkce 3b arey nesnížená. Provedená operace neuronální činnosti 3b arey nezvýšila. Endarterektomie měla význam preventivní (16).

Extrapolace: nelze očekávat zlepšení stávajícího klinického stavu vlivem karotické endarterektomie.

*Práce byla podpořena grantem
IGA NR/9435-3.*

prof. MUDr. Lubor Stejskal, DrSc.

Neurochirurgická klinika 1. LF UK, IPVZ a ÚVN
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6
email: svatopluk.ostry@uvn.cz

Literatura

1. Branston NM, Symon L, Crockard HA, Pasztor E. Relationship between cortical evoked potential and local cortical blood flow following acute middle cerebral artery occlusion in the baboon. *Exp Neurol* 1974; 95: 195–208.
2. Bundo M, Inao S, Nakamura A et al. Changes of neural activity correlate with the severity of cortical ischemia in patients with unilateral major cerebral artery occlusion. *Stroke* 2002; 33, 1: 61–66.
3. Disbrow EA, Slutsky DA, Roberts TP, Krubitzer LA. Functional MRI at 1,5 Tesla: a comparison of the blood oxygenation level-dependent signal and electrophysiology. *Proc Nat Acad Sci USA* 2000; 97: 9718–9723.
4. Fox PT, Raichle ME, Mintun MA, Dence C. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science* 1988; 241: 462–464.
5. Inao S, Tadokoro M, Nishino M et al. Neural activation of the brain with hemodynamic insufficiency. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18: 960–967.
6. Heeger DJ, Huk AC, Geisler WS, Albrecht DG. Spikes versus BOLD: what does neuroimaging tell us about neuronal activity? *Nature Neurosci* 2000; 3: 631–633.
7. Herzig R, Školoudík D, Hlušík P, Kaňovský P. Vyšetřování cerebrální vazomotorické reaktivity. Komentář k článku Ševčíka a spol. *Čes a Slov Neurol Neurochir* 2005; 68/101: 374–377.
8. Logothetis N, Pauls J, Augath M, Torsten T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 2001; 412: 150–157.
9. Maruki Y, Koehler RC, Eleff SM, Traystman RJ. Intracellular pH during reperfusion influences evoked potential recovery after complete cerebral ischemia. *Stroke* 1993; 24: 697–703.

10. McPherson RW, Zeger S, Traystman RJ. Relationship of somatosensory evoked potentials and cerebral oxygen consumption during hypoxic hypoxia in dogs. *Stroke* 1986; 17: 30–36.
11. Nakagawa Y, Yamamoto YL, Meyer E, Hodge CP, Feindel W. Effect of hypercapnia on enhancement of decreased perfusion flow in non-infarcted brain tissues. *Stroke* 1981; 12: 85–92.
12. Ostrý S, Stejskal L, Kramář F, Netuka D, Beneš V. Hypercapnia impact on vascular and neuronal reactivity in patients before and after carotid endarterectomy. *Zentralbl Neurochir* 2007; 68, 2: 59–66.
13. Roc AC, Wang J, Ances BM et al. Altered hemodynamics and regional cerebral blood flow in patients with hemodynamically significant stenoses. *Stroke* 2006; 37: 382–387.
14. Rossini PM, Altamura C, Ferretti A et al. Does cerebrovascular disease affect the coupling between neuronal activity and local haemodynamics? *Brain* 2004; 127: 99–110.
15. Singer W. Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? *Neuron* 1999; 24: 49–66, 11–125.
16. Stejskal L, Kramář F, Ostrý S et al. Experience of 500 cases of neurophysiological monitoring in carotid endarterectomy. *Acta Neurochir (Wien)* 2007; 149, 7: 681–689.
17. Stejskal L, Sobota J. Somatosensory evoked potentials in patients with occlusions of cerebral arteries. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985; 61: 482–490.
18. Villringer A, Dirnagl U. Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1995; 7: 240–276.
19. White BC, Sullivan JM, DeGracia DJ et al. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury. *J Neurol Sci* 2000; 179(S 1-2): 1–33.
20. Ziyeh S, Rick J, Reinhard M et al. Blood oxygen level-dependent MRI of cerebral CO₂ reactivity in severe carotid stenosis and occlusion. *Stroke* 2005; 36: 751–756.