

SOUHRN PRÁCE V ČEŠTINĚ

Kontext: Akutní intoxikace metanolem ohrožuje člověka na životě. Metanol se v organismu metabolizuje na formaldehyd a kyselinu mravenčí, která inhibuje cytochrom c oxidázu v mitochondriích a tímto se podílí na rozvoji oxidačního stresu.

Cíl: Zjistit, jaká je role oxidačního stresu v patogenezi akutního neuronálního poškození centrálního nervového systému (CNS) v rozvoji dlouhodobých následků otravy metanolem a chronických neurodegenerativních procesů v letech následujících po akutní expozici metanolu.

Materiál a metodika: Intoxikace metanolem byla potvrzena analyticky u 55 pacientů zařazených do souboru studie, jejich věk v době otravy byl $46,7 \pm 3,6$ let (9 žen, 46 mužů). Všichni pacienti byli společně s 41 kontrolami vyšetřeni v rámci prospektivní longitudinální kohortové studie. Při příjmu do nemocnice, během hospitalizace a v pravidelných intervalech po propuštění byly pacientům odebírány vzorky krevního séra, ve kterých byly stanovovány koncentrace markerů oxidačního poškození lipidů 4-hydroxy-trans-2-hexenal (HHE), 4-hydroxynonenal (HNE), malondialdehyd (MDA), 8-izoprostan, nukleových kyselin 8-hydroxy-2'-deoxyguanosin (8-OHdG), 8-hydroxyguanosin (8-OHG), 5-(hydroxymethyl)uracil (5-OHMU), proteinů ortho-tyrosin (o-Tyr), nitrotyrosin (NO-Tyr), chlorotyrosin (Cl-Tyr) a leukotrienů LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄. Pacienti byli dále vyšetřováni 4,9 ± 0,6, 25,0 ± 0,6 a 49,9 ± 0,5 měsíců po dimisi z nemocnice. Protokol klinického vyšetření zahrnoval biochemická laboratorní vyšetření, vyšetření oční a neurologické, měření zrakových evokovaných potenciálů (VEP), optickou koherenční tomografii (OCT) s měřením tloušťky vrstvy nervových vláken sítnice (RNFL), magnetické rezonanční vyšetření mozku (MRI) a jeho zpracování volumetrickým softwarem Morphobox.

Výsledky: Pacienti s akutní otravou metanolem měli signifikantně vyšší koncentrace markerů lipoperoxidace HHE, HNE, MDA a leukotrienů v periferním krevním séru než přeživší vyšetřovaní dva roky po otravě (všechna $p < 0,001$). Během hospitalizace pacienti, kteří přežili intoxikaci, měli vyšší akutní koncentrace leukotrienů LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄ a markerů lipoperoxidace než zemřelí (všechna $p < 0,01$). Pacienti s toxickým poškozením bazálních ganglií měli relativně nižší akutní sérové koncentrace leukotrienů a markerů lipoperoxidace než ti, kteří přežili otravu bez následků ze strany CNS ($p < 0,05$). Dva roky po propuštění z nemocnice již nebyla přítomna žádná asociace mezi sérovými koncentracemi leukotrienů a markery lipoperoxidace a následky otravy metanolem ze strany CNS.

Pouze jeden ze 3 měřených akutních markerů poškození nukleových kyselin, 8-OHdG, byl signifikantně elevován ve srovnání s následnými koncentracemi ($p = 0,009$). Ze sledovaných akutních markerů oxidačního poškození proteinů byla elevována pouze koncentrace markeru o-Tyr ($p < 0,001$). Při porovnání akutních koncentrací markerů poškození nukleových kyselin a proteinů pouze koncentrace dvou markerů – 8-OHdG a 8-OHG – byly u přeživších signifikantně vyšší než u zemřelých ($p < 0,05$). Následné sérové koncentrace markerů oxidačního poškození nukleových kyselin a proteinů nekorelovaly s akutně měřenými koncentracemi a s následky otravy ze strany CNS.

Pacienti se známkami toxického poškození mozku měli na magnetické rezonanci signifikantně menší objem putamen, nucleus caudatus a globus pallidus v porovnání s pacienty přeživšími otravu bez následků ($p < 0,05$). Objem bazálních ganglií u pacientů přeživších otravu koreloval s akutní koncentrací leukotrienu LTB₄ ($p < 0,05$) a akutními koncentracemi markerů oxidačního poškození lipidů (MDA, 8-izoprostan) a bílkovin (o-Tyr). Byla prokázána pozitivní korelace mezi objemem bazálních ganglií a tloušťkou nervových vláken sítnice měřených v rámci následných vyšetření.

Závěr: Mechanismy oxidačního stresu hrají důležitou roli v patogenezi toxického poškození CNS u pacientů s akutní intoxikací metanolem. Tyto mechanismy mohou mít jak protektivní, tak i destruktivní efekt v závislosti na intenzitě a době trvání akutního oxidačního stresu způsobeného přímým toxickým účinkem kyseliny mravenčí. Interakce mezi časnou lipoperoxidací neuronálních membrán a neuroinlamací zprostředkovanou leukotrieny se podílí na důležitých neuroprotektivních mechanismech. Akutní oxidační poškození nukleových kyselin a proteinů u pacientů přeživších otravu mělo relativně mírný a reverzibilní charakter. Pacienti přeživší otravu s následky toxického poškození mozku měli menší objem bazálních ganglií a menší tloušťku nervových vláken sítnice, přičemž tyto hodnoty pozitivně korelovaly, což charakterizuje OCT RNFL jako vhodnou screeningovou metodu pro včasnou diagnostiku dlouhodobých následků ze strany CNS.