



IŠEMINIS INSULTAS IR IMUNINIS ATSAKAS: AR TAI SVARBU NEUROLOGO PRAKTIKOJE?

Antanas Vaitkus

LSMUL Kauno Klinikos

Neurologijos klinika

Ar tai svarbu neurologo praktikoje?

- Ar standartizuotas išeminio insulto gydymas viskas ką galime pasiūlyti sergančiajam?
- Ar galime sumažinti infekcijų pasireiškimą?
- Ar reikalinga intervencija į imuninę reakciją?
- Ar tai gali pagerinti insulto išėtis?

ORGANIZMO REAKCIJA Į IŠEMINĮ INSULTĄ

1. Audinio išemija-imuninės sistemos reakcija

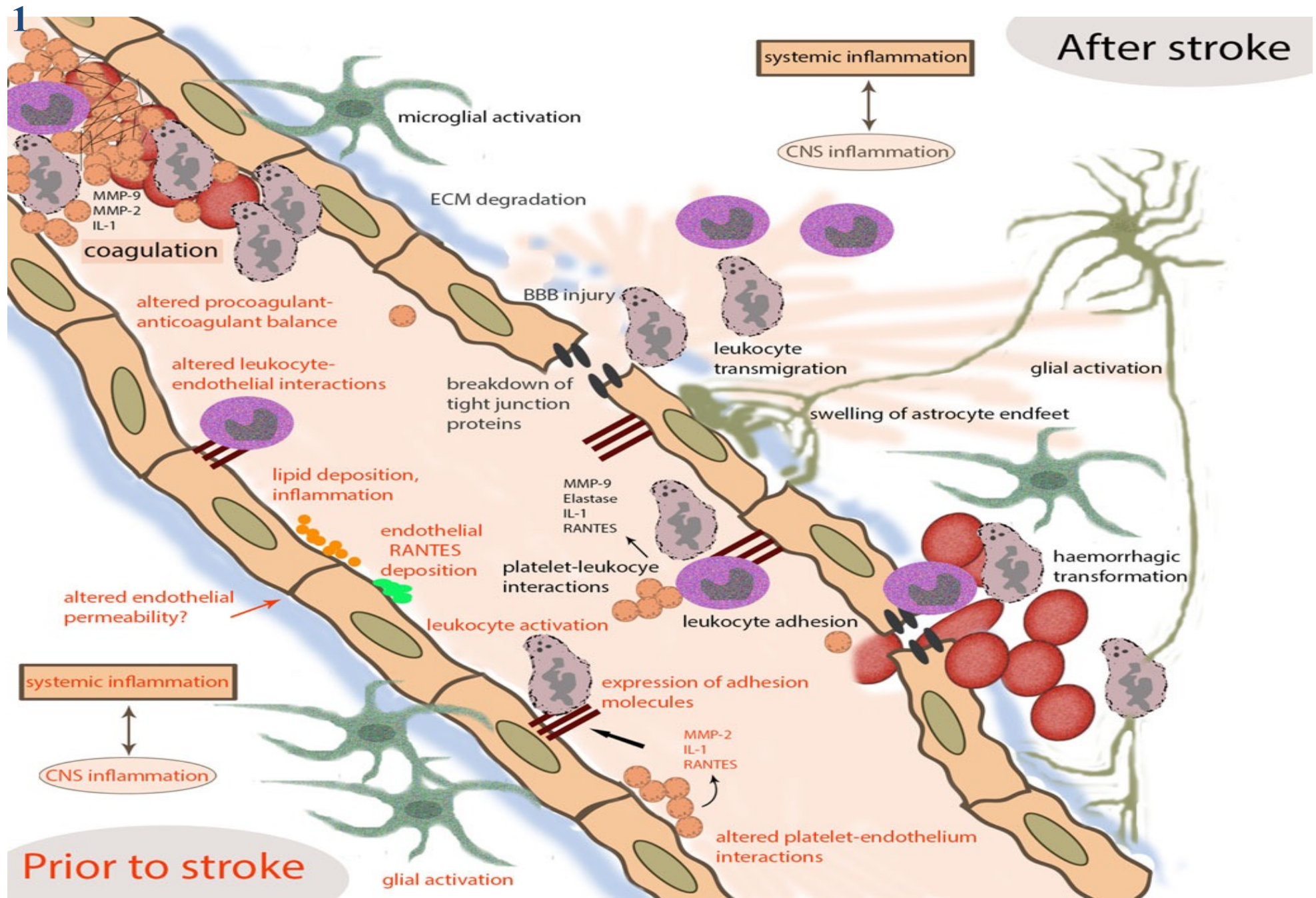
- Insulto sukeltas imuninis atsakas turi skirtingus mechanizmus:
 - ✓ Lokalus pažeisto audinio uždegimas
 - ✓ Periferinis imunodeficitas

2. Pagumburio-hipofizės-antinksčių (PHA) ašies reakcija ir simpatinės nervų sistemos (SNS) stimuliacija-svarbiausias vaidmuo kaip sisteminio imuninio atsako į galvos smegenų pažeidimą

3. Enterinės nervų sistemos reakcija.

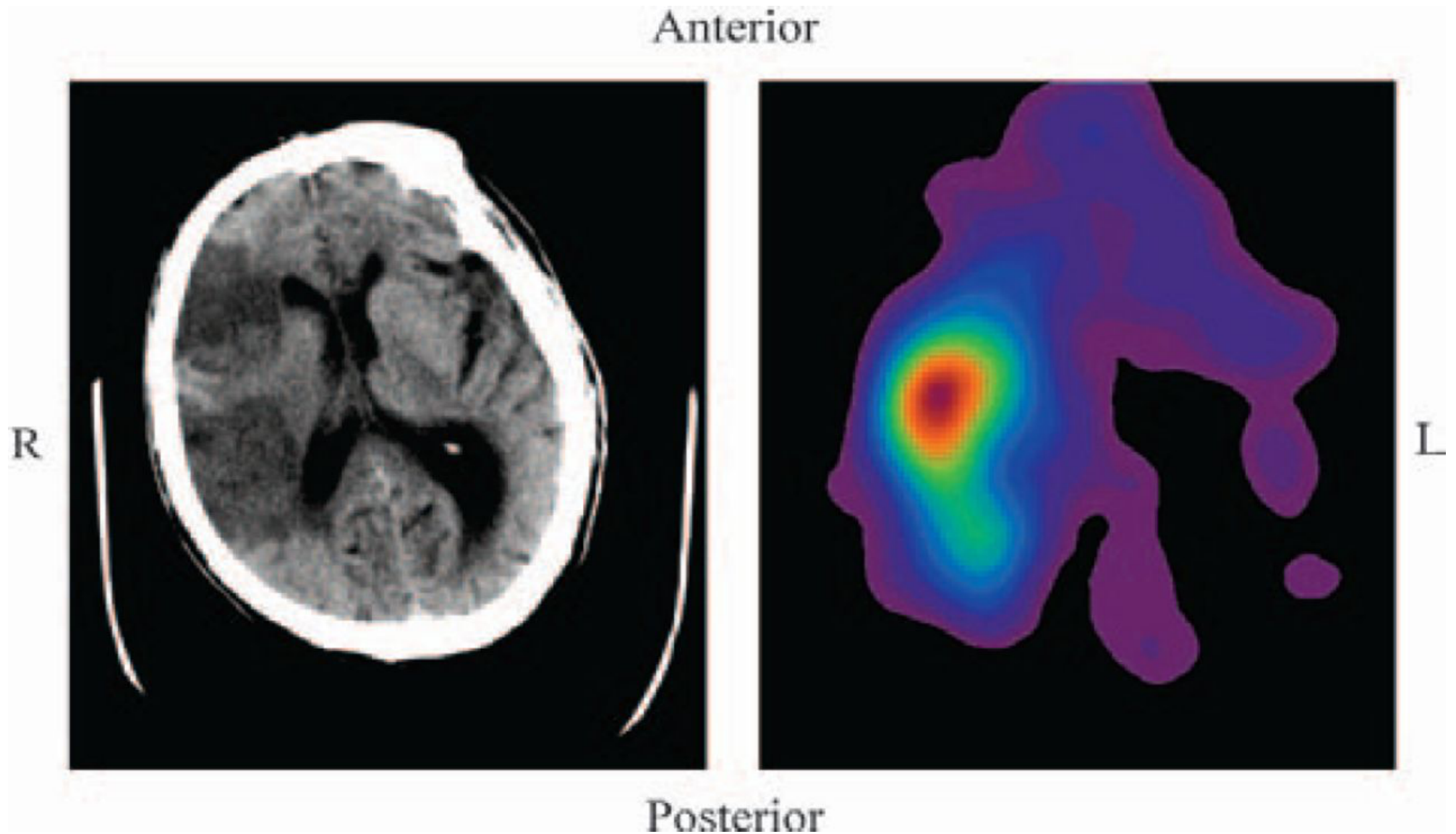
INSULTAS IR IMUNINIS ATSAKAS

- Insultas sukelia sisteminę imuninės sistemos reakciją
- Padidėja plazmoje C reakt. baltymo ir interleukino (IL)-1, 6, 10 koncentracija.
- Mažėja interferono γ kiekis.
- Vystosi simpatinės nervų sistemos disfunkcija



Craig J. Smith et al. **The Immune System in Stroke: Clinical Challenges and Their Translation to Experimental Research.** *J Neuroimmune Pharmacol* (2013) 8:867-887

1 Ūmus insultas ir uždegiminē reakcija



Price CJ, Menon DK, Balan KK, Barber R, Ballinger J, Peters MA, Warburton EA (2002) **Imaging the cellular component of the inflammatory response in acute ischemic stroke.** *Stroke* 33:398

Išeminis insultas

Galvos smegenų išemijos metu stebima:

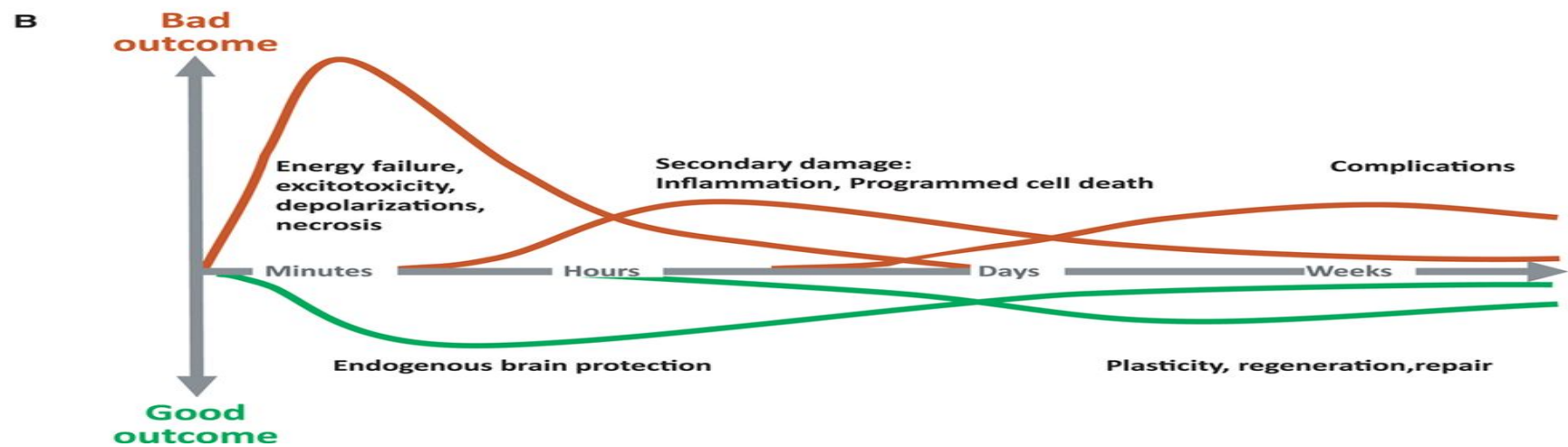
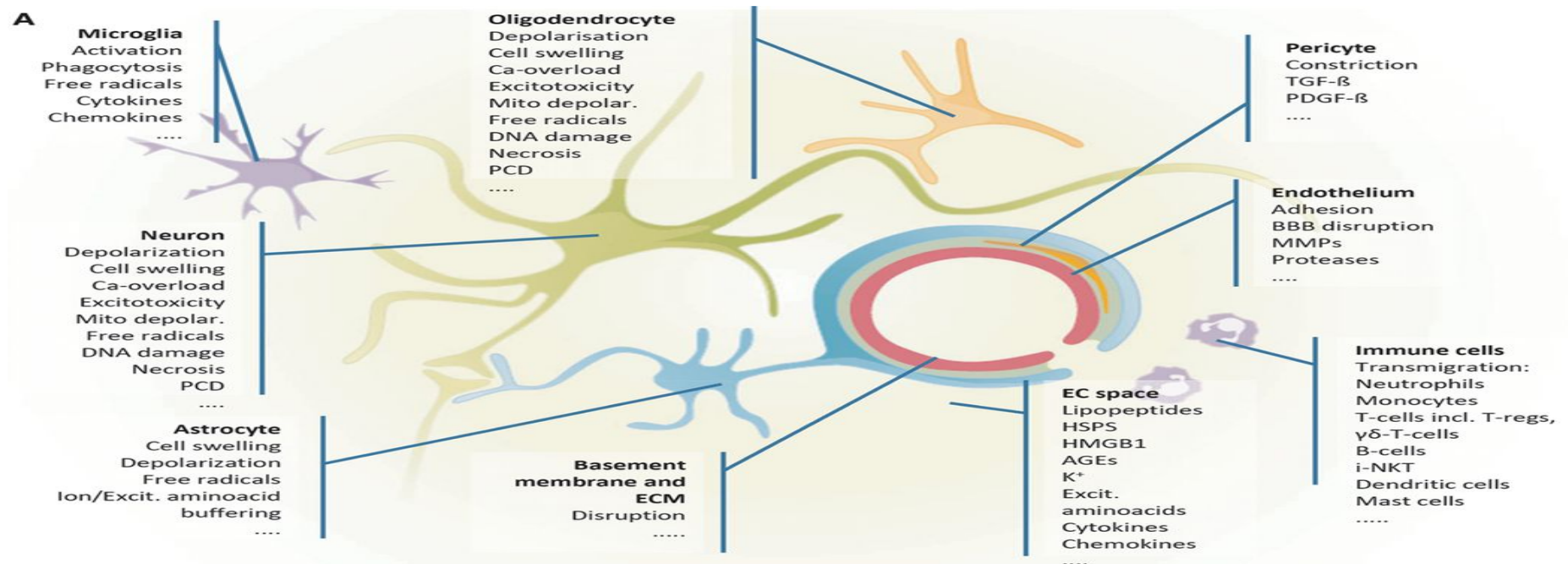
- Neuromediatorių toksiškumas
- Periinfarkto zonos depoliarizacija
- Uždegiminė reakcija-imuninis atsakas
- Programuota ląstelių mirtis

Išeminis insultas ir imuninis atsakas

Neurocheminiai poslinkiai

- Serotonino perteklius - serotonino deficitas
- Dopamino deficitas-arterinės hipotenzijos pasekmė
- Gliutamato perteklius-toksinis poveikis metabolizmui
- Katecholaminų padidėjimas – imuninio atsako hiporeaktyvumas
- Sisteminės infekcijos pavojus

1 IŠEMINIO INSULTO SUKELTI LAŠTELINIAI IR MOLEKULINIAI POKYČIAI, ĮTAKOJANTYS LAŠTELIŲ ŽŪTĮ



2.

IMUNINIS ATSAKAS

- Nustatyta, kad pažeistos smegenys siunčia signalus sumažinti organizmo imuninę reakciją, bet, deja, didina mirtingumą nuo infekcinių komplikacijų.
- Galbūt svarbiausias vaidmuo tenka norepinefrinui, kuris turi įtakos imuninės sistemos ląstelėms.

ENTERINĖS NERVŲ SISTEMOS IMUNINIS ATSAKAS

- Kepenų ląstelės - natūralūs kileriai “T” (NKT) vaidina svarbų vaidmenį užkertant kelią infekcijoms.
- Jų nervinė reguliacija vykdoma per n. Vagus skaidulas.
- Simpatinė aktyvacija-mažėja NKT aktyvumas- infekcijos protrūkis pvz.,neumonija pasireiškia 5–22% patyrusių išeminį insultą

Kvėpavimo takų infekcijos

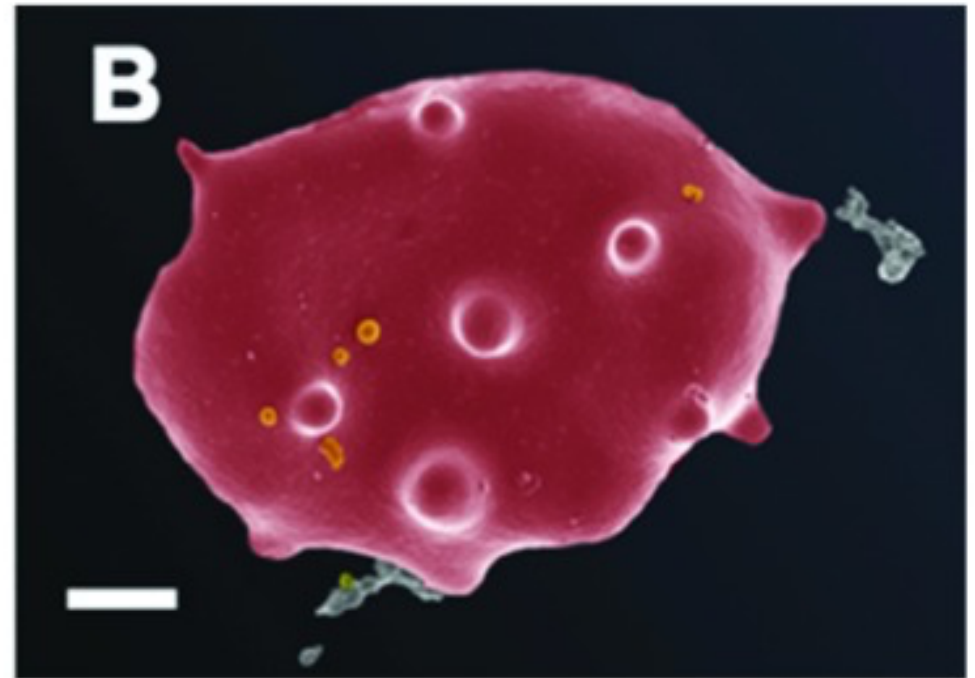
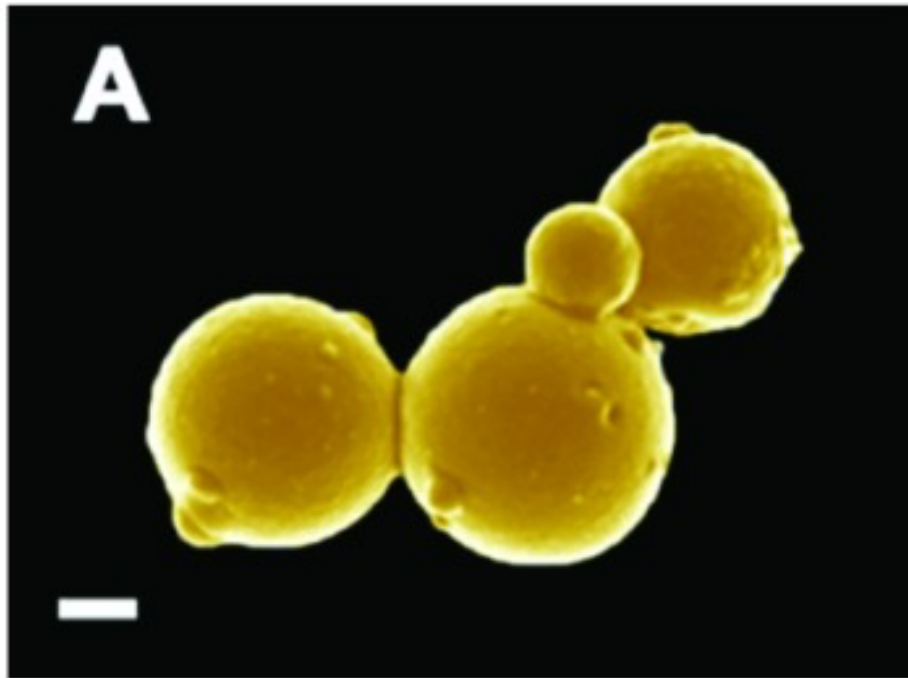
- **Klasika:**

- Streptococcus pneumoniae,
- Staphylococcus aureus,
- Klebsiella pneumoniae,
- Pseudomonas aeruginosa.

- **Netikėta:**

- Escherichia coli,
- Enterobacter cloacae - bakterijų translokacija?

Parazituojančios bakterijų kultūros



Bakterijos kraujyje iš paciento su tromboemboliniu išeminiu insultu:

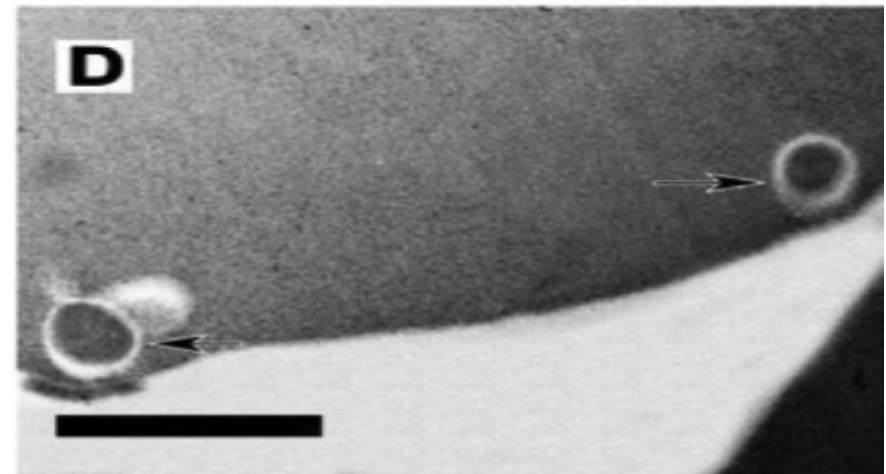
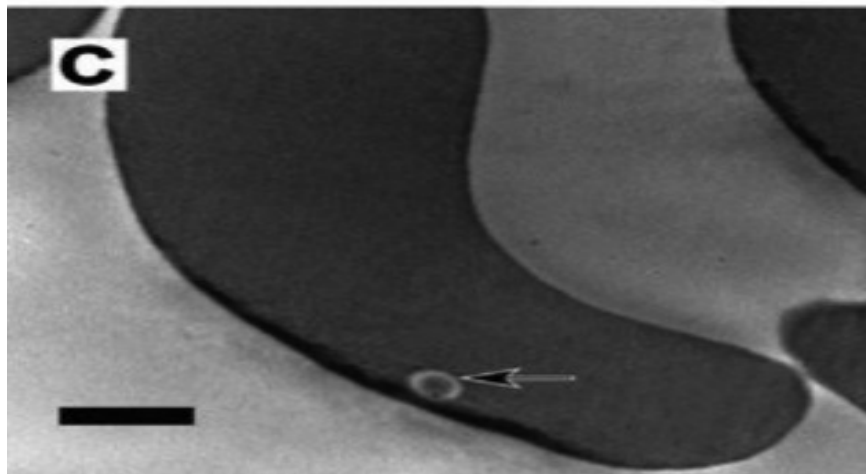
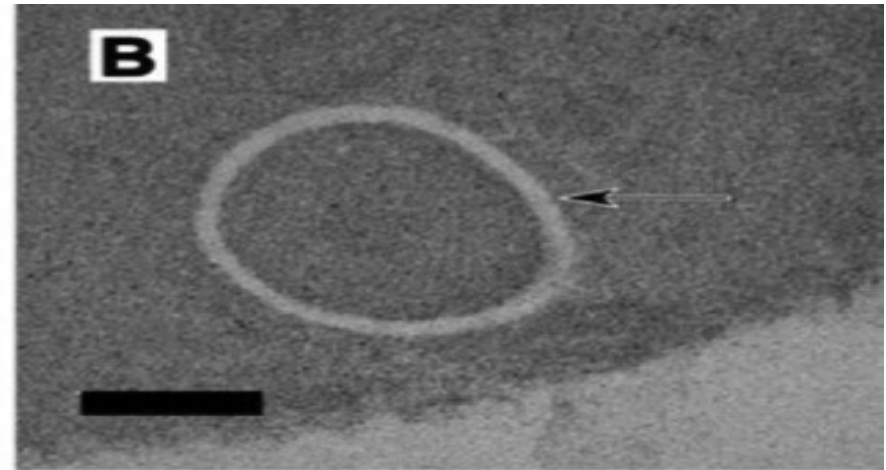
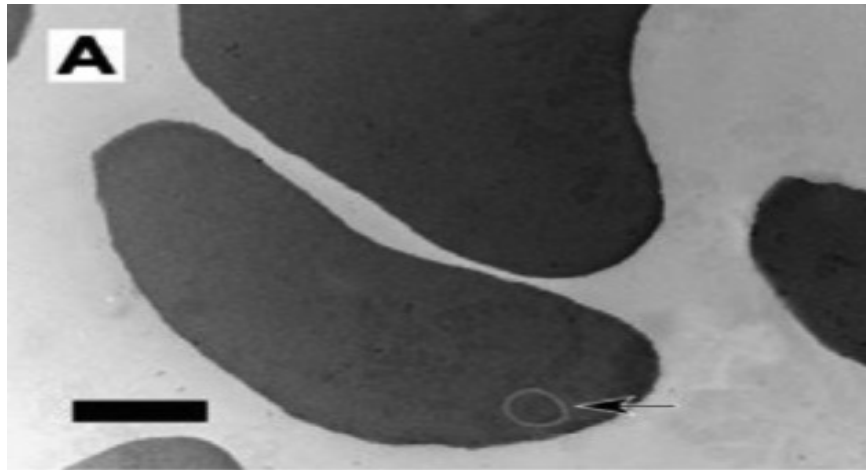
A) mikroflora kraujyje; B) bakterijos eritrocituose

Douglas Kell, Marnie Potgieter, Ethersia Pretorius. **Individuality, phenotypic differentiation, dormancy and ‘persistence’ in culturable bacterial systems: commonalities shared by environmental, laboratory, and clinical microbiology.** Version 2. F1000Res. 2015; 4: 179.

Published online 2015 Sep 7.

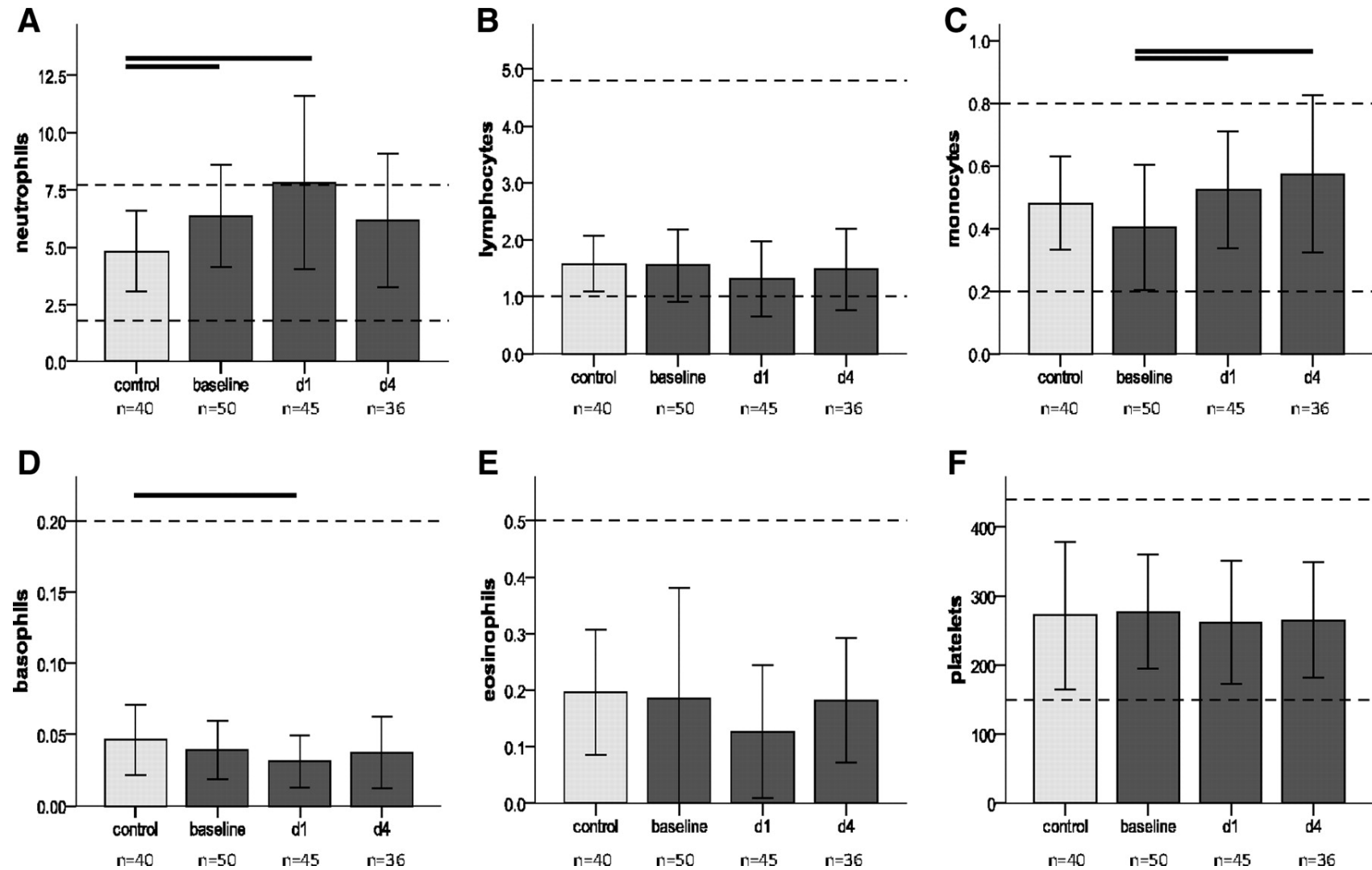
Dalager-Pedersen M, Sogaard M, Schonheyder HC, et al. : **Risk for myocardial infarction and stroke after community-acquired bacteremia: a 120-year population-based cohort study.** *Circulation*. 2014;129(13):1387–96.

ERITROCITAI IR INFEKCIJA

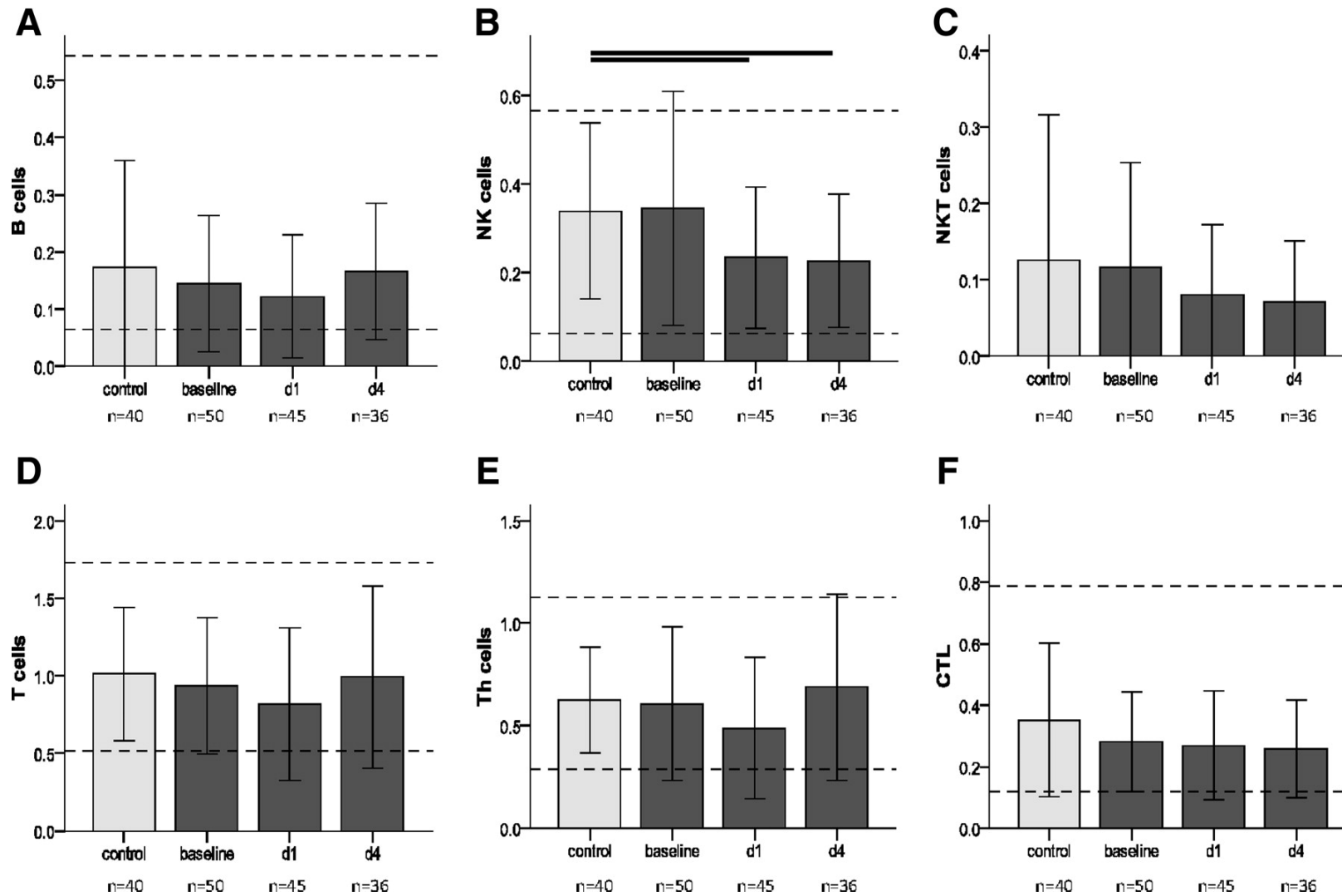


Bakterijų intarpai eritrocituose

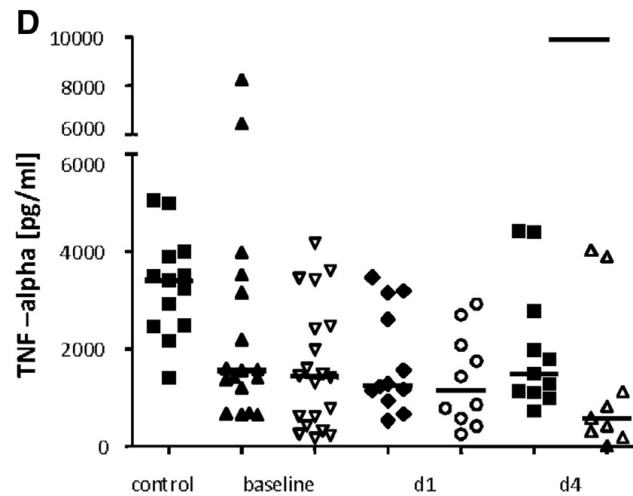
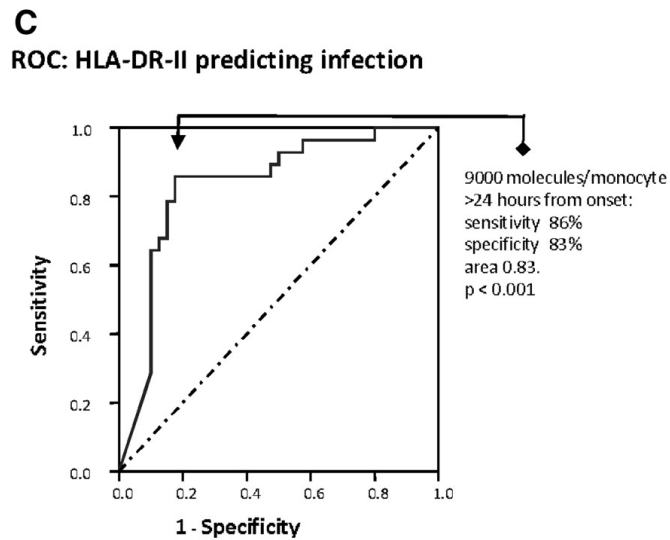
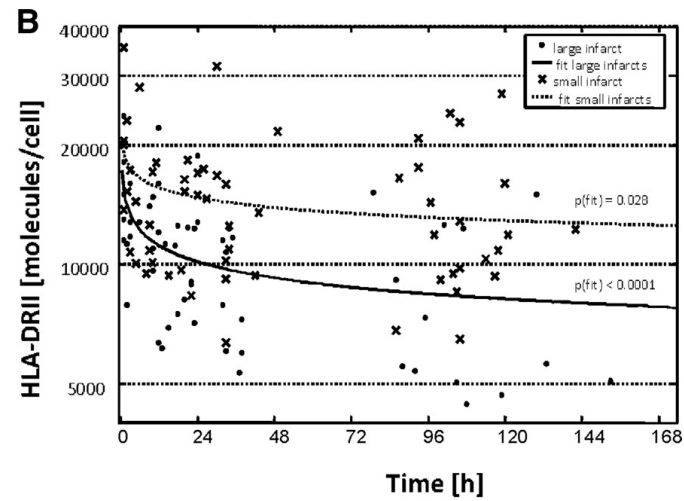
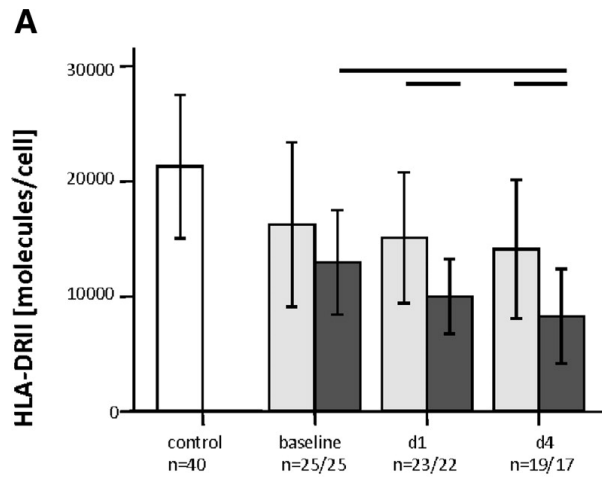
LEUKOCITŲ SK. KITIMAS PATYRUSIEMS INSULTĄ



LIMFOCITŲ SK. KITIMAS PATYRUSIEMS INSULTĄ

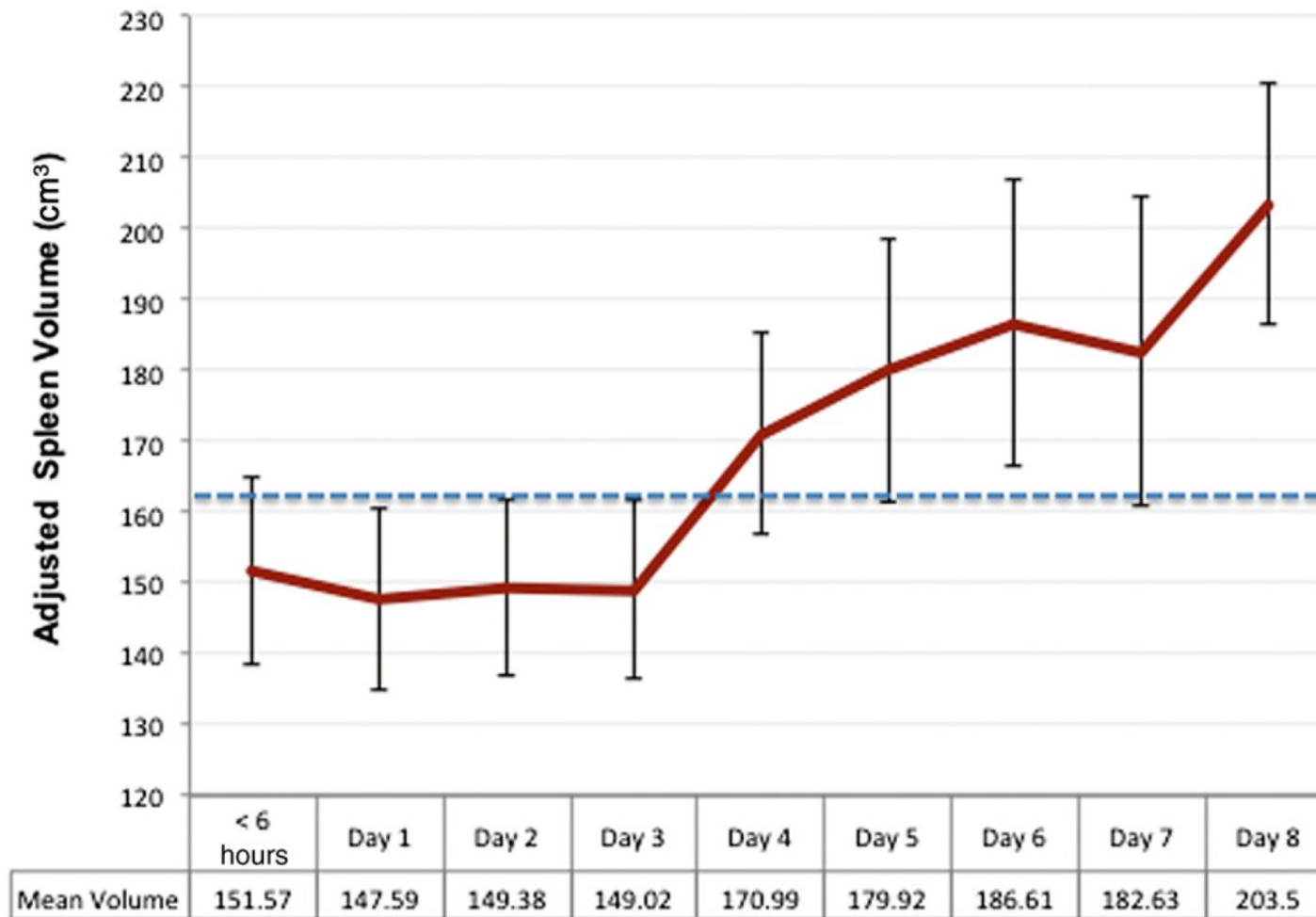


HLA-DR ekspresija monocituose



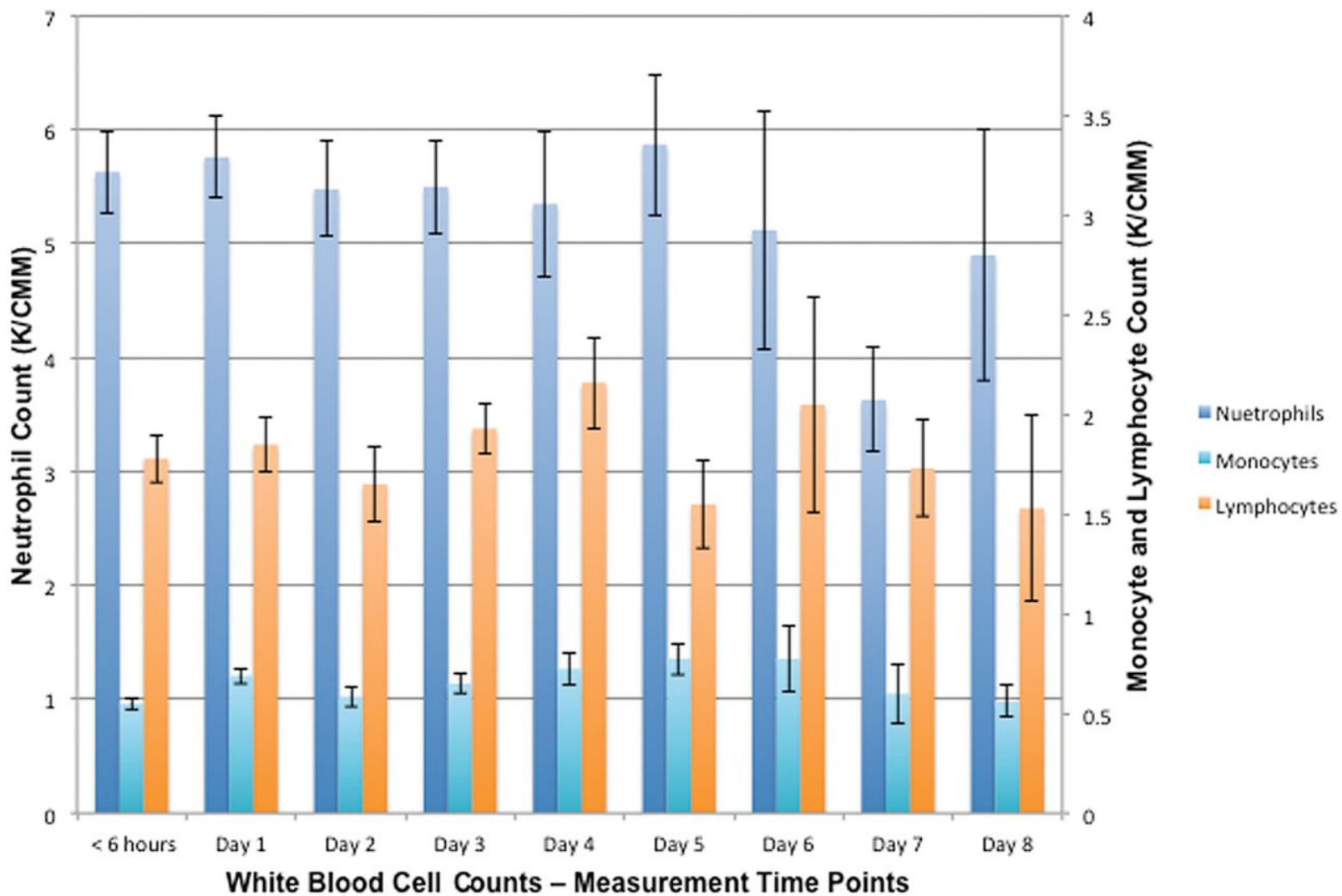
Mažas HLA-DR skaičius nurodo polinkį infekciniam procesui

BLUŽNIES DYDŽIO KITIMO PRIKLAUSOMYBĖ NUO INSULTO TRUKMĖS



Time Points for Spleen Volume Measurements

NEUTROFILŲ, MONOCITŲ IR LIMFOCITŲ SK. KITIMAS PATYRUSIEMS INSULTĄ



ENTERINĖS NERVŲ SISTEMOS REAKCIJA

- Insultas keičia mikrobiomą
- Mikrobiomos pokyčiai turi įtakos atokiems insulto rezultatams
- Žarnų mikrobiomos įtaka pagrįsta:
 - a) Poveikis imuninei sistemai pasireiškia per bakterijų aktyvumo pokyčius;
 - b) Tiesioginis humoralinis/metabolinis stimuliavimas
 - c) Poveikis enterinei nervų sistemai.

GYDYMO GALIMYBĖS

Insultas ir pneumonija

- Klinikiniai tyrimai, kai skiriama profilaktiškai antibiotikai įrodė, kad insulto išėitys gali būti įvairios: pagerėti, pablogėti ar be poveikio
- Imuninės sistemos stimuliacija siekiant prevencijos prieš galimą kraujagyslinį įvykį, sukeltą galvos smegenų pažeidimą, nepagerina atokiųjų poinsultinių rezultatų, bet nėra duomenų, kai stimuliuojama įvykus insultui...

Schwarz S, Al-Shajlawi F, Sick C, Meairs S, Hennerici MG. **Effects of prophylactic antibiotic therapy with mezlocillin plus sulbactam on the incidence and height of fever after severe acute ischemic stroke: the Mannheim Infection in Stroke Study (MISS).** Stroke. 2008; 39: 1220–1227.

[Abstract/FREE Full Text](#)

Chamorro A, Horcajada JP, Obach V, Vargas M, Revilla M, Torres F, Cervera A, Planas AM, Mensa J. **The early systemic prophylaxis of infection after stroke study: a randomized clinical trial.** Stroke. 2005; 36: 1495–1500. [Abstract/FREE Full Text](#)

Harms H, Prass K, Meisel C, Klehmet J, Rogge W, Drenckhahn C, Gohler J, Bereswill S, Gobel U, Wernecke KD, Wolf T, Arnold G, Halle E, Volk HD, Dirnagl U, Meisel A. **Preventive antibacterial therapy in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial.** PLoS ONE. 2008; 3: e2158

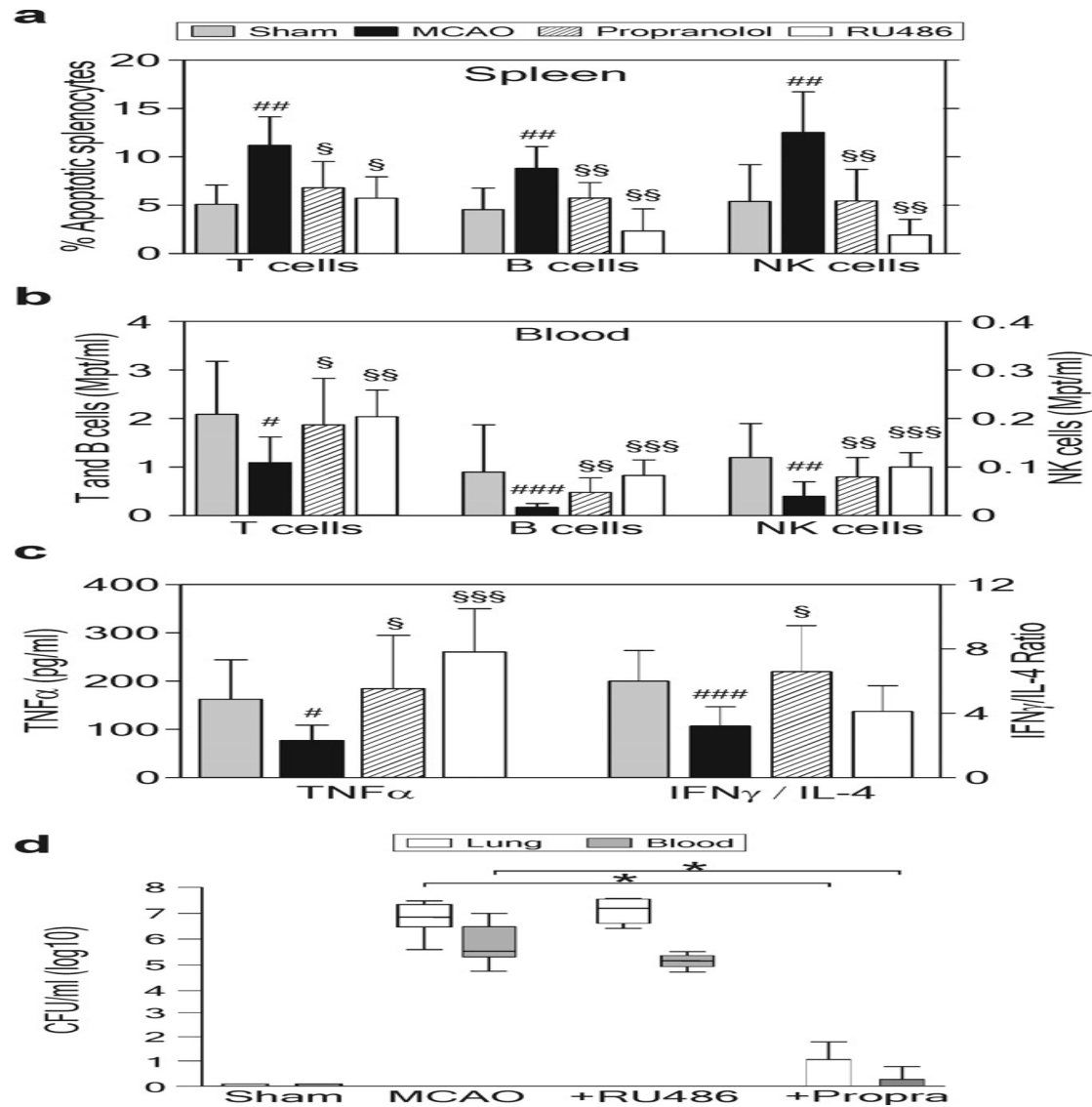
B blokatorių įtaka patyrusių insultą mirtingumui

- **REZULTATAI:**
- Iširti 5212 pacientai. Iš jų 1155 (22,2%) pacientai gydyti betablokatoriais (BB) ir 244 (4,7%) pacientams paskirti įvykus insultui.
- Mirtingumas patyrusių insultą buvo 17,5%, gera išėitis buvo stebėta 58,2% (Rankin skalė 0-2), pneumonija pasireiškė 8,2% pacientų.
- Prieš insultą BB vartojimas neturėjo jokios įtakos mirtingumui.
- Įvykus insultui BB vartojimas buvo susijęs su mažesniu mirtingumu (RR, 0.63; 95% PI, 0.42-0.96).
- Tiek prieš insultą tiek įvykus BB vartojimas buvo susijęs su mažesniu pneumonijos pasireiškimu (RR, 0.77; 95% PI, 0.6-0.98 ir rizika susirgti RR, 0.49; 95% PI, 0.25-0.95).

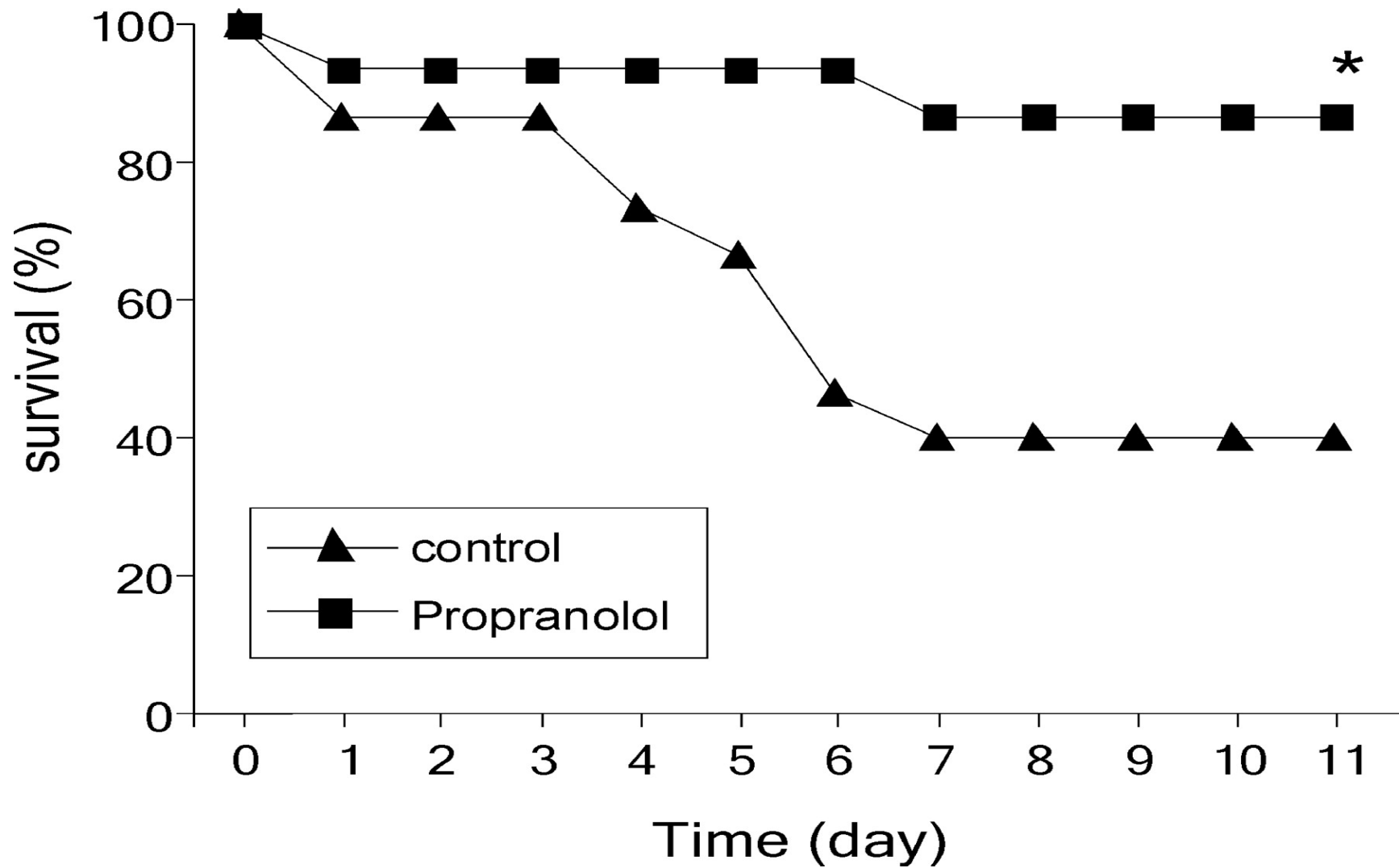
Benzodiazepinai ir insultas

- **STEBĖTA:** 5938 pacientai patyrę išeminį insultą, iš kurių 1800 buvo skirti benzodiazepinai.
- Nenustatyta ryšio tarp infekcijų sumažėjimo lyginant su kontroline grupe- pneumonija pasireiškė 12,8% gydytų ir 13,6% negydytų ($p=0.904$).

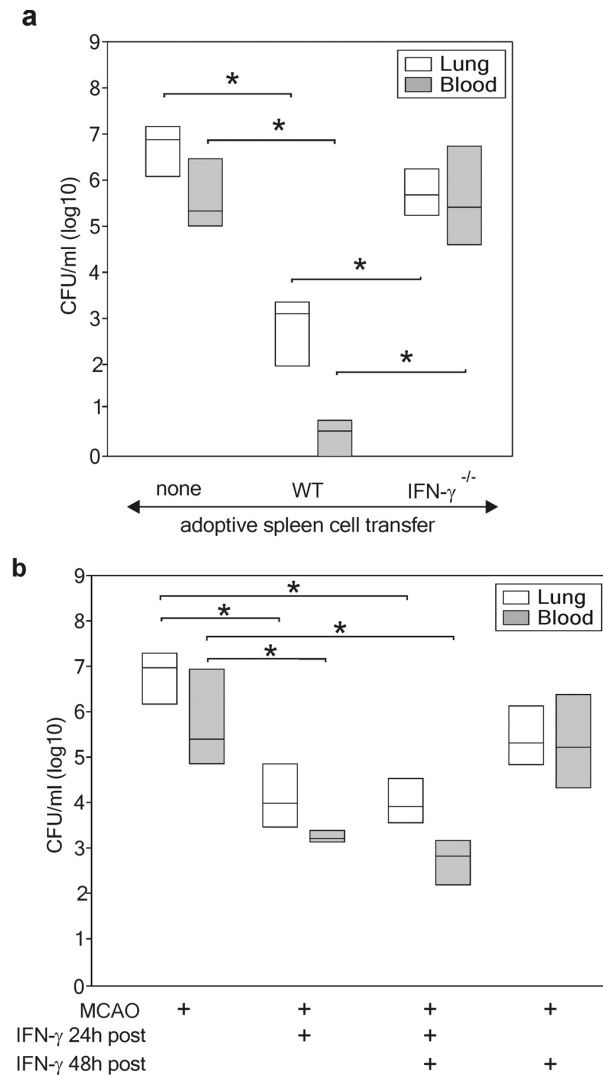
Poveikis β -adrenoreceptorių ir gliukokortikoidų receptorių blokavimo imunodepresijai ir bakterinėms infekcijoms



SIMPATINĖS NERVŲ SISTEMOS BLOKAVIMAS PADIDINA IŠGYVENAMUMO TIKIMYBĘ PO INSULTO

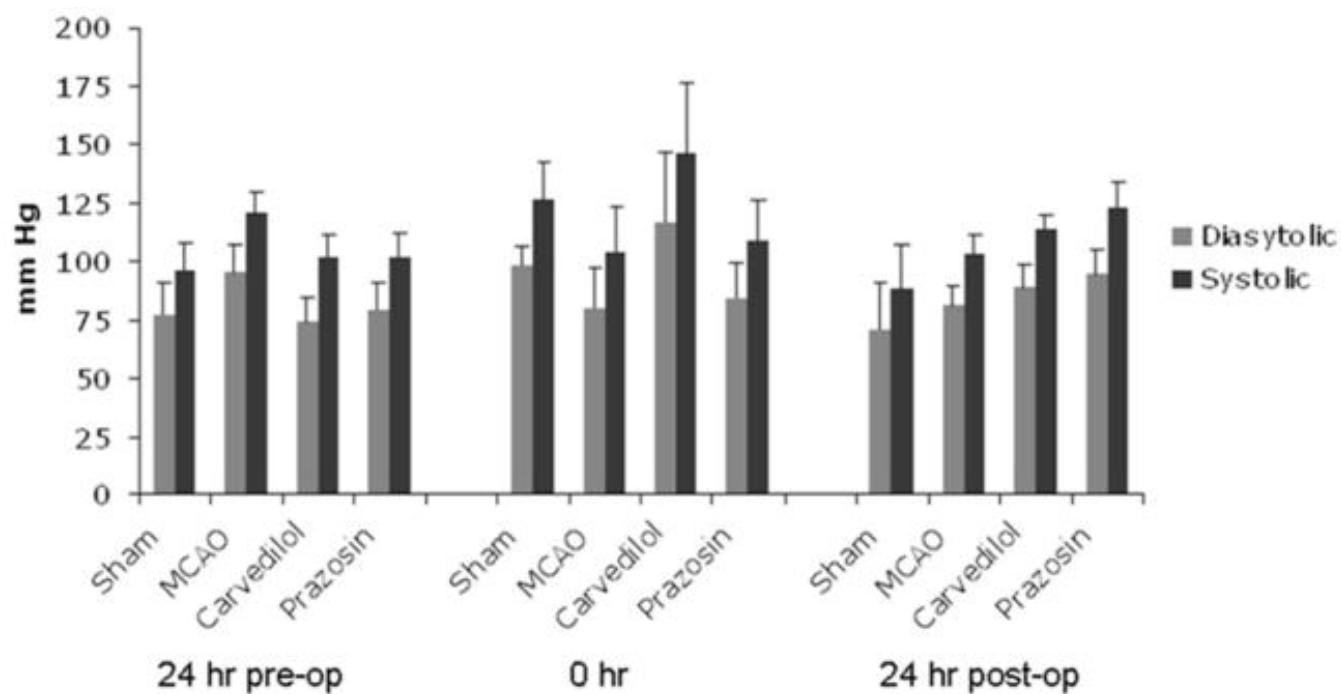


IFN- γ SKYRIMAS SUMAŽINA BAKTERINIŲ INFEKCIJŲ PAVOJŲ



Konstantin Prass et al. **Stroke-induced Immunodeficiency Promotes Spontaneous Bacterial Infections and Is Mediated by Sympathetic Activation Reversal by Poststroke T Helper Cell Type 1-like Immunostimulation.** *J Exp Med* 2003;198:725-736

AKS gydymas patyrusiems insultą



ŽINUTĖ Į NAMUS

- Simpatinės nervų sistemos slopinimas betablokatoriais-galima pagalba imuninės sistemos išsekimui.
- Imuninės sistemos stimuliacija?
- Mikrobiomos stimuliacija geromis bakterijomis – gali sumažinti žarnyno bakterijų translokaciją bei sisteminės infekcijos dažnį.

AČIŪ UŽ DĖMĖS!

Infekcijos rizika

- Analizuoti 94 pacientai su išeminiu insultu.
- Infekcija pasireiškė (39/94) 42%, iš jų 19 (49%) turėjo sunkias infekcijas

Pneumonija nustatyta 18%, kateterinis sepsis 2%, šlapimo takų infekcija 29%, viršutinių kvėpavimo takų infekcija 1% ir gastritas 5%. 11% pacientų nustatyta daugiau nei viena infekcija ir 31% pacientų buvo skirti antibiotikai.