

Fajko F. Bajrović¹

Patofiziologija možganske oblike akutne višinske bolezni. Pregled literature.

Pathophysiology of Cerebral Syndrome in High Altitude Illness. Literature Review.

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: višinska bolezen – patofiziologija, možganski edem

Akutna višinska slabost in možganski edem sta možganski obliki akutne višinske bolezni, ki lahko prizadane neaklimatizirane osebe med hitrim vzponom na veliko nadmorsko višino. Kljub dobro znani klinični sliki in razmeroma učinkovitem zdravljenju, patofiziološka podlaga za možgansko obliko akutne višinske bolezni ni znana. Novejše raziskave kažejo, da se v razmerah hipobarične hipoksije med hitrim vzponom na visoko nadmorsko višino v možganih razvija vazogeni edem že pred razvojem simptomov in znakov akutne višinske slabosti. Vzroki za povečano prepustnost hematoencefalne pregrade bi lahko bili mehanični dejavniki (izguba avtoregulacije in povišan kapilarni tlak), ishemija, nevrogeni vplivi in biokemični mediatorji. Vazogenemu edemu se ob napredovanju bolezni verjetno pridruži tudi citotoksičen edem. Vse bolj je sprejeto mnenje, da sta akutna višinska slabost in klinična entiteta »možganski edem« le različni stopnji možganske oblike višinske bolezni z isto patofiziološko podlago. Simptomi, ki nastopijo ob možganski obliki akutne višinske bolezni so posledica povečanega intrakranialnega tlaka. Zdi se, da je razvoj simptomov odvisen od podajnosti kraniospinalnega prostora.

ABSTRACT

KEY WORDS: altitude disease – physiopathology, brain edema

Acute mountain sickness and high altitude cerebral edema are related neurological disorders that strike unacclimatized persons on fast ascent to high altitude. While the clinical aspects of diagnosis and treatment of a cerebral syndrome are well established, their pathophysiology remains elusive. Recent studies show that the exposure to hypobaric hypoxia during fast ascent to high altitude enhances development of cerebral vasogenic edema before the onset of symptoms and signs of acute mountain sickness. Reasons for increased blood-brain barrier permeability might include mechanical factors (loss of autoregulation and increased capillary pressure), ischaemia, neurogenic influences and biochemical mediators. In the advanced stages of the disease, vasogenic edema is probably accompanied by cytotoxic edema. Acute mountain sickness and clinical entity »cerebral edema« are considered two clinical ends of the cerebral syndrome in high altitude illness with the same pathophysiological background. Symptoms of cerebral syndrome in high altitude illness are related to increased intracranial pressure. It seems that the evolution of symptoms depends on the compliance of the craniospinal space.

¹ Doc. dr. Fajko F. Bajrović, dr. med., Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana.

UVOD

Indijska gos (*Anser indicus*) med svojo selitvijo med Tibetom in Indijo leti preko himalajskega gorovja. Začenši v Indiji blizu nadmorske višine nič, v svojem letu proti severu doseže nadmorsko višino 9000 m v manj kot enem dnevu (1, 2). Indijska gos je pri zavesti in stoji pokonci celo na nadmorski višini 12190 m (3). Sesalci, posebej človek, prenašajo omenjene višine precej slabše. Pri vzponih nad 2500 m nadmorske višine lahko zbolijo za akutno višinsko boleznijo celo fizično dobro pripravljene gorniki. Incidenca višinske bolezni narašča s hitrostjo vzpona in nadmorsko višino (4).

Zgodnji znaki akutne višinske bolezni so glavobol, slabost, izguba teka in motnje spanja. Težave se lahko stopnjujejo do vrtoглаvice, bruhanja, apatije in težkega dihanja. Ob vztrajanju na isti nadmorski višini ali celo nadaljevanju vzpona lahko življenje prizadete osebe ogrozita pljučni ali/in možganski edem. Možganski edem pri akutni višinski bolezni (angl. *high-altitude cerebral edema*) je nevrološki sindrom, ki se pri osebah z akutno višinsko slabostjo (angl. *high-altitude sickness*) ali pogosteje pri osebah s pljučnim edemom pri višinski bolezni (angl. *high-altitude pulmonary edema*) lahko razvije v nekaj urah ali dneh. Klinično se kaže s spremenjenim mentalnim statusom, ataksijo in progresivno nevrološko simptomatiko (5-7).

Poskusi na živalih in slikovne preiskave glave pri osebah z zmerno in hudo akutno višinsko slabostjo kažejo, da se možganski edem razvija prvi dan bivanja na veliki nadmorski višini (8). Zato je vse bolj sprejeto mnenje, da sta akutna višinska slabost in klinična entiteta »možganski edem« le različni stopnji istega patofiziološkega procesa pri možganski obliki akutne višinske bolezni.

PATOFIZIOLOŠKA PODLAGA MOŽGANSKE OBLIKE AKUTNE VIŠINSKE BOLEZNI

Splošno sprejeto mnenje je, da razvoj možganske oblike višinske bolezni sproži hipobarična hipoksija. Čeprav natančna patofiziologija še vedno ni znana, poskusi na živalih in ljudeh kažejo, da so pri tem pomembni trije

dejavniki, ki se med seboj prepletajo: presnova možganov, dinamika intrakranialnega volumna in tlaka ter posameznikova dovzetnost.

Presnova možganov

V razmerah zmerne akutne hipobarične hipoksije sta pri osebah, ki ne zbolijo za akutno višinsko slabostjo, preskrba s kisikom in poraba kisika normalni (9). Podatki o oskrbi možganov s kisikom in presnovi možganov pri ljudeh, ki so zboleli za akutno višinsko boleznijo, niso na voljo. Pri ovcah s kliničnimi in laboratorijskimi znaki akutne višinske bolezni niso ugotovili sprememb v preskrbi s kisikom in porabi kisika v možganih (10, 11). Zdi se, da kompenzatorni mehanizmi (povečanje krvnega pretoka v možganih in zaradi izsušitve tudi povišana koncentracija hemoglobina v krvi) v razmerah akutne hipobarične hipoksije vzdržujejo normalno oskrbo s kisikom in presnovo možganov tako pri osebah v mirovanju kot tudi pri ovcah z akutno višinsko boleznijo. V nasprotju s tem pa se v razmerah hipobarične hipoksije med naporom preskrba možganov s kisikom dramatično zmanjša (11).

Oskrba s kisikom, ki je sicer zadostna za osnovno presnovo možganov, je lahko premajhna za druge celične procese, ki so bolj občutljivi za pomanjkanje kisika. Posebej sta za pomankanje kisika občutljivi sinteza in presnova nevrotransmitorjev serotonina, dopamina in acetilholina. V višinah se v možganih živali vsebnost serotonina in acetilholina zmanjša, vsebnost dopamina pa se poveča (12, 13). Motnje v presnovi nevrotransmitorjev bi lahko povzročale reverzibilne kognitivne in razpoloženske motnje, ni pa znano, kako bi lahko motnje v presnovi nevrotransmitorjev vplivale na živčno obliko akutne višinske bolezni.

Dinamika intrakranialnega volumna in tlaka

Intrakranialni volumen odraslega človeka meri približno 1500 ml in vsebuje 1400 mg možganskega parenhima, 45-60 ml krvi in 60 ml cerebrospinalne tekočine. Spremembe volumnov posameznih predelkov, npr. volumna parenhima možganov ali krvi, se do neke mere lahko kompenzirajo z ustrezno spre-

membo volumna preostalih predelkov, npr. volumna cerebrospinalne tekočine. Slikovne preiskave možganov pri osebah v razmerah akutne hipobarične hipoksije kažejo povečan volumen možganov in zožene možganske prekate (14). Zato domnevajo, da v takšnih razmerah deluje cerebrospinalna tekočina kot nekakšen pufer za intrakranialni volumen. Ob povečanju volumna možganov (povečanje volumna krvi ali parenhima možganov) se cerebrospinalna tekočina premakne v spinalni kanal, ki je bolj podajen, poveča se resorpcija cerebrospinalne tekočine, zmanjša pa se njeno izločanje (15).

Zaradi togosti lobanje že majhno povečanje celokupnega volumna možganov in tekočin v lobanji povzroči hitro in eksponentialno naraščanje intrakranialnega tlaka. Podobno se zgodi, če volumen možganov naraste prek puferske kapacitete cerebrospinalne tekočine. V tem primeru možgani pritisnejo na lobanjo, relativno elastične žile se pri tem stisnejo in pretok krvi se zmanjša, zato se razvije ishemija.

Pretok in volumen krvi v možganih

V razmerah akutne hipobarične hipoksije se pretok krvi v možganih ob naporu poveča, kar pa ne korelira z incidenco akutne višinske bolezni (4). V nasprotju s številnimi meritvami pretoka krvi v možganih pri človeku ob različnih kliničnih stanjih na visoki nadmorski višini podatkov o volumnu krvi ni. Pri opicah se pri povečanju pretoka krvi skozi možgane za 50 % volumen krvi poveča za 15 % (16). Ustrezno povečanje volumna krvi bi pri človeku z možgansko maso 1500 mg znašalo 8 ml. Ob takšnem povečanju volumna krvi bi se del cerebrospinalne tekočine premaknil v spinalni kanal. Zato bi se intrakranialni tlak povišal le razmeroma malo, kar pa ne bi zadostovalo za razvoj simptomov. V razmerah možganskega edema ali v razmerah motene dinamike cerebrospinalne tekočine se krivulja intrakranialni tlak-volumen premakne v levo, zato bi se že ob tako majhnem povečanju volumna krvi intrakranialni tlak zvišal tako, da bi lahko povzročil razvoj simptomov in znakov možganske oblike akutne višinske bolezni.

Edem možganov

Možganski edem je nenormalno nabiranje vode v možganskem parenhimu, zaradi česar se volumen tkiva poveča (17). V možganih se voda lahko nabira znotraj celic (citotoksični edem) in zunaj celic v medceličnem prostoru (povečana prepustnost kapilar, povečana prepustnost endipima).

Znotrajcelični edem

V začetnih patofizioloških študijah možganske oblike akutne višinske bolezni je prevladovalo mnenje, da gre predvsem za znotrajcelični edem (18, 19). V razmerah akutne hipoksije naj bi se zmanjšala aktivnost $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATP-aze}$. Zato se v celici zviša koncentracija natrijevih ionov. Temu sledi premik vodnih molekul prek vodnih kanalčkov v celico, kar prispeva k razvoju znotrajceličnega edema. Ob poglobljanju hipoksije naj bi se zaradi motenj v mikrocirkulaciji (zvišan hidrostatski tlak v kapilarah in zvečana prepustnost kapilarne stene) razvijal tudi zunajcelični edem. Na tej stopnji naj bi bil možganski edem kombinacija obeh, znotrajceličnega in zunajceličnega edema. V tem primeru bi bil edem bolj izrazit v sivi kot v beli možganovini, poškodba tkiva pa bi bila huda. Vendar pa klinična opažanja in rezultati novejših raziskav ne podpirajo omenjenega scenarija. Slikovne preiskave glave so pri bolnikih z možgansko obliko višinske bolezni pokazale edem bele možganovine. Takšna razporeditev reverzibilnega edema bele možganovine, brez prizadetosti sive možganovine, kaže bolj na zunajcelični kot na znotrajcelični edem. Tudi klinični potek podpira to domnevo; časovni potek možganskega edema, izboljšanje po kortikosteroidih, večina prizadetih se popravi brez nevroloških posledic, izvidi slikovnih preiskav pa so bili normalni (14). Zato v zadnjem času prevladuje mnenje, da se znotrajcelični edem sicer lahko razvije z napredovanjem možganske oblike višinske bolezni, nima pa pomembne vloge pri nastajanju zgodnjih simptomov in znakov.

Zunajcelični edem

Zunajcelični edem možganov načeloma lahko nastane zaradi povečane prepustnosti kapilarne stene ali zaradi prodora cerebrospinalne

tekočine skozi epindim. Poskusi na živalih kažejo, da se zunajcelični možganski edem pri akutni višinski bolezni razvija predvsem po vazogenem mehanizmu zaradi zvišanega hidrostatskega tlaka v možganskih kapilarah in povečane prepustnosti hematoencefalne pregrade (14). Pri tem so vpleteni mehanični in biokemični dejavniki (20).

V poskusch na ovcah so pokazali, da se je možganski kapilarni tlak, ki normalno meri 20 mmHg, v hipoksičnih razmerah povišal na 50 mmHg (21). Ob tem se je zvišal tudi epiduralni tlak in povečala filtracija plazme. Zato se je razvil edem možganov, klinično pa so nastopili znaki možganske oblike višinske bolezni. Da bi preizkusili vpliv povečanega pretoka in zvišanega kapilarnega tlaka na nastanek edema, so poskusne živali vdihavale višjo koncentracijo CO₂ in prejele infuzijo nitroglicerina. Pretok v možganih se je povečal in kapilarni tlak zvišal še bolj kot v razmerah hipoksije, vendar pa je bil edem manjši. Sklepali so, da vazodilatacija in zvišanje kapilarnega tlaka sama po sebi nista zadostna za razvoj edema pri akutni višinski bolezni (21, 22). Treba je poudariti, da v omenjenih poskusch živali niso imele hipertenzije ali povišanega centralnega venskega tlaka, kar sicer vidimo pri ljudeh med naporom na visoki nadmorski višini.

V razmerah hipobarične hipoksije je avto-regulacija možganskega ožilja okvarjena, kar še dodatno poveča pretok krvi skozi možganske kapilare ter prispeva k možganskemu vazogenemu edemu (19, 23, 24). Avto-regulacija možganskega ožilja je okvarjena tudi pri šerpah, ki so adaptirani, zato okvarjena avto-regulacija možganskega ožilja sama po sebi verjetno ni pomembna za razvoj možganskega edema pri akutni višinski bolezni (25).

Poleg vazodilatacije in zvišanja kapilarnega tlaka možganskega ožilja je razvoj možganskega edema pri akutni višinski bolezni odvisen tudi od prepustnosti hematoencefalne pregrade. Zaradi raztegovanja epitelija se ta poveča že ob zvišanju krvnega tlaka v možganskih kapilarah. Dodatno pa lahko povečajo prepustnost hematoencefalne pregrade različni kemični mediatorji: bradikinin, histamin, arahidonska kislina, prosti radikali, dušikov oksid. Med njimi je v zadnjem času deležen posebne pozornosti dušikov oksid. Endoge-

ni dušikov oksid, ki se tvori v endotelijskih celicah, je nujen za normalno funkcijo hematoencefalne pregrade, medtem ko dušikov oksid, ki se tvori v nekaterih vnetnih celicah, povečuje njeno prepustnost (26, 27). V razmerah hipoksije se močno poveča aktivnost dušikovega oksida iz vnetnic, ki lahko skupaj z vnetnimi citokini odločilno vpliva na nastanek vazogenega edema (27).

Za razvoj možganskega edema pri višinski bolezni so predlagani tudi drugi mehanizmi. Centralni noradrenergični mehanizem predpostavlja, da se poveča prepustnost hematoencefalne pregrade prek oživčenja možganskega ožilja (28). Zanimiva je hipoteza o vlogi angiogeneze, po kateri naj bi žilni endotelijski dejavnik, ki nastaja v hipoksičnih razmerah tudi v možganih, spodbujal izraščanje novih kapilar. Nove kapilare še nimajo dokončno oblikovanih stikov med endotelijskimi celicami, zato je njihova hematoencefalna pregrada bolj prepustna (29). Drugi avtorji menijo, da so na velikih nadmorskih višinah žile v možganih, mrežnici, pljučih, perifernih tkivih in ledvicah bolj prepustne zaradi splošne disfunkcije endotela v hipoksičnih razmerah (30).

Intrakranialni tlak

Z maloštevilnimi meritvami intrakranialnega tlaka pri osebah z blago obliko akutne višinske bolezni v mirovanju, ne glede na simptomatiko, na nadmorski višini 5000 m so ugotovili rahlo povišanje intrakranialnega tlaka (4). Med premikanjem ali globokim dihanjem pa je intrakranialni tlak nihalo celo za faktor tri, kar je bilo približno 43 % več kot na obali. Sorazmerno z nihanjem tlaka se je stopnjevala simptomatika. S tem v zvezi je zanimiva domneva, da so večja nihanja v intrakranialnem tlaku v razmerah hipobarične hipoksije posledica spremenjene podajnosti možganov (zaradi povečanega volumna krvi ali edema). Pri osebah z zmerno obliko akutne višinske bolezni je bil tlak cerebrospinalne tekočine med boleznijo za 6–12 cmH₂O višji kot po okrevanju (5).

Posameznikova dovzetnost

Dovzetnost za možgansko obliko akutne višinske bolezni se med posamezniki razlikuje.

Domnevajo, da je odvisna od puferske kapacitete cerebrospinalne tekočine za volumen. Poleg proizvajanja in resorpcije cerebrospinalne tekočine so v tem pogledu izredno pomembne anatomske razmere v kraniospinalnem prostoru, ki določajo podajnost sistema. Osebe z majhno intrakranialno in intraspinalno kapaciteto imajo manjšo podajnost, zato se pri njih pojavijo simptomi že v primeru blagega povečanja volumna možganov (31). S to hipotezo lažje razumemo slabo korelacijo možganske oblike akutne višinske bolezni s prenosom kisika, koncentracijo hemoglobina, hipoksičnim ventilatornim odgovorom in povečanjem volumna možganov.

ZAKLJUČEK

Kljub zadostni oksigenaciji za osnovno presnovo se pri osebah, ki zaradi hitrega vzpona

na visoko nadmorsko višino zbolijo z zmernimi znaki višinske slabosti, v možganih razvija vazogeni edem. Poleg hipoksične vazodilatacije so pri tem pomembni tudi biokemični mediatorji in mehanični dejavniki. Citotoksični edem je pri akutni višinski bolezni pomemben v kasnejših stopnjah razvoja bolezni. Pri hitrem vzponu na visoko nadmorsko višino se možganski edem razvija tudi pri osebah, ki ne zbolijo za akutno višinsko boleznijo. Zdi se, da sta akutna višinska slabost in klinična entiteta »možganski edem« le različni stopnji možganske oblike višinske bolezni z isto patofiziološko podlago.

ZAHVALA

Avtor se zahvaljuje prof. dr. Dušanu Sketu za predloge za izboljšanje besedila.

LITERATURA

1. Swan LW. Goose of the Himalayas. *Nat Hist* 1970; 79: 68–75.
2. Swan LW. The ecology of the high Himalayas. *Sci Am* 1961; 205: 68–78.
3. Black CP, Tenney SM. Oxygen transport during hypoxia in high-altitude and sea-level waterfowl. *Respir Physiol* 1980; 39: 217–39.
4. Hackett PH. High altitude cerebral edema and acute mountain sickness. A pathophysiology update. *Adv Exp Med Biol* 1999; 474: 23–45.
5. Singh I, Khanna PK, Srivastava MC, Lal M, Roj SB. Acute mountain sickness. *N Engl J Med* 1969; 280: 175–218.
6. Houston CS, Diclincson JG. Cerebral form of high altitude illness. *Lancet* 1975; 2: 758–61.
7. Haackett PH, Rennie ID, Levine HO. The incidence, importance, and prophylaxis of acute mountain sickness. *Lancet* 1976; 2: 1149–54.
8. Roach RC, Hackett PH. Frontiers of hypoxia research: acute mountain sickness. *J Exp Biol* 2001; 204: 3161–70.
9. Shimojyo S, Scheinberg P, Kogure K, Reinmuth OM. The effects of graded hypoxia upon transient cerebral blood flow and oxygen consumption. *Neurology* 1968; 18: 127–33.
10. Iwamoto J, Curran-Everett DC, Krasney E, Krasney JA. Cerebral metabolic and pressure-flow responses during sustained hypoxia in awake sheep. *J Appl Physiol* 1991; 71: 1447–53.
11. Saito S, Nishihara F, Takazawa T, Kanai M, Aso C, Shiga T, Shimada H. Exercise-induced cerebral deoxygenation among untrained trekkers at moderate altitudes. *Arch Environ Health* 1999; 54: 271–6.
12. Gibson GE, Pulsinelli W, Blass JP, Duffy TE. Brain dysfunction in mild to moderate hypoxia. *Am J Med* 1981; 70: 1247–54.
13. Akiyama Y, Koshimura K, Ohue T, Lee K, Miwa S, Yamagata S, Kikuchi H. Effects of hypoxia on the activity of the dopaminergic neuron system in the rat striatum as studied by in vivo brain microdialysis. *J Neurochem* 1991; 57: 997–1002.
14. Hackett PH, Yarnell PR, Hill R, Reynard K, Heit J, McCormick J. High-altitude cerebral edema evaluated with magnetic resonance imaging: clinical correlation and pathophysiology. *JAMA* 1998; 280: 1920–5.
15. Miller J. Volume and pressure in the craniospinal axis. *Clin Neurosurg* 1975; 22: 76–105.
16. Grubb RL, Raichle ME, Eichling JO, Ter-Pogossian MM. The effects of changes in PaCO₂ on cerebral blood volume, blood flow, and vascular mean transit time. *Stroke* 1974; 5: 630–9.
17. Klatzo I. Pathophysiological aspects of brain edema. *Acta Neuropathol (Berl)* 1987; 72: 236–9.
18. Wohns RNW. High altitude cerebral edema: A pathophysiological review. *Crit Care Med* 1981; 9: 880–2.
19. Hamilton AJ, Cymmerman A, Black PM. High altitude cerebral edema. *Neurosurgery* 1986; 19: 841–9.
20. West JB, Mathieu-Costello. High altitude pulmonary edema is caused by stress failure of pulmonary capillaries. *Int J Sports Med* 1992; 13: 54–8.

21. Krasney JA. A neurogenic basis for acute altitude illness. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26: 195–208.
22. Yang SP, Krasney JA. Cerebral blood flow and metabolic responses to sustained hypercapnia in awake sheep. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; 15: 115–23.
23. Lassen NA, Harper AM. High-altitude cerebral edema. *Lancet* 1975; 2: 1154.
24. Krasney JA, Jansen BJ, Lassen NA. Cerebral blood flow does not adapt to sustained hypoxia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 10: 759–64.
25. Jansen GFA, Krins A, Basnyat B, Bosch A, Odoom JA. Cerebral autoregulation in subjects adapted and not adapted to high altitude. *Stroke* 2000; 31: 2314–8.
26. Krasney JA. Cerebral hemodynamics and high altitude cerebral edema. In: Houston CS, Coates G, eds. *Hypoxia: Women at altitude*. Burlington: Queen city Publishers; 1997. p. 254–67.
27. Schilling L, Wahl M. Brain edema: Pathogenesis and therapy. *Kidney Int* 1997; 51: 69–75.
28. Raichle M, Hartman B, Eichling J, Sharpe L. Central noradrenergic regulation of cerebral blood flow and vascular permeability. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 3726–30.
29. Severinghaus J. Hypothetical roles of angiogenesis, osmotic swelling, and ischemia in high-altitude cerebral edema. *J Appl Physiol* 1995; 79: 375–9.
30. Richalet JP, Hornich A, Rathat C, Aumont J, Larmignat P, Remy P. Plasma prostaglandins, leukotriens and thromboxane in acute high altitude hypoxia. *Respir Physiol* 1991; 85: 205–5.
31. Ross RT. The random nature of cerebral mountain sickness. *Lancet* 1985; 1: 990–1.

Prejeto 6. 10. 2002