

Derleme

Serebral Vazospazmın Etiyolojisi

Etiology of Cerebral Vasospasm

Mustafa Ömür KASIMCAN, Burcu GÖKER, Mustafa Kemal HAMAMCIOĞLU, Talat KIRIŞ

İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Subaraknoid kanama (SAK) serebral damarlarda bulunan kanın travmaya ya da vasküler bir patolojiye bağlı olarak subaraknoid mesafeye dağıldığı klinik durumdur. SAK sonrası yaşayan hastaların %69'unun yaşam kalitesi düşmektedir. Vazospazm ve buna bağlı gecikmiş serebral iskemi SAK sonrası morbiditenin ana nedenlerinden biridir. Bu konu üzerine yapılan hayvan modelleri ve insan çalışmaları bu problemin birçok faktöre bağlı bir fizyopatolojik olay olduğunu desteklemektedir. Çeşitli teoriler ve vazospazma neden olan spazmojenler üzerinde çalışmalar yapılmıştır, halen yapılmaktadır ve gelecekte yapılacaktır. Çalışmalar nitrik oksit, endotelin-1, kalsiyum, hemoglobin ve bilirubin yıkım ürünleri üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bu yazının amacı güncel bilgiler ışığında vazospazmın ortaya çıkmasına neden olan ana mekanizmaları gözden geçirmektir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Bilirubin, Endotelin-1, Hemoglobin, Kalsiyum, Nitrik oksit, Vazospazm

ABSTRACT

Subarachnoid hemorrhage (SAH) is a clinical condition in which blood in the cerebral vessels is distributed to the subarachnoid space due to trauma or vascular pathology. The quality of life is reduced in 69% of patients after SAH. Vasospasm and the associated cerebral ischemia are the main causes of post-SAH morbidity. Animal models and human studies on this issue support the notion that this problem is a factor-dependent physiopathological event. Various theories have been developed on spasmogens that cause vasospasm and various studies have been conducted with some still undergoing and some planned for the future. The studies have focused on nitric oxide, endothelin-1, calcium, hemoglobin and bilirubin degradation products. The purpose of this article was to review the main mechanisms that cause vasospasm in the light of current literature.

KEYWORDS: Bilirubin, Calcium, Endothelin-1, Hemoglobin, Nitric oxide, Vasospasm

■ GİRİŞ

Bundan yaklaşık 2400 yıl önce Hipokrat muhtemel rüptüre intrakranial anevrizmaya bağlı ölümü şu cümle ile tanımlamıştır: "Sağlıklı bir insan ani şiddetli başağrısı sonrası yere düşer, konuşamaz hale gelir ve solunumu bozulursa, bu kişi yedi gün sonra ölür" (14). Hipokrattan 2400 yıl sonra bile subaraknoid kanamaya (SAK) bağlı serebral vazospazmın sırları tam olarak çözülememiştir. Spontan SAK'nın yıllık insidansı 100.000'de 6-11 kişidir ve bunların yaklaşık yüzde ellisi ölmektedir (1,2). SAK sonrası

yaşayan hastaların ise %69'unun yaşam kalitesi düşmektedir. Vazospazm ve buna bağlı gecikmiş serebral iskemi, SAK sonrası morbiditenin ana nedenlerinden biridir (1).

İlk kez 1951 yılında Ecker ve Riemenshneider tarafından rüptüre bir anevrizmaya bağlı serebral vazospazmın varlığından bahsedilmiştir (4). Vazospazmın patofizyolojisini anlayabilmek ve buna yönelik tedavi yöntemini belirlemek için birçok çalışma yapılmış ve halen yapılmaktadır. Bizim amacımız bu yazıda güncel literatür eşliğinde vazospazmın etiyolojisi ve genetiğini tartışmaktır.



Yazışma adresi: Mustafa Ömür KASIMCAN

E-posta: kasimcanomur@yahoo.com

■ ETİYOLOJİ

SAK'a ikincil gelişen beyin hasarı erken ve geç olmak üzere ikiye ayrılabilir. Erken beyin hasarı; vazospazm gelişmeden önce SAK sonrası ilk 72 saati kapsamaktadır. Yüksek arterial basınçla rüptüre anevrizmadan kan subaraknoid mesafeye boşalır. Kanamanın durması için kafa içi basıncı aniden yükselir ve bu durum serebral perfüzyonun kısa süre için durmasına neden olur. Bunun yanında beyin omurilik sıvısı (BOS) dolaşım yollarının kanla dolması da kafa içi basıncın artmasında etkili olur. Hastaların %30'unda hidrosefali gelişir. Erken beyin hasarı ani yükselen ve serebral perfüzyonunu durduran kafa içi basıncın artması sonrası gelişir. Serebral kan akımının azalması fokal ya da genel iskemiye neden olurken beraberinde patofizyolojik değişiklikleri başlatır. Meydana gelen iskemi; hücre yıkım mekanizmalarının çalışmasına, kan beyin bariyerinin bozulmasına, akut enflamatuvar cevaba ve serebral otoregülasyonun bozulmasına, bunun sonucunda da serebral ödeme ve nöronal hücre ölümüne neden olmaktadır (14).

SAK'a ikincil gelişen serebral vazospazm arter duvarının tüm katlarını etkilemektedir. Serebral arterler 3 tabakadan meydana gelmiştir;

- 1) Tunika intima: En ince tabakadır, endotel hücreleri ve internal elastik laminayı içerir.
- 2) Tunika media: Düz kas hücreleri, elastin ve kollajen lifler,
- 3) Tunika adventisya: En dış tabaka, kollajen lifler ve fibroblast içerir.

Serebral arterlerde vücudun diğer yerlerinde olan arterlerden farklı olarak eksternal elastik lamina bulunmamaktadır (5). Cropmton 1964'te yaptığı postmortem çalışmada anevrizmal SAK sonrası serebral arterlerde morfolojik değişiklikleri tanımlamıştır. Daha sonrasında yapılan birçok çalışma ile bu konu detaylandırılmıştır. Bunlar histopatolojik olarak;

- 1) İntima ve medyada ödem-kalınlaşma,
- 2) 4-14 günler arasında intimal proliferasyon ile progresif miyonekroz ve lümen daralma,
- 3) Medya tabakasında fibrozisi içermektedir (5).

Serebral vazospazm ile ilgili yapılan etiyolojik çalışmalar endotelin-1 (ET-1), nitrik oksit (NO), hemoglobin (Hb), bilirübin yıkım ürünleri (BOXes) ve kalsiyumun (Ca^{+2}) düz kas içine akışına yoğunlaşmıştır.

Endotelin-1

Endotelin vasküler endotelden salgınır ve vazokonstrüksiyonda en etkili ET-1'dir. SAK geçirmiş hastalardan izole edilen BOS'da ET-1 seviyesi yüksek bulunmuştur. OxyHb ve iskemi ET-1 sentezini artırır (Şekil 1)(5,17)

Nitrik Oksit

Serebral arterlerin düz kas hücreleri için kuvvetli bir vazodilatördür. L-arginin'den (NO üretimi için substrat *in vivo*) nitrik oksit sentaz vasıtasıyla NO üretilir. Nöronal (nNOS) ve endotelial (eNOS) iki tipi mevcuttur (12). Asimetrik dimetil L-Arginin

(ADMA) eNOS'un kompetitif inhibitörüdür. Yapılan çalışmalarda SAK olan hastaların BOS'da belirgin artış gösterdiği ve bunun vazospazmın şiddeti ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (8,9). NO aynı zamanda endotelin-1 salınımı baskılamaktadır (Şekil 2). NO donörlerinin serebral vazospazmı azalttıkları deneysel olarak gösterilmiştir (10).

Hemoglobin Metabolizması ve BOXes

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki Hb ortamda güçlü bir vazoaaktif bileşiktir, mevcut NO miktarının belirgin derecede azalmasına neden olmakta, bu da vazospazma neden olmaktadır (7,11). Alyuvarların yıkımına bağlı içerisinde bulunan oksihemoglobin (OxyHb) BOS'a geçer. Potasyum (K^+) kanallarını baskılayan OxyHb vazokonstrüksiyona neden olur (6). Hemoglobinin yıkımı ile ortaya çıkan Hem; vasküler hücrelerde ve nöronlarda hemoksijenaz 2 (HO2) ve makrofajlarda bulunan hemoksijenaz 1(HO1) ile biliverdine metabolize olur ve bu sırada ortama ferritin salgınır. Serbest demir ve H_2O_2 reaksiyona girdiğinde hem, biliverdin ve bilirübini okside eder. Buna bağlı olarak vazospazm artar (7).

Kalsiyum

Damar düz kas hücresinde yüksek voltajlı kalsiyum (Ca^{+2}) kanalları ve K^+ kanalları mevcuttur. Hiperpolarizasyon evresinde K^+ kanalları açılır ve hücre dışına K^+ çıkışı olur ve bu evrede Ca^{+2} kanalları kapalıdır. Depolarizasyon safhasında ise K^+ kanalları çalışmaz ve hücre içine Ca^{+2} girişi olur ve damar duvarı kasılır. Yüksek konsantrasyonda düz kas hücresinin içinde Ca^{+2} birikimi özellikle küçük çaplı damarlarda uzamış ve anormal vazokonstrüksiyona neden olur (5). OxyHb; K^+ kanallarını baskılar, membran depolarizasyonu artar ve Ca^{+2} kanalları açılır. Düz kas hücreleri içine Ca^{+2} akışı olur (6). Düz kas hücre yüzeyinde 10 farklı tipte Ca kanalı tespit edilmiştir. Bunlardan 4 tanesi L tip Ca kanalıdır (LVA VGCC). Köpeklerde yapılan deneysel SAK çalışmalarında 4 ile 21.gün arasında yüksek voltajlı Ca kanalı sayısı belirgin azalırken LVA VGCC sayısı artmaktadır (13). OxyHb'in, LVA VGCC üzerine daha baskın etkisi mevcuttur. Bu sebeple L tip Ca kanal antagonisti olan nimodipin ve nikardipin bu kanalların aktivitesini azaltır (Şekil 2).

Kortikal Yayılan Depolarizasyon

Dreier ve ark. deneysel çalışmalarında SAK sonrası meydana gelen BOS'a benzer sıvıyı subaraknoid mesafeye verdiler. Bu korteks üzerinde yayılan depolarizasyon dalgalarına neden oldu. Bunun sonucunda mikrovasküler spazm ve mikrotrombüslerin yayılımı tetiklendi ve yaygın kortikal nekroz meydana geldi (3). Birçok hastada, yayılan depolarizasyon kümeleri nörolojik bozulmanın başlangıcında ortaya çıkmış ve bazılarında baskılanmış elektrokortikografik etkinliğin uzamış periyotlarında iskeminin radyografik bulguları izlenmiştir. Dreier ve ark. SAK sonrası gelişmiş nörolojik defisit ile ilgili "çift vuruş teorisini" ilgili olarak eritrositlerin parçalanma ürünleri dört önemli sinerjik patolojik etkiye sahiptir;

- (1) Proksimal serebral arterler ve
- (2) Mikrodolaşım'da kronik vazospazma sebep olurlar.
- (3) Baseline hücre dışı K^+ konsantrasyonu ve ET-1'in artışı ile NO'nun azalması; enerji tükenmesi/kronik vazospazm yoluyla yayılan depolarizasyonu arttırır.

(4) Kortekste yayılan depolarizasyon ile serebral kan akımı arasında eşleşmeyi dolaylı olarak kronik vazospazm/enerji tükenmesi ve direkt etkilerle ($K^+ \uparrow, NO \downarrow$) tersine çevirirler.

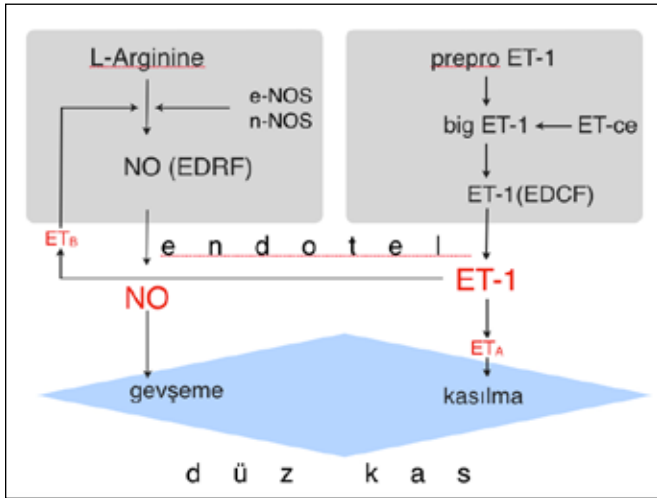
Yayılan depolarizasyon, mikrodilatasyon ve yaygın hiperemi yerine, şiddetli akut mikroarterial spazmı ve yayılma iskemisini indükler. Bu işleme "ters bağlama" denir (14).

Pluta Teorisi

Pluta, 3 fazla tanımladığı bu teoride OxyHb'in ortamdaki NO baskıladığını ve advestisyada nNOS salınımı yapan sinir uçlarını hasarladığını belirtmiştir.

Faz I ortamdaki NO'nun tükenmesi ve yeni NO üretiminin bozulması vazospazma neden olur (8).

Faz II'de Hem yıkım ürünü olan bilirüdin ve bilirübünün oksitlenmesi sonucu ortaya bilirübin yıkım ürünleri (BOXes) çıkar. BOXes, ADMA seviyesini arttırır. Buna bağlı olarak eNOS inhibe olur ve bu durum vazospazma sebep olur (14,15).



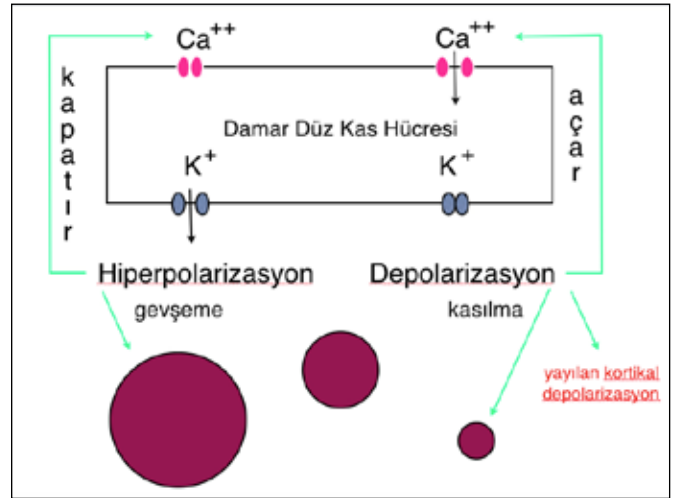
Şekil 1: Damar düz kası üzerine NO ve ET-1 etkisi.

Faz III'de ise vasküler çözülme olur. BOXes ortamdan temizlenmeye başlar, dokuda NO seviyesi artar ve vazodilatasyon meydana gelir (Şekil 3-5).

Pyne-Geithman ve ark. 2005 yılında yaptıkları çalışmada BOS'da BOXes konsantrasyonu tespit edildiğini ve SAK sonrası vazospazmın BOXes yoğunluğu ile korele olduğunu ortaya koymuşlardır (15).

GENETİK

eNOS T-786C tek nükleotid polimorfizmi azalmış eNOS transkripsiyonu ile ilişkilidir ve SAK sonrası vazospazma giren hastalarda daha yaygın tespit edilmektedir (5). Haptogloblin (Hp) geni hemoglobin bağlayan proteini kodlar ve bu serbest hemoglobini bağlar. Bu sayede hemoglobinin NO üzerine olan zararlı etkisini nötralize eder. Hp 2 aleli radyografik vazospazm ve geçikmiş iskemik hasar ile ilişkili bulunmuştur (16). Apolipoprotein E VLDL nin 299 aminoasitle ana komponentidir. Lipid metabolizması ve taşınmasında yer alır. Üç ana formu mevcuttur (ApoE2, ApoE3 ve ApoE4). Bazı çalışmalarda Apo



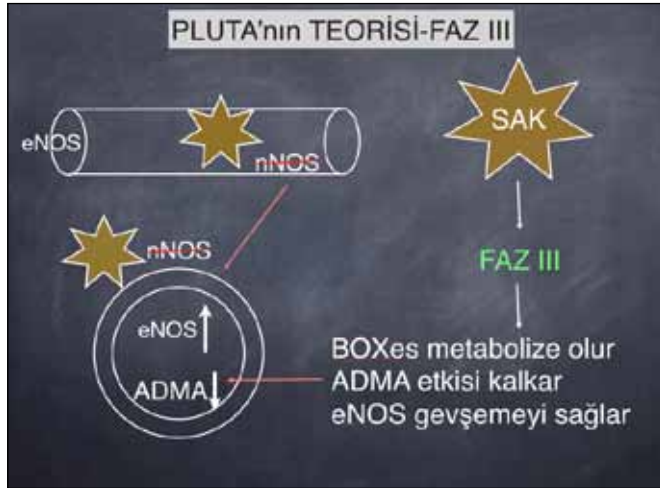
Şekil 2: Damar düz kas hücresinde kalsiyum metabolizması.



Şekil 3: Pluta Teorisi/Faz I.



Şekil 4: Pluta Teorisi/Faz II.



Şekil 5: Pluta Teorisi/ Faz III.

E4 alelinin vazospazmı ve SAK sonrası morbidite ile ilişkili olduğu gözlemlense de gecikmiş iskemik hasarla ilişkisi net olarak açıklanamamıştır (16).

■ SONUÇ

Serebral damar düz kası üzerine etkili olan endotelin-1, NO dengesi ve salınımı, SAK sonrası ortaya çıkan hemoglobin, OxyHb, BOXes ve ADMA tarafından çeşitli mekanizmalarla bozulmaktadır. Ayrıca erken beyin hasarı ve serebral perfüzyonun düşmesi de vazospazm gelişmesinde önemli rol oynar. Hem güncel tedavide hem de laboratuvarında SAK sonrası serebral perfüzyonun artırılması suretiyle geç iskemik defisit önlenmesi önemli bir tedavi ayağıdır. Bu durum fizyopatolojiyi anlamak açısından da değerli bilgiler vermiştir. Gelecekteki tedavi araştırmaları; Hem son yıkım ürünleri olan BOXes'ların ortamdan uzaklaştırılması ya da reseptör antagonistlerinin denenmesi üzerine olacaktır.

■ KAYNAKLAR

1. Budohoski KP, Guilfoyle M, Helmy A, Huuskonen T, Czosnyka M, Kirillov R, Menon DK, Pickard JD, Kirkpatrick PJ: The pathophysiology and treatment of delayed cerebral ischaemia following subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85(12):1343-1353, 2014
2. Burnett MG, Danish SF, McKann II GM, Le Roux PD: Pathology and pathophysiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In: Le Roux PD, Winn HR, Newell DW (eds). *Management of Cerebral Aneurysms*. Philadelphia, PA: Elsevier, 2004:127-137
3. Dreier J, Ebert N, Priller J, Megow D, Lindauer U, Klee R, Reuter U, Imai Y, Einhüpl KM, Victorov I, Dirnagl U: Products of hemolysis in the subarachnoid space inducing spreading ischemia in the cortex and focal necrosis in rats: A model for delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage? *J Neurosurg* 93: 658-666, 2000
4. Ecker A, Rienmenschneider PA: Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries, with special reference to saccular arterial aneurysms. *J Neurosurg* 8: 660-667, 1951

5. Hwang DY, Huttner AJ: The pathophysiology and pathology of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. In: Bulsara KR, Gilmore EJ (eds), *Contemporary Understanding and Management Of Cerebral Vasospasm (A Practical Guide)*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2015:16-22
6. Ishiguro M, Murakami K, Link T, Zvarova K, Tranmer BI, Morielli AD, Wellman GC: Acute and chronic effects of oxyhemoglobin on voltage-dependent ion channels in cerebral arteries. *Acta Neurochir Suppl* 104: 99-102, 2008
7. Janjua N, Mayer SA: Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Curr Opin Crit Care* 9: 113-119, 2003
8. Jung CS, Luliano BA, Harvey-White J, Espey MG, Oldfield EH, Pluta RM: Association between cerebrospinal fluid levels of asymmetric dimethyl-L-arginine, an endogenous inhibitor of endothelial nitric oxide synthase, and cerebral vasospasm in a primate model of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 101(5): 836-842, 2004
9. Jung CS, Oldfield EH, Harvey-White J, Espey MG, Zimmermann M, Seifert V, Pluta RM: Association of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase with cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 107(5): 945-950, 2007
10. Kiriş T, Karasu A, Yavuz C, Erdem T, Unal F, Hepgül K, Baloğlu H: Reversal of cerebral vasospasm by the nitric oxide donor SNAP in an experimental model of subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 141(12):1323-1328; discussion 1328-1329, 1999
11. Macdonald RL, Weir BK: A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm. *Stroke* 22(8): 971-982, 1991
12. Marin J, Rodriguez-Martinez MA: Role of vascular nitric oxide in physiological and pathological conditions. *Pharmacol Ther* 75: 111-134, 1997
13. Nikitina E, Kawashima A, Takahashi M, Zhang ZD, Shang X, Ai J, Macdonald RL: Alteration voltage-dependent calcium channels in dog basilar artery after subarachnoid hemorrhage. Laboratory investigation. *J Neurosurg* 113(4): 870-880, 2010
14. Pluta RM, Hansen-Schwartz J, Dreier J, Vajkoczy P, Macdonald RL, Nishizawa S, Kasuya H, Wellman G, Keller E, Zauner A, Dorsch N, Clark J, Ono S, Kiriş T, Leroux P, Zhang JH: Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: Time for a new world of thought. *Neurol Res* 31(2):151-158, 2009
15. Pyne-Geithman GJ, Morgan CJ, Wagner K, Dulaney EM, Carrozzella J, Kanter DS, Zuccarello M, Clark JF: Bilirubin production and oxidation in CSF of patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 25(8): 1070-1077, 2005
16. Rosalind Lai PM, Du R: Role of genetic polymorphisms in predicting delayed cerebral ischemia and radiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis. *World Neurosurg* 84(4):933-41.e2, 2015
17. Suhardja A: Mechanisms of disease: Roles of nitric oxide and endothelin-1 in delayed cerebral vasospasm produced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 1:110-116, 2004