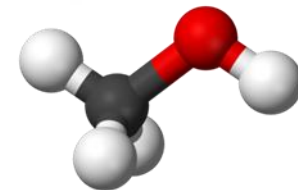




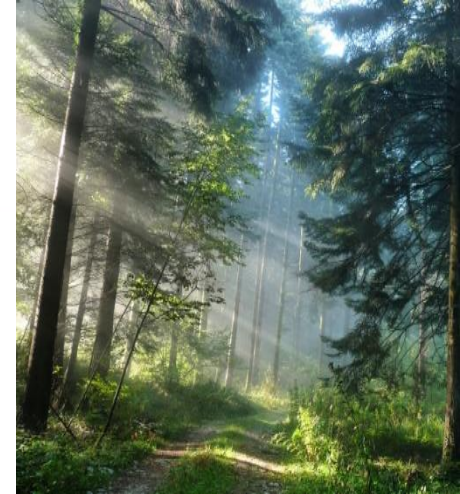
Ministerstvo zdravotnictví reaguje na aktuální vývoj v kauze metanol
v předvánočním čase



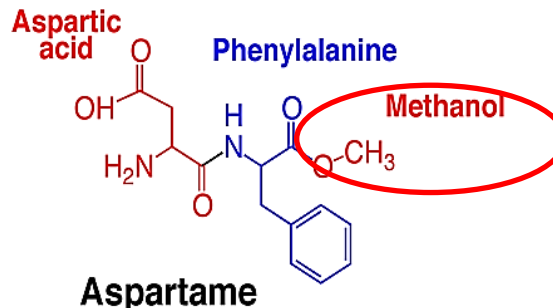
Výzvy hromadných otrav methanolem: diagnóza, léčba a dlouhodobé zdravotní následky

Klinika pracovního lékařství
1 LF UK a VFN v Praze

Methanol ve vnějším prostředí



- **Světová průmyslová výroba 110 000 000 tun (2015):** biopaliva, rozpouštědla, chemická syntéza, spotřebitelská chemie
- **Celkový obsah v atmosféře 1 000 000 tun:** emise rostlinami až 100 mg/kg zelené hmoty za hodinu
- **Každodenní zdroje expozice:**
 - rostlinná strava
 - umělá sladidla v nealkoholických nápojích
 - alkoholické nápoje
 - vzduch v pracovním prostředí

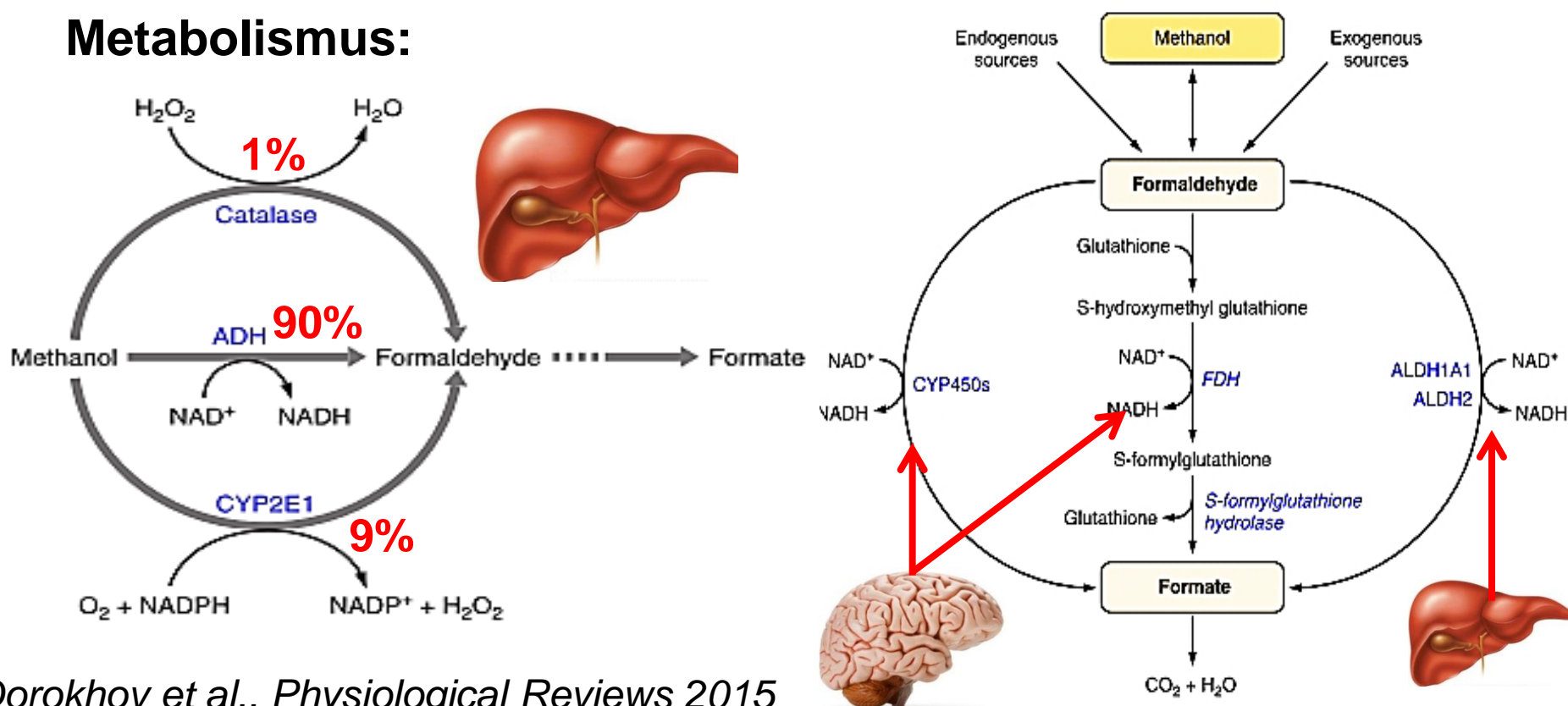


Pracovní expozice methanolu a formaldehydu v ČR (počet zaměstnanců v roce 2016)

- **Methanol – 1756 osob**
 1. Pardubický kraj
 2. Plzeňský kraj
 3. Středočeský kraj
 - **Formaldehyd – 2681 osob**
 1. Olomoucký kraj
 2. Plzeňský kraj
 3. Praha
 - **Celkem – 4437 osob**
 - **144 / 100 tisíc zaměstnanců v ČR**
- Přípustný expoziční limit (PEL) 250 mg/m³ po dobu 8 hodin (*Nařízení vlády č. 361/2007 Sb.*)
 - Inhalace ~ 2 g MetOH za směnu
 - Reálně až 3-4 g MetOH za směnu (*Lee et al., 1992*)

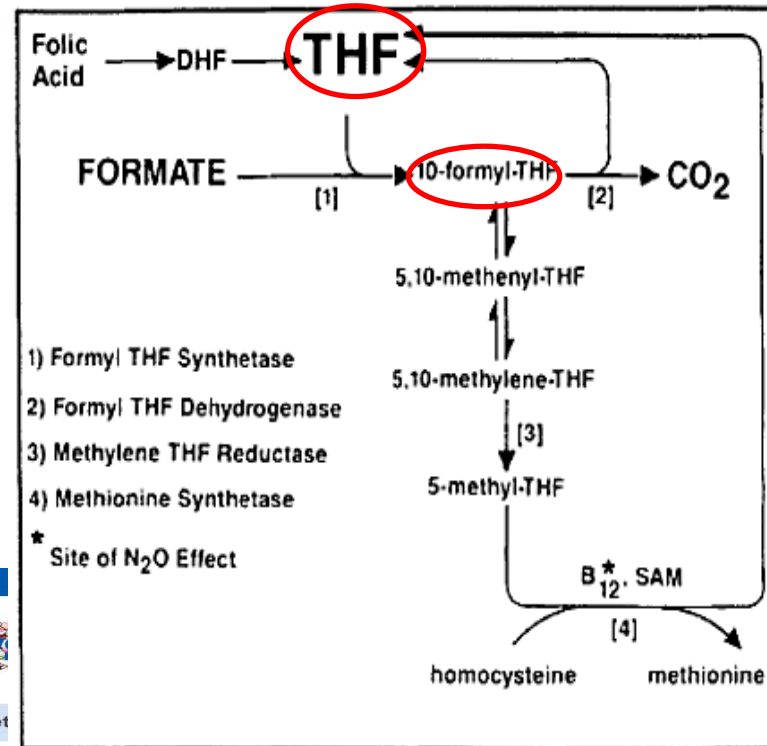
Methanol v lidském organismu

- Exogenní zdroje (potrava, nápoje): ~ 1-2 g denně
- Pracovní prostředí: ~ 2-3 g denně
- **Endogenní zdroje (střevní mikroflóra, demethylace proteinů, nukleových kyselin): 1,5-1,7 mg/kg/hod (~ 2-3 g denně)**
- **Normální koncentrace v krevním séru: 5-15 mg/l**
- **Metabolismus:**

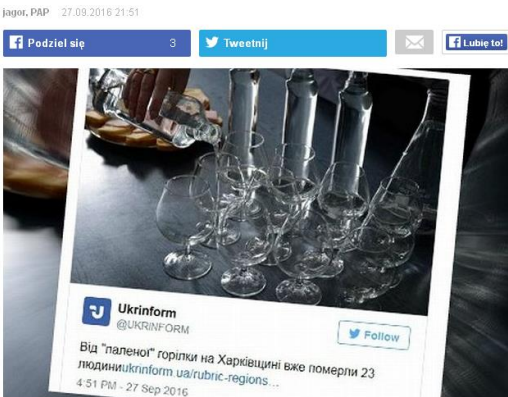


Kdy vzniká problém s methanolem?

- Nízká zásoba tetrahydrofolátu (THF) v organismu primátů
- Nízká aktivita enzymu 10-formyl-THF dehydrogenáza
- Dávka 210 mg/kg methanolu (~15 g) saturuje mechanismus oxidace kyseliny mravenčí: **důsledek (2016)**



Podrobiona wódka sprzedawana w sklepach na kieliszki. Na Ukrainie zmarły już 23 osoby



- Do 23 wzrosła liczba ofiar podrabianego alkoholu na Ukrainie
- Zatrucia odnotowano w obwodzie charkowskim, a teraz i w donieckim
- Podrobioną wódkę sprzedawano w sklepach na kieliszki za ok. 70 gr za 100 g

Home Social Issues Health

Nearly 2,000 people hospitalised for alcohol poisoning



A doctor treats a patient hospitalised for alcohol poisoning. Photo suckhoedoi/song.vn

HA NOI (VNS) - Nearly 2,000 people suffered alcohol poisoning during the first

26 Indonesians die after drinking bootleg alcohol

Jakarta - More than two dozen Indonesians have died after drinking bootleg alcohol in central Java, police said on Monday.

Investigators said a majority of the victims died after purchasing home-made liquor from a couple in Sleman, a town north of Yogyakarta city, local police said.

"Most of the victims were students," Sleman police chief Yulianto, who like many Indonesians goes by one name, told AFP.

The first death occurred last Wednesday, with



Methanolové „epidemie“ ve světě

- První vlna na začátku XX století: USA (*Buller & Wood, 1904*), Německo (*Pincus, 1912*), Rusko, Polsko, Maďarsko (1905-1911)...
- „Katastrofa v Atlantě“, USA (1951): 323 případy
- Světová statistika 2000-2012: >50 incidentů, ~5000 otrávených osob, >2000 úmrtí (*Zhang et al., 2012*)
- Estonsko, 2001: 154 osob, mortalita 44% (*Paasma et al., 2007*)
- Norsko, 2002-2004: 59 osob, mortalita 29% (*Hovda et al., 2005*)
- Česká Republika, 2012/14: 138 osob, mortalita 38%

Clinical Toxicology (2007) 45, 152–157
Copyright © Informa Healthcare
ISSN: 1556-3650 print / 1556-9519 online
DOI: 10.1080/15563650600956329

ARTICLE

Methanol mass poisoning in Estonia: Outbreak in 154 patients

R. PAASMA¹, K.E. HOVDA², A. TIKKERBERI¹, and D. JACOBSEN²

informa
healthcare

Journal of Internal Medicine 2005; 258: 181–190

Methanol outbreak in Norway 2002–2004: epidemiology, clinical features and prognostic signs

K. E. HOVDA¹, O. H. HUNDERI², A.-B. TAFJORD³, O. DUNLOP¹, N. RUDBERG⁴
& D. JACOBSEN¹

Clinical Toxicology (2014), 52, 1013–1024
Copyright © 2014 Informa Healthcare USA, Inc.
ISSN: 1556-3650 print / 1556-9519 online
DOI: 10.3109/15563650.2014.974106

CRITICAL CARE

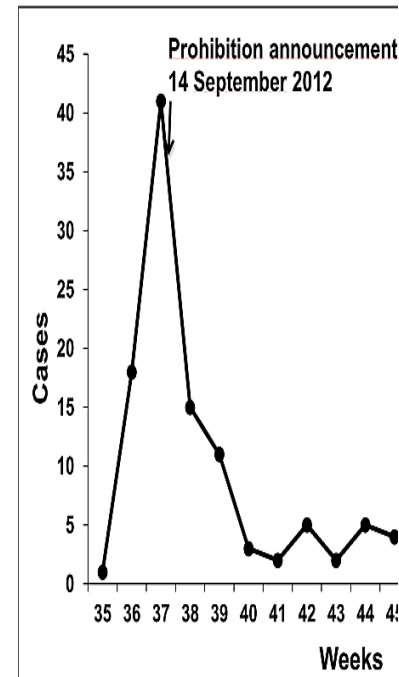
Czech mass methanol outbreak 2012: Epidemiology, challenges and clinical features

SERGEY ZAKHAROV,¹ DANIELA PELCLOVA,¹ PAVEL URBAN,¹ TOMAS NAVRATIL,^{1,2} PAVEL DIBLIK,³ PAVEL KUTHAN,³ JAROSLAV A. HUBACEK,⁴ MICHAL MIOVSKY,⁵ JIRI KLEMPIR,⁶ MANUELA VANECKOVA,⁷ ZDENEK SEIDL,⁷

informa
healthcare

Výzvy hromadných otrav methanolem ve světě*

- Náhlý začátek, personál není dostatečně připraven
- Nespecifické příznaky otravy
- Pozdní kontakt pacienta s lékařem
- Nedostatek přístrojového vybavení pro toxikologickou analýzu
- Nedostatek akutních lůžek, dialyzačních přístrojů, antidot
- Neexistence doporučených postupů přednemocniční a nemocniční léčby
- Nedostatek dat o účinnosti terapeutických metod (ethanol *versus* fomepizol, intermitentní (IHD) *versus* kontinuální (CRRT) dialýza)
- Nedostatek dat o zdravotních následcích otrav



*S. Zakharov et al. Czech mass methanol outbreak 2012:

Epidemiology, challenges and clinical features. **Clinical Toxicol** 2014

Soubor pacientů, metodika sběru dat*

- všichni hospitalizovaní pacienti s potvrzenou otravou v období 3.9.2012 - 31.12.15 (n=108)
- denní monitoring v 30 nemocnicích v 11 krajích
- prospektivní sběr dat (příjmový dotazník)
- propouštěcí zprávy, dialyzační protokoly
- vzorky krevního séra při příjmu a v průběhu léčby (>500 vzorků)
- přímá komunikace s ošetřujícími lékaři, primáři
- oslovení přeživších osob (n=86)

Pacienti s otravou metylalkoholem, Česká republika 2012

Čárový kód s jménem a rodným číslem (k anonymizaci)

Doba přijetí: : Čas pití metylalkoholu (odpočítáno do příjmu)

datum čas

Odhadovaná dávka metylalkoholu:

Muž/žena Věk: roků

Symptomy (prošim označte): **Funkce (při přijetí):** **GCS (při přijetí a za hodinu):**

<input type="checkbox"/> Bolest na hrudníku	TK: ___/___	Reakce zornic: ___
<input type="checkbox"/> Dušnost	P: ___/min	Slovní reakce: ___
<input type="checkbox"/> GIT symptomy, upřesnit: _____	D: ___/min	Motorická odpověď: ___
<input type="checkbox"/> Zrakové poruchy, upřesnit: _____		Celk. skóre: ___
<input type="checkbox"/> Další, upřesnit: _____		

Laboratoř (při přijetí):

S-methanol: mmol/L

S-ethanol: mmol/L

S-formáty: mmol/L

S-kreatinin: μmol/L

S-glukóza: mmol/L

Další: _____

Další: _____

Nález na CT mozku: _____

Předchorobí: _____

nebo před přijetím **Terapie (pokud byla zahájena, prosím vyznačit):**

<input type="checkbox"/> Alkalizace	Interval po přijetí do _____	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Dialýza (CVHD nebo HD?)	Interval po přijetí do _____	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Antidotum (formepizol nebo ethanol?)	Interval po přijetí do _____	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Leukovorin nebo lys. listová?	Interval po přijetí do _____	<input type="text"/>

ASTRUP (při přijetí):

pH:

pCO₂:

HCO₃⁻:

B_D:

Lactate:

Závěr (prošim označte):

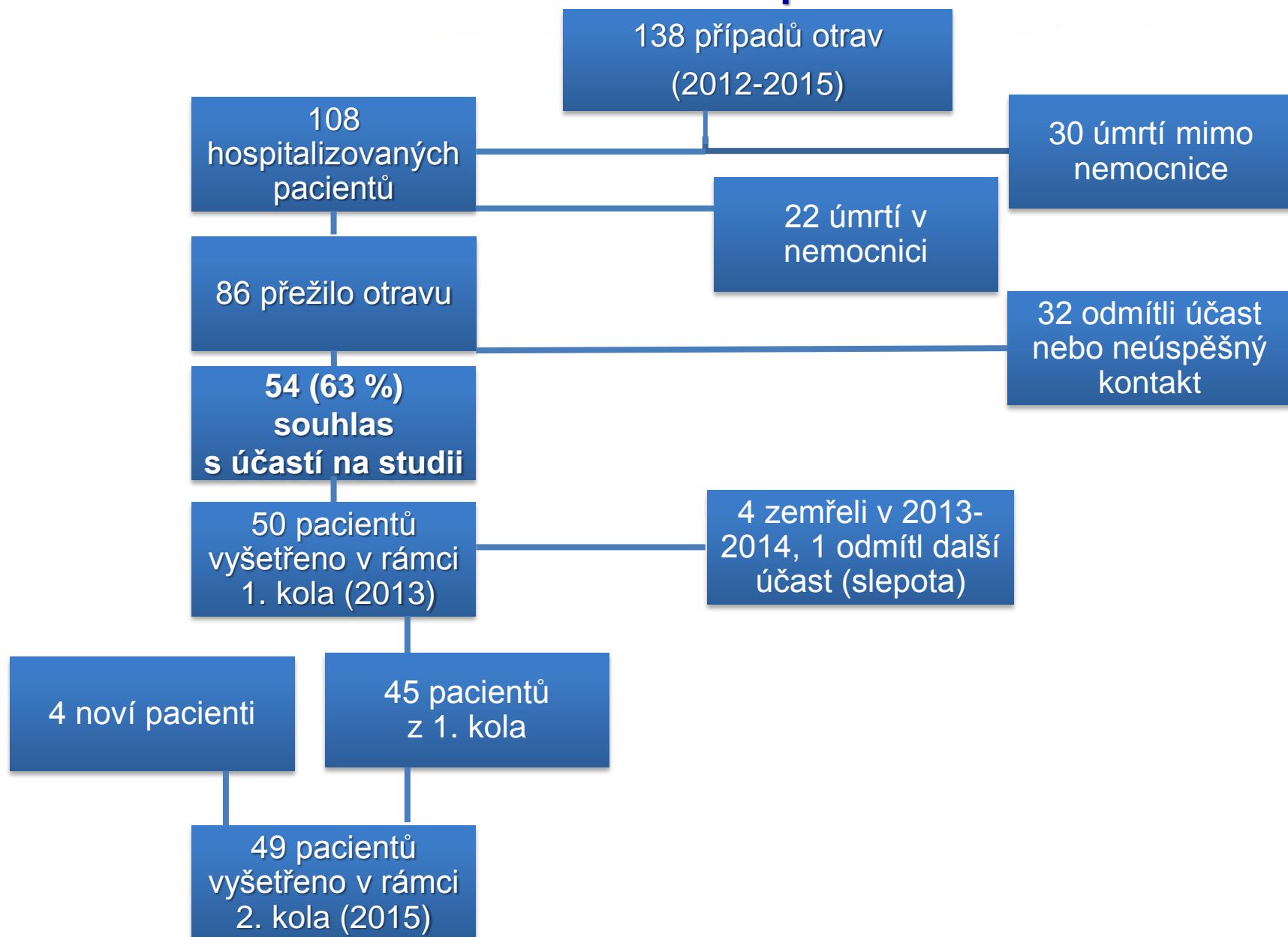
Úzdrava bez následků

Přežít s následky, upřesněte: _____

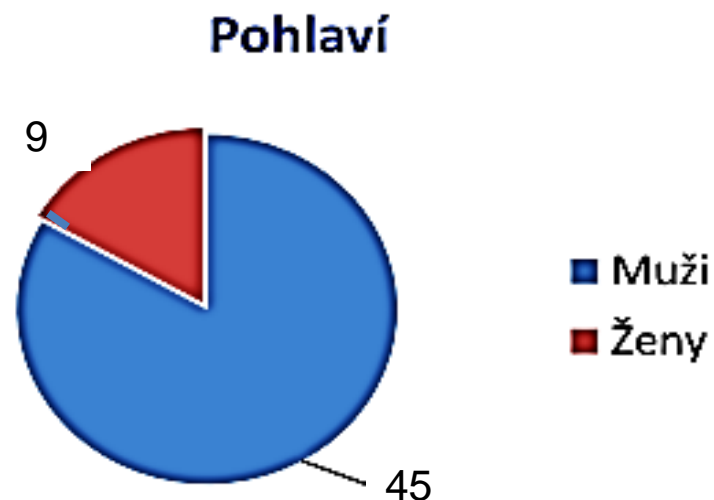
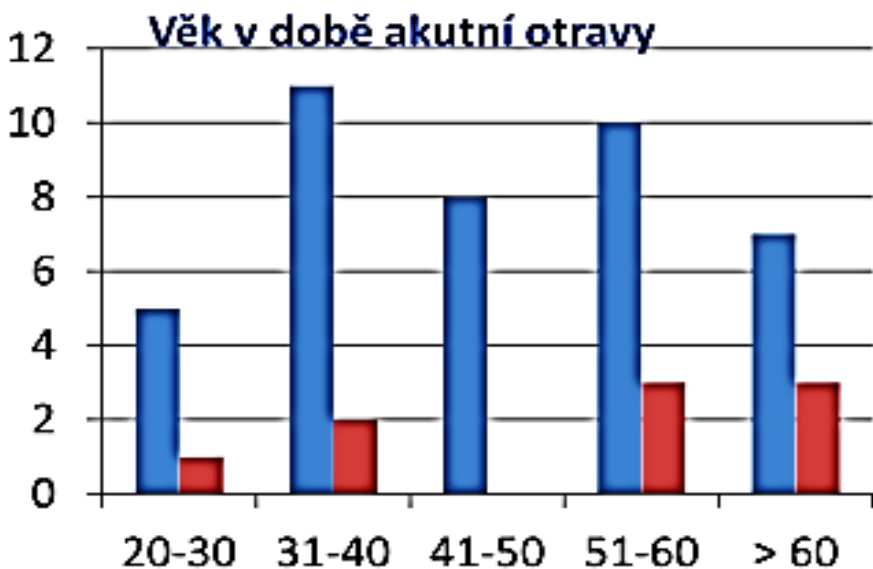
Úmrtí

*S. Zakharov et al. Czech mass methanol outbreak 2012: Epidemiology, challenges and clinical features. **Clinical Toxicology** 2014

Prospektivní studie dlouhodobých následků akutních otrav methanolem 2013 – 2016: soubor pacientů



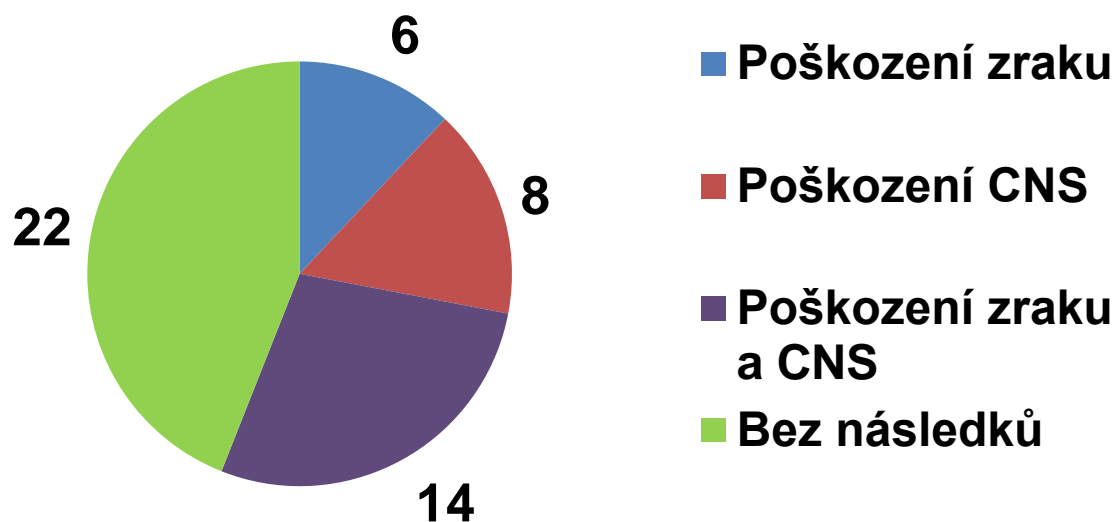
Charakteristika souboru přeživších pacientů



Věk v roce 2016

- medián: 49 let
- rozmezí 25-75 let

Následky otravy (2013)



Výsledky (cíl 1): Přednemocniční první pomoc u osob s podezřením na otravu methanolem*

První pomoc

Dospělí: v případě podezření na otravu methanolem co nejdříve podat 150-200 ml (2 ml/kg tělesné hmoty) 40% destilátu, například vodky nebo koňaku, popřípadě zředěného (300-400 ml 20% etanolu), pokud je pacient při vědomí.

- 42 pacientů dostalo ethanol (první pomoc)
- 58 pacientů nedostalo ethanol
- 90% (38/42) přeživších **bez následků** dostalo ethanol před přijetím do nemocnice
- všichni **zemřelí** měli ethanol v séru pod limitem detekce
- 87% (26/30) přeživších **s následky** mělo při příjmu ethanol v séru pod limitem detekce

TIS

TOXIKOLOGICKÉ INFORMAČNÍ STŘEDISKO

Klinika pracovního lékařství VFN a 1. LF UK, Na Bojišti 1, 120 00 Praha,
tel. 224 91 92 93, 224 915 402
e-mail: tis@vfn.cz

<http://www.tis-cz.cz>

ODBORNÉ DOPORUČENÍ PRO INTOXIKACI
-METANOL (METHANOL, METYLALKOHOL, DŘEVNÝ LÍH, CH₃OH)

TOXICOLOGY/ORIGINAL RESEARCH

Use of Out-of-Hospital Ethanol Administration to Improve Outcome in Mass Methanol Outbreaks

Sergey Zakharov, MD, PhD*; Daniela Pelcova, PhD; Pavel Urban, PhD; Tomas Navratil, PhD; Olga Nurieva, MD; Katerina Kotikova, MD; Pavel Diblík, MD; Ivana Kurcova, MD; Jaromir Belacek, RNDr, PhD; Martin Komarc, MA; Michael Eddleston, MD, PhD; Knut Erik Hovda, MD, PhD

Table 5. Positive serum ethanol concentration on admission to the hospital versus outcomes of acute methanol poisoning in 100 patients.

Characteristic	Group 1: Survived Without Sequelae (n=49)	Group 2: Survived With Sequelae (n=30)	Group 3: Died (n=21)
Positive serum ethanol on admission (n=42)	38 (90.5)	4 (9.5)	0
Negative serum ethanol on admission (n=58)	11 (19.0)	26 (44.8)	21 (36.2)

*S. Zakharov et al. *Annals Emerg Med* 2016

Výsledky (cíl 1): Koncentrace ethanolu v séru při příjmu je prognostickým faktorem pro přežití*

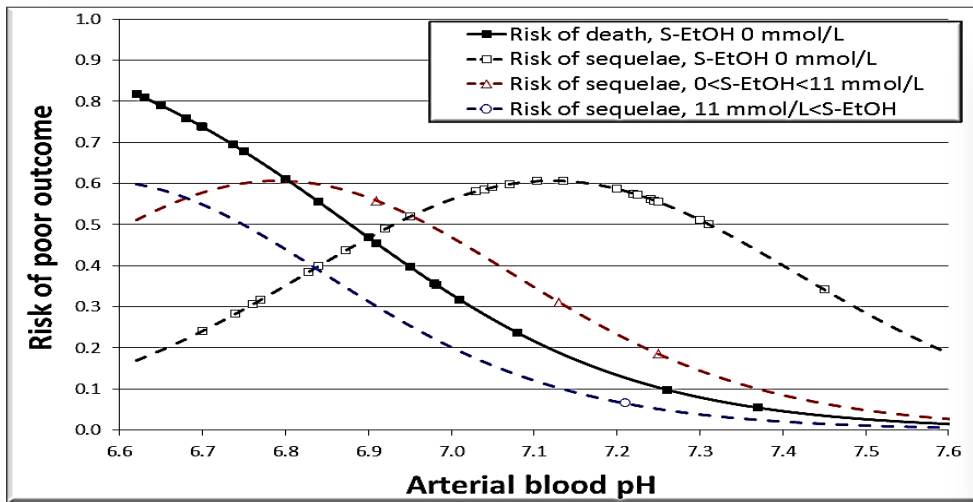
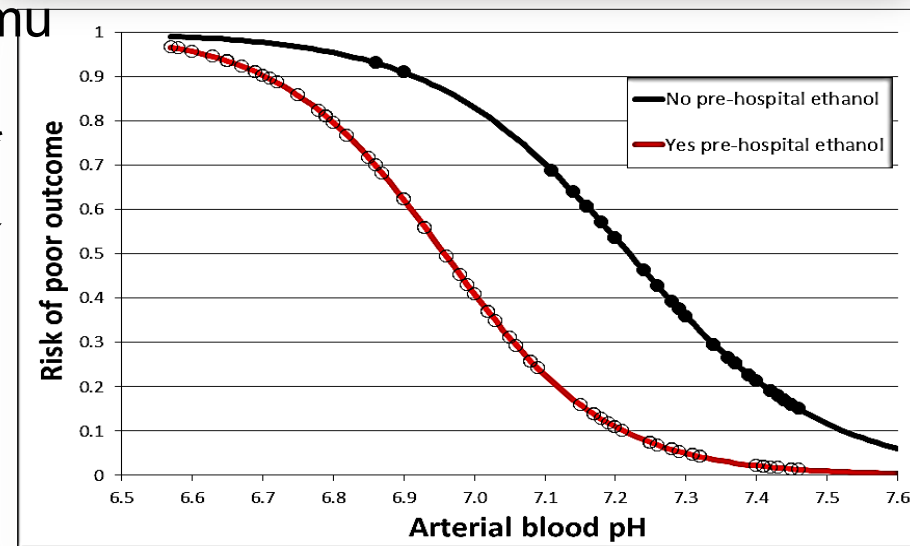


Table 4. The results of the multivariate analysis on the factors associated with mortality.

Independent variable	Threshold	Odds Ratio	95% confidence interval (CI)	p value
pH	≤ 7.0	0.04	0.01–0.16	p < 0.001
S-EthOH (mmol/L)	< 0.9	0.08	0.02–0.37	p < 0.001
S-Formate (mmol/L)	> 12	0.05	0.3–6.9	n.s.
Coma “no” vs. “yes”	–	29.4	10.2–84.6	p < 0.001

S-EthOH, serum ethanol on admission; S-Formate, serum formate on admission. To convert from mmol/L to mg/dL use the following conversion factors: ethanol – 4.608; formate – 4.603.

- Význam hladiny ethanolu v séru při příjmu pro přežití bez poruchy CNS a zraku: **OR 8,10; CI 95% 2,85-23,02; p<0,001****
- Význam první pomoci v přednemocniční péči pro přežití bez poruchy CNS a zraku: **OR 8,73; CI 95% 3,57-21,34; p<0,001****



*S. Zakharov et al. Czech mass methanol outbreak 2012: Epidemiology, challenges and clinical features. *Clin Toxicol* 2014; **S. Zakharov et al. Positive serum ethanol concentration on admission to hospital as the factor predictive of treatment outcome in acute methanol poisoning. *Monatshefte für Chemie* 2016

Výsledky (cíl 2): Význam měření kyseliny mravenčí v diagnostice otrav methanolem

- **Problém:** nedetekovatelný methanol v séru v pozdní fázi otravy (první pacient z Havířova, 3.9.2012, Dg *post mortem*)
- **Methanol pod 500 mg/l:** jde o lehčí otravu?
- **Aniontové a osmolální okno (AG, OG, gaps)?**



Figure 2. Anion gap versus base deficit in 86 patients

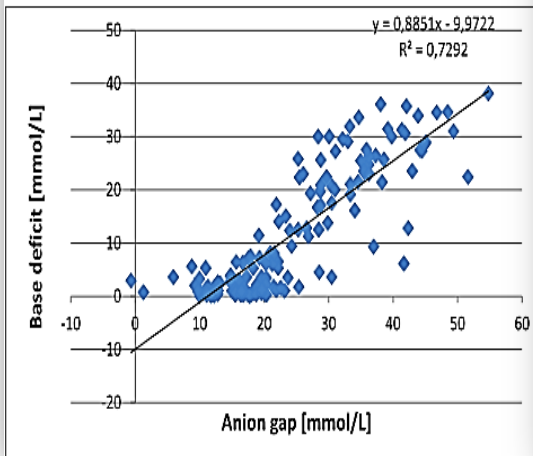


Figure 5. Serum methanol concentration versus osmolal gap upon admission in the patients poisoned with methanol (n=80). Osmolality from serum ethanol subtracted.

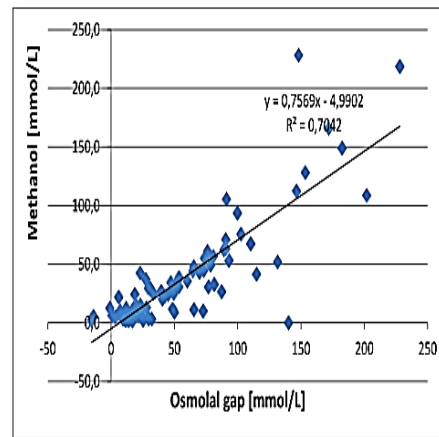


Figure 6. Box-and-whisker plot of the different outcome groups for osmolal gap

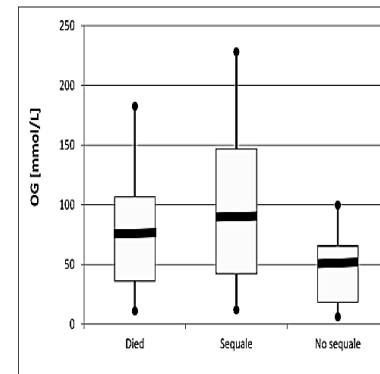
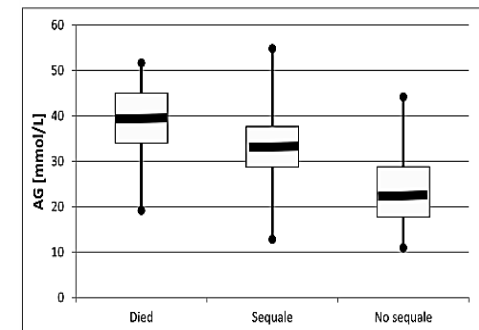


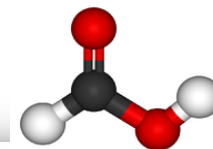
Figure 7. Box-and-whisker plot of the different outcome groups for serum anion gap.



- **Nízká senzitivita OG i AG, nemají prognostický význam***

*S. Zakharov et al. Analysis of serum anion gap and osmolal gap in diagnosis and prognosis of acute methanol poisoning: clinical study in 86 patients. *Monatshefte für Chemie* 2015

Výsledky (cíl 2): Význam měření kyseliny mravenčí v diagnostice otrav methanolem*



- **Specificita: není mravenčan – není otrava**
- **Senzitivita: DRL 20 mg/l, Ki ~ 280 mg/l**
- **Porucha zraku při příjmu: mravenčan v séru - medián 700 mg/l (IQR 640-810)**
- **Trvalé poškození zraku/CNS: mravenčan v séru - medián 880 mg/l (IQR 650-950)**
- **Vysoké hladiny mravenčanu a laktátu současně – prognóza úmrtí >90%**

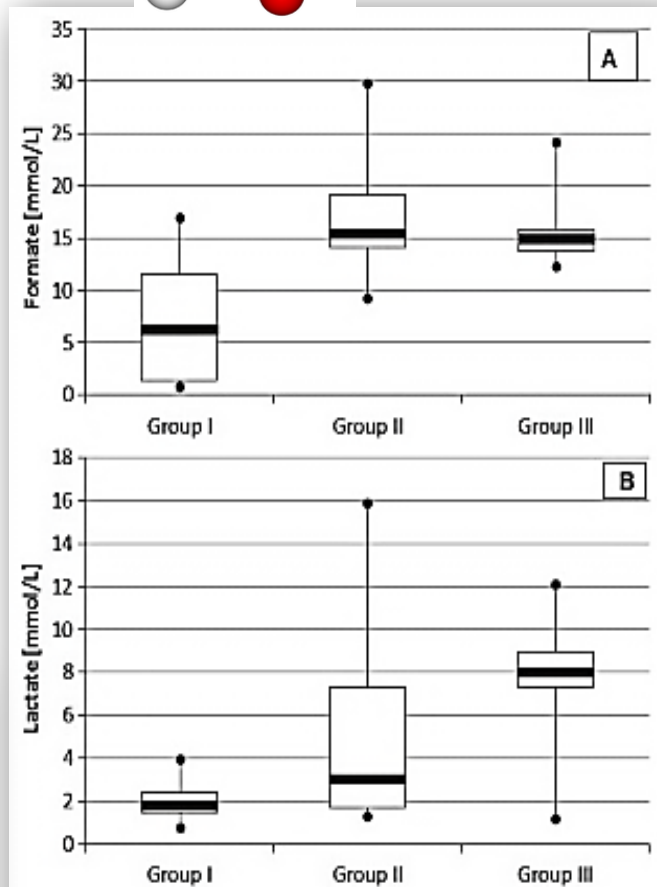


Fig. 1. Box-and-whisker plot of the different groups for A – serum formate concentrations, B – serum lactate concentrations. The box indicates the 25, 50 and 75 percentiles, and the points at the ends of the 'whiskers' are the 2.5% and 97.5% values. Group I: survived without sequelae; Group II: survived with sequelae; and Group III: died.

Multivariate logistic regression (logit) of probability of poor outcome (death or survival with sequelae).

Probability of poor outcome (%)	≤10%	≤50%	≤90%	>90%
S-formate, mmol/L	≤4.5	≤10.8	≤17.4	≥17.5
S-lactate, mmol/L	–	≤1.8	≤6.9	≥7.0
S-NaHCO ₃ , mmol/L	–	≤13	≤2	–
pH	–	≤7.20	≥6.87	<6.87

*S. Zakharov et al. Is the measurement of serum formate concentration useful in the diagnostics of acute methanol poisoning? A prospective study of 38 patients. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, 2015

Výsledky (cíl 3): Intermittentní (IHD) versus kontinuální (CRRT) metody dialýzy v eliminaci kyseliny mravenčí*

- Soubor 24 pacientů, měření eliminačního poločasu ($T_{1/2}$) methanolu a kyseliny mravenčí za hemodialýzy

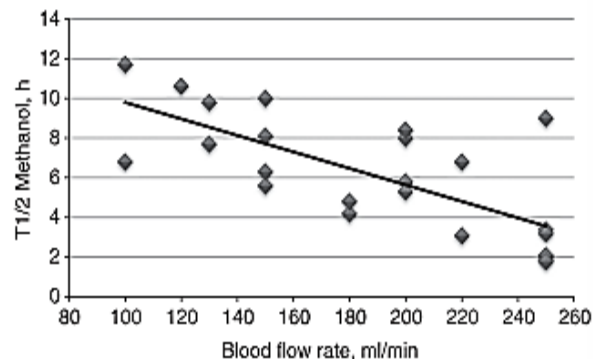


Figure 1 | Elimination half-life of methanol versus blood flow rate ($y = -0.04x + 13.9$, $R^2 = 0.52$).

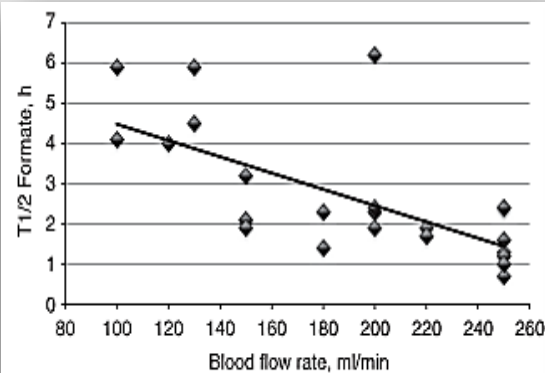
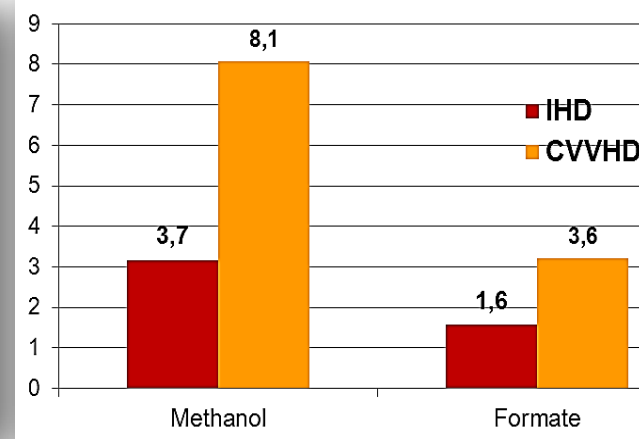


Figure 2 | Elimination half-life of formate versus blood flow rate ($y = -0.02x + 6.5$, $R^2 = 0.44$).



- Intermittentní dialýza je metodou volby z hlediska rychlosti eliminace methanolu a kyseliny mravenčí*
- Minimální doporučená doba pro IHD 8 hodin, pro CRRT 18 hodin*
- Ref. v Doporučení EXTRIP expertní skupiny (*Crit Care Med* 2015):

Intermittent Hemodialysis Is the Modality of Choice in Methanol Poisoning (Grade 1D): Continuous Modalities Are Acceptable Alternatives If Intermittent Hemodialysis Is Not Available (Grade 1D)

*S. Zakharov et al. Intermittent hemodialysis is superior to continuous veno-venous hemodialysis/hemodiafiltration to eliminate methanol and formate during treatment for methanol poisoning.

Kidney International, 2014

Výsledky (cíl 3): Intermittentní (IHD) versus kontinuální (CRRT) metody dialýzy v korekci acidemie

- Soubor 31 pacientů: Porovnání rychlosti korekce arteriálního pH a koncentrace bikarbonátu oběma metodami
- $T_{\text{IHD/HCO}_3^-} < T_{\text{CRRT/HCO}_3^-}$ o 60% díky vyšším průtokům krve a dialyzátu

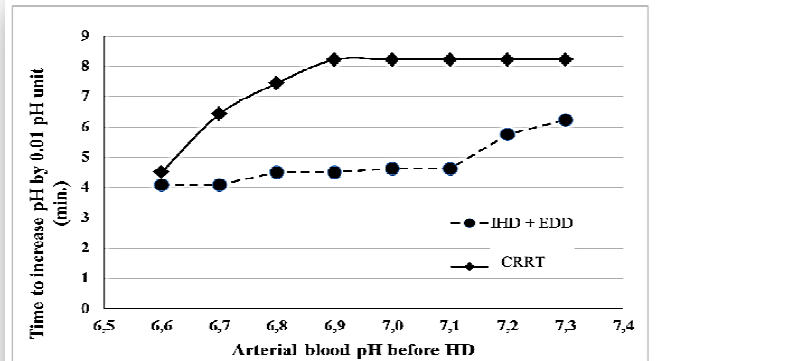


Figure 1 | Time to increase arterial blood pH by 0.01 pH unit depending on arterial blood pH before the start of extracorporeal treatment. IHD – intermittent hemodialysis, EDD – extended daily hemodialysis, CRRT – continuous renal replacement therapy.

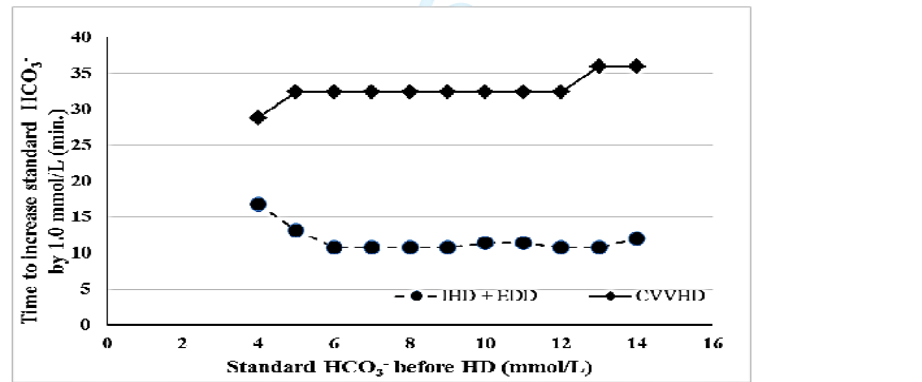


Figure 2 | Time to increase standard HCO₃⁻ by 1.0 mmol/L depending on standard HCO₃⁻ before the start of extracorporeal treatment. IHD – intermittent hemodialysis, EDD – extended daily hemodialysis, CRRT – continuous renal replacement therapy.

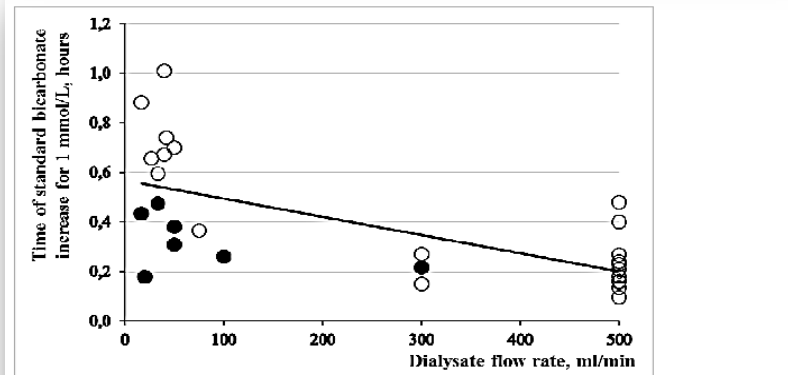


Figure 3 | The average rate of standard HCO₃⁻ correction for 1 mmol/L versus dialysate flow rate ($r=0.677$; $p<0.001$, $n=31$). The full black points indicate the patients administered more than 500 mmol of NaHCO₃. Dialysate flow rate includes effluent flow rate in the cases of hemofiltration and hemodiafiltration.

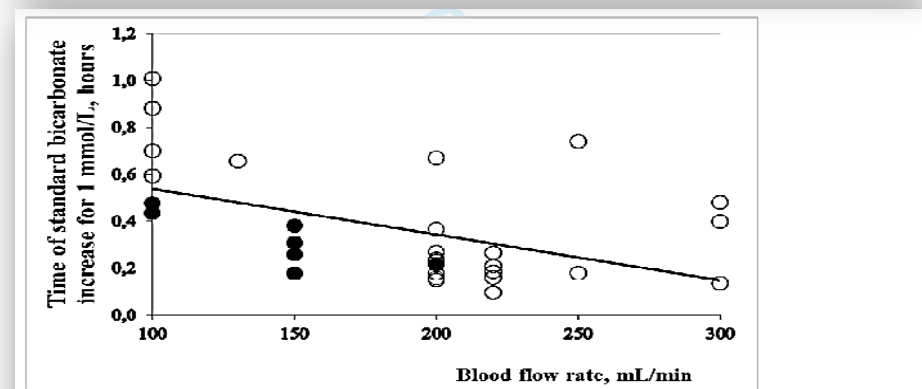
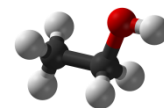
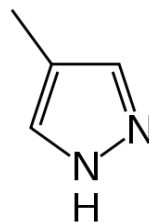


Figure 4 | The average rate of standard HCO₃⁻ correction for 1 mmol/L versus blood flow rate ($r=0.485$; $p=0.006$, $n=31$). The full black circles indicate the patients administered more than 500 mmol of NaHCO₃.

* S. Zakharov et al. Efficiency of acidemia correction on intermittent versus continuous hemodialysis in acute methanol poisoning. *Clinical Toxicology* 2016

Výsledky (cíl 4): Účinnost antidot pro léčbu otravy methanolem – fomepizol *versus* ethanol

- Fomepizol (4-methylpyrazol) je zařazen do seznamu WHO „18th Model List of Essential Medicines 2014“
- Zůstane léčba ethanolem *lege artis*?

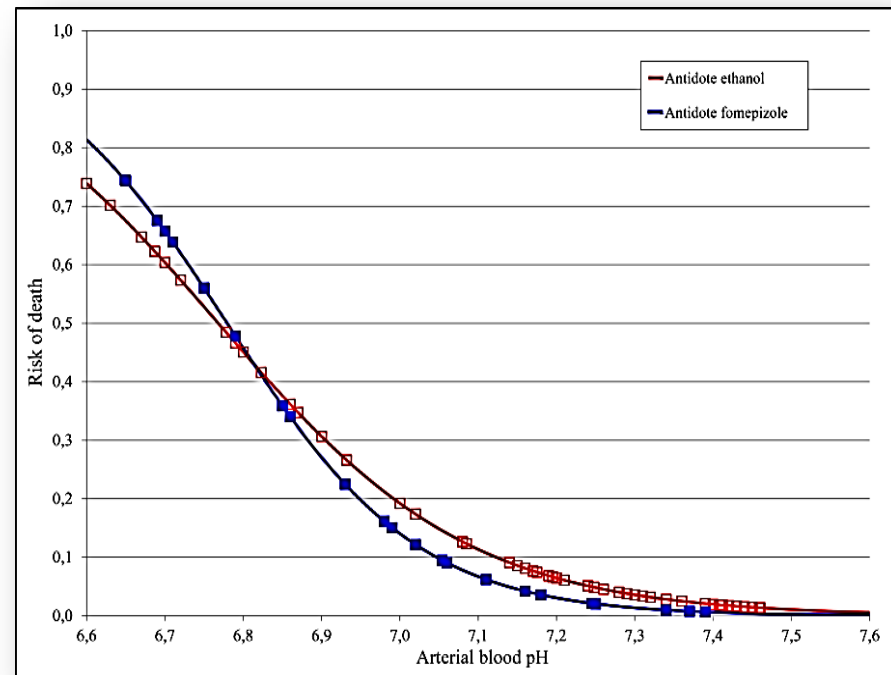


Přednosti fomepizolu:

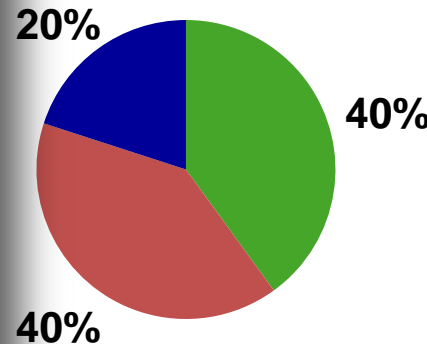
- „Střízlivý pacient“, není deprese CNS
- Snadnější dávkování, není třeba monitorovat hladinu v krvi
- Jednoduchá farmakokinetika, méně nežádoucích účinků
- *New England Journal of Medicine* má rád fomepizol (IF = 20 x)
- **Původní cíl naší studie:** demonstrace větší klinické účinnosti fomepizolu v léčbě otrav methanolem a publikace výsledků v *NEJM*

Výsledky (cíl 4): Účinnost antidot pro léčbu otravy methanolem – fomepizol versus ethanol*

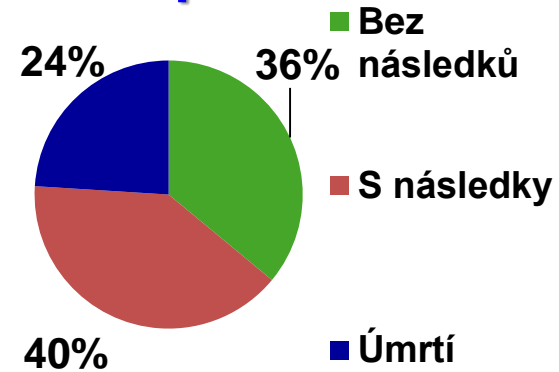
- Soubor 100 pacientů (25 - fomepizol, 68 - ethanol, 7 - bez antidot)
- *Quasi*-case-control studie: 25-fomepizol versus 25-ethanol (párování dle 27 parametrů)
- **Odds ratio pro přežití** (fomepizol versus ethanol): 2,5 (0,5-12,5 CI95%), $p=0,71$ (po adjustaci na závažnost otravy)
- **Stejná klinická účinnost ethanolu a fomepizolu***



Ethanol



Fomepizol



*S. Zakharov et al. Fomepizole versus ethanol in the treatment of acute methanol poisoning: Comparison of clinical effectiveness in a mass poisoning outbreak. *Clinical Toxicology* 2015

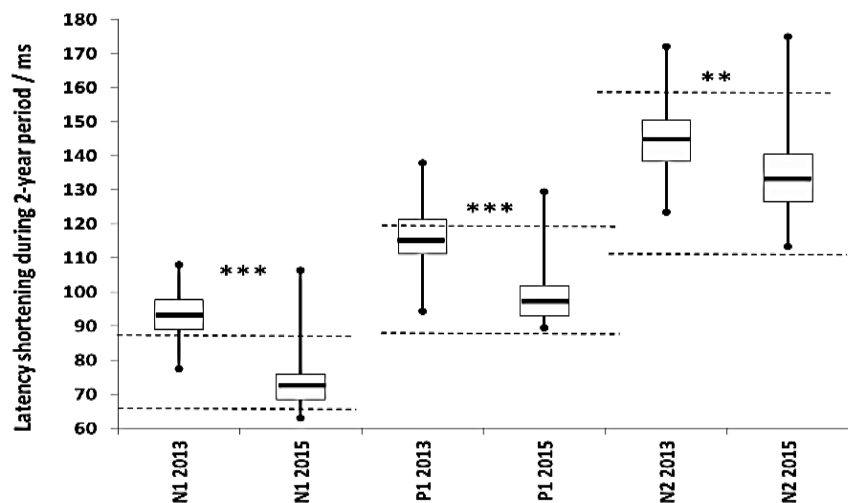
Výsledky (cíl 5): Dlouhodobé následky otrav methanolem – poškození zraku*



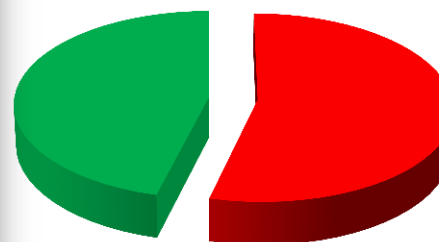
Demyelinizace zrakového nervu:

Měření evokovaných zrakových potenciálů (VEP);
prodloužení latence vlny P100 >117 ms

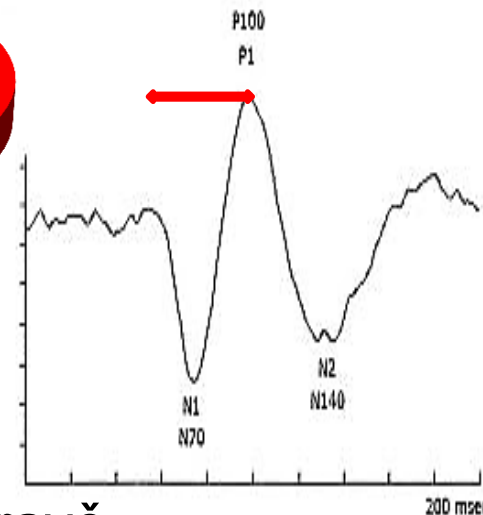
- rok 2013: 27/50 (54 %) - abnormální nález P100
- rok 2015: zkrácení latence pro pravé / levé oko o $17,0 \pm 1,3$ / $15,1 \pm 3,1$ ms ($p < 0,001$)



Latence P100 (n=50)



- P100 abnormální
- P100 normální



- **Důkaz remyelinizace** v průběhu 2 let po akutní otravě

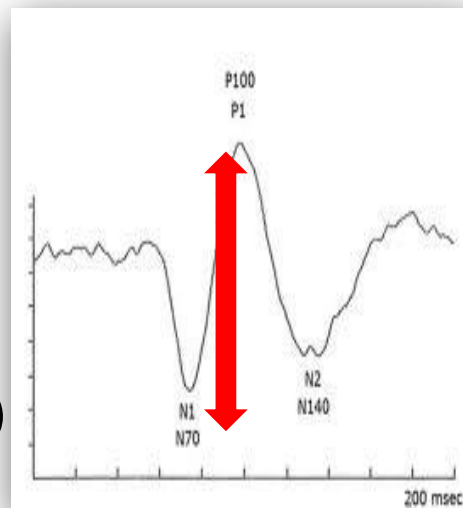
*S. Zakharov et al. Long-term visual damage after acute methanol poisonings: Longitudinal cross-sectional study in 50 patients. **Clinical Toxicology** 2015

Výsledky (cíl 5): Dlouhodobé následky otrav methanolem – poškození zraku*

Neuronální degenerace

Evokované zrkové potenciály

- pokles amplitudy vlny N1P1 $< 2,6 \mu\text{V}$ nebo
- úplná absence evokovaného komplexu
- abnormální nález v roce 2013: **13/50 (26 %)** pacientů



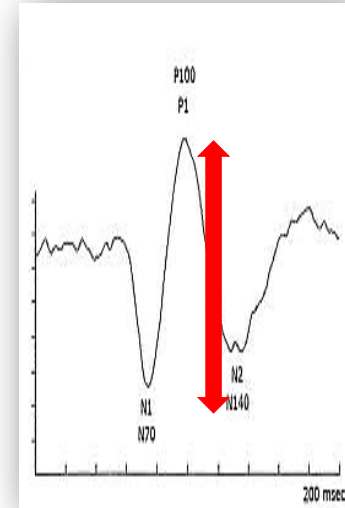
Optická koherenční tomografie sítnice (OCT RNFL)

- pokles tloušťky vrstvy nervových vláken sítnice pod 1. percentil
- abnormální nález v roce 2013: pravé oko 12 (24 %) / levé oko 14 (28 %)

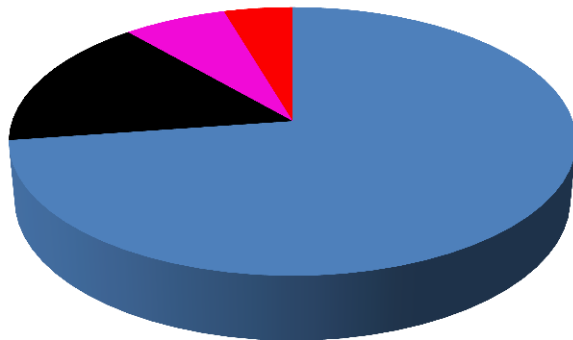
*S. Zakharov et al. Long-term visual damage after acute methanol poisonings: Longitudinal cross-sectional study in 50 patients. **Clin Toxicol** 2015; *S. Zakharov et al. Factors predicting optic nerve axonal degeneration after methanol-induced acute optic neuropathy. **Monatsh Chem** 2016

Výsledky (cíl 5): Dynamika změn amplitudy zrakového evokovaného komplexu za 2 roky

- **Změny amplitudy vlny N1P1 (dex n=44 / sin n=45)**
 - normální amplituda zůstala normální: 72 % / 69 %
 - abnormální amplituda zůstala beze změn: 16 % / 15 %
 - **abnormální amplituda se stala neměřitelnou: 7 % / 7 %**
 - **normální amplituda se stala abnormální: 5 % / 9 %**
- Rizikové pásmo normální amplitudy VEP: **3,6-5,6 μ V**

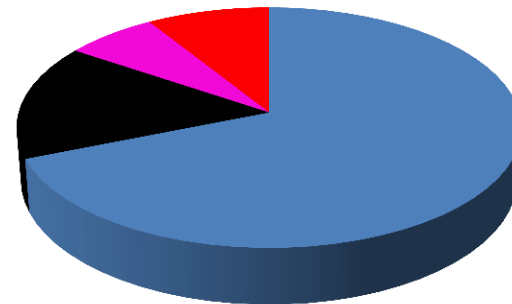


Pravé oko



- Norma beze změn
- Abnormální beze změn
- Abnormální zhoršení
- Normální zhoršení

Levé oko



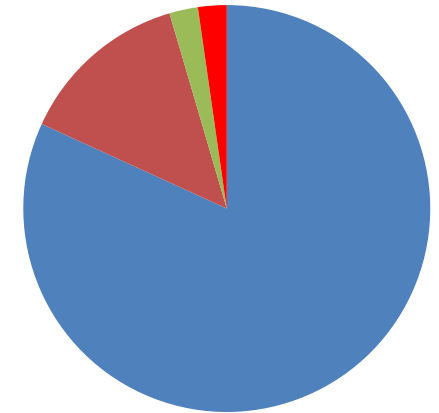
- Norma beze změn
- Abnormální beze změn
- Abnormální zhoršení
- Normální zhoršení

Výsledky (cíl 5): Co se stalo s tloušťkou vrstvy nervových vláken sítnice (RNFL) za 2 roky?

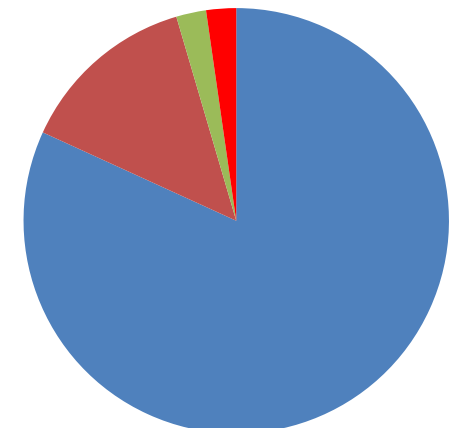
Dynamika nálezu (dex n=44 / sin n=45):

- Bez signifikantních změn:
82 % / 80 %
- **Signifikantní pokles tloušťky:**
18 % / 20 %:
 - Abnormální nálezn 2013: dex 6/12 sin 6/14
 - **Hraniční nálezn 2013:** dex 1/3 sin 1/3
 - **Normální nálezn 2013:** dex 1/29 sin 2/28

RNFL vpravo



RNFL vlevo



- Beze změn
- Abnormální - pokles
- Hraniční - pokles
- Normální - pokles

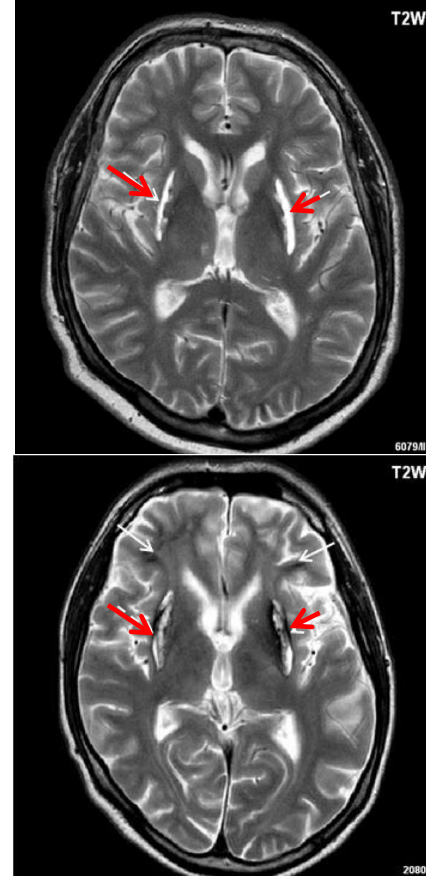
Výsledky (cíl 6): Dlouhodobé poškození CNS v důsledku otravy methanolem*

Co je známo?

- *Putamen* je cílovou strukturou pro toxický účinek kyseliny mravenčí v mozku
- Nekrotický nálezn je občas doprovázen hemorhagickým nálezem

Co není známo?

- Prevalence nekrózy *putamen* a jiných oblastí mozku u pacientů přeživších otravu
- Souvislost hemorhagických nálezů s antikoagulací heparinem při hemodialýze
- Prognostické faktory a časová dynamika patologických změn v mozku



*S. Zakharov, Vaneckova M, Seidl Z, et al. Acute methanol poisoning: Prevalence and predisposing factors of haemorrhagic and non-haemorrhagic brain lesions. **Basic Clin Pharmacol Toxicol** 2016;
*Vaneckova M, Seidl Z, Zakharov S, et al. Imaging findings after methanol intoxication (cohort of 46 patients). **Neuro Endocrinol Letters** 2015; *Vaneckova M, Seidl Z, Zakharov S, et al. Methanol intoxication on magnetic resonance imaging. **Cesk Slov Neurol N** 2014

Výsledky (cíl 6): Dlouhodobé poškození CNS v důsledku otravy methanolem*

- Soubor 46 pacientů: **24/46 (52 %)** má MR známky poškození mozku
- Polymorfní nález: **21/24** případů s poškozením jiných oblastí mozku
- Hemorhagický nález: **15/24 (63 %)**:
 - 2 (13 %) - heparin se nepodával
 - 9 (60 %) - nekrvácivé komplikace za hospitalizace
- Postupný rozvoj patologického nálezu v průběhu 1-2 týdnů hospitalizace, hemorhagická složka nedetekovatelná v prvních 1-3 dnech
- Prognostické faktory: závažná acidémie (pH<7.0), nedetekovatelný ethanol v séru, kóma při příjmu, komplikace v průběhu hospitalizace

Tab. 2. Localization of pathological MRI findings due to methanol intoxication and localization of haemorrhagic necrosis.

	Localisation	Haemorrhagic necrosis
putamen	13	7
globus pallidus	7	4
subcortical white matter	4	4
cerebellum	1	0
brainstem	6	0
n. opticus	3	0

*Zakharov S, Vaneckova M, Seidl Z, et al. **Basic Clin Pharmacol Toxicol** 2016

*Vaneckova M, Seidl Z, Zakharov S, et al. **Neuro Endocrinol Letters** 2015

*Vaneckova M, Seidl Z, Zakharov S, et al. **Cesk Slov Neurol N** 2014

Výsledky (cíl 6): Role neuroinflamace v mechanismu akutního poškození CNS*

- Dynamika akutní koncentrace leukotrienů (LT) v séru (0-200 hodin od příjmu, n=28, ~12±2 měření / pacient)
- Vrchol koncentrace LT v séru až po plné eliminaci z krvi kyseliny mravenčí a methanolu

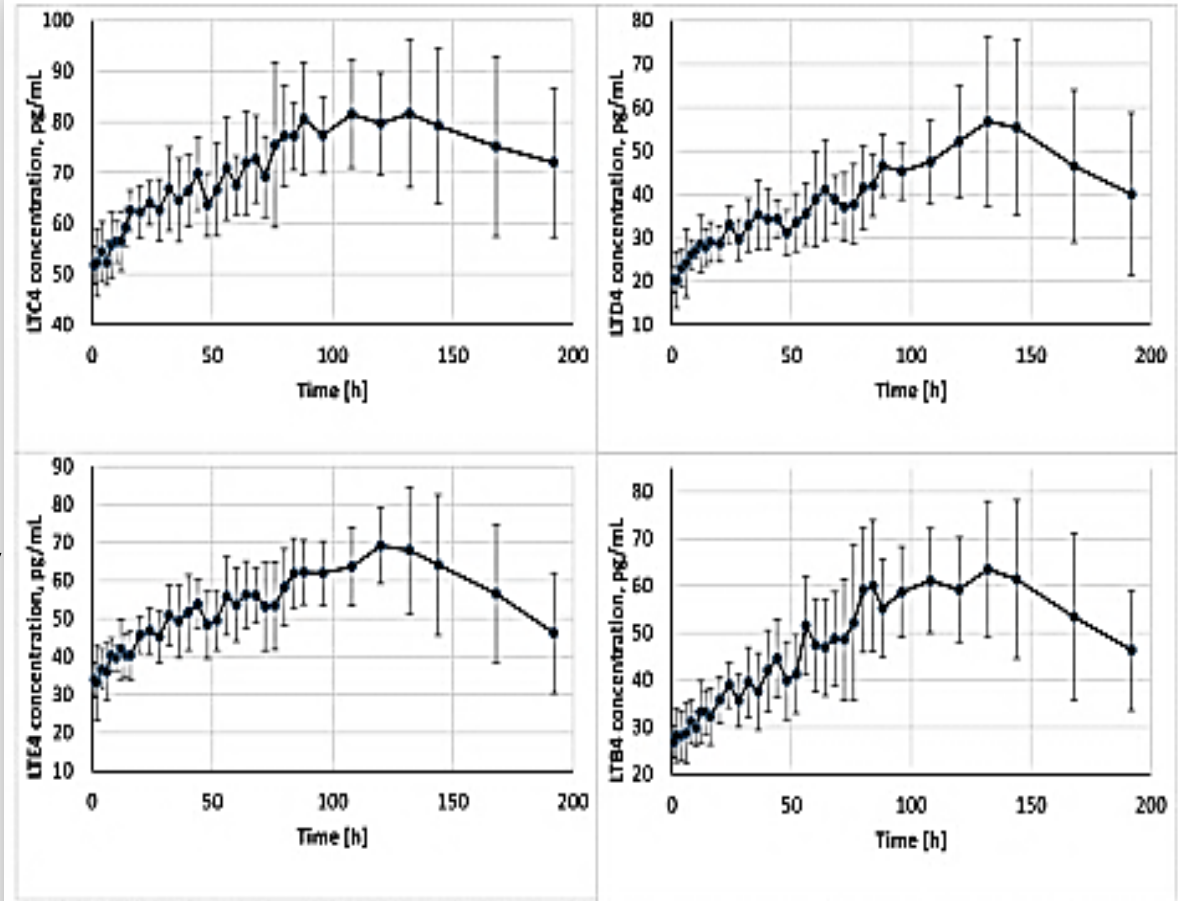


FIGURE 2: Dynamics of acute serum LTs concentration changes during the observation period in the patients hospitalized with acute methanol poisoning.

- Vrchol koncentrace LT v séru v době detekce hemoragických nálezů v mozku (100-150 hodin od příjmu do nemocnice)

*S. Zakharov et al. Leukotriene-mediated neuroinflammation, toxic brain damage, and neurodegeneration in acute methanol poisoning. **Clinical Toxicology** 2016



Formaldehyd v organismu:

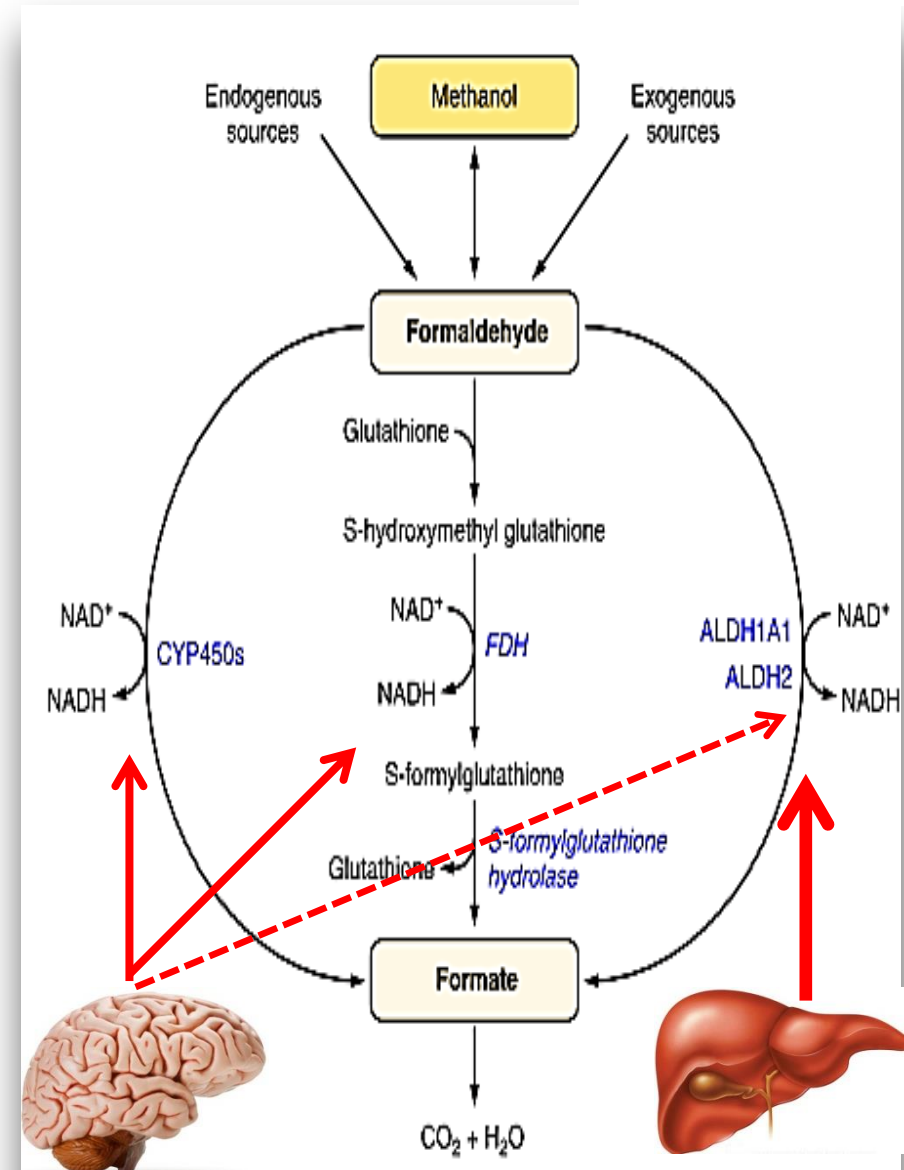
v krvi – 0,1 mM

v mozku – 0,2-0,4 mM

Poločas eliminace 1-2 minuty

Problémy eliminace formaldehydu z mozku:

- FDH (ADH5) – nízká $K_m < 0.01$ mM, rychlá saturace při otravě
- CYP450 – generace ROS
- ALDH1A1 (cytosol), ALDH2 (mitochondriální) – nižší množství v neuronech a astrocytech



Formaldehyd (FA) a patologická neurodegenerace

- Koncentrace FA v mozku stoupá s věkem
- Vyšší koncentrace FA v mozku pacientů s Alzheimerovou chorobou (AD)
- Inhibice DNA methyltransferázy a porucha mechanismů kontroly metabolismu FA v patogenezi AD

V experimentálních studiích vyšší množství FA indukuje*:

- agregaci β -amyloidu
- agregaci tau proteinu
- tau hyperfosforylaci
- neuronální demyelinizaci



Patogenetické prvky procesu neurodegenerace

* *Tong Z et al. Neurobiology of aging, 2015*

Závěry (I)

- V době hromadné otravy methanolem má přednemocniční podávání ethanolu v rámci první pomoci u osob s podezřením na otravu pozitivní vliv na snížení rizika úmrtí a pravděpodobnost přežití bez poškození zraku a CNS**
- Měření kyseliny mravenčí v krevním séru má význam pro včasnou diagnostiku, adekvátní léčbu a prognózu u pacientů s akutní otravou methanolem**
- Intermittentní dialýza je metodou první volby pro vyšší rychlost eliminace kyseliny mravenčí, methanolu a korekce acidémie u pacientů s akutní otravou**

Závěry (II)

- **Ethanol a fomepizol jako antidota v léčbě akutních otrav methanolem mají stejnou klinickou účinnost**
- **Více než polovina přeživších pacientů měla známky poškození zrakového nervu; neuronální degenerace sítnice a zrakového nervu může progredovat a vést ke zhoršení zrakových funkcí v následujících letech**
- **Prevalence poškození mozku je podstatně vyšší, než byla odhadována a putamen není jedinou predispoziční oblastí**
- **Ložiska hemorhagické nekrózy jsou typickým patologickým nálezem a projevem akutní neuroinflamace při toxickém poškození mozku**



Poděkování kolegům za spolupráci

- **Adiktologická klinika** 1 LF UK a VFN (prof. M. Miovský, PhD., a kol.)
- **IKEM**, Laboratoř molekulární genetiky (RNDr. JA Hubáček, DrSc., a kol.)
- **KARIM** 1 LF UK a VFN (doc. M. Stříteský, CSc., a kol.)
- **Klinika pracovního lékařství** 1 LF UK a VFN (prof. D. Pelclová, CSc, a kol.)
- **Neurologická klinika** 1 LF UK a VFN (prof. E. Růžička, DrSc., a kol.)
- **Oční klinika** 1 LF UK a VFN (doc. J Heissigerová, PhD, prim. P. Diblík a kol.)
- **Radiodiagnostická klinika** 1 LF UK a VFN (prof. M. Vaněčková, PhD., prof. Z. Seidl, CSc., a kol.)
- **Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky** (prof. T. Zima, DrSc., a kol.)
- **Ústav fyzikální chemie** J. Heyrovského AV ČR (doc. T. Navrátil, PhD, a kol.)
- **Ústav nukleární medicíny** 1 LF UK a VFN (doc. K. Kupka, CSc., prim. J. Kubinyi, PhD., a kol.)
- **Ústav soudního lékařství a toxikologie** 1 LF UK a VFN (doc. A. Pilin, CSc., doc. R. Čabala, Dr., dr. I. Kurcová, a kol.)
- **Ústav biofyziky a informatiky** 1 LF UK (prof. J. Beneš, CSc., RNDr. J. Běláček, CSc., a kol.)
- **VŠCHT**, Fakulta chemické technologie (doc. P. Kačer, PhD, a kol.)



Acknowledgements to foreign colleagues

- **Prof. Eddleston** Michael from Pharmacology, Toxicology, and Therapeutics, University/BHF Centre for Cardiovascular Science, University of Edinburgh, United Kingdom
- **Dr. Hovda** Knut Erik from Norwegian CBRNe Center of Medicine, Department of Acute Medicine, Oslo University Hospital, Norway
- **Prof. Jacobsen** Dag from Norwegian CBRNe Center of Medicine, Department of Acute Medicine, Oslo University Hospital, Norway
- **Assoc.Prof. Roberts Darren** from Australian National University, Acton, Canberra, Australia

Poděkování za finanční podporu projektu

- Projekty **PRVOUK P25/1LF/2** (prof. J. Škrha, DrSc.), **P28/1LF/6** (prof. J. Dušková, DrSc.) 1. LF UK
- **Ministerstvo zdravotnictví** ČR (projekty 36/13 NAP, 12/14 NAP, 9/15 NAP, 43/16/RPZP)
- **AZV VES MZ** (projekt 16-27075A)