

Universita Karlova v Praze

1.lékařská fakulta



Vliv zevních stimulů (CO₂, alkohol, kofein) na průtok krve mozem a na mozkovou autoregulační schopnost

MUDr.Martin Bláha

Doktorandská disertační práce v oboru Neurovědy

Školitel: Prof. MUDr. Vladimír Beneš, DrSc.

Přednosta kliniky

Neurochirurgická klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

Praha 2009

Obsah

1. Poděkování

2. Použité zkratky

3. Úvod

3.1 Koncept práce

3.2 Prahové hodnoty průtoku krve mozkiem

3.3 Zobrazovací metody k měření mozkové perfuze

3.4 Transkraniální Dopplerovská sonografie

3.5 Kontinuální invazivní měření průtoku krve mozkiem

3.6 Hypotézy a cíle práce

4. Metodika

4.1 Transkraniální Doppler

4.2 Měření statické autoregulace

4.3 Měření dynamické autoregulace

4.4 Testování vazoreaktivity s CO₂

4.5 Měření uzavíracího tlaku mozkových cév

5. Výsledky

5.1 Úvod

5.2 Alkohol

5.3 Kofein

5.4 Kysličník uhličitý

5.5 Kraniotrauma

6. Závěry a diskuze

6.1 Úvod

6.2 CBF

6.3 Autoregulace

6.4 Klinické aplikace

6.5 Souhrn

7. Thesis

7.1 Background and Purpose

7.2 Methods

7.3 Results

7.4 Conclusions

7.5 Summary

8. Literatura

9. Publikace autora

1. Poděkování

Na tomto místě bych chtěl především poděkovat vedoucímu mé diplomové práce Prof. MUDr. Vladimíru Benešovi DrSc. za vedení této práce, za jeho připomínky, rady a čas, který věnoval mé práci při jejím řešení. Hlavně bych mu však chtěl poděkovat za přidělení tohoto mimořádně zajímavého tématu a za jeho osobní inspiraci na poli cerebrovaskulární oblasti neurověd. V další řadě bych rád poděkoval i dalším kolegům z Neurochirurgické kliniky 1. LF UK a ÚVN Praha, zejména MUDr. Svatopluku Ostrému PhD, MUDr. Davidu Netukovi PhD, MUDr. Danielu Hořínkovi PhD a Doc. MUDr. Petru Kozlerovi PhD. Z Neurochirurgického oddělení FN Motol bych chtěl za spolupráci poděkovat MUDr. Richardu Brzeznému PhD a Doc. MUDr. Michalu Tichému, CSc. Za spolupráci s vyšetřováním pacientů po kraniotraumatech děkuji lékařům Kliniky anesteziologie a resuscitace 2.LF UK a FN Motol, MUDr. Alešovi Tomkovi a MUDr. Martinovi Šrámkovi z Neurologické kliniky 2.LF UK a FN Motol, MUDr. Kateřině Michalové z Kliniky nukleární medicíny a endokrinologie FN Motol, MUDr. Radkovi Pádrovi a MUDr. Jiřímu Lisému, CSc. Z Kliniky zobrazovacích metod 2.LF UK a FN Motol. V lepší orientaci ve složité vědě fyziky mi vždy aktivně pomáhal ing. Petr Bittner. Za možnost spolupráce a výzkumu bych též rád poděkoval Prof. Rune Aaslidovi a Prof. Davidu Newellovi z University of Washington. Za trpělivost při mé nelehké výuce metod klinického vyšetření TCD pak musím vyjádřit veliký obdiv Bc.Colleen Douville – vedoucí cerebrovaskulární hemodynamické laboratoře University of Washington. Pokusy na dobrovolnících by jistě nebyly možné bez aktivní spolupráce mnoha studentů medicíny 1. a 2. LF UK Praha a dále některých mých kolegů a členů rodiny.

Prezentovaný výzkum byl částečně podpořen grantem MZ ČR IGA 9514.

2. Použité zkratky

A

A₁, A_{2A}, A_{2B}, A₃ – adenosinové receptory

ABP – systémový krevní tlak (TK)

AG – autoregulační zisk (autoregulatory gain)

AG_{up} - autoregulační zisk při vzestupu systémového krevního tlaku

AG_{dn} - autoregulační zisk při poklesu systémového krevního tlaku

ARI – autoregulační index

ATP – adenosintrifosfát

sAR – statická autoregulace

B

BAL – hladina alkoholu v krvi (blood alcohol level)

C

C – Celsius

C₈H₁₀N₄O₂ – kofein

CBF – průtok krve mozkiem (cerebral blood flow)

CBV – cerebral blood volume

CCP – uzavírací tlak mozkové cirkulace (critical closing pressure)

CH₃CH₂OH – ethanol (ethylalkohol, alkohol)

CO₂ – kysličník uhličitý

CT – CAT, computer assisted tomography, počítačová tomografie

CTP – CT perfuze

CVR – cerebrovaskulární rezistence

etCO₂ – koncentrace CO₂ na konci výdechu

mCCP – průměrný uzavírací tlak mozkové cirkulace (mean critical closing pressure)

p_{ti}CO₂ - regionální parciální mozkový tlak kysličníku uhličitého

D

D – koeficient útlumu při výpočtu ARI

DBP – diastolický krevní tlak

DWI – difuzí vážený obraz (diffusion weighted imaging)

E, F, G, H

E – error – standardní chyba (SD)

f – srdeční frekvence (HR)

FV – rychlost průtoku krve v střední mozkové tepně (V_{MCA})

GCS – Glasgow Coma Score

HR – srdeční frekvence (f)

K, L, M, N

K - autoregulační dynamické zesílení

LDF – laser Doppler flowmetry

MCA – střední mozková tepna

MTT – mean transit time

N₂O – oxid dusný

O

O₂ - kyslík

p_{ti}O₂ - regionální parciální mozkový tlak kyslíku

P

PaCO₂ – hladina kysličníku uhličitého v arteriální krvi

PET – pozitronová emisní tomografie (positron emission tomography)

PI – pulsativní index

PWI – perfuzí vážený obraz (perfusion weighted imaging)

R, S

RoR – poměr regulace (rate of regulation)

S – strmota (slope)

SBP – systolický krevní tlak

SPECT – jednofotonová emisní tomografie (single photon emission computed tomography)

T

T - časová konstanta při výpočtu ARI

TBI – kraniotrauma (traumatic brain injury)

TCD – transkraniální Dopplerovská sonografie

TD – tepelná difúze

TDF – metoda termální difúze (thermal diffusion flowmetry)

TK – systémový krevní tlak

TTP – time to peak

kTK – kontrolní hodnota středního systémového krevního tlaku

mTK – průměrný systémový krevní tlak

V

V – rychlost průtoku krve

V_{MCA} – rychlost průtoku krve v střední mozkové tepně

VMR – vazomotorická reaktivita

kV_{MCA} – kontrolní rychlost průtoku krve v střední mozkové tepně

mV_{MCA} – průměrná rychlost průtoku krve v střední mozkové tepně

3. Úvod

3.1 Koncept práce

3.2 Prahové hodnoty průtoku krve mozkom

3.3 Zobrazovací metody k měření mozkové perfuze

3.4 Transkraniální Dopplerovská sonografie

3.5 Kontinuální invazivní měření průtoku krve mozkom

3.6 Hypotézy a cíle práce

3.1 Koncept práce

Mozková krevní cirkulace je neobyčejně zajímavým komplexním fyziologickým systémem snažícím se zajistit adekvátní krevní průtok pro mozkovou tkáň. Jde o však nejen o intenzitu krevního toku, ale i o mozkový krevní objem, intenzitu kyslíkové extrakce a metabolický obrat kyslíku a glukózy (Kalvach and Keller, 2007). Pro pochopení složitosti celého systému se naše znalosti skládají z výzkumu jednotlivých problémů a oblastí. Tato práce rozhodně neaspíruje na definitivní, celkový a uzavřený přehled vysvětlující všechny aspekty mozkové cirkulace a jejího řízení. Jejím cílem je přispět určitými specifickými střípky poznatků do celkového souhrnu našich znalostí a umožnit tak jejich syntézu. V této práci jsme se zaměřili na změny mozkového krevního průtoku a na způsob jeho regulace při interferenci s kofeinem a alkoholem. Za prvé je třeba zdůraznit, že rozhodně nejde o vzácné nebo mimořádné jevy. S kofeinem a alkoholem se většina populace setkává denně. Při posuzování vlivu těchto dvou substancí jsme samozřejmě museli počítat i s jedním s nejvýraznějších regulátorů mozkového krevního průtoku – kysličníkem uhličitým. Studie probíhali u zdravých dobrovolníků a získávali jsme základní fyziologické hodnoty. Pro výzkum patologických stavů jsme zvolili skupinu pacientů s kranio-cerebrálními úrazy nebo jsme prováděli simulaci u dobrovolníků (např. prudkým poklesem tlaku nebo hyperkapnií). Jednotlivé noxy či jednotlivé kroky výzkumu (dobrovolníci v klidu – dobrovolníci simulace – pacienti s traumatem) se vzájemně překrývali. Pro interpretaci výsledků a publikaci těchto výsledků je však nutné poněkud uměle rozdělit data do několika skupin. Jako nejvhodnější se nám zdálo rozdělení podle použité fyziologické či patologické noxy. Samozřejmě tím dochází k určitému překryvu dat a výsledků. Toto ne zcela tradiční dělení je však velice přehledné a umožňuje i jednodušší výslednou syntézu dat a poznatků.

3.2 Prahové hodnoty průtoku krve mozkem

System mozkové cirkulace zajišťuje konstantní adekvátní přísun kyslíku a glukózy pro mozkovou tkáň. Regulace průtoku krve mozkem (CBF) udržuje relativně stabilní hodnoty průtoku i při kolísání krevního tlaku a reaguje na různé vnější i vnitřní podněty. Kompletní zástava mozkové cirkulace vede během několika sekund k zastavení elektrické aktivity neuronů a během několika minut ke zhroucení energetické a iontové homeostázy. Dochází k rychlému vyčerpání ATP, selhání membránových iontových pump, vytékání nitrobuněčného draslíku a k membránové depolarizaci. Po pěti až deseti minutách jsou tyto buněčné změny již nevratné. Jedná-li se však pouze o částečné snížení celkového CBF (například hemoragický šok) nebo o ischemickou penumbrou, je funkce a přežití mozkových buněk závislé na stupni reziduálního průtoku, dostupnosti kyslíku, funkčním a metabolickým stavu mozkových buněk a době trvání poruchy průtoku (Bandera et al., 2006).

Fyziologický průtok krve mozkem u člověka je přibližně 50 ml/100g/min a tvoří asi 14% srdečního výdeje. Průtok mozkovou kůrou byl popisován jako výrazně vyšší (70 ml/100g/min) ve srovnání s průtokem subkortikální bílou hmotou (20 ml/100g/min). Množství metod a publikací využívajících různé metodické postupy k měření průtoků bílou a šedou mozkovou hmotou však přináší výsledky, které se liší až dvojnásobkem (Kalvach and Keller, 2007). Naměřené hodnoty CBF v mozkové kůře kolísají od 37 do 94 ml/100g/min, CBF v bílé hmotě mozkové od 19 do 22 ml/100g/min (Kalvach and Keller, 2007; Koshimoto et al., 1999; Helenius et al., 2003). Při okamžitém poklesu CBF pod 18 ml/100g/min dochází k selhání elektrických funkcí a při poklesu CBF pod 12 ml/100g/min k porušení strukturální integrity mozkové tkáně (Wakayama et al., 1989; Astrup et al., 1981; Symon, 1985). Časový faktor trvání hypoperfuze je velice důležitý. Prahové hodnoty průtoku krve v delším časovém horizontu již nestačí k udržení elektrických nebo metabolických funkcí (Jones et al., 1981; Heiss and Rosner, 1983; Kataoka et al., 1987). Tento časový faktor proto hraje důležitou úlohu ve strategii léčby některých onemocnění – vytváří terapeutické okno (Astrup et al., 1981). Dalším faktorem určujícím přesněji prahovou hodnotu CBF se zachováním neuronálních funkcí je selektivní vulnerabilita jednotlivých neuronálních sítí, neuronů a gliových komponent (Marcoux et al., 1982; Rosner et al., 1986). Hraniční hodnoty CBF byly u lidí měřeny během karotické endarterektomie a uzávěru karotické arterie. K oploštění EEG došlo okamžitě pokud hemisferální průtok klesl pod 16 až 17 ml/100g/min (Trojaborg and Boysen, 1973; Sundt et al., 1974). Přesnější výsledky umožnily další experimentální studie na zvířecích modelech. Evokované somatosenzorické potenciály z mozkové kůry opic zanikly

pokud lokální průtok krve poklesl pod 15 ml/100g/min (Branston et al., 1974). Ke zvýšení extracelulární koncentrace draslíku způsobené výtokem z intracelulárního kompartmentu dochází při dalším snížení lokálního průtoku pod 10 ml/100g/min (Aastrup et al., 1977; Branston et al., 1977). Spontánní neuronální aktivita snímaná z mozkové kůry koček vymizela při poklesu CBF pod 18 ml/100g/min (Heiss et al., 1976).

3.3 Zobrazovací metody k měření mozkové perfuze

Novější zobrazovací metody používané k vyšetření mozkové perfuze se dělí do dvou základních skupin. Prvá skupina využívá látky prostupující hematoencefalickou bariérou do mozku - Xenon CT, SPECT a PET. Do druhé skupiny patří metody nevyžadující podání těchto látek - perfúzní CT, MRI PWI / DWI (Latchaw RE et al., 2003) – viz Tabulka 1.

Tab. 1 – Rozdělení zobrazovacích metod měřících mozkovou perfuzi

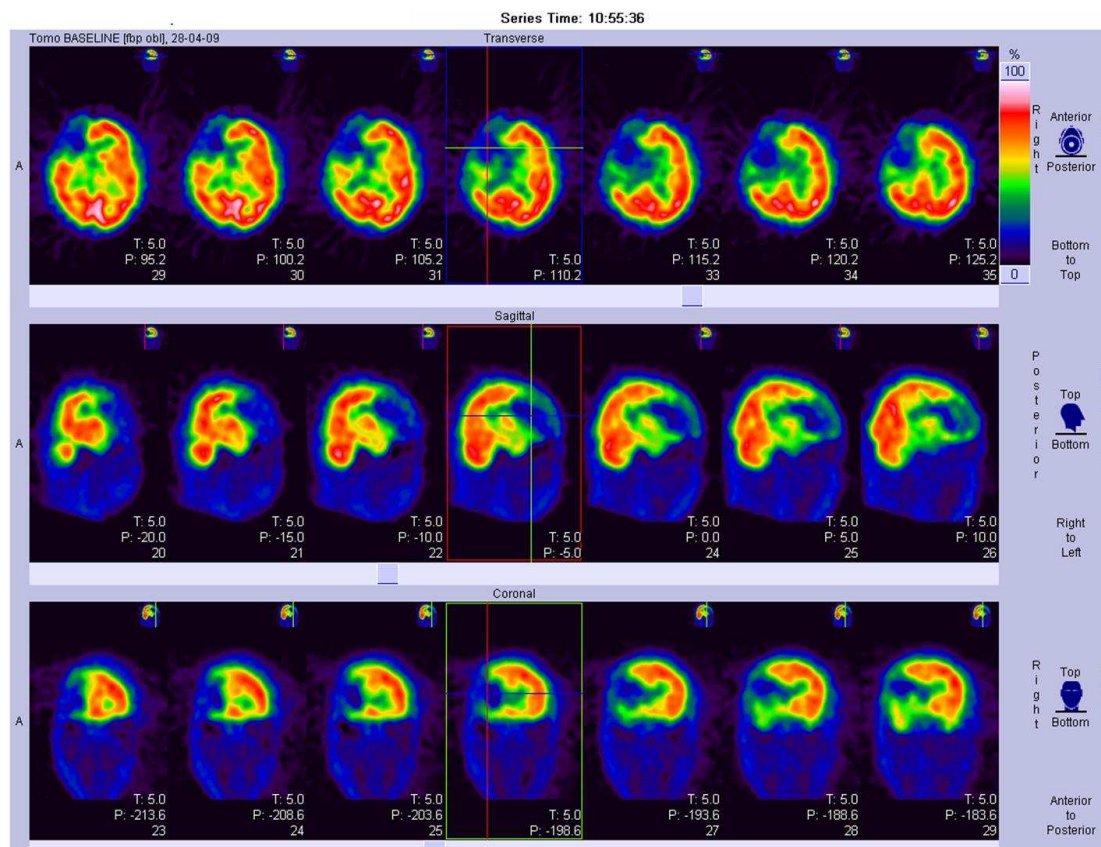
Metody s látkami prostupujícími hematoencefalickou bariérou		Metody nevyžadující látky prostupující hematoencefalickou bariérou	
<i>Metoda</i>	<i>Tracer</i>	<i>Metoda</i>	<i>Tracer</i>
PET	¹⁵ O	CTP	jódová kontrastní látka
SPECT	^{99m} Tc	MRI PWI/DWI	gadoliniová kontrastní látka
Xenon CT	¹³³ Xe		

Sofistikované verze těchto vyšetření jsou již schopné rozlišit zónu ischemického polostínu od již vytvořené oblasti infarktu. Hraniční průtok krve pro selhání elektrických funkcí (penumbra) je 14.1 až 35 ml/100g/min. K porušení strukturální integrity tkáně s následnou oblastí infarktu dochází při poklesu CBF pod 4.8 až 8.4 ml/100g/min (Bandera et al., 2006; Schlaug et al., 1999; Furlan et al., 1996; Marchal et al., 1999; Grandin et al., 2001; Heiss et al., 2001; Rohl et al., 2001; Liu et al., 2000).

První kvantitativní technika měření průtoku krve mozkiem vyžadovala inhalaci subanestetických koncentrací oxidu dusného a opakované odběry krve z vnitřní jugulární žíly a libovolné arterie (Ketty a Schmidt, 1948). Tato metoda, která používá modifikaci Fickova principu, umožňuje měřit průtok krve a metabolismus v celém mozku. Ingvar a Larsen vyvinuly odlišnou techniku založenou na intrakarotické injekci radioaktivní substance a výpočtu regionálního průtoku krve mozkiem (CBF) z ipsilaterální oblasti (zásobené vnitřní

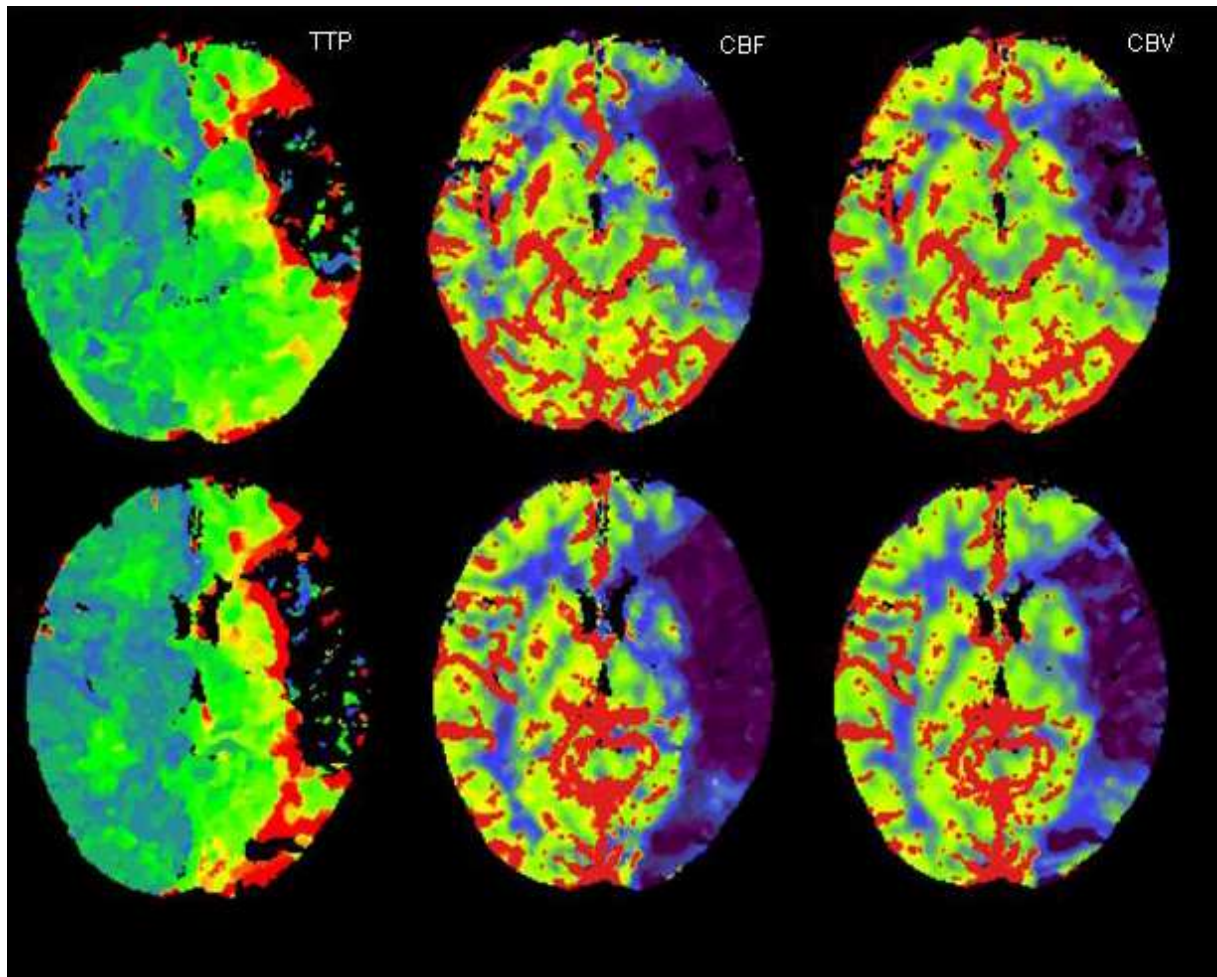
karotidou) z progresivního poklesu radioaktivity mozku měřeného zevním nepohyblivým scintilačním detektorem (Ingvar a Lassen, 1961). Neinvazivní techniku měření CBF vyvinul se svými kolegy Obrist (Obrist et al., 1975). Intrakarotickou aplikaci nahradili inhalací isotopu Xenonu 133. ^{133}Xe je plyn emitující gama částice. Smíchan se vzduchem je podáván obličejovou maskou po dobu 1 minuty testovanému subjektu a poté je po dobu 10 minut zaznamenávána radioaktivita na skalpu pomocí scintilačních detektorů umístěných na hlavové helmě. Tyto skalповé záznamy jsou analyzovány pomocí dvojkompartmentového modelu s opravou pro extrakraniální oběh, recirkulaci a radioaktivitu průchodu respiračním traktem. Kompartment rychlého poklesu poskytuje údaje o perfuzi šedé mozkové hmoty. Tato technika měří CBF v obou hemisférách a v oblastech zásobovaných jak karotickým, tak vertebrobasilárním systémem. Poskytuje však informace selektivně pouze o průtoku krve v mozkové kůře. Nejmodernější třídimenzionální techniky jako SPECT (single photon emission computed tomography) – viz Obrázek 1, PET (positron emission tomography) nebo ^{133}Xe CT (CAT – computer assisted tomography) měří jak subkortikální, tak kortikální CBF (Price et al., 1980; Mazziotta, 1985). Pro sledování klidového nebo aktivovaného CBF se u PET používá voda značená radionuklidem kyslíku - ^{15}O (Frackowiak et al., 1980).

Obr. 1 – SPECT – defekt perfúze fronto-parietálně vpravo



Rozvoj metody perfúzního CT (CTP) umožnil technologický vývoj multidetektorových CT skenerů a vývoj softwaru umožňující rychlý přenos dat z detektorů a rekonstrukci dat k perfúzní analýze (Latchaw RE et al., 2003). Existují dvě základní metody CTP – první je schopna vyšetřit celý mozek v rekonstruovaných řezech tlustých 3 až 5 milimetrů od lební baze po vertex (Slow-Infusion, Whole Brain Technique). Druhá metoda CTP vyšetřuje pouze omezené části mozkové tkáně, obvykle ve dvou řezech o tloušťce do 10 milimetrů (First-Pass Bolus-Tracking Methodology) – viz Obrázek 2.

Obr. 2 – CT perfúze (TTP – time to peak, CBF – cerebral blood flow, CBV – cerebral blood volume): výpadek v oblasti levostranné MCA



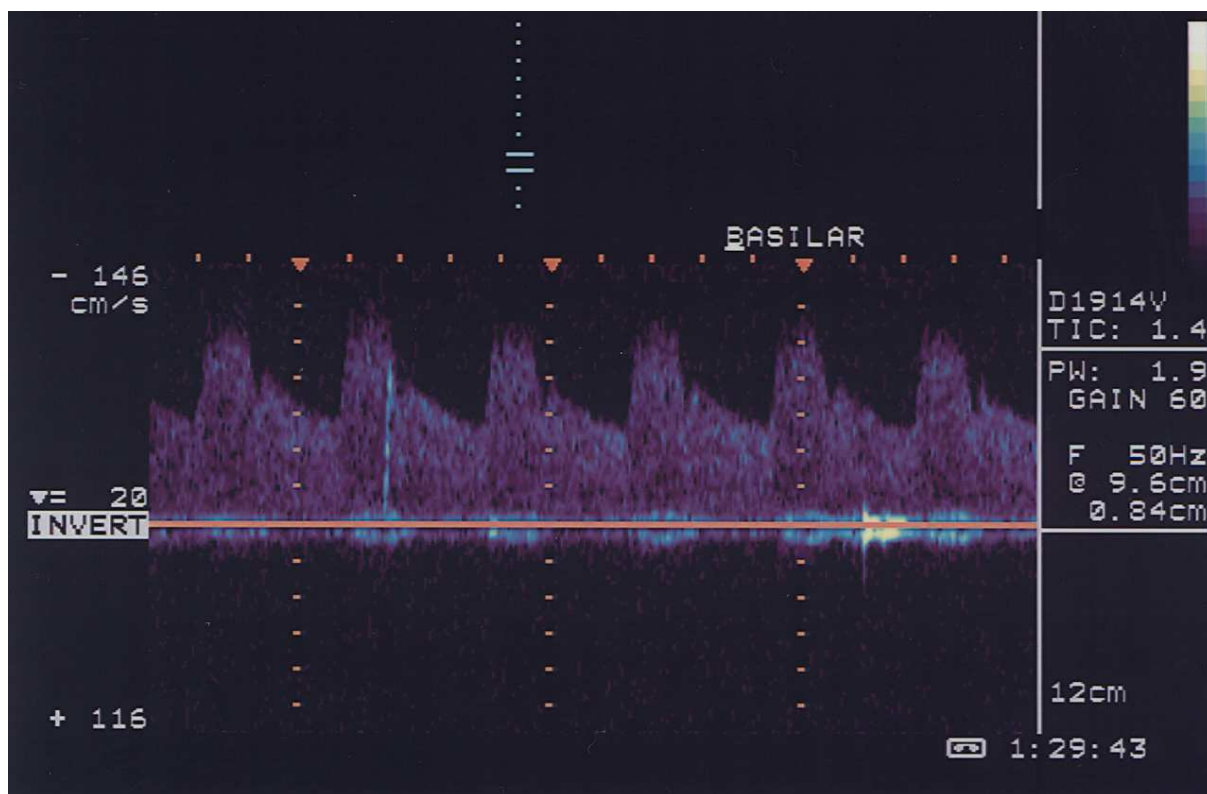
Dalším vyšetřením nevyžadujícím podání látky prostupující hematoencefalickou bariérou je MR perfúze – difúzí vážený obraz MRI PWI/DWI. Hlavní výhodou této metody je možnost zobrazit v rámci jednoho diagnostického vyšetření nejen mozkový průtok, ale i aktuální stav

tkáně a průchodnost cév. Toto vyšetření je též přínosné pro rozlišení reversibilních a ireversibilních ischemických změn v mozkové tkáni.

3.4 Transkraniální Dopplerovská sonografie

Transkraniální Dopplerovská sonografie (TCD) byla poprvé popsána v roce 1982 (Aaslid et al., 1982). Tato metoda je neinvazivní a na rozdíl od předchozích testů umožňuje kontinuální měření rychlosti toku krve (V) ve velkých cévách Willisova okruhu v cm/s – viz Obrázek 3. Průtok krve mozkem měříme obvykle v ml/100g/min. Tyto dva parametry (V a CBF) jsou odlišné a korelace jejich absolutních hodnot je malá. Jestliže nedochází ke změnám průsvitu lumen vyšetřovaných cév, jsou relativní změny rychlosti průtoku krve přímo úměrné změnám CBF. Průměr střední mozkové tepny u zdravých dobrovolníků je relativně konstantní i při změnách krevního tlaku a při různých hladinách CO₂ (Newell et al., 1994; Dahl et al., 1989; Serrador et al., 2000). Dobrá korelace mezi V a CBF byla prokázána experimentálně (Barzo et al., 1991; Czosnyka et al., 1994; Richards et al., 1995) a u klinicky stabilních pacientů (Bishop et al., 1986; Romner et al., 1991).

Obr. 3 – TCD



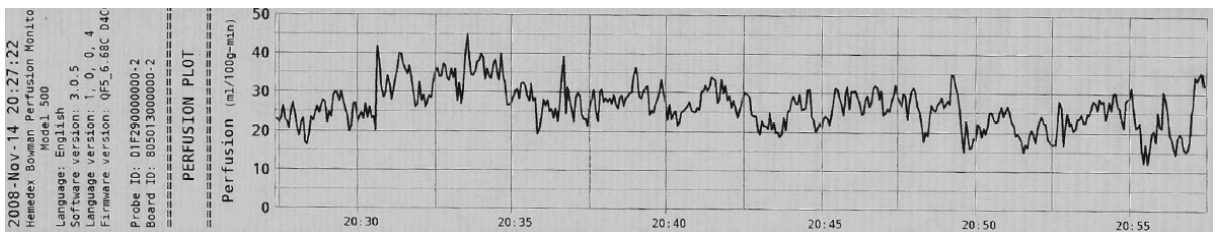
3.5 Kontinuální invazivní měření průtoku krve mozkiem

Kontinuální invazivní měření průtoku krve mozkiem je možné buď nepřímými nebo přímými metodami. Nepřímé metody sledují mozkovou oxygenaci a mozkový metabolismus, který je úzce spjat s perfúzí krve mozkiem. Regionální parciální mozkový tlak O_2 ($p_{ti}O_2$) a CO_2 ($p_{ti}CO_2$), lokální koncentraci vodíkových iontů a teplotu je možno měřit mikročidly tkáňové oxymetrie (Otevřel et al., 2007; Gál et al., 2007; Dings et al., 1998; Hoffman et al., 1996; Maas et al., 1993; Zauner et al., 1995; Smrčka et al., 2009). Hodnoty glukózy, laktátu, pyruvátu a dalších substancí se monitorují pomocí mozkové mikrodialýzy (Hlatký et al., 2003; Hutchinson et al., 1999; Menzel et al., 1999; Persson et al., 1996). K přímým invazivním metodám měření CBF patří LDF -laser Doppler flowmetry (Arbit and DiResta, 1996; Dirnagl et al., 1989; Kirkeby et al., 1995) a metoda tepelné difúze - TD / TDF (Vajkoczy et al., 2000; Carter, 1996; Klar et al., 1996). LDF měří lokální CBF v oblasti 1 – 2 mm³ a stejně jako metoda TCD není schopna měřit absolutní hodnoty CBF, ale pouze relativní změny průtoku. Metoda tepelné difúze měří přenos tepla mozkovou tkání. Tento přenos je ovlivněn, jak intrinzickou tepelnou vodivostí dané části mozku, tak lokální perfúzí. Mikročidlo se zavádí do bílé hmoty mozkové a měření probíhá přibližně v objemu 27 mm³ – viz Obrázek 4,5,6 a 7. Na konci mikročidla jsou ve vzdálenosti 5 mm dva termistory. Distální termistor je zahříván na teplotu o 2°C vyšší než je teplota okolní tkáně (maximálně však na 41°C). Proximální termistor měří tkáňovou teplotu a kompenzuje drobné fluktuace pozadí. Po odečtení intrinzické tepelné vodivosti tkání je měřena absolutní hodnota CBF 1 Hz frekvencí. Tato metoda se využívá nejen v experimentálním výzkumu ale i v různých klinických aplikacích. Například v cerebrovaskulární chirurgii je využívána pro detekci vazospasmů po subarachnoidálním krvácení (Vajkoczy et al., 2003).

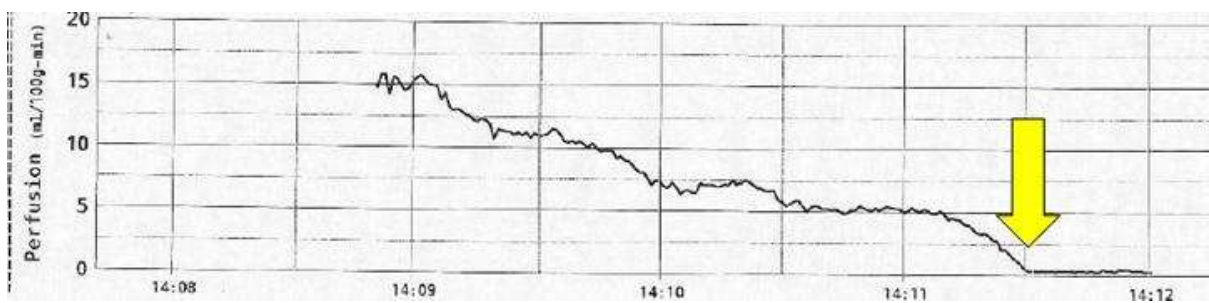
Obr. 4 – Měřicí zařízení metodou tepelné difúze



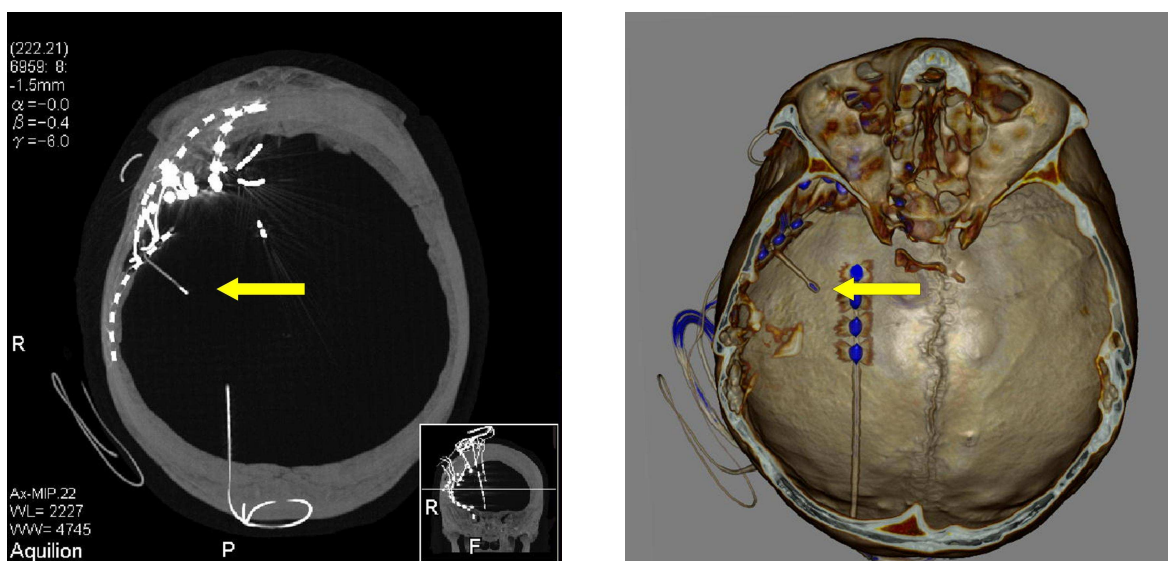
Obr. 5 - CBF měřené invazivně metodou tepelné difúze



Obr. 6 – Zástava průtoku krve mozkem při oběhové zástavě (potkan, kmen Wistar) – žlutá šipka ukazuje pokles CBF na 0 ml/100g/min



Obr. 7 – Mikročidlo (žlutá šipka) zavedené do parenchymu mozku



3.6 Hypotézy a cíle práce

Pro koncepci této práce byla velmi důležitým impulsem i reálná situace v klinické praxi. Popis fyziologických regulačních dějů a jednotlivé patologické děje jsou většinou popisovány samostatně. Realita víkendových nocí však na oddělení urgentních příjmů nemocnic přivádí úplně odlišné pacienty. Typickým příkladem je mladý muž, který konzumuje výrazné množství alkoholu, poté si dá silnou kávu na povzbuzení, sedne do automobilu a nabourá. Variantou je pád nebo rvačka s tím samým důsledkem - kraniotraumatu. Při těžším stupni poranění nastupuje hypoventilace, hyperkapnie a hypoxie (útlum dechového centra, aspirace, obturace dýchacích cest). Při převozu do nemocnice je intubovaný pacient naopak většinou arteficiálně hyperventilován, hladina alkoholu klesá, dochází k výkyvům systémového krevního tlaku. Agitace nebo neléčená bolest vede k hypertenzní oběhové reakci, naopak sedace nebo krvácení mohou vést k poklesu systémového krevního tlaku. Takto komplexní ovlivnění mozkového průtoku mnohočetnými podněty je spíše pravidlem než výjimkou. Proto jsme se v naší práci zaměřili na dva nejčastěji užívané stimulanty nervového systému u člověka – kofein a alkohol. Jako třetí podnět jsme zařadili kysličník uhličitý - jeden z nejvýraznějších regulátorů CBF, který s výše uvedenými látkami je v úzké korelaci v klinické praxi.

Jako základní metodický postup jsme v naší práci používali transkraniální Dopplerovskou sonografii. Přes všechny limitace, popsané v dalších kapitolách, má tato metoda nesporné

výhody. Jejím hlavním přínosem je její neinvazivnost, což umožňuje vytvářet kontrolní skupiny na zdravých dobrovolnících a snazší plánování a rekrutování pacientů. Druhou nespornou výhodou je možnost kontinuálního měření v delším časovém úseku. Metoda TCD je také základním pilířem složitějších metodik měření autoregulace a vasoreaktivity. V této práci používáme měření dynamické autoregulace, jak klasickou metodou, tak metodou cyklických změn tlaku. Tyto metodiky jsou poměrně náročné a provádí se pouze na omezeném množství pracovišť. Výše zmíněné metody jsme aplikovali na souborech pokusů u dobrovolníků i u pacientů. Konečným cílem této práce bylo hloubější pochopení komplexních dějů ovlivňujících a regulujících průtok krve mozkem ve fyziologických i patologických limitech. Tyto údaje by mohli přispět nejen k bližšímu pochopení patofyziologických mechanismů ale i přinést poznatky ovlivňující diagnostiku nebo terapii pacientů s postižením mozkového krevního průtoku.

4. Metodika

4.1 *Transkraniální Doppler*

4.2 *Měření statické autoregulace*

4.3 *Měření dynamické autoregulace*

4.4 *Testování vazoreaktivity s CO₂*

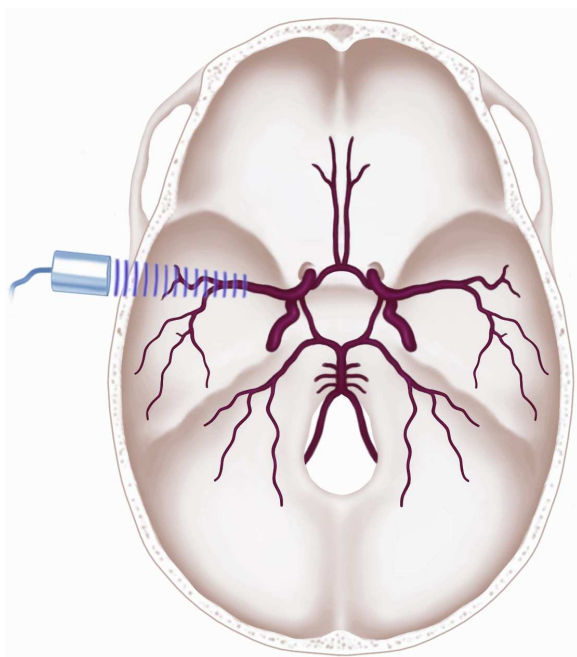
4.5 *Měření uzavíracího tlaku mozkových cév*

4.1 Transkraniální Doppler

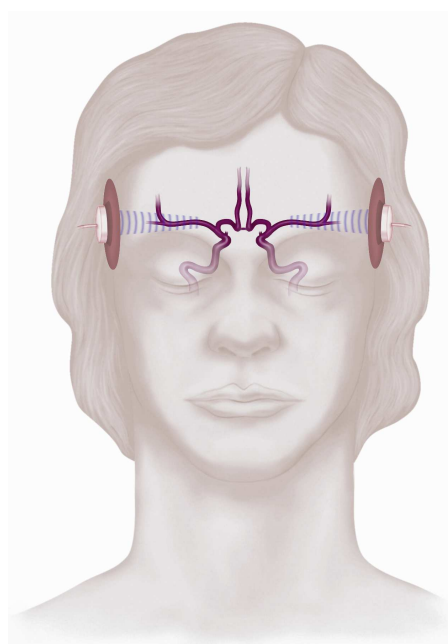
Transkraniální Doppler (TCD) je používán jako neinvazivní metoda k vyšetřování rychlosti toku v mozkových cévách od roku 1982 (Aaslid et al., 1982). Dopplerovský posun frekvencí je převáděn na měření rychlosti a vyhodnocován rychlou Fourierovou spektrální analýzou v reálném čase. Metoda používá ultrazvuk s frekvencí okolo 2 MHz a přístup do intrakraniálního prostoru je limitován oblastmi se ztenčenou kostí nebo přirozenými otvory – takzvanými akustickými okny. Tři nejužívanější akustická okna jsou temporální okno (Ringelstein, 1989), transorbitální (Spencer a Whisler, 1986) a suboccipitální - transforaminální (Arnold a von Reutern, 1986). Temporální okno umožňuje vyšetření střední, přední a zadní mozkové cévy, dále i terminálního úseku vnitřní krkavice. Transorbitální okno je používáno k zobrazení oftalmického a kavernozního úseku vnitřní krkavice. Suboccipitální okno je vhodné pro vyšetření vertebrální a basilární arterie. I přes obrovský technologický rozvoj, jako například použití dvou- i tří-dimenzionálního barevného zobrazování, výkonového M modu nebo užívání kontrastních látek, zůstává bilaterální kontinuální vyšetření střední mozkové tepny TCD temporálním oknem velice důležitou metodikou. Důvodem je možnost přichycení ultrazvukových sond k hlavě vyšetřované osoby pomocí plastového pásu. To umožňuje dlouhodobou monitoraci – peroperační, monitorace embolických signálů nebo funkční testy popsané níže. Protože střední mozkovou tepnou protéká asi 80 - 85% celkového mozkového průtoku (CBF), můžeme též posuzovat výsledky tohoto měření jako obraz celkového CBF, pokud nedochází k regionálním rozdílům v perfuzi (Visco a Lam, 2000). Technickou limitací tohoto vyšetření je nemožnost identifikace střední mozkové tepny temporálním oknem. K tomu dochází přibližně u 10% testovaných subjektů, zvláště pak u starších osob nebo v ženské populaci (Nonoshita-Karr a Fujioka, 2000; Feiber a Devine, 1990). Druhou limitací je změna nebo ztráta signálu při pohybech testovaných osob, které se přenášejí na plastový pás okolo hlavy a posunou tak ultrazvukové sondy. To je zvláště časté u dlouhých nebo subjektivně nepříjemných testů.

Vlastní vyšetření začíná identifikací temporálních oken u testovaného subjektu. Pomocí teček tekutého pudru si naznačíme nejvhodnější místo přiložení sondy viz obrázek 1. Poté testované osobě připevníme okolo hlavy plastický pás. Na něm jsou umístěny dvě ultrazvukové sondy na kloubových úchytek. Sonden přiložíme k předem označeným místům nejlepšího prostupu signálu a identifikujeme průtoky v obou středních mozkových cévách v hloubce 50 až 55 mm – viz obrázek 2. Tím je možné zahájit monitorování nebo funkční testy.

Obr. 1



Obr. 2



4.2 Měření statické autoregulace

Principem měření statické autoregulace je porovnání rychlostí průtoku krve mozkovými cévami při dvou různých hodnotách systémového krevního tlaku (Tiecks et al, 1995). U testovaného subjektu monitorujeme pomocí dvou ultrazvukových sond rychlost toku krve (V_{MCA}) v levé a pravé střední mozkové tepně (MCA). Současně zaznamenáváme systémový krevní tlak, srdeční frekvenci a hladinu CO_2 na konci výdechu. Touto monitorací získáme první soubor dat – ten můžeme označit jako klidové (baseline) hodnoty. Poté zahájíme pomalou kontinuální infuzi noradrenalinu a snažíme se docílit zvýšení středního systémového

krvního tlaku (TK) o přibližně 20 mm Hg. Z bezpečnostních důvodů není vhodné zvyšovat TK nad 110 mm Hg. Zvýšený TK se snažíme udržet konstantní a měříme druhý soubor dat – V_{MCA} . Statická autoregulace (sAR) je vypočítána jako procentuální změna cerebrovaskulární rezistence (CVR) v porovnání se změnou TK mezi klidovou (1) a zvýšenou hodnotou (2).

$$CVR = TK / V_{MCA}$$

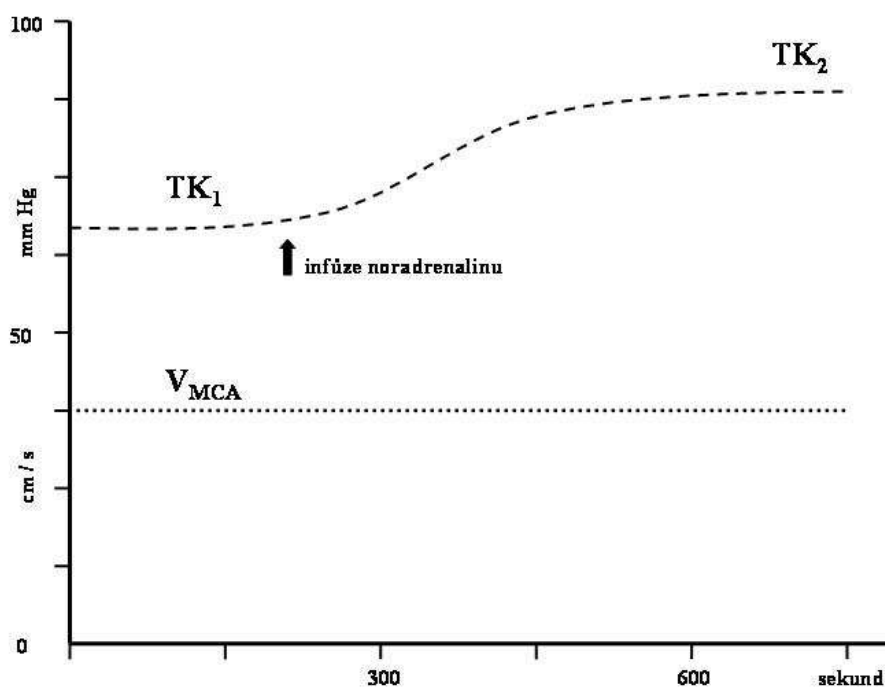
$$sAR = (\% \Delta CVR / \% \Delta TK) \times 100$$

$$\% \Delta CVR = (CVR_2 - CVR_1) / CVR_1$$

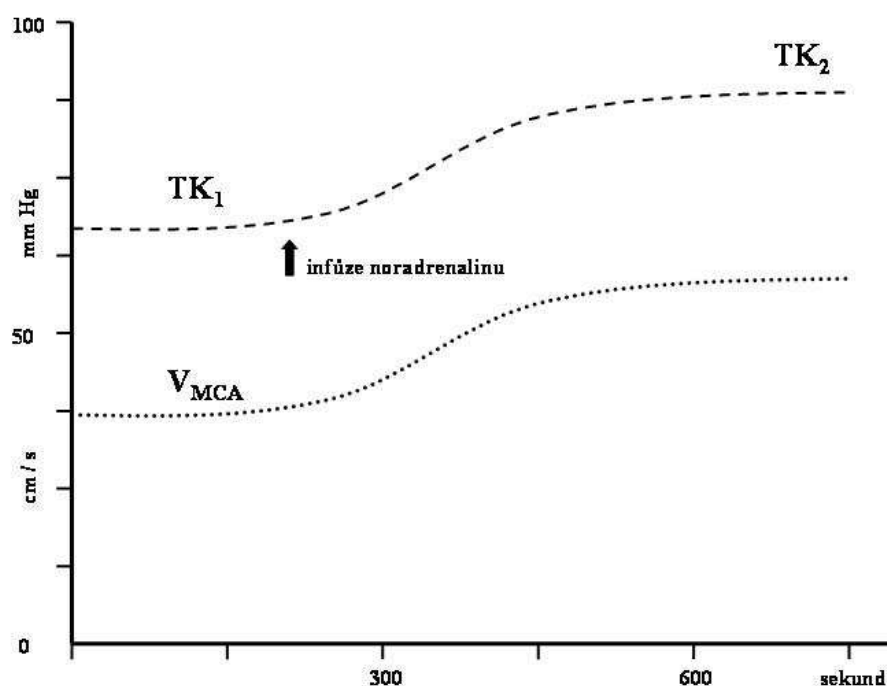
$$\% \Delta TK = (TK_2 - TK_1) / TK_1$$

Hodnoty statické autoregulace jsou tedy vyjádřeny procenty z plné autoregulační schopnosti. Změna v CVR, která plně kompenzuje pokles nebo vzestup systémového tlaku, znamená statickou autoregulaci 100% - obrázek 1. Pokud nedochází ke změně CVR, je sAR rovna 0% obrázek 2.

Obr.1 Statická autoregulace 100%



Obr.2 Statická autoregulace 0%



4.3 Měření dynamické autoregulace

a- Měření dynamické autoregulace – klasická metoda

b- Měření dynamické autoregulace – metoda cyklických změn tlaku

4.3a Měření dynamické autoregulace – klasická metoda

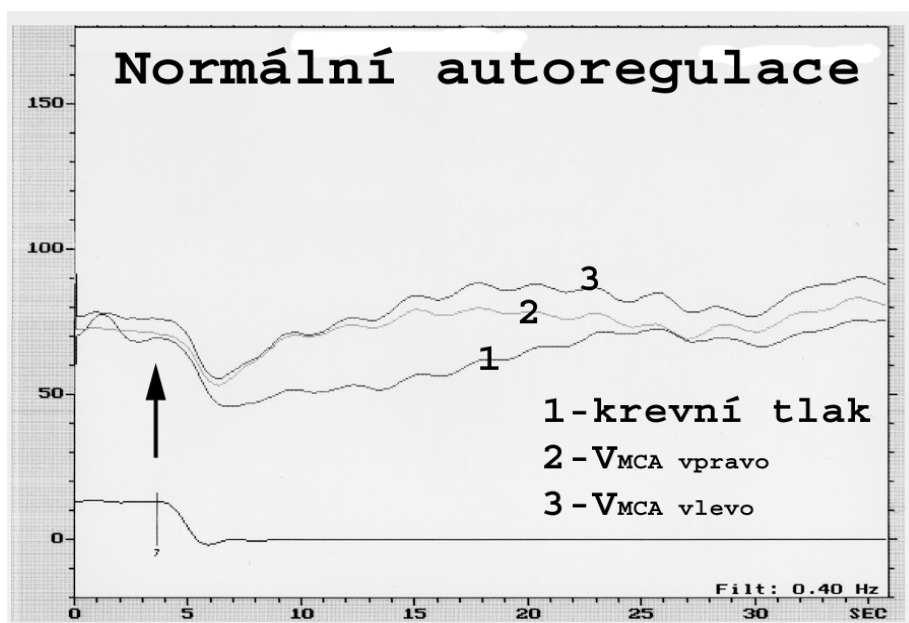
Principem klasického měření dynamické autoregulace je sledování rychlosti zotavení průtoku mozkovými cévami po náhlém poklesu krevního tlaku (Aaaslid et al., 1989; Tiecks et al., 1995). Testovaný subjekt má na obou stehnech dolních končetin upevněny široké manžety užívané k měření krevního tlaku. V případě poranění jedné dolní končetiny, můžeme test provést umístěním manžety na zdravou stranu. V tomto případě se nám však někdy nepodaří docílit dostatečného poklesu krevního tlaku. Testovaná osoba má též připevněn okolo hlavy plastický pás, který drží dvě ultrazvukové sondy (MultiDop T2, DWL, Sipplingen, Německo; Pioneer TC 2002) monitorující rychlost toku krve (V_{MCA}) ve středních mozkových tepnách (MCA) skrze temporální okna. Hloubka měření rychlosti toku krve v MCA je 50 až 55 mm. Současně je nutné kontinuálně monitorovat krevní tlak a srdeční frekvenci (CBM-

7000, Colin Corp., San Antonio, TX, USA; Siemens SC 6000). U intubovaných pacientů k monitoraci krevního tlaku využíváme arteriální linku, u zdravých dobrovolníků neinvazivní přítlakový monitor. Je vhodné i sledování CO₂ na konci výdechu - etCO₂.

Vlastní test začíná nafouknutím obou stehenních manžet na tlak o 30 mm Hg více, než je systolický tlak krve na dobu 3 minut. To vede k lokální ischemii dolních končetin. Tato část testu též může být vnímána mírně bolestivě u testovaných osob při vědomí. Po třech minutách náhle a současně odfoukneme obě manžety na stehnech. To vede k náhlému poklesu systémového krevního tlaku, který je doprovázen i náhlým poklesem mozkové perfuze. Zatímco se systémový krevní tlak jen velice pomalu zotavuje (přibližně 1 minutu), mozková perfuze u zdravých jedinců se vrátí zpět ke své stabilní hodnotě za 5 sekund. Přibližně dochází k zotavení mozkové perfuze o 20% za 1 sekundu. Abychom test mohli považovat za validní, je nutný pokles systémového krevního tlaku nejméně o 20 mm Hg. Dále je nutné, aby nedošlo k rychlému zotavení krevního tlaku během 30 sekund po uvolnění tlaku v manžetách.

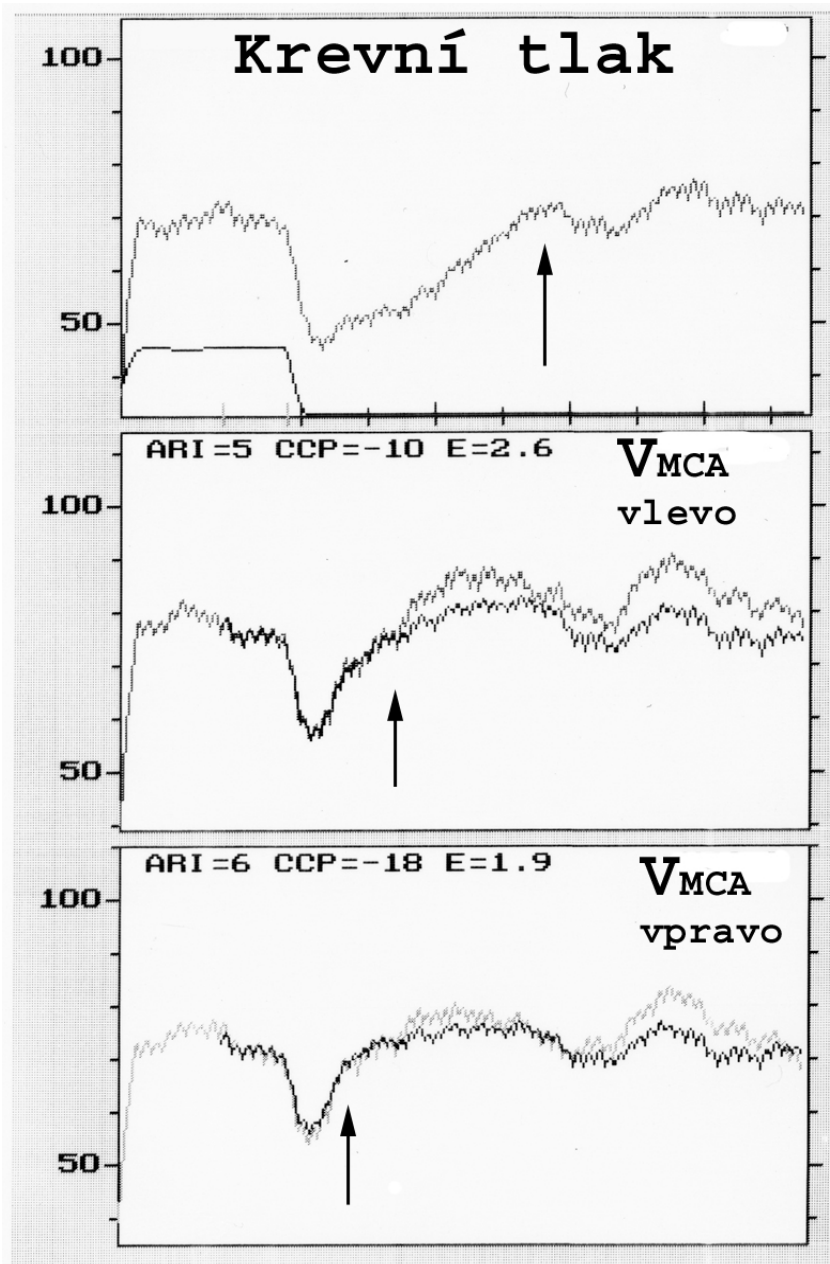
Výsledkem testu jsou 3 křivky – krevního tlaku a V_{MCA} levé a pravé strany – viz obrázek 1. Šipka ukazuje začátek vypuštění tlaku ze stehenních manžet.

Obr.1 Výsledek testu u normální dynamické autoregulace (jména testovaných osob a pacientů jsou v horních částech počítačově zakryta)



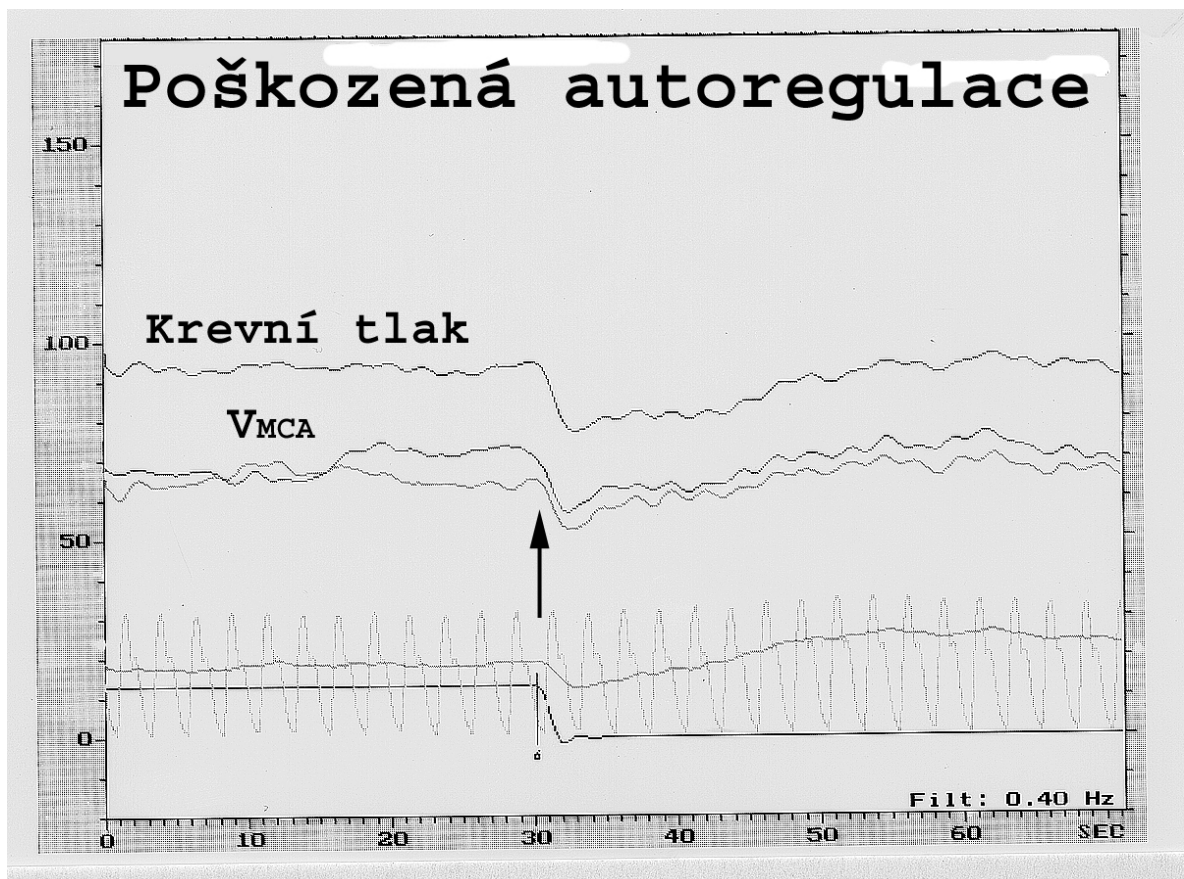
Hodnoty V_{MCA} a krevního tlaku z těchto křivek jsou použity k vypočítání autoregulačního indexu (ARI). Tento index je výsledkem změny cerebrovaskulární rezistence (CVR) za sekundu v porovnání se změnou systémového krevního tlaku (TK). Od okamžiku vypuštění manžet na dolních končetinách po dobu následujících 30 sekund je křivka systémového krevního tlaku pokládána za hypotetickou křivku průtoku krve mozkem při kompletně vyřazené autoregulaci. Tato křivka předpokládá, že průtok krve mozkem (CBF) pasivně následuje změny TK a procentuální změny v CBF jsou stejné jako změny TK. V tomto ideálním případě je autoregulační index roven 0. Pomocí matematického modelu popsaného v dalším odstavci je možné vytvořit dalších devět idealizovaných křivek CBF. Aktuálně naměřená křivka V_{MCA} se poté porovná s 10 hypotetickými křivkami a vybere se ta nejvíce podobná. Tento výběr provádí počítačový program, který vybírá křivky s nejmenší standardní chybou mezi naměřenou a hypotetickou křivkou. Takto vybraná hypotetická křivka je promítnuta na obrazovku přes naměřenou křivku k vizuální kontrole. Přibližně u poloviny měření jsme schopni manuálně nastavit jinou hypotetickou křivku, která lépe odpovídá průběhu zotavení CBF. Obrázek 2 ukazuje proložení naměřených hodnot hypotetickou křivkou – světlá křivka jsou naměřená data, tmavá křivka ji téměř optimálně kopíruje a není třeba se pokoušet manuálně zlepšit chybu (E). Šipka ukazuje okamžik, kdy dochází k zotavení TK nebo V_{MCA} na původní úroveň.

Obr. 2 Proložení hypotetické křivky do naměřených dat u dobrovolníka s intaktní dynamickou autoregulací



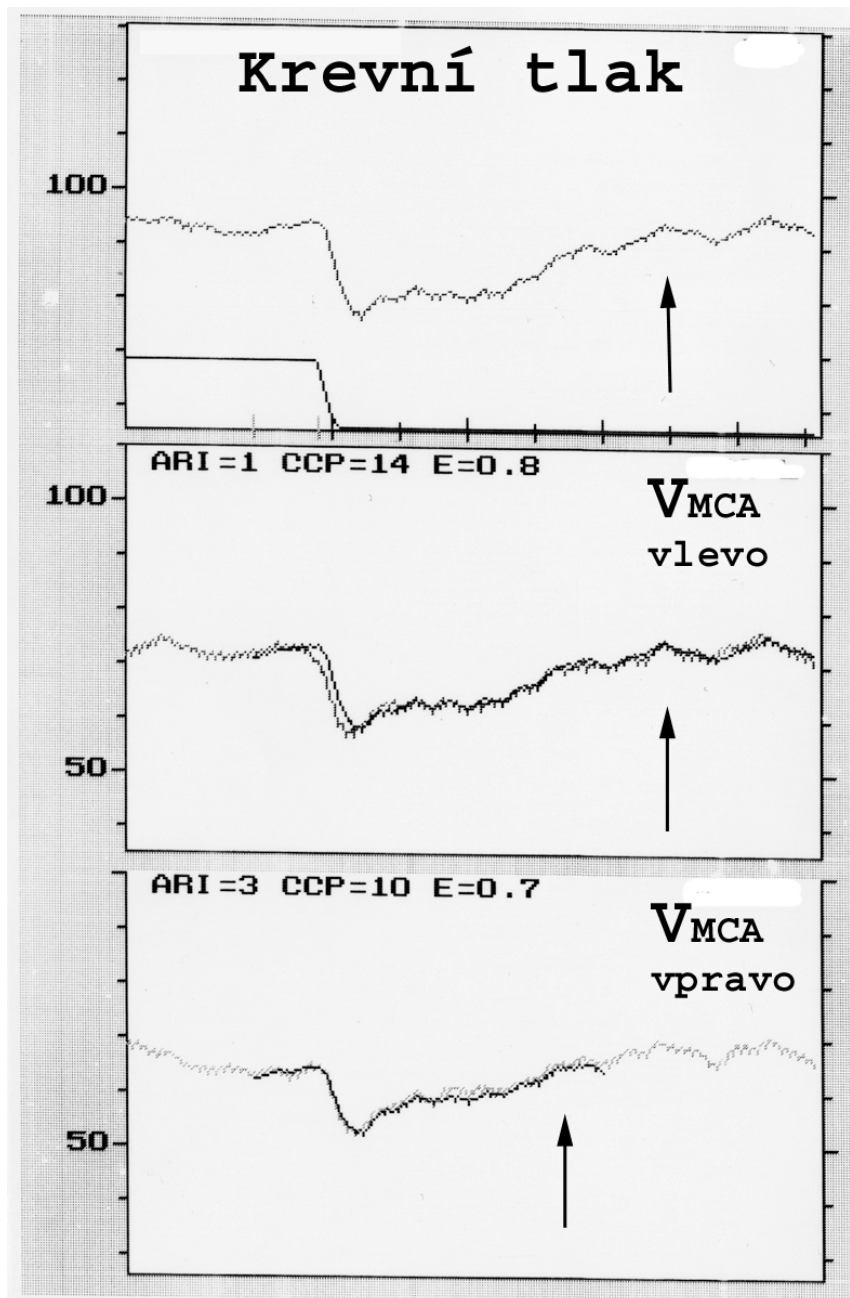
Na obrázku číslo 3 vidíme křivky V_{MCA} a TK u pacienta po těžkém úrazu mozku a vyřazenou autoregulační schopností. Šipka ukazuje okamžik vypuštění manžet.

Obr.3 Výsledek testu u postižené dynamické autoregulace



Na obrázku číslo 4 je naměřená křivka proložená hypotetickými křivkami s opět velice dobrým výsledkem. Šipky ukazují okamžik návratu V_{MCA} a TK k původním hodnotám a je vidět, jak CBF pasivně následuje velice pozvolné zotavení CBF.

Obr. 4 Proložení hypotetické křivky do naměřených dat u pacienta s poškozenou dynamickou autoregulací



Matematický model popisuje efekt dynamické mozkové autoregulace na V_{MCA} pomocí soustavy lineárních diferenciálních rovnic druhého řádu s proměnnými x_1 a x_2 . Ty předpokládáme, že se rovnají 0 během kontrolního úseku. Po poklesu TK jsou tyto rovnice počítány v krocích každých 100 milisekund ($f = 10$ Hz) algoritmem:

$$dP = (TK - kTK) / (kTK - CCP)$$

$$x_2 = x_2 + (x_1 - 2D * x_2) / (f * T)$$

$$x_1 = x_1 + (dP - x_2) / (f * T)$$

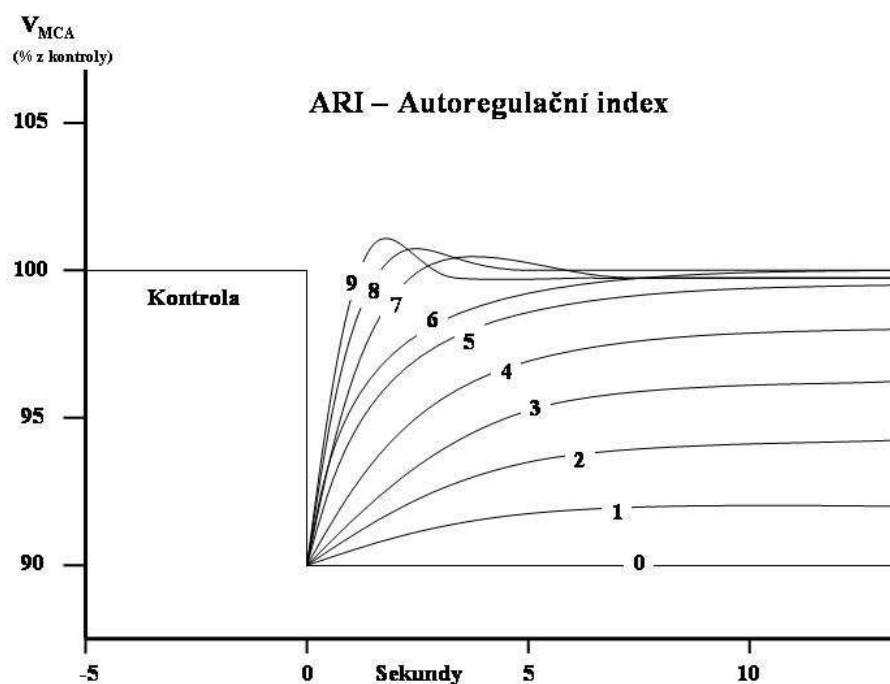
$$mV = kV_{MCA} * (1 + dP - K * x_2)$$

dP je normalizovaná změna systémového středního tlaku krve (TK) od jeho kontrolní hodnoty (kTK), včetně efektu uzavíracího tlaku mozkové cirkulace (CCP). kV_{MCA} je kontrolní rychlost toku krve ve střední mozkové tepně. Tento matematický model je charakterizován třemi parametry: T je časová konstanta, D je koeficient útlumu a K je autoregulační dynamické zesílení. Tyto tři parametry jsou v poměru k dynamickému autoregulačnímu indexu – viz tabulka 1. Tabulka též ukazuje hodnoty poměru regulace (RoR), které udávají procentuální zotavení autoregulace za 1 sekundu. Obrázek 5 ukazuje 10 křivek možných autoregulačních odpovědí.

Tabulka 1 Porovnání ARI a RoR

T	D	K	ARI	ROR, %/s	
...	0,00	0	0	0	Kompletně vyřazená autoregulace
2,00	1,60	0,20	1	2,5	
2,00	1,50	0,40	2	5,0	
2,00	1,15	0,60	3	7,5	
2,00	0,90	0,80	4	10,0	
1,90	0,75	0,90	5	20,0	"Normální" autoregulace
1,60	0,65	0,94	6	30,0	
1,20	0,55	0,96	7	40,0	
0,87	0,52	0,97	8	60,0	
0,65	0,50	0,98	9	80,0	Nejrychlejší autoregulace

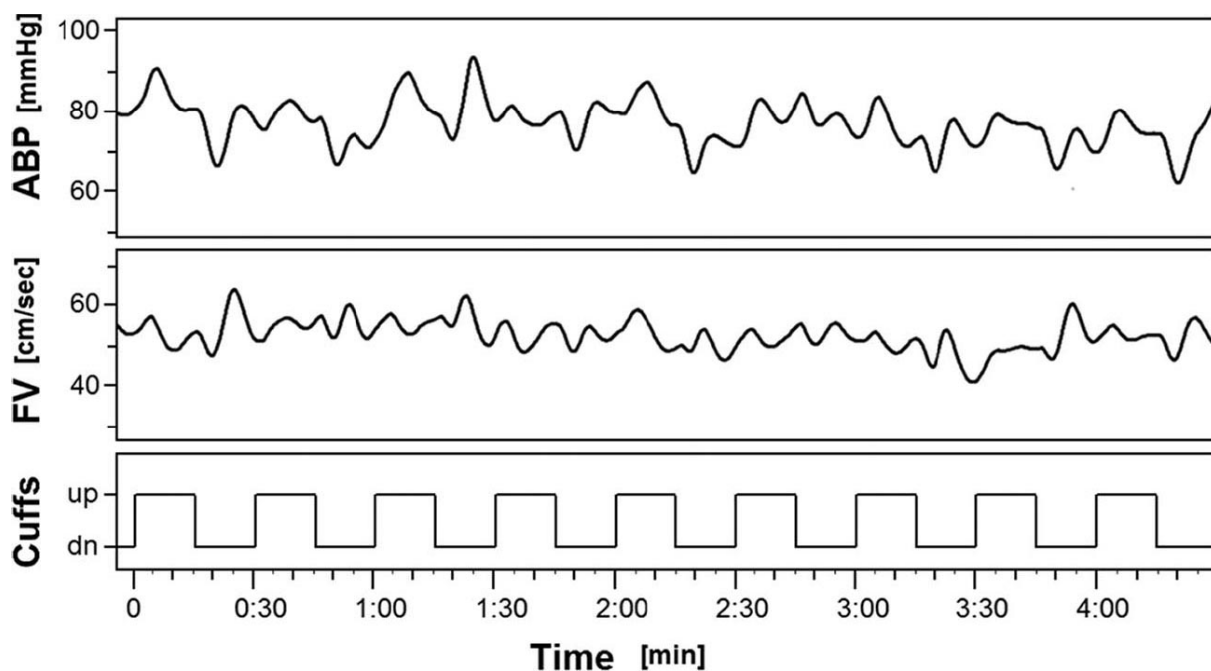
Obrázek 5



4.3b Měření dynamické autoregulace – metoda cyklických změn tlaku

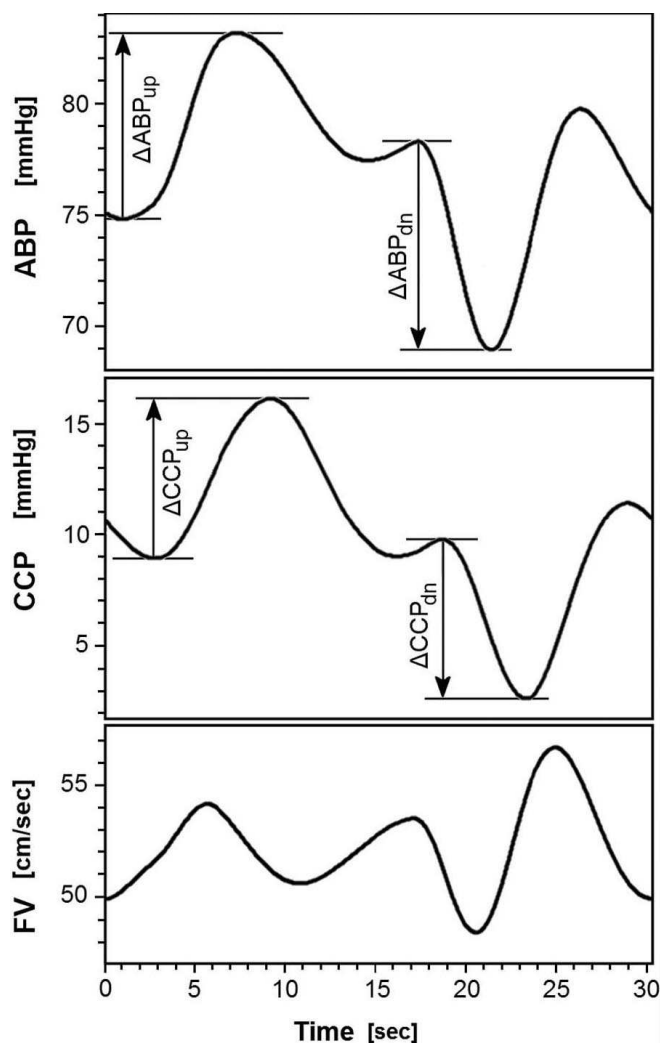
Měření dynamické autoregulace pomocí cyklických změn tlaku je poměrně novou technikou na jejímž vývoji se významně podílel i náš tým (Aaslid et al., 2007). Stejně jako u klasické metody má testovaný subjekt na obou stehnech dolních končetin upevněny široké manžety a okolo hlavy plastický pás, který drží dvě ultrazvukové sondy monitorující rychlost toku krve (V_{MCA}) ve středních mozkových tepnách (MCA). Současně je nutné kontinuálně monitorovat krevní tlak a srdeční frekvenci (CBM-7000, Colin Corp., San Antonio, TX, USA; Siemens SC 6000). U intubovaných pacientů k monitoraci krevního tlaku vyžíváme arteriální linku, u zdravých dobrovolníků neinvazivní přítlačkový monitor krevního tlaku. Manžety na stehnech jsou cyklicky nafouknuty 15 sekund na tlak o 20 mm Hg více, než je systolický tlak krve, a poté na 15 sekund uvolněny. Je nutno provést nejméně 8 cyklů střídajícího se tlaku v manžetách (4 minuty). Příklad naměřených hodnot u zdravého dobrovolníka během cyklování tlaku je na obrázku 1.

Obr.1 Záznam změn TK (ABP) a V_{MCA} (FV) během 9 cyklů nafouknutí a vyfouknutí stehenních manžet (cuffs) u zdravého dobrovolníka



Nefiltrované křivky TK a V_{MCA} při posledních 8 kompletních srdečních tepech před začátkem cyklování se použijí k výpočtu středního uzavíracího tlaku mozkových cév (mCCP). Pulzativní data jsou též použita ke změření časového posunu mezi V_{MCA} a TK (Aaslid et al., 2003). Křivka V_{MCA} je poté posunuta o toto časové zpoždění (0.04 až 0.09 sec), takže se kompenzuje vliv pulsu na výpočet autoregulační odpovědi. Získané hodnoty TK a V_{MCA} při cyklování se dále filtrují při 0.2 Hz, aby došlo k odstranění pulzatility srdeční akce a jiných vysokofrekvenčních výkyvů a šumu pozadí. Tento filtr zachová hlavní části autoregulační odpovědi, které se nacházejí při frekvencích okolo a pod 0.1 Hz (Zhang et al., 1998; Zhang et al. 2000). Osm zaznamenaných cyklů je poté zprůměrováno použitím záznamu tlaku v manžetách jako časové reference. Obrázek 2 ukazuje příklad průměrného TK, V_{MCA} a CCP u zdravého dobrovolníka při cyklování.

Obr.2 Filtrovaná a zprůměrovaná data odpovědí na cyklické nafukování manžet získaná ze záznamu na obrázku 1. Náhlé zvýšení tlaku v manžetách bylo použito jako časová reference začátku každého cyklu. Obrázek též ukazuje, jak jsou měřeny hodnoty ΔTK_{up} , ΔTK_{dn} , ΔCCP_{up} , ΔCCP_{dn} .



Prostřední křivka na obrázku 2 ukazuje odezvu mozkové autoregulace za předpokladu, že průtok krve mozkem je regulován změnami v CCP. Protože změny průtoku jsou v tomto systému metodiky relativně malé, je takováto linearizace přípustná. Kvantifikovat autoregulační odpověď lze též porovnáním rozdílů ve strmosti křivky poměru tlak – rychlost průtoku (místo CCP). Tyto výsledky jsou prakticky identické, a proto lze zaměnitelně používat obou metod. V našich souborech prezentujeme výsledky založené na CCP jako regulačním parametru. Navíc za předpokladu, že regulace je tvořena změnami v CCP, je tento

model cyklických změn lineární a koresponduje s modelem používaným pro stanovení ARI (Tiecks et al., 1995; Mahony et al., 2000).

Prvním krokem při výpočtu autoregulace je určit strmost (S) mezi křivkami rychlosti a tlaku. Z pulsativních dat získáme průměrný uzavírací tlak mozkové cirkulace (mCCP) a strmost (S) je vypočtena z následující rovnice při předpokládané lineárním vztahu veličin:

$$S = mV_{MCA} / (mTK - mCCP)$$

mV_{MCA} – průměrná rychlost průtoku krve v střední mozkové tepně

mTK – průměrný systémový krevní tlak

Předpokládáme, že strmost zůstává konstantní během cyklování, a proto ji můžeme považovat za statický parametr. Změny tlaku ($\Delta TK = TK - mTK$) a rychlosti průtoku ($\Delta V_{MCA} = V_{MCA} - mV_{MCA}$) umožní výpočet ΔCCP , který je přímo úměrný regulační odpovědi mozkové autoregulace:

$$\Delta CCP = \Delta TK - \Delta V_{MCA} / S$$

Křivka uzavíracího tlaku mozkové cirkulace ($CCP = \Delta CCP + mCCP$) na obrázku 2 je vytvořena z filtrovaných dat, u kterých byla odstraněna pulsilita. Vzestupná regulace ΔCCP_{up} je odpovědí na zvýšení krevního tlaku ΔTK_{up} způsobené nafouknutím manžet. Sestupná regulace ΔCCP_{dn} je reakcí na pokles krevního tlaku ΔTK_{dn} vytvořený vypuštěním stehenních manžet.

Pokud by mozková autoregulace při vzestupu krevního tlaku byla dokonalá (stabilní neměnné V_{MCA}), ΔCCP_{up} by musela být rovna ΔTK_{up} . To samé by platilo i pro snížení krevního tlaku. Tato dokonalá odpověď má autoregulační zisk (AG) roven 1. Pro „nedokonalou“ autoregulační odpověď můžeme vypočítat autoregulační zisk zvlášť pro podněty zvyšující (AG_{up}) nebo snižující (AG_{dn}) krevní tlak:

$$AG_{up} = \Delta CCP_{up} / \Delta TK_{up}$$

$$AG_{dn} = \Delta CCP_{dn} / \Delta TK_{dn}$$

V případě kompletně vyřazené autoregulace je autoregulační zisk roven 0. Pokud by autoregulační odpověď byla symetrická, oba indexy by měly mít stejnou hodnotu ($AG_{up} = AG_{dn}$).

4.4 Testování vazoreaktivity s CO_2

Principem testování vazoreaktivity je sledování rychlosti průtoku krve mozkovými cévami při normokapnii, hypokapnii a hyperkapnii. Tento test se používá v rámci výzkumu u zdravých dobrovolníků, nebo je již zaveden i do klinické praxe pro testování vazomotorické rezervní

kapacity u pacientů s chronickým postižením mozkového cévního řečiště (Douville a Byrd, 1991). Vzhledem k výrazným změnám mozkového průtoku během testu není vhodný pro pacienty v akutním stadiu onemocnění. Testovaný subjekt je posazen do křesla pro kardiaky a okolo hlavy má připevněn plastický pás, který drží dvě ultrazvukové sondy monitorující rychlost toku krve (V_{MCA}) ve středních mozkových tepnách (MCA) skrze temporální okna. Současně je nutné monitorovat kontinuálně krevní tlak a srdeční frekvenci. V ústech testovaná osoba pevně drží náustek spojený s jednocestným ventilem a napojený na monitor CO_2 na konci výdechu ($etCO_2$). Druhou možností je místo náustku použít obličejovou masku upevněnou přes nos a ústa pomocí popruhů. Testovaný subjekt nejprve dýchá přes rozpojený systém vzduch v místnosti a my tak získáváme základní data při normokapnii ($etCO_2$ se pohybuje okolo 40 mmHg). Následně napojíme dýchací systém na velký zásobní vak vyplněný směsí 6% CO_2 a 94% kyslíku. Testovaná osoba dýchá tuto směs po dobu 3 minut a během posledních 60 sekund získáváme data při hyperkapnii ($etCO_2$ se pohybuje okolo 50 mmHg). Rozpojíme dýchací systém a požádáme testovaného, aby hyperventiloval po dobu 1 minuty (k $etCO_2$ mezi 20 až 25 mmHg) a měříme data při hypokapnii. Z naměřených hodnot V_{MCA} a CO_2 můžeme výpočtem zjistit vasomotorickou rezervu (VMR) a CO_2 reaktivitu (procentuální změnu ve V_{MCA} na 1 mmHg $etCO_2$).

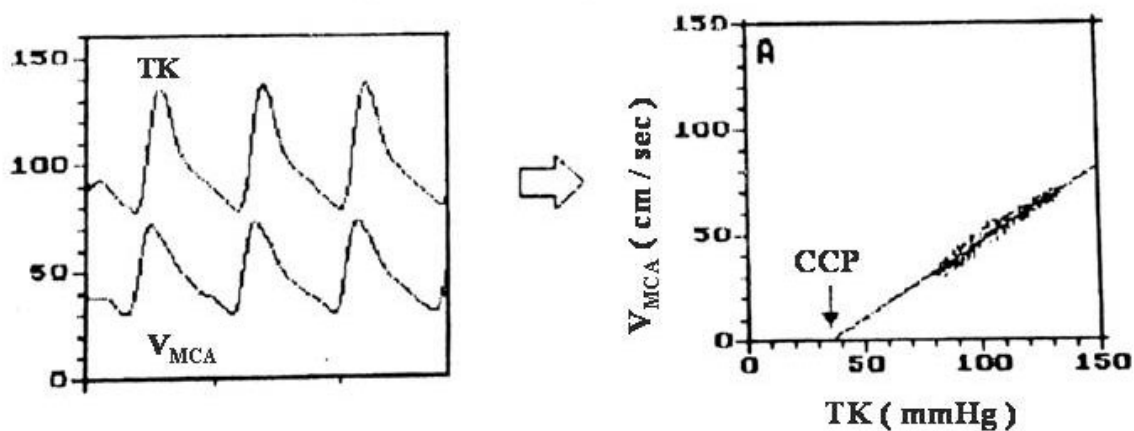
$$VMR = (V_{MCA\text{-hyperkapnie}} * 100 / V_{MCA\text{-normokapnie}}) - (V_{MCA\text{-hypokapnie}} * 100 / V_{MCA\text{-normokapnie}})$$

$$CO_2 \text{ reaktivita} = VMR / (CO_2 \text{ maximum} - CO_2 \text{ minimum})$$

4.5 Měření uzavíracího tlaku mozkových cév

Uzavírací tlak mozkových cév (CCP) je možno měřit invazivně u experimentálních zvířecích modelů pomocí elektromagnetického flowmetru (Dewey et al., 1974). Pro neinvazivní měření CCP u experimentů s humánními subjekty se využívá porovnávání aktuálních změn ve V_{MCA} proti aktuálním změnám krevního tlaku (TK) v několika po sobě jdoucích srdečních cyklech. Časově vzájemně odpovídající hodnoty dvou měřených parametrů – V_{MCA} a TK z kontinuálního záznamu jsou vynášeny do grafu X-Y a je jimi proložena lineární regresní křivka. Extrapolací této křivky k hodnotě $V_{MCA} = 0$ získáváme tlak, při kterém se flow v mozkových cévách zastavuje: CCP - viz obrázek 1.

Regresní analýza - CCP



Z praktického hlediska je nesmírně důležité si uvědomit, že tlak krve zaznamenávaný pro výpočty je tlakem krve v oblasti střední mozkové tepny, nikoliv tlakem v úrovni srdce. U ležícího pacienta jsou tyto tlaky přibližně stejné, ale u testované osoby v polosedu (například u pacientů s traumatem mozku) nebo vsedě je rozdíl tlaků velice výrazný. Proto je nutné provést nulování měřícího aparátu TK ne v obvyklé lokalizaci (2/3 hrudníku), ale ve výšce horizontálně odpovídající umístění sond měřících V_{MCA} .

5. Vlivy

5.1 Úvod

5.2 Alkohol

5.3 Kofein

5.4 Kysličník uhličitý

5.5 Kraniotrauma

5.1 Úvod

V této části práce rozdělujeme v dalších podkapitolách ovlivnění mozkového průtoku podle typu látek, plynu nebo poranění. Toto rozdělení je jistě potřebné pro přesnější zkoumání účinku jednotlivých podnětů a pro přehledné popsání jednotlivých studií a pokusů. Na druhou stranu je třeba říci, že praktický dopad u pacientů bývá často kombinací více podnětů (například pacient pod vlivem alkoholu a po proběhlém úrazu hlavy je terapeuticky hyperventilován). Také níže popsané pokusy často kombinovaly ve své metodice více jednotlivých látek a podnětů. Rozložení výsledků na jednotlivé vlivy v této kapitole je dále kompenzováno souhrnem všech výsledků a dat v závěru této práce. Metodicky byly jednotlivé podkapitoly uceleně zpracovány včetně všech částí – Úvod, Materiál a metodika, Výsledky, Diskuze.

Mezi hlavní látky, které ovlivňují průtok krve mozkem a které byly zkoumány, jsme zařadili alkohol a kofein. Jde o látky, které pravidelně konzumuje většina populace, a dochází tak k jejich modulačnímu působení na mozkovou cirkulaci. Kysličník uhličitý (CO₂) je důležitý a velice silný fyziologický regulátor průtoku krve mozkem (CBF). Hyperventilace s následnou hyperkapnií je používána ke krátkodobé terapii nitrolební hypertenze. Poslední zkoumaný podnět – kraniotrauma - je velice rozsáhlá skupina poranění centrálního nervového systému od lehkých poranění po těžká traumata; difúzní či fokální; primární nebo sekundární. Někteří pacienti vyžadují operační neurochirurgickou intervenci, často jde o polytrauma. I přes takto zdánlivě různorodou skupinu, lze nalézt společné faktory a změny průtoku krve mozkem a postižení nitrolební cirkulace jsou jedním z nich.

5.2 Alkohol

a- Úvod

b- Materiál a metodika

c- Výsledky

d- Diskuze

5.2a Úvod

Alkohol (ethylalkohol, ethanol, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) intermitně nebo pravidelně užívá většina euroamerické populace. Význam studia vlivu alkoholu na mozkovou hemodynamiku je zvláště patrný u kraniotraumat. Studie u 2657 pacientů přivezených s úrazem do nemocnice ukázala, že 47% z nich mělo pozitivní test na alkohol (35.8% bylo dokonce výrazně intoxikováno) (Rivara et al., 1993). V podskupině 520 pacientů s kraniotraumatem bylo intoxikováno alkoholem 36.7% (Gurney et al., 1992). Tři čtvrtiny z těchto akutně intoxikovaných pacientů mělo historii chronického užívání alkoholu. Vzhledem k závažnosti tohoto problému bylo již provedeno mnoho klinických i laboratorních studií zaměřených na akutní i chronický vliv alkoholu na mozkovou hemodynamiku, vliv na mozkový metabolismus, risk přidružených komplikací a kvalitu zotavení po úrazu. Většina klinických studií prokázala zvýšenou morbiditu a mortalitu v korelaci s alkoholovou intoxikací (Gurney et al., 1992; Pories et al., 1992; Zink et al., 1996). Avšak další rozdělení do podskupin ukazuje, že samotná akutní intoxikace ethanolem nezvyšuje mortalitu nebo riziko komplikací. To je zvýšené právě u pacientů se známkami chronického užívání alkoholu. Ti mají až dvojnásobný počet komplikací (Jurkovich et al., 1993).

Nepříznivý vliv ethanolu u kraniotraumatu byl též prokázán na animálních modelech (Zink et al., 1998; Zink et al., 1993). Jiné studie však naopak ukázaly neuroprotektivní efekt nižších dávek ethanolu (1-2.5g/kg) podaných před poraněním mozku (Kelly et al., 2000). Toto „profylaktické“ podání ethanolu před úrazem je na rozdíl od kortikoterapie u spinálních traumat reálné. Zatímco prakticky je nereálné podat kortikoidy před poraněním míchy, pacienti často utrpí úraz mozku již s „profylaktickou“ hladinou alkoholu v krvi. Mechanismem tohoto pozitivního efektu ethanolu je zřejmě rozpojení (uncoupling) vazby mezi mozkovým krevním průtokem (CBF) a glukózovým metabolismem. Další výrazný neuroprotektivní účinek alkoholu ve směsi s kofeinem (Caffeinol) u ischemických animálních a zvířecích modelů je blíže popsán v kapitole 4.3 Kofein.

Humánní studie CBF ukázaly, že malé dávky alkoholu způsobují vazodilataci mozkových cév. Naopak velmi vysoké dávky vyvolávají mozkovou vazokonstrikci (Mathew a Wilson, 1991; Sano et al., 1993; Tiihonen et al., 1994). U chronických alkoholiků došlo k redukci CBF a snížení mozkového metabolismu (Berglund et al., 1987). Regionální změny CBF byly studovány pomocí ^{133}Xe -CT a ^{99}Tc SPECT a ukázaly přednostní vazodilataci v prefrontálních a temporálních oblastech mozku (Sano et al., 1993; Tiihonen et al., 1994).

Cílem našeho výzkumu bylo posoudit vliv ethanolu na mozkovou autoregulační schopnost a vliv na průtok krve mozkiem během postupně narůstající alkoholové intoxikace. Ovlivnění mozkové autoregulační činnosti je velice významné z klinického hlediska a nebylo zatím popsáno. Možnost sledovat změny CBF dynamicky během alkoholové intoxikace nám umožnila naše metodika. Výše popsané experimenty vždy získaly data pouze jednou při intoxikaci, eventuálně při klidovém stavu.

5.2b Materiál a metodika

Studie se zúčastnilo šest zdravých dospělých dobrovolníků (pět mužů, jedna žena) bez známek chronického užívání alkoholu. Průměrný věk testovaných subjektů byl 32.5 ± 4.1 roku (od 27 do 39 let). Všechny testované osoby se charakterizovaly jako příležitostní konzumenti alkoholu. Měly zakázáno pít alkohol 24 hodin před testem a 6 hodin před testem již nesměly pít nápoje obsahující kofein.

Jako zdroj alkoholu jsme použili 50% whisky Wild Turkey. Hladinu alkoholu v krvi (BAL) jsme měřili pomocí analyzátoru alkoholu v dechu (BAC Datamet, National Patent Analytical Systems, USA).

Testované osoby měly neinvazivně monitorován krevní tlak, srdeční frekvenci a koncentraci CO_2 na konci výdechu (etCO_2). Rychlost toku krve v obou středních mozkových tepnách (V_{MCA}) byla kontinuálně měřena pomocí dvou ultrazvukových sond transkraniálního Dopplera (TCD). Dynamická mozková autoregulační schopnost byla vyšetřena dle protokolu v kapitole 3 – Metodika.

Testovací protokol:

Každý testovaný subjekt měl změřen krevní tlak (TK), srdeční frekvenci (f), etCO₂ a V_{MCA} z obou středních mozkových tepen na začátku testu. Veškeré monitorované parametry byly měřeny po dobu 5 minut a jako klidové hodnoty uvádíme jejich průměrnou hodnotu. Poté jsme dvakrát za sebou provedli na každé testované osobě testování dynamické mozkové autoregulační schopnosti a autoregulační index byl spočítán jako průměrná hodnota těchto dvou měření. Poté testování vypili 0.6g alkoholu na 1 kg jejich tělesné váhy během 20 minut a my jsme zopakovali měření TK, f, V_{MCA} a stanovili hladinu alkoholu v dechu. Následně testované osoby dostaly druhou dávku alkoholu - 0.5g/kg jejich hmotnosti. Tu vypily během dalších 20 minut a parametry TK, f, V_{MCA} a BAL byly opět zaznamenány. Za dalších 20 minut (60 minut od začátku příjmu alkoholu) jsme provedli poslední měření TK, f, V_{MCA} a BAL včetně dvou dynamických autoregulačních testů.

5.2c Výsledky

Výsledky této studie jsou souhrnně zpracovány v tabulce 1 a grafu 1. Žádný z dobrovolníků neměl výrazný stranový rozdíl v rychlostech V_{MCA}, a proto jsme je pro každého testovaného zprůměrovali. Rychlost toku krve ve střední mozkové tepně se při rostoucí hladině alkoholu v těle zvýšila z klidové hodnoty 63.5±9.7 na 68.58.4 cm/s (p=0.015) při hladině alkoholu 90.3±19.9 mg/dl. Došlo tedy ke zvýšení CBF o 7.9% z klidové hodnoty. Zároveň ale došlo k poklesu etCO₂ z 40.7±2.2 na 36.7±2.6 mmHg. Abychom mohli zjistit vliv této změny etCO₂ na konečný výsledek, přepočítali jsme V_{MCA} na hodnoty při etCO₂=40 mmHg. Na 1 mmHg dochází k 3.4% změně ve V_{MCA}. LIT X Korigované V_{MCA} se zvýšilo o 24.6% z 62.0±7.7 na 77.3±6.4 cm/s (p=0.002). Také pulsativní index (PI) byl spočítán jako průměr z levé a pravé strany pro každou testovanou osobu. PI kleslo z hodnoty 0.86±0.13 na 0.77±0.16 během nejvyšších hodnot alkoholu v krvi. Korekci na různé hodnoty etCO₂ jsme nemohli provést, protože v literatuře neexistují experimentální data umožňující tento výpočet.

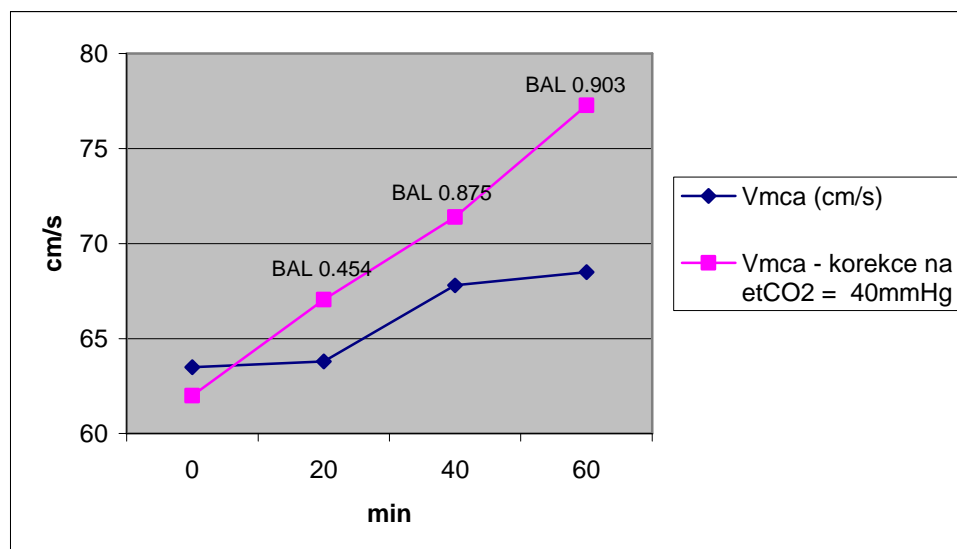
Průměrný autoregulační index (ARI) byl při nulové hladině alkoholu v krvi 4.5±1.1. Druhé měření při hladině alkoholu 90.3 mg/dl ukázalo snížení na ARI = 3.6±1.2. Pro korekci vzhledem k nestejným hladinám etCO₂ jsme použili naše vlastní data při testování vlivu ARI a CO₂ (viz dále kapitola 4.4). Korigované ARI pro etCO₂ = 40 mmHg bylo 4.2 v klidovém stavu a 2.9 při alkoholové intoxikaci. Ani původní, ani korigované výsledky ARI nebyly

staticky významné na námi zvolené hladině významnosti 5% (párový t-test, $p=0.136$, respektive 0.078).

Tab.1 – Změny průtoku krve mozkiem při stoupající hladině alkoholu

	Klidová hodnota	20 minut	40 minut	60 minut
Alkohol - g/kg (g/L, ‰)	0	0.454 ± 0.124	0.875 ± 0.194	0.903 ± 0.199
etCO ₂ (mmHg)	40.7 ± 2.2	38.6 ± 2.7	38.5 ± 1.0	36.7 ± 2.6
Vmca (cm/s)	63.5 ± 9.7 / 100%	63.8 ± 9.9 / 100.5%	67.8 ± 11.6 / 106.8%	68.5 ± 8.4 / 107.9%
Vmca - korekce na etCO ₂ = 40mmHg	62.0 ± 7.7 / 100%	67.0 ± 8.2 / 108.1%	71.4 ± 11.6 / 115.1%	77.3 ± 6.4 / 124.6%
PI	0.86 ± 0.13	0.75 ± 0.22	0.77 ± 0.12	0.77 ± 0.16
HR	63.7 ± 14.4	68 ± 13.6	72.7 ± 16.4	68.3 ± 13.0
SBP (mmHg)	114.7 ± 9.0	119.2 ± 14.1	116.7 ± 17.3	116.3 ± 9.3
DBP (mmHg)	58.8 ± 6.2	67.0 ± 9.1	62.2 ± 10.1	60.7 ± 7.5
ARI	4.5 ± 1.1 / 39.0			3.6 ± 1.2 / 37.2
ARI - korekce na etCO ₂ = 40mmHg	4.3 ± 1.3			2.9 ± 1.1

Graf 1 – Změny průtoku krve mozkiem při stoupající hladině alkoholu



5.2d Diskuze

CBF – průtok krve mozkem

V naší studii jsme k neinvazivnímu měření parametrů mozkové cirkulace použili transkraniální Dopplerovský ultrazvuk. To nám umožnilo vícenásobné měření hodnot CBF během stoupající hladiny alkoholu v krvi testovaných osob. Střední hodnota rychlosti průtoku krve ve střední mozkové tepně se zvýšila po požití alkoholu z 63.5 ± 9.7 na $68.58.4$ cm/s (+7.9%). Párový Studentův t-test, kterým jsme naměřená data analyzovali, ukázal statickou významnost této změny ($p=0.015$). Průtok krve mozkem je velice ovlivňován změnami hladiny CO_2 . Jak ukázala práce Markwaldera a jeho týmu, při zvýšení hladiny CO_2 o 1 mmHg dochází ke zvýšení V_{MCA} o 3.4 % (Markwalder et al., 1984). Naopak při poklesu hladiny CO_2 dochází k poklesu hodnot V_{MCA} . Toto platí pouze pro změny průtoků krve okolo $\text{etCO}_2 = 40$ mmHg. Při hypokapnii procentuální hodnota změny klesá, při hyperkapnii je naopak větší. Během testu hodnoty etCO_2 postupně klesaly, což si vysvětlujeme stimulačním účinkem ethanolu. Testovaní byli euforičtí a upovídaní. Abychom tedy mohli odlišit vliv etCO_2 a hladiny alkoholu na mozkovou cirkulaci, provedli jsme teoretickou korekci naměřených hodnot V_{MCA} na hladinu $\text{etCO}_2 = 40$ mmHg. Použili jsme výše zmíněný index 3.4% / 1 mmHg CO_2 . Tyto korigované V_{MCA} hodnoty ukazují pozvolný vzestup naměřených hodnot V_{MCA} z hodnoty 62.0 ± 7.7 na 77.3 ± 6.4 cm/s (+24.6%). Tento vzestup je též statisticky významný ($p=0.002$). Zvýšení rychlosti toku krve ve středních mozkových tepnách je způsobeno vazodilatací periferní mozkové mikrocirkulace, která je ovlivněna ethanolem. To tedy vede ke zvýšení mozkového krevního průtoku během lehké alkoholové intoxikace. Index námi použitý ke korekci hodnot V_{MCA} na stejnou hodnotu etCO_2 je vypočítán z měření, při kterém dochází k náhlé změně (vteřiny) etCO_2 . V naší studii však změna etCO_2 byla pozvolná (během 60 minut) a tonus mozkových cév se mohl částečně adaptovat na novou hodnotu CO_2 . Neexistují data, která by umožnila zahrnout tento časový faktor do našich výpočtů. Proto jsme schopni konstatovat, že mírná alkoholová intoxikace zvyšuje průtok krve mozkem o 8-24%. Tento závěr je konzistentní ze studiemi užívanými ^{133}Xe nebo ^{99}Tc SPECT, které ukázaly zvýšení CBF o 12-14% (Sano et al., 1993; Tiihonen et al., 1994). Námi popsaná změna CBF platí pro hladinu alkoholu okolo 90 mg/dl. Je důležité si uvědomit, že korekce hodnot V_{MCA} na tzv. normální hladinu etCO_2 je nejen teoretická, ale má i praktické důsledky. Kdyby naši dobrovolníci byli zaintubováni a ventilováni na hladině $\text{etCO}_2 = 40$ mmHg, jejich CBF by bylo opravdu vyšší o 24.4% ve srovnání se stavem za střízliva. Jestliže má tedy pacient

zvýšený intrakraniální tlak (ICP), jednou z příčin může být alkoholem zvýšená mozková perfuze. Terapeutickým doporučením je vyhnout se hyperkapnii, a jestliže se snažíme i léčebně ovlivňovat ICP, mírná hyperventilace k hodnotám $etCO_2 = 34-36$ mmHg je jistě vhodná. Tato hypokapnie snižuje CBF o přibližně 13.6 – 20.4% a kompenzuje tak vazodilatační efekt alkoholu.

Autoregulace

Střední autoregulační index (ARI) poklesl po požití alkoholu z 4.5 ± 1.1 na 3.6 ± 1.2 . Ke korekci těchto naměřených hodnot na srovnatelnou hladinu $etCO_2$ jsme použili data z naší studie s CO_2 (viz kapitola 4.4). Tato studie ukázala snížení ARI o 8.24% při zvýšení $etCO_2$ o 1 mmHg. I při této korekci nebylo snížení ARI statisticky významné a ARI ani nedosáhl hodnoty 2.5, která je považována za hranici významného narušení autoregulační schopnosti (Junger et al., 1997). Důvodem poměrně dobře zachovalé dynamické autoregulace u ethanolem intoxikovaných subjektů je pouze neúplná vazodilatace periferní mozkové cirkulace (8-24%) a tedy zachovaná možnost reagovat adekvátně na výkyvy krevního tlaku.

Naše výsledky tedy ukázaly pouze malé, statisticky nesignifikantní, snížení autoregulačního indexu při mírné alkoholové intoxikaci. Ve srovnání s jinými noxami (volatilní anestetika, hyperkapnie, trauma) tak alkohol nehraje významnou roli v ovlivnění dynamické autoregulační odpovědi.

5.3 Kofein

a- Úvod

b- Materiál a metodika

c- Výsledky

d- Diskuze

5.3a Úvod

Kofein je nejužívanější stimulant centrálního nervového systému u člověka. Většina populace má pravidelný denní příjem kofeinu ve formě kávy, čaje, čokolády nebo jiných potravin – Tabulka 1 (Galasko et al., 1989; Nehlig et al., 1992).

Tab.1 – Obsah kofeinu v potravinách

Káva - šálek	40 - 170 mg
Rozpustná káva - šálek	85 mg
Bezkofeinová káva - šálek	5 mg
Čaj - louhovaný 1 minutu	54 mg
Čaj - louhovaný 20 minut	81 mg
Coca-Cola - plechovka	38 mg
Coca-Cola Light- plechovka	50 mg
Tmavá čokoláda - 30 gramů	20 mg

Kofein je chemická látka trimethylxantin, neboli v systematickém názvosloví 3,7-Dihydro-1,3,7-trimethyl-1H-purin-2,6-dion, sumárním vzorcem $C_8H_{10}N_4O_2$. Po konzumaci kofeinu dochází k jeho rychlému vstřebávání do krve a do tělesných tkání. V těle se neakumuluje a je rychle metabolizován a vylučován. U kuřáků je jeho metabolismus rychlejší, u těhotných žen je naopak zpomalen. Kromě psychostimulačních účinků je škála jeho systémového působení daleko širší. Působí bronchodilatačně, má negativní vliv na fertilitu žen a způsobuje bolesti hlavy migrenózního typu při kofeinové abstinenci (Stanton a Gray, 1995; Bolumar et al., 1997). Mechanismem účinku kofeinu v centrální nervové soustavě je antagonistické působení na adenosinových receptorech, mobilizace intracelulárního kalcia a inhibice specifických fosfodiesteráz (Ngai et al., 2001). Kofein též aktivuje noradrenalinové receptory a ovlivňuje lokální uvolňování dopaminu (Nehlig et al., 1992). Na mozkové cévní řečiště působí primárně kofein jako antagonist adenosinových receptorů. Adenosin v mozkovém cévním řečišti má

silný vazodilatační účinek a je zvažován jako metabolický regulátor mozkového cévního průtoku (Phillis a DeLong, 1987). Adenosinem indukovaná vazodilatace v mozkové mikrocirkulaci působí přes aktivaci cGMP a cGMP dependentních proteinkináz (West et al., 2003). Pokusy na potkanech ukázaly, že adenosin vyvolává dilataci mozkových cév aktivací receptoru A_{2A} a částečně také aktivací receptoru A_{2B}. Podtypy adenosinových receptorů A₁ a A₃ nepůsobí dilataci mozkových cév (Ngai et al., 2001). Další experimenty pak potvrdily vazokonstrikční působení kofeinu blokádou A_{2A} a A_{2B} receptorů (Meno et al., 2005; Mathew a Wilson, 1991). Rozdělení adenosinových receptorů – Tabulka 2.

Tab. 2 – Purinergní systém: adenosinové receptory

Receptor	Rozložení v mozku	Účinek
A ₁	Difúzně v mozkové tkáni	Sedace, antikonvulzivně, analgezie
A _{2A}	Striatum, paleokortex, mozkové cévní řečiště	Vazodilatace
A _{2B}	Mozkové cévní řečiště	Vazodilatace
A ₃	Pineální oblast	?

Při dalších pokusech na zvířecích modelech se ukázalo, že kofein působí nejen vazokonstrikci mozkových cév v klidovém stavu, ale zároveň i snižuje vazodilatační odpověď jak na adenosin, tak na somatosensorickou stimulaci. To ukazuje na významnou roli adenosinu v regulaci CBF během neuronální aktivity (Meno et al., 2005).

V našich experimentech jsme chtěli prozkoumat efekt kofeinu u patologické vazodilatace mozkové mikrocirkulace. Pokud by i v tomto případě kofein působil vazokonstrikčně, přineslo by nám to teoretický základ možnosti manipulace mozkového tonu u některých onemocnění (kranicerebrální traumata, reperfuční syndrom). U potkanů kofein snížil vazodilatační odpověď během somatosensorické stimulace, ale zároveň hyperkapnická vazodilatace byla neovlivněna (Meno et al., 2005). Experiment jsme rozdělili do dvou kroků. V prvním jsme chtěli prokázat spolehlivost námi použité metodiky pomocí poklesu CBF po požití kofeinu u zdravých dobrovolníků při normálním stavu mozkové cirkulace. V druhém kroku jsme sledovali vliv kofeinu na silně vazodilatovanou mozkovou mikrocirkulaci. K vyvolání vazodilatace jsme využili kysličník uhličitý (CO₂) – jako důležitý regulátor CBF.

Sekundárním cílem experimentu bylo porovnat výsledky testování vazomotorické reaktivity bez kofeinu a po podání kofeinu. Test vazomotorické reaktivity je klinicky užíván u různých typů cerebrovaskulárních chorob a naším cílem bylo zjistit, zdali může dojít k ovlivnění jeho výsledku například vypitím kávy ráno před testem. To by mohlo vést k chybnému hodnocení výsledku testu s eventuálním falešným závěrem a doporučením.

5.3b Materiál a metodika

Krok 1 - Soubor

K experimentu bylo vybráno dvacet zdravých dobrovolníků (8 mužů, 12 žen) ve věku od 24 do 59 let (průměr 40,2 roku). Jejich tělesná hmotnost se pohybovala od 54 do 113 kg (průměr 73,1 kg). Sedmnáct pokusných osob se samo charakterizovalo jako pravidelní konzumenti kávy nebo čaje (pravidelně každý den), jeden jako příležitostný konzument (minimálně jedenkrát týdně) a dvě osoby popřely i příležitostný příjem těchto nápojů. Všichni dobrovolníci byli instruováni nepít 6 hodin před testem kávu, ani kofein obsahující nápoje (čaj, colu) a nejíst čokoládu.

Metodika

U každého vyšetřovaného byly dále zmiňované parametry změřeny nejprve v klidu. Okolo hlavy byl nainstalován plastický pás, který držel ultrazvukové sondy (MultidopX, DWL, Sippligen, Německo). Skrze temporální okno byla identifikována arteria cerebri media (MCA) oboustranně v hloubce 50–54 mm. Rychlost toku krve v arteria cerebri media (V_{MCA}) pak byla měřena kontinuálně po dobu 3 minut společně s neinvazivním měřením krevního tlaku, srdeční frekvence (CBM-7000, Colin Corp., San Antonio, TX, USA) a monitorací CO_2 na konci výdechu: et- CO_2 (Datex 223, Puritan-Bennett Corp., Tewksbury, MA, USA). Po skončení tohoto měření dobrovolníci vypili 350ml překapávané kávy obsahující 300 mg čistého kofeinu. Třicet minut po požití kávy bylo zopakováno měření rychlosti průtoku krve v arteria cerebri media pomocí TCD, měření krevního tlaku, srdeční frekvence a et- CO_2 .

Krok 2 – Soubor

K experimentu bylo vybráno sedmnáct zdravých dobrovolníků (7 mužů, 10 žen) ve věku od 25 do 59 let (průměr 39.9 ± 8.7). Všichni dobrovolníci byli instruováni nepít 6 hodin před testem kávu, ani kofein obsahující nápoje (čaj, colu) a nejíst čokoládu.

Metodika

Monitorovali jsme oběhové parametry (krevní tlak, srdeční frekvence), průtok krve v obou středních mozkových tepnách (V_{MCA}) pomocí TCD a koncentraci CO_2 na konci výdechu. Po získání klidových hodnot monitorovaných veličin jsme testované osoby nechali dýchat směs 6% CO_2 a 94% kyslíku po dobu 3 minut. Během posledních 30 sekund jsme zaznamenávali hodnoty při hyperkapnii. Po krátkém zotavení dýcháním atmosferického vzduchu, testování začali cíleně hyperventilovat. Při poklesu $etCO_2$ mezi 20 až 25 mmHg jsme zaznamenávali data při hypokapnii. Výpočet sledovaných parametrů jsme provedli pomocí vzorců v kapitole 3.5 Metodika. Po skončení této části testu dobrovolníci vypili 350 ml překapávané kávy obsahující 300 mg čistého kofeinu. Měření vazomotorické reaktivity bylo opakováno 30 minut po požití kávy. Data referujeme jako aritmetický průměr \pm směrodatná odchylka a změny ve V_{MCA} byly počítány jako rozdíly proti klidovým hodnotám. K porovnání výsledků jsme použili Studentův párový t-test a hodnota $p < 0.05$ byla považována za statisticky významný rozdíl.

5.3c Výsledky

Krok 1

Výsledky studie jsou shrnuty v tabulce 3. Pro zpracování výsledků jsme použili průměrnou hodnotu měřené veličiny v tříminutovém intervalu před a po požití kofeinu. Rychlost průtoku krve v arteria cerebri media (V_{MCA}) je udávána jako průměrná střední hodnota (Mean) pro levou i pravou stranu (u žádného z testovaných dobrovolníků nebyly významné rozdíly rychlostí toku krve mezi levou a pravou stranou).

Rychlost průtoku krve (V_{MCA}) v naší sledované skupině ($n=20$) poklesla po příjmu kofeinu ze $72,5 \pm 23$ na $58,5 \pm 15,8$ cm/s ($p < 0,01$). To znamená snížení o 19,3% ve srovnání s klidovou

hodnotou průtoku. Hodnota etCO₂ se snížila po požití kofeinu téměř o 2 mmHg z klidové hodnoty 41,2 mmHg na 39,1 mmHg, což odpovídá poklesu o 5 %.

Tab. 3 – Výsledky: Snížení CBF 30 minut po požití 300 mg kofeinu

n = 20	Klidové hodnoty	Po kofeinu	p
Srdeční frekvence	68,9 ± 12	64,3 ± 11	< 0,01
Systolický TK (mmHg)	113,7 ± 11,1	117 ± 9,2	0,05
Diastolický TK (mmHg)	64,3 ± 7,7	66,4 ± 8,5	0,11
etCO ₂ (mmHg)	41,2 ± 3,1	39,1 ± 3,3	< 0,01
PI - pulsatility index	0,86 ± 0,14	0,92 ± 0,20	0,031
VMCA (cm/s)	72,5 ± 23,00	58,54 ± 15,80	< 0,01

Krok 2

Výsledky této části studie jsou shrnuty v tabulce 4. Klidové V_{MCA} během normokapie bylo 73.6 ± 24.9 cm/sec. Třicet minut po ingesci kávy V_{MCA} pokleslo na 58.9 ± 17.1 cm/sec; snížení o 20.1%. Protože CO₂ je významným regulátorem CBF, je nutné vyloučit jeho efekt na interpretaci našich výsledků. Klidové hodnoty byly měřeny při etCO₂ 41.2 ± 3.1 mmHg a hodnoty po stimulaci kofeinem při etCO₂ 38.8 ± 3.1 mmHg (p < 0.05). Abychom tedy mohli porovnat naše naměřená data s vyloučením vlivu změn v etCO₂, přepočítali jsme u každého dobrovolníka výsledky na námi určenou teoretickou hladinu etCO₂ = 40 mmHg. K přepočtu jsme použili data získaná při testování vazomotorické reaktivity – tedy procentuální změnu ve V_{MCA} na změnu o 1 mmHg etCO₂. Při hladině etCO₂ = 40 mmHg by poklesla V_{MCA} z klidové hodnoty 70.7 ± 22.8 cm/sec na 60.7 ± 15.4 cm/sec (pokles o 14.1%). Oba výsledky, bez korekce i s korekcí, ukazují statisticky signifikantní snížení CBF po požití kofeinu (p < 0.001). Podobnou korekci jsme také použili pro výsledky získané během hyper- a hypokapie.

Během hyperkapnické části testu (etCO₂ = 50.9 ± 3.2 mmHg) stoupl V_{MCA} na 104.7 ± 25.6 cm/sec bez stimulace kofeinem. Po jeho podání došlo k poklesu V_{MCA} o 12.4 % na 91.7 ± 23.0 cm/sec (etCO₂ = 50.1 ± 2.7 mmHg). Přepočítaná data na hodnotu etCO₂ = 50 mmHg ukázala pokles z 103.1 ± 25.4 na 91.4 ± 21.8 cm/sec (11.3 %). Oba výsledky opět dosáhly

statistické významnosti ($p < 0.001$). Během hypokapnické části testu ($\text{etCO}_2 = 22.2 \pm 2.8$ mmHg) pokleslo bez stimulace V_{MCA} na 42.8 ± 11.9 cm/sec. Po požití kofeinu došlo pouze k mírnému poklesu V_{MCA} na 38.9 ± 9.4 cm/sec ($\text{etCO}_2 = 20.9 \pm 2.0$ mmHg). Korigovaná data na hodnotu $\text{etCO}_2 = 20$ mmHg též ukazují pouze minimální pokles V_{MCA} z 38.2 ± 12.2 cm/sec na 37.6 ± 10.5 cm/sec. Nekorigovaná data sice ukazovala statisticky signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami ($p < 0.05$), ale data s korekcí na equipotentní hodnotu etCO_2 neukazují statisticky významný rozdíl.

Tab. 4 – Výsledky

	Jednotky	Klidové hodnoty	S kofeinem
etCO ₂ - normokapnie	mmHg	41.2 ± 3.1	38.8 ± 3.1
VMCA - normokapnie	cm/s	73.6 ± 24.9	58.9 ± 17.1
VMCA - korekce na etCO ₂ =40 mmHg	cm/s	70.7 ± 22.8	60.7 ± 15.4
etCO ₂ - hyperkapnie	mmHg	50.9 ± 3.2	50.1 ± 2.7
VMCA - hyperkapnie	cm/s	104.7 ± 25.6	91.7 ± 23.0
VMCA - korekce na etCO ₂ =50 mmHg	cm/s	103.1 ± 25.4	91.4 ± 21.8
etCO ₂ - hypokapnie	mmHg	22.2 ± 2.8	20.9 ± 2.0
VMCA - hypokapnie	cm/s	42.8 ± 11.9	38.9 ± 9.4
VMCA - korekce na etCO ₂ =20 mmHg	cm/s	38.2 ± 12.2	37.6 ± 10.5

Hemodynamická data jsou přehledně uvedena v tabulce 5. Přestože došlo ke zvýšení systolického i diastolického tlaku po podání kofeinu, pouze zvýšení systolického tlaku je statisticky významné ($p < 0.05$). Kalkulovaná vazomotorická reaktivita a CO₂ reaktivita je uvedena v tabulce 6. Změny v těchto parametrech před a po podání kofeinu nejsou statisticky významné ($p = 0.197$ a $p = 0.354$).

Tab. 5 – Hemodynamická data: výsledky

	Klidové hodnoty	S kofeinem
SBP (mmHg)	113.6 ± 11.7	118.1 ± 9.6
DBP (mmHg)	64.8 ± 7.9	67.2 ± 8.9
HR	70 ± 12.4	65.7 ± 11.3
etCO ₂ (mmHg)	41.2 ± 3.1	38.8 ± 3.1

Tab. 6 – VMR a CO₂ reaktivita: výsledky

	Klidové hodnoty	S kofeinem
VMR	86.5 ± 19.1	90.6 ± 13.7
CO ₂ reaktivita (%/mmHg)	3.0 ± 0.6	3.1 ± 0.6

5.3d Diskuze

Naše studie ukázala pokles V_{MCA} asi o 20% po podání 300 mg kofeinu během normokapnie. Protože však CBF a V_{MCA} jsou velice citlivé na změny hladiny CO₂ v krvi, je třeba provést korekci naměřených dat ke stejné hladině etCO₂. Korekci jsme prováděli k jednotné hladině etCO₂ = 40 mm Hg. Pro krok 1 jsme použili korekci dle Markwaldera: každé zvýšení (snížení) CO₂ o 1 mm Hg zvýší (sníží) V_{MCA} v průměru o 3.4 % (Markwalder et al., 1984). Po korekci obou V_{MCA} vztažených k jednotné hladině etCO₂ = 40 mm Hg jsme získali hodnotu V_{MCA} 68,42 cm/s jako klidovou a V_{MCA} = 61,6 cm/s po ovlivnění kofeinem. To znamená pokles průtoku o 10% po stimulaci kofeinem. Je třeba ovšem konstatovat, že použitý regulační koeficient 3,4% na 1 mmHg platí pouze pro okamžitou změnu etCO₂ a že v delším časové horizontu se CBF upravuje zpět. Můžeme tedy konstatovat, že v naší práci došlo ke snížení CBF po požití kofeinu o 10-20% s vyloučením vlivu CO₂. Celkové snížení CBF pak bylo 20% (vliv kofeinu a změn v et-CO₂). Efekt kofeinu na průtok krve mozkiem měřený pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) prokázal homogenní snížení CBF o 30% a nebyly nalezeny žádné regionální rozdíly v poklesu CBF (Cameron et al., 1990). Tento nálezn je podporován i dalšími pracemi používající inhalaci ¹³³Xe (Mathew a Wilson, 1985 a 1991; Mathew et al., 1983). Naše studie pokles CBF prokázala jednoznačně i při korekci výsledků na shodné etCO₂. V kroku 2 jsme pro korekci dat na shodné etCO₂ mohli použít přesnější data získaná při testování VMR – tedy procentuální změnu ve V_{MCA} na změnu o 1 mmHg etCO₂ našeho souboru. Při teoretické hladině etCO₂ = 40 mmHg došlo k poklesu o 14.1% V_{MCA} z klidové hodnoty 70.7 ± 22.8 cm/sec na 60.7 ± 15.4 cm/sec. Tak jako v kroku 1 je však třeba konstatovat, že to platí pouze pro okamžitou změnu etCO₂ a že v delším časovém horizontu se CBF upravuje zpět. CBF v kroku 2 po podání kofeinu poklesla tedy o 14-20%. Podobnou korekci pomocí námi naměřených dat VMR jsme provedli i pro hodnoty získané během hyperkapnie a hypokapnie.

Naše výsledky ukázaly významné snížení CBF po podání kofeinu v normálním cerebrovaskulárním řečišti i při výrazné vazodilataci periferních cév. Tento nálezn podporuje důležitou roli, kterou může hrát kofein v regulaci CBF při různých patologických procesech. I přes závažnou vazodilataci mozkové mikrocirkulace je kofein stále schopný působit jako kompetitivní antagonist CO₂ v mozkových cévách. Další výzkum efektu kofeinu na mozkovou cirkulaci může přinést nové terapeutické přístupy a nové metody k manipulaci mozkového průtoku. Zajímavým terapeutickým využitím kofeinu by jistě mohla být možnost ovlivnění mozkového cévního tonu u kraniocerebrálních poranění s poškozením mozku a s následným zvýšením intrakraniálního tlaku daným vazoparalýzou. Naopak je potenciální riziko kofeinových substancí u pacientů s omezeným CBF (stenózy přívodných tepen mozku, vazospasmus) a reaktivní vazodilatací řečiště v patologickém povodí. Kofein by totiž teoreticky mohl svým vazokonstrikčním mechanismem omezit již hraniční lokální průtok a způsobit ischemické změny. U ischemické mozkové cévní příhody v současné době není ještě dostatek dat k posouzení, zda kofein a ostatní methylxantiny mohou snižovat mortalitu a morbiditu, nebo ji naopak zvyšovat (Mohiuddin et al., 2000).

Další výzkum se zaměřil na kofeinol (směs kofeinu a alkoholu). Kofeinol působí neuroprotektivně ve zvířecím modelu dočasné okluze společné karotidy a MCA. Redukuje až o 80% ztrátu tkáně infarktovým ložiskem a zlepšuje motorickou koordinaci zvířat po proběhlém infultu (Aronowski et al., 2003; Strong et al., 2000; Zhao et al., 2005). Pilotní studie u lidí (23 pacientů s ischemickým iktem) posuzovala bezpečnost podání kofeinolu samotného nebo v kombinaci s tkáňovým aktivátorem plasminogenu (Piriyawat et al., 2003). Při časném podání kofeinolu po úrazu se u potkanů výrazně snížil objem kontuzních ložisek a zlepšila se posttraumatická pracovní paměť (Dash et al., 2004).

Další praktickou aplikací našich nálezů je třeba vidět při interpretaci klinických vyšetření CBF (SPECT, TCD, perfúzní CT, PET). Při hodnocení okamžitých hodnot CBF i při sledování vývoje průtokových parametrů v delším časovém období je nutné zohlednit možné ovlivnění výsledků. Takové ovlivnění může být způsobeno příjmem kofeinu v jakékoliv podobě před vyšetřením, nebo dlouhodobým odnětím kofeinu s následnou vazodilatací mozkového cévního řečiště. Přerušeni pravidelné konzumace kofeinu vede k vazodilataci mozkových cév a zvýšení CBF s rozvojem klinických příznaků, jako jsou bolesti hlavy a snížení koncentrace (Griffiths a Chausmer, 2000; Dager et al., 1999; Jones et al., 2000). Test VMR s CO₂ však vzhledem k způsobu výpočtu není příjmem kofeinu výrazně ovlivněn.

5.4 Kysličník uhličitý

a- Úvod

b- Materiál a metodika

c- Výsledky

d- Diskuze

5.4a Úvod

Kysličník uhličitý (CO₂) je důležitým fyziologickým regulátorem průtoku krve mozkiem (CBF). Vazodilatace a vazokonstrikce piálních cév při změnách hladin CO₂ v arteriální krvi (PaCO₂) byla pozorována skrze okénko v lebce již v roce 1925 Florym a potvrzena angiograficky Huberem a Handym v roce 1967 (Florey, 1925; Huber a Handa, 1967). Kvantitativní změny CBF v závislosti na hladině CO₂ byly v humánním experimentu popsány Kety a Schmidtem (Kety a Schmidt, 1948). V současné době je regulační účinek CO₂ využíván ke klinickému vyšetřování vazomotorické rezervy (VMR) a CO₂ reaktivity (procentuální změny ve V_{MCA} na 1 mmHg etCO₂). Provedení tohoto testu je popsáno v kapitole 4.4 Metodiky. Používá se převážně u pacientů s okluzivním postižením mozkové cirkulace, pomáhá stanovit funkční rezervu pacienta a zjišťuje progresi onemocnění. Je zároveň jednou z pomocných metod při rozhodování o vhodnosti reperfuční operace (Beneš et al, 2003).

V našich výzkumných experimentech jsme primárně nesledovali vliv CO₂ na CBF. Toto jsou již jednoznačně zdokumentovaná data v literatuře. My jsme využívali změny hladin CO₂ pro docílení vazokonstrikce a vazodilatace v mozkové cirkulaci jak je popsáno vždy v metodické části studie. Protože součástí některých experimentů bylo i testování vazomotorické rezervy v klidovém stadiu u zdravých dobrovolníků, můžeme tedy v této kapitole prezentovat naše vlastní měření vlivu CO₂ na CBF. Dalším důležitým testem popsaným v této kapitole je sledování vlivu CO₂ na dynamickou autoregulační schopnost mozku. Hyperkapnie, vedoucí k výrazné vazodilataci mozkových periferních cév, nutně povede ke snížení autoregulační schopnosti. Na malé skupině zdravých osob jsme změřili změny autoregulačního indexu (ARI) při hyperkapnii, a byli tak schopni získat index změny ARI na posun etCO₂ o 1 mmHg. Tato hodnota je nezbytná pro korekci výsledků testování dynamické autoregulace při nestejných hladinách CO₂.

5.4b Materiál a metodika

Vazomotorická rezervní kapacita

Experimentu se zúčastnilo sedmnáct zdravých dobrovolníků (sedm mužů a deset žen) v průměrném věku 39.9 ± 8.7 (25 až 59 let). Monitorovali jsme oběhové parametry (krevní tlak, srdeční frekvence), průtok krve v obou středních mozkových tepnách (V_{MCA}) pomocí TCD a koncentraci CO_2 na konci výdechu. Po získání klidových hodnot monitorovaných veličin jsme testované osoby nechali dýchat směs 6% CO_2 a 94% kyslíku po dobu 3 minut. Během posledních 30 sekund jsme zaznamenávali hodnoty při hyperkapnii. Po krátkém zotavení dýcháním atmosferické vzduchu testovaní začali cíleně hyperventilovat. Při poklesu $etCO_2$ mezi 20 až 25 mmHg jsme zaznamenávali data při hypokapnii. Výpočet sledovaných parametrů jsme provedli pomocí vzorců v kapitole 4.4 Metodika.

Dynamická autoregulace a hyperkapnie

Tři zdraví dobrovolníci byli testováni na dynamickou autoregulační schopnost při normokapnii a hyperkapnii. Standardní test dynamické autoregulace (viz kapitola 4.3 Metodika) byl proveden dvakrát v klidovém stavu na každé testované osobě. Výsledek – autoregulační index - byl spočítán jako průměr těchto dvou měření. Poté testované osoby dýchaly po dobu 3 minut směs 6% CO_2 , 40% kyslíku a 54% dusíku. Následně byly opět provedeny dva dynamické autoregulační testy a ARI bylo vypočteno jako průměr těchto dvou měření.

5.4c Výsledky

Vazomotorická rezervní kapacita

Výsledky studie jsou přehledně uvedeny v tabulce 1. Průměrný průtok krve ve střední mozkové tepně (V_{MCA}) při normokapnii ($etCO_2=41.2$ mmHg) byl naměřen 73.6 ± 24.9 cm/s. Při hyperkapnii ($etCO_2=50.9$ mmHg) došlo ke zvýšení na $V_{MCA}=104.7 \pm 25.6$ cm/s. Naopak při hypokapnické části testu ($etCO_2=22.2$ mmHg) klesla hodnota V_{MCA} na 42.8 ± 11.9 cm/s. Vazomotorická rezerva (VMR) pro naši testovanou skupinu byla vypočtena jako 86.5 ± 19.1 a CO_2 reaktivita 3.03 ± 0.6 %/mmHg.

Tab. 1 – Změny V_{MCA} při změnách $etCO_2$

	Jednotky	Normokapnie	Hyperkapnie	Hypokapnie
etCO ₂	mmHg	41.2 ± 3.1	50.9 ± 3.2	22.2 ± 2.8
V_{MCA}	cm/s	73.6 ± 24.9	104.7 ± 25.6	42.8 ± 11.9

Dynamická autoregulace a hyperkapnie

Výsledek testu je přehledně zpracován v tabulce 2. Autoregulační index (ARI) klesl při hyperkapnii z klidové hodnoty 4 ± 0.75 na 0.9 ± 0.9 .

Tab. 2 – Autoregulační index (ARI) při hyperkapnii

	Klidový stav	Hyperkapnie
etCO ₂	39.3 mmHg	48.7 mmHg
ARI	4 ± 0.8	0.9 ± 0.9

5.4d Diskuze

Vazomotorická rezervní kapacita

Reakce mozkové cirkulace na změnu v hladině CO_2 je velice rychlá. Při vzestupu $etCO_2$ dochází téměř okamžitě k vazodilataci piálních cév. Tím klesá cerebrovaskulární rezistence (CVR) a zvyšuje se průtok krve mozkem (CBF). Protože průměr velkých a středních mozkových cév se nemění, stoupá tedy v korelaci s CBF rychlost průtoku krve střední mozkovou tepnou. Při vzestupu $etCO_2$ o 9.7 mmHg (z 41.2 na 50.9 mmHg) došlo k vzestupu V_{MCA} o 42.3%. Při snížení $etCO_2$ o 19 mmHg (z 41.2 na 22.2 mmHg) naopak pokleslo V_{MCA} o 41.9%. Tyto výsledky jednoznačně ukazují výrazný vliv hladin CO_2 na průtok krve mozkem. Ukazují těsné sepjetí respiračních funkcí a mozkového průtoku. To je třeba brát v úvahu zvláště u pacientů se souběžným postižením dýchacího aparátu a CNS. Dále je třeba akceptovat fakt, že každé pootočení knoflíku u ventilátoru nemění jenom hodnoty minutové ventilace a saturace krve kyslíkem, ale též výrazně průtok krve mozkem. Klinicky se testování mozkové vazomotorické rezervy užívá u pacientů s okluzivním postižením extrakraniálních a intrakraniálních arterií mozkové cirkulace. Mozková cirkulace kompenzuje pokles průtoku za

okluzí vazodilatací mikrocirkulace s následným lokálním poklesem (CVR) a kolaterálním tokem krve. Pokud se průtok okluzní oblastí stále snižuje, nebo je nutné z metabolických důvodů zvýšit lokální perfuzi, je nutné zvýšit vazodilataci mikrocirkulace. Pokud ta je již maximální, dojde k ischemickým projevům v dané oblasti mozku. Test CO₂ vazomotorické rezervní kapacity testuje právě onu rezervní schopnost již dilatovaných mozkových cév. V extrémním teoretickém případě je veškerá mikrocirkulace maximálně dilatována a při hyperkapnii tak CBF zůstává nezměněno. Z klinického hlediska tedy můžeme vyselektovat skupinu pacientů, kteří již mají vyčerpanou rezervní kapacitu a jsou ve vysokém riziku cerebrovaskulární insuficience při další progresi choroby nebo při zátěži. Pro tyto pacienty je nutné zvažovat chirurgické řešení ((Ringelstein et al, 1988; Reith et al., 1990; Kleiser a Widder, 1992; Muller a Schimrig, 1996; Widder, 1989; Beneš et al, 2003). Druhou klinickou aplikací testu je sledování progresu onemocnění a reakce na konzervativní terapii porovnáváním výsledků testu. Fyziologické rozpětí vazomotorické reaktivity bylo v mnoha studiích stanoveno u zdravých testovaných osob na 86±16% (Ringelstein a Otis, 1992; Markwalder et al., 1984; Ringelstein et al., 1988; Douville a Byrd, 1991; Douville, 2000). V naší skupině sedmnácti testovaných osob jsme dosáhli srovnatelného výsledku 86.5±19.1. Fyziologické rozmezí pro procentuální změnu rychlosti V_{MCA} na 1 mmHg CO₂ je podle předchozích experimentů 2-4%. V naší testované skupině je CO₂ reaktivita 3.0±0.6 % / mmHg. Při bližší analýze naměřených dat vidíme, že CO₂ reaktivita je vyšší při hyperkapnické části testu (4.4 % / mmHg) proti reaktivitě v hypokapnické části (2.2 % / mmHg). V některých případech je proto výhodnější měřit a počítat výsledky odděleně pro hyperkapnickou a hypokapnickou část studie. Rozdělení výsledků testování vazomotorické rezervy podle stupně postižení je uvedeno v tabulce 3 (Ringelstein a Otis, 1992).

Tab. 3 – Klasifikace výsledků CO₂ testu

Vazomotorická	rezerva
Fyziologická	86±16%
Mírně až středně snižená	69-39%
Těžce snižená	38-16%
Vyčerpaná	<15%

Dynamická autoregulace a hyperkapnie

Hyperkapnie způsobuje masivní vazodilaci mozkové mikrocirkulace a tímto mechanismem snižuje schopnost dynamické i statické autoregulace. V našem experimentu poklesl autoregulační index při hyperkapnii z 4.0 ± 0.75 na 0.9 ± 0.9 . Při hyperkapnii ($\text{etCO}_2 = 48.7$ mmHg) mozková cirkulace již nemá adekvátní mechanismus kompenzace při náhlém poklesu systémového tlaku a dochází k téměř úplnému omezení autoregulační schopnosti. Z klinického hlediska je tedy důležitá důsledná prevence hypoventilace u pacientů s onemocněním CNS. Naopak hyperventilace může dočasně zlepšit autoregulační schopnost, a to mechanismem zvýšení tonusu mozkových cév (Newell et al., 1996). Index procentuálního poklesu ARI na změnu CO_2 o 1 mmHg v našem souboru je 8.24%/mmHg.

5.5 Kraniotrauma

a- Úvod

b- Materiál a metodika

c- Výsledky

d- Diskuze

5.5a Úvod

Traumatická poranění mozku jsou významným problémem pro svoji medicínskou závažnost, ekonomickou náročnost léčby a následky dlouhodobé pracovní neschopnosti nebo trvalé invalidity. Mozková traumata postihují výrazněji mladší věkové skupiny a jsou druhou nejčastěji se vyskytující jednotkou mezi afekcemi CNS s 149,6 případy/100 tisíc obyvatel (Česák a Hobza, 2001). Těžká poranění hlavy ($GCS \leq 8$) vedou k postižení autoregulace mozkového průtoku (Newell et al., 1996; Muizelaar et al., 1989; Muizelaar et al., 1984; Cold, 1990; Enevoldsen, 1986, Smrčka, 2001). U pacientů s lehkým a středním mozkolebečním poraněním má také významná část pacientů zhoršenou autoregulační funkci (Junger et al., 1997). Při poruše autoregulačního mechanismu je mozková tkáň vystavena fluktuacím krevního tlaku, které mohou potencovat poškození způsobené primárním traumatem (Miller, 1985; DeWitt et al., 1995). Zvýšení krevního tlaku může způsobit hyperperfuzi s edémem mozku nebo dokonce i nitrolební krvácení. Pokles krevního tlaku vede k hypoperfuzi a ischemii mozkové tkáně.

Přestože se diagnostické a terapeutické postupy u poranění mozku stále vyvíjejí a zdokonalují, možnosti terapie postižení mozkové autoregulace a nitrolební hypertenze jsou stále omezené. Hodnota intrakraniálního tlaku je nezávislá proměnná, statisticky signifikantně spojená s kvalitou neurologického zotavení (Marmarou, 1992). Vztah mezi intrakraniálním tlakem (ICP), mozkovým perfuzním tlakem (CPP) a mozkovými funkcemi je komplexní, předpokládá se větší význam udržení dobrého CPP, než je pouze kontrola absolutní hodnoty ICP. Nitrolební tlak u dospělého člověka má vleže hodnotu mezi 7-15 mmHg. Protrahované hodnoty ICP nad 20 mmHg jsou považovány za patologické (Marshall et al., 1979). Mozkový perfuzní tlak je definován jako střední arteriální tlak mínus intrakraniální tlak ($CPP = MABP - ICP$). U pacientů s kraniotraumatem je snaha terapeuticky udržet CPP mezi 50 až 70 mmHg.

Prozatím nebylo známo, zda je mozková autoregulace u kraniotraumat symetrická – což znamená stejně efektivní v ochraně mozku před výkyvy krevního tlaku nahoru a před výkyvy tlaku směrem dolů. Dvě předchozí studie naznačovaly možné nelineární faktory mozkové hemodynamiky (Giller a Mueller, 2003; Mueller et al., 2003). Obě tyto studie však neměly přesně zaměřenou metodiku a jejich výsledky nejsou průkazné. V našich experimentech jsme se zaměřili na výzkum rozsahu závažnosti poškození dynamické autoregulační odpovědi po kraniocerebrálním traumatu a na vzájemnou souvislost tohoto postižení a intrakraniálního tlaku. Dále jsme zkoumali symetrii autoregulační odpovědi u těchto pacientů. Pro srovnání výsledků a pro získání klidových (baseline) hodnot jsme dále vytvořili kontrolní skupinu zdravých dobrovolníků.

5.5b Materiál a metodika

Kontrolní skupina

Experimentu se zúčastnilo deset zdravých dobrovolníků v průměrném věku 34 let (27 až 56 let). Žádná z testovaných osob netrpěla neurologickým ani kardiovaskulárním onemocněním a nebrala chronickou medikaci. Kontinuální měření krevního tlaku v této skupině jsme prováděli pomocí neinvazivního monitoru (CBM-7000, Colin Corp., San Antonio, TX, USA; Siemens SC 6000).

Pacienti

Studie byla provedena u 14 pacientů s primární diagnózou kraniotraumat. Průměrný věk raněných byl 32 let (12 až 63 let). Všichni pacienti byli v době testu zaintubováni, měli měřený arteriální tlak pomocí kanyly v radiální arterii a monitorovaný intrakraniální tlak intraparenchymovým čidlem. Osm pacientů již bylo po operačním neurochirurgickém zákroku. Průměrné GCS skupiny bylo 6.7 (3 až 11). Mechanismem úrazu byl ve čtyřech případech pád, osm pacientů bylo účastníkem dopravní nehody a dva byli napadeni. Ve třech případech doprovázelo kraniotrauma i poranění hrudníku, jedenkrát lacerace sleziny a třikrát zlomenina končetin. Přidružená fraktura krční páteře byla u dvou pacientů. Všichni pacienti dostávali profylakticky phenytoin v terapeutických dávkách. Nejvyšší intrakraniální tlak u jednotlivých nemocných v prvních 48 hodinách po traumatu se pohyboval v rozmezí od 19 do 52 mmHg (29.6 ± 11.2). Test byl prováděn přibližně 2 dny od úrazu. Pro některé výpočty byla

použita pouze data od nemocných s ICP méně než 25 mmHg v době provádění testů. Hladina etCO₂ v době experimentu byla zaznamenávána a u většiny pacientů udržována v rozmezí mírné hypokapnie (32 až 35 mmHg).

Metodika

Každému pacientovi (dobrovolníkovi) jsme změřili dynamickou autoregulační schopnost mozkového cévního řečiště nejprve klasickou metodou a poté metodou cyklických změn tlaku (viz kapitola 4.3 Metodika). K porovnání výsledků jsme použili Studentův párový t-test a hodnota $p < 0.05$ byla považována za statisticky významný rozdíl. Data referujeme jako aritmetický průměr \pm směrodatná odchylka. Obecnou lineární regresi jsme použili k posouzení vztahů mezi datovými soubory a k výpočtům korelačního koeficientu.

5.5c Výsledky

Výsledky studie jsou přehledně uvedeny v tabulce 1. Test metodou cyklických změn tlaku byl dobře tolerován všemi pacienty bez výrazných změn nitrolebního tlaku. U tří pacientů během klasického měření dynamické autoregulace došlo k přechodnému zvýšení ICP o více jak 15 mmHg po vypuštění stehenních manžet. Ve skupině pacientů byl průměrný krevní tlak 96.2 ± 9 mmHg a ICP bylo 15.7 ± 4.1 mmHg.

Tab. 1 - Výsledky

	Dobrovolníci	Pacienti -kranio-trauma
ARI	5.4 ± 0.65	1.6 ± 1.51
AG _{up}	0.74 ± 0.18	1.27 ± 0.76
AG _{dn}	0.77 ± 0.17	0.30 ± 0.21
ΔTK_{up} (mmHg)	7.8 ± 2.8	8.2 ± 4.3
ΔTK_{dn} (mmHg)	9.5 ± 4.3	7.2 ± 3.8

Cyklování tlaku ve stehenních manžetách způsobilo dostatečné výkyvy krevního tlaku k posouzení autoregulační odpovědi. V kontrolní skupině dobrovolníků bylo ΔTK_{up} 7.8 ± 2.8 mmHg a ΔTK_{dn} 9.5 ± 4.3 mmHg. U pacientů pak průměrné ΔTK_{up} dosáhlo hodnoty 8.2 ± 4.3 mmHg a ΔTK_{dn} 7.2 ± 3.8 mmHg. Rozdíl mezi skupinami - pacienti a dobrovolníci - v ΔTK

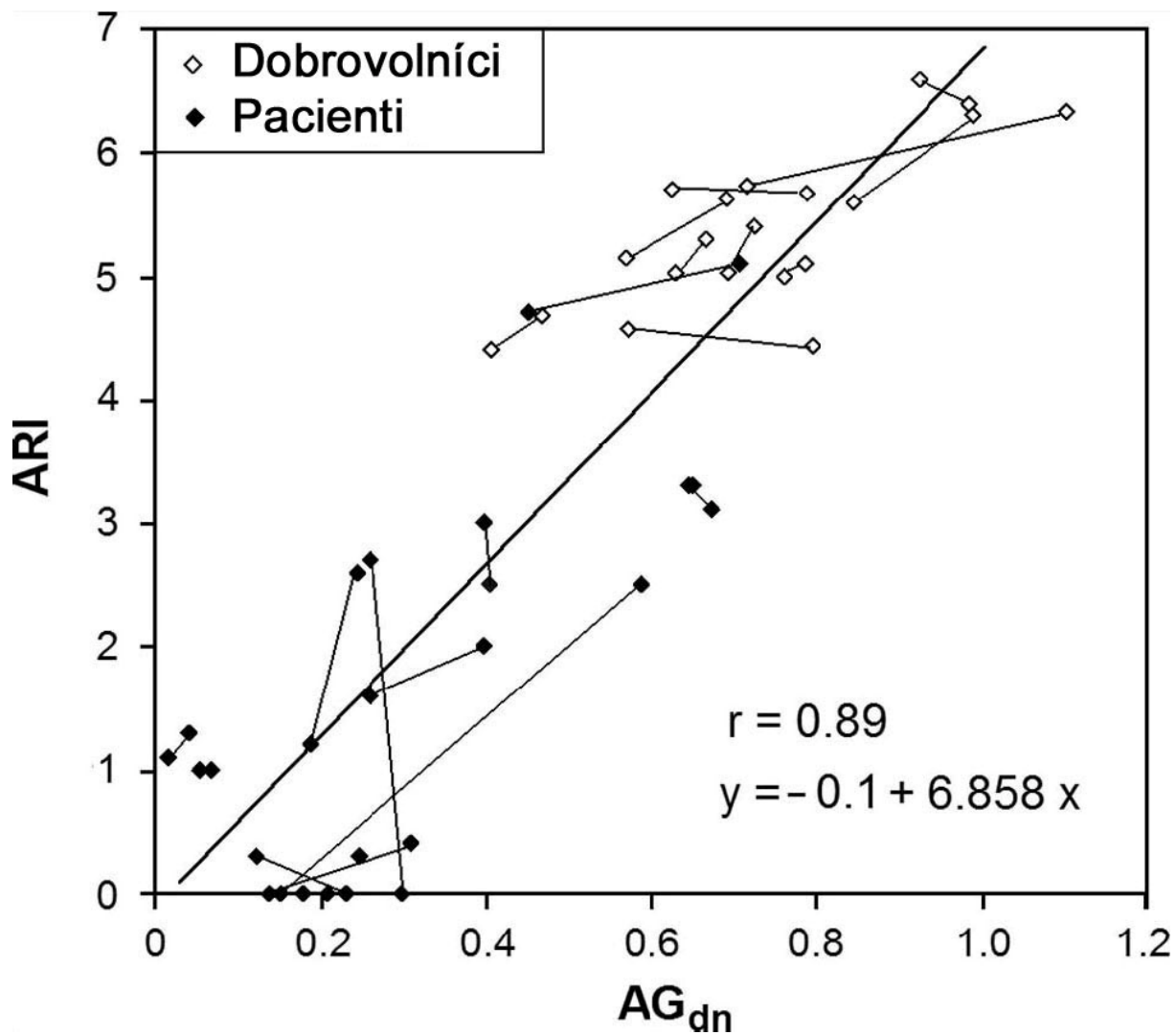
nebyl statisticky signifikantní a stejně tak i porovnání mezi výkyvy krevního tlaku nahoru a dolů.

Ve skupině zdravých osob jsme naměřili průměrný dynamický autoregulační index (ARI) 5.4 ± 0.65 . Autoregulační zisk při poklesu systémového krevního tlaku AG_{up} byl 0.74 ± 0.18 a AG_{dn} 0.77 ± 0.17 ($p > 0.5$). Korelace mezi AG_{up} a AG_{dn} byla slabá ($r = 0.24$). Stejně tak byla slabá i korelace mezi AG_{dn} a ARI ($r = 0.47$) a mezi AG_{up} a ARI ($r = 0.24$). Je si však třeba všimnout, že rozptyl hodnot autoregulačních indexů u kontrolní skupiny byl malý ($SD = 0.65$).

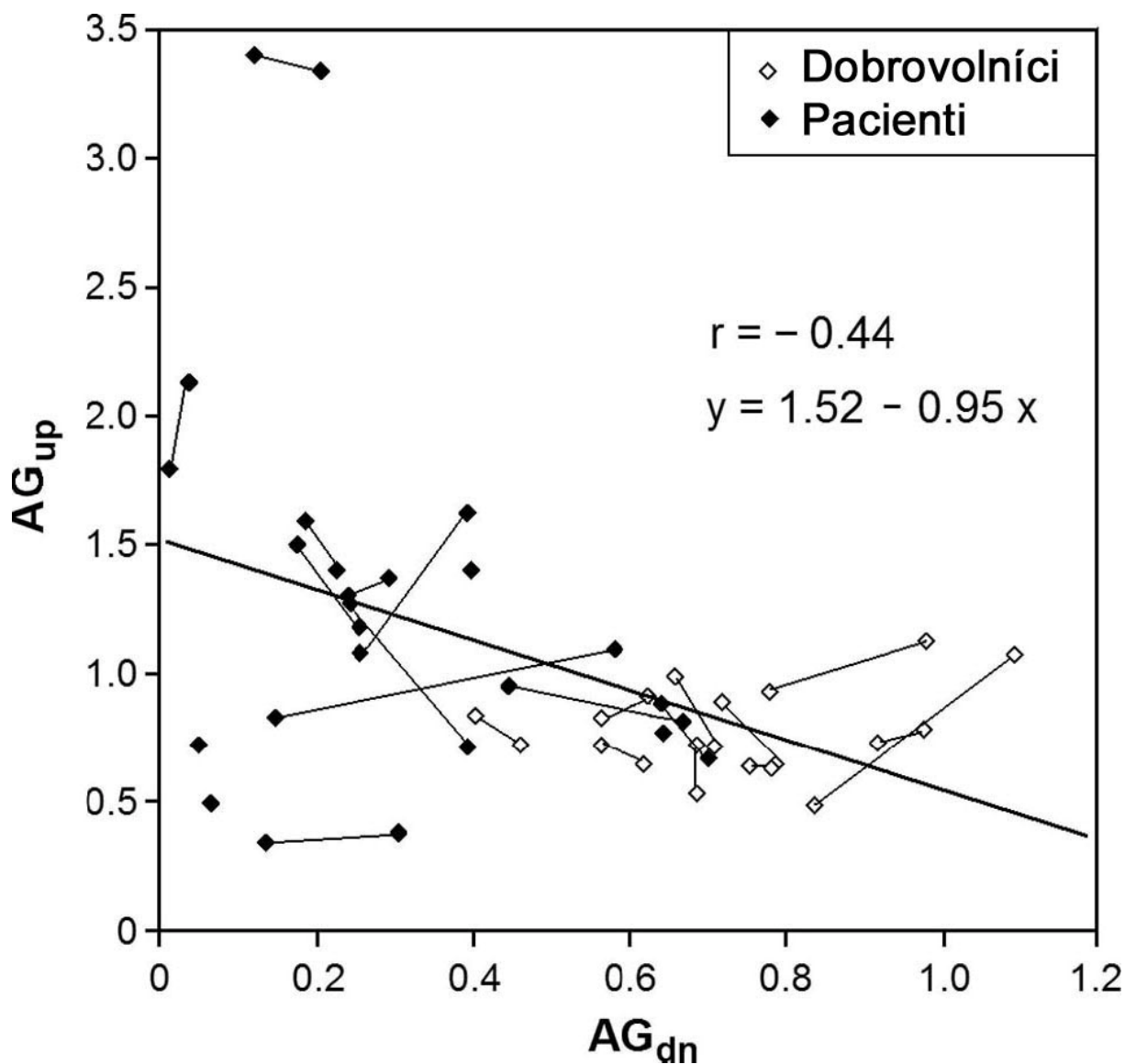
U pacientů po traumatu byly výsledky zcela odlišné. Průměrný autoregulační index byl 1.6 ± 1.51 , což znamená, že většina pacientů měla silně porušenou dynamickou autoregulaci. To se odrazilo i ve sníženém $AG_{dn} = 0.30 \pm 0.21$. Naopak autoregulační zisk při vzestupu krevního tlaku byl výrazně zvýšen, $AG_{up} = 1.27 \pm 0.76$. Rozdíly mezi AG_{up} a AG_{dn} byly statisticky signifikantní ($p < 0.001$) se vzájemným negativním koeficientem ($r = -0.33$). Patnáct z dvacetipěti AG_{up} dosáhlo hodnoty vyšší než 1, což znamená přestřelenou dynamickou autoregulační odpověď. Korelace mezi AG_{up} a AG_{dn} k mTK byla pouze slabě pozitivní ($r = 0.37$ a $r = 0.32$) a nebyla statisticky signifikantní.

Graf 1 ukazuje vztahy mezi AG_{dn} a ARI. Pro všechny subjekty (dobrovolníci i pacienti) výsledky těchto dvou odlišných metod velice dobře korelují ($r = 0.89$). Korelace mezi AG_{up} a ARI byla slabě negativní ($r = -0.47$). Graf 2 ukazuje vztahy mezi AG_{up} a AG_{dn} opět pro všechny subjekty. Vzájemný vztah je slabě negativní ($r = -0.44$), což je zřejmě důsledkem vysoce asymetrické (nelineární) dynamické autoregulační odpovědi u pacientů s kraniotraumatem.

Graf 1 – Porovnání AG_{dn} a ARI. Data od jednotlivých pacientů (dobrovolníků) jsou spojena linkami. Výsledky lineární regrese uvedené v grafu ukazují, že obě metody měření dynamické autoregulační odpovědi vzájemně dobře korelují.



Graf 2 – Porovnání AG_{dn} a AG_{up} . Data od jednotlivých pacientů (dobrovolníků) jsou spojena linkami. Mírně negativní korelace je ukázána pomocí lineární regresní křivky. Za povšimnutí stojí velký rozptyl hodnot AG_{up} u pacientů s postiženým AG_{dn} (<0.5).



5.5d Diskuze

Výsledky této studie byly v některých ohledech celkem překvapivé. Jednoznačně ukázaly, že mozková autoregulace může reagovat velice asymetricky. U většiny pacientů s kraniotraumatem byla dynamická autoregulační odpověď na zvýšení krevního tlaku hyperaktivní, zatímco při poklesu systémového krevního tlaku byla reakce mozkové cirkulace výrazně zhoršena. U zdravých osob slabá korelace mezi AG_{dn} a AG_{up} naznačuje také

asymetrickou odpověď dynamické autoregulace na výkyvy krevního tlaku. Tyto výsledky podporují hypotézu, že mozková autoregulace působí efektivněji proti riziku hyperperfuze a „breakthrough“ krvácení než proti hypoperfuzi. Studie u opic, používající náhlé vzestupy krevního tlaku, ukázala silnou a rychlou autoregulační odpověď mozkové cirkulace (Symon et al., 1973). Dynamická mozková autoregulace přednostně chrání před bezprostředním nebezpečím mozkového krvácení, které může vyvolat vzestup krevního tlaku. Ischemie mozku, jako hlavní následek hypoperfuze, se rozvíjí v delším časovém horizontu, což dává mozkové cirkulaci více času ke kompenzačním opatřením.

Hypotézou vysvětlující asymetrickou odpověď by mohl být zvláštní mechanismus regulace průtoku krve mozkem při náhlém vzestupu krevního tlaku. Jeho účinek by se přičítal k symetrické základní autoregulaci. V takovém případě je mozková autoregulace nelineární. Dalším možným vysvětlením asymetričnosti regulace je posun krevního tlaku do oblasti dolního limitu autoregulační křivky (Larsen et al., 1994). To však nemůže vysvětlit hyperaktivní až přestřelenou autoregulační odpověď u většiny nemocných na vzestup krevního tlaku.

Algoritmus použitý v naší studii je založen na předpokladu, že CCP je regulačním parametrem vztahu tlak – průtok v mozkové cirkulaci. Další možností je jistě regulace pomocí strmosti (S). Ve studii pacientů po srdeční zástavě bylo však již prokázáno, že CCP a S jsou přibližně stejně aktivní v regulaci mozkového průtoku (Aaslid et al., 2003). Pokud v naší studii předpokládáme, že oba parametry jsou regulovány, algoritmus vztahu a jeho implementace je velice komplexní a složitá. Vzhledem k použití pouze drobných výkyvů krevního tlaku jsme mohli však použít linearizaci a vyhnout se tak zbytečné složitosti dvojité regulace.

Naše výsledky mohou ovlivnit další studie týkající se mozkové autoregulace. Zaprvé, pokud se použijí náhodné výkyvy krevního tlaku (Zhang et al, 1998; 2000) nebo pravidelné bipolární změny tlaků (Diehl et al., 1995), nelze použít analýzu lineárního přenosu funkcí, protože vlastní systém je pravděpodobně vysoce nelineární. Zadruhé, při použití analýzy časových oblastí se musí data analyzovat zvlášť pro výkyvy tlaku nahoru a výkyvy tlaku dolů. Zatřetí, při použití klasické metody měření mozkové autoregulace je nutné použít k výpočtu autoregulačních parametrů data získaná pouze do 10 sekund od vypuštění stehenních manžet. Po tomto čase se se krevní tlak již většinou zotavil a následuje vzestup krevního tlaku s reakcí

autoregulace na tento odlišný podnět. Starší práce doporučovala interval pro optimální výpočet dynamické autoregulace delší – 30 sekund (Tiecks et al., 1995).

Naše studie ukazuje obtížnost hlubší analýzy mozkové autoregulační odpovědi. Metodika použitá k získání AG_{dn} a AG_{up} není jistě ideální, protože vyžaduje nízkofrekvenční filtrování a grafické stanovení jednotlivých vrcholů křivky. Toto grafické určení jednotlivých výkyvů křivky je poněkud obtížné u pacientů s vysokým stupněm asymetrie. U těchto pacientů může silná odpověď autoregulace na vzestup krevního tlaku maskovat následnou slabou odpověď na pokles systémového krevního tlaku. V současné době je však tento způsob výpočtu zatím jediným možným přístupem .

Nová metodika měření dynamické autoregulační odpovědi pomocí cyklických změn tlaku se zdá více vhodná pro klinické použití než klasická metoda. Sekvence osmi cyklů krátkodobých změn tlaku vyžaduje přibližně stejnou dobu k provedení testu jako metoda určování ARI. Krátkodobé cyklování méně zatěžuje mozkovou cirkulaci, protože změny krevního tlaku jsou kratší a menší. To způsobuje i menší riziko zvýšení intrakraniálního tlaku při testování. Abychom dosáhli vysoké kvality naměřených dat, je nutné použít zprůměrování několika cyklů. Přesnost a spolehlivost této nové metody byla prokázána dobrou korelací výsledků AG_{dn} a ARI.

6. Závěry a diskuze

6.1 Úvod

6.2 CBF

6.3 Autoregulace

6.4 Klinické aplikace

6.5 Souhrn

6.1 Úvod

Podrobná diskuze a závěry k jednotlivým stimulům jsou uvedeny v jednotlivých podkapitolách části 5. Výsledky. V této části uvedeme souhrn a syntézu jednotlivých částí s příslušnou diskuzí.

6.2 CBF

Průtok krve mozkem je ovlivňován různými fyziologickými a patologickými jevy, různými látkami a medikamenty. Pro popis změn v CBF jsou důležitá dvě odlišná hlediska. Za prvé jde o regionální variabilitu. Některá data jsou vztažena ke globálnímu průtoku krve mozkem. Přesnější výsledky ze zobrazovacích metod však umožňují popis i regionálních variabilit změn CBF. Druhým důležitým faktorem je čas. Zvýšení či snížení CBF je závislé a mění se dynamicky v závislosti na době od proběhlého traumatu či po aplikaci medikamentů či látek. Výsledek musí být vztažen k době měření. Optimálním postupem by jistě bylo kontinuální sledování CBF se zaznamenáním postupných změn v různých regionech mozku. Použité metodiky nebo nutnost adekvátní zdravotní péče o pacienty však často tento postup vylučují. V Tabulce 1 je zjednodušený souhrn změn CBF při působení alkoholu, kofeinu, CO₂, volatilních anestetik a po kraniotraumatu.

Tab. 1 Změny CBF

	Alkohol	Kofein	CO ₂	Kraniotrauma	Volatilní anestetika
↑ zvýšení CBF ↓ pokles CBF	↑	↓	↑↑	↓↑	↑
změna v %	8 - 24 %	10 - 20 %	3 ± 0.6 % / 1 mmHg		

Alkohol

Při intoxikaci alkoholem dochází ke zvýšení krve mozkiem o 8-24%. Rozptýl výsledků je způsoben korekcí CBF na stejné hladiny etCO₂. Po požití alkoholu v našich testech docházelo ke konzistentním a významným posunům v hladině etCO₂ - stimulačním účinkem ethanolu. K rozdělení dat a odlišení vlivu etCO₂ na mozkovou cirkulaci, jsme provedli korekci naměřených hodnot na hladinu etCO₂=40 mmHg s použitím indexu 3.4% / 1 mmHg CO₂. Tento závěr je konzistentní ze studiemi užívajícími ¹³³Xe nebo ⁹⁹Tc SPECT, které ukázaly zvýšení CBF o 12-14% (Sano et al., 1993; Tiihonen et al., 1994).

Kofein

Po požití kofeinu dochází ke snížení globálního CBF o 10-20%, opět s vyloučením vlivu CO₂. Efekt kofeinu na průtok krve mozkiem měřený pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) prokázal homogenní snížení CBF o 30% a nebyly nalezeny žádné regionální rozdíly v poklesu CBF (Cameron et al., 1990). Tento nález je podporován i dalšími pracemi používající inhalaci ¹³³Xe (Mathew a Wilson, 1985 a 1991; Mathew et al., 1983). Naše výsledky ukázaly významné snížení mozkového krevního průtoku po podání kofeinu v normálním cerebrovaskulárním řečišti i při výrazné vazodilataci periferních cév. Tento nález podporuje důležitou roli, kterou může hrát kofein v regulaci CBF při různých patologických procesech. I přes závažnou vazodilataci mozkové mikrocirkulace je kofein stále schopný působit jako kompetitivní antagonist CO₂ v mozkových cévách.

CO₂

Reakce mozkové cirkulace na změnu v hladině CO₂ je velice rychlá. Při vzestupu etCO₂ dochází téměř okamžitě k vazodilataci piálních cév. Tím klesá cerebrovaskulární rezistence (CVR) a zvyšuje se průtok krve mozkiem (CBF). Fyziologické rozmezí pro procentuální změnu rychlosti V_{MCA} na 1 mmHg CO₂ je podle předchozích experimentů 2-4%. V naší testované skupině je CO₂ reaktivita 3.0±0.6 % / mmHg. Při bližší analýze naměřených dat však vidíme, že CO₂ reaktivita je vyšší při hyperkapnické části testu (4.4 % / mmHg) proti reaktivitě v hypokapnické části (2.2 % / mmHg). V některých případech je proto výhodnější měřit a počítat výsledky odděleně pro změny CBF v oblasti hyperkapnie a hypokapnie. Tyto výsledky jednoznačně podporují výrazný vliv hladin CO₂ na průtok krve mozkiem. Ukazují též těsné vzájemné sepletí respiračních funkcí a mozkového průtoku.

Kraniotrauma

Změny CBF po kraniotraumatu jsou velice heterogenní, závisí na časovém odstupu od úrazu a výrazně se liší v různých oblastech mozku. Globální i regionální změny CBF závisí též na typu poranění a lokalizaci patologických změn (Sioutos et al., 1995; Bouma et al., 1993). Globální průtok krve mozkem může být po traumatickém poranění mozku zvýšen nebo snížen (Bouma and Muizelaar, 1992; Aygok et al., 2008; Hattori et al., 2003; Weber et al., 2002; Ojha et al., 2005; Wintermark et al., 2004). Většina současných výsledků ukazuje iniciální snížení CBF v prvních hodinách po úraze s následnou hyperemickou fází s maximem po 24 hodinách od traumatu (Marion et al., 1991; van Santbrink et al., 2002; Bouma et al., 1993; Ojha et al., 2005; Soustiel and Svir, 2007). Klinický význam posttraumatické hyperémie není zatím zcela jasný. Předpokládaný vztah mezi zvýšeným intrakraniálním tlakem a hyperémií nebyl zatím konzistentně prokázán (Bouma and Muizelaar, 1992). Pokles CBF v iniciálním období po traumatickém poranění mozku je výraznější na ipsilaterální straně k ložiskové patologii (van Santbrink et al., 2002). Regionální průtoky krve se v oblastech mozkových laloků, bazálních ganglií a mozkového kmene liší až o 25 procent (Marion et al., 1991). Výrazné nebo přetrvávající snížení regionální nebo globální mozkové perfuze je statisticky významně spojeno s časou úmrtností a špatným neurologickým zotavením po TBI (Ojha et al., 2005; Bouma et al., 1992). Komplexita změn CBF po úrazech je velice výrazná a závisí tedy na typu úrazu, na daném regionu mozku a jeho vztahu k intrakraniální patologii, na věku pacienta, eventuálně jeho přidružených chorobách ovlivňujících cerebrovaskulární řečiště před úrazem. Všechny tyto hodnoty CBF dále nejsou statické ale vyvíjí se v čase společně s postupující progresí nitrolební patologie a jsou ovlivňovány medicínskou léčbou. CBF je modifikováno chirurgickými dekompresními zákroky, změnou ventilačních parametrů, léčbou nitrolebního tlaku a podáváním anestetik.

Volatilní anestetika

Volatilní anestetika (halotan, isofluran, sevofluran) zvyšují globální průtok krve mozkem (Fisher et al., 1992; Kuroda et al., 1997). Vzestup CBF je trvalý i při dlouhodobějším (3 hodiny) podávání inhalační anestézie (Kuroda et al., 1997). Oxid dusný přidáný k volatilním anestetikům má též výrazný vasodilatační účinek na mozkové cévy a potencuje vzestup CBF (Strebel et al., 1995; Ravussin and Strebel, 1995).

6.3 Autoregulace

Alkohol

Při mírné alkoholové intoxikaci dochází pouze k malému, statisticky nesignifikantnímu snížení autoregulačního indexu. Ve srovnání s jinými noxami (volatilní anestetika, hyperkapnie, trauma) tak alkohol nehraje významnou roli v ovlivnění dynamické autoregulační odpovědi. Důvodem poměrně dobře zachovalé dynamické autoregulace u ethanolom intoxikovaných subjektů je pouze neúplná vasodilatace periferní mozkové cirkulace (8-24%) a tedy zachovaná možnost reagovat adekvátně na výkyvy krevního tlaku.

CO₂

Hyperkapnie způsobuje masivní vasodilataci mozkové mikrocirkulace a tímto mechanismem snižuje schopnost dynamické i statické autoregulace. V našem experimentu poklesl autoregulační index při hyperkapnii z 4.0 ± 0.75 na 0.9 ± 0.9 . Při hyperkapnii ($\text{etCO}_2 = 48.7$ mmHg) mozková cirkulace již nemá adekvátní mechanismus kompenzace při náhlém poklesu systémového tlaku a dochází k téměř úplnému omezení autoregulační schopnosti.

Naopak hyperventilace může dočasně zlepšit autoregulační schopnost, a to mechanismem zvýšení tonu mozkových cév (Newell et al., 1996).

Kraniotrauma

Těžká poranění hlavy ($\text{GCS} \leq 8$) vedou k postižení autoregulace mozkového průtoku (Newell et al., 1996; Muizelaar et al., 1989; Muizelaar et al., 1984; Udomphorn et al., 2008; Cold, 1990; Enevoldsen, 1986, Smrčka, 2001). U pacientů s lehkým a středním mozkolebečním poraněním má také významná část pacientů zhoršenou autoregulační funkci (Junger et al., 1997). V naší skupině pacientů po kraniotraumatu s $\text{GCS} 6.7$ (3 až 11) jsme naměřili průměrný autoregulační index (ARI) 1.6 ± 1.51 . Většina pacientů měla tedy závažně porušenou dynamickou autoregulaci. Ve skupině zdravých osob jsme naměřili průměrný dynamický autoregulační index 5.4 ± 0.65 .

Při poruše autoregulačního mechanismu je mozková tkáň vystavena fluktuacím krevního tlaku, které mohou potencovat poškození způsobené primárním traumatem (Miller, 1985; DeWitt et al., 1995). Zvýšení krevního tlaku může způsobit hyperperfuzi s edémem mozku nebo dokonce i nitrolební krvácení. Pokles krevního tlaku vede k hypoperfuzi a ischemii mozkové tkáně.

Mozková autoregulace po úrazech mozku může reagovat velice asymetricky. U většiny pacientů s kraniotraumatem je dynamická autoregulační odpověď na zvýšení krevního tlaku hyperaktivní, zatímco při poklesu systémového krevního tlaku je reakce mozkové cirkulace výrazně zhoršena. Dynamická mozková autoregulace přednostně chrání před bezprostředním nebezpečím mozkového krvácení, které může vyvolat vzestup krevního tlaku. Ischémie mozku, jako hlavní následek hypoperfuze, se rozvíjí v delším časovém horizontu, což dává mozkové cirkulaci více času ke kompenzačním opatřením. Hypotézou vysvětlující tuto asymetrickou odpověď by mohl být zvláštní mechanismus regulace průtoku krve mozkem při náhlém vzestupu krevního tlaku. Jeho účinek by se přičítal k symetrické základní autoregulaci. V takovém případě je mozková autoregulace nelineární. Dalším možným vysvětlením asymetričnosti regulace je posun krevního tlaku do oblasti dolního limitu autoregulační křivky (Larsen et al., 1994).

Volatilní anestetika a oxid dusný

Volatilní anestetika zhoršují mozkovou cerebrovaskulární autoregulaci v závislosti na podané dávce (Wener et al., 2005; Strebel et al., 1995). Mechanismem účinku je zvýšení dostupnosti perivaskulárního oxidu dusnatého (Werner et al., 2005). Zhoršení mozkové autoregulační schopnosti při inhalaci volatilními anestetiky je možno normalizovat arteficiální hypokapnií (McCulloch et al., 2005).

6.3 Klinické aplikace

Námi naměřená a publikovaná data by mohli přispět k lepšímu pochopení celkového obrazu komplexních změn a regulací mozkového krevního průtoku. Problematika kraniotraumat a hyperventilace je zpracována v doporučeních pro nemocniční i přednemocniční léčbu kraniotraumat z roku 2007 (Badjatia et al, 2007; Brain Trauma Foundation et al., 2007). Pro nemocniční péči se nedoporučuje profylaktická hyperventilace s $\text{PaCO}_2 \leq 25\text{mmHg}$ (průkaznost stupeň II). Hyperventilace je doporučena jako dočasné opatření pro redukci zvýšeného intrakraniálního tlaku. Nedoporučuje se však během prvních 24 hodin po úraze, kdy je CBF výrazně redukováno. Při použití hyperventilace je vhodné monitorovat saturaci krve v jugulárním bulbu nebo mozkovou oxymetrii (stupeň III). Pro přednemocniční péči se při kvalitě a průkaznosti stupně III doporučuje udržovat etCO_2 mezi 35 až 40 mmHg. Hyperventilace pod $\text{etCO}_2 < 35\text{mmHg}$ není doporučena s výjimkou výrazného zhoršování

neurologického stavu či příznaků mozkové herniace. Korekce hodnot V_{MCA} na tzv. normální hladinu $etCO_2$ je nejen teoretická, ale má i praktické důsledky. Kdyby ve dříve popsáných experimentech byli naši alkoholem intoxikovaní dobrovolníci zaintubováni a ventilováni na hladině $etCO_2=40$ mmHg, jejich CBF by bylo opravdu vyšší o 24.4% ve srovnání se stavem za střízliva. Jestliže má tedy pacient zvýšený intrakraniální tlak, jednou z příčin může být alkoholem zvýšená mozková perfuze. Terapeutickým doporučením je vyhnout se hyperkapnii, a jestliže se snažíme i léčebně ovlivňovat ICP, mírná hyperventilace k hodnotám $etCO_2=34-36$ mmHg je jistě vhodná. Tato hypokapnie snižuje CBF o přibližně 13.6 – 20.4% a kompenzuje tak vasodilatační efekt alkoholu.

Nová metodika měření dynamické autoregulační odpovědi u kraniotraumat pomocí cyklických změn tlaku se zdá více vhodná pro klinické použití než klasická metoda. Sekvence osmi cyklů krátkodobých změn tlaku vyžaduje přibližně stejnou dobu k provedení testu jako metoda určování ARI. Krátkodobé cyklování méně zatěžuje mozkovou cirkulaci, protože změny krevního tlaku jsou kratší a menší. To způsobuje i menší riziko zvýšení intrakraniálního tlaku při testování. Abychom dosáhli vysoké kvality naměřených dat, je nutné použít zprůměrování několika cyklů. Přesnost a spolehlivost této nové metody byla prokázána dobrou korelací výsledků AG_{dn} a ARI.

Po podání kofeinu naše výsledky ukázaly významné snížení CBF v normálním cerebrovaskulárním řečišti i při výrazné vazodilataci periferních cév. Tento nálezn podporuje důležitou roli, kterou může hrát kofein v regulaci CBF při různých patologických procesech. I přes závažnou vazodilataci mozkové mikrocirkulace je kofein stále schopný působit jako kompetitivní antagonist CO_2 v mozkových cévách. Další výzkum efektu kofeinu na mozkovou cirkulaci může přinést nové terapeutické přístupy a nové metody k manipulaci mozkového průtoku. Zajímavým terapeutickým využitím kofeinu by jistě mohla být možnost ovlivnění mozkového cévního tonu u kraniocerebrálních poranění s poškozením mozku a s následným zvýšením intrakraniálního tlaku daným vazoparalýzou. V současné době tyto hypotézy již testujeme experimenty na zvířecím modelu uzavřeného poranění hlavy u potkanů kmene Wistar. Předběžné výsledky ukazují snížení ICP po podání kofeinu 24 hodin po úraze asi o 10 procent. Je však třeba lépe definovat podanou dávku, způsob podání a v dalších fázích se jistě budeme muset orientovat nejen na pokles ICP, ale hlavně i na vliv na zotavení a přežívání kraniotraumat. Snížení CBF podáním kofeinu po úraze sice může zlepšit patologickou hodnotu ICP, ale námi potencionovaná hypoperfuze může samozřejmě mít

negativní dopad na kvalitu neurologického zotavení. Při úvahách o možném klinickém využití je nejdůležitějším předpokladem definovat skupinu poranění a skupinu pacientů, kteří by z této terapie mohli mít prospěch.

Naopak je potenciální riziko kofeinových substancí u pacientů s omezeným CBF (stenózy přívodných tepen mozku, vazospasmus) a reaktivní vazodilatací řečiště v patologickém povodí. Kofein by totiž teoreticky mohl svým vazokonstrikčním mechanismem omezit již hraniční lokální průtok a způsobit ischemické změny. U ischemické mozkové cévní příhody v současné době není ještě dostatek dat k posouzení, zda kofein a ostatní methylxantiny mohou snižovat mortalitu a morbiditu, nebo ji naopak zvyšovat (Mohiuddin et al., 2000). Z klinického hlediska tedy můžeme vyselektovat skupinu pacientů, kteří již mají vyčerpanou rezervní kapacitu a jsou ve vysokém riziku cerebrovaskulární insuficience při další progresi choroby nebo při zátěži. Pro tyto pacienty můžeme zvažovat chirurgické řešení (Beneš et al, 2003).

6.5 Souhrn

1. Alkoholová intoxikace zvyšuje průtok krve mozkiem o 8 až 24 procent
2. Alkohol neovlivňuje dynamickou autoregulační odpověď mozkové cirkulace
3. Kofein v dávce 300 mg per os snižuje průtok krve mozkiem o 20 %.
4. S vyloučením vlivu CO₂ snižuje kofein v dávce 300 mg per os průtok krve mozkiem o 10 až 20 %.
5. Kofein snižuje CBF i při těžké, arteficielně navozené vazodilataci mozkového řečiště (při hyperkapnii kofein snižuje CBF o 11 až 12 %)
6. Při hypokapnii kofein nesnižuje CBF
7. Výsledky testu vasomotorické reaktivity nejsou ovlivněny případným příjmem kofeinu před testem
8. Hladina kyslíčnicku uhličitého (CO₂) v krvi je silným regulátorem tonu mozkových cév a tím i CBF
9. Vasomotorická reaktivita u zdravých jedinců je 86.5 ± 19.1 a CO₂ reaktivita je 3.0 ± 0.6 %/mmHg
10. Hyperkapnie téměř kompletně vyřazuje mozkovou autoregulaci (autoregulační index se při hyperkapnii snížil z 4 ± 0.8 na 0.9 ± 0.9)
11. Při vzestupu etCO₂ o 1mmHg dojde k poklesu ARI o 8.24 %

12. Po kraniotraumatu dochází k výraznému zhoršení mozkové autoregulace
13. Metoda měření dynamické autoregulační odpovědi pomocí cyklických změn tlaku je výsledky srovnatelná s klasickou metodou a je méně zatěžující pro pacienty
14. Mozková autoregulace je asymetrická – působí efektivněji proti vzestupu systémového krevního tlaku než proti hypoperfuzi
15. Kofein a CO₂ mohou umožnit terapeutickou manipulaci tonu cév a tím ovlivňovat průtok krve mozkiem

7. Thesis

7.1 Background and Purpose

7.2 Methods

7.3 Results

7.4 Conclusions

7.5 Summary

7.1 Background and Purpose

Cerebral blood flow is influenced and regulated by a number of factors. Cerebral autoregulation functions to maintain a constant level of blood flow to the brain independent of a wide range of blood pressure changes. The purpose of this study was to investigate the effect of alcohol, CO₂, caffeine and traumatic brain injury on cerebral blood flow and cerebral autoregulation.

Methylxanthines are the most widely consumed central nervous system stimulants by man as components of coffee, tea, cola drinks or chocolate. Caffeine is the most commonly ingested methylxanthine. Reduction of cerebral blood flow by caffeine in healthy volunteers was shown in multiple studies. However, the effect of this substance on pathologically dilated cerebral vessels is not clearly defined. One of the targets of this study was to investigate the effect of caffeine on dilated cerebral circulation and specify if these vessels are still able to constrict as a consequence of caffeine stimulation. This information might show the possible risk of caffeine containing beverages for patients with decreased cerebral blood flow and compensatory vasodilatation. It could also be an important first step for pharmacological manipulation of traumatic vasoparalysis.

Alcohol (CH₃CH₂OH) is intermittently or regularly used by majority of Europe's inhabitants. More than one third of patients diagnosed with head injury are intoxicated with ethanol (Gurney et al., 1992). To adequately treat this significant subpopulation of intoxicated head injury patients, animal and clinical studies have previously been conducted to investigate acute and chronic effects of ethanol on cerebral hemodynamic, metabolism, outcome from head trauma, and the risk of associated complications. Most clinical studies have found alcohol intoxication associated with increased mortality and morbidity (Gurney et al., 1992; Pories et al., 1992; Zink et al., 1996). Interestingly, further stratification of patients has shown

that acute intoxication alone did not increase mortality or risk of complication in contrast to an intoxicated population with evidence of chronic alcohol abuse, which had a twofold increased risk of complications (Jurkovich et al., 1993). The deleterious impact of ethanol intoxication in the setting of head injury has also been demonstrated in animal studies (Zink et al., 1998; Zink et al., 1993). Other data has demonstrated the neuroprotective effect of low doses of ethanol (1g/kg – 2.5g/kg), given prior to traumatic brain injury, due to a decreased degree of uncoupling between glucose metabolism and cerebral blood flow (Kelly et al., 2000). Human studies aimed at cerebral blood flow suggest that small doses of alcohol produce cerebral vasodilatation and higher doses produce cerebral vasoconstriction (Mathew and Wilson, 1991; Sano et al., 1993; Tiihonen et al., 1994). Chronic alcoholism was associated with a reduction of cerebral blood flow and cerebral metabolism (Berglund et al., 1987). Regional changes in cerebral blood flow were studied using ^{133}Xe inhalation technique or $^{99\text{m}}\text{Tc}$ SPECT, and showed a vasodilatory effect in prefrontal and temporal regions (Sano et al., 1993; Tiihonen et al., 1994). The ulterior aim of this study was to investigate the effect of ethanol intake on dynamic cerebral autoregulation and compare these changes with effects of hyperkapnie and evaluate the changes in velocities from the middle cerebral arteries and correlate them with changes in cerebral blood flow.

Traumatic brain injury (TBI) is a significant cause of death and disability, especially in young males. In the Czech Republic head injury affects 149,6 persons per annum / 100.000 inhabitants (Česák and Hobza, 2001). The cerebral autoregulation mechanism regulates cerebral vascular tone to maintain near-constant cerebral blood flow in response to fluctuations in arterial blood pressure. This physiologic control system is remarkably effective, any deviations are rapidly compensated for and the steady state CBF is kept remarkably constant. In patients recovering from head injuries, the cerebral autoregulation mechanism may become impaired, leaving the brain exposed to the vagaries of blood pressure fluctuations, possibly adding to the damage caused by the initial trauma. Increasing ABP may cause hyperperfusion with edema formation or even cerebral hemorrhage, while decreasing ABP may cause hypoperfusion and ischemia. It is not known if the cerebral autoregulation responds symmetrically and is equally effective in guarding the cerebral circulation in both directions. In other words—is the response of the cerebral autoregulation linear? If so, it should react with the same speed and effectiveness to a given upward change in ABP as to the same downward change. Two previous studies have suggested that the cerebral autoregulatory response is non-linear (Giller a Mueller, 2003; Mueller et al., 2003). However, both these

approaches were indirect and therefore more suggestive than conclusive. The present study was designed to investigate directly the symmetry of the dynamic autoregulatory response in normal subjects and in patients recovering from closed head injury. Absolute values of volume flow are not required for a study of autoregulatory linearity. In this study, we propose a new method to investigate the dynamic aspects of cerebral autoregulation response. The method was designed to increase the signal-to-noise ratio by using repetitive stimuli combined with averaging techniques. Moreover, the stimulus sequence employed was bipolar, meaning that dynamic autoregulation responses in both upward and downward directions could be directly quantified.

7.2 Methods

Transcranial Doppler Sonography

Transcranial Doppler sonography was first introduced in 1982 as a noninvasive tool of measuring blood flow velocities from the intracranial vasculature (Aaslid et al., 1982). The velocity of flow in the insonated vessels can be assessed from the Doppler shift. The moving blood acts as a reflector and in a pulsed ultrasound Doppler instrument, the same transducer is used for both transmitting and then receiving wave energy. There are three main acoustical windows over the cranium – transtemporal, transorbital, and transforamenal. As the middle cerebral artery carries between 80-85% of the ipsilateral carotid artery blood flow and is technically accessible for continuous monitoring, it is the most common artery used for evaluation of cerebral blood flow. A headband is placed onto the subject's head allowing secure attachment of a left and right transducer over the temporal windows. Velocities from both middle cerebral arteries are continuously monitored at a depth providing the best signal (50 –54mm) using TCD equipment (MultidopX, DWL, Sippligen, Germany).

Static cerebral autoregulation

Static cerebral autoregulation can be tested by slow continuous infusion of phenylephrine to induce an increase in mean arterial blood pressure of approximately 20 mmHg while arterial blood pressure and V_{MCA} are continuously recorded. Static autoregulation is calculated as the percentage change in estimated cerebrovascular resistance (CVR) in relation to the change in

arterial blood pressure over the entire period of time needed for an arterial blood pressure increase from baseline to the higher level (Tiecks et al, 1995).

$$\text{CVR} = \text{TK} / V_{\text{MCA}}$$

$$\text{sAR} = (\% \Delta \text{CVR} / \% \Delta \text{TK}) \times 100$$

$$\% \Delta \text{CVR} = (\text{CVR}_2 - \text{CVR}_1) / \text{CVR}_1$$

$$\% \Delta \text{TK} = (\text{TK}_2 - \text{TK}_1) / \text{TK}_1$$

Thus, static cerebral autoregulation values are expressed as a percentage of full autoregulatory capacity. A change in CVR that would fully compensate for the drop in arterial blood pressure would yield a static cerebral autoregulation of 100%, and no change in CVR would yield a sAR of 0% (Tiecks et al., 1995).

Dynamic cerebral autoregulation

Dynamic cerebral autoregulation can be assessed with the method developed by Aaslid and his team (Aaslid et al., 1989; Tiecks et al., 1995) using a rapid-step decrease in arterial blood pressure after release of large blood pressure cuffs placed around the thighs of the subjects. The drop and consequent return of blood pressure back to baseline is compared with velocities in middle cerebral arteries, and the ability of the cerebral vasculature to compensate for blood pressure fluctuations is calculated as an ARI. Large blood pressure cuffs are placed around both thighs of the subject. The cuffs are attached to an inflation device (E-20 Rapid cuff inflator, Hokanson, Bellevue, WA) and inflated to 30mmHg above systolic blood pressure for 3 to 4 minutes. The sudden release of these cuffs causes a rapid-step decrease in arterial blood pressure, which remains lowered for approximately 20 seconds and then gradually returns to baseline values. A drop of arterial blood pressure more than 15mmHg is considered to be valid for testing the autoregulation response. Velocities in both middle cerebral arteries decrease with the blood pressure drop but return more rapidly back to their initial level, depending on autoregulation ability. The software algorithm developed by Aaslid compares the rate of return of velocities in the middle cerebral artery to the rate of return of the arterial blood pressure and calculates an autoregulation index (ARI). This ARI has 10 different values – from 0 (no autoregulation, velocity in MCA passively follows changes in arterial blood pressure) to 9 (accentuated autoregulatory response with almost immediate return of V_{mca} to baseline despite a still low arterial blood pressure).

Our team also participated in development of a new method to investigate the dynamic aspects of cerebral autoregulation response. The method was designed to increase the signal-to-noise ratio by using repetitive stimuli combined with averaging techniques. Moreover, the stimulus sequence employed is bipolar, meaning that dynamic autoregulation responses in both upward and downward directions could be directly quantified. To create the stimuli for the cerebral autoregulation, large leg cuffs are wrapped around both thighs, and connected to a rapid cuff inflator/deflator. The new repetitive cyclic mode consists of 15 seconds of leg cuff inflation above systolic ABP alternates with 15 seconds of deflation. A minimum of 8 such inflation/deflation cycles (4 minutes) are applied. The ABP and FV data from the cyclic stimulus mode are low-pass filtered at 0.2Hz (4th order filter) to remove heartbeat pulsatility and other high frequency fluctuations and noise. This filtering preserves the main components of the autoregulatory response which are found at frequencies around and lower than 0.1Hz. Eight recorded cycles are then averaged using the cuff inflation signal as time reference. We also attempted to use changes in the slope of the pressure-flow velocity relationship (instead of CCP) to quantify autoregulatory response. The results are practically identical, and we therefore chose to present the data based on CCP being the regulating parameter.

The autoregulatory response is calculated by the following algorithm:

$$S = mFV / (mABP - mCCP) \quad (1)$$

$$CCP = mCCP + (ABP - mABP) - (FV - mFV) / S \quad (2)$$

In these equations, mABP is mean blood pressure and mFV is mean flow velocity. Equation (1) is used to calculate the slope (S) of the dynamic pressure – flow velocity relationship. Finally, Equation (2) is used to calculate the CCP response curve. The upward regulatory action, ΔCCP_{up} is assumed to be the response to the upward peak in blood pressure ΔABP_{up} caused by cuff inflation. Likewise, the downward regulatory action ΔCCP_{dn} is assumed to be the response to the downward peak in blood pressure ΔABP_{dn} caused by cuff deflation. If cerebral autoregulation response to increases in blood pressure was perfect, with no change in FV, ΔCCP_{up} would have to be equal to ΔABP_{up} . The same reasoning would apply to decreases in blood pressure. Such balanced autoregulatory response would be characterized by a gain of one. For ‘less than perfect’ responses, we can calculate the dynamic autoregulatory gains AG_{up} to upward and AG_{dn} to downward stimuli as:

$$AG_{up} = \Delta CCP_{up} / \Delta ABP_{up} \quad (3)$$

$$AG_{dn} = \Delta CCP_{dn} / \Delta ABP_{dn} \quad (4)$$

In a hypothetical case where there is no autoregulatory compensatory response, the gains should both have been zero. If the compensatory response is perfectly symmetrical, both gains

should have the same value. Using this algorithm we can calculate the dynamic autoregulatory gains for both upward and downward stimuli. In addition we can determine the time delay of the response as the time distance between the traces when passing through 50% of Δ ABP and Δ CCP. Two-tailed T-tests are used to determine statistical significance in the results. Conventional linear regression is used to determine correlation coefficient and relationships.

Vasomotor reactivity testing – Carbon Dioxide challenge test

Cerebral vasomotor CO₂ reactivity testing is used widely in the clinical setting as a diagnostic tool for different cerebrovascular diseases. The potent effect of CO₂ on the cerebral microcirculation is used for dilatation of the cerebral vessels. The relative changes in cerebral blood flow are monitored as changes in middle cerebral artery flow velocity, measured by transcranial Doppler ultrasound (TCD). A headband was placed onto the subject's head, allowing a secure attachment of a left and right 2.0 megahertz pulsed wave Doppler transducer over the temporal bone windows. Velocities (time averaged maximum or V_{mean}) from both middle cerebral arteries were continuously monitored at a depth providing the best signal (50 – 55 mm) using TCD equipment and standard vessel identification criteria. Non-invasive blood pressure and heart rate were recorded with a pneumatic cuff. End-tidal CO₂ concentration was measured with a CO₂ analyzer. The subjects used a mouthpiece connected to a one way non-rebreathing valve. After a resting period in a cardiac chair, we obtained baseline values while subject were breathing room air. Thereafter, a CO₂ challenge test was performed by connecting the breathing system to a reservoir bag filled with 6 % CO₂ and 94 % oxygen (in alcohol study we used the special mixture of gas consisting of 6% CO₂, 40% oxygen and a balance of nitrogen). The subjects breathed gas enriched with CO₂ for 3 minutes and then the above-mentioned data was recorded. The reservoir bag was disconnected and while subjects were breathing room air they were asked to hyperventilate for 1 minute and a recording of monitored values was again obtained. The vasomotor reactivity (VMR) was calculated according to the following equation:

$$\text{VMR} = (V_{\text{mean-hypercapnia}} \times 100 / V_{\text{mean-normocapnia}}) - (V_{\text{mean-hypocapnia}} \times 100 / V_{\text{mean-normocapnia}})$$

CO₂ reactivity (% change in velocity per mmHg CO₂) was calculated as:

$$\text{CO}_2 \text{ reactivity} = \text{VMR} / (\text{CO}_2 \text{ maximum} - \text{CO}_2 \text{ minimum})$$

7.3 Results

Alcohol

Testing protocol: Velocities from both middle cerebral arteries, blood pressure, heart rate and end-tidal CO₂ were measured on each subject during resting conditions. Dynamic cerebral autoregulation was performed two times and the autoregulation index (ARI) was calculated as an average from both measurements, from both sides. Subjects then ingested 0.6 g/kg body weight of alcohol during 20 minutes. Repeat measurement of hemodynamic parameters and BAL was done and subjects received a second dose of alcohol 0.5g/kg body weight. After this second dose we again measured Vmca, arterial blood pressure, heart rate, etCO₂ and BAL and performed autoregulation testing (times two) under alcohol influence. Sixty minutes since the time of the first ingestion hemodynamic parameters and BAL were measured a final time.

Dynamic cerebral autoregulation with CO₂ challenge: Three volunteers were also tested before alcohol intake with CO₂ challenge during autoregulation response. The special mixture of gas consisting of 6% CO₂, 40% oxygen and a balance of nitrogen was delivered to the subjects through a one-way breathing valve. The subjects were asked to breathe this gas mixture for 3 minutes before testing autoregulation (cuff deflation). This autoregulation test with CO₂ challenge was also repeated two times and the ARI was calculated as an average from both tests and both sides.

The results of this study are summarized in Table 1 and Figure 1 (Chapter 5.2). No volunteer had significant side differences in middle cerebral artery velocities, so we averaged these numbers for every subject. Mean velocity in the MCA increased during alcohol ingestion from baseline 63.5 ± 9.7 cm/sec to 68.5 ± 8.4 cm/sec ($p=0.015$) during alcohol blood level of 90.3 ± 19.9 mg/dl. This represents a 7.9% increase from baseline values. End-tidal CO₂ at the same time dropped from 40.7 ± 2.2 mmHg to 36.7 ± 2.6 mmHg. To correct these etCO₂ changes for measured velocities, we recalculated all Vmca at etCO₂ level of 40mmHg. A value of 3.4% change in Vmca per 1 mmHg of etCO₂ was used. The corrected mean velocity increased 24.6% from 62.0 cm/sec to 77.3 cm/sec ($p=0.002$). Pulsatility index was also averaged from both middle cerebral arteries for every subject. Compared to a value of 0.86 ± 0.13 before alcohol ingestion, PI decreased to 0.77 ± 0.16 during the highest blood alcohol

level. We did not use any PI correction for etCO₂ changes due to lack of supportive data in the literature.

Mean autoregulation index with a BAL = 0 was 4.5 ± 1.1 . A second measurement during alcohol intoxication (BAL = 90.3 ± 19.9) showed decreased ARI to 3.6 ± 1.2 . For CO₂ correction we used our data from autoregulation testing with CO₂ challenge, which showed an 8.2% decrease in ARI for every 1 mmHg of etCO₂ increase. Recalculated ARI for etCO₂ = 40 mmHg was 4.2 before alcohol ingestion and 2.9 with BAL = 90.3 ± 19.9 . Neither the uncorrected nor corrected ARI decrease was statistically significant (paired t-test) with p-value = 0.136, or 0.078, respectively.

Caffeine

Testing protocol: The vasomotor reactivity was measured on each subject. Thereafter, the subject was asked to drink 350 ml of drip coffee, which contained 300 mg of caffeine. A repeat measurement of vasomotor reactivity was done thirty minutes after coffee ingestion.

Results are summarized in Table 4 (Chapter 5.3). The baseline V_{MCA} during normocapnic condition was 73.6 ± 24.9 cm/sec. Thirty minutes after caffeine intake V_{MCA} dropped to 58.9 ± 17.1 cm/sec, which represents a 20.1 % decrease. Since CO₂ remains a powerful CBF regulator, it was necessary to rule out its influence on data interpretation. The baseline velocities were measured during etCO₂ 41.2 ± 3.1 mmHg and again after caffeine intake with resting etCO₂ at 38.8 ± 3.1 mmHg (significant difference, $p < 0.05$). We recalculated data from every volunteer on a theoretical level of etCO₂ = 40 mmHg using the final data from VMR testing - % change of V_{MCA} per 1 mmHg of etCO₂. Under these conditions, the resting V_{MCA} dropped from 70.7 ± 22.8 cm/sec to 60.7 ± 15.4 cm/sec after caffeine stimulation. This represents a 14.1% decrease from baseline values. Both results, with and without CO₂ adjustment, showed a statistically significant reduction of cerebral flow after caffeine intake ($p < 0.001$). The adjustment for possible CO₂ influence was also used for acquired data during hyper- and hypocapnia.

The baseline measurements during hyperkapnia resulted in an etCO₂ = 50.9 ± 3.2 mmHg and V_{MCA} of 104.7 ± 25.6 cm/sec, with a reduction of 12.4 % after caffeine intake to a V_{MCA} of

91.7 ± 23.0 cm/sec (etCO₂ = 50.1 ± 2.7 mmHg). Recalculated data on an etCO₂ level of 50 mmHg showed a decline from 103.1 ± 25.4 to 91.4 ± 21.8 cm/sec (11.3 %). Both results reached statistical significance (p < 0.001). Finally, the baseline mean velocities in the MCA during hypocapnia measured at etCO₂ = 22.2 ± 2.8 were 42.8 ± 11.9 cm/sec, and after caffeine stimulation the average etCO₂ dropped to 20.9 ± 2.0 and V_{MCA} was 38.9 ± 9.4 cm/sec. Adjusted data on etCO₂ level of 20 mmHg showed only a minor decrease from 38.2 ± 12.2 cm/sec to 37.6 ± 10.5 cm/sec. Although the first dataset showed a statistical significance of p < 0.05, the recalculated data did not prove a statistically significant reduction of V_{MCA} during hypocapnia.

The hemodynamic parameters are shown in Table 5 (Chapter 5.3). Despite the elevation in both systolic and diastolic pressures; only the increase in systolic pressure is statistically significant (p < 0.05). Calculated baseline VMR and CO₂ reactivity were 86.5 ± 19.1 and 3.03 ± 0.6 % / mmHg respectively - see Table 6 (Chapter 5.3). After caffeine intake they reached 90.6 ± 3.1 and 3.1 ± 0.6 % / mmHg. These changes were not statistically significant (p = 0.197 and p = 0.354).

CO₂

Results are summarized in Table 1 (Chapter 5.4). The average V_{MCA} during normokapnic condition (etCO₂ = 41.2 ± 3.1 mmHg) was 73.6 ± 24.9 cm/sec. There was an increase of V_{MCA} to 104.7 ± 25.6 cm/sec during hyperkapnie (etCO₂ = 50.9 ± 3.2 mmHg) and decrease of V_{MCA} to 42.8 ± 11.9 cm/sec during hypocapnia (etCO₂ = 22.2 ± 2.8). Calculated baseline VMR and CO₂ reactivity were 86.5 ± 19.1 and 3.03 ± 0.6 % / mmHg respectively. Dynamic cerebral autoregulation was tested with CO₂ challenge and ARI decreased from 4 ± 0.75 to 0.9 ± 0.9 – see Table 2 (Chapter 5.4).

Traumatic brain injury

The cyclic leg cuff autoregulation test was well tolerated in all subjects. In 3 of the patients, the standard leg cuff deflation led to transient increases in the ICP by more than 15 mmHg, whereas the ICP during cyclic stimuli remained near the prestimulus level. In the patient group, the ABP was 96.2 ± 9.0 mmHg and the ICP was 15.7 ± 4.1 mmHg.

In the normal subjects, the dynamic autoregulation index ARI was 5.4 ± 0.65 . The downward gain (AG_{dn}) was 0.74 ± 0.18 and the upward (AG_{up}) 0.77 ± 0.17 , the difference not being statistically significant ($p > 0.5$). The correlation between AG_{dn} and AG_{up} was weak ($r = 0.24$). In the normal subjects, only one determination resulted in an AG_{up} slightly above 1.

In the head injury patients, the results were quite different. The ARI was 1.6 ± 1.51 which would indicate that the majority of the subjects had impaired dynamic autoregulation. This was also reflected in a reduced downward gain (AG_{dn}) of 0.30 ± 0.21 . In contrast, the upward gain (AG_{up}) was augmented to 1.27 ± 0.76 . This value was significantly higher than the downward gain ($p < 0.001$). There was a negative relationship between AG_{dn} and AG_{up} ($r = -0.33$). In this group, 15 of the 25 AG_{up} determinations were higher than 1, indicating an overcompensating dynamic autoregulatory response. The correlations of AG_{dn} and the AG_{up} to mABP in the patient group were only weakly positive ($r = 0.37$ and $r = 0.32$ respectively), and not statistically significant.

Figure 1 (Chapter 5.5) shows the relationship between AG_{dn} and ARI. For the entire series (normal subjects + patients) the results of these two different methods correlated well ($r = 0.89$; the linear regression line is shown in the Figure). The correlation between AG_{up} and ARI was weakly negative ($r = -0.47$). Figure 2 (Chapter 5.5) shows that there was also a weak negative relationship between AG_{dn} and AG_{up} for the entire series. The Figure illustrates that this is the result of highly asymmetric or non-linear dynamic autoregulatory responses in the majority of the head injury patients.

The half response downward delays were quite similar, 1.72 ± 0.36 seconds in normal subjects and 1.88 ± 1.78 seconds in patients. The upward response delays were 2.10 ± 0.95 and 2.24 ± 1.01 seconds, respectively.

7.4 Conclusions

Figure 1 – Changes in CBF

	Alcohol	Caffeine	CO ₂	TBI	Volatile anesthetics
↑ increase of CBF ↓ decrease of CBF	↑	↓	↑↑	↓↑	↑
change in %	8 - 24 %	10 - 20 %	3 ± 0.6 % / 1 mmHg		

Alcohol

Cerebral blood flow

In our study we used transcranial Doppler to noninvasively assess cerebral hemodynamics. This method does not measure absolute cerebral blood flow but is able to provide reliable data about relative changes in CBF based on the assumption that the MCA diameter does not change and, therefore, changes in middle cerebral artery velocity are directly related to changes in cerebral blood flow. This assumption was confirmed by Newell et al. (Newell et al., 1994) comparing intraoperative flow in the internal carotid artery versus transcranial velocities in the MCA

Our present study shows increased mean velocities in the middle cerebral arteries from 63.5 ± 9.7 cm/sec to 68.5 ± 8.4 cm/sec (+7.9%). The paired Student t-test was used to analyze these data and showed statistical significance (p-value 0.015). Cerebral blood flow and Vmca are very sensitive to changes in CO₂ levels. Markwalder et al. (Markwalder et al., 1984) showed that for every 1mm the CO₂ increases (decreases), Vmca increased (decreased) 3.4%. Because of unequal values of etCO₂ during our Vmca measurements, we corrected all measured values to an etCO₂ = 40mmHg using an index of 3.4%/1mmHgCO₂. The corrected Vmca values showed a steady increase from 62.0 ± 7.7 cm/sec to 77.3 ± 6.4 cm/sec (+24.6%). This difference was statistically significant (p-value=0.02). This increase in middle cerebral arteries is caused by vasodilatation in the peripheral cerebral vessels caused by alcohol and results in increased cerebral blood flow during mild alcohol intoxication. The index for CO₂ correction was calculated for sudden changes in CO₂ with subsequent immediate measurement of changes in Vmca. In our study CO₂ changes were slow during the 60 minute

interval and vascular tone may have had time to adapt to a new CO₂ level. There are no data to precisely adjust this time factor. We can say that mild alcohol intoxication increased cerebral blood flow 8 to 24% as a function of increased velocities in both MCAs. This finding is consistent with studies using ¹³³Xe or ^{99m}Tc SPECT to measure CBF which showed a 12 – 14% increase compared to baseline (Sano et al., 1992). These CBF changes represent cerebral vasodilatation with BAL around 90mg/dl.

As previously mentioned, there may be a small amount of time adaptation for changes in vascular tone, and it is important to understand that if our volunteers were intubated and ventilated to etCO₂ = 40mmHg, the cerebral blood flow will be 24.4% higher compared to their sober status. If patients present with increased intracranial pressure, alcohol related increases in CBF could be one of the causative factors of such an increase. As a treatment strategy, it is essential to avoid hypercapnia; and if ICP needs to be targeted, mild hyperventilation to etCO₂ = 34-36 mmHg can be used. Hypocapnia decreases CBF approximately 13.6% to 20.4% and compensates for the vasodilative effect of alcohol. Further data are needed to better determine the time adjustment of the cerebral vasculature to changes in CO₂ and to identify changes in CBF relative to blood alcohol level.

Autoregulation

Dynamic cerebral autoregulation was assessed with the method developed by Aaslid et al. (Aaslid et al., 1982, 1991) using a rapid-step decrease in arterial blood pressure after release of large blood pressure cuffs placed around the thighs of the subjects. The drop and consequent return of blood pressure back to baseline is compared with velocities in middle cerebral arteries, and the ability of the cerebral vasculature to compensate for blood pressure fluctuations is calculated as an ARI. It was previously demonstrated that volatile anesthetic agents such as Isoflurane or Desflurane disturbed autoregulatory responses (Strebel et al., 1995). Studies on patients with severe head trauma (GCS ≤ 8) showed significant impairment of autoregulation as a result of decreased vascular tone (Newell et al., 1996). In a group of patients with minor head injury (GCS 13-15) there was a subgroup of patients with impaired autoregulatory response (Junger et al., 1997). The statistically significant cutoff between “intact” and impaired autoregulation was found to be 2.5. The mean ARI before ingestion of alcohol was, in our study, 4.5 ± 1.1 and decreased to 3.6 ± 1.2 when the blood alcohol level reached 90.3mg/dl. Because of unequal end-tidal CO₂ - 39mmHg and 37.2mmHg respectively - we corrected the original values to etCO₂ equal to 40mmHg. For this correction we used our data from testing dynamic cerebral autoregulation during CO₂ challenge, which showed an

8.24% decrease in ARI per 1mmHg of CO₂ increase. We are aware that the index for this correction is based on a small number of subjects and gave us only a rough estimation for correction. Our target was to find if this correction brought any significant difference compared to uncorrected values. The paired Student t-test was performed and did not show statistical significance between baseline and alcohol values, either for uncorrected or corrected ARI (p-value 0.136 and 0.078). On the other side, dynamic cerebral autoregulation test with CO₂ challenge showed significant impairment under hypercapnic conditions as previously described by Aaslid (Aaslid et al., 1989). Autoregulation index decreased from baseline values of 4 ± 0.8 to 0.9 ± 0.9 as a result of decreased vascular tone in the cerebral peripheral vasculature.

Our results showed only mild, statistically not significant, decreases in the dynamic autoregulation response based on mild alcohol-related vasodilatation. As the most important regulator of this physiological principal, the etCO₂ (PaCO₂) was identified. During hypercapnia - related vasodilatation, the cerebral vasculature does not have an adequate mechanism to compensate for a sudden drop in blood pressure, which results in severe autoregulation impairment. Conversely, hyperventilation can temporarily improve the autoregulatory response as a result of an increase in vascular tone (Newell et al., 1996). Severe head injured and approximately one third of patients following minor head injury demonstrate impairment of their autoregulation due to trauma-induced decreases in cerebral vascular tone. The most efficient treatment strategy is to protect our patients from hypoventilation, which causes rising PaCO₂ and further impairment of the autoregulatory response.

Caffeine

Adenosine was identified as a potent cerebral vasodilator and has been proposed as a metabolic regulator of cerebral blood flow. Adenosine induced vasodilatation in cerebral microvessels involves cGMP and cGMP-dependent protein kinase (West et al., 2003). The receptor subtypes that mediate the dilation of vessels were investigated in the rat brain and showed that the A_{2A} receptor subtype mediates dilatation of cerebral arterioles to adenosine, and that the A_{2B} receptor sybtype is propably also involved in adenosine-induced dilatation, while there is evidence against the involvement of both A₁ and A₃ receptors (Ngai et al., 2001). Caffeine, which is the the most widely consumed neural stimulant in the world, with

most of the intake coming from dietary sources such as coffee, tea, chocolate and soft drinks (Galasko et al., 1989; Nehlig et al., 1992) acts as an adenosine receptor antagonist and reduces cerebral blood flow primarily by inhibition of the A_{2A} receptors (Meno et al., 2005; Ngai et al., 2001). Meno and colleagues showed that caffeine in rats attenuated both resting diameter and cerebral blood flow responses to both adenosine and to somatosensory stimulation and they proposed a role of adenosine in the regulation of CBF during functional neuronal activity. Interestingly, the hypercapnic vasodilatation was unaffected by caffeine (Meno et al., 2005).

There are two methodological considerations to be taken into account. The first is the reliability of TCD to measure relative changes in cerebral blood flow. As Serrador et al. and Newell et al. observed there is no change in the MCA diameter during different CO_2 levels and during hypotension (Newell et al., 1994; Serrador et al., 2000). So we can conclude that relative changes in middle cerebral artery flow velocities are representative of changes in cerebral blood flow. The second issue arises from the simulation of pathological vasodilatation. Hypercapnia does not simulate pathophysiological circumstances for vasodilatation therefore the experimental data should be analyzed as results of hypercapnic conditions with possible similarities for other events.

The presented data demonstrated a significant decrease in cerebral blood flow after caffeine ingestion both in a normal cerebrovascular bed and under conditions of peripheral cerebrovascular vasodilation. These findings support the important role of caffeine in regulation of CBF under different pathological conditions. Despite significant reactive vasodilatation in the brain microcirculation, the caffeine is still able to work as a competitive antagonist of CO_2 on cerebral microvessels. The presumed mechanism of its action is through the blockage of A_{2A} and A_{2B} receptors. Further research of caffeine effects on cerebral vessels may offer new therapeutic approaches and might bring new methods of cerebral blood flow manipulation. Recently, it has been reported that the administration of Caffeinol (caffeine plus ethanol) provides distinct neuroprotection in an animal model of transient common carotid/middle cerebral artery occlusion. Caffeinol reduced cortical infarct volume loss up to 80 % and improved motor coordination (Aronowski et al. 2003; Strong et al., 2000; Zhao et al., 2005). Pilot study in humans (23 stroke patients) exposed the safety of Caffeinol alone or combined with intravenous tissue plasminogen activator (Piriyawat et al., 2003). It has also

been demonstrated that early post-traumatic administration of Caffeinol reduces contusion volume and improves working memory in rats (Dash et al., 2004).

The fact that caffeine may decrease CBF despite significant pathological vasodilatation offers the possibility of therapeutic manipulation in cases of traumatic vasoparalysis. We suggest the effect of caffeine may decrease intracranial pressure as hypocapnia does. To explore this statement closely an animal model study is needed.

The importance of diet prerequisites for diagnostic CO₂ reactivity testing is questionable. Despite different values there was no statistical distinction in results with or without caffeine. We would advice for routine clinical testing to not insist on dietary restrictions. However, in research cases it would be preferable to have dietary limitation to obtain comparable data.

CO₂

Carbon dioxide has a significant influence on cerebral blood flow. CO₂ reactivity were 3.03 ± 0.6 % / mmHg. Dynamic cerebral autoregulation test with CO₂ challenge showed significant impairment under hypercapnic conditions. Autoregulation index decreased from baseline values of 4 ± 0.8 to 0.9 ± 0.9 as a result of decreased vascular tone in the cerebral peripheral vasculature.

During hypercapnia - related vasodilatation, the cerebral vasculature does not have an adequate mechanism to compensate for a sudden drop in blood pressure, which results in severe autoregulation impairment. Conversely, hyperventilation can temporarily improve the autoregulatory response as a result of an increase in vascular tone.

Traumatic brain injury

The results of the present study were unexpected, and indicate that the cerebral autoregulatory mechanism may respond with strongly non-linear characteristics. In most of the head injury cases, the autoregulation mechanism dynamically overreacted to increases in blood pressure, while it had a diminished response to falling levels. Moreover, in normal subjects, the poor correlation between AG_{dn} and AG_{up} indicate that asymmetric responses could also be present, although not as prominently, within the normal physiological regime. The findings support a

hypothesis that cerebral autoregulation reacts more efficiently against the dangers of ‘break-through’ and hyperperfusion than against hypoperfusion. A study in apes, using sharp induced upward ABP stimuli, also found such very strong and rapid autoregulatory responses (Symon et al., 1993). The dynamic cerebral autoregulation seems to prioritize protection against the imminent danger of cerebral hemorrhage that may accompany upward spikes ABP. Ischemia and infarctions, which are the primary dangers of hypoperfusion, would develop over a longer timescale, and more time would be available for compensatory action.

As for the mechanism(s) causing the asymmetric response, the most likely hypothesis is that in addition to a relatively symmetrical (linear) steady-state regulation, a different mechanism may be activated in response to rapidly rising blood pressure. The possible explanation that the non-linearity is due to the ABP being close to the lower limit of autoregulation (Larsen et al., 1994) is not likely. Such a hypothesis simply cannot explain the augmented response seen in most patients to upward spikes in the ABP. No further clarification of these mechanisms is possible in light of the findings of the present study design.

The algorithm used in the present study is based on the assumption that the CCP is the regulating parameter of the cerebral circulation pressure – flow relationship. The other possibilities would be regulation by the slope (S in Equations 1 and 2) or a combination of the two. One study has shown that CCP and S were both approximately equally active in regulation of flow during cerebral hyperemia after cardiac arrest (Aaslid et al., 2003). In the present study, assuming that both parameters were regulated would make the algorithms and their implementation more complex. Moreover, additional assumptions of the precise relative contribution of each would have to be made. When using the relatively small stimuli (less than 10% of the ABP in the majority of the subjects in the present study), the added complexity of assuming dual parameter regulation is not required.

The present findings may have ramifications for studies of cerebral autoregulation dynamics. Firstly, when random fluctuations (Zhang et al., 1998, 2000), or periodic bipolar stimuli (Diehl et al., 1995) are used to study autoregulation, linear transfer function analysis may not be an appropriate technique to use because the system itself may be highly non-linear. Secondly, when using time-domain analysis, the responses have to be analyzed separately for upward and downward stimuli; if this is not possible, and a mathematical model is used, it should also be non-linear. The latter solution would make the analysis difficult to say the

least. Thirdly, if the cuff-release method is used, the interval used for autoregulatory parameter estimation (Tiecks et al., 1995; Mahony et al., 2000) should be limited to about 6 to 10 seconds after cuff release because the ABP typically start recovering after this period and the downward stimulus is followed by an upward stimulus. (In a previous publication Tiecks et al., 1995), a longer interval (30 seconds) was recommended.) Moreover, the results of the present study indicate that results of the cuff-release method are indicative of responses to downward stimuli only.

The new cyclic stimuli sequence method appears better suited for clinical use than the hyperemic leg cuff step release method described earlier (Aaslid et al., 1989). A sequence of 8 cycles requires only about the same time as one ARI determination. The new stimulus sequence is also less taxing on the cerebral circulation because the induced changes in ABP are shorter and smaller, and possible increases in ICP are avoided. Normally, the smaller responses would add uncertainty to the estimates. This was compensated for by using signal averaging; and the accuracy and consistency of the method was corroborated by the good correlation found between the AG_{dn} and the conventional cuff release step response ARI. The clinical significance of “normal” or even markedly augmented autoregulatory gain to sudden upward changes in ABP while, in the same individuals, regulation to downward changes was impaired, is not yet known. More data and new studies are needed to determine under which circumstances such highly non-linear autoregulatory responses occur.

7.5 Summary

1. Alcohol intoxication increases cerebral blood flow from 8 to 24 %
2. Alcohol intoxication does not impair dynamic cerebral autoregulation
3. Caffeine (300 mg per oral) decreases cerebral blood flow by 20 %
4. Without CO₂ influence, caffeine (300 mg per oral) decreases cerebral blood flow from 10 to 20 %.
5. Caffeine decreases CBF despite severe peripheral cerebrovascular vasodilatation (during hypercapnia caffeine decreases CBF from 11 to 12 %)
6. There is not a statistically significant reduction of CBF during hypocapnia.
7. Vasomotor reactivity testing – Carbon Dioxide challenge test is not affected by pre-test caffeine intake

9. CO₂ is a strong regulator of cerebral blood flow (through the regulation of the tone of cerebral vessels)
10. Cerebral vasomotor reactivity in healthy humans is 86.5 ± 19.1 , and CO₂ reactivity is 3.0 ± 0.6 %/mmHg
11. Cerebral autoregulation is significantly impaired during hypercapnia (autoregulation index decreases from baseline values of 4 ± 0.8 to 0.9 ± 0.9)
12. Increase of etCO₂ by 1mmHg decrease ARI by 8.24 %
13. Traumatic brain injuries cause significant impairment of cerebral autoregulation
14. The cyclic leg cuff autoregulation test appears better suited for clinical use than the hyperemic leg cuff step release method.
15. Cerebral autoregulation may respond with asymmetric reaction – reacts more efficiently against hypertension and hyperperfusion than against hypoperfusion.
15. Caffeine and CO₂ offer the possibility of therapeutic manipulation in cases of traumatic vasoparalysis.

8. Literatura

Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg.* 1982, 57: 769-774.

Aaslid R, Newell DW, Stooss R, Sorteberg W, Lindegaard KF. Assessment of cerebral autoregulation dynamics from simultaneous arterial and venous transcranial Doppler recordings in humans. *Stroke.* 1991, 22: 1148-1154.

Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke.* 1989, 20: 45-52.

Aaslid R, Lash SR, Bardy GH, Gild WH, Newell DW. Dynamic pressure-flow velocity relationship in the human cerebral circulation. *Stroke.* 2003, 34: 1645-1649.

Aaslid R, Blaha M, Sviri G, Douville CM, Newell DW. Asymmetric dynamic cerebral autoregulatory response to cyclic stimuli. *Stroke.* 2007, 38: 1465-1469.

Arbit E, DiResta GR. Application of laser Doppler flowmetry in neurosurgery. *Neurosurg Clin North Am.* 1996, 7: 741-748.

Arnold BJ, von Reutern GM. Transcranial Doppler sonography examination techniques and normal reference values. *Ultrasound Med Biol.* 1986, 12: 115-123.

Aronowski J, Strong R, Shirzadi A, Grotta JC. Ethanol plus caffeine (caffeinol) for treatment of ischemic stroke: preclinical experience. *Stroke.* 2003, 34(5): 1246-51.

Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia – the ischemic penumbra. *Stroke.* 1981, 12: 723-725.

Astrup J, Symon L, Branston NM, Lassen NA. Cortical evoked potential and extracellular K^+ and H^+ at critical levels of brain ischemia. *Stroke.* 1977, 8: 51-57.

Aygoğ GA, Marmarou A, Fatouros P, Kettenmann B, Bullock RM. Assessment of mitochondrial impairment and cerebral blood flow in severe brain injured patients. *Acta Neurochir Suppl.* 2008, 102: 57-61.

Badjatia N, Carney N, Crocco TJ, Fallat ME, Hennes HM, Jagoda AS, Jernigan S, Lerner EB, Letarte PB, Moriarty T, Pons PT, Sasser S, Ccalea (tm), Schleien C, Wright DW. Treatment: airway, ventilation, and oxygenation. In *Guidelines for prehospital management of traumatic brain injury*. 2nd ed. New York (NY): Brain Trauma Foundation, 2007, 42-60.

Badjatia N, Carney N, Crocco TJ, Fallat ME, Hennes HM, Jagoda AS, Jernigan S, Lerner EB, Letarte PB, Moriarty T, Pons PT, Sasser S, Ccalea (tm), Schleien C, Wright DW. Treatment: cerebral herniation. In *Guidelines for prehospital management of traumatic brain injury*. 2nd ed. New York (NY): Brain Trauma Foundation, 2007, 71-78.

Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams KR, Latronico N. Cerebral blood flow thresholds of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke. A systematic review. *Stroke.* 2006, 37: 1334-1339.

Barzo P, Doczi T, Csete K, Buza Z, Bodosi M. Measurements of regional cerebral blood flow and blood flow velocity in experimental intracranial hypertension: infusion via the cisterna magna in rabbits. *Neurosurgery.* 1991, 28: 821-825.

Beneš V, Mohapl M, Kramář F. Extra-intrakraniální anastomóza. In *Ischémie mozku*. 1.vyd. Praha: Galén, 2003. Kapitola 16: 157-173.

Berglund M, Hagstadius S, Risberg J, Johanson TM, Bliding A, Mubrin Z. Normalization of regional cerebral blood flow in alcoholics during the first 7 weeks of abstinence. *Acta psychiatr. Scand.* 1987, 75: 202-208.

Bishop CCR, Powell S, Rutt D, Brouse NI. Transcranial Doppler measurement of the middle cerebral blood flow velocity: a validation study. *Stroke.* 1986, 17: 913-915.

Blaha M, Aaslid R, Douville CM, Correra R, Newell DW. Cerebral blood flow and dynamic cerebral autoregulation during ethanol intoxication and hypercapnia. *J Clin Neurosci*. 2003, 10(2): 195-198.

Bláha M, Ostrý S. Vliv kofeinu na průtok krve mozgem. *Cesk Slov Neurol N*. 2003, 5: 335-337.

Blaha M, Benes V, Douville CM, Newell DW. The effect of caffeine on dilated cerebral circulation and on diagnostic CO₂ reactivity testing. *J Clin Neurosci*. 2007, 14 (5): 464-467.

Bláha M, Douville CM, Newell DW. Autoregulace průtoku krve mozgem a kraniocerebrální poranění. *Anest Neodkl Pece*. 2001, Suppl 1: 46-49.

Bolumar F, Olsen J, Rebagliato M, Bisanti L. Caffeine intake and delayed conception: a European multicenter study on infertility and subfecundity. European Study Group on Infertility Subfecundity. *Am J Epidemiol*. 1997, 145(4): 324-34.

Bouma GJ, Muizelaar JP, Stringer WA, Choi SC, Fatouros P, Young HF. Ultra-early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head-injured patients using xenon-enhanced computerized tomography. *J Neurosurg*. 1992, 77(3): 360-368.

Bouma GJ, Muizelaar JP. Cerebral blood flow, cerebral blood flow volume, and cerebrovascular reactivity after severe head injury. *J Neurotrauma*. 1992, 9 Suppl 1: S333-348.

Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons; Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS, Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, Manley GT, Nemecek A, Newell DW, Rosenthal G, Schouten J, Shutter L, Timmons SD, Ullman JS, Videtta W, Wilberger JE, Wright DW. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XIV. Hyperventilation. Intracranial pressure thresholds. *J Neurotrauma*. 2007; 24 Suppl 1: S55-58.

Branston NM, Symon L, Crockard HA, Pasztor E. Relationship between the cortical evoked potential and local cortical blood flow following acute middle cerebral artery occlusion in the baboon. *Exp Neurol*. 1974, 45: 195-208.

Branston NM, Strong AJ, Symon L. Extracellular potassium activity, evoked potential and tissue blood flow: Relationship during progressive ischaemia in baboon cerebral cortex. *J Neurol Sci*. 1977, 32: 305-321.

Cameron OG, Modell JG, Hariharan M. Caffeine and human cerebral blood flow: a positron emission tomography study. *Life Sci*. 1990, 47(13): 1141-6.

Carter LP. Thermal diffusion flowmetry. *Neurosurg Clin North Am*. 1996, 7: 749-754.

Česák T, Hobza V. Epidemiologie mozkových traumat. In *Poranění mozku*. 1.vyd. Praha: Grada Publishing, 2001. Kapitola 2, s.19-28.

Cold GE. Cerebral blood flow in acute head injury. The regulation of cerebral blood flow and metabolism during the acute phase of head injury and its significance for therapy. *Acta Neurochir Suppl*. 1990, 49: 1-64.

Czosnyka M, Richards H, Kirkpatrick P, Pickard J. Assessment of cerebral autoregulation using ultrasound and laser Doppler waveforms – and experimental study in anaesthetized rabbits. *Neurosurgery*. 1994, 35: 287-293.

Dager SR, Layton ME, Strauss W, Richards TL, Heide A, Friedman SD, et al. Human brain metabolic response to caffeine and the effects of tolerance. *Am J Psychiatry*. 1999, 156(2): 229-37.

Dahl A, Russell D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K. Effect of nitroglycerin on cerebral circulation measured by transcranial Doppler and SPECT. *Stroke*. 1989, 20: 1733-1736.

Dash PK, Moore AN, Moody MR, Treadwell R, Felix JL, Clifton GL. Post-trauma administration of caffeine plus ethanol reduces contusion volume and improves working memory in rats. *J Neurotrauma*. 2004, 21(11): 1573-83.

Dewey RC, Pieper HP, Hunt WE. Experimental cerebral hemodynamics: Vasomotor tone, critical closing pressure, and vascular bed resistance. *J Neurosurg.* 1974, 41: 597-606.

DeWitt DS, Jenkins LW, Prough DS. Enhanced vulnerability to secondary ischemic insults after experimental traumatic brain injury. *New Horiz.* 1995, 3: 376-383.

Diehl RR, Linden D, Lucke D, Berlitz P: Phase relationship between cerebral blood flow velocity and blood pressure: a clinical test of autoregulation. *Stroke.* 1995, 26: 1801-1804.

Dings J, Meixensberger J, Jäger A, Roosen K. Clinical experience with 118 brain tissue oxygen partial pressure catheter probes. *Neurosurgery.* 1998, 43: 1082-1095.

Dirnagl U, Kaplan B, Jacewicz M, Pulsinelli W. Continuous measurement of cerebral cortical blood flow by laser-Doppler flowmetry in a rat stroke model. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1989, 9: 589-596.

Douville CM, Byrd SM. A new method using transcranial Doppler monitoring for the assessment of CO₂ induced cerebral vasomotor reactivity. In: *Proceedings of the Society of Vascular Technology 14th Annual Conference, Boston, June 5-9, 1991.*

Douville CM. Vasomotor reactivity testing of the cerebral circulation using the transcranial Doppler Carbon Dioxide challenge test. *J Vasc Techn.* 2000, 24(1): 43-48.

Enevoldsen E. CBF in head injury. *Acta Neurochir Suppl.* 1986, 36: 133-136.

Feinberg WM, Devine J. Clinical characteristics of patients with inadequate temporal windows. In: *Proceedings of the 4th International Intracranial Hemodynamics Symposium, Orlando, FL, 1990.*

Fisher M, Moskopp D, Nadstawek J, Ries F. Total intravenous anesthesia using propofol and alfentanil as compared to combined inhalation anesthesia reduces the flow velocity in the middle cerebral artery. A Doppler sonographic study. *Anaesthesist.* 1992, 41(1): 15-20.

Florey HW. Microscopical observations on the circulation of the blood in the cerebral Cortex. *Brain* 48, 1925: 43-64.

Frackowiak RSJ, Lenzi GL, Jones T, Heather JD. Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using ^{15}O and positron emission tomography: Theory, procedure and normal values. *J Comput Assist Tomogr.* 1980, 4: 727-736.

Furlan M, Marchal G, Viader F, Derlon JM, Baron JC. Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. *Ann Neurol.* 1996, 40: 216-226.

Gál R, Smrčka M, Štourač P, Straževská E, Neumann E. Měření tkáňového kyslíku v mozku jako součást multimodálního monitorování: kazuistiky. *Cesk Slov Neurol N.* 2007, 70: 562-566.

Galasko GT, Furman KI, Alberts E. The caffeine contents of non-alcoholic beverages. *Food Chem Toxicol.* 1989; 27(1): 49-51.

Giller CA, Mueller M. Linearity and non-linearity in cerebral hemodynamics. *Medical Engineering & Physics.* 2003, 25:633-646.

Grandin CB, Duprez TP, Smith AM, Mataigne F, Peeters A, Oppenheim C, Cosnard G. Usefulness of magnetic resonance-derived quantitative measurements of cerebral blood flow and volume in prediction of infarct growth in hyperacute stroke. *Stroke.* 2001, 32: 1147-1153.

Griffiths RR, Chausmer AL. Caffeine as a model drug of dependence: recent developments in understanding caffeine withdrawal, the caffeine dependence syndrome, and caffeine negative reinforcement. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi.* 2000, Nov; 20(50): 223-31.

Gurney JG, Rivara FP, Mueller BA, Newell DW, Copass MK, Jurkovich GJ. The effects of alcohol intoxication on the initial treatment and hospital course of patients with acute brain injury. *J Trauma.* 1992. 33(5): 709-713.

Hattori N, Huang SC, Wu HM, Liao W, Glenn TC, Vespa PM, Phelps ME, Hovda DA, Bergsneider M. PET investigation of post-traumatic cerebral blood volume and blood flow. *Acta Neurochir Suppl.* 2003, 86: 49-52.

Heiss WD, Hayakawa T, Waltz AG. Cortical neuronal function during ischaemia. *Arch Neurol.* 1976, 33: 813-820.

Heiss WD, Rosner G. Functional recovery of cortical neurons as related to degree and duration of ischemia. *Ann Neurol.* 1983, 14: 294-301.

Heiss WD, Kracht LW, Thiel A, Grond M, Pawlik G. Penumbra probability thresholds of cortical flumazenil binding and blood flow predicting tissue outcome in patients with cerebral ischaemia. *Brain.* 2001, 124: 20-29.

Helenius J, Perkio J, Soine L, Ostergaard L, Carano RA, Salonen O, Savolainen S, Kaste M, Aronen HJ, Tatlisumak T. Cerebral hemodynamics in a healthy population measured by dynamic susceptibility contrast MR imaging. *Acta Radiol.* 2003, 44(5): 538-546.

Hlatký R, Kanta M, Robertson CS. Intracerebrální mikrodialýza. *Cesk Slov Neurol N.* 2003, 66: 161-167.

Hoffman WE, Charbel FT, Edelman G. Brain tissue oxygen, carbon dioxide, and pH in neurosurgical patients at risk for ischemia. *Anesth Analg.* 1996, 82: 582-586.

Huber P, Handa J. Effect of contrast material, hypercapnia, hyperventilation, hypertonic glucose and papaverine on the diameter of the cerebral arteries – Angiographic determination in man. *Invest Radiol.* 1967, 2: 17-32.

Hutchinson PJ, Al-Rawi PG, O'Connell MT, Gupta AK, Maskell LB, Hutchinson DB, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Monitoring of brain metabolism during aneurysm surgery using microdialysis and brain multiparameter sensors. *Neurol Res.* 1999, 21: 352-358.

Ingvar DH, Lassen NA. Quantitative determination of cerebral blood flow in man. *Lancet.* 1961, 2: 806-807.

Jones HE, Herning RI, Cadet JL, Griffiths RR. Caffeine withdrawal increases cerebral blood flow velocity and alters quantitative electroencephalography (EEG) activity. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000, 147(4): 371-7.

Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, Marcoux FW, FitzGibbon SJ, DeGirolami U, Ojemann RG. Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg*. 1981, 54: 773-782.

Junger EC, Newell DW, Grant GA, Avellino AM, Ghatan S, Douville CM, Lam AM, Aaslid R, Winn HR. Cerebral autoregulation following minor head injury. *J Neurosurg*. 1997. 86: 425-432.

Jurkovich GJ, Rivara FP, Gurney JG, et al. The effect of acute alcohol intoxication and chronic alcohol abuse on outcome from trauma. *JAMA* 1993. 7, 270(1): 93-94.

Kalvach P, Keller J. Variace mozkového průtoku v zobrazovacích metodách. *Cesk Slov Neurol N*. 2007, 70: 236-247.

Kataoka K, Graf R, Rosner G, Heiss WD. Experimental focal ischemia in cats: Changes in multimodality evoked potentials as related to local cerebral blood flow and ischemic brain edema. *Stroke*. 1978, 18: 188-194.

Kelly DF, Kozlowski DA, Haddad E, Echiverri A, Hovda DA, Lee SM. Ethanol reduces metabolic uncoupling following experimental head injury. *Journal of Neurotrauma*. 2000, 17(4): 261-272.

Kety SS, Schmidt CF. The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal values. *J Clin Invest*. 1948, 27: 476-483.

Kety SS, Schmidt CF. The effects of altered arterial tension of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. *J Clin Invest*. 1948, 27: 484-492.

Kirkeby OJ, Rise IR, Nordsletten L, Skjeldal S, Hall C, Risoe C. Cerebral blood flow measured with intracerebral laser-Dopplerflow probes and radioactive microspheres. *J Appl Physiol.* 1995, 79: 1479-1486.

Kleiser B, Widder B. Doppler CO₂ test in internal carotid artery occlusions: Prospective and retrospective results. In: Schmiedek P, Einhaupl KM, Kirsch H (eds): *Stimulated cerebral flow.* Berlin: Springer, 1992, 226-231.

Klar E, Kraus T, Bredt M, Osswald B, Senninger N, Herfarth C, Otto G. First clinical realization of continuous monitoring of liver microcirculation after transplantation by thermodiffusion. *Transpl Int.* 1996, 9 (Suppl 1): S140-S143.

Koshimoto Y, Yamada H, Kimura H, Maeda M, Tsuchida C, Kawamura Y, Ishii Y. Quantitative analysis of cerebral microvascular hemodynamics with T₂-weighted dynamic MR imaging. *J Magn Reson Imaging.* 1999 Mar; 9(3): 462-467.

Kuroda Y, Murakami M, Tsuruta J, Murakawa T, Sakabe T. Blood flow velocity of middle cerebral artery during prolonged anesthesia with halothane, isoflurane, and sevoflurane in humans. *Anesthesiology.* 1997, 87(3): 527-532.

Larsen FS, Olsen KS, Hansen BA, Paulson OB, Knudsen GM: Transcranial Doppler is valid for determination of the lower limit of cerebral blood flow autoregulation. *Stroke.* 1994; 25: 1985-1988.

Latchaw RE, Yonas H, Hunter GJ, Yuh WTC, Ueda T, Sorensen AG, Sunshine JL, Biller J, Wechsler L, Higashida R, Hademenos G. Guidelines and recommendations for perfusion imaging in cerebral ischemia: A scientific statement for healthcare professionals by the writing group on perfusion imaging, from the Council on Cardiovascular Radiology of the American Heart Association. *Stroke.* 2003, 34: 1084-1104.

Liu Y, Karonen JO, Vanninen RL, Ostergaard L, Roivainen R, Nuutinen J, Perkio J, Kononen M, Hamalainen A, Vanninen EJ, Soimakallio S, Kuikka JT, Aronen HJ. Cerebral hemodynamics in human acute ischemic stroke: a study with diffusion- and perfusion-

weighted magnetic resonance imaging and SPECT. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2000, 20: 910-920.

Maas AI, Fleckenstein W, de Jong DA, van Santbrink H. Monitoring cerebral oxygenation: experimental studies and preliminary clinical results of continuous monitoring of cerebrospinal fluid and brain tissue oxygen tension. *Acta Neurochir Suppl.* 1993, 59: 50-57.

Mahony P, Panerai R, Deverson S, Hayes P, Evans D. Assessment of the thigh cuff technique for measurement of dynamic cerebral autoregulation. *Stroke.* 2000, 31: 476-480.

Marchal G, Benali K, Iglesias S, Viader F, Derlon JM, Baron JC. Voxel-based mapping of irreversible ischaemic damage with PET in acute stroke. *Brain.* 1999, 122: 2387-2400.

Marcoux FW, Morawetz RB, Crowell RM, DeGirolami U, Halsey JH. Differential regional vulnerability in transient focal cerebral ischemia. *Stroke.* 1982, 13: 339-346.

Marion DW, Darby J, Yonas H. Acute regional cerebral blood flow changes caused by severe head injuries. *J Neurosurg.* 1991, 74(3): 407-414.

Markwalder TM, Grolimund P, Seiler RW, Roth F, Aaslid R. Dependency of blood flow velocity in the middle cerebral artery on end-tidal carbon dioxide partial pressure – a transcranial ultrasound Doppler study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1984, 4(3): 368-372.

Marmarou A. Increased intracranial pressure in head injury and influence of blood volume. *J Neurotrauma.* 1992 Mar, vol. 9, Suppl. 1: 327-32.

Marshall LF, Smith RW, Shapiro RM. The outcome with aggressive treatment in severe head injuries. Part I: The significance of intracranial pressure monitoring. *J Neurosurg.* 1979, 50: 20-5.

Mathew RJ, Barr DL, Weinman ML. Caffeine and cerebral blood flow. *Br J Psychiatry.* 1983, 143: 604-8.

Mathew RJ, Wilson WH. Caffeine induced changes in cerebral circulation. *Stroke*. 1985; 16: 814-7.

Mathew RJ, Wilson WH. Substance abuse and cerebral blood flow. *Am J Psychiatry*. 1991; 148(3): 292-305.

Mazziotta JC. PET scanning: principles and applications. *Discussion in Neurosciences*. 1985, 2(1): 9-47.

McCulloch TJ, Boesel TW, Lam AM. The effect of hypocapnia on the autoregulation of cerebral blood flow during administration of isoflurane. *Anesth Analg*. 2005, 100(5): 1463-1467.

Meno JR, Nguyen TS, Jensen EM, West AG, Groysman L, Kung DK, Ngai AC, Britz GW, Winn HR. Effect of caffeine on cerebral blood flow response to somatosensory stimulation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005, 25(6): 775-84.

Menzel M, Doppenberg EMR, Zauner A, Soukup J, Reinert MM, Bullock R. Increased inspired oxygen concentration as a factor in improved brain tissue oxygenation and tissue lactate levels after severe human head injury. *J Neurosurg*. 1999, 91: 1-10.

Miller JD. Head injury and brain ischaemia: Implications for therapy. *Br J Anaesth*. 1985, 57: 120-129.

Mohiuddin AA, Bath FJ, Bath PM. Theophylline, aminophylline, caffeine and analogues for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000, (2): CD000211.

Muller M, Schimrig K. Vasomotor reactivity and pattern of collateral blood flow in severe occlusive carotid disease. *Stroke*. 27, 1996, 296-302.

Mueller M, Bianchi O, Erulku S, Stock C, Schwerdtfeger K. Changes in linear dynamics of cerebrovascular system after severe traumatic brain injury. *Stroke* 2003, 34:1197-1202.

Muizelaar JP, Lutz HA III, Becker DP. Effect of mannitol on ICP and CBF and correlation with pressure autoregulation in severely head-injured patients. *J Neurosurg* 1984, 61: 700-706.

Muizelaar JP, Ward JD, Marmarou A, Newlon PG, Wachi A. Cerebral blood flow and metabolism in severely head-injured children: Part 2 – Autoregulation. *J Neurosurg*. 1989, 71: 72-76.

Nehlig A, Daval JL, Debry G. Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. *Brain Res Rev.* 1992, 17(20):139-70.

Newell DW, Weber JP, Watson R, Aaslid R, Winn HR. Effect of transient moderate hyperventilation on dynamic cerebral autoregulation after severe head injury. *Neurosurgery* 1996. 39(1): 35-44.

Newell DW, Aaslid R, Lam A, Mayberg TS, Winn HR. Comparison of flow and velocity during dynamic autoregulation testing in humans. *Stroke* 1994; 25 (4): 793 – 797.

Ngai AC, Coyne EF, Meno JR, West GA, Winn HR. Receptor subtypes mediating adenosine-induced dilation of cerebral arterioles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001, 280(5): 2329-35.

Nonoshita-Karr L, Fujioka KA. Transcranial Doppler sonography freehand examination techniques. *J Vasc Techn.* 2000, 24(1): 9-16.

Obrist WD, Thompson HK Jr, Wang HS, et al. Regional cerebral blood flow estimated by 133-xenon inhalation. *Stroke.* 1975, 6: 245-256.

Ojha BK, Jha DK, Kale SS, Mehta VS. Trans-cranial Doppler in severe head injury: evaluation of pattern of changes in cerebral blood flow velocity and its impact on outcome. *Surg Neurol.* 2005, 62(2): 174-179.

Ostry S, Stejskal L, Kramar F, Netuka D, Mohapl M, Benes V. Hypercapnia impact on vascular and neuronal reactivity in patients before and after carotid endarterectomy. *Zentralbl Neurochir.* 2007, 68(2): 59-66.

Otevřel F, Smrčka M, Kuchtičková Š, Mužík J. Korelace $p_{ti}O_2$ apoptózy u fokální mozkové ischemie a vliv systémové hypertenze. *Cesk Slov Neurol N.* 2007, 70/103(2): 168-173.

Persson L, Valtysson J, Enblad P, Warne PE, Cesarini K, Lewen A, Hillered L. Neurochemical monitoring using microdialysis in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1996, 84: 606-616.

Phillis JW, DeLong RE. An involvement of adenosine in cerebral blood flow regulation during hypercapnia. *Gen Pharmacol* 1987; 18(2): 133-9.

Piriyawat P, Labiche LA, Burgin WS, Aronowski JA, Grotta JC. Pilot dose escalation study of caffeine plus ethanol (caffeinol) in acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34:1242-5.

Pories SE, Gamelli RL, Vacek P, Goodwin G, Shinozaki T, Harris F. Intoxication and injury. *J Trauma* 1992. 32(1), 60-64.

Price RR, Patton JA, Rollo FD. Single photon emission computed tomography: an overview, in *Singla Photon Emission Computed Tomography and Other Selected Computer Topics*. Edited by Sorenson JA. New York, Society of Nuclear Medicine, 1980.

Ravussin P, Strebel S. Propofol for neuroanesthesia. *Anaesthesist.* 1995, 44(6): 405-409.

Reith W, Pfadenhauer K, Loeprecht H. Significance of transcranial Doppler CO₂ reactivity measurements for the diagnosis of hemodynamically relevant carotid obstructions. *Ann Vasc Surg* 4, 1990, 359-364.

Richards UK, Czosnyka M, Kirkpatrick P, Pickard JD. Estimation of laser Doppler flux biological zero using basilar artery flow velocity in the rabbit. *Am J Physiol* 1995; 268: H213-H217.

Ringelstein EB, Sievers C, Ecker S, Schneider PA, Otis SM. Noninvasive assessment of CO₂-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions. *Stroke* 19, 1988, 963-969.

Ringelstein EB. A practical guide to transcranial Doppler sonography. In: Weiberger J (ed): *Noninvasive imaging of cerebrovascular disease*. New York: Alan Liss. 1989, 75-121.

Ringelstein BE, Otis SM. Physiological testing of Vasomotor Reserve. In: Newell DW, Aaslid R. *Transcranial Doppler*. New York: Raven Press. 1992, 83-101.

Rivara FP, Jurkovich GJ, Gurney JG, Seguin D, Flinger CL, Ries R, Raisys VA, Copass M. The magnitude of acute and chronic alcohol abuse in trauma patients. *Arch Surg*. 1993. 128(8), 907-913.

Rohl L, Ostergaard L, Simonsen CZ, Vestergaard-Poulsen P, Andersen G, Sakoh M, Le Bihan D, Gyldensted C. Viability thresholds of ischemic penumbra of hyperacute stroke defined by perfusion-weighted MRI and apparent diffusion coefficient. *Stroke*. 2001, 32: 1140-1146.

Romner B, Brandt L, Berntman L, Algotsson L, Ljunggren B, Messeter K. Simultaneous transcranial Doppler sonography and cerebral blood flow measurements of cerebrovascular CO₂-reactivity in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg* 1991; 5: 31-37.

Rosner G, Graf R, Kataoka K, Heiss WD. Selective functional vulnerability of cortical neurons following transient MCA-occlusion in the cat. *Stroke*. 1986, 17:76-82.

Sano M, Wendt PE, Wirsen A, Stenberg G, Risberg J, Ingvar DH. Acute effects of alcohol on regional cerebral blood flow in man. *J of Studies on Alcohol* 1993.. May, 369-376.

Schlaug G, Benfield A, Baird AE, Siewert B, Lovblad KO, Parker RA, Edelman RR, Warach S. The ischemic penumbra: Operationally defined by diffusion and perfusion MRI. *Neurology*. 1999, 53: 1528-1537.

Serrador JM, Picot PA, Rutt BK, Shoemaker JK, Bondar RL. MRI measures of middle cerebral artery diameter in conscious humans during simulated orthostasis. *Stroke* 2000; 31(7): 1672-8.

Sioutos PJ, Orozco JA, Carter LP, Weinand ME, Hamilton AJ, Williams FC. Continuous regional cerebral blood flow monitoring in head-injured patients. *Neurosurgery*. 1995, 36(5): 949-950.

Smrčka M. Patofyziologie poranění mozku. In *Poranění mozku*. 1.vyd. Praha: Grada Publishing, 2001. Kapitola 3, s.29-52.

Smrčka M, Ďuriš K, Juráň V, Neuman E, Kýr M. Peroperační monitoring tkáňové oxymetrie a peroperační užití hypotermie v chirurgii mozkových aneuryzmat. *Cesk Slov Neurol N* 2009; 72: 245-249.

Soustiel JF, Svirgi GE. Monitoring of cerebral metabolism: non-ischemic impairment of oxidative metabolism following severe traumatic brain injury. *Neurol Res*. 2007, 29(7): 654-660.

Spencer MP, Whisler D. Transorbital Doppler diagnosis of the intracranial arterial stenosis. *Stroke* 1986; 17: 916-921.

Stanton CK, Gray RH. Effects of caffeine consumption on delayed conception. *Am J Epidemiol* 1995; 142(12): 1322-9.

Strebel S, Lam AM, Matta B, Mayberg TS, Aaslid R, Newell DW. Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anesthesia. *Anesthesiology*. 1995, 83(1): 66-76.

Strebel S, Kaufmann M, Anselmi L, Schaefer HG. Nitrous oxide is a potent cerebrovasodilator in humans when added to isoflurane. A transcranial Doppler study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995, 39(5): 653-658.

Strong R, Grotta JC, Aronowski J. Combination of low dose ethanol and caffeine protects brain from damage produced by focal ischemia in rats. *Neuropharmacology* 2000; 39(3): 515-22.

Sundt TM Jr, Sharbrough FW, Anderson RE, Michenfelder JD. Cerebral blood flow measurements and electroencephalograms during carotid endarterectomy. *J Neurosurg.* 1974, Sep, 41 (3): 310-20.

Symon L. Flow thresholds in brain ischemia and the effects of drugs. *Br J Anaesth.* 1985, 57: 34-43.

Symon L, Held K, Dorsch NWC. A study of regional autoregulation in the cerebral circulation to increased perfusion pressure in normocapnia and hypercapnia. *Stroke.* 1973, 4: 139-147.

Tiecks FP, Lam AM, Aaslid R, Newell DW. Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. *Stroke* 1995. 26(6): 1014 – 1019.

Tiihonen J, Kuikka J, Hakola P, et al. Acute ethanol-induced changes in cerebral blood flow. *Am J Psychiatry* 1994; 151(10): 1505-1508.

Trojaborg W, Boysen G. Relation between EEG, regional cerebral blood flow and internal carotid artery pressure during carotid endarterectomy. *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 1973, 34: 61-69.

Udomphorn Y, Armstead Wm, Vavilala MS. Cerebral blood flow and autoregulation after pediatric traumatic brain injury. *Pediatr Neurol.* 2008, 38(4): 225-234.

Vajkoczy P, Horn P, Thome C, Munch E, Schmiedek P. Regional cerebral blood flow monitoring in the diagnosis of delayed ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2003, 98: 1227-1234.

Vajkoczy P, Roth H, Horn P, Lucke T, Thome C, Hubner U, Martin GT, Zapletal C, Klar E, Schilling L, Schmiedek P. Continuous monitoring of regional cerebral blood flow:

experimental and clinical validation of a novel thermal diffusion microprobe. *J Neurosurg.* 2000, 93: 265-274.

van Santbrink H, Schouten JW, Steyerberg EW, Avezaat CJ, Maas AI. Serial transcranial Doppler measurements in traumatic brain injury with special focus on the early posttraumatic period. *Acta Neurochir (Wien).* 2002, 144(11): 1141-1149.

Visco E, Lam AM. Transcranial Doppler as an intraoperative monitoring. *J Vasc Technol* 2000; 24(1): 61-66.

Wakayama A, Graf R, Rosner G, Heiss WD. Deafferentation versus cortical ischemia in a rabbit model of middle cerebral artery occlusion. *Stroke.* 1989, 20: 1071-1078.

Weber BB, Kerr ME, Wechsler LR, Marion DW. Absence of diastolic velocity notch does not indicate hyperemia in traumatic brain injured patients without elevated cerebral blood flow velocity. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2002, 14(4): 279-286.

Werner C, Lu H, Engelhard K, Unbehauen N, Kochs E. Sevoflurane impairs cerebral blood flow autoregulation in rats: reversal by nonselective nitric oxide synthase inhibition. *Anesth Analg.* 2005, 101(2): 509-516.

West GA, Meno JR, Nguyen TS, Ngai AC, Simard JM, Winn HR. cGMP-dependent and not cAMP-dependent kinase is required for adenosine-induced dilation of intracerebral arterioles. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003, 41(3): 444-51.

Widder B. The Doppler CO₂ test to exclude patients not in need of extracranial / intracranial bypass surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 52, 1989, 38-42.

Wintermark M, van Melle G, Schnyder P, Revelly JP, Porchet F, Regli L, Meuli R, Maeder P, Chioloro R. Admission perfusion CT: prognostic value in patients with severe head trauma. *Radiology.* 2004, 232(1): 211-220.

Zauner A, Bullock R, Di X, Young HE. Brain oxygen, CO₂, pH, and temperature monitoring: evaluating in the feline brain. *Neurosurgery.* 1995, 37: 1168-1177.

Zhang R, Zuckerman JH, Giller CA, Levine BD. Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation in humans. *Am J Physiol*, 1998, 274: H233-H241.

Zhang R, Zuckerman JH, Levine BD. Spontaneous fluctuations in cerebral blood flow: insight from extended-duration recordings in humans. *Am J Physiol*, 2000, 278: H1848-H1855.

Zhao X, Liu SJ, Zhang J, Strong R, Aronowski J, Grotta JC. Combining insulin-like growth factor derivatives plus caffeinol produces robust neuroprotection after stroke in rats. *Stroke* 2005; 36(1): 129-34.

Zink BJ, Walsh RF, Feustel PJ. Effects of ethanol in traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 1993. 10(3), 275-286.

Zink BJ, Maio RF, Chen B. Alcohol, central nervous system injury, and time to death in fatal motor vehicle crashes. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996. 20(9), 1518-1522.

Zink BJ, Sheinberg MA, Wang X, Mertz M, Stern SA, Betz AL. Acute ethanol intoxication in a model of traumatic brain injury with hemorrhagic shock: effects on early physiological response. *J Neurosurg*. 1998. 89, 983-990.

9. Publikace autora

I. Publikace, které jsou podkladem dizertace

a) Články v časopisech s impaktním faktorem

1. **Blaha M**, Aaslid R, Douville CM, Correra R, Newell DW. Cerebral blood flow and dynamic cerebral autoregulation during ethanol intoxication and hypercapnia. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2003, 10(2): 195-198 **IF 0.735**
2. **Bláha M**, Ostrý S. Vliv kofeinu na průtok krve mozkiem. *Cesk Slov Neurol N*, 2003, 5: 335-337 **IF 0.047**
3. **Blaha M**, Benes V, Douville CM, Newell DW. The effect of caffeine on dilated cerebral circulation and on diagnostic CO₂ reactivity testing. *J Clin Neurosci*, 2007, 14 (5): 464-467 **IF 0.801**
4. Aaslid R, **Blaha M**, Sviri G, Douville CM, Newell DW. Assymetric dynamic cerebral autoregulatory response to cyclic stimuli. *Stroke*, 2007, 38: 1465-1469 **IF 6.296**
5. **Bláha M**, Schwab J, Vajnerová O, Bednář M, Pádr R, Bittner P, Tichý M. Model zavřeného poranění hlavy u potkana – experimentální studie. *Cesk Slov Neurol N*, 2009, 72/105(3): 235-241 **IF 0.319**

b) Ostatní články

5. **Bláha M**, Douville CM, Newell DW. Autoregulace průtoku krve mozkiem a kraniocerebrální poranění. *Anest. Neodkl. Pece, Supplementum 1*, 2001, p.46-49

II. Publikace bez vztahu k tématu dizertace

a) Články v časopisech s impaktním faktorem

6. **Blaha M**, Lazar D, Winn RH, Ghatan S. Hemorrhagic complications of intracranial pressure monitors in children. *Pediatric Neurosurgery*, 2003, 39: 27-31 **IF 1.013**
7. **Blaha M**, Lazar D. Traumatic brain injury and hemorrhagic complications after intracranial pressure monitoring. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76: 147 **IF 3.122**

b) Ostatní články

8. **Bláha M**. Perkutánní tracheostomie. *Anest. Neodkl. Pece*, 7, 1996, No 3, p.123-126
9. **Bláha M**, Zyklová Z, Němeček Z. Videoendoskopicky asistovaná perkutánní dilatační tracheostomie. *Endoskopie* 5, 3-4/1996, p.54-56

10. **Bláha M**, Smetana P, Podhorný D. Fibrooptické intraparenchymové měření intrakraniálního tlaku. *Anest. Neodkl. Pece*, 11, 2000, No 2, p.54-58
11. Nicoletto H, Douville CM, **Blaha M**, Newell DW. Microembolization Distal to a Basilar Artery Aneurysm Treated With Detachable Coils: A Case Study. *Journal for Vascular Ultrasound*, 2003, 27(2): 115-121
12. **Bláha M**, Netuka D, Mohapl M, Masopust V, Plas J, Beneš V. Operační přístupy do sfenoidální dutiny při mikrochirurgických operacích nádorů hypofýzy. *Rozhl Chir*, 2003, 9: 452-455
13. Pekař L, **Blaha M**, Schwab J, Melechovský D. Kraniotomie ve vztahu k temporální větvi lícního nervu. *Rozhl Chir*, 2004, 5: 205-208
14. **Bláha M**, Kukla R, Kozák J, Tichý M. Léčba pooperační bolesti parecoxibem po operacích bederní páteře – prospektivní randomizovaná dvojité slepá studie. *Bolest*, 2007, 3: 156-159

III. Abstrakta publikovaná v časopisech

1. **Bláha M**, Beneš V. Manipulace průtoku krve mozkiem pomocí methylxantinů. XXXII. Česko-slovenské neurovaskulární sympozium, Zlín, 10.-11.června 2004, V: Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie, Supplementum Červen 2004, s.41-42 **IF**
2. **Bláha M**, Beneš V, Douville C, Newell DW. Kritický uzavírací tlak mozkové mikrocirkulace u úrazů mozku. XXXII. Česko-slovenské neurovaskulární sympozium, Zlín, 10.-11.června 2004, V: Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie, Supplementum Červen/2004, s.42 **IF**
3. Kozák J, Petrová N, Pekař L, **Bláha M**. Avulze brachiálního plexu a míšní stimulace, kazuistické sdělení. VIII. Česko-Slovenské dialogy o bolesti. České Budějovice, V: *Bolest*, Ročník 9, Supplementum 2, 2006. s.26-27
4. Kršek P, Tichý M, **Bláha M**, Blažková J, Žáčková J, Zámečník J, Komárek V. Naše první zkušenosti s technikou awake craniotomy v chirurgické léčbě epilepsie u dětí. 19.Slovenský a Český epileptologický zjazd. Košice, Slovenská Republika, 27.-30.9.2006, V: *Neurologia pre prax*, S2/2006, ročník 7, s.14
5. **Blaha M**, Tichý M, Schwab J, Pekar L, Kozak J. Titanium mesh for the repair of skull bone defects. 8th European Skull Base Society Congress. Prague, Czech Republic, May 2-5, 2007, V: *Skull Base 2007*; 17(Suppl. 1): 89-90 **IF**
6. Schwab J, **Blaha M**, Pekar L, Tichy M. Surgical anatomy of the temporal branch of the facial nerve and its importance for craniotomy. 8th European Skull Base Society

Congress. Prague, Czech Republic, May 2-5, 2007, V: Skull Base 2007; 17(Suppl. 1):
99 **IF**

7. Pekar L, Steindler J, Brzezny R, **Blaha M**. Treatment of the lumbar spine degenerative diseases using intervertebral dynamic spinal stabilization systém. 13th Congress of the European Association of Neurosurgical Societies (EANS), Glasgow, UK, September 2-7,2007, V: Acta Neurochirurgica, The European Journal of Neurosurgery, 13th Congress of the European Association of Neurosurgical Societies , Abstracts: 180 **IF**
8. **Bláha M**, Kukla R, Bednář M, Kozák J, Bláhová D, Bednářová M, Tichý M. Parecoxib v léčbě akutní bolesti po operacích páteře. IX.Česko-Slovenské dialogy o bolesti, Hotel Patria, Štrbské Pleso, Vysoké Tatry, Slovensko, 11.-13.října 2007.
V: Bolest, ročník 10, Supplementum 2, 2007. s.16
9. Pádr R, **Bláha M**, Kozák J, Bednář M, Tichý M. Bolest provokující disgnostická diskografie – funkční test u bolestí bederní páteře. IX.Česko-Slovenské dialogy o bolesti, Hotel Patria, Štrbské Pleso, Vysoké Tatry, Slovensko, 11.-13.října 2007.
V: Bolest, ročník 10, Supplementum 2, 2007. s.30

IV. Abstrakta publikovaná ve sbornících

10. **Blaha M**, Newell DW, Douville C, Benes V. Caffeine and Cerebral Blood Flow During Vasodilatation in the Cerebral Circulation. 7th Joint Annual Meeting, AANS/CNS Cerebrovascular Section and the American Society of Interventional & Therapeutic Neuroradiology, San Diego, California, February 1-4, 2004, Abstract book: p.83-84
11. **Bláha M**, Beneš V II. Patofyziologie dynamické autoregulace průtoku krve mozem. Kongres klinické neurologie. Praha, 5.-7.prosince 2002
12. **Bláha M**, Netuka D, Mohapl M, Plas J, Beneš V. Operační přístupy do sfenoidální dutiny při mikrochirurgických operacích nádorů hypofýzy. Kuncův memoriál 2003. Praha, 13.-14.března 2003
13. **Bláha M**, Häckel M, Beneš V. Traumatic atlanto-occipital dissociation. IXth Skull base surgery congress. Ústí nad Labem, 16.-19.zář 2003, Abstract book: s.16
14. Pekař L, **Bláha M**, Schwab J, Melechovský D. Craniotomy and the temporal branch of the facial nerve. IXth Skull base surgery congress. Ústí nad Labem, 16.-19.zář 2003, Abstract book: s.42

15. **Bláha M**, Beneš V. Kofein a průtok krve mozkem při vazodilataci mozkové mikrocirkulace. Pracovní dny České neurochirurgické společnosti 2003, Praha, 6.-8.listopadu 2003
16. Pekař L, Steindler J, **Bláha M**. Diferencovaný přístup k léčení degenerativních onemocnění bederní páteře. Pracovní dny České Neurochirurgické Společnosti 2004. Liberec, 2.-4.prosince 2004. Abstrakta s.18.
17. Pekař L, **Bláha M**. Titanová síťka pro kraniofaciální rekonstrukce. Pracovní dny České Neurochirurgické Společnosti 2004. Liberec, 2.-4.prosince 2004. Abstrakta s.61-62.
18. **Bláha M**, Beneš V. Klinické aplikace výzkumu mozkové hemodynamiky. Kuncův memoriál 2005. Praha, 24.-25. března 2005. Abstrakta s.14.
19. **Bláha M**, Tichý M, Pekař L, Schwab J, Kozák J. Rekonstrukce lební baze titanovými síťkami – indikace, vlastnosti, soubor dospělých pacientů. 11.pracovní dny chirurgie lební baze. Dvůr Králové nad Labem, 14. – 16.9.2006. Sborník abstrakt ISBN 80-87009-07-X, s.28-29.
20. Schwab J, Tichý M, **Bláha M**. Rekonstrukce lební baze titanovými síťkami – soubor dětských pacientů, srovnání indikací s dospělou populací. 11.pracovní dny chirurgie lební baze. Dvůr Králové nad Labem, 14. – 16.9.2006. Sborník abstrakt ISBN 80-87009-07-X, s.30.
21. Pekař L, Steindler J, Brzezny R, **Bláha M**. DIAM – Interspinózní dynamický implantát – klinické zkušenosti. VII.výroční kongres České spondylochirurgické společnosti, I. Výroční kongres České a Slovenské spondylochirurgické společnosti, Onemocnění páteře a míchy. Ostrava, 14.-15.9.2006.
22. Kukla R, **Bláha M**. Perioperační analgezie u operací páteře COX-2 inhibitory. 13.kongres ČSARIM, Plzeň, 13.-15.9.2006. Sborník přednášek, s.193. ISBN: 80-7177-039-6
23. **Bláha M**, Tichý M, Kršek P, Brzezny R, Schwab J. Intraoperační lokalizace řečových center mozku. Interim meeting. Tále, Slovenská Republika, 21.-24.3.2007. Zborník súhrnov, 21.
24. Tichý M, **Bláha M**, Kršek P, Blažková J. Awake kraniotomie v dětské neurochirurgii. Interim meeting. Tále, Slovenská Republika, 21.-24.3.2007. Zborník súhrnov, 42.
25. **Bláha M**, Schwab J, Vajnerová O, Tichý M. Experimental closed head injury in rats: weight-drop trauma device. 84. Fyziologické dni, Martin, Slovenská Republika, 6.-8.2.2008. Sborník abstrakt: 12.

26. **Bláha M**, Schwab J, Pádr R, Burkert J, Vajnerová O, Tichý M. Ložiskové infekce mozku – nové postupy v diagnostice, terapii a prevenci. II.česko – slovenský kongres intenzivní medicíny, Plzeň, 4.-6.6.2008. Sborník abstraktů přednášek: 41.
27. **Bláha M**, Schwab J, Pádr R, Vajnerová O, Tichý M. Experimentální terapie nitrolební hypertenze u kraniotraumat – pilotní studie u potkanů. II.česko – slovenský kongres intenzivní medicíny, Plzeň, 4.-6.6.2008. Sborník abstraktů přednášek: 40.
28. **Bláha M**, Schwab J, Vajnerová O, Tichý M. Autoregulace průtoku krve mozkiem u kraniotraumat a při změnách hladin CO₂. II.česko – slovenský kongres intenzivní medicíny, Plzeň, 4.-6.6.2008. Sborník abstraktů přednášek: 66.
29. **Blaha M**, Schwab J, Vajnerova O, Padr R, Tichy M. Post-trauma administration of caffeine lowers ICP in rats: pilot study. Congress of Neurological Surgeons, 2008 Annual Meeting, Orlando, Florida, USA, September 20-25, 2008.
30. Kozák J, **Bláha M**. Rekonstrukce defektů obličejového skeletu a lbi pomocí PSI. Pravidelné národní symposium Společnosti plastické chirurgie, Praha, 23.-25.10.2008. Sborník abstrakt: 4. ISBN 978-80-87009-55-0
31. Krejča M, Kozák J, **Bláha M**. Neurofibromy v oblasti obličeje. Pravidelné národní symposium Společnosti plastické chirurgie, Praha, 23.-25.10.2008. Sborník abstrakt: 13. ISBN 978-80-87009-55-0
32. Tichý M, **Bláha M**, Blažková J, Kršek P. Awake kraniotomie v dětské neurochirurgii. Brněnské neurochirurgické dny, Velké Bílovice, 13.-14.11.2008. Abstrakta – pátek.
33. Tichý M, **Bláha M**, Kozák J. Kranioplastika a plastika tvrdé pleny – nové materiály užívané při operaci, výhody, nevýhody. XVI. Postgraduální kurz v neurotraumatologii, 1.část IV.cyklu: Traumatologie CNS, Hradec Králové, 1.-3.4.2009, Sborník: 35-37.
34. Kozák J, Hubáček M, **Bláha M**, Krejča M. Neurofibromy v oblasti orbity. IX.Jihočeské Timrovy dny, České Budějovice, 9.-10.4.2009, Abstrakta: 6-7.