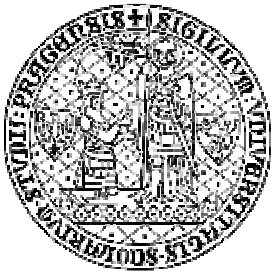
Universita Karlova v Praze

1.lékařská fakulta



Autoreferát disertační práce

Vliv zevních stimulů (CO_2, alkohol, kofein) na průtok krve mozkem a na mozkovou autoregulační schopnost

MUDr.Martin Bláha

Praha 2009

Doktorské studijní programy v biomedicíně
Universita Karlova v Praze a Akademie věd České Republiky

Obor:	**OR9 Neurovědy**
Předseda oborové rady:	**Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.**
Školící pracoviště:	**Neurochirurgická klinika 1. LF UK a ÚVN Praha**
	U vojenské nemocnice 1200
	169 02 Praha 6
Autor:	**MUDr. Martin Bláha**
Školitel:	**Prof. MUDr. Vladimír Beneš, DrSc.**

Obsah

1. Použité zkratky…….... 2

2. Souhrn…….. 4

3. Summary…….... 5

4. Úvod…….. 6

5. Hypotézy a cíle práce……... 6

6. Metodika……... 7

6.1 Transkraniální Doppler……. 7

6.2 Měření statické autoregulace…… 8

6.3 Měření dynamické autoregulace….. 9

6.4 Testování vazoreaktivity s CO_2…… 10

7. Výsledky…….. 12

7.1 Alkohol……. 12

7.2 Kofein……... 15

7.3 Kysličník uhličitý…….. 19

7.4 Kraniotrauma……... 21

8. Závěry a diskuze……. 24

8.1 CBF…….. 24

8.2 Autoregulace…… 26

8.3 Klinické aplikace…….. 28

9. Literatura……. 30

10. Publikace autora…… 33

1. Použité zkratky

A

A_1, A_{2A} ,A_{2B} ,A_3 – 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
$C_8H_{10}N_4O_2$ – kofein
CBF – průtok krve mozkem (cerebral blood flow)
CBV – cerebral blood volume
CCP – uzavírací tlak mozkové cirkulace (critical closing pressure)
CH_3CH_2OH – ethanol (ethylalkohol, alkohol)
CO_2 – kysličník uhličitý
CT – CAT, computer assisted tomography, počítačová tomografie
CTP – CT perfuze
CVR – cerebrovaskulární rezistence
etCO_2 – koncentrace CO_2 na konci výdechu
mCCP – průměrný uzavírací tlak mozkové cirkulace (mean critical closing pressure)
$p_{ti}CO_2$ - 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
N_2O – oxid dusný

O

O_2 - kyslík
$p_{ti}O_2$ - regionální parciální mozkový tlak kyslíku

P

$PaCO_2$ – 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 – strmost (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 difůze
TDF – metoda termální difůze (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

2. Souhrn

1. Alkoholová intoxikace zvyšuje průtok krve mozkem o 8 až 24 procent
2. Alkohol neovlivňuje dynamickou autoregulační odpověď mozkové cirkulace
3. Kofein v dávce 300 mg per os snižuje průtok krve mozkem o 20 %.
4. S vyloučením vlivu CO_2 snižuje kofein v dávce 300 mg per os průtok krve mozkem 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 kysličníku uhličitého (CO_2) v krvi je silným regulátorem tonu mozkových cév a tím i CBF
9. Vasomotorická reaktivita u zdravých jedinců je 86.5 ± 19.1 a CO_2 reaktivita je 3.0 ± 0.6 %/mmHg
10. Hyperkapnie téměř kompletně vyřazuje mozkovou autoregulaci (autoregulační index se při hyperkapnii sníží z 4 ± 0.8 na 0.9 ± 0.9)
11. Při vzestupu etCO_2 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 CO_2 mohou umožnit terapeutickou manipulaci tonu cév a tím ovlivňovat průtok krve mozkem

Změny průtoku krve mozkem

	Alkohol	Kofein	CO_2	Kraniotrauma	Volatilní anestetika
↑ zvýšení CBF ↓ pokles CBF	↑	↓	↑↑	↓↑	↑
změna v %	8 - 24 %	10 - 20 %	3 ± 0.6 % / 1 mmHg		

3. 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 CO_2 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. CO_2 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 CO_2 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 etCO_2 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 CO_2 offer the possibility of therapeutic manipulation in cases of traumatic vasoparalysis.

Cerebral blood flow

	Alcohol	Caffeine	CO_2	TBI	Volatile anesthet.
↑ increase of CBF ↓ decrease of CBF	↑	↓	↑↑	↓↑	↑
change in %	8 – 24 %	10 - 20 %	3±0.6 % / 1 mmHg		

4. Úvod

Systém 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. 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). V této práci jsme se zaměřili na změny mozkového krevního průtoku a na způsob jeho regulace při interferenci s kofeinem a alkoholem. 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 kraniocerebrálními 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.

5. 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 naboural. 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 arteficielně hyperventilován, hladina alkoholu klesá , dochází k výkyvům systémového krevní 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 vyjímkou. 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 umožnuje 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. Výše zmíněné metody jsme aplikovali na souborech pokusů u dobrovolníků i u pacientů. Konečným cílem této práce bylo hloubější pochopení kompexních 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.

6. Metodika

6.1 Transkraniální Doppler
6.2 Měření statické autoregulace
6.3 Měření dynamické autoregulace
6.4 Testování vazoreaktivity s CO_2

6.1 Transkraniální Doppler

Transkraniální Doppler (TCD) je používán jako neinvazivní metoda k vyšetřování rychlosti toku v mozkových cévách od roku 1982 (Aaaslid et al., 1982). Dopplerovský posun frekvencí je převáděn na měření rychlosti a vyhodnocován rychlou Forierovou 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. 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). Vlastní vyšetření začíná identifikací temporálních oken u testovaného subjektu a jejich označení tekutým pudrem. Testované osobě připevníme okolo hlavy plastikový pás. Na něm jsou umístěny dvě ultrazvukové sondy na kloubových úchytek. Sondy přiložíme k předem označeným místům nejlepšího prostupu signálu a identifikujeme průtoky v obou středních mozkových cévách v hloubce 50 až 55 mm. Tím je možné zahájit monitorování nebo funkční testy.

6.2 Měření statické autoregulace

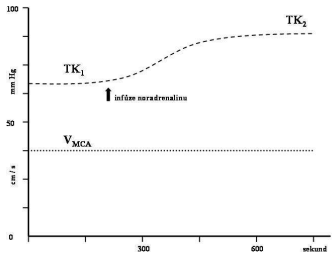
Principem měření statické autoregulace je porovnání rychlostí průtoku krve mozkovými cévami při dvou různých hodnotách systémového krevního tlaku (Tiecks et al, 1995). U testovaného subjektu moniturujeme pomocí dvou ultrazvukových sond rychlost toku krve (V_{MCA}) v levé a pravé střední mozkové tepně (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 krevního 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).

$CVR = TK / V_{MCA}$ $\quad\quad$ $sAR = (\%\Delta CVR / \%\Delta TK) \times 100$

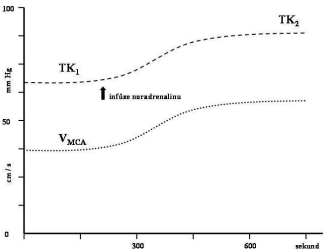
$\%\Delta CVR = (CVR_2 - CVR_1) / CVR_1$ $\quad\quad$ $\%\Delta TK = (TK_2 - TK_1) / TK_1$

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%

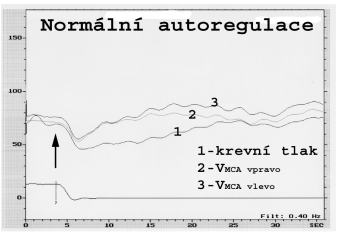


6.3 Měření dynamické autoregulace

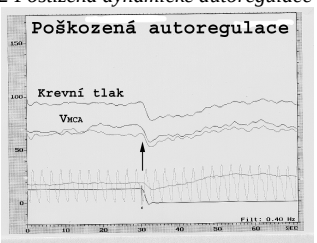
6.3a Měření dynamické autoregulace – klasická metoda

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. Testovaná osoba má též připevněn okolo hlavy plastikový pás, který drží dvě ultrazvukové sondy monitorující rychlost toku krve (V_{MCA}) ve středních mozkových tepnách (MCA) skrze temporální okna. Současně je nutné kontinuálně monitorovat krevní tlak a srdeční frekvenci Je vhodné i sledování CO_2 na konci výdechu - etCO_2.
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. 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.
Výsledkem testu jsou 3 křivky – krevního tlaku a V_{MCA} levé a pravé strany – viz obrázek 1 a 2. Šipka ukazuje začátek vypuštění tlaku ze stehenních manžet.

Obr.1 Normální dynamické autoregulace

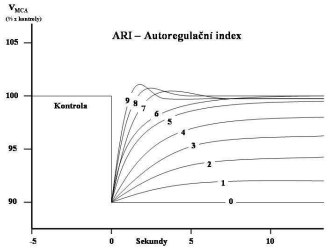


Obr.2 Postižená dynamické autoregulace



Hodnoty V_{MCA} a krevního tlaku z těchto křivek jsou použity k vypočítání autoregulačního indexu (ARI). Obrázek 3 ukazuje 10 křivek možných autoregulačních odpovědí.

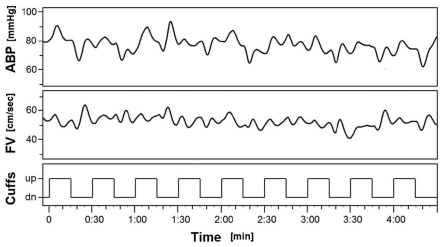
Obr. 3



6.3b 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 plastikový pás, který drží dvě ultrazvukové sondy monitorující rychlost toku krve (V_{MCA}). 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.

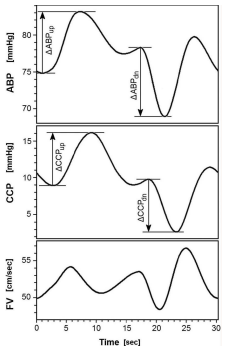
Obr.1 Záznam změn TK (ABP) a V_{MCA} (FV) během 9 cyklů nafouknutí a vyfouknutí stehenních manžet (cuffs) u zdravého dobrovolníka



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 odpovědiOsm 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}.



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 = ΔCCP + mCCP) na obrázku 2 je vytvořena z filtrovaných dat, u kterých byla odstraněna pulsatilita. 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 ($AG_{up} = AG_{dn}$).

6.4 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). Testovaný subjekt je posazen do křesla pro kardiaky a okolo hlavy má připevněn plastikový 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 ($etCO_2$). Testovaný subjekt nejprve dýchá přes rozpojený systém vzduch v místnosti a my tak získáváme základní data při normokapnii ($etCO_2$ se pohybuje okolo 4O 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 6O 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 reaktivita = $VMR/(CO_{2\ maximum} - CO_{2\ minimum})$

7. Výsledky

7.1 Alkohol

7.2 Kofein

7.3 Kysličník uhličitý

7.4 Kraniotrauma

7.1 Alkohol

Úvod

Alkohol (ethylalkohol, ethanol, CH_3CH_2OH) intermitně nebo pravidelně užívá většina euro-americké populace. 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). 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 dalších kapitolách.
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 na průtok krve mozkem 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.

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). Jako zdroj alkoholu jsme použili 50% whisku Wild Turkey. Hladinu alkoholu v krvi (BAL) jsme měřili pomocí analyzátoru alkoholu v dechu.Testované osoby měly neinvazivně monitorován krevní tlak, srdeční frekvenci, koncentraci CO_2 na konci výdechu a V_{MCA}. 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 testovaní vypili 0.6g alkoholu na 1 kg jejich tělesné váhy během 20 minut a my jsme zopakovali měření 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.

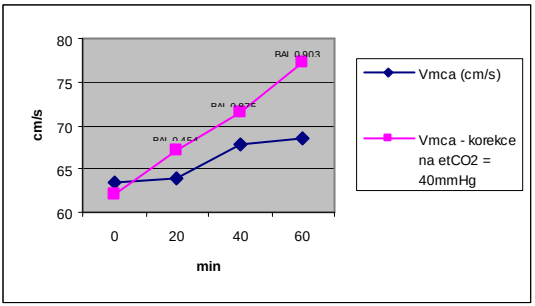
Výsledky

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 $etCO_2$ z 40.7±2.2 na 36.7±2.6 mmHg. Abychom mohli zjistit vliv této změny $etCO_2$ na konečný výsledek, přepočítali jsme V_{MCA} na hodnoty při $etCO_2$=40 mmHg. Korigované V_{MCA} se zvýšilo o 24.6% z 62.0±7.7 na 77.3±6.4 cm/s (p=0.002). PI kleslo z hodnoty 0.86±0.13 na 0.77±0.16 během nejvyšších hodnot alkoholu v krvi. 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 $etCO_2$ jsme použili naše vlastní data při testování vlivu ARI a CO_2. Korigované ARI pro $etCO_2$ = 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 mozkem 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
etCO2 (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 etCO2 = 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 etCO2 = 40mmHg	4.3 ± 1.3			2.9 ± 1.1

Graf 1 – Změny průtoku krve mozkem při stoupající hladině alkoholu



7.2 Kofein

Úvod

Kofein je nejužívanější stimulant centrálního nervového systému u člověka. 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. 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 antagonista 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 A_1 a A_3 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 1.

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).

Tab. 1 – Purinergní systém: adenosinové receptory

Receptor	Rozložení v mozku	Účinek
A1	Difúzně v mozkové tkáni	Sedace, antikonvulzivně, analgezie
A2A	Striatum, paleokortex, mozkové cévní řečiště	Vazodilatace
A2B	Mozkové cévní řečiště	Vazodilatace
A3	Pineální oblast	?

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, reperfuzní syndrom). Experiment jsme rozdělili do dvou kroků. V prvém 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 (CO_2) – jako důležitý regulátor CBF. Sekundárním cílem experimentu bylo porovnat výsledky testování vazomotické 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.

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 roků). Jejich tělesná hmotnost se pohybovala od 54 do 113 kg (průměr 73,1 kg). U každého vyšetřovaného byly dále zmiňované parametry změřeny nejprve v klidu. Okolo hlavy byl nainstalován plastikový pás, který držel ultrazvukové sondy. V_{MCA} pak byla měřena kontinuálně po dobu 3 minut společně s neinvazivním měřením krevního tlaku, srdeční frekvence a monitorací CO_2 na konci výdechu: et-CO_2. 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). Monitorovali jsme oběhové

parametry, V_{MCA}a $etCO_2$. 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, testovaní začali cíleně hyperventilovat. Při poklesu $etCO_2$ mezi 20 až 25 mmHg jsme zaznamenávali data při hypokapnii. 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.

Výsledky

Krok 1

Výsledky studie jsou shrnuty v tabulce 2. V_{MCA} v naší sledované skupině (n=20) poklesla po příjmu kofeinu ze 72,5±23 na 58,5±15,8 cm/s ($p<0,01$). To znamená snížení o 19,3% ve srovnání s klidovou hodnotou průtoku. Hodnota $etCO_2$ 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. 2 – 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
etCO2 (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 3. Klidové V_{MCA} během normokapnie 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%. Klidové hodnoty byly měřeny při $etCO_2$ 41.2 ± 3.1 mmHg a hodnoty po stimulaci kofeinem při $etCO_2$ 38.8 ± 3.1 mmHg ($p < 0.05$). Abychom tedy mohli porovnat naše naměřená data s vyloučením vlivu změn v $etCO_2$, přepočítali jsme u každého dobrovolníka výsledky na námi určenou teoretickou hladinu $etCO_2$ = 40 mmHg. Při hladině $etCO_2$ = 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 hypokapnie.

Během hyperkapnické části testu ($etCO_2 = 50.9 \pm 3.2$ mmHg) stouplo 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 ($etCO_2 = 50.1 \pm 2.7$ mmHg). Přepočítaná data na hodnotu $etCO_2 = 50$ 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 ($etCO_2 = 22.2 \pm 2.8$ 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 ($etCO_2 = 20.9 \pm 2.0$ mmHg). Korigovaná data na hodnotu $etCO_2 = 20$ 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. 3 – Výsledky

	Jednotky	Klidové hodnoty	S kofeinem
$etCO_2$ - normokapnie	mmHg	41.2 ± 3.1	38.8 ± 3.1
V_{MCA} - normokapnie	cm/s	73.6 ± 24.9	58.9 ± 17.1
V_{MCA} - 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
V_{MCA} - hyperkapnie	cm/s	104.7 ± 25.6	91.7 ± 23.0
V_{MCA} -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
V_{MCA} - hypokapnie	cm/s	42.8 ± 11.9	38.9 ± 9.4
V_{MCA} - korekce na $etCO_2$=20 mmHg	cm/s	38.2 ± 12.2	37.6 ± 10.5

Hemodynamická data jsou přehledně uvedena v tabulce 4. 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 CO_2 reaktivita je uvedena v tabulce 5. Změny v těchto parametrech před a po podání kofeinu nejsou statisticky významné ($p = 0.197$ a $p = 0.354$).

Tab. 4 – 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
etCO2 (mmHg)	41.2 ± 3.1	38.8 ± 3.1

Tab. 5 – VMR a CO_2 reaktivita: výsledky

	Klidové hodnoty	S kofeinem
VMR	86.5 ± 19.1	90.6 ± 13.7
CO2 reaktivita (%/mmHg)	3.0 ± 0.6	3.1 ± 0.6

7.3 Kysličník uhličitý

Úvod

Kysličník uhličitý (CO_2) je důležitým fyziologickým regulátorem průtoku krve mozkem (CBF). Vazodilatace a vazokonstrikce piálních cév při změnách hladin CO_2 v arteriální krvi ($PaCO_2$) 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 CO_2 byly v humánním experimentu popsány Kety a Schmidtem (Kety a Schmidt, 1948). V současné době je regulační účinek CO_2 využíván ke klinickému vyšetřování vazomorické rezervy (VMR) a CO_2 reaktivity (procentuální změny ve V_{MCA} na 1 mmHg $etCO_2$) a je pomocnou metodou při rozhodování o vhodnosti reperfuzní operace (Beneš et al, 2003).

V našich výzkumných experimentech jsme primárně nesledovali vliv CO_2 na CBF. Toto jsou již jednoznačně zdokumentovaná data v literatuře. My jsme využívali změny hladin CO_2 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 CO_2 na CBF. Dalším důležitým testem popsaným v této kapitole je sledování vlivu CO_2 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 $etCO_2$ o 1

mmHg. Tato hodnota je nezbytná pro korekci výsledků testování dynamické autoregulace při nestejných hladinách CO_2.

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, V_{MCA} a et CO_2. 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

Dynamická autoregulace a hyperkapnie

Tři zdraví dobrovolníci byli testováni na dynamickou autoregulační schopnost při normokapnii a hyperkapnii. Standardní test dynamické autoregulace byl proveden dvakrát v klidovém stavu na každé testované osobě. 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

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±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 CO2 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
etCO2	39.3 mmHg	48.7 mmHg
ARI	4 ± 0.8	0.9 ± 0.9

7.4 Kraniotrauma

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≤8) vedou k postižení autoregulace mozkového průtoku (Newell et al., 1996; Cold, 1990; 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 (DeWitt et al., 1995). Zvýšení krevní tlak 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. Nitrolebeční 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 metodiky a jejich výsledky nejsou průkazné. V našich experimentech jsme se zaměřili na na výzkum rozsahu závažnosti poškození dynamické autoregulační odpovědi po kraniocerebrálním traumatu a na 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.

Materiál a metodika
Experimentu se zúčastnilo deset zdravých dobrovolníků v průměrném věku 34 let (27 až 56 let) a 14 pacientů s primární diagnózou kraniotraumatu. Průměrný věk raněných byl 32 let (12 až 63 let). Všichni pacienti byli v době testu zaintubováni, měli měřený arteriální tlak 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. 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.
Každému pacientovi (dobrovolníkovi) jsme změřili dynamickou autoregulační schopnost mozkového cécního řečiště nejprve klasickou metodou a poté metodou cyklických změn tlaku. Obecnou lineární regresi jsme použili k posouzení vztahů mezi datovými soubory a k výpočtům korelačního koeficientu.

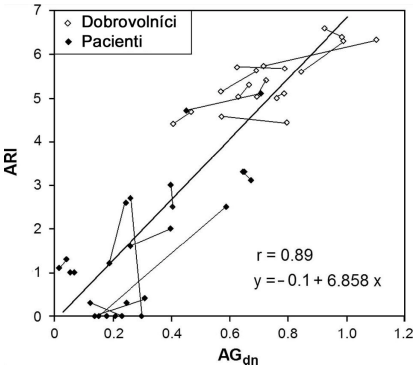
Výsledky
Výsledky studie jsou přehledně uvedeny v tabulce 1. Test metodou cyklických změn tlaku byl dobře tolerován všemi pacienty bez výrazných změn nitrolebního tlaku. U tří pacientů během klasického měření dynamické autoregulace došlo k přechodnému zvýšení ICP o více jak 15 mmHg po vypuštění stehenních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

Tab. 1 – Výsledky

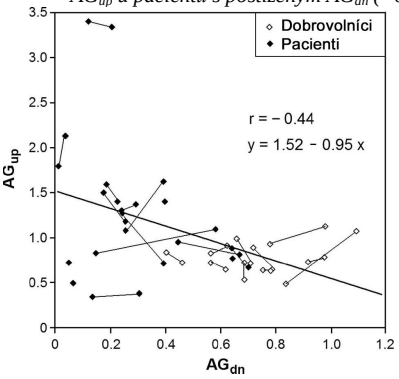
	Dobrovolníci	Pacienti -kraniotrauma
ARI	5.4 ± 0.65	1.6 ± 1.51
AG_{up}	0.74 ± 0.18	1.27 ± 0.76
AG_{dn}	0.77 ± 0.17	0.30 ± 0.21
ΔTK_{up} (mmHg)	7.8 ± 2.8	8.2 ± 4.3
ΔTK_{dn} (mmHg)	9.5 ± 4.3	7.2 ± 3.8

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).



8. Závěry a diskuze

8.1 CBF
8.2 Autoregulace
8.3 Klinické aplikace

8.1CBF

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 vztažená 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, CO_2, 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 mozkem o 8-24%. Rozptyl výsledků je způsoben korekcí CBF na stejné hladiny $etCO_2$. Po požití alkoholu v našich testech docházelo ke konzistentním a významným posunům v hladině $etCO_2$ - stimulačním účinkem ethanolu. K rozdělení dat a odlišení vlivu $etC0_2$ na mozkovou cirkulaci, jsme provedli korekci naměřených hodnot na hladinu $etCO_2$=40 mmHg s použitím indexu 3.4% / 1 mmHg CO_2. Tento závěr je konzistentní ze studiemi užívajícími ^{133}Xe nebo ^{99}Tc 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 CO_2. Efekt kofeinu na průtok krve mozkem 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 ^{133}Xe (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 antagonista CO_2 v mozkových cévách.

CO_2

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). Fyziologické rozmezí pro procentuální změnu rychlosti V_{MCA} na 1 mmHg CO_2 je podle předchozích experimentů 2-4%. V naší testované skupině je CO_2 reaktivita 3.0±0.6 % / mmHg. Při bližší analýze naměřených dat však vidíme, že CO_2 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 CO_2 na průtok krve mozkem. Ukazují též těsné vzájemné sepjetí 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 Sviri, 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 časnou 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 přidaný k volatilním anestetikům má též výrazný vasodilatační účinek na mozkové cévy a potencuje vzestup CBF (Strebel et al., 1995; Ravussin and Strebel, 1995).

8.2 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 ethanolem intoxikovaných subjektů je pouze neúplná vasodilatace periferní mozkové cirkulace (8-24%) a tedy zachovaná možnost reagovat adekvátně na výkyvy krevního tlaku.

CO_2

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 ($etCO_2$=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 (GCS≤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 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 krevní tlak může způsobit hyperperfuzi s edémem mozku nebo dokonce i nitrolební krvácení. Pokles krevního tlaku vede k hypoperfuzi a ischémii 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).

8.3 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 $PaCO_2 \leq 25$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 etCO2 < 35mmHg 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 popsaných 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 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 antagonista 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 potencovaná 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).

9. Literatura

1. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. J Neurosurg. 1982, 57: 769-774.
2. 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.
3. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. Stroke. 1989, 20: 45-52.
4. 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.
5. Aaslid R, Blaha M, Sviri G, Douville CM, Newell DW. Asymetric dynamic cerebral autoregulatory response to cyclic stimuli. Stroke. 2007, 38: 1465-1469.
6. 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.
7. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Tresholds in cerebral ischemia – the ischemic penumbra. Stroke. 1981, 12: 723-725.
8. 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.
9. 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.
10. Beneš V, Mohapl M, Kramář F. Extra-intrakraniální anastomóza. In Ischémie mozku. 1.vyd. Praha: Galén, 2003. Kapitola 16: 157-173.
11. Bishop CCR, Powell S, Rutt D, Brouse NI. Transcranial Doppler measurement of the middle cerebral blod flow velocity: a validation study. Stroke. 1986, 17: 913-915.
12. 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.
13. Bláha M, Ostrý S. Vliv kofeinu na průtok krve mozkem. Cesk Slov Neurol N. 2003, 5: 335-337
14. Blaha M, Benes V, Douville CM, Newell DW. The effect of caffeine on dilated cerebral circulation and on diagnostic CO_2 reactivity testing. J Clin Neurosci. 2007, 14 (5): 464-467.
15. Bláha M, Douville CM, Newell DW. Autoregulace průtoku krve mozkem a kraniocerebrální poranění. Anest Neodkl Pece. 2001, Suppl 1: 46-49.
16. 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.
17. 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 tresholds. J Neurotrauma. 2007; 24 Suppl 1: S55-58.
18. Cameron OG, Modell JG, Hariharan M. Caffeine and human cerebral blood flow: a positron emission tomography study. Life Sci. 1990, 47(13): 1141-6.
19. Česák T, Hobza V. Epidemiologie mozkových traumat. In Poranění mozku. 1.vyd. Praha: Grada Publishing, 2001. Kapitola 2, s.19-28.
20. 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.

21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Florey HW. Microscopical observations on the circulation of the blood in the cerebral Cortex. Brain 48, 1925: 43-64.
26. 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.
27. Giller CA, Mueller M. Linearity and non-linearity in cerebral hemodynamics. Medical Engineering & Physics. 2003, 25:633-646.
28. 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.
29. 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.
30. Hlatký R, Kanta M, Robertson CS. Intracerebrální mikrodialýza. Cesk Slov Neurol N. 2003, 66: 161-167.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Kalvach P, Keller J. Variace mozkového průtoku v zobrazovacích metodách. Cesk Slov Neurol N. 2007, 70: 236-247.
35. 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.
36. Ketty 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Marmarou A. Increased intracranial pressure in head injury and influence of blood volume. J Neurotrauma. 1992 Mar, vol. 9, Suppl. 1: 327-32.

42. Marshall LF, Smith RW, Shapiro RM. The outcome with agressive treatment in severe head injuries. Part I: The significance of intracranial pressure monitoring. J Neurosurg. 1979, 50: 20-5.
43. Mathew RJ, Barr DL, Weinman ML. Caffeine and cerebral blood flow. Br J Psychiatry. 1983, 143: 604-8.
44. Mathew RJ, Wilson WH. Caffeine induced changes in cerebral circulation. Stroke.1985; 16: 814-7.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Phillis JW, DeLong RE. An involvement of adenosine in cerebral blood flow regulation during hypercapnia. Gen Pharmacol b1987; 18(2): 133-9.
53. 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.
54. Ringelstein BE, Otis SM. Physiological testing of Vasomotor Reserve. In: Newell DW, Aaslid R. Transcranial Doppler. New York: Raven Press. 1992, 83-101.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58 Smrčka M. Patofyziologie poranění mozku. In Poranění mozku. 1.vyd. Praha: Grada Publishing, 2001. Kapitola 3, s.29-52.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. Tiecks FP, Lam AM, Aaslid R, Newell DW. Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. Stroke 1995. 26(6): 1014 – 1019.
64. 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.

65. 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.
66. Zink BJ, Walsh RF, Feustel PJ. Effects of ethanol in traumatic brain injury. J Neurotrauma 1993. 10(3), 275-286.
67. 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.

Kompletní seznam literatury je uveden v disertační práci

10. 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 mozkem. 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 CO_2 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 mozkem 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 dvojitě slepá studie. Bolest, 2007, 3: 156-159

III. Abstrakta publikovaná v časopisech

1. **Bláha M**, Beneš V. Manipulace průtoku krve mozkem 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: Neurológia pre prax, S2/2006, ročník 7, s.14
5. **Blaha M**, Tichy 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

Seznam abstrakt ve sbornících je uveden v disertační práci.