

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
katedra biologických a lékařských věd

Trauma mozku II - Biomarkery v klinické diagnóze traumatu hlavy

diplomová práce

Vedoucí katedry: PharmDr. Petr Jílek, CSc.

Vedoucí diplomové práce: MUDr. Vlasta Dostálová, Ph.D.

Garant práce: PhDr. Zdenka Kudláčková, Ph.D.

Prohlašuji, že tato diplomová práce je mým původním autorským dílem a veškeré myšlenky, data a jejich zdroje, z nichž jsem pro zpracování čerpala, řádně cituji.

datum

podpis

Chtěla bych poděkovat MUDr.Vlastě Dostálové, Ph.D. a PhDr.Zděnce Kudláčkové, Ph.D. za odborný dozor a cenné rady při sepisování mé práce.

Obsah

1	Úvod	11
2	Cíl práce	12
3	Druhy kraniocerebrálních poranění	13
3.1	Zlomeniny lebky	15
3.2	Mozková poranění	16
3.2.1	Otřes mozku	16
3.2.2	Kontuze	17
3.2.3	Difúzní axonální poranění	18
3.2.4	Epidurální hematom	18
3.2.5	Subdurální hematom	19
3.2.5.1	Akutní subdurální hematom	20
3.2.5.2	Subakutní subdurální hematom	20
3.2.5.3	Chronický subdurální hematom	20
3.2.5.4	Subdurální hygrom	21
3.2.6	Traumatické subarachnoidální krvácení	21
3.2.7	Primární poranění cév	22
3.2.8	Frontobazální poranění	23
3.2.8.1	Likvoreia	23
3.2.8.2	Pneumocefalus	24
3.2.8.3	Infekční komplikace	25
3.2.9	Penetrující poranění	25
3.2.10	Poranění povrchových měkkých tkání lebky a skeletu neurokrania	25
3.2.11	Herniace mozku	25
3.2.12	Edém mozku	26
3.2.13	Mozková turgescence	27
4	Zobrazovací metody	28
4.1	Počítačová tomografie	28
4.1.1	Zobrazení jednotlivých typů kraniocerebrálního poranění pomocí CT	30

4.2	Magnetická rezonance	32
4.3	Indikace k CT a MR vyšetření	34
5	Jiné radiologické metody	34
6	Elektroencefalografie	37
7	Diagnóza	38
7.1	Skórovací systémy	39
7.2	Monitorování poranění mozku	41
7.3	Vyšetření pacientů s poraněním mozku	42
7.3.1	Klinické vyšetření	42
7.3.2	Pomocné vyšetřovací metody	43
7.4	Hlavní zásady v bezprostřední poúrazové fázi	43
7.5	Doporučené postupy v péči o pacienty s TBI	44
7.5.1	Lehká poranění mozku	44
7.5.2	Středně těžká a těžká poranění mozku – přednemocniční péče	45
7.5.2.1	Resuscitace, stabilizace, farmakoterapie	45
7.5.3	Středně těžká a těžká poranění mozku – nemocniční péče ...	45
7.5.3.1	Péče při přijetí	45
7.5.3.2	Péče na JIP	45
7.5.3.3	Operační léčba	46
7.5.4	Prognóza a trvalé následky	46
8	Biomarkery	47
8.1	Definice biomarkerů	47
8.2	Biomarkery nervové soustavy	48
8.3	Dělení biomarkerů	49
8.4	Význam biomarkerů u pacientů s úrazem mozku	49
8.4.1	Způsob biochemické detekce biomarkerů	50
8.5	Využití biomarkerů v klinické praxi	50
8.5.1	Stanovení poranění nervové tkáně	51
8.5.2	Stanovení rozsahu poranění nervového systému	51
8.5.3	Stanovení závažnosti poranění nervového systému	51
8.5.4	Využití biomarkerů u ostatních chorob nervové soustavy	52
8.5.5	Využití biomarkerů pro prognózu onemocnění CNS	52
8.6	Hlavní zástupci biomarkerů používaných v praxi	53

8.6.1	NSE (Neuron-specific enolase – neuron-specifická enoláza) .	53
8.6.2	CK-BB (Kreatin Kinase BB Isoenzyme – kreatin kináza)	54
8.6.3	GFAP (glial fibrillary acidic protein – gliový kyselý vláknitý protein)	56
8.6.4	MBP (Myelin basic protein – myelinový základní protein).....	57
8.6.5	Serum S-100B protein (sérový protein S-100B).....	58
9	Diskuze	62
10	Závěr	64
11	Seznam zkratk	66
12	Literatura	68

Abstrakt

Zuzana Langerová

Trauma mozku II – Biomarkery v klinické diagnóze traumatu hlavy

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Farmacie

Cílem mé diplomové práce byla rešerže odborné literatury a elektronických informačních zdrojů, které se zaměřují na poranění mozku a jejich komplikace a také na typy a důležitost biomarkerů v klinické diagnóze traumatu hlavy.

Mozková poranění se mohou dělit podle různých hledisek. Z hlediska fyzikálního se dělí na translační a akcelerační. U translačních úrazů záleží na tom, jestli dochází nebo nedochází k přímému kontaktu s jiným tělesem. Akcelerační úrazy lze dělit na lineární, při kterých dojde ke zhmoždění povrchových struktur a na rotační úrazy, které mají za následek traumatizaci hlubokých mozkových struktur.

Z hlediska patofyziologie se mozková zranění dělí na primární, vznikající v okamžiku úrazu a sekundární, vznikající s časovým odstupem od traumatu jako opožděný následek tohoto poranění.

Z hlediska klinické závažnosti lze kraniocerebrální poranění dělit na lehká, středně těžká a těžká. Rozhodující je délka bezvědomí a následky po úrazu.

Dělení mozkových poranění není zcela jednotné.

Mezi nejzávažnější extrakraniální komplikace patří diseminovaná intravaskulární koagulopatie, iontová dysbalance, pneumonie, krvácení do gastrointestinálního traktu.

Intracerebrální komplikace jsou hematoma, likvorea, pneumocefalus, mozková ischemie, infekce, hydrocefalus, poruchy hlavových nervů, vaskulární léze a epilepsie.

Dále jsme se v práci zabývali využitím biomarkerů v klinické diagnóze traumatu hlavy.

Biomarkery jsou bílkoviny, fragmenty nebo jejich deriváty a jsou spojeny

s neuronovými buňkami, mozkovými buňkami nebo buňkami, které jsou přítomny v mozku a centrální nervové soustavě.

Složení biomarkerů je důležité pro určení diagnózy nervového zranění, poškození a/nebo nervové poruchy. Další použití biomarkerů může být v poskytování informací o mechanismu úrazu, způsobu buněčné smrti, místa poranění, lepší diagnostiku.

Biomarkery mohou informovat o prognóze a mohou sloužit k identifikaci pacientů se zvětšeným rizikem výskytu nepříznivých efektů specifických terapií.

Abstract

Zuzana Langerová

Brain Trauma II - Biomarkers in clinical diagnosis of head trauma

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralové
Pharmacy

The aim of my work was recherche literature and electronic information resources that focus on brain injuries and their complications, as well as the types and importance of biomarkers in clinical diagnosis of head trauma.

Brain injuries can be classified according to various aspects. From the physical point of view is divided into a translational and acceleration injuries. The translational injuries depends on whether there is or isn't direct contact with another body. Acceleration injuries can be divided into linear, in which there is a bruising of surface structures and spin accidents resulting in trauma deep brain structures.

In terms of the pathophysiology of brain injury is divided into primary, occurs at the time of injury and secondary occurs with an interval of trauma as a late result of this injury.

In terms of clinical severity of craniocerebral injury can be divided into mild, moderate and severe. The final factor is the length of coma after the accident and the consequences.

Dividing brain injury is not completely uniform.

Among the most serious extracranial complications are disseminated intravascular coagulation, ion imbalance, pneumonia, bleeding into gastrointestinal tract. Intracerebral complications are hematoma, likvorea, pneumocephalus, cerebral ischemia, infection, hydrocephalus, cranial nerve disorders, vascular lesions and epilepsy.

Furthermore, we discussed the work using biomarkers in clinical diagnosis of head trauma. Biomarkers are proteins, fragments or derivatives thereof, and are associated with neural cells, brain cells, or cells that are present in the brain and central nervous system. The composition of biomarkers is important for the diagnosis of nervous injury, damage and/or nervous

disorders. Another use of biomarkers may be providing information about the mechanism of injury, mode of cell death, place of injury, better diagnostics.

Biomarkers may inform prognosis and may serve to identify patients with increased risk of adverse effects of specific therapies.

1 Úvod

Poranění mozku stále představují závažný problém, nejen z hlediska jejich četnosti, ale i z hlediska jejich závažnosti. Mozková traumata postihují spíše mladší generaci v produktivním věku a mají často za následek dlouhodobou pracovní neschopnost. Léčba závažných kraniocerebrálních poranění je často doprovázená vzniklými komplikacemi způsobenými při mozkovém poranění, nebo mající původ v poškození jiných orgánů. S rozvojem komplikací se prodlužuje doba léčení, délka pracovní neschopnosti a také se zvyšují finanční náklady na léčbu v nemocnicích nebo dalších zdravotnických zařízeních.

2 Cíl práce

Cílem práce bylo shromáždění aktuálních dat týkajících se poranění mozku, uvést aktuální pohled na třídění kraniocerebrálních poranění, následky, komplikace zranění a vyšetřovací metody sloužící k detekci různých druhů mozkového poranění. Dalším cílem bylo definovat a popsat jednotlivé druhy mozkových biomarkerů a jejich využití v klinické diagnóze traumatu hlavy.

3. Druhy kraniocerebrálních poranění

Poranění mozku představují v současné době významný problém nejenom pro stoupající četnost, ale především pro svou medicínskou a ekonomickou závažnost. Úrazy centrální nervové soustavy (CNS) se vyskytují v četnosti 300 případů/ 100tisíc obyvatel/rok. Jsou příčinou 30% náhlých úmrtí a ve věkové skupině do 45 let jsou nejčastější příčinou úmrtí. V 60% jsou mozková traumata doprovázena poraněním jiného orgánového systému, nejčastěji orgánů dutiny břišní (55%), hrudníku (40%), končetin (20%). Fraktury páteře doprovázejí trauma mozku ve 4-5% případů. V ČR bylo v letech 1994-1997 hospitalizováno pro nitrolební poranění v průměru 36 tisíc nemocných za rok. V roce 1997 bylo hospitalizováno s komocí mozku téměř 30 tisíc pacientů, difúzních poranění mozku bylo 1399, subdurálních hematomů 1542, epidurálních hematomů 530. Z příčin poranění jsou nejčastější dopravní nehody v 70%, pády 10%, pracovní úrazy 8 %, kriminální činy 7%. Dvaapůlkrát častěji jsou mozkovými traumaty postiženi muži (Smrčka, 2001).

Při úrazu hlavy se uplatňují dva základní fyzikální mechanismy: translační a akcelerační. Při translačním poranění dochází k přímému kontaktu s jiným tělesem, dojde ke kolizi hlavy s jiným reálným tělesem, při čemž si tělesa navzájem odevzdávají kinetickou energii. Akcelerační úrazy můžeme dělit na lineární a rotační. Lineární úrazy jsou důsledkem lineárního zrychlení, kde mozkové struktury jsou v důsledku přímého setrvačného pohybu zraňovány o kostěné struktury kalvy a dochází ke zhmoždění povrchových struktur mozku. Rotační úrazy mají za následek traumatizaci hlubokých mozkových struktur. Jejich podkladem je většinou porušení propustnosti stěny mozkových cév pro krvinky s petechiálním krvácením nebo přímé roztržení cév s pravým krvácením per rhexim (Nevšimalová et al.,2002).

Z hlediska patofyziologie se dá poranění rozdělit na primární a sekundární. Primární poranění definujeme jako strukturální poškození mozkového parenchymu vznikající v okamžiku úrazu. Rozlišujeme fokální primární poranění (kontuze mozku, intracerebrální hematoma) a difúzní poranění (komoce mozku a difúzní axonální poranění). Neexistuje možnost reparace tohoto poškození, hlavní úlohu hraje prevence. Z toho důvodu se v posledních

letech věnuje pozornost studiu potenciálně ovlivnitelnému sekundárnímu mozkovému poškození. Sekundární traumatické změny vznikají jako následky změn primárních (Heřman, 2006). Vznikají s časovým odstupem od traumatu jako opožděný následek tohoto poranění a mohou být jak intrakraniální, tak systémové povahy. V poraněné mozkové tkáni se rozvíjí kaskáda fyziologických vaskulárních a biochemických procesů. Tyto změny jsou podkladem většinou těžkých, dlouhotrvajících poruch. Vzniku primárních změn nemůžeme zabránit, řadu sekundárních změn však můžeme terapeuticky ovlivnit (Nevšimalová et al., 2002). Na základě primárního poškození mozku dochází k poruše cévní reaktivity, poruše autoregulačních schopností mozkového řečiště a poruše hematoencefalické bariéry. Tyto mechanismy vedou ke vzniku perifokálního edému (vasogenní, cytotoxický), který je v další fázi doplněn edémem cytotoxickým. Edém vede ke zvýšení nitrolebního tlaku a ke snížení mozkového perfúzního tlaku. Edém a porucha mozkové perfúze mohou být také potencovány přítomností extracerebrálního hematomu, který způsobuje kompresi mozkové tkáně. Kromě intrakraniálně vzniklých patofyziologických mechanismů je sekundární poškození též potencováno nebo vyvoláno systémovými vlivy (Smrčka, 2001). K sekundárnímu poškození mozku dochází mechanismem hypoxie a systémové hypotenze (Ambler, 2002).

V mechanice vzniku primárních traumatických změn se uplatňují dva druhy sil, a to přímé stlačení mozku a střížné a rotační síly. Velmi často dochází ke kombinaci obou druhů sil (Heřman, 2006).

primární traumatické změny	sekundární traumatické změny
primární poranění neuronů - kontuze - difúzní axonální poranění	herniace mozku posttraumatické ischemie a krvácení - ischemie - difúzní hypoxické změny - sekundární krvácení
primární extracerebrální hemoragie - epidurální hematom - subdurální hematom - traumatické subarachnoidální	edém mozku

krvácení	
primární cévní poranění - arteriální pseudoaneuryzma - arteriální disekce, lacerace, okluze tepen - lacerace, okluze durálních splavů - karotidokavernózní píštěl	subdurální hygrom
poranění skeletu a měkkých tkání podkoží penetrující poranění	Jiné (pneumocefalus, likvorea, posttraumatický hydrocefalus, atrofie mozku....)

Tabulka č. 1 Typy traumatických změn mozku (Heřman, 2006).

Z hlediska klinické závažnosti dělíme kraniocerebrální traumata na lehká, středně těžká a těžká poranění. Mezi lehká poranění řadíme komoce, pro které je typické krátká, přechodná porucha vědomí bez pozdějších trvalých neurologických následků. Potíže (nejčastěji bolest hlavy, porucha pozornosti, změna nálad) odezní do 1-3 měsíců po úrazu. Středně těžká poranění jsou charakterizována ztrátou vědomí trvajícím obvykle minuty až několik hodin s následujícím stavem zmatenosti. Postižené osoby mají obvykle kognitivní a psychosociální poruchy, které mohou trvat i několik měsíců. Těžké poranění je typické prodlouženým bezvědomím trvajícím dny, týdny i měsíce. Následkem poranění je určitý stupeň trvalé fyzické či psychické poruchy (Nevšimalová et al., 2002).

Úrazy hlavy a mozku jsou časté a představují závažný zdravotnický etický a ekonomický problém. Nejčastější jsou úrazy způsobené při dopravní nehodě, pracovním úrazu a sportu, vyskytují se samostatně, ale také spojené s poraněním ostatních orgánů v rámci polytraumat (Ambler, 2002).

3.1 Zlomeniny lebky

Zlomeniny lebky se dělí na zavřené a otevřené. Poranění penetrující je takové, kdy je poškozena tvrdá plena a vzniká komunikace s nitrolebním

prostorem. Podle anatomického umístění zlomeniny je dělíme na fraktury klenby a baze lebny (Ambler, 2002).

3.2 Mozková poranění

3.2.1 Otřes mozku (commotio cerebri)

Otřes mozku je většinou způsoben přímým nárazem na hlavu, může však být způsoben i nepřímo, např. prudkým pádem na hýždě, kdy se uplatňuje hlavně mechanismus akcelerační.

Definován je jako náhlá krátká porážková porucha mozkové funkce, projevující se bezvědomím a amnézií. Délka bezvědomí je různě dlouhá, často jen sekundová, nejčastěji trvá bezvědomí do patnácti minut.

Otřes mozku se dělí do tří stupňů podle délky bezvědomí – do pěti minut je označována jako komoče I. stupně, do patnácti minut jako komoče II. stupně a delší než patnáct minut jako komoče III. stupně. Při bezvědomí trvajícím déle než třicet minut již nelze stav hodnotit jako mozkovou komoci, při které předpokládáme jen natažení axonových vláken, ale je nutno předpokládat hrubé porušení axonů.

Po probnutí z bezvědomí udává zraněný bolest hlavy, často zvrací. Zjišťujeme retrográdní (pretraumatickou) amnézii, projevující se výpadkem vzpomínek na dobu bezprostředně před úrazem. Často je amnézie i anterográdní (posttraumatická), kdy je porucha paměti na události bezprostředně po probnutí se z bezvědomí. Někdy skončí porucha vědomí nebo amnézie náraz, někdy je úprava protahovaná a mohou být i ostrůvkovité výpadky paměti.

Zvláštní formou posttraumatické amnézie je tzv. posttraumatický mráкотný stav. Je to druh poruchy vědomí, který je někdy mylně považován za opilost, zvláště proto, že se častěji vyskytuje u chronických alkoholiků. Trvá minuty až hodiny a končí terminálním spánkem. Postižený je eretický, agresivní, na celou dobu má amnézii (Jedlička, Keller et al., 2005).

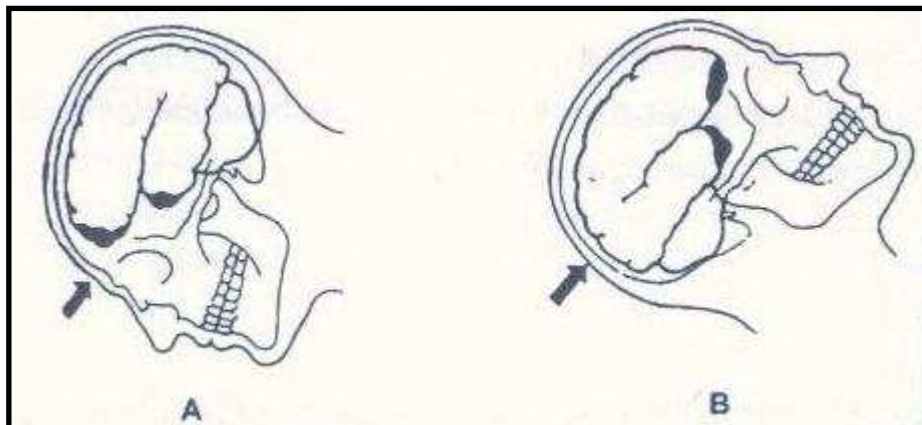
Mozková komoče je reverzibilní funkční porucha, která odezní bez následků. Vstupní neurologické a radiodiagnostické vyšetření je normální (Ambler, 2002).

3.2.2 Zhmoždění mozku (kontuze, contusio)

Mozková kontuze představuje ložiskové poškození mozkové tkáně různého stupně, rozsahu a lokalizace. Kontuzní ložisko může být jediné, nebo jich může být více. Ložiska mohou být mikroskopická nebo makroskopická, lokalizovaná v bílé hmotě, šedé hmotě nebo na jejich rozhraní (Jedlička, Keller et al., 2005).

Na vzniku mozkových kontuzí se podílí translační i akcelerační a decelerační mechanismy poranění. Častým místem poranění jsou baze frontálních laloků a přední póly temporálních laloků (Nevšímalová et al., 2002). Kortikální kontuze jsou nejčastějším druhem poranění mozkové tkáně, vznikají přímým kontaktem gyrů se skeletem nebo duplikaturami dury (Heřman, 2006). Kontuze může být lokalizována v místě nárazu - coup i proti nárazu - contre-coup (Ambler, 2002).

Klinický obraz je velmi variabilní, záleží na lokalizaci a rozsahu kontuze. Základním příznakem je bezvědomí následované možnou zmateností trvající dny až týdny. V mnoha případech však k iniciálnímu bezvědomí nedochází a základním projevem je pouze kvalitativní změna vědomí. (Nevšímalová et al., 2002).



Obrázek č.1 Kontuze frontálního a čelního laloku

A – v místě nárazu

B – proti nárazu (Ambler, 2002).

3.2.3 Difúzní axonální poranění (difuse axonal injury – DAI)

Difúzní axonální poranění je charakterizováno přerušением axonů obvykle na hranici šedé a bílé hmoty. Dochází k němu na podkladě rozdílných akcelerací a decelerací šedé a bílé hmoty při nárazu (Heřman, 2006). Jde o traumatické léze v axonech bílé hmoty mozkové (Jedlička, Keller et al., 2005). Při tomto poranění je přerušeno vedení v axonech. Nejčastěji se přerušení projeví v corpus callosum, v okolí třetí komory a v mozkovém kmeni (Káš, 1997).

DAI může být jen funkční, kdy dojde k natažení axonů, nikoli k jejich přetržení. U závažnějších lézí se může část axonů přetrhnout (Jedlička, Keller et al. 2005).

Obvyklou klinickou známkou DAI je koma začínající ihned po úraze. U lehčích postižení však nemusí být přítomno. Prognóza závisí na rozsahu a místě postižení (Heřman, 2006).

Klinicky jsou poruchy vědomí kvantitativního charakteru, spojené s nauzeou, vomitem, popř. závratěmi a bradykardií. Hloubka bezvědomí je odrazem stupně poškození. Významná je také amnézie (Káš, 1997).

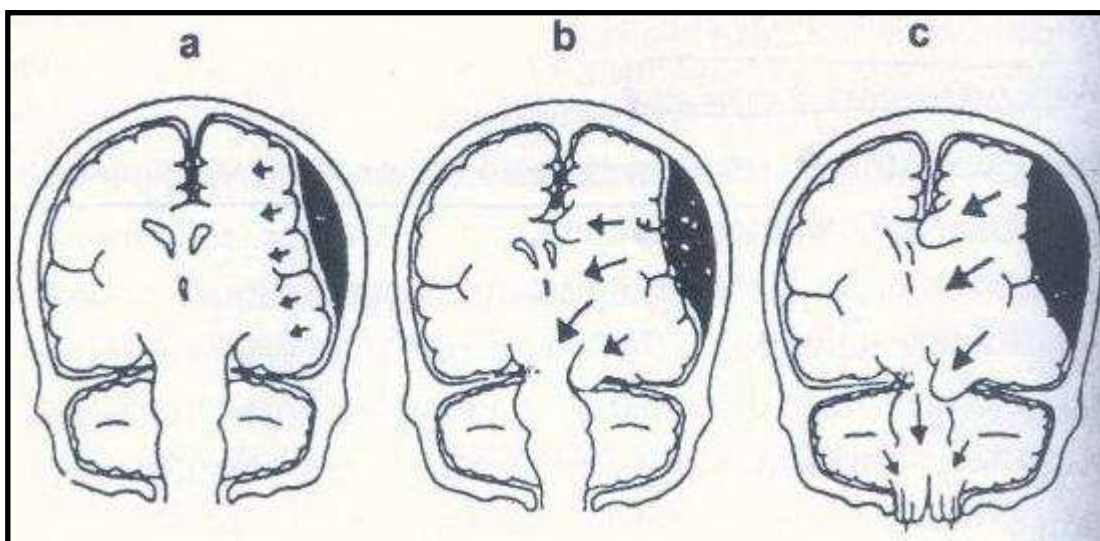
3.2.4 Epidurální hematom (EDH)

Epidurální hematom je velmi závažným druhem extracerebrálních krvácení (Heřman, 2006). Je lokalizován mezi kalvou a tvrdou plenou. Může vzniknout i po lehčích traumatech (Ambler, 2002). Jde o arteriální krvácení z arteria meningica media nebo její větve, nejčastěji při fraktuře kalvy. Dochází k hromadění krve mezi kalvou a tvrdou plenou mozkovou, většinou v temporální oblasti (Jedlička, Keller et al., 2005). Hematom se rozvíjí obvykle krátce po úraze (akutní), ale až u 20 % pacientů se může objevit i za několik dní (subakutní). Jde o jediný typ krvácení, který při odpovídající lokalizaci může oddálit durální splavy nebo falx cerebri od kalvy (Heřman, 2006). Vlastní trauma nemusí být těžké, může mít jen krátké iniciální bezvědomí. Zraněný se z bezvědomí probere a cítí se relativně dobře – tento volný interval vrácení vědomí nazýváme lucidním intervalem (období mezi iniciálním bezvědomím a novou poruchou vědomí). Trvá několik hodin, obvykle nejvýše 24 hodin, jeho

délka závisí na tom, jak velká je postižená tepna, jak velká je ruptura v ní. Současně se vytváří anizokorie.

EDH může v řadě případů probíhat atypicky, jednou z atypií je chybění lucidního intervalu, což je způsobeno současným těžkým poraněním mozku. V hlubokém bezvědomí je pak někdy obtížné odkrýt vznikající nebo prohlubující se hemiparézu kontralaterální, méně často homolaterální. Malé klinické příznaky má atypická lokalizace epidurálního hematomu v čelní krajině, naopak velmi závažné jsou hematomy v zadní jámě lebeční, kde rychle dochází k okcipitálnímu konusu, útlaku kmene a rychle k exitu (Jedlička, Keller et al., 2005).

Prognóza především závisí na trvání komprese mozku, přidružených poraněních, věku a celkovém stavu pacienta (Smrčka, 2001).



Obrázek č. 2 Schéma rozvoje tlakového působení epidurálního hematomu :

A – tlak na hemisféru

B – tentoriální herniace

C – centrální tentoriální herniace a okcipitální konus (Ambler, 2002).

3.2.5 Subdurální hematom (SDH)

Subdurální hematom je nejčastější formou intrakraniálního extracerebrálního posttraumatického krvácení. Na rozdíl od EDH není ohraničen lebečními švy, rozlévá se podél kalvy a může zasahovat (nebo být

uložen pouze) interhemisferálně nebo podél tentoria. Jedná se o krvácení mezi dura mater a arachnoideou. Zdrojem krvácení jsou obvykle přetržené přemostující žíly. Rozlišujeme akutní, subakutní a chronický subdurální hematom (Heřman, 2006).

3.2.5.1 Akutní subdurální hematom

Vyvíjí se během několika hodin až tří dnů a je velmi často komplikací povrchně uloženého kontuzního ložiska. Vzniká smíšeným arteriálním a venózním krvácením ze zhmožděných mozkových cév nebo z přemostujících žil či splavů. Nejčastěji je lokalizován frontálně a temporálně. Samostatný akutní subdurální hematom má mortalitu 20%. Velmi častá je však kombinace různých druhů poranění (Jedlička, Keller et al., 2005).

Klinický obraz je velmi podobný jako u EDH, ale s mírnějším, protažovanějším průběhem. Pokud je přítomen lucidní interval, bývá delší, v průměru 4-12 hodin. SDH se může projevit až za několik dní, v průměru za 2-3 dny. Objevuje se hemiparéza, anizokorie bývá méně častá (Nevšimalová et al., 2002).

3.2.5.2 Subakutní subdurální hematom

Manifestuje do 3 týdnů po úrazu. Vyskytuje se ve vyšším věku a u méně těžkých primárních poranění. Opět se objevuje zhoršený stav vědomí, progredující bolesti hlavy a závratě. Hemiparéza většinou nebývá těžká (Ambler, 2002).

3.2.5.3 Chronický subdurální hematom

Postihuje častěji osoby s atrofií mozku a nemocné s poruchou krevní srážlivosti (Smrčka, 2001). Projevuje se nejdříve 3 týdny, spíše několik měsíců po traumatu (Jedlička, Keller et al., 2005). Mnohdy nelze souvislost s úrazem prokázat. Zdrojem krvácení bývají přemostující žíly, které se napínají při pohybu atrofického mozku v intrakraniu. Většinou stačí jen drobné trauma a přepjatá žíla praská. Krev se volně vylévá do subdurálního prostoru. V případě

atrofie mozku subdurální prostor může pojmout celý SDH, dokud se spontánně krvácení nezastaví. Hematom se opouzdří, v pouzdru se objevují novotvořené atypické kapiláry, které často krvácejí, nebo z nich uniká do hematomu krevní bílkovina a tekutiny. Důsledkem je další zvětšení hematomu (Smrčka, 2001). Mezi základní příznaky patří změny osobnosti a intelektuální deficit, bolesti hlavy se zvracením, nitrolební hypertenze, kvantitativní porucha vědomí s hemiparézou (Nevšimalová et al., 2002).

3.2.5.4 Subdurální hygrom, subdurální hydrom

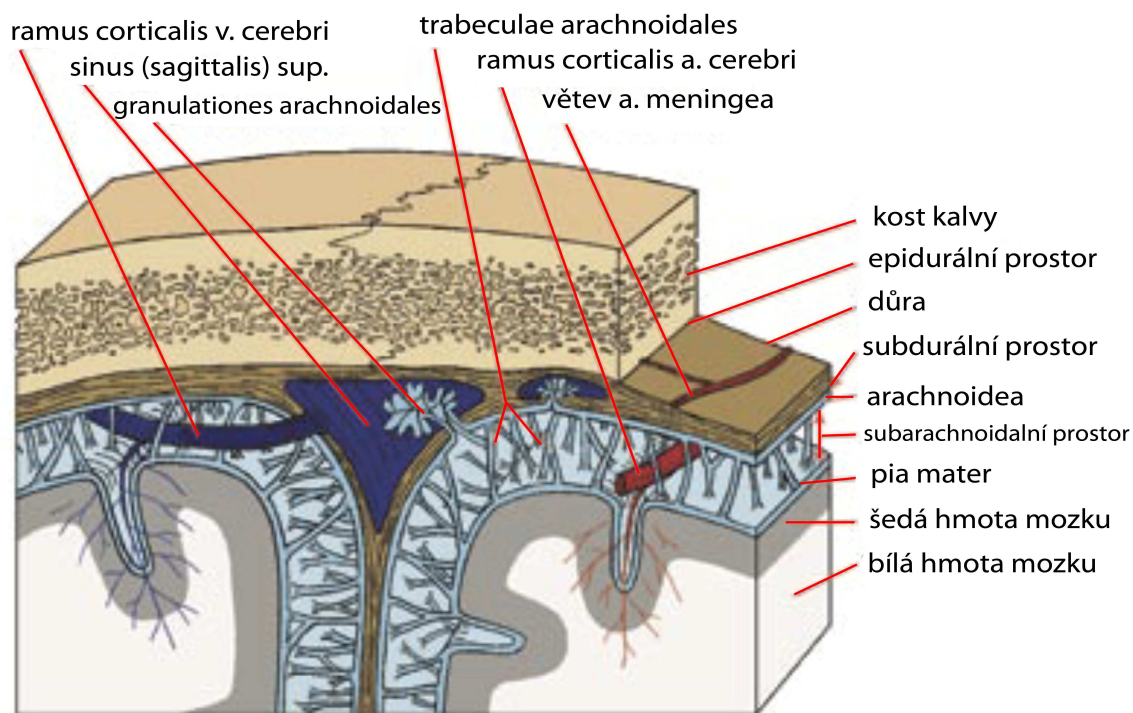
Jedná se o nahromadění likvoru v subdurálním prostoru po protržení arachnoidey. Je méně častý než SDH. Relativně často bývá oboustranný, lokalizován bazálně temporálně nebo parasagitálně na konvexitě. Nejčastěji je sdružen s kontuzí nebo EDH (Jedlička, Keller et al., 2005). Vzniká obvykle až po několika dnech, ale i týdnech po úrazu. Může vzniknout i iatrogeně po diagnostických či terapeutických invazivních intrakraniálních výkonech (Heřman, 2006).

Hygrom je hemolyzovaný hematom.

Akutní hydrom je důsledek poškození arachnoidey bez doprovodného krvácení. Mozkomíšní mok může vytvořit subdurální kolekci, která se může chovat expansivně. Název hydrom zdůrazňuje primární mechanismus vzniku kolekce, která je způsobena poraněním likvorových cest (Smrčka, 2001).

3.2.6 Traumatické subarachnoidální krvácení

Traumatické subarachnoidální krvácení je relativně častá komplikace úrazu mozku. Vzniká poraněním cév mozkové kůry, piálních nebo diploických cév při současném poranění dury (Jedlička, Keller et al., 2005). Je téměř vždy spojeno s jinými traumatickými změnami – nejčastěji kontuzemi a SDH. Krev přítomná v sulcích na konvexitě mozku se na CT zobrazí jako hypertenzní pruhy mezi gyry. Přítomnost krve v bazálních cisternách je u traumatického subarachnoidálního krvácení méně častá než u subarachnoidálního krvácení z prasklého aneuryzmatu (Heřman, 2006). Hlavními příznaky jsou bolest hlavy, někdy neklid, meningeální příznaky a teploty (Ambler, 2002).



Obrázek č. 3 Schéma extracerebrálních prostorů lebky (Heřman, 2007).

3.2.7 Primární poranění cév

Cévní poranění jsou u traumat vzácná, ale obvykle velmi závažná. Do této skupiny řadíme traumatické pseudoaneuryzma, arteriální disekce, lacerace či ruptury tepen, žil nebo durálních sinů, traumatické arteriovenózní píštěle. Jako (traumatická) pseudoaneuryzmata se označují dutiny komunikující s lumenem cévy. Nejčastěji vznikají v hematomu v sousedství (poraněné) tepny. Častější jsou na extrakraniálních úsecích tepen zásobujících mozek než intrakraniálně. Základní metodou průkazu aneuryzmatu je angiografie (AG). Také traumatické disekce tepen se vyskytují častěji při poranění extrakraniálních částí a. carotis interna nebo a. vertebralis. Lacerace nebo úplné přerušení tepen nebo durálních splavů se častěji vyskytuje u penetrujících poranění. Traumatické arteriovenózní píštěle mohou vzniknout při tupých i penetrujících poraněních. Nejčastěji dochází k karotidokavernózní píštěli, kdy vzniká přímá komunikace mezi intrakavernózní částí a. carotis interna a kavernózním sinem. Může vzniknout po tupém poranění, na podkladě

fraktury baze lební nebo po penetrujícím poranění. Nejdůležitější zobrazovací metodou při průkazu arteriovenózních píštělí je AG, lze je zobrazit i pomocí CTA - CT angiografie či MRA - MR angiografie (Heřman, 2006).

3.2.8 Frontobazální poranění

Příčinou vzniku je náraz na překážku čelem a obličejem. Dochází k frakturám kosti čelní, čichové a klínové, zlomeniny postihující frontální dutiny, etmoidální sklípky, sfenoidální sinus, turecké sedlo, strop orbity.

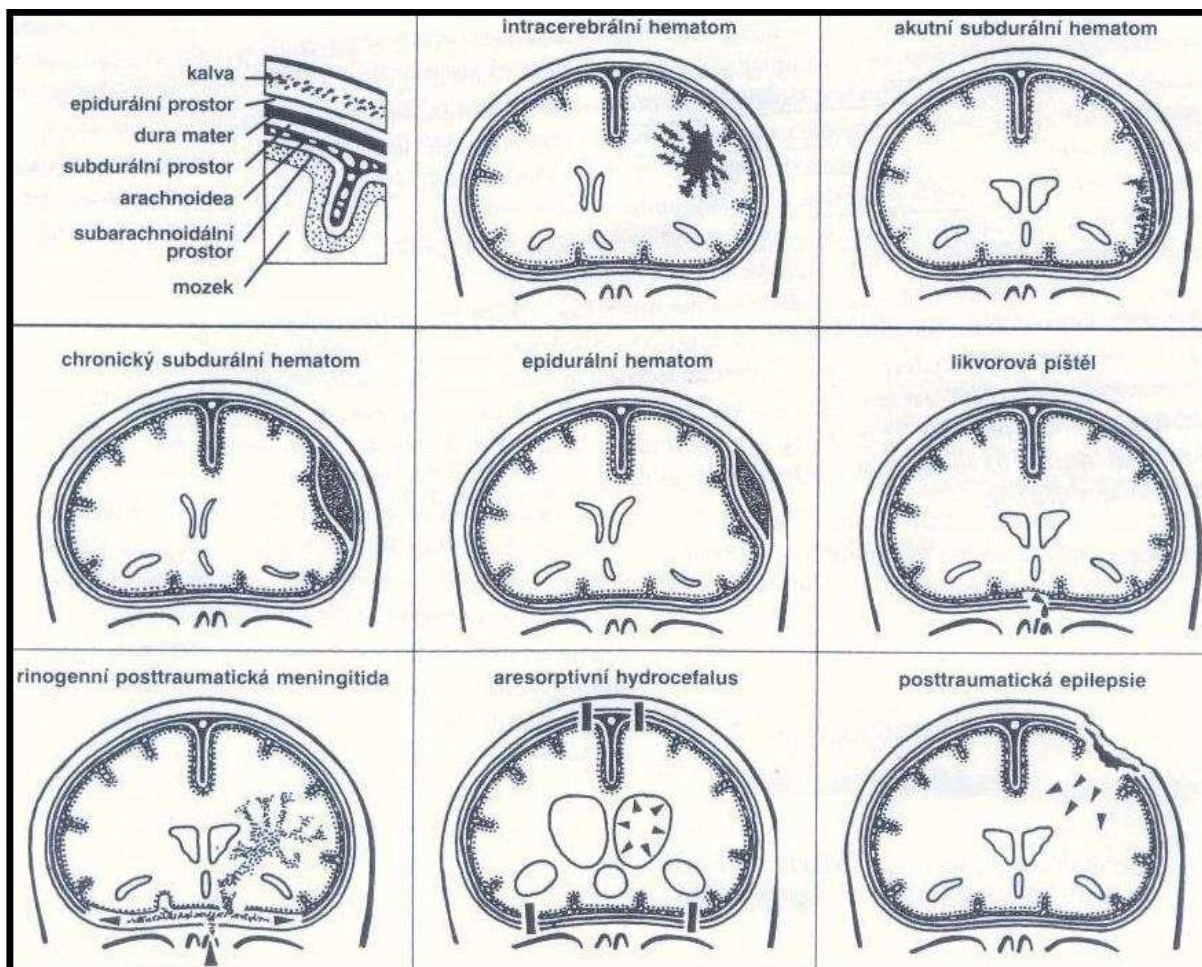
Podle mechanismu lze poranění dělit na přímá a nepřímá. U přímých působí síla na oblast čela nebo spodiny přední jámy lebeční. Při nepřímých poraněních je poranění způsobeno přenosem síly z jiné části kalvy nebo obličeje (Jedlička, Keller et al., 2005).

Tato poranění mohou způsobit poškození zraku, a to jak přímým poraněním očních bulbů, tak poraněním zrakových nervů kostními úlomky (Smrčka, 2001). Dále může dojít k poranění mozku (čelních laloků, oblasti diencefala hypofýzy), očních bulbů, očních svazečků, chiasmatu, čichových nervů, okohybných nervů a k poranění cévních struktur, a to hlavně a. carotis interna a sinus cavernosus. Tato poranění mohou být komplikována rozvojem extra- i intracerebrálních hematomů (Jedlička, Keller et al., 2005).

Hlavními příznaky frontobazálního poranění se vznikem kranionazální komunikace, která vzniká jako následek odtržení tvrdé pleny mozkové, jsou likvorea, pneumocefalus a infekční komplikace (Smrčka, 2001).

3.2.8.1 Likvorea

Likvorea vzniká na základě komunikace mezi subarachnoidálním a extrakraniálním prostorem traumatickým mechanismem. Při frakturách přední jámy lebeční a porušení dura mater dochází ke komunikaci s nosní dutinou a k úniku likvoru nosem, který se projevuje jako odkapávající čirá tekutina. Dále může mozkomíšní mok vytékat z ucha při frakturách kosti skalní. Únik likvoru s sebou nese nebezpečí posttraumatické likvorové hypotenze (Nevšimalová et al., 2002).



Obrázek č. 4 Sekundární poranění a komplikace kraniocerebrálních traumat (Nevšimalová et al., 2002).

3.2.8.2 Pneumocefalus

Vzniká při přímé komunikaci intrakraniálního a extrakraniálního prostoru a znamená přítomnost vzduchu v likvorovém prostoru (Nevšimalová et al., 2002). Mimo penetrující poranění a pooperační stavy je obvykle zdrojem fraktura v oblasti paranazálních sinů nebo sklípků pyramidy či processus mastoideus natržením dury. Vzniká tak komunikace mezi intrakraniálním (nejčastěji subarachnoidálním prostorem) a těmito vzduchem vyplněnými prostory. Následnou komplikací poté může být likvorea nebo meningitida (Heřman, 2006).

3.2.8.3 Infekční komplikace

Zánětlivé komplikace kraniocerebrálních poranění jsou nejčastěji u otevřených poranění lebky a mozku a poranění s komunikací nitrolebí a paranazálních dutin, tedy hlavně u frontálních poranění. Mohou vznikat meningitidy, abscesy, osteomyelitidy. Zánětlivé komplikace mohou zhoršovat jak prognózu, tak i následky (Jedlička, Keller et al., 2005).

3.2.9 Penetrující poranění

Nejčastěji jde o střelná poranění, jejich závažnost závisí na druhu tkání, kterými projektil pronikl a zda došlo k jeho fragmentaci nebo deformaci. Úkolem zobrazovacích metod u střelných poranění je zejména popsat dráhu projektilu, určit jeho polohu, určit druh a rozsah poškození tkání, posoudit, zda došlo k poranění tepen nebo žilních splavů. Dráha projektilu mozkiem na CT je obvykle patrná jako široká prokrváčená linie, na jejímž konci je projektil. V blízkosti místa vstřelu bývají přítomny vícečetné drobné kostní fragmenty (Heřman, 2006).

3.2.10 Poranění povrchových měkkých tkání lebky a skeletu neurokrania

Nález fraktury lebky na prostém snímku má sporný klinický význam a podle nových poznatků není snímek lebky u kraniocerebrálních traumat v naprosté většině případů indikován. Za klinicky významnější než nález fraktury na snímku se považuje neurologický nález a sledování stavu pacienta. Je – li podezření na likvoreu, potom má zásadní význam pátrání po frakturách v oblasti baze lebny, které procházejí paranazálními sinými nebo sklípky pyramid a mastoidů. V těchto případech je vhodné provést CT vyšetření pomocí tenkých vrstev, případně doplnit i koronární skeny (Heřman, 2006).

3.2.11 Herniace mozku

Herniace mozku jsou způsobeny mechanickým posunem mozku,

mozkových komor a cév z jedné oblasti do jiné. Jsou nejčastějším typem sekundárních posttraumatických změn. Nejčastější typy herniací jsou subfalcinní, laterální (unkální) transtentoriální, centrální transtentoriální, cerebrální tonzilární a transkraniální.

- Subfalcinní herniace – vzniká posunem gyrus cinguli přes střední čáru pod volným okrajem falx cerebri. Později dochází také k přesunu stlačené postranní komory. Naopak kontralaterální postranní komora se rozšiřuje, dochází také k posuvům cévních struktur a. cerebri anterior a jejich větví. Následkem jsou ischemické změny v jejich povodí. Hlavními CT známkami jsou posuny a obstrukce komorového systému.

- Transtentoriální herniace – 2 typy: descendentní, ascendentní.

Při *descendentní* herniaci dochází napřed k jednostranné protruzi mediálních částí temporálního laloku pod volný okraj tentoria (laterální (unkální) transtentoriální herniace). Při pokračující expanzi dochází k oboustranné centrální transtentoriální herniaci, poté dochází ke stlačení mozkových nervů, a. cerebri posterior a/nebo perforujících tepen vycházejících z Willisova okruhu, což vede k ischemickým změnám v jejich povodí. Hlavními známkami na CT je úplné stlačení supraselárních i dalších cisteren na bazi a difúzní edém supratentoriálních částí mozku. *Ascendentní* transtentoriální herniace se vyskytuje poměrně vzácně. Příčinou jsou expanze v zadní jámě, které vedou k herniaci vermis cerebelli a mediálních částí mozečkových hemisfér kraniálně přes okraje tentoria.

- Translační herniace (cerebrální tonzilární) se vyskytuje obvykle současně s tentoriální herniací. Při zvýšení tlaku v zadní jámě jsou mozečkové tonzily tlačeny přes okraj foramen magnum kaudálně. Poruchou cirkulace likvoru dochází k obstrukčnímu hydrocefalu.

- Transkraniální herniace – vzniká po kraniektomiích, přilehlá část mozku se vyklenuje otvorem vytvořeným v kostěnné části kalvy zevně. Ke komplikacím ze stlačení cévních či jiných struktur zde obvykle nedochází (Heřman, 2006).

3.2.12 Edém mozku

Je projevem porušení mozkové homeostázy s narušením normálního

konstantního metabolismu, prokrvení, vodního a iontového prostředí, energetického potenciálu atd. Trauma mozku vyvolá vznik edému buď ve formě ložiskové nebo ve formě difúzní s postižením celého mozku (Jedlička, Keller et al., 2005). Difúzní edém mozku je závažnější a spolu s intrakraniální hypertenzí patří k nejčastějším příčinám smrti ze všech sekundárních posttraumatických změn. Častěji se objeví až za 24 – 48 hodin, obvykle je doprovázen mozkovou herniací. Na CT se projeví vyhlazením sulků na konvexitách hemisfér, stlačením cisteren na bazi a mozkových komor, smazáním hranice mezi šedou a bílou hmotou a celkovou hypodenzitou mozku (Heřman, 2006).

Pro vznik edému je důležitým faktorem propustnost krevní kapiláry oproti tkáni mozkové, porucha hematoencefalické bariéry, a dále propustnost buněčné membrány. Hematoencefalická bariéra je porušena při acidóze, propustnost buněčné membrány se mění při hypoxii. Regulátorem pevnosti kapilární stěny jsou enzymy, jejichž funkce může být ovlivněna např. změnou pH krve (Jedlička, Keller et al., 2005).

Po úrazu je mozkový edém hlavně vazogenní, ale i cytotoxický. Vyskytuje se ve třech hlavních formách – *fokální* – kolem kontuzních ložisek, *hemisferální* – vzniká progresí a propagací perifokálního edému a *difúzní*. Hemisferální edémy jsou častější u dětí a mladistvých a u těžkých kombinovaných primárních mozkových poranění. Hlavním důsledkem edému je zvýšení intrakraniálního tlaku, tím se zhoršuje mozková perfúze, zvětšuje krevní objem mozku a dochází k rozvoji mozkové turgescence a dalšího edému (Ambler, 2002).

3.2.13 Mozková turgescence (kongesce, hyperémie mozku, vaskulární zduření)

Mozková turgescence je zvětšení mozkového krevního objemu. Mozkový krevní objem závisí na kapacitě arteriálního, kapilárního a zejména venózního řečiště a zvětší se rozšířením kterékoli jeho části. Vzniká žilním městnáním, kompresí mozkových žil a stázou, pouřazovou poruchou autoregulace s vazoparalýzou a vazodilatací mozkových cév. Vazodilataci podporuje hypoxie a hyperkapnie a laktátová acidóza (Ambler, 2002).

4. Zobrazovací metody

4.1. Počítačová tomografie (computer tomography – CT)

Počítačová tomografie je pomocná vyšetřovací metoda při podezření na poranění mozku (Smrčka, 2001).

CT je kombinace rentgenového vyšetření (RTG) a počítačového systému, jež zpracovává informace. Znamená to tedy, že výsledný snímek není převeden na rentgenový film, ale je spočítán a zobrazen do těch nejmenších detailů (<http://www.mineralfit.cz/domaci-lekar-clanek/pocitacova-tomografie-ct-vysetrovaci-metoda-565/>).

Jedná se o metodu neinvazivní, zcela nebolestivou, bez rizik pro vyšetřovaného, a lze ji opakovat s přihlédnutím k radiační zátěži pro pacienta. Je založena na faktu, že různé tkáně v mozku a míše mají různou hustotu, a tím i různou propustnost pro rentgenové záření. Vyšší denzitu (mimo kostní tkáně) mají také mozková, epidurální, subdurální i čerstvá intermeningeální krvácení, těžce sklerotické cévy, kalcifikace, některé tumory, větší aneurysmata a parazitární cysty. Naopak nižší denzitu má ischemický infarkt, některé tumory, abscesy, mozkový edém, encefalitidy a zejména likvor a vzduch. CT dokáže vyhodnocovat snímky v jednotlivých libovolně zvolených rovinách i vrstvách. Vyšetření lze doplnit i kontrastní látkou vstříknutou intravenózně, která zvýrazní nález (Káš, 1997).

Největší nevýhodou tohoto vyšetření je, že vystavuje pacienta významné expozici ionizujícího záření. Proto smí být prováděno jen v indikovaných případech, existuje-li jasný medicínský důvod vyšetření (http://www.homolka.cz/radiodiagnosticke_oddeleni_%28RDG%29/?p=1821).



Obrázek č. 5 Počítačová tomografie (<http://www.khn.cz/main/obr.php?obr=65>).



Obrázek č. 6 CT (http://www.nemlib.cz/web/index.php?menu=1_33_39_80_46).



Obrázek č. 7 CT (http://www.nemlib.cz/web/index.php?menu=1_33_39_80_46).

4.1.1 Zobrazení jednotlivých typů kraniocerebrálních poranění pomocí CT

- **Kontuze** - nález na CT se vyvíjí, zhoršuje se v čase. První vyšetření po úraze může být negativní. Typickým obrazem kontuze jsou vícečetné hemoragie uložené v blízkosti povrchu mozku. Po několik desítek hodin se kolem nich rozvíjí edém. K diagnostice i sledování vývoje kontuzí obvykle stačí nativní CT vyšetření. Při hojení prokrvácených kontuzí pozorujeme na CT postupné snižování jejich denzity a tvorbu hypodenzní gliózy, u větších pak i posttraumatické pseudocysty. Po několika týdnech jsou v jejich blízkosti patrné ohraničené atrofické změny. MR vyšetření sice prokáže počet i rozsah kontuzí přesněji, ale je indikováno spíše v případech diskrepance mezi klinickým a CT nálezem, nebo při primárním podezření na difúzní axonální poranění.

- **Difúzní axonální poranění** – typickým CT obrazem jsou mnohočetné, převážně drobné hemoragie v bílé hmotě, corpus callosum, fornixu, mozkovém kmeni, bazálních gangliích. Přítomny ale mohou být i léze hypodenzní–nehemoragické, a to jak samostatně, tak v kombinaci s hyperdenzními–prokrvácenými. CT nález však může být zcela normální. MR je v jeho

diagnostice přesnější, ale ani MRI nezobrazí všechny léze, protože většina je mikroskopických, nehemoragických. MRI je indikována zejména u pacientů s klinickým podezřením na difúzní axonální poranění a negativním CT nálezem nebo při podezření na postižení mozkového kmene.

- **Epidurální hematom** – typickým CT obrazem je čočkovitá hyperdenzní kolekce uložená pod kalvou obvykle v oblasti její fisury. Expanzivně se chovající EDH se projevuje stlačením přilehlé části mozku, zúžením stejnostranné postranní komory a přesunem struktur střední čáry dle velikosti hematomu. V některých případech může být přesun středočárových struktur větší než vlastní hematom, což bývá podmíněno edémem nebo kombinací s jinými traumatickými změnami. Subakutní a chronický EDH mohou být izo- až hypodenzní, jsou ale nacházeny vzácně. Rozlišení EDH a SDH při CT vyšetření je v některých případech obtížné až nemožné.

- **Subdurální hematom** – V CT obraze vytváří akutní SDH (do 2-3 dnů po vzniku) hypertenzní kolekci, která má nejčastěji poloměsíčitý tvar. Subakutní SDH (od 3. až 4.dne do 3. týdne po vzniku) se denzitou blíží mozkové tkáni. Může být patrná hladina tekutinové kolekce nebo postupné stoupání denzity dorzálním směrem, v obou případech podmíněné sedimentací erytrocytů. Chronický SDH (starší než 2 až 3 týdny) je vzhledem k mozkové tkáni hypodenzní. Jde buď o resorpční fázi konzervativně léčeného akutního hematomu, nebo vzniká opakovanými drobnými krváceními do subdurálního prostoru, která jsou klinicky němá a projeví se až po nahromadění většího množství tekutiny.

- **Subdurální hygrom** – typickým obrazem CT je poloměsíčitá kolekce denzity likvoru v sousedství kalvy oddělená jemným pruhem arachnoidey od subarachnoidálního prostoru. Neobsahuje žádná vnitřní septa. Někdy je obtížné odlišení subdurálního hygromu od rozšíření subarachnoidálních prostorů. Je-li v rozšířených likvorových prostorech v sousedství kalvy patrný lineární pruh arachnoidey oddělující subdurální a subarachnoidální prostor, je diagnóza hygromu jistá. Není-li odchlípená arachnoidea na CT patrná, a uvažuje-li se o odsátí nebo drenáži hygromu, je indikováno MRI vyšetření, kde bývá arachnoidea oddálená od kalvy spolehlivěji patrná.

- **Traumatické subarachnoidální krvácení** – na CT se zobrazí jako

pruhovité hyperdenzity v sulcích konvexity mozku. Při intraventriculárním krvácení nalezneme obvykle hyperdenzní choroidální plexus, hladinku tekutiny v dorzálně uložených částech komor a sdružená poranění, obvykle prokrváčené kontuze v sousedství komorového systému.

- **Primární poranění cév** – poranění cév je obvykle primární, ale klinicky se často projeví se zpožděním. Náhlé zhoršení klinického stavu a CT nález nového hematomu by měly proto vést k pátrání po možném cévním poranění – provedení AG (případně CTA nebo MRA).

- **Herniace mozku** – hlavními CT známkami subfalciální herniace jsou posuny a obstrukce komorového systému. Hlavními známkami pokročilé descendentní transtentoriální herniace je úplné stlačení supraselárních i dalších cisteren na bazi a difúzní edém supratentoriálních částí mozku.

- **Posttraumatické ischémie** – na CT se projeví hypodenzitami v postiženém povodí tepen nebo na hranicích jejich povodí. Typickou lokalizací sekundárního posttraumatického krvácení jsou mesencefalon a pedunculus cerebri – jejich příčinou je stlačení těchto oblastí proti pevným strukturám, nejčastěji při mozkových herniacích.

- **Edém mozku** – difúzní edém mozku se na CT projeví vyhlazením sulků na konvexitách hemisfér, stlačením cisteren na bazi a mozkových komor, smazáním hranice mezi šedou a bílou hmotou a celkovou hypodenzitou mozku. Vyhlazení sulků a stlačení komor jsou známky při prvním CT vyšetření velmi nejisté (obtěžně hodnotitelné), přesné jsou naopak při možnosti srovnání s předchozím vyšetřením (Heřman, 2006).

4.2 Magnetická rezonance - MR (magnetic resonance imaging – MRI)

Magnetická rezonance je moderní "tunelová" vyšetřovací metoda, která velmi přesně zobrazí požadované oblasti. Poskytuje lékařům důležité informace prakticky o všech orgánech v těle. Zvláště vhodná je pak tato metoda k zobrazení mozku a míchy (Waberžinek, 2005).

Princip vyšetření magnetickou rezonancí spočívá v zobrazení tkání měřením změn magnetických momentů atomových jader (především vodíku) při umístění tkání (pacienta) do silného magnetického pole. Tyto změny jsou následně počítačově zpracovány a je z nich vytvořen obraz. V lidském těle je

velké množství atomů vodíku především ve vodě, proto MR zobrazení ukazuje především rozdíly v množství a rozložení vody v různých tkáních. Na základě toho tedy mohou být v jednom orgánu rozlišeny i jednotlivé tkáně. Při vyšetření magnetickou rezonancí tedy není využíváno ionizující rentgenové záření (na rozdíl od CT či klasického rentgenu). Běžné MR vyšetření sestává z několika sekvencí (druhů měření), které trvají cca 2-5 minut (http://nemlib.cz/web/index.php?menu=1_33_39_80_47).

MRI je nezastupitelná všude tam, kde jde o diagnostiku drobných lézí. Je podkladem pro provedení navigačních operací mozku a míchy. Je jedinou metodou, která je schopna neinvazivně zobrazit stenózu mokovodu. MR angiografie podobně prokáže bez použití kontrastu aneuryzmata. Dále umožňuje neinvazivní diagnostiku míšních lézí.

Dokonalejší zobrazovací schopnosti MR umožní detailnější posouzení patomorfologických i anatomických struktur a významně také přispívá k druhovému hodnocení mozkových a míšních lézí (Waberžinek, 2005).



Obrázek č. 8 Magnetická rezonance (<http://www.khn.cz/main/obr.php?obr=64>).



Obrázek č. 9 MR (http://nemlib.cz/web/index.php?menu=1_33_39_80_47).

4.3 Indikace k CT a MR vyšetření

CT vyšetření nás většinou informuje o anatomických strukturách CNS včetně stavu skeletu, MR má lepší rozlišení mozkových tkání a prokazuje ložiska tkáňových změn. Absolutní kontraindikace k CT vyšetření prakticky neexistuje, relativní kontraindikací je gravidita z důvodu radiační zátěže. Absolutní kontraindikací k MR je kardiostimulátor, či stavy po některých neurochirurgických a ORL operacích s implantací intrakraniálních cévních svorek či jiných feromagnetických předmětů (Waberžinek, 2005).

5. Jiné radiologické metody

Do této skupiny lze zařadit i radioizotopová vyšetření jako je scintigrafie skeletu, likvorových cest apod., či pozitronová emisní tomografie (PET) nebo „single-photon-emission“ (jednofotonová emisní) tomografie (SPECT). Obě

metody slouží k vyšetření funkce mozkových tkání založených na vyšetření krevního průtoku a krevní perfúze tkáně s vazbou na spotřebu kyslíku či glukózy (Waberžinek, 2005).

Zatímco PET je u mozkových traumat zbytečně složité a drahé, použití SPECT se začíná od konce 80.let rozšiřovat, v principu jde o snímání aktivity ^{99m}Tc (Technecium) ve tkáni a následné odečtení a dvojrozměrné zobrazení krevního průtoku v jednotlivých částech mozku (Smrčka, 2001).



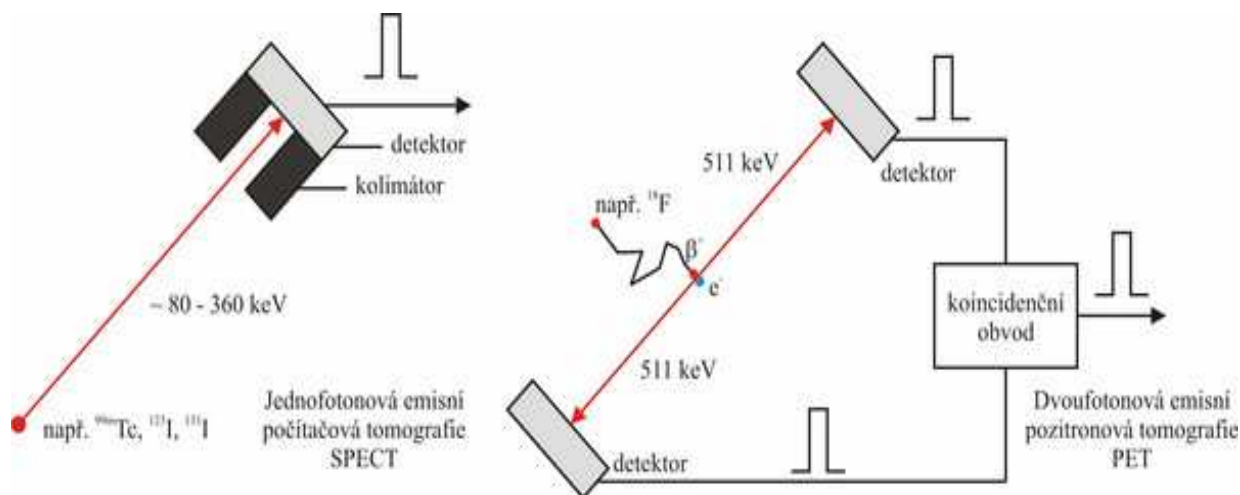
Obrázek č. 10 PET (<http://www.upol.cz/fakulty/lf/struktura/pracoviste/klinika-nuklearni-mediciny/pedagogicka-cinnost/fyzikalni-zaklady-zobrazovani-v-nuklearni-medicine-a-radiacni-ochrana/pozitronova-emisni-tomografie/>).



Obrázek č. 11 SPECT

(<http://www.dbme.feec.vutbr.cz/ubmi/download/anot/MTZS.pdf>).

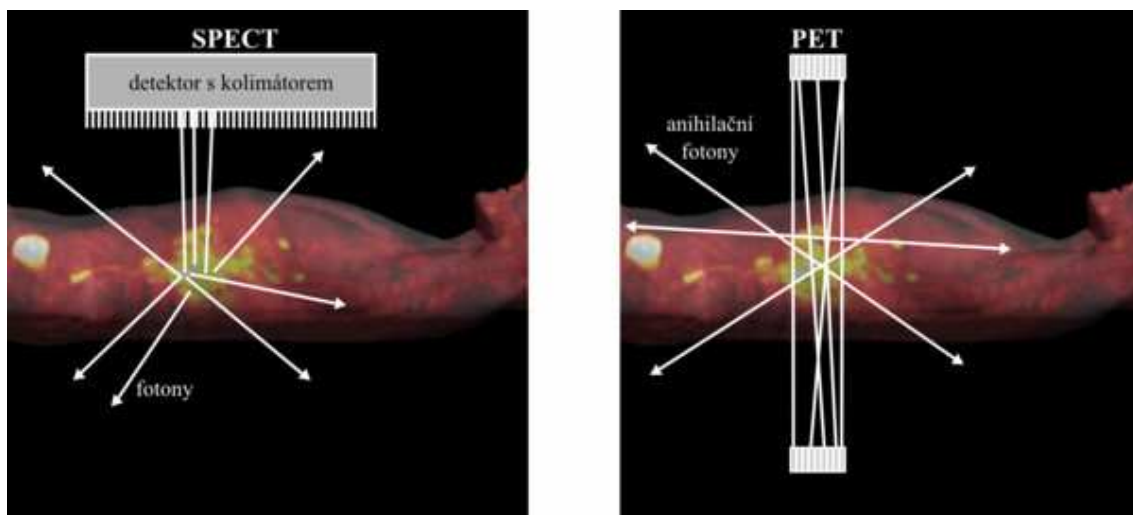
Při jednofotonovém tomografickém zobrazování SPECT *foton záření gama* emitovaný radionuklidem, jenž je aplikován ve formě radiofarmaka do organismu, vstupuje do detektoru olověným kolimátorem. Pro získání tomografického obrazu se detektor (nebo dva detektory) otáčejí kolem těla pacienta. SPECT tedy představuje rozšíření (zdokonalení) planární scintigrafie.



Obrázek č. 12 SPECT

(<http://www.upol.cz/fakulty/lf/struktura/pracoviste/klinika-nuklearni-mediciny/pedagogicka-cinnost/fyzikalni-zaklady-zobrazovani-v-nuklearni-medicine-a-radiacni-ochrana/pozitronova-emisni-tomografie/principy-pet/>).

PET je tomografickou metodou ve své podstatě. Při tomto vyšetření se využívá pozitronových radiofarmak obsahujících radionuklid vyznačující se β^+ přeměnou. Pozitron (antičástice elektronu - elektron s kladným nábojem), který je emitován radionuklidem, v blízkosti místa emise *anihiluje* s elektronem. Při tomto jevu vzniká dvojice fotonů, které z místa anihilace odlétají opačnými směry a každý má energií 511 keV. Impulzy z detektorů, které přicházejí v rámci přednastaveného koincidenčního časového okna současně do koincidenčního obvodu způsobí, že se na jeho výstupu objeví impuls. Na rozdíl od SPECT se zde využívá *elektronické kolimace* a systém detektorů se neotáčí kolem těla pacienta (<http://www.upol.cz/fakulty/lf/struktura/pracoviste/klinika-nuklearni-mediciny/pedagogicka-cinnost/fyzikalni-zaklady-zobrazovani-v-nuklearni-medicine-a-radiacni-ochrana/pozitronova-emisni-tomografie/principy-pet/>).

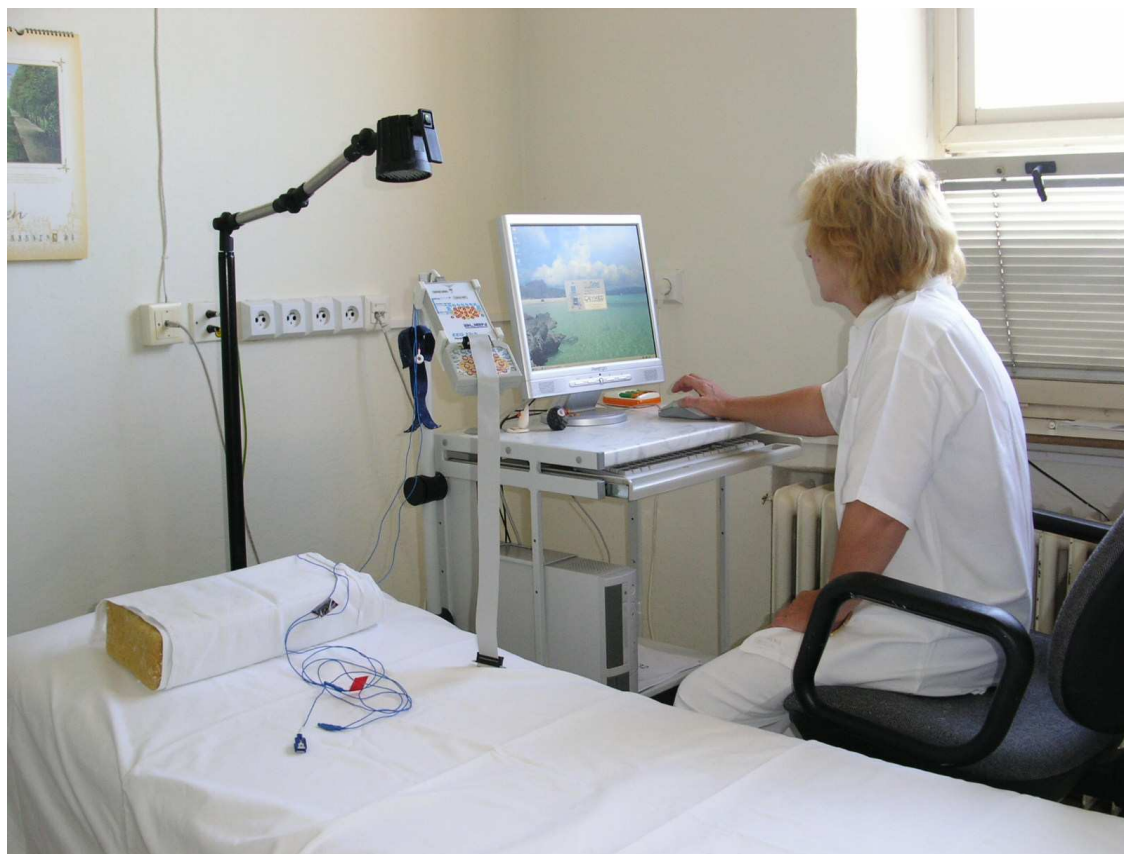


Obrázek č. 13 SPECT a PET

(<http://www.upol.cz/fakulty/lf/struktura/pracoviste/klinika-nuklearni-mediciny/pedagogicka-cinnost/fyzikalni-zaklady-zobrazovani-v-nuklearni-medicine-a-radiacni-ochrana/pozitronova-emisni-tomografie/principy-pet/>).

6. Elektroencefalografie (EEG)

Elektroencefalografie je pomocná vyšetřovací metoda v neurologii. V principu se jedná o snímání bioelektrických potenciálů, které vznikají při činnosti jednotlivých mozkových buněk. Neurony vytváří neuronální síť, vektorovým součtem akčních potenciálů z neuronální sítě se zobrazí určitá hladina napětí. Toto napětí více či méně pravidelně kolísá a vytváří tak charakteristické obrazy bioelektrických mozkových rytmů. Tyto rytmy mají za různých okolností různý vzhled. Jejich charakter je závislý na věku, ospalosti, spánku, a zejména se mění při různých patologických procesech - např. u mozkových nádorů, při krvácení, zánětu, metabolických změnách a u epileptických projevů (<http://www.fnol.cz/main.jsp?id=976>).



Obrázek č. 14 Elektroencefalografie (<http://www.fnol.cz/main.jsp?id=976>).

EEG křivka je grafický záznam průběhu rozdílů měnícího se potenciálového pole mozku pod dvěma registrujícími elektrodami, jako funkce času. Podstatou elektrické aktivity mozku jsou přesuny iontů při změnách vodivosti buněčných membrán (Waberžinek, 2005).

7. Diagnóza

Diagnostický postup u podezření na kraniocerebrální poranění zahrnuje stanovení hloubky bezvědomí podle Glasgow Coma Scale (GSC), orientační neurologické vyšetření a zobrazovací vyšetření cílené podle klinického nálezu. Základní zobrazovací metodou je CT. Vyšetření pomocí MR je vhodné pro detekci úrazových změn v oblasti kmene. Diagnostický postup může u těžkých poranění trvat dlouho a nejcennější indikátor mozkových funkcí – stav vědomí – lze obtížně hodnotit. V průběhu diagnostického kolečka je nutné opakovaně kontrolovat velikost a reakci zornic ve velmi krátkých časových intervalech až

do doby stanovení typu poranění na CT a indikování léčebného postupu (Jedlička, Keller et al., 2005).

7.1 Skórovací systémy

Dnes známe velké množství skórovacích systémů. V neurotraumatologii lze nalézt kolem 30 různých škál, které hodnotí stav vědomí. Mimo tyto škály, které mají obecný charakter a lze je použít i v jiných oblastech, existují škály pro určité typy onemocnění. Např. škála Hunta a Hesse určená pro nemocné se subarachnoidálním krvácením, nebo skórovací systém Karnofského, který hodnotí spíše kvalitu života a je zaměřen na nemocné s nádory mozku. Rozhodující pro výsledné hodnocení je stav vědomí (Smrčka, 2001).

Nejznámější a nejpoužívanější je dnes Glasgow Coma Scale (GCS), systém, který publikovali Teasdale a Jennett v roce 1974 (Smrčka, 2001). Hodnocení je založeno na sledování schopnosti pacienta otevřít oči, verbální a motorické reakci na výzvu/podnět. Výsledné skóre se považuje za signifikantní, spolehlivý, kdykoli opakovatelný a dynamický údaj. Vyšetření je jednoduché, zatíženo jen minimálně subjektivním pohledem vyšetřujícího, je indikátorem aktuálního stavu i prognostickým indikátorem při porovnávání vývoje skóre v čase. Zjišťuje se a dokumentuje se již u dětí, starších než 2 roky, verbální odpověď je ovlivněna podávanou sedací.

Dospělí:

GCS na místě příhody = 3: mortalita 54,5 %; propuštěno po hospitalizaci 35 %;
GCS na místě příhody = 4 – 8: mortalita 13 %; propuštěno po hospitalizaci 42 %.

Děti:

GCS na místě příhody = 3: mortalita 75 %; GCS = 4: mortalita 18 %; GCS = 5: mortalita 0 %, GCS = 6: mortalita 6 %.

Sjednocený postup zjišťování GCS : Taktilní a bolestivý podnět lze vykonat tlakem na nehtové lůžko, opakovaným tlakem presternálně ve střední čáře v místě přibližně sternální punkce nebo prekordiálního úderu (Drábková, 2007).

Tabulka č. 1 GCS – Teasdale a Jennett (Smrčka, 2001).

A. otevírání očí	B. nejlepší slovní odpověď	C. nejlepší motorická odpověď
4 – spontánně	5 – orientován	6 – vyhoví výzvě
3 – na zvuk	4 – zmatený	5 – lokalizuje
2 – na bolest	3 – neadekvátní	4 – flexe: normální
1 – nikdy	2 – nesrozumitelný	3 – flexe: abnormální
	1 – žádná	2 – extenze
		1 – žádná

U nás svojí škálu publikoval Beneš st.,1981-Tabulka č. 2 a později i Beneš ml.,1984-Tabulka č. 3 (Smrčka, 2001).

Tabulka č. 2 Schéma poruch vědomí

A. reakce na bolest	B. reakce na slovo
0 – žádná, ani vegetativní	5 – vyhoví výzvě s latencí
1 – vegetativní	6 – vyhoví rychle a opakovaně
2 – decerebrace	7 – pomalu mluví, nesrozumitelně
3 – nekoordinované pohyby	8 – orientován časem i prostorem
4 – účelné obranné pohyby	

Tabulka č. 3 Schéma kmenových příznaků

A. zornice	B. reakce na bolest	C. vegetativní funkce
3 – normální reakce na osvit přítomna	4 – lokalizuje bolest	2 – spontánní dýchání
2 – asymetrie	3 – nekoordinovaná	1 – poruchy rytmu
1 – mióza bez reakce	2 – decerebrace	0 – apnoe
0 –mydriáza bez reakce	1 – vegetativní	-1 – centrálníhypertermie
	0 – žádná	-2 – centrální hypotermie

GSC slouží jako monitorovací systém. Opakováním se stává monitorem dynamiky vývoje. Dynamika rozvoje je rozhodující. Rozhodnutí o léčebném

postupu a eventuální operaci je závislé na CT či jiných grafických metodách (Smrčka, 2001).

7.2 Monitorování poranění mozku

Hlavním smyslem sledování stavu vědomí je monitorování nemocného a dynamiky jeho onemocnění. V neurologii, neurochirurgii a intenzivní medicíně je takové monitorování nenahraditelné a nezastupitelné.

Technologické monitorování nervového systému je v současné době rozsáhlé. Je vždy volena taková metoda, která přinese nejvíce informací o změnách v mozkové tkáni na základě základního onemocnění pacienta a dalšího vývoje stavu. Opakovaně vyšetřujeme pacienta pomocí CT, zavádíme invazivní měření ICP (intrakraniální tlak) a měření saturace kyslíku v jugulárním bulbu a používáme neinvazivní metody detekující obsah kyslíku v hemoglobinu pomocí mozkové tkáňové oxymetrie nebo infračervené spektroskopie (Near infrared spectroscopy – NIRS). K průkazu křečové aktivity využíváme kontinuální EEG. Každá metoda má svou specifitu a senzitivitu, kombinací několika metod ve spojení s hodnocením klinického stavu a neurologického vývoje můžeme cíleně použít jednotlivé léčebné metody a zároveň hodnotit účinnost naší léčby.

Monitorovat lze funkce fokální a globální. *Fokální funkce* – jsou takové, kterým dokážeme přiřadit některou dobře definovanou oblast mozku. Jde o poruchy motoriky, fatické poruchy, mozečkovou symptomatologii, patří sem také reakce zornic a reakce na bolest. Tyto funkce monitorujeme běžným neurologickým vyšetřením. Jakákoliv porucha fokálních funkcí má lokalizační význam, u nemocného při vědomí musí ihned vést k provedení CT a eventuální intervenci. *Globální funkce* jsou takové, kterým nelze přiřadit některou jasně definovanou, ohraničenou oblast mozku. Patří sem především vědomí, dále psychika, paměť, intelekt. Např. porucha psychiky v určitém odstupu od banálního úrazu hlavy vede k naléhavému podezření na chronický subdurální hematoma. Nejdůležitější z těchto funkcí je vědomí a jeho monitorování pomocí GCS (Smrčka, 2001).

7.3 Vyšetření pacientů s poraněním mozku

7.3.1 Klinické vyšetření

Klinické vyšetření je nedílnou součástí již přednemocniční péče o pacienty s poraněním mozku. Při prvním kontaktu s pacientem lékař hodnotí základní vitální funkce a provede základní neurologické vyšetření (stav vědomí, motorika končetin a jejich symetrie). Lékař RLP (rychlá lékařská pomoc) by měl navíc na místě úrazu několika cílenými dotazy zjistit základní anamnestické údaje. Od chvíle prvního kontaktu s lékařem musí být neurologický stav pacienta kontinuálně monitorován. Jde především o hodnocení stavu pomocí GCS, o hodnocení šíře a reaktivity zornic a poruchy hybnosti na končetinách. Po přijetí pacienta na JIP (jednotka intenzivní péče) se hodnocení neurologického a klinického stavu rozšiřuje o další invazivní nebo neinvazivní monitoring podle stavu vědomí a primárního poškození mozku s cílem snížit rozvoj sekundárního poškození mozku.

Význam prvního klinického vyšetření spočívá v současné době v tom, že vypovídá o závažnosti poranění a časové urgentnosti v provedení CT vyšetření a eventuální urgentní operaci při průkazu EDH nebo rozsáhlého SDH. Součástí vstupního vyšetření je zjištění anamnézy. Důležitá je i znalost přidružených onemocnění. Nedílnou součástí je i farmakologická anamnéza – podávání antikoagulancí a antiagregancií výrazně zvyšuje riziko nitrolební hemoragie a má velký vliv na další léčbu (Smrčka, 2001).

Při vlastním vyšetření nejprve hodnotíme stav vědomí pomocí GCS, dále pak šířku a reaktivitu zornic. Reakce zornic na osvit vypovídá nejen o funkci nervus oculomotorius, ale též o nervus opticus. Vymizení fotoreakce při normální velikosti a tvaru zornic může být známkou poškození středního mozku. Oboustranné miotické zornice jsou známkou léze pontu, tato léze je ale u zavřených traumat mozku vzácná. Častější příčinou miózy bývá podání opiátů nebo barbiturátů. Při vyšetření očí si všímáme též postavení a pohyblivosti očních bulbů (Smrčka, 2001). Zornice jsou indikátorem traumatu, ale neurčují jeho příčinu, přesnou anatomii. Reagují na primární i na druhotný inzult, lze je ovlivnit analgosedací. Vyšetření zornic se provede u dospělých i u dětí na místě příhody, ihned po stabilizaci základních životních funkcí. Má přídavný význam

diagnostický, dynamický, je vhodné pro volbu léčby i pro stanovení prognózy (Drábková, 2007).

Postup :

- Vždy zjistíme, zda se nejedná o trauma očnice, zda pacient nemá kontaktní čočky;
- obě zornice se vyšetřují samostatně:
 - zda jsou jednostranně nebo oboustranně rozšířené, tj. širší než 4 mm;
 - zda jsou asymetrické, tj. rozdíl jejich průměru je > 1 mm;
 - zda jsou rigidní, tj. neodpovídají na osvit jasným světlem zúžením < 1 mm nebo nereagují na osvit vůbec

Nejzávažnější je prognóza při mydriáze zornic, nereagujících na osvit (Drábková, 2007).

7.3.2 Pomocné vyšetřovací metody

U pacientů před akutní operací vyšetření krevní srážlivosti umožní velmi rychlou normalizaci při patologických hodnotách a úspěšné provedení vlastního výkonu. Ostatní laboratorní vyšetření jsou indikována na základě přidružených onemocnění a jejich korekce může probíhat v průběhu operace tak, aby nedošlo k časové prodlevě do zahájení výkonu. Před akutním výkonem má pacient provedeno vstupní CT vyšetření, ostatní vyšetřovací metody nejsou vhodné pro časovou náročnost.

7.4 Hlavní zásady v bezprostřední poúrazové fázi

Hlavní rizikové faktory s dopadem na přežití pacienta a jeho klinický výsledek jsou hypotenze a hypoxemie. Pokud je kraniotrauma součástí sdruženého poranění jsou postupy, ovlivňující krevní tlak a tekutinovou resuscitaci voleny s cílem snížit rozsah krevní ztráty po dobu transportu do traumacentra. Čas strávený na místě je delší v důsledku např. stavění zevního krvácení a stabilizace zlomenin atd. s dopadem na pokles teploty pacienta především v zimních měsících. Průměrný čas strávený na místě příhody při závažném, ale izolovaném mozkolebečním poranění je 20 minut, při polytraumatu je prodloužen přibližně o dalších 10 minut.

Hlavními zásadami v bezprostřední fázi po úrazu je stabilizace základních životních funkcí s cílem:

- Prevence hypotenze
- Zajištění dostatečné plicní ventilace
- Prevence hypoxemie
- Prevence hypotermie
- Udržení normokapie
- Pro zavedení řízené hypotermie u kraniotraumat není v současné době dostatek dat
- Podání glukokortikoidů u těžkých poranění mozku není indikováno (Juráň, 2001).

7.5 Doporučené postupy v péči o pacienty s traumatickým poraněním mozku

7.5.1 Lehká poranění mozku - přednemocniční a nemocniční péče

Tito pacienti se dostávají k prvotnímu ošetření k praktickému lékaři (PL) nebo na chirurgickou ambulanci. Je nezbytné odebrat podrobnou anamnézu, zjistit mechanismus úrazu, délku bezvědomí, amnézii, zda pacient netrpí nauzeou, nezvrací, provést orientační neurologické vyšetření.

Pokud není při primárním vyšetření prokázáno bezvědomí, rozhoduje o odeslání pacienta k odbornému chirurgickému vyšetření rozsah povrchového poranění. Pokud pacient nebo svědek úrazu udávají proběhlé bezvědomí, je pacient odeslán na akutní příjem nebo chirurgickou ambulanci. Pokud bezvědomí trvalo více než pět minut, je indikováno CT vyšetření. Pacienta přijímáme na chirurgické lůžko k observaci (Juráň, 2001).

Patologický nález na CT nutno konzultovat s neurochirurgem, který doporučí další léčebný postup, případně rozhodne o překladi na neurointenzivní lůžko. Pacienty s prostou komocí bez patologického neurologického a CT nálezu observujeme na chirurgickém lůžku dle celkového stavu (Smrčka, 2001).

7.5.2 Středně těžká a těžká poranění mozku - přednemocniční péče

7.5.2.1 Resuscitace, stabilizace, farmakoterapie

Podstatou primárního lékařského ošetření je v první řadě obnovení a stabilizace základních životních funkcí. Transport zahajujeme až po vyšetření pacienta a nezbytné stabilizaci jeho stavu a směřujeme do traumatologického centra, kde je 24 hodinová dostupnost CT a neurochirurgické oddělení (Juráň, 2001).

7.5.3 Středně těžká a těžká poranění mozku - nemocniční péče

7.5.3.1 Péče při přijetí

Na urgentním příjmu je provedena podrobná diagnostika rozsahu poranění se zaměřením na vyloučení dutinového poranění pomocí ultrazvuku (hrudník, břicho), stabilitu skeletu včetně pánve a páteře (RTG dlouhých kostí, hrudníku, pánve dle klinického nálezu a mechanismu úrazu) a CT mozku a krční páteře, eventuelně hrudníku, břicha a páteře hrudní a bederní. Současně je prováděna stabilizace životních funkcí pacienta. Při podezření na intraparenchymové poranění je provedeno CT vyšetření s kontrastem. Na oddělení akutního příjmu lze provést primární urgentní chirurgický výkon při vitálně indikovaném poranění břišním, hrudním nebo cévním (vybaveno operačním sálem) včetně řešení chirurgicky významné intrakraniální léze (Juráň, 2001).

7.5.3.2 Péče na JIP

Pokračuje stabilizace nebo udržení základních životních funkcí, metody k zajištění normotermie pacienta, korekce anémie, poklesu trombocytů a srážecích faktorů pomocí převodů krevních derivátů. Podle stupně poranění pacienta je volena monitorace. Základní monitoring představuje kontinuálně snímané EKG, měření saturace hemoglobinu kyslíkem neinvazivně (SpO₂), systémový tlak (neinvazivně nebo invazivně), měření ICP a CPP po zavedení

nitrolebního čidla, měření saturace hemoglobinu kyslíkem v mozkové tkáni nebo invazivně v jugulárním bulbu, ET CO₂ u ventilovaného pacienta. U pacientů s kraniotraumatem je doporučena důsledná korekce hypertermie. Otázka těsné korekce hyperglykemie je stále velmi kontroverzní především u pacientů s kraniotraumatem. Kontrolní CT provádíme s odstupem 6 a 24h po úrazu nebo dle klinického vývoje. (Maas AIR et al., 1997).

Indikace pro ICP monitoring:

- pacient s GCS 3-8 + abnormální CT nález (hematom, kontuze mozku, edém mozku, komprese basálních cysteren)
- pacient s GCS 3-8 + normální CT nález + alespoň 2 z těchto podmínek: věk nad 40 let, porucha hybnosti, systolický tlak pod 90 mmHg

Nejvhodnější metodou měření ICP je použití ventrikulárního čidla v kombinaci s komorovým katétrem pro drenáž mozkomíšního moku. Pokud z technických důvodů nelze komorové čidlo zavést, je standardně zavedeno čidlo intraparenchymové.

7.5.3.3 Operační léčba

Akutní operační výkon podstupují pacienti s epidurálním nebo subdurálním hematomem. Intraparenchymové krvácení je indikováno k operačnímu řešení po zhodnocení lokalizace a dalšího poranění mozku neurochirurgem a v případě, pokud je šíře extracerebrální krevní kolekce na 1 cm, objem intracerebrálního traumatického hematomu nad 30 cm³, přesun střední čáry nad 5mm, spotřebování basálních cysteren nebo 3. mozkové komory (Smrčka, 2001). Konzervativní postup je akceptován pro malé hematomy nebo kontuze.

Otázka dekompresivních kraniektomií je mimo rozsah této práce.

7.5.4 Prognóza a trvalé následky

Na základě nových poznatků o patofyziologii poranění mozku došlo v posledních letech ke změně pohledu na faktory, ovlivňující prognózu pacientů.

Znalost těchto faktorů vede lékaře ke snaze o jejich cílené a prioritní ovlivnění za účelem co nejlepšího klinického výsledku.

Některé prognostické faktory jsou však přímo léčebně neovlivnitelné. Např. procento úmrtí po těžkém kraniocerebrálním poranění vzrůstá lineárně s věkem. Na druhou stranu je třeba s nimi počítat, protože mohou ovlivnit celou strategii léčby.

Se změnou chápání patofyziologie u poranění mozku došlo ke změně terapeutických postupů, od původní snahy udržet normální intrakraniální tlak (ICP 0 - 20 mmHg) ke snaze udržet dostatečný mozkový perfusní tlak (CPP). V poslední době se však ukazuje, že ani dostatečný CPP nemusí být zárukou dobrého výsledku. Trendem poslední doby je monitoring nejen mozkové perfuse, ale i metabolismu a snaha o zabránění tkáňové hypoxie. Dílčí studie ukazují, že tito pacienti mají lepší prognózu, než pacienti léčení podle původních protokolů (Juráň, 2001).

8. Biomarkery v klinické medicíně traumatu hlavy

8.1 Úvod a definice biomarkerů

Savčí nervová soustava se skládá z periferního nervového systému (PNS) a centrální nervové soustavy (CNS, zahrnující mozek a míchu) a je složena ze dvou hlavních tříd buněk: neurony a gliové buňky. Některé gliové buňky např. Schwannovy buňky v PNS a neurogliální buňky v CNS poskytují ochrannou myelinovou pochvu, která obklopuje a chrání výběžky neuronů. V periferním nervovém systému jsou dlouhé výběžky neuronů svázané dohromady a tvoří nerv či vlákno nervu. Mohou pak být kombinovány do svazečku, v němž tvoří svazky nervových vláken spolu s intraneurální cévní zásobou ve volné kolagenní matrix ohraničené multilamelární ochranou pochvou. V centrálním nervovém systému jsou buněčná těla neuronů vizuálně odlišena. Během vývoje různé neurony z centrálního a periferního nervového systému vysílají výběžky, rostou a navazují kontakt s konkrétními cílovými buňkami. V některých případech musí rostoucí axony pokrýt obrovské vzdálenosti, některé rostou na periferii, zatímco jiné zůstanou pouze v centrálním nervovém systému. U savců je tento stupeň neurogeneze kompletní

během embryonální fáze života. Proto jsou nervové dráhy savců v nebezpečí, zvláště pokud jsou neurony vystaveny mechanickému nebo chemickému poškození nebo neuropatické degeneraci (Neural proteins as biomarkers for traumatic brain injury, Patent ID: US7396654, Issue Date: July 08, 2008).

Biomarkery jsou bílkoviny, fragmenty nebo jejich deriváty a jsou spojeny s neuronovými buňkami, mozkovými buňkami nebo buňkami, které jsou přítomny v mozku a centrální nervové soustavě. Biomarkery můžeme definovat jako „vlastnost, která je objektivně měřena a hodnocena jako ukazatel normálních biologických, patogenních procesů, nebo jako farmakologická odpověď na terapeutické intervence“.

Biomarkery mohou být klasifikovány jako: *prognostické biomarkery*: biomarkery, které jsou spojeny s klinickými výsledky, *prediktivní biomarkery*: biomarkery, které mohou zúžit výběr mezi možnostmi léčby, *biomarkery procesů*: umožňují sledování dynamiky a činnosti patologických rysů, *ochranné (bezpečnostní) biomarkery*: umožňují vyhodnocení bezpečnosti léčby a poskytnout včasné varování před nežádoucími vedlejšími účinky.

8.2 Biomarkery nervové soustavy detekované v mozkomíšním moku

Biomarkery v mozkomíšním moku (CSF biomarkery) lze rozdělit do šesti hlavních kategorií, z nichž buněční specifické biomarkery mají největší význam pro prognózu v neurokritické péči, protože umožňují přesný odhad množství destrukce tkáně CNS:

- CSF pigmenty
- CSF metabolické biomarkery
- CSF buněčné-specifické biomarkery
- CSF biomarkery pro rozsáhlé poškození CNS
- CSF volné radikály a biomarkery oxidativního stresu
- CSF biomarkery zánětlivých a imunologických proces

(<http://eprints.ucl.ac.uk/18932/1/18932.pdf>).

8.3 Dělení biomarkerů

Mezi neuronové proteiny patří axonální proteiny, amyloid prekurzor protein, dendritické proteiny, presynaptické proteiny, postsynaptické proteiny a nervové jaderné proteiny.

Mezi axonální proteiny řadíme Alpha. II spectrin (a SPDB) -1, NF-68 (NF-L) -2, Tau-3, Alfa. II, III spectrin, NF-200 (NF-H), NF-160 (NF-M), amyloid předchůdce proteinu.

Mezi dendritické proteiny III beta-tubulin-1, alfa-tubulin (P02551), beta-tubulin (P04691), MAP-2A/B-3, MAP-2C-3, vimentin (P31000).

Somatické proteiny zahrnují UCH-L1 (Q00981) -1, Glykogen fosforyláza-BB-2, PEBP (P31044), NSE (P07323), CK-BB (P07335).

Neuronové jaderné proteiny jsou neuron-1, S / G (2) nukleární autoantigen (SG2NA).

Do skupiny presynaptických proteinů řadíme Synaptophysin-1, Synaptotagmin (P21707) a do postsynaptických proteinů PSD95-1, NMDA-receptorů (a všechny podtypy) kalmodulin závislé proteinkinázy II (CAMPK)-alfa, beta, gama; Myelin základní bílkovina (MBP), Myelin proteolipid protein (PLP), Myelin oligodendrocyty specifické bílkoviny (MOSP);

Biomarkery glie zahrnují Gliový protein biomarker GFAP (P47819), S100beta.

Markery Schwannových buněk zahrnují Schwann-buněčný myelin protein.

Markery pro mozeček jsou Purkyňovy buňky protein-2 (Pcp2), calbindin D9K.

Pro hypothalamus Orexin receptory (OX a OX-1R-2R) Orexins (hypotalamus-specifické peptidy).

(Neural proteins as biomarkers for traumatic brain injury, Patent ID: US7396654, Issue Date: July 08, 2008).

8.4 Význam biomarkerů u pacientů s úrazem mozku

Složení biomarkerů je důležité pro určení diagnózy nervového zranění a poškození a rozsahu poškození mozku nervové poruchy. Další použití biomarkerů může být v poskytování informací o mechanismu úrazu, způsobu buněčné smrti (apoptóza versus nekróza), místa poranění, lepší diagnostiku (lepší selektivita a specifická). Biomarkery jsou také specifické pro různé

anatomické oblasti, různé typy buněk, a/nebo různé subcelulární struktury buněk, jsou vybrány tak, aby poskytovaly informace o umístění anatomického poškození, místě úrazu na buněčné úrovni. Libovolný počet biomarkerů může poskytnout podrobné informace o mechanismu, způsobu a místě poranění, o poranění a stavu různých typů buněk v nervovém systému (Neural proteins as biomarkers for traumatic brain injury, Patent ID: US7396654, Issue Date: July 08, 2008).

8.4.1 Způsob biochemické detekce biomarkerů

Markery jsou charakterizovány molekulární hmotností. Markery mohou být rozlišeny od jiných bílkovin ve vzorku pomocí různých metod frakcionace, např. chromatografickou separací ve spojení s hmotnostní spektrometrií nebo pomocí imunologické metody. Určité množství každého biomarkeru je měřeno ve vzorku a je stanoven podíl biomarkerů, poté se srovnávají s normálními zdravými jedinci. Zvýšení poměru množství biomarkerů mezi zdravými jedinci a jedinci, kteří trpí zraněním svědčí o závažnosti zranění a progresi onemocnění. (Neural proteins as biomarkers for traumatic brain injury, Patent ID: US7396654, Issue Date: July 08, 2008).

8.5 Využití biomarkerů v klinické praxi

Je potřeba vhodného, konkrétního, levného a jednoduchého diagnostického klinického hodnocení závažnosti poranění nervového systému a terapeutické účinnosti léčby. Identifikace specifických neurochemických markerů, nebo markerů nalezených především v nervovém systému by bylo nesmírně přínosné jak pro predikci výsledku tak i pro vedení cílené terapie. Měření těchto markerů, samostatně nebo v kombinaci ze vzorků poskytuje informace, které mohou korelovat s pravděpodobnou diagnózou rozsahu nervových poranění, jako je traumatické mozkové zranění (traumatic brain injury - TBI) a cévní mozkové příhody. (Neural proteins as biomarkers for traumatic brain injury, Patent ID: US7396654, Issue Date: July 08, 2008).

8.5.1 Stanovení poranění nervové tkáně

Přítomnost biomarkerů svědčí o traumatickém poranění mozku, neuronovém poškození, nervových poruchách, netraumatickém poškození mozku, nervovém poškozením v důsledku užívání drog nebo závislosti na alkoholu a jiných onemocněních centrálního nervového systému. (Neural proteins as biomarkers for traumatic brain injury, Patent ID: US7396654, Issue Date: July 08, 2008).

8.5.2 Stanovení rozsahu poranění nervového systému

Biomarkery objevené v různých stupních zranění a klinických projevů onemocnění poskytují specifické informace o mechanismech zranění, identifikují více subcelulárních míst poranění, zjistí více typů buněk zapojených do zranění a identifikují anatomické umístění zranění. Jeden biomarker může být použit v kombinaci s jedním nebo s více biomarkery. Odhalení jednoho nebo více markerů demyelinizace svědčí o poškození CNS a přítomnost jednoho nebo více bude vypovídat o rozsahu poškození nervové tkáně. (Neural proteins as biomarkers for traumatic brain injury, Patent ID: US7396654, Issue Date: July 08, 2008).

8.5.3 Stanovení závažnosti poranění nervového systému

Schopnost zjišťovat a sledovat hladiny těchto proteinů po poranění CNS poskytuje možnost určit stupeň závažnosti poranění u pacientů s různým typem poraněním CNS. Zároveň umožňují monitorovat rozvoj sekundárního poranění CNS, popřípadě sledovat efekty léčby monitorací biomarkerů v mozkomíšním moku nebo v krvi. Identifikace neuronových biomarkerů poskytuje rychlejší a méně nákladnou diagnózu závažnosti poranění, než využití diagnostických metod jako je CT a MRI. Dále umožňuje kvantitativní detekci a posouzení poškození CNS na buněčné úrovni s identifikací konkrétního typu poškozených buněk. (Neural proteins as biomarkers for traumatic brain injury, Patent ID: US7396654, Issue Date: July 08, 2008).

8.5.4 Využití biomarkerů u ostatních chorob nervové soustavy

Jedná se o taková onemocnění nervového systému, jejichž důsledkem je odpojení nervových výběžků, úbytek či degeneraci neuronů, či demyelinizaci:

- *ischemické léze* – nedostatek kyslíku v části nervového systému má za následek zranění nebo smrt neuronů zahrnující infarkt mozku, mozkovou ischémii nebo poškození míchy
- *traumatické léze* zahrnující léze způsobené fyzickým poraněním nebo v důsledku operací
- *maligní léze*
- *infekční léze* - část nervové soustavy je zničená nebo poškozená v důsledku infekce
- *degenerativní léze* - zahrnují degenerace spojené s Parkinsonovou nemocí, Alzheimerovou chorobou nebo amyotrofickou laterální sklerózou (ALS)
- *léze spojené s nutričními poruchami* nebo poruchou metabolismu např. nedostatek vitamínu B12, kyseliny listové, Wernickova nemoc atd.
- *neurologické léze spojené se systémovými chorobami* – cukrovka, systémový lupus erythematodes, karcinom, nebo sarkoidóza
- *poškození způsobené toxickými látkami* – alkohol, olovo, neurotoxiny
- *demyelinizační léze* – zničení nebo poškození části nervové soustavy demyelinizačními nemocemi – roztroušená skleróza, virus lidské imunodeficience spojené s myelopatií, progresivní multifokální leukoencefalopatií (Neural proteins as biomarkers for traumatic brain injury, Patent ID: US7396654, Issue Date: July 08, 2008).

8.5.5 Využití biomarkerů pro prognózu onemocnění CNS

Poskytnutí přesné prognózy je obtížné. Rozsah a umístění primárního CNS zranění je rozhodující pro úmrtnost a chorobnost. Prognóza pacienta závisí na kombinaci primárního a sekundárního poškození CNS společně se systémovými komplikacemi. Přínos biomarkerů mozkomíšního moku (CSF) ke zlepšení přesnosti prognózy je revidována (Petzold, 2007).

Rozvoj sekundárního poškození mozku po TBI můžeme detekovat na základě laboratorního průkazu intracerebrální produkce specifických biomarkerů, jako jsou cytokiny, neurotrofické faktory, a neuron-specifická enoláza (NSE). NSE je spojena s poškozením neuronů, zatímco neurotrofické faktory hrají neuroprotektivní roli vzhledem k jejich schopnosti modulovat neuronální prekursor biosyntézy doublecortin (DCX) (Chiaretti et al., 2009). Velmi perspektivní ukazatelé časně prognózy pacientů se zdají být dále S-100 proteiny (Pineda, Wang, Hayes, 2004). Mezi biomarkery mozkového traumatu patří laktátdehydrogenáza, kreatin-kináza, neuron-specifická enoláza, základní myelinový protein (MBP), gliový vláknitý kyselý protein (GFAP), CK-BB a S100B protein (Korfias, Papadimitriou et al, 2009). Specifická těchto markerů umožňuje diagnostikovat i lehké stupně poškození mozku (Hergenroeder et al., 2008). Klinický význam je patrný i pro stanovení dalších diagnóz CNS, např. u subarachnoidálního krvácení, mozkových infekcí nebo u pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou. Biomarkery mohou sloužit také k identifikaci pacientů se zvětšeným rizikem výskytu nepříznivých efektů specifických terapií (Journal of Neurology, 2009).

8.6. Hlavní zástupci biomarkerů používaných v praxi

8.6.1 NSE (neuron-specific enolase – neuron-specifická enoláza)

Neuron-specifická enoláza společně s S100B je považována za jeden z nejslibnějších markerů mozkového poranění. Je to jediný marker, který přímo hodnotí funkční poškození neuronů. Pasivně se uvolní během destrukce buněk a zvyšující se koncentrace může být změřena v krvi nebo likvoru po poškození neuronů (http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103507X2008000400015&script=sci_arttext&tlng=en).

NSE je substance, která byla objevená u pacientů s neuroblastomem, rakovinou malých plicních buněk, melanomem, pankreatickými endokrinními nádory nebo medulárním karcinomem štítné žlázy (Tirschwell DL et al., 1997).

NSE je jedním z mnoha glykolytických enzymů a skládá se ze tří podjednotek (α , β a γ). NSE je dimer složený ze dvou podjednotek γ . (Tirschwell DL et al., 1997). V CNS isoformy $\alpha\gamma$ a $\gamma\gamma$ jsou převážně umístěné uvnitř neuronů, a proto jsou pojmenovány jako neuron-specifická enoláza.

Obecně platí, že hladiny NSE jsou využívány především jako tumorový marker pro rakovinu plic (<http://eprints.ucl.ac.uk/18932/1/18932.pdf>). Měření hladiny NSE u pacientů může poskytnout informaci o rozsahu onemocnění a prognóze pacienta, stejně jako o pacientově reakci na léčbu (<http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=9054>). Vysoká sérová koncentrace NSE se nachází u traumatického poškození mozku korelujícího se závažností zranění. Obvykle se zvyšuje během prvních dvanácti hodin po traumatu a pak se snižuje během hodin a dní (http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103507X2008000400015&script=sci_arttext&lng=en).

Zvýšené hladiny NSE měřené v mozkomíšním moku nalézáme u pacientů s akutní encefalitidou, meningitidou, cévní mozkovou příhodou a u nádorů mozku. Zvýšenou hodnotu NSE lze naměřit u dětí a dospělých po proběhlém epileptickém záchvatu (<http://eprints.ucl.ac.uk/18932/1/18932.pdf>).

Jedním z hlavních technických problémů měření hladiny NSE souvisí s hemolýzou erytrocytů. Erytrocyty obsahují velké množství NSE a hemolýza může proto vést k výraznému zvýšení NSE v krvi. Zvýšené hodnoty NSE byly nalezeny v krvi a likvoru pacientů s cévní mozkovou příhodou, intracerebrálním krvácením a po kardiopulmonální resuscitaci.

8.6.2 CK-BB (Kreatine Kinase BB Isoenzyme – kreatin kináza)

Kreatin kináza je dimerní enzym složený z podjednotek typu M nebo B. Každá podjednotka je kódovaná jedním genem, podjednotky se spojují a tvoří formu tří izoenzymů – BB, MB, MM. Tyto izoenzymy jsou vyjádřeny v různých úrovních v různých tkáních lidského těla: CK-BB je převážně nalezen v mozkové tkáni, CK-MB ve srdečním svalu a CK-MM v kosterním a srdečním svalu. CK-BB není normálně přítomný v měřitelných množstvích v séru dospělých, ačkoli jeho množství se může zvýšit po těžkém poškození tkání obsahující CK-BB. Zvýšené úrovně séra CK-BB jsou spojené s rakovinou prsu, vaječníku, prostaty, tračnicku a s jinými gastrointestinálními karcinomy. Úrovně séra CK-BB jsou také měřené spolu s jinými izoenzymy, CK-MB a CK-MM při diagnóze infarktu myokardu (www.scrippslabs.com).

Hladiny CK-BB v séru se zvyšují během prvních hodin po úrazu. Zvýšené hladiny v likvoru nacházíme u pacientů po srdeční zástavě a se

subarachnoidálním krvácení. Z tohoto důvodu stanovení CK-BB v séru jako prediktoru izolovaného poranění mozku zůstává sporné (http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103507X2008000400015&script=sci_arttext&lng=en).

U prokázaného izolovaného kraniotraumatu naopak CK-BB je vysoce specifický pro stanovení prognózy pacienta a odhad výsledku poškození funkcí mozku pacienta. Byla prokázána korelace mezi koncentrací CK-BB a GOS (Glasgow outcome score). Pacienti, kteří měli koncentraci CK-BB přes 50 ng/ml zemřeli. U pacientů s koncentrací CK-BB nižší než 25ng/ml se ukázaly pouze minimální neurologické deficity. Vysoké koncentrace CK-BB u pacientů s intracerebrální kontuzí nebo akutním subdurálním hematomem signalizují vyšší stupeň poškození mozkové tkáně. CK-BB nemá korelaci s věkem pacientů. Normalizace zvýšeného stupně CK-BB nekoreluje se zotavením z neurologického deficitu (Niedeggen et al., 2005, CK-BB po závažném poranění jako znak prognózy ve vztahu k podstatě poškození a věku pacienta). Naopak studie Hedmana neprokázala korelaci mezi individuálními hodnotami CK-BB a výsledkem, ovšem soubor pacientů byl malý (Rabow, Hedman, 2005).

V práci Skogseida měření sérových koncentrací CK-BB a NSE u pacientů s těžkým poraněním hlavy umožnilo poskytnout informace o přítomnosti a do určité míry i rozsahu mozkového poranění. Maximální koncentrace CK-BB a NSE korelovaly se závažností poranění stanoveného pomocí CT vyšetření. Maximální koncentrace CK-BB korelovaly se zvýšenou hodnotou NSE (Skogseid et al., 2005). Bylo prokázáno, že optimální doba pro odběr vzorků ke stanovení koncentrace v mozkomíšním moku CK-BB je mezi jednou a 15 hodinou po poranění. Tato hodnota se zdá být specifická pro pacienty s mozkovou kontuzí. U pacientů s jinými akutními neurologickými poruchami (epilepsie) se hodnota CK-BB nezvyšuje nebo jen mírně u malého procenta pacientů (subarachnoidální krvácení, komoce mozku). CK-BB je spolehlivým ukazatelem poškození mozku po poranění hlavy (Nordby, Urdal, 2005). U pacientů s komocí mozku zvýšená hladina CK-BB koreluje s neurologickým výsledkem ovlivňujícím denní aktivity pacientů. Nezpůsobilost v denních aktivitách korelovala s hodnotou CK-BB. Neuropsychologické vyšetření potvrdilo horší výkon v testech zvláště citlivých na poranění mozku u pacientů se zvýšenou hladinou CK-BB (Nordby, Urdal, 2005).

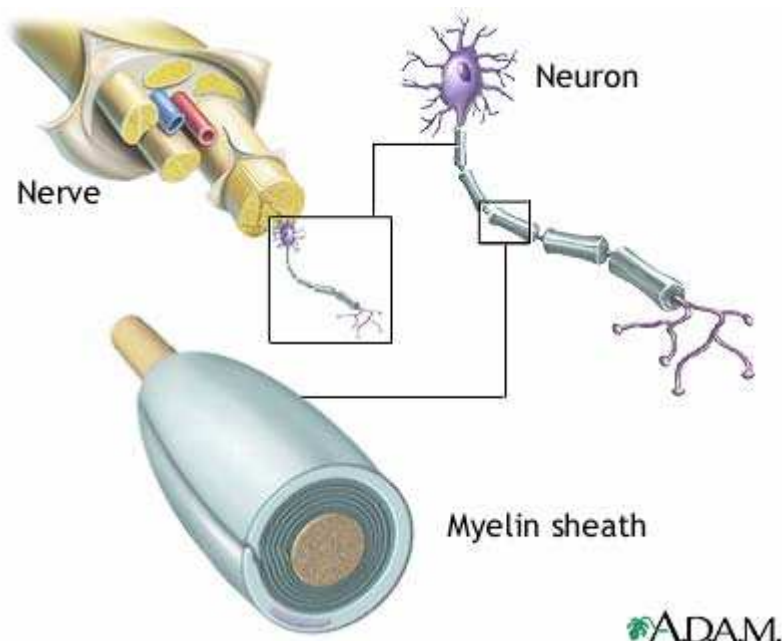
8.6.3 GFAP (glial fibrillary acidic protein – gliový kyselý vláknitý protein)

V CNS je GFAP hlavní složkou hvězdicovitých středních vláken (IFs), které poskytují podporu buňkám. Několik molekul gliového vláknitého kyselého proteinu společně tvoří typ prostředního vlákna nalezeného v astrogliových buňkách. Astrogliové buňky podporují a vyživují buňky v mozku a míše. IFs jsou cytoskeletární struktury, které jsou složeny z GFAP a vimentinu ve zralých nereaktivních astrocytech a z GFAP, vimentinu a nestinu v reaktivních astrocytech. GFAP byl poprvé identifikován v roce 1971, kdy byl izolován z CNS pacientů trpících sklerózou multiplex. Ačkoli jeho funkce není zcela známá, je gliový vláknitý kyselý protein pravděpodobně zapojený do ovládání tvaru, pohybu a funkce astrogliových buněk. Astrogliové buňky hrají důležitou roli ve funkci jiných buněk, včetně specializovaných buněk, které obklopují nervy (oligodendrocyty) a podílejí se na produkci a dlouhodobé údržbě myelinu. Myelin je tuková substance, která tvoří ochranný povlak okolo určitých nervových buněk a zajišťuje rychlý přenos nervových impulsů. Kromě toho, astrogliové buňky mohou pomáhat při udržování ochranné bariéry, která dovoluje určitým substancím projít přes hematoencefalickou bariéru (<http://ghr.nlm.nih.gov/gene=gfap>). Během posledních 30 let GFAP byl použit jako primární marker zralých astrocytů v CNS. Lidský GFAP gen je umístěn na 17 chromozomu, zatímco u myši leží na 11 chromozomu. Transkripce GFAP je kontrolována pomocí několika regulačních prvků, které byly popsány u lidí i u hlodavců. GFAP geny obsahují několik metylovaných míst, která kontrolují buněčnou diferenciaci. Rozsah metylace je nižší v nervové tkáni než v ostatních tkáních. *Vimentin* byl nalezen nejen v astrogliových buňkách, ale i v buňkách mezenchymálního původu. Lidský gen pro vimentin kóduje protein tvořený 466 aminokyselinami a je umístěn na 10 chromozómu. *Nestin* je neobvykle dlouhý IF protein (1618 aminokyselin). Lidský gen pro nestin se nachází na chromozomu 1 (Pekny, Wilhelmsson, 2006).

Jestliže jsou buňky mozku či míchy poškozené traumatem či onemocněním, astrogliové buňky reagují rychle produkováním více gliového vláknitého kyselého proteinu.

8.6.4 MBP (myelin basic protein – myelinový základní protein)

Myelin základní protein (MBP) je protein, který má důležitou roli v procesu myelinizace nervů v centrálním nervovém systému. Myelin je izolační vrstva, která se tvoří kolem nervů. Skládá se z bílkovin a tukových látek. Účelem myelinové pochvy je umožnit rychlý a účinný přenos vzruchů podél nervových buněk. Pokud je myelin poškozen, je narušeno vedení impulsů, to může způsobit onemocnění jako je roztroušená skleróza. Gen pro MBP je na chromozomu 18. Základní bílkovina myelinu nalezená v centrálním nervovém systému představuje asi 30 bílkovin. Tato bílkovina může vyvolat alergickou experimentální encefalomyelitidu (EAE), T-lymfocyty zprostředkované onemocnění díky opožděné přecitlivělosti, přestože každý druh zvířat reaguje odlišně na různé fragmenty 170 aminokyselin polypeptidu. Pomocí cDNA klonování byly identifikovány čtyři různé izoformy těchto bílkovin. Myelin základní protein je vyjádřený v neurogliálních buňkách, myelinu bílé hmoty v mozku, míše a periferních nervech, méně v šedé hmotě. MBP má důležitou roli ve formaci a stabilizaci dvojvrstev ve střední a periferní nervové soustavě. In vitro je MBP vhodný jako substrát pro řadu protein kináz (<http://healthguide.howstuffworks.com>). U pacientů po kraniotraumatu dochází ke zvýšení hodnot MBP a to všech 4 isoformem. Zvýšení hladin je patrné za několik hodin po úrazu, k jejich normalizaci nedochází po dobu 3-5 dnů od úrazu. K dosažení maximální hladiny u traumatu mozkových hemisfér dochází za 24 hodin od úrazu, další peak je za 48 hodin, který koreluje s postižením hlubokých struktur (hipokampu) sekundárními změnami (Ming Cheng Liu, 2006).



Obrázek č. 15 Myelin a nervové struktury

(<http://healthguide.howstuffworks.com/myelin-and-nerve-structure-picture-a.htm>).

8.6.5 Serum S-100B protein (sérový protein S-100B)

S-100B protein představuje velkou rodinu přinejmenším 20 proteinů se schopností vázat vápník. Vyskytuje se jako homo- či heterodimer složený ze dvou různých podjednotek (A a B). Typy S-AB a S-BB jsou popsány jako S100B protein a jsou vysoce specifické pro nervovou tkáň. Je přítomen v cytosolu gliových, Schwannových buňek, také v adipocytech a chondrocytech i když v menší koncentraci. Role proteinu S100B dosud není plně objasněna. V nanomolárních úrovních S100B stimuluje výrůstek neuritu a zvyšuje přežití neuronů. Avšak na úrovni mikromolárních stimuluje expresi zánětlivých cytokinů a indukuje apoptózu (Korfias, Papadimitriou et al., 2009). S100B je vysoce specifický pro tkáň centrální nervové soustavy, jakož i pro buňky zhoubného melanomu. Může být také nalezen v jiných tkáních, jako jsou tukové tkáň. Výskyt S100B může naznačovat poškození mozku a zvýšení propustnosti z hematoencefalické bariéry. Vrchol maximální koncentrace nastává po dvaceti minutách, je metabolizován ledvinami a je vylučován do moči

(http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103507X2008000400015&script=sci_arttext&lng=en). S100B protein se využívá jako marker primárního a sekundárního poranění mozku, měřený v arteriálním a venózním séru. Jeho hodnoty nejsou ovlivněny hemolýzou a vzorek zůstává stabilní několik hodin bez nutnosti okamžité analýzy. Jeho krátký poločas rozpadu ho předurčuje k měření v nouzových situacích (Korfias, Papadimitriou et al., 2009).

S100B jako proteinový biomarker odráží poškození CNS. Lze ho měřit v séru nebo mozkomíšním moku pomocí snadno dostupných imunologických testů. Díky vynikající citlivosti S100B lze potvrdit existenci jemných poranění mozku u pacientů s mírným poraněním hlavy nebo iktem. Rozsah elevace S100B je užitečný pro předvídání klinických následků po poranění mozku. Díky zvýšení S100B nad určité prahové hodnoty lze spolehlivě předpovědět mozkovou smrt a úmrtnost. Normální úroveň S100B spolehlivě vypovídá o nepřítomnosti významného poranění CNS. Specifičnost hladin S100B jako odraz poranění CNS je ohrožena zjištěním, že extrakraniální poranění může vést ke zvýšení S100B, aniž by došlo k poranění mozku. Sérové markery GFAP a NSE jsou pro poškození CNS více specifické. Trvalé zvýšení S100B více než 24 hodin spolu se zvýšením hodnot GFAP a NSE spolehlivěji předpovídá rozsah poranění mozku a klinický důsledek poranění. V budoucnu by měření S100B mohlo spolehlivě předpovědět sekundární poranění mozku a umožnit lékařům zahájit rychlejší terapeutický zásah. Hladiny S100B mohou být také použity ke sledování účinnosti léčby (Bloomfield SM et al., 2007).

Hodnocení S100B v akutních neurologických poruchách jako je globální hypoxie, ischemie, krvácení do mozku a traumatické poranění mozku odráží závažnost symptomů a výsledku. Stále se zatím málo ví o klinických hodnotách S-100B u chronických mozkových poranění (Stroick, Fatar et al., 2006).

Rozhodovací limit (tzv. *cut-off* hodnota) proteinu S100B (platí pro analytický systém Elecsys® Roche Diagnostics) u dospělých osob je $0,105 \mu\text{g/l}$. U dětí jsou hladiny fyziologicky několikanásobně vyšší a liší se v různých vývojových obdobích. Protein S100B lze vyšetřit v režimu *statim*. Jde o odběr nesrážlivé krve, bez žádných zvláštních podmínek.

Vyšetření proteinu S100B může být od 1. ledna 2006 plně hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění (Seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami platný od 1.1. 2006).

Destrukce nervové tkáně a neurodegenerativní postižení mají za následek uvolnění proteinu S100B z astrocytárních gliových buněk a elevaci jeho hladiny v likvoru. Pokud dojde zároveň k poškození hematoencefalické bariéry, pronikne S100B do systémové cirkulace a v krvi se zjistí zvýšené hodnoty S100B. Zvýšené koncentrace S100B v séru se detekují u mozkových traumat, cerebrálních ischemií jakékoli etiologie, infekcí mozku, hypoxického poškození CNS po srdeční zástavě nebo kardiochirurgických operacích v mimotělním oběhu. Při akutním poškození mozku dojde ke zvýšení S100B v séru během několika málo hodin a maximálních koncentrací se dosáhne za jeden až tři dny. Při nekomplikovaném průběhu hojení dojde k návratu na fyziologické hodnoty během jednoho týdne. Dosažení maximálních hodnot S100B v séru je po ischemické cévní mozkové příhodě delší ve srovnání s hemoragickou nebo hypoxickou lézí a traumaty mozku. Více studií prokázalo u pacientů s traumaty mozku, krvácením do mozku a ischemickým poškozením mozku těsnou korelaci mezi hodnotou S100B v séru a objektivním nálezem poškození mozku při vyšetření počítačovou tomografií (CT), klinickým stavem nemocných a krátko- i střednědobou prognózou schopnosti rehabilitace po příhodě.

Souhrnně lze říci, že co nejčasnější stanovení proteinu S100B je doporučeno u všech akutních poškození CNS, a to i při negativním nálezu na CT hlavy, aby bylo možné co nejdříve zachytit poškození CNS. Opakované (sériové) měření se doporučuje pro kontrolu klinického vývoje a stanovení prognózy. Iniciální hladina S100B proteinu je velmi důležitá pro prognózu nemocných, zejména při hodnotě nad 1 mikrog/L, je však nezbytné hodnotit i poměr hladin za 24 hodin ke vstupní hodnotě a u těžších poranění hlavy a sdružených poranění za 72 hodin. Rychlý pokles hladin S100B proteinu v prvních 24 hodinách k normě je spojen s velmi dobrou prognózou. Iniciální hladina při tom může být i relativně vysoká. Důležitý je pokles poměru S100B 0/S100B 72 minimálně o 300 %. Perzistující hladina S100B proteinu zejména u nemocných se sdruženým poraněním v prvních 24 hodinách je spojena rovněž s relativně dobrou prognózou, ale prognóza je více závislá na vstupní

hladině S100B proteinu. Opakované vzestupy hladin S100B proteinu po předchozím poklesu jsou spojeny se špatným outcome. Pro tuto skupinu je charakteristický špatný poměr S100B 0/ S100B 72 (Lavička, 2006). V dětské populaci (0–15 let) je fyziologická koncentrace obecně vyšší a kolísá v závislosti na věku. Od postnatálního období do 7 let věku je patrný pokles sérové koncentrace s následným vzestupem mezi 7. a 13. rokem věku. Od 13. do 15. roku dochází opět k poklesu koncentrace proteinu S 100B. Další zvláštností pro dětský věk jsou velké rozdíly v individuálních koncentracích, což je nejmarkantnější v prvním, devátém a desátém roce života. Sérové koncentrace proteinu závisí na pohlaví, je mírně vyšší u žen. Porovnání výsledků s GOS ukazuje, že v dětském věku, na rozdíl od dospělé populace, není prediktivním faktorem absolutní hodnota sérové koncentrace proteinu S100B po úrazu, ale doba, za kterou se zvýšená koncentrace proteinu vrací k normě (Homolková, 2006).

S100B protein je dobrým prognostickým markerem ve srovnání s ostatními skórovacími systémy. Jeho dynamické sledování dává možnost velmi přesného určení prognózy pacienta. Pozitivní vstupní hodnota tohoto markeru je indikací k hospitalizaci nemocného byť i jen s podezřením na trauma CNS. U polytraumatizovaných nemocných je dynamické sledování tohoto parametru nutností, který umožňuje odlišit hladinu danou poškozením CNS (Lavička, 2006).

9 Diskuze

S úrazy mozku se setkáváme často, jednou z hlavních příčin jsou dopravní nehody a pády, další příčinou mohou být i adrenalinové sporty. Traumata hlavy jsou velmi závažná, proto je jim věnována velká pozornost. Důležité je nalézat nové poznatky o mozkových poranění a využít nové způsoby léčby.

K určení diagnózy a zahájení cílené léčby je potřeba znát mechanismus vzniku poranění. Poranění mozku proto klasifikujeme do různých tříd z hlediska typu a vzniku poranění.

S mozkovými úrazy souvisí i výskyt komplikací, které se mohou objevit bezprostředně po úrazu nebo po delší době. Vzniklé komplikace se nemusí týkat pouze změn, které nastaly v důsledku úrazu, ale mohou být výsledkem poškození jiných orgánových soustav.

Mezi extrakraniální komplikace patří porucha koagulace, která vzniká v důsledku uvolnění tromboplastinu do cirkulace. Další komplikací je iontová dysbalance, nejčastěji se jedná o hyponatremii, hypernatremii a hypokalemii. Za významný sekundární inzult je považována časná nebo pozdní ventilátorová pneumonie, nestabilita krevního oběhu nebo sepse. Častou komplikací je krvácení do gastrointestinálního traktu.

K intracerebrálním komplikacím patří hematom, likvorea, pneumocefalus, mozková ischemie, infekce, hydrocefalus, poruchy hlavových nervů, vaskulární léze a epilepsie.

Mezi zobrazovací metody používané k detekci mozkového poškození patří počítačová tomografie, magnetická rezonance a jiné radiologické metody. Do této skupiny lze zařadit i radioizotopová vyšetření jako je scintigrafie skeletu, likvorových cest apod., či pozitronová emisní tomografie (PET) nebo „single-photon-emission“ (jednofotonová emisní) tomografie (SPECT).

V této práci jsme se zabývali rovněž využitím biomarkerů v klinické diagnóze traumatu hlavy. Biomarkery jsou bílkoviny, fragmenty nebo jejich deriváty a jsou spojeny s neuronovými buňkami, mozkovými buňkami nebo buňkami, které jsou přítomny v mozku a centrální nervové soustavě. Složení biomarkerů je důležité pro určení diagnózy nervového zranění, poškození a/nebo nervové poruchy. Další použití biomarkerů může být v poskytování

informací o mechanismu úrazu, způsobu buněčné smrti, místa poranění, lepší diagnostiku. Přítomnost biomarkerů svědčí o traumatickém poranění mozku, neuronovém poškození, nervových poruchách, poškození mozku, nervovém poškozením v důsledku užívání drog nebo závislosti na alkoholu, onemocněních spojených s mozkem nebo nervovým systémem.

Biomarkery, které odrážejí biologickou odpověď na zranění či onemocnění jsou užitečné pro diagnózu mnoha patologických stavů, včetně rakoviny, selhání srdce, infekce, a genetických poruch. V klinické praxi se využívá několik proteinů syntetizovaných v astrogliových buňkách či neuronech. Patří sem CK-BB (převládající v mozku), GFAP, MBP, NSE a S100B.

Biomarkery mohou informovat o prognóze a mohou sloužit k identifikaci pacientů se zvětšeným rizikem výskytu nepříznivých efektů specifických terapií.

10 Závěr

S poraněním mozku se setkáváme často a jejich komplikace mohou ohrožovat lidský život. Proto je věnována velká pozornost studiu mozkových poranění, využití nových poznatků o druhu a rozsahu poškození a použití nejnovějších léčebných postupů.

Vzniku primárních změn nemůžeme zabránit, hlavní úlohu hraje pouze prevence. Z toho důvodu se v posledních letech věnuje pozornost studiu potenciálně ovlivnitelnému sekundárnímu mozkovému poškození. Sekundární změny vznikají s časovým odstupem od traumatu jako opožděný následek tohoto poranění a mohou být jak intrakraniální, tak systémové povahy. V poraněné mozkové tkáni se rozvíjí kaskáda vaskulárních a biochemických procesů. Tyto změny jsou podkladem většinou těžkých, dlouhotrvajících následků. Řadu těchto sekundárních změn však můžeme terapeuticky ovlivnit.

V této práci jsme se zabývali využitím biomarkerů v klinické diagnóze traumatu hlavy.

Biomarkery jsou specifické pro různé anatomické oblasti, různé typy buněk, a/nebo různé subcelulární struktury buněk. Pro diagnózu jsou vybrány tak, aby poskytovaly informace o umístění anatomického poškození, místě úrazu na buněčné úrovni.

V klinické praxi se využívá několik proteinů syntetizovaných v astrogliových buňkách či neuronech. Patří sem CK-BB (převládající v mozku), GFAP, MBP, NSE a S100B. Nejběžněji se využívá S100B protein, je dobrým prognostickým markerem ve srovnání s ostatními skórovacími systémy. Jeho dynamické sledování dává možnost velmi přesného určení prognózy pacienta. Pozitivní vstupní hodnota tohoto markeru je indikací k hospitalizaci nemocného byť i jen s podezřením na trauma CNS, a tím je možno včas zahájit optimální terapii a potenciálně snížit rozvoj možných sekundárních komplikací a dlouhotrvajících následků traumatu.

11 Seznam zkratk

AG	angiografie
CK-BB	kreatin kináza (Kreatine Knase BB Isoenzyme)
CNS	centrální nervový systém
CPP	mozkový perfúzní tlak (cerebral perfusion pressure)
CSF	mozkomíšní mok (cerebrospinální fluid)
CT	počítačová tomografie (computer tomography)
CTA	CT angiografie
DAI	difúzní axonální poranění (diffuse axonal injury)
DCX	doublecortin
DIK	diseminovaná intravaskulární koagulopatie
DNA	deoxy-ribonukleonová kyselina
EAE	encefalomyelitida
EDH	epidurální hematom
EEG	elektroencefalografie
EKG	elektrokardiogram
GCS	Glasgow Coma Scale
GFAP	gliový kyselý vláknitý protein (glial fibrillary acidic protein)
GOS	Glasgow Outcome Scale
ICP	intrakraniální tlak (intracranial pressure)
IF	prostřední vlákno (intermediate filament)
JIP	jednotka intenzivní péče
LZS	lékařská záchranná služba
MBP	základní myelinový protein (myelin basic protein)
MRI	magnetická rezonance (magnetic resonance imaging)
MRA	MR angiografie
NIS	blízká infračervená spektrofotometrie (Near infrared spectrofotometry)
NSE	neuron-specifická enoláza (neuron-specific enolase)
ORL	otorinolaryngologie
PET	pozitronová emisní tomografie
PL	praktický lékař
PNS	periferní nervová soustava

SaO ₂	saturace kyslíkem
Tc	Technecium
TK	tlak krve
RLP	rychlá lékařská pomoc
RTG	rentgenové vyšetření
S-100B	sérový S-100 protein
SDH	subdurální hematom
SELDI	povrchová zdokonalená laserová desorpce/ionizace
SPECT	jednofotonová emisní tomografie
TBI	traumatické mozkové zranění (traumatic brain injury)

12 Literatura

- 1 Anonym. Journal of Neurotrauma, 1996;13(11): 639 - 734, ISSN: 0897–7151.
- 2 Ambler Z. Neurologie pro studenty lékařské fakulty. Karolinum, 2002, Praha, s. 199-214.
- 3 Bloomfield SM et al. Reliability of S100B in predicting severity of central nervous system injury. New Jersey Neuroscience, Institut JFK Hospital and Medical Center, Neuocrit Care, 2007;6:121-138, DOI:10.1007/s12028-007-0008-x.
- 4 Coats TJ, Kirk CJ, Dawson M. Outcome after severe head injury treated by an integrated trauma system. J Accid Emerg Med, 1999;16 (3): 182-185.
- 5 Drábková J. Guidelines for prehospital management of traumatic brain injury, Prehospital Emergency Care 2007;12(1): 1-53.
- 6 Chiaretti A et al. NGF, DCX, and NSE upregulation correlates with severity and outcome of head trauma in children. Neurology 2009;72: 609-616. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19221293>.
- 7 Hergenroeder et al. Biomarkers in the clinical diagnosis and management of the traumatic brain injury. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed, Mol Diagn Ther. 2008; 12(6): 345-58. DOI: 10.2165/1250444-200812060-00002.
- 8 Heřman M. Atlas CT mozku, atlas nálezů. Univerzita Palackého v Olomouci, 2006, s. 40-42, 50, 59, 60, 66-67, 76, 79, 80, 88, 90, 92, 94, 98, 100.
- 9 Homolková H, Prchlík M. Sérový protein S100B u dětí jako prognostický faktor následků poranění mozku. Neur. Supplementum, Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, 2006.
- 10 Jedlička P, Keller O et al. Speciální neurologie. Galén, Karolinum, 2005, Praha, s. 113-131.
- 11 Káš S. Neurologie v běžné lékařské praxi. Grada Publishing, 1997, Praha, s.103-105, 227-232.
- 12 Korfias S, Stranjalis G, Papadimitriou A et al. Serum S-100B protein as a biochemical marker of brain injury: a review of current concepts.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2580040/> Curr Med Chem. 2006;13(30): 3719-31.
- 13** Korfias S, Papadimitriou A et al. Serum Biochemical Markers of Brain Injury. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>, 2009;9(2): 227-234.
 - 14** Lavička P, Bosman R et al. Význam stanovení S100B proteinu u nemocných s poraněním. Neur. Supplementum, Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, 2006.
 - 15** Maas AIR et al. Guidelines for Management of Severe Head Injury in Adults. Acta Neurochir 1997;139: 286-294.
 - 16** Ming Cheng Liu et al. Extensive degradation of myelin basic protein isoforms by calpain following traumatic brain injury. 2006;98,700-712.
 - 17** Nevšímalová S, Růžička E, Tichý J et al. Neurologie. Galén, Karolinum, 2002, Praha, s. 163-170.
 - 18** Niedeggen et al. CK-BB after severe head-injury as an index of prognosis in relation to nature of trauma and patients age. www.springerlink.com, DOI:10.1007/BF01410525, Pages: 117-120.
 - 19** Nordby HK, Urdal P. The diagnostic value of measuring CK-BB activity in CSF following acute head injury. www.springerlink.com, DOI:10.1007/BF01405445, Pages: 93-101.
 - 20** Nordby HK, Urdal P. The prognosis of patients with concussion and increased CK-BB in the CSF. www.springerlink.com, DOI:10.1007/BF01401315, Pages: 205-215.
 - 21** Nordby HK, Urdal P. CK-BB in blood as index of prognosis and effect of treatment after severe head injury. www.springerlink.com, DOI:10.1007/BF01418475, Pages: 131-136.
 - 22** Petzold A et al. CSF biomarkers for improved prognostic accuracy in acute CNS disease. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18173909>, 2007;29(7): 691-708.
 - 23** Pineda JA, Wang KKW, Hayes RL. Biomarkers of proteolytic damage following traumatic brain injury. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15193033>, 2004;14(2): 202-209.
 - 24** Rabow L, Hedman G. CK-BB activity after head trauma related to outcome. www.springerlink.com, DOI:10.1007/BF01418476, Pages: 137-139.

- 25** Skogseid M et al. Increased serum CK-BB and NSE following head injury indicates brain damage. www.springerlink.com, DOI:10.1007/BF01406367, Pages: 106-111.
- 26** Smrčka M. Poranění mozku. Grada Publishing, 2001, Praha, s. 53-74, 108-112, 115-118.
- 27** Shore PM, Berger RP et al. Cerebrospinal fluid biomarkers versus glasgow coma scale and glasgow outcome scale in pediatric traumatic brain injury: the role of young age and inflicted injury. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed, J Neurotrauma. 2007;24(1): 75-86.
- 28** Stroick M. , Fatar M. et al. Protein S-100B - A prognostic marker for cerebral damage. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17073646>, 2006; 13(25):3053-3060.
- 29** The American Journal of Forensic Medicine and Patology, 1995;16(3): 210-214.
- 30** Tirschwell DL et al. Definition of Neuron-specific enolase. Neurology 1997, 48: 352-357.
- 31** Undén J et al. Explorative investigation of biomarkers of brain damage and coagulation system activation in clinical stroke differentiation. www.springerlink.com, Neurology 2009;256(1),DOI:10.1007/s00415-009-0054-8.
- 32** Waberžinek G, Krajíčková D et al. Základy obecné neurologie. Karolinum, 2005, Praha, s. 111-118.
- 33** <http://www.cls.cz/seznam-doporucenych-postupu>
- 34** <http://www.dbme.feec.vutbr.cz/ubmi/download/anot/MTZS.pdf>
- 35** http://en.wikipedia.org/wiki/Pilocytic_astrocytoma
- 36** <http://eprints.ucl.ac.uk/18932/1/18932.pdf>
- 37** <http://www.fnol.cz/main.jsp?id=976>
- 38** <http://ghr.nlm.nih.gov/gene=gfap>
- 39** <http://healthguide.howstuffworks.com>
- 40** <http://healthguide.howstuffworks.com/myelin-and-nerve-structure-picture-a.htm>
- 41** http://www.homolka.cz/cz/radiodiagnosticke_oddeleni_%28RDG%29/?p=1821
- 42** <http://www.khn.cz/main/obr.php?obr=64>

- 43** <http://www.khn.cz/main/obr.php?obr=65>
- 44** <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=9054>
- 45** <http://www.mineralfit.cz/domaci-lekar-clanek/pocitacova-tomografie-ct-vysetrovaci-metoda-565/>
- 46** http://www.nemlib.cz/web/index.php?menu=1_33_39_80_46
- 47** http://www.nemlib.cz/web/index.php?menu=1_33_39_80_47
- 48** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- 49** http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103507X2008000400015&script=sci_arttext&tlng=en
- 50** <http://www.scrippslabs.com>
- 51** <http://www.springerlink.com>
- 52** <http://www.upol.cz/fakulty/lf/struktura/pracoviste/klinika-nuklearni-mediciny/pedagogicka-cinnost/fyzikalni-zaklady-zobrazovani-v-nuklearni-medicine-a-radiacni-ochrana/pozitronova-emisni-tomografie/>
- 53** <http://www.upol.cz/fakulty/lf/struktura/pracoviste/klinika-nuklearni-mediciny/pedagogicka-cinnost/fyzikalni-zaklady-zobrazovani-v-nuklearni-medicine-a-radiacni-ochrana/pozitronova-emisni-tomografie/principy-pet/>