

## Souhrn

Neúrazové subarachnoidální krvácení (SAK) je cévní mozková příhoda s vysokou mortalitou. Na rozvoji neurologického poškození se podílí nitrolební hypertenze, časná i pozdní vazokonstrikce mozkových tepen i zánětlivá odpověď. Významnou roli bezprostředně i dlouhodobě po SAK hraje oxid dusnatý (NO) a jím zprostředkovaná vazodilatace.

**Cílem práce** bylo testovat následující hypotézy: 1. SAK způsobí pokles perfuze mozku mechanismem nitrolební hypertenze i časnou vazokonstrikci, 2. Časné perfuzní změny mohou být ovlivněny podáváním vazodilatancia – donoru NO, i eliminací nitrolební hypertenze, 3. V důsledku SAK dochází ke vzniku volných radikálů, 4. Důsledky poškození volnými radikály lze zmírnit podáním antioxidantu (melatonin).

**Metodika:** Experimenty byly provedeny na samcích laboratorních potkanů Wistar. K navození SAK byl použit model injekce arteriální krve do prechiasmatické cisterny. Perfuze mozkové kůry byla měřena metodou Laser Speckle Contrast Analysis (LASCA).

V prvním experimentu bylo navozeno SAK a podle vývoje změn perfuze mozkové kůry byl do postranní mozkové komory podáván nitroprussid sodný (SNP; 10 µg / 5 µl) ve 2 fázích: (1) všem zvířatům 3 minuty po navození SAK, (2) po dosažení vyrovnaného stavu, pokud došlo k poklesu perfuze po předchozím vzestupu. Kontrolním zvířatům bylo stejným způsobem podáváno rozpouštědlo (vehikulum, V) nitroprussidu sodného.

K odlišení vlivu nitrolební hypertenze a vazokonstrikce na hypoperfuzi byl testován vliv dekompresní kraniektomie (DK) na perfuzní poruchy v časně fázi SAK. Zvířatům byla provedena rozsáhlá oboustranná fronto-temporo-parietální kraniektomie a durotomie. Jakožto výraz míry vazokonstrikce byla stanovena mozková cévní rezistence jako podíl CPP a změny mozkové perfuze v procentech výchozích hodnot ( $R = \text{CPP} / \Delta \text{perfuze}$ ).

Ve třetí části experimentu byla metodou EPR/ESR měřena hladina volných radikálů po navození SAK. Následně bylo hodnoceno podání melatoninu na dlouhodobý neurologický deficit. Melatonin (100 mg / kg *i.p.*) byl podán 1 hod. před navozením SAK. Neurologické změny byly sledovány behaviorálními testy. Na závěr proběhlo morfologické hodnocení počtu odumřelých neuronů v hilu hippocampu.

**Výsledky:** U necelé poloviny zvířat léčených SNP došlo k závažné systémové hypotenzii a signifikantnímu poklesu mozkové perfuze, u zbylých zvířat se změny perfuze nelišily od kontrolních skupin. Podání druhé dávky SNP vedlo k mírnému vzestupu perfuze mozkové kůry ve srovnání s hodnotami před podáním SNP, nicméně v porovnání se skupinou bez farmakointervence nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl.

Dekompresní kraniektomie sice vedla k signifikantnímu snížení ICP a snížení okamžité mortality, nicméně časnou hypoperfuzi po SAK nezlepšila – samotná dekompresní kraniektomie vedla ke snížení perfuze ve srovnání se zvířaty bez DK a ke vzestupu rezistence mozkových cév.

Zvýšení hladin hydroxylových i nitroxylových radikálů bylo pozorováno jak u zvířat s navozeným SAK, tak u falešně operovaných. Podání melatoninu signifikantně snížilo počet odumřelých buněk v hippocampu, nicméně mezi jednotlivými skupinami nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v sensorimotorických testech. I přes výraznou vizuální rozdílnost výsledků jsme neprokázali statisticky signifikantní rozdíl mezi skupinami v učení v Morrisově vodním bludišti.

**Závěr:** V rozvoji časných perfuzních poruch se převážně uplatňuje mechanismus nitrolební hypertenze a poklesu mozkového perfuzního tlaku. Dekompresní kraniektomie snížila bezprostřední mortalitu pokusných zvířat, nicméně nezlepšila perfuzi mozku, naopak vedla ke zvýšení mozkové cévní rezistence. Intracerebroventrikulární podání nitroprussidu sodného po subarachnoidálním krvácení zlepšuje v použité dávce mozkovou perfuzi jen minimálně, kromě toho má závažné systémové nežádoucí účinky (hypotenze), které mohou perfuzi naopak zhoršit. Z hlediska dlouhodobého neurologického deficitu preemptivní podání melatoninu snížilo množství odumřelých neuronů v hippocampu, nicméně nevedlo k signifikantnímu zlepšení výsledků v neurobehaviorálních testech.