

Univerzita Karlova
Farmaceutická fakulta
katedra biologických a lékařských věd

Trauma mozku
a patofyziologické aspekty poškození

(diplomová práce)

Vedoucí diplomové práce: Mgr. Zdeňka Kudláčková Ph. D.

Josef Chovančík

Hradec Králové, 2006

Obsah

Seznam zkratk	5
1. Úvod	6
2. Cíl práce	8
3. Obecná část	10
3.1. Anatomicko - histologické podklady	11
3.1.1. Neuron	11
3.1.2. Neuroglie	14
3.1.3. Stavba cévní stěny	15
3.1.4. Arteriální systém míchy	17
3.1.5. Žílní systém míchy	18
3.1.6. Arteriální systém mozku	19
3.1.7. Žílní systém mozku	21
3.1.8. Bariéry prostupu látek z cév	23
3.2. Fyziologické podklady	25
3.2.1. Nervový vzruch a jeho šíření	25
3.2.2. Neurony a jejich vztahy	29
3.2.3. Zvláštnosti mozkové cirkulace	31
4. Speciální část	33
4.1. Mozkové poranění	34
4.1.1. Epidemiologie mozkového poranění	34
4.1.2. Skórovací systémy	35
4.1.3. Krevní průtok poraněným mozkiem	37
4.2. Patofyziologický obraz primárního poškození	40
4.2.1. Aspekty patofyziologie	40
4.2.2. Mechanismus a typy mozkového poranění	40
4.2.3. Lokální poranění mozku	43
4.2.4. Difúzní poranění mozku	45
4.2.5. Vzácné traumatické léze	46
4.3. Patofyziologický obraz sekundárního poškození	48
4.3.1. Podklad sekundárního poškození	48
4.3.2. Laktátová acidóza	50

4.3.3. Excitotoxicita	51
4.3.4. Oxidační stres	54
4.3.5. Apoptóza	59
4.3.6. Adhezivní molekuly	61
4.3.7. Dysbalance sodíkové homeostázy	62
4.3.8. Vápníková dysbalance jako příčina mitochondriální dysfunkce	63
4.3.9. Mozkový edém	64
4.3.10. Zánětlivé faktory	65
4.3.11. Další markery mozkového poškození	67
5. Diskuse	70
6. Závěr	76
Příloha	78
Seznam literatury	82

Seznam zkratek

ADH	antidiuretický hormon
ATP	adenosin trifosfát
CNS	centrální nervový systém
CSF	cerebral spinal fluid - mozkomíšní mok
ECT	extracelulární tekutina
GABA	γ -aminomáselná kyselina
GCS	Glasgow Coma Scale
GOS	Glasgow Outcome Scale
ICP	intracranial pressure - intrakraniální tlak
NADH	nikotinamid adenindinukleotid
PNS	periferní nervový systém
RTG	rentgenová zobrazovací technika
TBI	traumatic brain injury - traumatické poranění mozku

1. Úvod

Poranění mozku patří pro svou vážnost mezi nejsledovanější zájmy moderního zdravotnictví. Význam tématu se neobjevuje v naší době de novo. Vlivem technického vývoje, ale i zvýšené incidence zranění, se téma spíše aktualizuje. Zájem vědce však existuje již od ranných dob lidské společnosti, o čemž svědčí dostatek grafických i literárních pramenů a tedy poznání, že léčba a problematika neurotraumatologie byla řešena již odedávna.

Jednou z nejstarších metod léčby poranění mozku byla trepanace. O jejím provádění svědčí nálezy trepanačních nástrojů z Peru, nálezy deformovaných lebek, nálezy kreseb a písemností v Číně, Indii, a Egyptě, nebo reliéfy kamenů v Mezopotámii a v Řecku. Nálezy kreseb informují také o tom, že trepanace v historii vycházela nejen z léčebných záměrů, ale také z představ náboženských o uvolňování zlého ducha.

První zápisy o mozkovém poranění se dochovaly od Hippokrata v jeho učebnici „O úrazech hlavy“. Popisuje zde své zkušenosti s ošetřováním zlomenin lebky, vhodnosti chirurgického zásahu, píše o přikládání čistých obvazů na ránu a jejím pokrývání ječnou kaší. V historii se dále objevují jména jako Constantinus Africanus, Mundino či Berengarius Carpus, kteří začali se skutečnou anatomií lidského těla. Andreas Vesalius píše o anatomii ve své knize „De humani corporis fabrica“. Jeho současníkem byl v 16. století Paracelsus a pařížan Ambroise Paré. V našich zemích pak Jan Jesenský, který jako první provedl veřejnou pitvu a Jan Marcus z Krönlandu s učebnicí o zlomeninách lebky. Moderní neurotraumatologii představují průkopníci léčby mozkových traumat Arnold Jirásek a Vladimír Novák. Rozvoj oboru dále podpořili představitelé pražské školy Zdeněk Kunc a hradecké školy Rudolf Petr.

Problematika mozkového poranění je aktuální jak z důvodu stoupající četnosti, tak díky úspěchům nových diagnostických a terapeutických metod. Mírně vzestupná tendence v počtu traumat mozku vyplývá nejvíc z dopravní nehodovosti, ale také neočekávaně například z rozvoje nových rekreačních sportů. Na poli diagnostiky a léčby došlo k překonání kontrastních RTG metod snímky počítačové tomografie. To velmi zpřesnilo například diagnostiku hematomu, jehož časná evakuace je předpokladem úspěšné léčby. Navíc nové poznatky z patofyziologie a biochemie zaměřily terapeutické postupy novými směry. Vedle správně a včas provedené operace je tak intenzivní péče opřena o moderní poznatky poslední doby předpokladem dobrého výsledku.

2. Cíl práce

Práce si klade za úkol rozebrat na obecné rovině téma mozkového poranění. Ve své první části popisuje stavbu nervového a cévního systému v klíčových bodech, které s tématem souvisí. Obdobně si všímá základních funkčních principů obou systémů, které jsou spolu jak anatomicky, tak funkčně nerozlučně spjaty.

Ve své speciální části pak rozebírá vlastní mozkové poranění. Zahrnuje incidenci, příčiny a mechanismy jeho vzniku, klasifikuje jeho závažnost, zkoumá trauma z pohledu časového i prostorového. Práce popisuje změny v mozkové tkáni, které bezprostředně s traumatem souvisí nebo se na jeho podkladě vyvíjí. Blíže si pak všímá patofyziologických procesů v poraněném mozku, které jsou těžištěm zájmů dnešního vědeckého výzkumu.

3. Obecná část

3.1. ANATOMICKO - HISTOLOGICKÉ PODKLADY

3.1.1. Neuron

Základní morfológickou, funkční i trofickou jednotkou nervové tkáně je nervová buňka zvaná neuron. Tato buňka je vysoce specializovaná na dvě základní funkce nervového systému - vzrušivost a vodivost. Pro zajištění její výživy, tvorby nervových obalů a odstraňování produktů metabolismu má proto nervový systém další buněčné elementy zvané neuroglie. Dohromady „buněčná základna“ nervového systému čítá okolo deseti až dvaceti miliard nervových buněk. (Čihák a kol., 2004)

Těla neuronů a neuroglií formují v nervovém systému tzv. šedou hmotu. Ta je v mozku uložena povrchově, v míše pak centrálně. Bílá hmota, jako druhá pozorovatelná struktura, je tvořena naopak buněčnými výběžky. Většinu výběžků obaluje myelin, látka bělavé barvy, podle níž je bílá hmota i nazvána. (Junqueira a kol., 1992)

Tělo neuronu, které obsahuje buněčné jádro se označuje názvem perikaryon. Jádra se nacházejí v interfázi, neboť nervové buňky se po narození již nedělí. Jadérko je obvykle nápadně velké a v jádře je zastoupeno dvakrát i vícekrát. Tělo dále obsahuje buněčné orgány jako je granulární endoplazmatické retikulum zvané Nisslova substance. Jsou to volné i vázané ribosomy s endoplazmatickým retikulem, jevící se tvaru hrudek. Hustota Nisslovy substance souvisí s její funkcí, tvorbou proteinů, které slouží k udržování cytoplazmy, obsahu výběžků a transportu bílkovin axonem do periferie. Vedle drsného retikula obsahuje neuron hladké endoplazmatické retikulum, Golgiho aparát, lysozomy, mitochondrie a komplex buněčného cytoskeletu představovaný neurotubuly, neurofilamenty a mikrotrabekuly. (Čihák a kol., 2004)

Nervové buňky příležitostně obsahují pigmentové inkluze lipofuscinu. Mohou obsahovat také melanin, jehož funkce je u neuronů neznámá. (Junqueira a kol., 1992)

Výběžky neuronů se podle směru vedení vzruchu nazývají dendrity, které vzruch přijímají a vedou do buňky a axony neboli neurity, které vzruch vedou z buněk k dalším

strukturám. Dendritů je zpravidla více a protože neuron ve své dendritické oblasti vzruchy přijímá, označuje se tento úsek neuronu jako recepční zóna. Naopak axon, který je oproti dendritům pouze jeden a vzruch vede dále, se označuje jako vodivý aparát buňky.

Podle dendritů a axonů, tedy recepční zóny a vodivého aparátu, se liší hlavní typy neuronů. Multipolární neurony mají více dendritů a tato vícečetnost odstupů dává neuronu hvězdovitý nebo pyramidový tvar. Těchto buněk je v CNS naprostá většina. Druhou skupinou jsou bipolární neurony, které mají po jednom dendritu a jednom axonu. Dendrit je v tomto případě zvlášť tím, že svou stavbou odpovídá spíše axonu a proto se označuje také jako „axonální dendrit“. Příkladem výskytu bipolárních neuronů je sítnice oka. (Čihák a kol., 2004)

Zvláštním typem bipolárních neuronů jsou tzv. buňky pseudounipolární. Za vývoje oba výběžky neuronu na krátkou vzdálenost splynuly a v dalším průběhu se opět rozdělily. (Klika a kol., 1985) Jejich výběžek má proto tvar písmene T. Jsou přítomny v gangliích míšních a hlavových nervů.

Čtvrtým typem jsou nervové buňky, které se v procesu vývoje specializovaly na smyslové čítí. Zatímco vedení vzruchu je jištěno klasickým axonem, dendrit byl přeměněn na receptorový výběžek a pro tento dendritický „zánik“ jsou tyto neurony nazývány adendritické - unipolární neurony. Axonální obdobou jsou neurony pouze s dendrity, k nimž patří zrnčkové buňky v bulbus olfactorius a tzv. amakrinní buňky sítnice oka. (Čihák a kol., 2004)

Neurony lze dále klasifikovat podle délky jejich axonu. Podle toho rozlišujeme neurony s dlouhým axonem (Golgiho I. typ) a neurony s krátkým axonem (Golgiho II. typ). (Klika a kol., 1985)

Dendrity se ve své stavbě podstatně neliší od perikarya, obsahují všechny druhy organel, kromě Golgiho aparátu v počátečních úsecích dendritu. Kromě toho, že se dendrity větví, je povrch recepční zóny mohutně zvětšen dendritickými trny. Existují podklady pro názor, že trny jsou dynamické struktury, jejichž průběžné vznikání a zanikání souvisí se synaptickou aktivitou nervové buňky. Myelinová pochva, obal výběžků neuronů, je produktem doprovodných neuroglií. V případě dendritů šedé hmoty CNS tato pochva chybí, nicméně v periferních nervech tyto obaly u dendritů pseudounipolárních buněk jsou.

Axon odstupuje z těla neuronu v místě rozšíření perikarya - v axonovém hrbolku. Ve svém průběhu může axon vysílat větve zvané kolaterály, zpravidla ve větší

vzdálenosti od perikarya. Nejtenčí větévky axonu, telodendrie, představují jeho konečné větvení zvané „terminální arborizace“. Telodendrie jsou ukončeny synapsí, funkčním kontaktem neuronů, kde dochází k přenosu vzruchu. (Čihák a kol., 2004)

Povrch axonu tvoří plazmatická membrána, zvaná axolema. Cytoplazma axonu, axoplazma, se svou vnitřní skladbou liší od dendritů tím, že neobsahuje Nisslovu substanci. Jsou však přítomny četné neurotubuly, neurofilamenta a tubuly hladkého endoplazmatického retikula. Axoplasma je vytvářena v perikaryu a do axonu, včetně s dodávanými proteiny postupuje právě díky axonálnímu transportu umožněným tímto cytoskeletálním komplexem. (Klika a kol., 1985)

Axony dosahují délky až jeden metr, tloušťky 0,05 až 20 μm . Od jistého průměru jsou axony obaleny zmíněnou myelinovou pochvou a vytvářejí tak vlákna myelinizovaná. Uvnitř CNS tuto pochvu vytvářejí oligodendroglie, a to tak, že jedna buňka svými výběžky obaluje úsek několika sousedících axonů. V PNS je myelinová pochva tvořena Schwannovými buňkami, ale na rozdíl od oligodendroglíí, každá buňka obaluje úsek jen jednoho axonu. Druhým rozdílem mezi myelinizovaným vláknem CNS a PNS je v tom, že vlastní myelinová pochva v PNS vzniká mnohočetným spirálovým obtočením plazmatické membrány Schwannovy buňky okolo axonu, takže lipoproteinový myelin představuje buněčná membrána, na rozdíl od myelinu CNS tvořeným výběžkem buňky, tedy membránou i cytoplazmou. Schwannova buňka spolu s cytoplazmou pak zevně myelinové pochvy vytváří ještě tzv. Schwannovu pochvu.

U myelinizovaných vláken obou částí nervového systému se popisují dále tzv. Ranvierovy zářezy. Jsou to místa kontaktu dvou za sebou následujících Schwannových buněk nebo výběžků oligodendroglie. Axon je zde v CNS bez obalu, v PNS částečně kryt výběžky Schwannových buněk. Ranvierův zářez se označuje také jako nodus - uzel nervového vlákna a úsek mezi dvěma zářezy pak jako internodium. Obnažený axon v místě Ranvierova zářezu umožňuje podstatně rychlejší vedení vzruchu myelinizovanými vlákny, protože různě dlouhá internodia jsou nevodivá a tudíž jsou při vedení vzruchu přeskokována. (Čihák a kol., 2004)

Tvar těla nervové buňky může být na řezu okrouhlý, oválný, vřetenovitý, trojúhelníkovitý či hvězdicovitý. Z hlediska velikosti představují nervové buňky rozpětí od 5 μm malých neuronů zrnité vrstvy mozečku až po 150 μm velkých pyramidových buněk motorických neuronů předních rohů míšních. (Klika a kol., 1985)

3.1.2. Neuroglie

Druhým typem buněk nervového systému jsou neuroglie, které podle velikosti ale zároveň i vykonávané funkce můžeme rozdělit na makroglie, oligodendroglie, mikroglie a buňky ependymu. Makroglie neboli astrocyty jsou podle tvaru dělené ještě na plasmatické astrocyty se širokými výběžky a fibrilární astrocyty s výběžky jemnými. (Čihák a kol., 2004)

Odhaduje se, že v CNS připadá na jediný neuron v průměru deset gliových buněk. Zaujímají však pouze polovinu celkového objemu nervové tkáně, protože jsou podstatně menší. Zajímavostí je, že na rozdíl od neuronů si udržují schopnost mitotického dělení po celou dobu života organismu. (Junqueira a kol., 1992)

Výběžky astrocytů vybíhají do všech stran a přikládají se k tělům a výběžkům neuronů, jiné zase obklápějí cévy a vytváří na jejich stěně tzv. membrana limitans gliae perivascularis. Neuronům zajišťují vhodné prostředí s iontovou rovnováhou, izolují synapse nervových buněk, přijímají a uvolňují látky typu mediátorů, např. GABA, glutamát. Astrocyty také reagují na mediátory zánětu, zvyšují svou proteosyntézu a samy produkují faktor podobný lymfokinům. Kromě toho, že obemykají a tak chrání povrch cév, vytvářejí také souvislou vrstvu na povrchu nervové tkáně - membrana limitans gliae superficialis, která je již v bezprostředním kontaktu s pia mater. Obdobnou buňkou v PNS jsou tzv. satelitní buňky spinálních a autonomních ganglií, které obklápějí těla pseudounipolárních neuronů a zprostředkovávají pro ně látkovou výměnu. (Čihák a kol., 2004)

Klika a kol. (1985) na téma astrocytů dodává, že nahrazují odumřelé ložisko nervové tkáně tzv. gliovou jizvou.

Oligodendrocyty jsou nazvány podle menšího počtu výběžků, oproti astrocytům jsou také menší. Jako satelitní buňky se vyskytují okolo těl neuronů. Jejich hlavní funkcí je tvorba myelinové pochvy nervových vláken, kterou tvoří obtáčením svých výběžků okolo axonů. Výběžky oligodendrocytů nemají v myelinové pochvě membránu jako v myelinu tvořeném Schwannovými buňkami. Buňky vytvořenou pochvou napomáhají výživě axonu a odvodu metabolitů. Zde se v PNS ve stejných rolích uplatňuje Schwannova buňka.

Mikroglie jsou nejmenšími buňkami z neuroglií a řadíme mezi ně mikroglieocyty,

mesoglie a Hortegovy glie. Velký počet lysozomů v jejich plazmě napovídá o jejich funkci. Chovají se v nervovém systému totiž jako makrofágy a jsou rychle aktivovány degenerativními a zánětlivými procesy, kde fagocytují zanikající složky tkáně. (Čihák a kol., 2004)

Ependymové buňky vystylají dutiny mozku a míchy. Jsou v kontaktu s CSF, jehož tok podporují svými pohyblivými řasinkami. Buňky jsou vzájemně spojeny nexy, nicméně na řadě míst mozku tato spojení chybí. Toto vysvětluje možný průnik látek z mozku do nervové tkáně. Většina buněk je dále jednotná v plochem charakteru jejich báze. Výjimku představují tzv. tancyty, které svými výběžky pronikají do okolí a umožňují zřejmě přenos chemických signálů. (Junqueira a kol., 1992)

3.1.3. Stavba cévní stěny

Struktura cévní stěny odpovídá funkčním požadavkům daného úseku cévního řečiště. Arterie jsou uzpůsobeny na pulsové nárazy krve generované srdcem a těmto tlakovým nárokům je přizpůsobena i jejich stěna. Vnitřní vrstva stěny, tunica intima, je tvořena jednou vrstvou endothelových buněk, které jsou podloženy sítí elastických a kolagenních vláken. Tunica media, prostřední a nejsilnější vrstva stěny tepny, se skládá z hladké svaloviny probíhající cirkulárně. Mezi buňkami svaloviny a okolo nich jsou také kolagenní a elastická vlákna. Podle velikosti tepen pak převažuje buď elastická nebo svalová složka a tepny se podle toho označují jako tepny elastického typu a tepny svalového typu. Největší tepny jsou elastického typu, střední mají obě složky v rovnováze a nejmenší cévy jsou již čistě svalového typu. (Čihák a kol., 2004)

Klika a kol. (1985) rozlišuje artérie podle střední vrstvy na tři typy. Tepny velkého kalibru jsou elastického typu, obsahem elastinu jsou zbarveny žlutě. Střední a malý kalibr tepen odpovídá artériím převážně svalového typu. Konečně arterioly jako nejmenší z nich mají medii čistě svalovou.

Charakter medie vyplývá z funkce dané tepny, zatímco elastický typ mírní vzestup tlaku krve a krev také při své retrakci pohání, tepny svalového typu svým průsvitem hlavně regulují přítok krve do příslušných oblastí. Tunica externa jako nejzvnějšší vrstva je proti svalové vrstvě oddělena elastickou vrstvičkou zvanou membrana elastica externa. Zevně je pak tunica tvořena vazivem s kolagenními a elastickými vlákny, které

se na povrchu cévy síťovitě překřičují a přecházejí do vaziva okolní tkáně. Adventicie je dále zajímavá tím, že v ní samé a v nejzvnějši části tunica media probíhá tzv. vasa vasorum. Je to soubor velmi slabých cév zásobících vnějši část artérie, které dodávka živin a kyslíku difúzí z protékající krve vlastní tepny nestačí. Vnitřní vrstvy medie a tunica intima jsou živeny pak difúzí z průtoku vlastní tepny. (Čihák a kol., 2004)

Zvláštností některých tepenných větví je to, že se napojují ve svém průběhu na další tepny. Tyto větve zvané kolaterály, tak umožňují při uzávěru hlavní tepny tzv. kolaterální průtok, který udržuje nejnntnější zásobení příslušné tkáně krví. (Klika a kol., 1985)

Arterioly jsou nejtenčí arterie, u nichž je i stavba stěny oproti velkým artériím zjednodušena. Představuje ji endothel, tenká vrstva cirkulárně probíhající hladkých svalových buněk a mezi ně vmezeřená membrana elastica interna. Na povrchu hladké svaloviny je ještě tenká vazivová vrstva. Arterioly jsou bohatě prostoupeny nervovými vlákny a jejich hlavní funkcí je svou svalovinou regulovat krevní průtok daného místa organismu.

Svou konečnou částí, prekapilárou, přecházejí arterioly plynule ve vlasečnice neboli kapiláry. Kapiláry jsou nejuzší cévy vůbec. Jejich průměr se pohybuje okolo velikosti erytrocytu, tedy 7 μm , ale jsou kapiláry jak tenčí - 5 μm v sítnici oka, tak širší - až 15 μm v játrech nebo kůře nadledvin. Kapiláry obecně jsou uzpůsobeny k výměně živin a plynů mezi krví a okolní tkání. Tomu odpovídá jejich stěna, která je složena z jediné vrstvy endothelových buněk s přilehlou sítí retikulárních vláken. Endotel některých kapilár je zajímavý svou fagocytární schopností nebo svou „děrovaností“, tzv. fenestrací, kterou je podporována výměna živin. Kapiláry svým konečným úsekem pokračují jako širší postkapiláry do žil. Určitou zajímavostí je, že kapilára ne vždy představuje spojení arteriálního řečiště s žilním. V některých tkáních je spoj realizován mezi prekapilárou a postkapilárou, jako tzv. arteriovenosní můstek, kapilára samotná odbočuje teprve z tohoto můstku do stran či dovnitř tohoto můstku a její otevření či uzavření je dáno místní potřebou. (Čihák a kol., 2004)

Stěna endotelií kapilár je často zesílená okolními pericyty. Tyto buňky s dlouhými výběžky obemykají endotelie a svou kontrakční schopností nahrazují kapiláře chybějící medii. (Junqueira a kol., 1992)

Nejtenčí žíly, navazující na postkapiláry, jsou venuly. Intima obsahuje endothel a vazivovou subendothelovou vrstvu bez membrana elastica interna. Medii tvoří hladké svalové buňky, ale chybí zde elastická vlákna. Konečně externa má silnou vrstvu vaziva

se svalovými vlákny orientovanými podélně.

Vény navazují na venuly a stavbou svých stěn jsou podobné tepnám, i když jsou tenčí. V tunica intima je membrana elastica interna až v žilách středního a většího průměru. Medie je tenčí, obsahuje méně svaloviny a u některých žil, uzavřených do pevného okolí, svalovina zcela chybí a není tak možná regulace jejich průtoku, např. u venae diploicae. Zevní adventicie opět svým vazivem přechází plynule do okolní tkáně. Nízkotlakové podmínky v žilách způsobují pomalý průtok krve, čímž krev v žilách představuje rezervní objem, který může být v případě potřeby dodán do oběhu.

Žíly můžeme podle polohy v těle rozdělit na povrchové a hluboké. Zatímco povrchové probíhají v podkožním vazivu a jsou pod kůží místy viditelné, hluboké žíly většinou doprovázejí tepny. Pro žíly, které doprovází tepny je často, zejména na končetinách vytvořená společná vazivová pochva - vagina vasorum. Výhodou paralelních průběhů obou cév v tomto nepružném obalu je to, že tepová vlna v artérii představuje pohonný mechanismus žilního návratu. (Čihák a kol., 2004)

Podobně jako existují kolaterály či kapilární můstky, nalezneme v cévním řečišti spojky mezi arteriální a žilní částí. Tyto arteriovenózní anastomózy jsou umístěny v exponovaných částech těla jako je kůže dlaní, prstů, rtů či nosu. Funkčně představují nástroj termoregulace a jednu z možností regulace přítoku krve. (Klika a kol., 1985)

3.1.4. Arteriální systém míchy

Tepny míchy přistupují k míše převážně skrze meziobratlové otvory, foramina intervertebralia, podél míšních nervů a míšních kořenů. Označují se jako míšní větévky artérií, rami spinales, ze kterých odstupují.

V krční části tyto rami poskytuje arteria vertebralis a arteria cervicalis ascendens. V hrudní části to jsou arteria cervicalis profunda, arteria intercostalis suprema, arteriae intercostales posteriores a arteria subcostalis. V bederní oblasti arteriae lumbales a v křížové pak arteriae sacrales laterales.

Rami spinales se po vstupu do páteřního kanálu dělí na arteria radicularis anterior a posterior, které probíhají podél předních a zadních kořenů míšních nervů k přední a zadní stěně míchy. Po zanoření do pia mater míchy přecházejí tyto arterie v podélné kmeny - arteria spinalis anterior, sbíhající kaudálně ve fissura mediana anterior mezi

předními provazci míšními a párovou arteria spinalis posterior, kaudálně probíhající v sulcus posterolateralis oddělující zadní a postranní míšní provazce. (Čihák a kol., 2004)

Oba kmeny začínají již v lebeční dutině při medulla oblongata tak, že arteria spinalis anterior vzniká splynutím větví párové arteria vertebralis před jejich spojením v arteria basilaris a arteria spinalis posterior vzniká z arteria vertebralis o něco kaudálněji, těsně nad foramen magnum, stáčí se dozadu a pokračuje v párovém sulcus posterolateralis míchy. (Feneis, 1981)

Podélné kmeny nejsou vždy v kaudálním průběhu posíleny dalšími kořenovými arteriemi, jen silnější arterie z krční, hrudní a bederní oblasti dosahují kmenů, které jsou proto po délce míchy nerovnoměrně široké. Zbylé kořenové arterie nedosahující podélných kmenů zásobí ve svém průběhu spinální ganglia, vlastní míšní kořeny a povrch míchy. Z arteria spinalis anterior vstupují do míchy větvičky, jichž bývá pět až osm na 1 cm míchy a zásobí zhruba dvě třetiny průřezu míchy. Zbylou třetinu zásobí obdobné větvičky z arteriae spinales posteriores. (Čihák a kol., 2004)

3.1.5. Žilní systém míchy

Žilní řečiště míchy se formuje sbíháním žilních větví míchy do povrchových žil pia mater, vytvářejí tak žilní pletěň, plexus venosi vertebrales interni, odkud ústí do obdobných podélných žil jako tomu bylo u arteriálních kmenů.

Zde však oproti tomu, že jedna podélná žíla prochází podél fissura mediana anterior, druhá v sulcus medianus posterior existují dvě párové podélné žíly i po straně míchy, zpravidla při vstupech zadních kořenů a výstupech předních kořenů. Tyto postranní podélné žíly jsou však často neúplné a na určitou vzdálenost přerušené.

Žíly dále vedou v kraniální oblasti skrze foramen magnum do žil mozečku a do sinus durae matris, v kaudálnějších úsecích podél míšních kořenů jako vena radicularis anterior a posterior. Procházejí foramen intervertebrale do žilních pletení, plexus venosi vertebrales externi, z nich pak do velkých žil - venae vertebrales, venae cervicales profundae, venae intercostales, do vena subcostalis, venae lumbales a venae sacrales laterales. (Čihák a kol., 2004)

3.1.6. Arteriální systém mozku

Hlavním zdrojem arteriálního zásobení mozku je párová arteria vertebralis a párová arteria carotis interna, které spolu s dalšími cévami vytvářejí tzv. circulus arteriosus cerebri. Jedná se o tepenný okruh na bási mozkové, který vzniká vzájemným propojením mozkových artérií. (Feneis, 1981)

Párová arteria vertebralis vstupuje skrz foramen magnum, ventrálně se přikládá k oblongatě, při které se po 3 cm průběhu vzájemně spojí v nepárovou arteria basilaris. Ta probíhá po celém pontu, u jehož kraniálního konce se opět rozdělí a to v párovou arteria cerebri posterior. Druhým párem velkých tepen zásobících mozek je arteria carotis interna, která vstupuje do dutiny lebeční skrz canalis caroticus kosti skalní. Před vlastním vstupem vysílá ještě větev - arteria ophthalmica do očníce. Arterie se ve své pars cerebralis větví na arteria cerebri anterior jdoucí dopředu před chiasma opticum a dále do fissura interhemisphaerica na mediální plochu čelního a temenního laloku. Arteria communicans anterior je transverzální tepenná spojka propojující párovou arterii cerebri anterior před jejich vstupem do fissury. Další větev, arteria cerebri media, je v podstatě pokračování kmene arteria carotis interna na zevní plochu hemisféry. Obdobná spojka arteria communicans posterior jdoucí z arteria cerebri media spojuje stejnojmennou tepnu s arteria cerebri posterior. (Čihák a kol., 2004)

Tímto se arteriální okruh mozku uzavírá a v souhrnu je tedy tvořen párovými - arteria cerebri posterior, arteria communicans posterior, arteria cerebri media, arteria cerebri anterior a nepárovou arteria communicans anterior. Okruh je umístěn okolo chiasma opticum a corpora mamillaria. (Feneis, 1981)

Z okruhu nebo jeho těsné blízkosti vystupují tři skupiny tepen. Tepny korové, menší tepny centrální neboli bazální a tepny pro zásobení cévních pletení mozkových komor. První skupinu představuje arteria cerebri anterior, media a posterior a jejich větvení. Jejich krátké větve zásobují kůru jako síť, která je uložena uprostřed šedé hmoty mozkové kůry. Dlouhé větve pak zásobí bílou hmotu a část z nich přispívá i ke korovému zásobení krátkými větvemi.

Druhou skupinou jsou menší tepny zásobící mozkovou bazi, mesencephalon a diencephalon. Podle místa svého odstupu se nazývají arteriae centrales anteromediales, anterolaterales, posteromediales a posterolaterales. Všechny odstupují na straně

mozkové baze až na posledně jmenované, které z arteria cerebri posterior odstupují z jejího dorsálního průběhu kolem mesencephalon.

Arteriae choroideae, poslední skupina tepen okruhu, představuje arteria choroidea anterior a arteria choroidea posterior, obě zásobící mimo malých větviček mokotvorné tkáň komor. (Čihák a kol., 2004)

Oblongata mozkového kmene je zásobena jednak přímo z arteriae vertebrales a z arteria basilaris, jednak z arteria spinalis anterior a z párové arteria spinalis posterior. Část přichází také cestou mozečkové arteria cerebelli inferior posterior.

Varolův most je zásoben větvemi arteria basilaris - arteriae pontis, dále pak z mozečkových artérií - arteria cerebelli inferior anterior a arteria cerebelli superior.

Mesencephalon jako nejkraniálnější část mozkového kmene je zásoben prostřednictvím arteria cerebri posterior, mozečkovou arteria cerebelli superior a bazálními tepenkami okruhu - arteriae centrales posteromediales a posterolaterales. (Feneis, 1981)

Zásobení mozečku se děje třemi párovými mozečkovými tepnami, které odstupují z arteriae vertebrales a arteria basilaris. Jsou to arteria cerebelli inferior posterior, arteria cerebelli inferior anterior a arteria cerebelli superior. Větve mozečkových tepen vytvářejí v pia mater mozečku síť, ze které pronikají cévy do jeho nitra.

Vlastní zásobení mozkové kůry se uskutečňuje zmíněnými třemi páry korových tepen. Z arteria cerebri anterior postupně odstupuje arteria frontobasalis medialis zásobící spodinu čelního laloku na mediální straně, arteria polaris frontalis jdoucí k frontálnímu pólu hemisféry, arteria callosomarginalis probíhající po horní straně corpus callosum a zásobící celou vnitřní plochu čelního laloku a vnitřní plochu laloku temenního.

Arteria cerebri media zásobuje celou laterální stranu frontálního, parietálního a temporálního laloku. Představuje pokračování vlastní arteria carotis interna a z okruhu pokračuje do insuly. Ještě před jejím dosažením vysílá větve k přednímu pólu temporálního laloku - arteria polaris temporalis a arteria temporalis anterior. V insule vysílá větve jednak pro ni, arteriae insulares, dále pak větve pro kůru zevní strany hemisféry procházející přes horizontální rýhu sulcus lateralis, oddělující vepředu spánkový a čelní lalok, vzadu pak lalok spánkový a temenní. Mezi tyto větve patří arteria temporalis anterior, media a posterior zásobící temporální lalok, arteria temporooccipitalis jdoucí dozadu až k hranicím s týlním lalokem a arteria gyri angularis. V dalším průběhu arteria cerebri media vychází její větve ze sulcus lateralis

dopředu na čelní lalok jako arteria frontobasalis lateralis, vzhůru a dozadu na frontální a temporální lalok arteria prefrontalis, arteria sulci prefrontalis, arteria sulci centralis, arteria sulci postcentralis, arteria parietalis anterior a arteria parietalis posterior.

Poslední z korových tepen, arteria cerebri posterior, ve svém počátečním průběhu z okruhu okolo mesencephala vysílá zmíněné drobné arteriae centrales posteromediales a posterolaterales. Vlastní kmen pokračuje od tekta mesencephala na spodní stranu hemisfér s následným větvením pro kůru temporálního a týlního laloku jako arteria occipitalis lateralis a arteria occipitalis medialis. (Čihák a kol., 2004)

3.1.7. Žilní systém mozku

Odtok krve z mozku je zvláštní tím, že se na rozdíl od mozkového zásobení na něm podílejí kromě žil, také tzv. žilní splavy. Tyto odvodné cesty probíhají v nesrostlých duplikaturách dura mater. Listy tvrdé pleny zde vytvářejí dutý kanálek vystlaný pouze endothelem s vazivem. Na rozdíl od typických vrstev žilní stěny a přítomností chlopní v žíle je stěna žilních splavů, sinus durae matris, jednodušší skladby. Je však vyztuženější, takže na rozdíl od žil pro protěti nekolabují. (Čihák a kol., 2004)

Sinus durae matris vytvářejí dva systémy, oba protékající foramen jugulare a ústící do vena jugularis interna, která představuje hlavní žilní odtok mozku a lebeční dutiny. První systém splavů představuje sagitálně při klenbě lebeční probíhající sinus sagitalis superior a ve volném okraji falx cerebri probíhající sinus sagitalis inferior. Tento se po krátkém úseku zvaném sinus rectus spojuje s kraniálně probíhajícím sinem, aby společně probíhali jako párový sinus transversus po kosti tylní a přes esovitý sinus sigmoideus do foramen jugulare a do vena jugularis interna.

Druhý systém začíná při okraji kosti klínové jako sinus sphenoparietalis, přichází k sella turcica, kde ústí do propojeného okruhu sinus cavernosus. Pokračuje jako sinus petrosus superior a inferior po kosti skalní do foramen jugulare a jím do vena jugularis interna. Další cesta odtoku krve ze sinus cavernosus je přes plexus basilaris prostřednictvím sinus marginalis. Po obkroužení foramen magnum pokračuje dále jako sinus occipitalis ústící v týlní krajině do prvního systému splavů. Plexus basilaris je žilní pletěň spojující sinus cavernosus, sinus petrosus inferior, sinus marginalis a žilní pletěň páteřního kanálu. Splavy přijímají krev z mozku cestou venae cerebri,

mozkových plen přes *venae meningeae* a z lebečních kostí prostřednictvím *venae diploicae*. (Feneis, 1981)

Vlastní žíly mozku můžeme rozdělit na žíly mozkového kmene a žíly mozkových hemisfér. Mozkový kmen je v části prodloužené míchy drénován do žil hřbetní míchy a *sinus occipitalis*, z přední strany do *plexus basilaris* a *sinus petrosus inferior*. Žíly pontu vedou do *vena basalis*, do žil mozečku, do *plexus basilaris* a do *sinus petrosus inferior*. Na ventrální straně pontu sbírá krev *vena pontomesencephalica anterior* odtékající do *vena basalis*. Zmíněná *vena basalis* vzniká na spodní ploše čelního laloku, obemývá ve svém průběhu *crura cerebri mesencephala* a vstupuje do *vena magna*. Ta po krátkém úseku vstupuje do *sinus rectus*. Žíly *mesencephala* s přilehlou oblastí *diencephala* se sbíhají do *vena basalis*.

Mozeček má, podobně jako tepenné přívody, horní a dolní mozečkové žíly. *Venae cerebelli superiores* sbírají krev z horní plochy mozečku a ústí do *vena magna cerebri*, do *sinus transversus* a *sinus petrosus superior*. Ze spodní plochy mozečku sbírají krev *venae cerebelli inferiores*, které se vlévají do *sinus petrosus superior*, *sinus transversus* a do *sinus sigmoideus*.

Koncový mozek je drénován žilami povrchovými, které jsou při povrchu hemisfér a žilami hlubokými. Mezi povrchové žíly patří *venae cerebri superiores* jdoucí po zevní horní straně hemisfér do *sinus sagitalis superior*. Patří k nim *venae prefrontales*, *venae frontales*, *venae parietales* a *venae occipitales*. *Venae cerebri inferiores* odvádí krev ze spodních částí hemisfér do *sinus petrosus inferior*, *sinus petrosus superior* a do *sinus transversus*. K povrchovým žilám patří dále dvě laterálněji drénující žíly - *vena cerebri media superficialis* a *profunda*. Prvá z nich probíhá při *sulcus lateralis cerebri*, sbírá krev ze zevní plochy hemisféry a ústí dopředu do *sinus sphenoparietalis* nebo do *sinus cavernosus*. Tuto žílu často spojuje s *venae cerebri superiores* *vena anastomotica superior*, obdobná spojka - *vena anastomotica inferior* spojuje tuto žílu se *sinus transversus*. Druhá žíla, *profunda*, leží v hloubce *sulcus lateralis*, doprovází *arteria cerebri media*, odvádí krev z *insuly* a ústí do *vena basalis*.

Systém hlubokých žil je uložen při horní části *thalamu* a přilehlých struktur. Odvádí krev z části spodní plochy hemisfér, z *diencephalon*, z přilehlých bazálních ganglií a z pletení postranních mozkových komor. Hluboké žíly představují pokračování žil drénujících mozkový kmen a mozeček. Párová *vena cerebri interna* probíhající při stropu třetí mozkové komory vzniká soutokem tří žil - *vena anterior septi pellucidi*, *vena choroidea superior* a *vena thalamostriata superior*. Párová *interna* se pod zadní

částí corpus callosum spojuje v nepárovou vena magna cerebri. Po tom, co se k ní ze stran přidá vena basalis, se směrem dozadu vlévá do sinus rectus. (Čihák a kol., 2004)

3.1.8. Bariéry prostupu látek z cév

Na základě intravenózních aplikací látek typu barviv, byla prokázána jejich absence v nervovém systému, přestože do všech ostatních tkání těla přestupovaly. Podrobnější studie ukázaly, že mozkové kapiláry mají určité odlišnosti, které předurčují pro vstup do nervového systému pouze vybrané molekuly. Tuto bránu přísně střežící vstup látek do mozku nazýváme hematoencefalickou bariérou. (Junqueira a kol., 1992)

Hematoencefalická bariéra omezuje výměnu látek mezi krví a mozem převážně na kyslík, oxid uhličitý a vodu. Jiné látky, tak jako aminokyseliny a glukosa procházejí touto bariérou pomocí zvláštních transportních mechanismů, zatímco např. bílkoviny nemohou projít vůbec. V dalším směru je důležitý fakt, že hematoencefalickou bariéru snáze překonávají molekuly lipofilnější na rozdíl od molekul hydrofilních. Tato fakta je třeba brát v úvahu při podávání léků, které mají na CNS působit. (Čihák a kol., 2004)

Jednu z nejdůležitějších strukturálních složek hematoencefalické bariéry představují spoje endothelových buněk, tzv. zonulae occludentes neboli tight junctions. Toto mezibuněčné spojení, realizuje určité zatmelení, které zabraňuje pronikání molekul prostorem mezi endothelovými buňkami v obou směrech, pronikání tzv. paracelulární cestou. Zonula occludens se oproti ostatním mezibuněčným spojením vyskytuje nejbliže k apikálnímu pólu buněk. V endotheliích dále nejsou vytvořeny fenestrace, ani se zde nevyskytuje rozsáhlejší „pinocytární základna“. Pinocytóza je totiž jedním z transportních mechanismů, kterým buňka dopravuje makromolekuly mezi prostředím a buňkou ve formě drobných kapének. Buňky samy nejsou vybaveny obecnými transportními mechanismy a výměna látek je tak omezena hlavně na vstup kyslíku, oxidu uhličitého a vody. (Trojan a kol., 2003)

Pomocí zvláštních transportérů přecházejí ještě aminokyseliny a glukosa. Větší molekuly jako jsou bílkoviny však neprocházejí vůbec. (Čihák a kol., 2004)

Modifikací hematoencefalické bariéry v choroidálních pleteních mozkových komor je bariéra hematolikorová. Vyšší prostupnost této bariéry je důležitá pro tvorbu likvoru v plexus choroideus, na druhou stranu je tato oblast právě určitou slabinou, kde může

být hematoencefalická bariéra obejděna. Kapilára hematolikvorové bariéry je svou propustností téměř totožná s kapilárou systémovou. Endothelie jsou zde spojeny volnými kontakty typu gap junction. Navíc jsou přítomny fenestrace a probíhající transcelulární vesikulární transport. Vlastní bariéru, která omezuje permeabilitu látek, představují tight junctions mezi epitelovými buňkami plexus choroideus. Tato spojení jsou nicméně permeabilnější než tight junctions ostatních mozkových kapilár, což umožňuje hematolikvorové bariéře vyšší permeabilitu.

V mozku se dále vedle těchto dvou rozhraní popisuje ještě bariéra likvoroencefalická. Někdy je souhrně označována spolu s předchozíma dvěma jako bariéra hematoencefalická, nicméně pro její existenci svědčí úzké extracelulární prostory mezi jednotlivými buňkami CNS a jejich výběžky. (Trojan a kol., 2003)

3.2. FYZIOLOGICKÉ PODKLADY

3.2.1. Nervový vzruch a jeho šíření

Nervový vzruch a jeho vedení jsou základními projevy nervového systému. Pro možnost vzniku vzruchu je kromě podnětu nutná určitá skladba iontových kanálů v membráně neuronu. Podnětem je jakákoliv změna vnějšího či vnitřního prostředí, která působí na neuron. Může mít charakter mechanické energie, stejně jako tepelné, elektrické, chemické nebo osmotické. Podle velikosti své intenzity buď vzruch vyvolá, pak mluvíme o prahovém podnětu, nebo je podnět podprahový a vzruch nevzniká. Pravidlo neuronů - „vše nebo nic“ v tomto smyslu znamená, že vzniklý vzruch má projev vždy maximální. S dalším zvyšováním síly podnětu, tzv. nadprahovým podnětem, reaguje neuron stejně jako na podnět prahový.

Ve skutečnosti pozorovaná větší odpověď nervové tkáně na nadprahový podnět je daná drážděním více neuronů. Podráždění všech neuronů jednoho nervu pak může vyvolat pouze podnět maximální. Určitou zvláštností je situace, kdy se intenzita podnětu zvyšuje pozvolně. I přes několikanásobné překročení prahové intenzity vzruch nevzniká. Tento jev, tzv. vplížení podnětu, je důkazem toho, že pro vybavení vzruchu má vliv nejen intenzita sama, ale i rychlost její změny. (Trojan a kol., 2003)

Pokud je intenzita stálá, je to síla podnětu, která určuje dobu jeho trvání. Čím je podnět silnější, tím kratší je doba trvání podnětu potřebná pro vybavení akčního potenciálu. (Silbernagl, Despopoulos, 1988)

Pro vybavení vzruchu je dále nutná přítomnost vhodných iontových kanálů. Rozeznáváme iontové kanály chemicky řízené a napětově řízené. Pro membránu neuronu vybavené chemicky řízenými kanály neplatí zmíněné pravidlo „vše nebo nic“. Na dráždění odpovídá pomalou změnou membránového potenciálu, tzv. místním podrážděním. To znamená, že na změněný potenciál navazuje další a další pozvolné měnění potenciálu, které proto označujeme jako spojitá stupňovitá odpověď. Tato změna potenciálu může být dvěma směry - buď potenciál stoupá ke kladným hodnotám

a hovoříme o depolarizaci, nebo naopak klesá do více záporných hodnot a my hovoříme o hyperpolarizaci. Při depolarizaci se vyvolá excitační postsynaptický potenciál spojený se vznikem vzruchu, při hyperpolarizaci vzniká inhibiční postsynaptický potenciál naopak vyvolávající útlum. (Trojan a kol., 2003)

Podle typu transmiteru může být postsynaptická membrána buď depolarizována nebo hyperpolarizována. Příkladem excitačních transmiterů jsou acetylcholin, substance P a glutamát. Inhibičními transmitery jsou pak glycin a GABA. (Silbernagl, Despopoulos, 1988)

Membrána s chemicky řízenými iontovými kanály se nachází nejčastěji za synapsí. Nazýváme ji proto postsynaptickou membránou a vyvolaný potenciál jako postsynaptický. V případě dráždění, při kterém vzniká místní depolarizace o hodnotě 7,5 až 15 mV, začne potenciál po dosažení hodnoty -55 mV rychle stoupat ke kladným hodnotám. Po dosažení tohoto stavu, tzv. spouštěcí úrovně, se na sousedním úseku s napěťově řízenými iontovými kanály vybavuje vzruch. Vzruch tedy vzniká v úseku membrány s napěťově řízenými iontovými kanály, v oblasti iniciálního segmentu axonu nebo v prvním Ranvierově zářezu. Jsou to oblasti, kde je pod povrchem membrány přítomný charakteristický materiál. Vzruch se šíří axonem na dendrity či tělo dalšího neuronu a k perifernímu zakončení na efektorovém orgánu. Vzruchy jsou tedy šířeny od těla neuronu axonem do periferie, jedná se o šíření tzv. centrifugální.

Před průchodem vzruchu má membrána tzv. klidový membránový potenciál. Potenciál membrány je dán nerovnoměrným rozložením iontů po obou jejích stranách. Je to způsobeno tím, že membrána je semipermeabilní a koloidy jako anionty bílkovin pro svou velikost neprocházejí. Neprochází volně ani ionty sodíku, naopak draselné ionty procházejí podél koncentračního gradientu z buňky ven. Na membráně je dále na energii závislý enzym $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPáza, který po proběhlém akčním potenciálu směňuje tři sodné ionty v buňce za dva draselné ionty vně buňky. Tím se zevní povrch nabíjí kladně a vlivem semipermeability membrány nemůže být kompenzován únikem aniontů. (Trojan a kol., 2003)

Klidový membránový potenciál vykazují všechny živé buňky. Pouze však vzrušivé buňky, neurony a buňky svaloviny, mají schopnost na podnět reagovat změnou propustnosti pro ionty s následnou změnou potenciálu. (Silbernagl, Despopoulos, 1988)

V okamžiku průchodu vzruchu se klidový membránový potenciál mění a dochází k akčnímu potenciálu. Po dosažení spouštěcí úrovně se depolarizace zrychluje, záporný náboj uvnitř buňky se dostává do kladných hodnot, zevní povrch se stává naopak

elektronegativní. Dochází tedy k obrácení polarity membrány, tzv. transpolarizaci. Vrchol akčního potenciálu dosahuje hodnot +30 až +40 mV. Po jeho dosažení se vrací k původním klidovým hodnotám ve fázi zvané repolarizace. Po návratu ke spouštěcí úrovni se repolarizace zpomaluje a klidový membránový potenciál je ještě prohlouben tzv. následnou hyperpolarizací, potenciálem nižších hodnot než klidových. Akční potenciál je zřídka samotný, ve skutečnosti je realizována série akčních potenciálů jako tzv. salva vzruchů, která je výsledkem protražované depolarizace. (Trojan a kol., 2003)

Akční potenciál lze vybavit rychle za sebou ve větším počtu, neboť množství iontů procházejících membránou je velmi malé. Představuje asi jednu stotisícinu z intracelulárního množství iontů. Kromě toho trvalá činnost sodno - draselné pumpy plynule zajišťuje návrat k původní koncentraci. (Silbernagl, Despopoulos, 1988)

Na iontové úrovni dochází během akčního potenciálu k otevírání a uzavírání kanálů, z nichž se u nervové buňky uplatňují hlavně dva, sodíkový a draslíkový. Při místní depolarizaci o 15 mV začne stoupat permeabilita buňky pro sodné ionty, která je kompenzována vytékáním draselných iontů ven. Avšak po dosažení spouštěcí úrovně permeabilita pro sodík prudce stoupne otevřením napěťově řízených sodíkových kanálů a vtékání sodíku tak prudce zvedne potenciál ze záporných hodnot nitra buňky až k hodnotám kladným. Nicméně již během vzestupu potenciálu se sodíkové kanály začínají uzavírat a mimo to se samotná depolarizace zpomaluje obrácením elektrického gradientu pro sodík. Vzestup propusnosti pro sodík je paralelně doprovázen, třebaže pomaleji, otevíráním kanálů pro draslík. Repolarizace k původním hodnotám potenciálu je tedy dokončena proudem iontů draselných z buňky ven. (Trojan a kol., 2003)

Pokles extracelulárního vápníku zvyšuje excitabilitu nervových i svalových buněk tím, že zmenšuje depolarizaci nutnou pro vyvolání akčního potenciálu. Naopak vzestup extracelulárního vápníku membránu „stabilizuje“ snížením excitability. (Ganong, 1993)

Při akčním potenciálu je určité množství sodných iontů z vnějšku za kvantum iontů draselných z buňky. Protože četné akční potenciály by postupně ionty přečerpaly do nežádoucích koncentrací, je do obnovy původního rozložení iontů zapojena zmíněná ATPáza. Na transport třech iontů sodíku z buňky ven za dva ionty draslíku do buňky spotřebovává energii ze štěpení jedné molekuly ATP. Jak velkou energetickou spotřebu představují tyto děje pro buňku je zřejmé ze skutečnosti, že tato energie činí přibližně jednu třetinu, u aktivních buněk až sedmdesát procent z energetické základny buňky.

Protože membrána s napěťově řízenými iontovými kanály neodpovídá na dráždění spojitou stupňovitou odpovědí jako membrána s chemicky řízenými kanály, jednotlivé

vzruchy představované charakteristickou změnou potenciálu musí mít určitý časový úsek, po kterou nejsou dráždivé. Tento stav, kdy membrána nereaguje na stimulaci označujeme jako refrakterní fáze. Ve své první části, tzv. absolutní refrakterní fázi, je membrána zcela intaktní vůči i sebevětší stimulaci. Napětově řízené sodíkové kanály jsou totiž inaktivovány a mohou se opět otevřít po dosažení původní polarizace membrány. V dalším průběhu akčního potenciálu, po návratu ke spouštěcí úrovni a v následné hyperpolarizaci, je nadprahová stimulace schopna otevřít určité množství sodíkových kanálů pro další akční potenciál. Tento časový úsek, relativní refrakterní fáze, není však plně membránou podporována z důvodu dosud otevřených napětově řízených kanálů pro draslík. Plná dráždivost je tedy normalizována až znovuoobením klidového potenciálu, což časově představuje asi dvacet milisekund oproti jedné milisekundě hrotového potenciálu. (Trojan a kol., 2003)

Podobný průběh akčního potenciálu jako u nervových buněk je u příčně pruhovaného svalu. U srdeční svaloviny má však akční potenciál charakteristické zvláštnosti. (Silbernagl, Despopoulos, 1988)

Nervový vzruch se po místní změně membránového potenciálu v oblasti chemicky řízených kanálů vybavuje v sousedním úseku membrány s obsahem napětově řízených kanálů. Ty totiž reagují na vzniklý místní elektrický proud, otevírají se a navozují depolarizaci. Šíření této depolarizace, akčního potenciálu, představuje tedy šíření vzruchu. Protože se velikost potenciálové změny v sousedních úsecích membrány nemění, nazýváme toto šíření vzruchu tzv. bez dekrementu. Vzruch se dále šíří pouze jedním směrem a to proto, že úsek membrány za proběhlým vzruchem se nachází ve stavu refrakterní fáze. (Trojan a kol., 2003)

Při umělém elektrickém dráždění axonu uprostřed jeho délky, může být vzruch veden oběma směry. Vedení vzruchu podél axonu k jeho zakončení se nazývá ortodromní, jeho opakem je pak vedení antidromní. Toto antidromní šíření však končí na nejbližší synapsi, která zde funguje jako ventil. (Ganong, 1993)

Rychlost šíření vzruchu je závislá na myelinizaci a tloušťce nervového vlákna. Myelinizace nervu s charakteristickými Ranvierovými zářezy podporuje rychlejší šíření, protože dlouhé úseky internodií jsou vzruchem „přeskakovány“. Probíhající elektrický proud totiž dráždí pouze nodia, kde je dostatek nutných napětově řízených kanálů. Internodia fungující zde jako izolátory jsou tedy z vedení vynechány a tento typ šíření vzruchu pro svůj přeskakovací charakter nazýváme jako saltatorní vedení vzruchu. (Trojan a kol., 2003)

Tloušťka vlákna také podporuje rychlost vedení. Čím větší je průměr a tím i průřez axonu, tím menší je podélný odpor vlákna. Depolarizace sousedních úseků tak může působit i na větší vzdálenost, čímž klesá množství nově vytvořených akčních potenciálů a přispívá tak k rychlosti vedení. (Silbernagl, Despopoulos, 1988)

Nervová vlákna jsou podle rychlosti vedení i klasifikována. Ve skupině vláken třídy A dosahuje rychlost až 120 metrů za sekundu. Patří zde vedení téměř veškeré sensitivity jako je propriorecepce, dotek, bolest a chlad. Vlákna třídy B a C představují složky autonomního systému, jehož rychlosti se pohybují již v metrech či jeho zlomcích. (Trojan a kol., 2003)

3.2.2. Neurony a jejich vztahy

Vedle anatomického třídění neuronů podle charakteru jejich těl a výběžků, můžeme neurony dělit také podle jejich funkce. Motorické neurony jsou svými axony napojeny na efektory, kterými jsou příčně pruhovaná svalová vlákna kosterní svaloviny. Inervují také hladkou svalovinu exokrinních a endokrinních žláz, v tomto případě je označujeme jako neurony sekreční.

Neurony sensitivní a sensorické, jako druhý základní typ neuronů, přijímají informace z vnitřního i vnějšího prostředí. Jedná se o exterocepci mechanických a tepelných podnětů v kůži, interocepci z vnitřních orgánů o jejich rozpětí, tlaku krve v tepnách, teplotě krve v hlavě nebo sycení krve kyslíkem. Patří zde zajišťování propriorecepce ze svalových vřetének a šlachových tělísek o pohybu a postavení jednotlivých částí těla. Sensorické neurony pak vedou informace z různých smyslových orgánů.

Posledním základním typem neuronů jsou ty, které vytvářejí mezi ostatními neurony vzájemná propojení. Jsou nazývány interneurony.

Podle vzájemných vztahů, které mezi neurony panují, rozlišujeme několik základních mezineuronálních funkčních principů. Divergencí nazýváme stav, kdy se axony neuronů větví a rozbíhají na větší počet dalších neuronů. Z jednoho axonu se přicházející vzruch tedy může dostat na mnohem větší počet následujících neuronů. Tak je tomu v asociačních oblastech mozkové kůry nebo ve vzestupných míšních drahách. Protipólem je konvergence, tedy stav, kdy se naopak axony více neuronů sbíhají na

konečném jednom neuronu. Signál, který tento konečný neuron dostává je tedy podstatně zesílený. Podobně nacházíme tento princip v oblastech mozkové kůry, dále pak v sestupných míšních drahách - v motorických pyramidových a extrapyramidových drahách.

Na podkladě divergence a konvergence je založena sumace, facilitace a okluze. Při sumaci se sčítá několik excitačních potenciálů, samo o sobě akční potenciál nevyvolávajících, které dohromady vyvolávají vzruchovou aktivitu. Vzruch vyvolaný z potenciálů přicházejících po několika vláknech představuje sumaci prostorovou. Pokud ovšem vzniká vzruch z potenciálů bombardujících neuron v krátkém časovém sledu z jedné aferentní dráhy, jedná se o sumaci časovou.

Facilitace jako další jev může být chápána jako typ prostorové sumace. Aferentace působící na neuron běžně pouze podprahově je zde posílena i z jiných vláken, takže vznik vzruchu je tímto mechanismem usnadněn, facilitován. (Trojan a kol., 2003)

Příčinou facilitace je presynaptická koncentrace vápníku, která při vyšších frekvencích akčních potenciálů již nemůže mezi dvěma akčními potenciály klesnout na klidovou hodnotu. (Silbernagl, Despopoulos, 1988)

Naopak okluze může být chápána jako určitý opak facilitace či sumace. Vzruchová aktivita přiváděná paralelně po dvou vláknech, z nichž každá je schopna vyvolat na cílovém neuronu vzruch, je na tomto neuronu převedena opět „pouze“ ve vzruch. Efekt získaný převedením vzruchové aktivity na dva paralelní neurony by byl vyšší.

Vedle funkčních projevů konvergence a divergence je zajímavým jevem posttetanická potenciace. Jedná se o zvýšení excitability příslušných neuronů určitým zkvalitněním synaptické transmise, která vzniká na podkladě opakované a dlouhotrvající stimulace. Předpokládá se, že tento princip je jedním ze základních mechanismů formování paměťové stopy.

K funkcím nervového systému patří kromě tvorby vzruchu i útlum signálu, neboli inhibice. Ta se vytváří buď na postsynaptické membráně, nebo na membráně presynaptické. V rámci postsynaptické inhibice dochází k mediátorem vyvolanému otevření chloridových a draselných kanálů. Následkem je vznik hyperpolarizace a tedy inhibičního postsynaptického potenciálu. Presynaptická inhibice je umožněna naopak vzájemným funkčním vztahem neuronů a ovlivněním množství mediátoru uvolněného do synaptické štěrbině. Inhibiční neuron, který vytváří útlum, končí na presynaptické rozšířené části aferentního vlákna neuronu. Částečnou depolarizací tohoto terminálního buttonu omezuje působení přicházejícího akčního potenciálu v synapsi. To vede k

omezení množství mediátoru uvolňovaného do synapse, jehož efektem je snížení až zamezení vedení vzruchu dále. (Trojan a kol., 2003)

Excitační a inhibiční postsynaptický potenciál se mohou na neuronu vyskytnout současně. O tom, zda se vybaví excitace a dále postupující postsynaptický akční potenciál či inhibice a útlum šíření vzruchu, rozhoduje souhrn všech excitačních a inhibičních postsynaptických potenciálů. (Silbernagl, Despopoulos, 1988)

3.2.3. Zvláštnosti mozkové cirkulace

Pro správnou činnost nervového systému je přívod a průtok krve zcela klíčový. Mozek je velmi citlivý na přísun kyslíku a tedy na poruchy tepenného zásobení, takže po náhlém snížení průtoku krve nebo po zástavě cirkulace nastává bezvědomí zpravidla do deseti sekund. Také samotný průtok krve, hlavně v korových oblastech mozku, mění svůj objem za časovou jednotku až s rozptylem dvaceti procent vůči střednímu normálu, podle stupně aktivity příslušného korového okrsku. (Čihák a kol., 2004)

Krevní zásobení mozku je z 85 % zajišťováno párovou arteria carotis interna, zbylými 15 % párovou arteria vertebralis. Všechny tyto tepny se na bázi mozku spojují ve Willisův okruh, což je podstatné pro bezpečnost jistění krevního zásobení. Uvádí se, že výjimkou není ani jedna průchozí tepna ze zmíněných čtyř, aniž by se projevovala ischemie klinickými příznaky. Systém zásobení je dále podpořen kolaterálami. (Beneš a kol., 2003)

Mozkový průtok závisí na věku a stavu metabolické aktivity. V klidu představuje asi 15 % minutového srdečního výdeje, ale při intenzivní neuronální aktivitě stoupá průtok až o 50 %. Průtok dále představuje svůj majoritní podíl v šedé mozkové kůře, v hmotě bílé činí zhruba 20 % celkového objemu. (Trojan a kol., 2003)

Průtok zajišťuje dodávku kyslíku, který pro mozek činí jednu pětinu veškerého kyslíku dodávaného organismu. Dále dodává glukózu, která je klíčovým substrátem pro mozkovou tkáň. Z ní se získává energie při oxidativní fosforylaci na mitochondriální membráně za vzniku molekuly ATP. Spotřeba glukózy mozkovou tkání představuje asi 80 mg za minutu pro celý mozek, spotřeba kyslíku pak 50 ml za minutu. K nejcitlivějším buňkám na absenci kyslíku patří neurony hippokampu. (Beneš a kol., 2003)

Mozkový průtok je řízen třema hlavními mechanismy - látkovým, autoregulačním a centrálním. Látkové řízení zahrnuje stavy nedostatku kyslíku a zvýšenou koncentraci produktů metabolismu. Nedostatek kyslíku navodí obecně vasodilataci. Tím stoupne prokrvení a přívod kyslíku tkáním. Vzestup prokrvení navozují také zvýšené koncentrace metabolitů, čímž je podporováno jejich odvádění. V situacích po znovuoobnovení krevního průtoku v ischemizované oblasti, dochází následně k mohutnému prokrvení označovaném jako reaktivní hyperémie. (Silbernagl, Despopoulos, 1988)

Vasodilatace či vasokonstrikce jsou mechanismy, kterými si mozek uchovává neměnnost svého průtoku ve velkém rozsahu arteriálního tlaku, od 70 do 160 mm Hg. Takto je tomu také díky autoregulačnímu mechanismu, zajišťovaným pružnou funkcí hladké svaloviny cév. Při vzestupu tlaku dochází k vasokonstrikci, při jeho poklesu k vasodilataci. V obou případech zůstává průtok krve tedy konstantní. Změny v krevním průtoku mozkiem začínají při velkých výkyvech arteriálního tlaku, a to mimo zmíněné tlakové rozpětí.

Posledním mechanismem je centrální řízení, za běžných podmínek se výrazně neuplatňující. Jeho zásah se objevuje při patologických stavech jako např. hypertenzní krizi, kdy sympatikus proti zvýšenému tlaku navozuje vasokonstrikci a chrání tak kapiláry a hematoencefalickou bariéru před jejich poškozením. (Trojan a kol., 2003)

4. Speciální část

4.1. MOZKOVÉ PORANĚNÍ

4.1.1. Epidemiologie mozkového poranění

Mozková poranění patří po cerebrovaskulárních onemocněních k nejčastějším afekcím CNS. Jejich četnost se v průměru pohybuje okolo 150 případů na 100 tisíc obyvatel, nicméně jiné informace ukazující incidenci této afekce v USA z 90. roku, se pohybují mezi 180 až 220 případů na 100 tisíc obyvatel za rok.

Problém je mimo jiné závažný hlavně z toho důvodu, že oproti minulým rokům se incidence mozkového poranění zvyšuje. Tak zatímco v 86. roce bylo v České republice hospitalizováno okolo 23 tisíc pacientů s nitrolebečním poraněním, v roce 96. tento počet vzrostl na 38 tisíc. Z celkového množství mozkových poranění jednoznačně dominuje otřes mozku, představující více než 80 %. Zbytek ve více méně rovnoměrném zastoupení představují difúzní axonální poranění, subdurální hematomy a hematomy epidurální. (Smrčka a kol., 2001)

Více než v polovině případů jsou mozková traumata doprovázena poraněním jiného orgánového systému. Jedná se o poranění orgánů dutiny břišní, poranění hrudníku, traumata jsou sdružena také s poraněním končetin. V 5 % případů dochází dále k doprovodným frakturám páteře, zvláště pak v krční oblasti. (Juráň a kol.)

Z hlediska mortality se četnost pohybuje mezi 14 až 30 případy na 100 tisíc obyvatel za rok, přičemž mortalita v České republice je přibližně ve středu tohoto rozmezí. Celkový počet úmrtí tedy představuje okolo 1750 pacientů. Z údajů o hospitalizované části tohoto celkového diagnostikovaného množství kraniocerebrálního poranění vyplývá, že největší podíl na mortalitě má difúzní poranění mozku včetně kontuzí.

Zvyšující se incidence mozkových poranění je dána hlavně silniční dopravní nehodovostí. Tento nárůst je znatelný zejména v zemích s dosud rozvíjejícím se motorismem, ve vyspělých zemích díky zlepšování stavu komunikací, modernější výbavě vozidel včetně airbagů, konečně i zpřísněním pravidel silničního provozu má

incidence mozkových traumat v tomto směru stabilizující charakter.

Druhou nejčastější příčinou mozkových poranění jsou pády. Vedle lidí staršího věku, jsou postiženy nejvíce děti, pro které znamenají pády vůbec první nejčastější příčinu mozkového poranění. K dalším příčinám patří provozování rizikových sportů, pracovní úrazy, hlavně v těžkém průmyslu jako hornictví, stavebnictví, nebo porodní poranění novorozenců. V neposlední řadě četnost navyšují násilné mechanismy související s kriminalitou nebo válečnou situací, kde je zastoupení mozkového poranění vlivem násilí mnohem vyšší. (Smrčka a kol., 2001)

Dbalý (2006) k neposledním příčinám úrazu mozku řadí dále pády při epileptických či kardiálních záchvatech.

Ve studiích rozebírajících mozková poranění z hlediska určitého faktoru, se významně uplatňuje věk, pohlaví a dále faktory jako sociální postavení nebo stav intoxikace během poranění. Z hlediska věku se jednoznačně prokazuje vyšší výskyt mozkových traumat u lidí mladšího věku v rozmezí 15 až 24 let. Další rizikovou skupinou jsou lidé nad 60 let věku, kde je registrován opět vyšší nárůst traumat. Stoupající věk je také statisticky spojený s vyšší mortalitou. Z hlediska pohlaví jsou jednoznačně rizikovější muži, u kterých je incidence mozkového traumatu dvakrát až třikrát vyšší než u žen.

Nejinak je tomu i u dat mortality v souvislosti s pohlavím. K dalším faktorům může být přidán ne zcela prokázaný vliv sociálního postavení, kde je podle některých autorů větší zatížení u sociálně slabších jedinců. Vliv alkoholu, nebo jiných intoxikací, na výskyt mozkového poranění představuje podle některých pramenů až 56 % všech případů. Intoxikace jsou také komplikující okolností, která prodlužuje hospitalizaci. Alkohol samotný je rizikový z možnosti aspirace žaludečního obsahu a následně vzniklé pneumonie. (Smrčka a kol., 2001)

4.1.2. Skórovací systémy

Vodítkem pro stanovení závažnosti mozkového poškození, ať už v časovém úseku bezprostředně následujícím po poranění nebo v časovém odstupu několika měsíců, se ukázalo být užitečným hodnocení kvalitativního stavu vědomí. Pro jeho komplexní hodnocení se vytvořily systémy zohledňující jak stav mozkové kůry, tak podkorových

struktur a prodloužené míchy.

Jako nejnámější a nejpoužívanější se uplatňuje tzv. Glasgow Coma Scale. (viz příloha A. str. 78) Tento systém hodnocení navrhl Teasdale a Jennett v roce 1974, o dva roky později vznikla jeho současná podoba. Bere v úvahu klasifikaci otevírání očí v rozmezí čtyř bodů, slovní odpověď v rozmezí pěti bodů a motorickou odpověď klasifikuje šesti body. Součtem bodů je dáno skóre, které má ještě vyšší výpovědní hodnotu při opakovaném stanovení. Tento systém se ukázal jako nejvhodnější nejen pro klasifikaci vědomí, ale pro úzký vztah mezi GCS a výsledkem, také jako prognostický ukazatel. Na základě GCS se rozčlenila poranění hlavy na těžká s GCS 3 až 8, střední s GCS 9 až 12 a lehká s GCS 13 až 15. (Smrčka a kol., 2001)

Glasgowská klasifikace umožňuje, aby lékař nebo zdravotník „obodoval“ postiženého již na místě úrazu. Dynamika skóre ukazuje na závažnost poranění mozku a určuje diagnostický a terapeutický postup po přivezení do chirurgického zařízení. (Řehák, 2003)

Protože je slovní odpověď někdy nemožná pro nutnost rychlé intubace, nebo je znemožněno vyšetření schopnosti otevírání očí kvůli periorbitálnímu edému, zužuje se někdy stanovení na hodnocení pouze motorické odpovědi. Podobné klasifikační skóre v České republice vytvořil Beneš st. a posléze i Beneš ml. (viz příloha A. str. 78 a 79) Systém posledně jmenovaného autora zohledňuje více vegetativní funkce jako je stav zornic, reakce na bolest a dýchání.

Skórovací systémy se neuvžívají jen ve smyslu hodnocení aktuálního stavu poraněného, ale také pro hodnocení výsledku léčby. Zde se nejvíce uplatnil systém zavedený Jennettem a Bondem v roce 1975, tzv. Glasgow Outcome Scale. (viz příloha A. str. 79) Definuje stav pacienta v určitém časovém období podle jeho znovuzачlenění do běžného života. Kategorizuje dobrý výsledek jako návrat do zaměstnání, střední výsledek či postižení jako samostatnost v běžných činnostech, těžké postižení jako nemožnost samostatného života a závislost na péči druhého člověka a vegetativní stav, úroveň života více či méně při vědomí.

Další klasifikací, která hodnotí výsledky léčby pacientů s poraněním mozku je tzv. Disability Rating Scale. Nemá sice takový ohlas jako předchozí systém, nicméně popis stavu od schopnosti být zaměstnán, přes samostatnost při jednotlivých činnostech k závislosti na druhých, hodnotí v rozsahu třiceti bodů.

Ve stanovení vlastní prognózy se uplatňuje hodnocení řady prognostických faktorů jako je věk, typ poranění, přidružené poranění, reakce zornic, hypoxie, hypotenze,

hodnoty perfuzního tlaku, mozkového průtoku a nálezy počítačové tomografie. Na základě hodnocení řady těchto faktorů se vytvořilo několik logistických modelů, které určují výsledný GOS. K nejznámějším patří Narayanův model, Choiův model nebo Klauberův logistický model. (Smrčka a kol., 2001)

4.1.3. Krevní průtok poraněným mozkiem

Při poranění mozku dochází ke změnám jeho krevního průtoku, které se významně spolupodílejí na vzniku ischemie a následného sekundárního poškození mozkové tkáně. Tyto změny zahrnují mimo traumatem navozené krvácení, hematomy či vaskulární defekty, poškození hematoencefalické bariéry, ztížený krevní odtok a konečně i odtok mozkomíšního moku. Tyto změny se odrážejí ve dvou základních charakteristikách mozkového průtoku a to v nitrolebečním tlaku a v mozkovém perfuzním tlaku.

Nitrolebeční tlak je podle Monroovy-Kellieho hypotézy dán spoluexistencí mozkové tkáně, krve a mozkomíšního moku v uzavřené nepoddajné kostěnné schránce lebky. Pro zachování stálého nitrokomorového tlaku je nutností, aby změny objemu jednoho kompartmentu byly zákonitě sledovány změnou dalších dvou. Běžné zvýšení objemu přítokem jednotkového objemu krve do mozku, je tedy kompenzováno odtokem likvoru a žilní krve z mozku ven. Trauma mozkové tkáně nezřídka způsobuje obstrukci odtoku mozkomíšního moku, který tyto objemové změny pak nemůže kompenzovat. Obdobně je často hypofunkční odtok krve žilní cestou a snížená elasticita mozkové tkáně otokem. (Smrčka a kol., 2001)

Otok mozkové tkáně, který způsobuje snížení mozkové poddajnosti, vzniká dvojitým způsobem. Během vlastního poranění dochází vedle destrukce vlastní mozkové tkáně také k narušení hematoencefalické bariéry. Únik plazmy a osmoticky aktivních molekul do extracelulárního prostředí mozku navozuje tzv. vasogenní edém. Při cytotoxickém edému je narušena osmoregulace buněk s jejich následným otokem. Jedná se o odpověď na hypoxicko-ischemické podmínky v mozku. Kolapsem mikrocirkulace se totiž zhoršuje buněčný metabolismus, dochází k poruchám iontové rovnováhy na membráně a vstup iontů provázený vodou navodí buněčné zduření. (Němeček a kol., 2003)

I když se stále užívá dělení edému mozku podle patogeneze na typ vasogenní a cytotoxický, práce z posledních deseti let ukazují určitý posun v pohledu na striktnost

tohoto dělení. Ukazuje se, že žádný z uvedených typů edému se nevyskytuje samostatně, ale naopak jsou oba simultánně přítomny. (Kozler a kol., 2002)

Všechny tyto okolnosti, tedy změna určité mozkové elasticity, nemožnost krevního a likvorového odtoku z lebeční dutiny, představují prostředí, kde dochází k závažným výkyvům nitrolebního tlaku. Oproti normálním 7 až 15 mm Hg, tlak běžně vzrůstá nad 20 mm Hg a představuje tak zvýšený odpor přicházející krvi do mozku. Vztah mezi nárůstem tohoto tlaku a objemovým přírůstkem popisuje tlakově-objemová křivka a její strmost tlakově-objemový index. Z jejího průběhu je zřejmé, že záleží jak na počáteční hodnotě nitrolebního tlaku, tak na rychlosti objemových přírůstků. Její pozvolný nárůst korelující se zbytkovou kompenzací objemových změn je v okamžiku jejich vyčerpání následován exponenciálním vzrůstem tlaku. Při původně vyšším tlaku nastává tento bod dříve, stejně jako nepříznivý strmější vzrůst je podmíněn vyšší rychlostí objemových změn. (Smrčka a kol., 2001)

Vysoké hodnoty nitrolebního tlaku jsou mimo zhoršení krevního průtoku mozem vážné z toho důvodu, že působením na vlastní mozkovou tkáň může dojít k jejímu vyhrěznutí a uskrnutí vůči jejím obalům. Jednostraně působící zvýšený tlak podmiňuje tak posun mozkové hmoty vůči střední čáře v případě subfalcinní herniace nebo posun samotného falxu. Útlak temporálního laloku vůči tentoriu navozuje transtentoriální herniaci. Ta je vážná jak z útlaku okohybného nervu, tak pro uzávěr arteria cerebri posterior s následnou ischemizací jejího povodí. Tlakovým přesunem části mozečkové hmoty pod úroveň foramen magnum, dochází k útlaku prodloužené míchy s vážným ovlivněním dechového centra. Tento stav označujeme jako tonsilární herniaci. (Juráň a kol.)

Vedle nitrolebního tlaku je dalším parametrem zrcadlícím poměry mozkového průtoku poraněným mozem tzv. mozkový perfúzní tlak. Je definován jako rozdíl systémového arteriálního a venózního tlaku. Pro obtížnost běžného měření venózního tlaku a pro jeho blízkou shodu s tlakem nitrolebním, je často perfúzní tlak výsledkem rozdílu systémového arteriálního a nitrolebního tlaku. Hodnota mozkového perfúzního tlaku především určuje kvalitu mozkového krevního průtoku a nepřímo informuje o případné ischemii. Průtok je normální v širokém rozmezí hodnot perfúzního tlaku, od 40 do 160 mm Hg, což je umožněno autoregulačním mechanismem vykonávaným pružností změn hladké svaloviny mozkových cév. Při poklesu tlaku jistí dostatečný průtok vasodilatace, v opačném případě potenciálně navýšený průtok omezuje vasokonstrikce. Podstatné je, že tato autoregulace je v poraněném mozku velmi často

narušena. Z toho plyne neplatnost normálního rozmezí perfúzního tlaku pro mozkový průtok a znalosti z praxe potvrzují vhodnou hodnotu perfúzního tlaku na výši 70 mm Hg. Sledování hodnot perfúzního tlaku a hodnot tlaku nitrolebního je tedy zásadní pro vytvoření obrazu o možné ischemii a metabolismu poraněného mozku. (Smrčka a kol., 2001)

V poslední době se nicméně ukazuje, že ani tento monitoring není úplně dostačující. Velikost krevního průtoku je totiž ovlivňována úrovní metabolické aktivity, která zvláště v časně fázi mozkového poranění je zvýšená pro tendenci kompenzovat nedostatečné zásobení kyslíkem anaerobním metabolismem. Z tohoto důvodu se v praxi začínají uplatňovat metody měřící stav saturace tkáně kyslíkem jako je tkáňová oxymetrie nebo jugulární oxymetrie hodnotící úbytek kyslíku po jeho průchodu mozem. (Juráň a kol.)

4.2. PATOFYZIOLOGICKÝ OBRAZ PRIMÁRNÍHO POŠKOZENÍ

4.2.1. Aspekty patofyziologie

Poškození mozku vlivem traumatického zásahu je realizováno sledem dějů a změn v jeho nervové tkáni. Patofyziologie popisuje tyto děje jak z měřítka časového tak prostorového.

Prostorové dělení odráží specifikaci k určité mozkové struktuře či tkáni mozku jako celku. V rámci tohoto dělení rozeznáváme poranění lokální, představované zhmožděním mozku nebo vzniklým hematomem. Příkladem poranění difúzního, jako druhé možnosti, je otřes mozku nebo difúzní axonální poranění, které prostupují mozek více méně kompletně.

Z časového hlediska pak dvojici pólů představuje časná fáze mozkového poranění a pozdní fáze mozkového poranění. Zatímco pozdní fáze souvisí s rozvojem mozkového poškození v časovém průběhu probíhajících změn, časnou fázi představuje strukturální poškození mozkového parenchymu již v okamžiku úrazu. Je tedy určována typem poranění, jeho mechanikou, intenzitou a rozsahem. Problematika změn časné fáze se označuje také jako primární poškození mozku, sekundárním poškozením jako ekvivalentu pozdní fáze jsou pak patofyziologické procesy, které probíhají zvláště na podkladě mozkové ischemie rozvíjející se v důsledku změn časné fáze. (Smrčka a kol., 2001)

4.2.2. Mechanismus a typy mozkového poranění

Vedle vlastního poškození mozkové tkáně, je primární poranění v širším slova smyslu chápáno i s ohledem na poškození jejich obalů a kostěnné schránky včetně kůže.

Neméně důležitý je letmý rozbor lézí extracerebrálních struktur i pro vlastní pochopení mechaniky úrazu. Vedle klasického rozdělení mozkových poranění na lokální a difúzní je tedy vhodný širší pohled na celou záležitost jako na poranění kraniocerebrální.

Mechanismus mozkového poranění v podstatě předpokládá dva možné způsoby, kontaktní a bezkontaktní. Prvý z nich představuje působení dynamické síly na hlavu ve velmi krátkém čase, v řádech milisekund. Dochází buď ke srážce s letícím objektem nebo naopak k dopadu na nepoddajný materiál. Kontaktním mechanismem dochází k otevřeným i uzavřeným poraněním. (Juráš a kol.)

V případě lebky vznikají zlomeniny podle velikosti styčné plochy v okamžiku kontaktu, dále podle své lokalizace na kalvě a konečně také velikosti působící síly. Při působení síly na větší ploše vznikají častěji lineární fraktury zvané fissury. (viz příloha B. str. 80) V případě působení síly na meší ploše nebo síly obecně větší, vznikají častěji fraktury impresivní. Jedná se o dislokaci, nebo až posun úlomku kosti intrakraniálně. Tato imprese může být v rozsahu od zasažení tvrdé pleny, přes kontakt s vlastní tkání mozku až po její významný útlak.

Vedle lebeční klenby, to jsou dále zlomeniny lebeční báze, nebezpečné pro častou komunikaci s vnějším prostředím, pro zásah hlavových nervů a riziko poškození důležitých podkorových struktur. Vzniklá komunikační píštěl se může projevit likvoreou či vážným ventilovým pneumocefalem a hrozí dále infekcí mozku. Samotný zásah nervů a mozkových struktur se pak projevuje smyslovými poruchami a dysfunkcí hypofýzy. Fraktury báze mohou také znamenat vážné cévní léze jako utržení větve karotidy s následnou ischemií, karotidální píštěl a nebo aneurysma. (Feit)

Určitou modifikací kontaktního mechanismu, tzv. *par contre coup*, je způsob, kdy poranění mozku vzniká na protější straně než je strana kontaktu. Mechanismus je vysvětlován přenesením působící síly na základě přetlaku v místě nárazu a podtlaku na opačné straně. Příkladem poranění tímto mechanismem může být mozková kontuze. (Smrčka a kol., 2001)

Druhým mechanismem, kterým vzniká poranění mozku, je bezkontaktní, tzv. pulzní, neboli akcelerační působení. Je realizováno náhlým zrychlením a zpomalením, takže uvnitř mozku nebo mezi ním a kalvou vzniká poškozující napětí. Příkladem těchto poranění je prudký předozadní pohyb hlavy při srážce nebo náhlém zastavení vozidla. Akcelerační mechanismus je tím vážnější, čím déle působí. U krátkodobého se napětí projevuje nejvíce na povrchu mozku. U delšího působení se síly přenášejí hlouběji do mozkové tkáně a typickou lézí mozku je difúzní axonální poranění. (Juráš a kol.)

Specifické místo mezi typy mozkových poranění zaujímají poranění penetrující. Tato zranění zahrnují podle svého charakteru poranění bodná, sečná či střelná. V naprosté většině případů způsobují poranění otevřená. Jejich hlavní charakteristikou je přítomnost komunikace mezi zevním prostředím a lebeční dutinou, podobně jako tomu je u otevřených fraktur lebky vzniklých „prostým“ kontaktním mechanismem. Tato zranění dosahují nejtěžších stupňů poškození ať už pro samotnou mohutnou destrukci mozkové tkáně, tak pro mohutnost krvácení a dalších cévních komplikací a vysoké procento případů spojených se zavlečením infekce. (Smrčka a kol., 2001) (viz příloha B. str. 80)

Juráš a kol. v jiné práci klasifikaci ještě zpřesňuje. Vedle penetrujících poranění, kam řadí poranění střelná, rozlišují poranění perforující. Tuto skupinu vyhradzují poraněním bodným.

Bodná poranění jako první z jmenovaných vznikají pro menší působící sílu v predilekčních místech lebky. Jsou jimi orbita, šupina spánkové kosti, paranasální dutiny, obecně tedy místa oslabení lebečních kostí.

Podobný obraz mozkového poškození jako bodná zranění navozují poranění sečná. Vzhledem k tomu, že tato poranění vznikají působením větší síly, může být ovšem zasažena kterákoliv část lebky.

Výčet uzavírají poranění střelná, spojená obecně s vysokou mortalitou. Podle způsobu, kterým letící projektil zasahuje lebku, rozlišujeme postřely, zástřely a průstřely. Postřel lebku na své dráze pouze teče, při kontaktu dochází k poškození kůže, nebo vzniku impresivní zlomeniny. Při zástřelu, projektil na rozdíl od předešlého poranění, vstupuje do lebeční dutiny. Zde se jeho energie předává mozkové tkáni, jeho rychlost se tím zbrzdí a objekt je v lebeční dutině zastaven. Třetím případem je průstřel. Vzhledem k vyšší kinetické energii, projektil lebeční dutinu po jejím průchodu opět opouští. Poškození mozkové tkáně je dáno vlastním průchodem projektilu, jeho tvarem, hmotností a rychlostí pohybu. Dále se uplatňuje molekulární otřes a případně kavitace. Molekulární otřes je jev, kdy se tlaková vlna pronikajícího objektu přenáší vodivou mozkovou tkání dále. Kromě destrukce tkáně ve vzniklém střelném kanálu, jsou tedy poškozeny i struktury značně vzdálené vlastnímu zásahu. U střel s velmi vysokou kinetickou energií dochází navíc ke kavitaci. Je to vytvoření větší dutiny než klasického střelného kanálu na podkladě přetlakového rozpínání mozkové tkáně. Obecně je možnost vzniku kavitace spojována se střelami, jejichž rychlost přesahuje rychlost zvuku, tedy 320 metrů za sekundu. (Smrčka a kol., 2001)

Juráš a kol. rozlišuje dutinu po kavitaci na dočasnou kavitu a kavitu permanentní. Zatímco průměr permanentní kavity je asi 4 krát větší než průměr střely, u dočasné kavity vznikající na krátký okamžik po průchodu střely je tento průměr je až 30 krát větší.

Vedle mechanismů vzniku a typů kraniocerebrálních poranění, je poranění vlastního mozku již klasicky rozdělováno na poranění lokální a poranění difúzní. (Smrčka a kol., 2001)

4.2.3. Lokální poranění mozku

Lokální poranění mozku jsou charakteristická konkrétní lokalizací, ať už ložiska samotného, nebo násobného.

V případě mozkové kontuze, neboli zhmoždění mozku, nacházíme ložiska na predilekčních místech. Těmito místy jsou oblasti u tvrdé nitrolební přepážky, jako křídla spánkové kosti, kontakt dvou duplikatur tvrdé pleny v occipitální krajině. Jsou zjišťovány snímky počítačové tomografie, ve kterých se jeví jako nehomogenně hyperdenzní ložiska. Zhmožděná tkáň je prostoupena množstvím erytrocytů po krvácení, které následuje místní nekrózu tkáně. Vlivem krvácení vzniká tedy úrazový intracerebrální hematom, jehož velikost je určována umístěním kontuze a průsvitem poraněných cév. Obojí, jak kontuze tak zmíněný úrazový hematom jsou obdobné diagnózy, mezi kterými je plynulý přechod. To, jak je léze v definitivu označena, záleží obecně na množství přítomné krve a homogenitě léze. Kontuzi vždy doprovází otok v okolí ložiska. (Nevšímalová a kol., 2005) (viz příloha B. str. 80)

Vedle traumatického intracerebrálního hematomu se u malého procenta pacientů může objevit „opozděný“ hematom. Vzniká v řádu hodin až několika dní po vlastním traumatu, a to jak v místě kontuze, tak oblasti vzdálené. Možným vysvětlením pro jeho vznik je zvýšená permeabilita kapilár po narušené cévní autoregulaci, zvýšená cévní fragilita, nedostatek srážecích faktorů doprovázející případnou disseminovanou intravaskulární koagulopatii nebo ruptura posttraumatického aneurysmatu. (Smrčka a kol., 2001)

Roztržení mozku, dilaceratio cerebri, je těžké poškození mozkové tkáně, které doprovází těžký stupeň mozkové kontuze. Vyskytuje se však i jako samostatná jednotka.

Vzniká taktéž kontaktními a akceleračními mechanismy, zvláště však těžkými penetrujícími způsoby. Toto poranění je obdobně spojeno s hyperdenzním ložiskem zhmožděné tkáně, hematomy, edémem a komplikující mozkovou infekcí. Oproti klasické kontuzi je přítomné bezvědomí dlouhodobého charakteru. (Nevšímalová a kol., 2005)

Přestože různé typy traumatických hematomů přímo nedestruují mozkovou tkáň, řadí je většina autorů pro bezprostřední souvislost s primárním poraněním mezi lokální poranění časné fáze. Patří mezi ně zmíněný akutní intracerebrální hematoma, nerozlučně nosologicky spjat s mozkovou kontuzí či lacerací a hematoma opožděný. Prostory mezi mozkovou tkání a jeho obaly vyplňují pak případně traumatické hematomy extracerebrální, pro svou lokalizaci nazývané epidurální a subdurální.

Epidurální hematoma vzniká nejčastěji krvácením z arteria meningeae media, které je traumaticky spojeno se zlomeninou šupiny spánkové kosti. Vénózní příčinou může být ruptura žilního splavu v týlní krajině. Cévní původ hematoma také určuje rychlost jeho vytvoření a tedy i závažnost. Hematoma obecně vzniká ve virtuálním epidurálním prostoru, který se vytváří až tlakem proudící krve mezi tvrdou plenu a kost. Zobrazovací technika počítačové tomografie prokazuje hematoma jako hyperdenzní ložisko uložené při kalvě typického čočkovitého tvaru. (viz příloha B. str. 80)

Druhý možný extracerebrální hematoma představuje nahromadění krve v prostoru mezi arachnoideou a dura mater, tedy subdurální hematoma. Vzniká krvácením žil přemostujících subdurální prostor mezi mozkovou tkání a durálním sinem. Toto krvácení vzniká jako následek kontuze, ale jeho chronická forma vyskytující se u starších lidí může být vyvolána jen drobným úderem do hlavy. Tento vznik se vysvětluje určitou atrofií mozkové tkáně, která ji umožňuje větší rozsah pohybu v lebeční dutině a tím snazší poškození přemostujících žil při úraze. Hematoma se vyskytuje buď jako tenký plášť okolo mozku nebo silnější hyperdenzní ložisko typického poloměsíčitého tvaru. Chronický průběh je často charakteristický přítomností vytvořeného pouzdra. (Smrčka a kol., 2001) (viz příloha B. str. 81)

Ke krvácivým lézím časné fáze řadíme dále subarachnoidální krvácení do stejnojmenného prostoru. Většinou vzniká následkem prasknutí mozkového aneurysmatu, ale objevuje se i po úraze. (Dbalý, 2006)

Vedle krevních deposit, která mohou vyplňovat příslušné prostory mozkových plen, známe případy související s kolekcí likvoru. Poraněním likvorových cest a vylitím moku do subdurálního prostoru tak vzniká hydrom. Od benigního charakteru může

přecházet k expanzivnímu útlaku a nutnosti operačního řešení. (Smrčka a kol., 2001)

4.2.4. Difúzní poranění mozku

V případě, že zobrazovací techniky neprokáží morfoloický nález na tkání mozku, která by blíže specifikovala typ mozkového poranění, hovoříme o poraněních difúzních.

Typická situace bez jasných ložiskových změn se vyskytuje u otřesu mozku, commotio cerebri. Jedná se o uzavřené mozkové poranění charakteristické různě dlouhou ztrátou vědomí, následnou nauseou, zvracením a amnézií. Ztráta vědomí bývá určitým vodítkem pro odstupňování závažnosti komoce. V rámci sekund bezvědomí hovoříme o lehké komoci, v rámci minut o střední a nad zhruba jednu hodinu o těžším poranění. Následující anamnéza může mít jak retrogradní charakter, tak anterogradní. Komoce je v poslední době vnímána jako nejníže stupeň difúzního axonálního poranění. (Juráň a kol.)

Grafický nález je rovněž negativní u mnohočetného poranění axonů nazývaném difúzní axonální poranění. Vzniká na podkladě akceleračních mechanismů a vede k natažení a poškození axonů s jejich následnou degenerací. Může být samostatnou jednotkou nebo doprovázet jiná poranění mozku. Typické je bezvědomí, dlouhé a často hluboké. Na mikroskopické úrovni se nachází drobná kulovitá ložiska odpovídající retrahovaným axonům, navýšená hustota mikroglíí a degenerovaná vlákna. (Smrčka a kol., 2001)

Histologicky se dále prokazuje zduření axonů, které vzniká v průběhu několika hodin po úrazu a může přetrvávat i několik let. Později následuje atrofie mozku s dilatací mozkových dutin. (Feit)

Při těžším postižení bývají přítomny i ložiskové hemoragie. Příkladem často poškozených vláken jsou dráhy corpus callosum a dále závažné rozpojení komunikace mozkové kůry s mozkovým kmenem. (Smrčka a kol., 2001)

Němeček a kol. (2003) popisuje v souvislosti s difúzním axonálním poraněním tzv. adaptivní plasticitu. Kolaterální výhonky odstupují ze zachovalých nervových vláken a vytvářejí nové synaptické kontakty. Během několika měsíců tak může dojít k obnově původního stavu, takže zranění zanechá jen malé anebo žádné následky. U těžkých zranění však k novotvorbě synapsí nedojde a výsledkem jsou trvalé následky fyzického

i psychického charakteru.

4.2.5. Vzácné traumatické léze

Poranění mozku doprovázejí nejen cévní defekty s následnými hematomy, ale i vzácné cévní léze jako je píštěl nebo aneurysma. Píštěl představuje komunikaci arteriálního karotického řečiště s žilním splavem, ať už přímo z hlavního kmene tepny nebo nepřímo z jejich větévek. Obdobně jako hematomy působí svým tlakem na mozkovou tkáň ischemizačně, je výsledkem tohoto patologického arterio-venózního zkratu nedostatečné krevní zásobením mozku. Pro ubírání krve cílovým tkáním je efekt píštěle nazývaný jako okrádací, „steal“ syndrom.

Na druhou stranu dochází vlivem navýšeného toku krve do žilního řečiště k jeho rozšíření s odpovídajícím ovlivěním hlavně oka a struktur podél žilního splavu. Typickými projevy jsou na pohmat vnímatelná pulsace očního bulbu, mohutné překrvení spojivky a šelest proudící krve. Oční bulbus je kvůli žilní kongesci orbity vytlačován zevně jako exoftalmus, zrak je poškozován ischemií a útlakem optického nervu. Pro překrvenou spojivku není možné dovřít okraje víček. V důsledku těchto změn dochází k postupné ztrátě zraku, steal syndrom navozuje změny vědomí v podobě zmatenosti. (Smrčka a kol., 2001)

Další cévní lézí související s mozkovým poraněním je traumatické aneurysma. Jedná se o výduť stěny mozkové tepny, která je v daném místě oslabena a tím hypofunkční. V případě pravého neboli disekujícího aneurysmata je poškozena tunica interna a tunica media a zachována je pouze adventicie. U nepravých aneurysmat jsou poškozeny všechny tři vrstvy a místo porušení uzavírá trombus. Konečně smíšené aneurysma vzniká na podkladě pravého, které praskne a následně se uzavře trombem. Traumatické aneurysma má tendenci v rozsahu 2. - 6. týdne po úrazu praskat. Je jednou z možných příčin vzniku opožděného intracerebrálního hematomu. (Feit)

K ne zcela ojedinělým poruchám doprovázející poranění mozku patří poranění hlavových nervů. Hlavové nervy jsou obecně ve svém centrálním průběhu zranitelnější. Nemají ochranné vrstvy nervu jako perineurium a epineurium ani nejsou na svém průběhu zprohýbány, což jim ubírá možnost určitého protažení. K jejich bezpečnosti před traumatickým poškozením konečně nepřispívá ani fixace ke tkáni mozkovými

cévami. Jejich projevující se dysfunkce nemusí být dána pouze zasažením nervů v jejich průběhu, ale také poškozením jejich jader. Zásah jader je však navíc spojen s kmenovým poškozením, který má svůj další vegetativní obraz.

Poškození nervu podmiňuje jeho dysfunkcí, buď hypofunkci či úplnou funkční ztrátu. V incidenci nervového poškození dominuje nerv okohybný, lící, trojklanný a dále pak nerv zrakový a nerv přídatný. Některé statistiky naopak udávají mezi nejčastějšími poruchami defekty nervu čichového a s ním spojenou anosmii, nervu sluchového a rovnovážného s hypakuzií, závratí a nystagmem. K vzácnějším lézím však už patří postižení nervu bloudivého, přídatného nebo nervu podjazykového. (Smrčka a kol., 2001)

4.3. PATOFYZIOLOGICKÝ OBRAZ SEKUNDÁRNÍHO POŠKOZENÍ

4.3.1. Podklad sekundárního poškození

Mozkové poranění je zřídka kdy dáno pouze primárním insultem, v naprosté většině případů, zvláště pak u těžkých poranění, se mozkové poškození v čase dále vyvíjí. Sled dějů tohoto sekundárního poškození komplikuje vlastní primární poranění, ale pro svůj specifický charakter je vážnou hrozbou i pro tkáň primárním insultem nedotčenou. (Němeček a kol., 2003)

Sekundární poškození je komplexního charakteru. Klíčový podklad všech dějů představuje vlastní mechanické poškození mozkové tkáně vlivem poranění a dále, z více možných příčin rozvíjející se ischemie. Vlivem poškození mozkových buněk při úraze se do okolní tkáně uvolní nadbytečné množství excitačních aminokyselin. Tyto látky, běžně fyziologicky fungující jako neurotransmitery, po uvolnění z poškozených buněk excesivně stimulují svoje receptory na dalších nervových buňkách. Výsledkem je narušení rovnováhy jednomocných iontů a následný otok buňky.

Druhým účinkem excitačních aminokyselin je narušení rovnováhy nitrobuněčného vápníku, který startuje řadu dalších mechanismů poškozujících vlastní buňku. Patří k nim vápníkem aktivovaná lipolýza způsobující excesivní tvorbu volných radikálů, ovlivnění genové transkripce ve směru apoptózy, konečně i proteolytická desintegrace buněčného cytoskeletu. (Smrčka a kol., 2001)

Další zmíněnou příčinou sekundárních změn mozkové tkáně v pozdní fázi mozkového poranění je ischemie. Nedostatečné krevní zásobení, nedostatek živin a kyslíku, to jsou základní projevy ischemie, která vzniká v poraněném mozku. Ischemie vzniká na podkladě narušené cirkulace v poraněném mozku, také se však vyvíjí kvůli rozvíjející se nitrolebeční hypertenzi. Dále se uplatňují i systémové vlivy jako je systémová hypoxie vznikající při aspiraci žaludečního obsahu. Možností je také hypotenze, která vzniká na základě šokového stavu po krvácení. Je závažná i z toho

důvodu, že již tak traumatem narušený mozkový krevní průtok je dále ztěžován menší hnací silou. Cévní dysregulaci mozku komplikují také výkyvy kapnie, které ovlivňují průsvit mozkových cév. Hyperkapnie navozuje vasodilataci, čímž průtok podporuje, ale zhoršuje vznikající mozkový edém. Naopak hypokapnie působí vasokonstrikčně a mozkový krevní průtok tak omezuje.

Vedle změn dodávky krve a kyslíku jsou systémovou komplikací také výkyvy glykemie. Hypoglykemie jako snížená hladina cukru představuje limitující faktor metabolismu mitochondrií mozkových buněk a tím novotvorby energie. Mimo snížení energie dostupné pro jiné buněčné využití, je závažná vznikající dysfunkce membránových transportérů. Ty pro nedostatek energie nekompensují iontovou dysbalanci vyvolanou excitačními aminy a vznikající edém buněk je toho nutným následkem. Otok buněk je však zaviněn i opačným glykemickým excesem, hyperglykemií. Hyperglykemie totiž jako nadbytek osmoticky aktivních částic také navozuje nežádoucí přesuny vody. (Juráš a kol.)

Příčiny mozkové ischemie v prostředí lebeční dutiny jsou děleny na lokální a globální. Mozková tkáň je buď utlačována a s ní jsou komprimovány přívodné tepny, nebo jsou uskřínuty samotné tepny či nějak ovlivněny na svém průběhu. V lokálních příčinách tkáňové ischemizace hraje roli krevní hematoma. Stlačení naopak v průběhu tepny se děje při mozkovém vyhrěznutí. Příkladem může být komprimace arteria cerebri posterior při transtentoriální herniaci. Ischemie z tepenných příčin vzniká dále kvůli karotidální píštěli, kdy se krev pro komunikaci s žilním řečištěm nedostává do cílové tkáně. (Smrčka a kol., 2001)

V rámci globálních příčin je útlakovým mechanismem mozkový edém a obecně zvýšený nitrolebeční tlak. Z tepenných příčin globálního charakteru jsou to spíše hemodynamické okolnosti sníženého perfuzního tlaku či snížená tenze kyslíku v krvi. Závažné je to, že se tyto mechanismy často vzájemně kombinují a ve svém působení potencují. (Juráš a kol.)

4.3.2. Laktátová acidóza

Glukóza jako výhradní substrát nervových buněk je v mitochondriích normálně degradována na pyruvát. Jen malá část glukózy, 8 až 10 % z celku, je metabolizována anaerobně pouze na laktát. Tento poměr se při ischemii posunuje ve prospěch laktátu, což je vedle vlastního nedostatku dodávané glukózy další ztrátou možného výtěžku energie. Výsledkem je pokles tvorby ATP, na jehož dodávce, celá řada závislých mechanismů, strádá. (Fölsch a kol., 2003).

Během mozkového poranění se vyvíjí tato acidóza již v časně fázi. Je to vysvětlováno porušením iontové rovnováhy na membráně působením uvolněných excitačních aminokyselin. Buněčnou kompenzací je aktivace na energii závislých membránových pump, což vede k masivní glykolýze, i anaerobní cestou, a k tvorbě laktátu. (Smrčka a kol., 2001)

Clausen a kol. (2005) z výsledků své studie potvrzuje, že během prvního dne po traumatu, bylo pH mozkové tkáně pacientů znatelně nižší ve srovnání s pozdějšími hodnotami. Navíc byla během prvního dne nalezena znatelně vyšší koncentrace laktátu. Tyto nárůsty laktátu byly více vyjádřeny typicky u pacientů se špatnými výsledky.

Vysokou koncentraci laktátu během 18 hodin po zranění potvrzuje také DeSalles a kol. (1986). Jeho pokles k normálu během 48 hodin je spolehlivý znak klinického zlepšení. Hladina laktátu v mozkomíšním moku, která je trvale zvýšená nebo se v čase zvyšuje indikuje zhoršení pacientova stavu. (DeSalles a kol., 1986, Rabow a kol., 1986)

Během pozdní fáze mozkového poranění je acidóza podmíněna ischemickým nedostatkem jak glukózy, tak kyslíku umožňující aerobní fosforylaci. V pozdní fázi navíc acidózu prohlubuje tvorba vodíkových protonů z jiného zdroje. Tímto zdrojem je lipolýza nastartovaná dysbalancí nitrobuněčného vápníku, který je navýšen mimo jiné působením excitačních aminokyselin. (Smrčka a kol., 2001)

Zatímco normální pH mozkové tkáně se pohybuje okolo 7,01, klesají tyto hodnoty při těžké ischemii během deseti minut k 6,65 a do čtyř hodin na hodnoty 6,10. (Beneš a kol., 2003)

Vzniklá acidóza představuje prostředí ohrožující další existenci mozkové buňky. Změny koncentrace vodíkových protonů ovlivňují membránový transport protonů na mitochondriální membráně a zasahují tak do procesu buněčného dýchání. Protony také

působí na membráně buňky, kde ovlivňují iontovou rovnováhu. Dochází zde k výměně vodíkového protonu za sodný iont, který zase znevýhodňuje buňku osmoticky a podporuje buněčný edém. Acidóza podporuje dále aktivaci volných radikálů a lipidovou peroxidaci. Zvýšené množství laktátu snižuje hotovost pufrčního hydrogenuhličitanu, ten ve formě oxidu uhličitého navozuje hyperkapnii a vasodilataci mozkových cév, do určité míry podporující již tak otokem zvýšený nitrolební tlak. Intracelulární acidóza také zhoršuje možnost tvorby NADH v mitochondriích. Podmiňuje také další navýšení nitrobuňčné koncentrace vápníku, který je protony vytěsňován z vazeb na proteinech. Acidóza dále tlumí enzymy, tlumí buněčné dělení a navozuje smrt buňky. (Smrčka a kol., 2001)

Do souvislosti s laktátovou acidózou a hypoxií je dáván vzácný stav, tzv. zpožděná demyelinizace. U predisponovaných jedinců se s časovým odstupem prokazují difúzní změny v bílé hmotě a nezánětlivý demyelinizační proces. U vnímavých osob je současně prokazován imunodeficientní fenotyp leukocytů. (Gottfried a kol., 1997)

V možnostech terapeutického ovlivnění acidózy se zkoumá hyperventilace a hypotermie. Spíše však hypotermie má tendenci zlepšit mozkovou acidózu a ischémií. (Shiogai a kol., 1999)

4.3.3. Excitotoxicita

Během mechanického poškození mozkové tkáně dochází k uvolnění excitačních aminokyselin. Jejich zvýšená koncentrace způsobuje změny na nervových buňkách, které vážně komplikují poúrazovou situaci. (Smrčka a kol., 2001)

Excitační aminokyseliny, ke kterým řadíme především glutamát a aspartát, fungují fyziologicky jako neurotransmitery. Jejich účinek se realizuje prostřednictvím svých receptorů, označovaných podle agonistických ligandů. Patří k nim AMPA receptor (α -amino-3-hydroxyl-5-metyl-4-isoxazol-propionová kyselina), NMDA receptor (N-metyl-D-aspartát), kainátový receptor, L-AP4 receptor (L-2-amino-4-fosfonobutyryát) a ACPD receptor (kyselina 1-amino-cyklopentan-1,3-dikarboxylová). Prvé tři receptory fungují ionotropně, ovlivňují přestup kationtů sodíku, draslíku a vápníku. Konkrétně AMPA představuje přestup pro jednomocné ionty, NMDA pro vápenné ionty. L-AP4 a ACPD fungují metabotropně, které prostřednictvím aktivace fosfolipázy C generují

inositoltrifosfát a diacylglycerol. Obě látky zvyšují koncentraci nitrobuněčného vápníku, inositoltrifosfát cestou uvolnění vlastních zásob, diacylglycerol aktivací proteinkinázy C. Jsou tedy metabotropní receptory spolu s ionotropním NMDA funkčně spjaty s nárůstem vápníku v buňce. (Lincová, Farghali a kol., 2002).

Excitotoxicita, jako patologické působení glutamátu a aspartátu nad rámec fyziologické normy, byl jako pojem zaveden Olneyem v roce 1969. Představuje hyperstimulaci neuronů těmito excitačními aminokyselinami, která vede až k jejich smrti. (Smrčka a kol., 2001)

V klinických studiích byly pozorovány zvýšené hladiny glutamátu jak v mozkomíšním moku, tak v extracelulárním prostoru. Průměrná hladina glutamátu (3,20-3,62 mmol/l) byla výrazně vyšší ve srovnání s hladinou v kontrolní skupině (0,49-1,13 mmol/l). Srovnání vzorků jak z ECT tak CSF ukázalo, že hladiny glutamátu jsou maximální v prvním a druhém dni po úraze, postupně pak klesají třetí a čtvrtý den. Přesto hladina glutamátu zůstává i čtvrtý den stále zvýšená nad hladinu normálu. (Yamamoto a kol., 1999)

Studie dále ukazují, že koncentrace excitačních aminokyselin zůstává zvýšená nejméně jeden týden po zranění. Excitotoxicita a následný výsledek jsou horší u pacientů s vážnějším traumatem. (Zhang H. a kol., 2001, Zhang X. a kol., 1998)

Míra sekundárního poškození vlivem excitotoxicity je dávaná do souvislosti také s transportérem excitačních aminokyselin EAAT2. Rozsah jeho exprese tak může být jedním z prvků podmiňujících excitotoxické působení. (Ikematsu a kol., 2002)

Gopinath a kol. (2000) porovnávají koncentrace glutamátu a aspartátu pacientů s různým GOS. Shledávají vztah mezi jejich koncentrací a typem poranění. Nejvyšší hodnoty byly u pacientů se střelným zraněním, nejnižší pak u pacientů s poraněním difúzním.

Na druhou stranu Brown a kol. (1998) říká, že mezi uvolněním glutamátu a klinickým stavem lidí nebyl žádný vztah prokázán. Glutamátová hladina není podle něj spojena s vážností zranění, se zhoršením fyziologických funkcí či klinickými výsledky. Nevyklučuje však časný efekt glutamátu, nebo efekt působení glutamátu v závislosti na čase.

Smrčka a kol. (2001) popisuje působení glutamátu jako drážděním buněk prostřednictvím jejich ionotropních AMPA receptorů, kdy dochází k masivnímu influxu sodíku a vody a výstupu draslíku z buněk ven. Následkem je zduření buněk, spolupodílející se na celkovém cytotoxickém edému buněk po úraze. Zvětšování buněk

a otok mozku v souvislosti s glutamátem popisuje i Stover a kol. (1999). Drážděním NMDA receptoru dochází k influxu vápníku do buňky, tedy ději, který je navíc doplňován mechanismy metabotropních receptorů. Patologický nárůst koncentrace intracelulárního kalcia je kromě působení excitačních aminokyselin, navyšován také zvýšenou permeabilitou membrány neuronů. Vlivem mechanického poškození mozku, je často zasažen endotel mozkových cév. Hematoencefalická bariéra je tak dysfunkční a mimo tvorby mozkového edému v extracelulárním prostoru je tato dysfunkce konečně třetí příčinou poruchy homeostázy vápníku.

Vzestup nitrobuněčného vápníku je tedy klíčovým prvkem, který podmiňuje sekundární poškození mozkových buněk. Za fyziologických podmínek je jeho navýšení kompenzováno na energii závislou membránovou pumpou, nebo vazbou na intracelulární proteiny. Vzhledem však k velmi brzy ze rozvíjející se acidóze, je vápník z vazby na proteiny vytěšňován protony vodíku. Později taky nedostatek glukózy a kyslíku vlivem ischemie, způsobuje nedostatečnou funkci membránové pumpy a hromadění nitrobuněčného vápníku. Dochází k jeho vazbě na mitochondriální membránu, k poruše oxidativní fosforylace a snížené tvorbě energie ve formě ATP.

Závažná je aktivace buněčných enzymů vápníkem. Lipolýza jako prvá z nich produkuje už tak navýšenou koncentraci vodíkových protonů, nabízí zvýšené množství mastných kyselin pro tvorbu prostanooidů, volných radikálů a s nimi související lipidovou peroxidací. Konečně odbouráváním lipidů membrány se dále zvyšuje již tak narušená její permeabilita. Z aktivací enzymových systémů dominuje proteolýza s desintegrací mikrotubulů a cytoskeletu buňky vůbec. Vápenné ionty dále podmiňují výstup draselných iontů z buňky ven. Protože je sodno-draselná ATPáza utlumena, vede únik draslíku postupně k depolarizaci. Depolarizací se skrz napětově řízené kanály dostává do buněk další vápník a zvyšuje se i vstup sodíku, který zvyšuje otok buněk. (Smrčka a kol., 2001)

Ukazuje se, že na hladinu excitačních aminokyselin po prodělaném mozkovém traumatu mohou mít vliv i pohlavní hormony. Analýzy mozkového poranění po opakovaném měření ukázaly významný nárůst hladiny cerebrospinálního glutamátu u mužů ve srovnání s ženami, významný vztah mezi hladinou glutamátu, pohlavím a časem po zranění. Ženské pohlavní hormony mohou mít ochranný vliv tím, že zmírňují mnohočetný mechanismus pozdní fáze zahrnující ischemii a excitotoxicitu. (Wagner a kol., 2005)

Léčebné postupy, které eliminují nebo omezují excitotoxické působení, jsou

rozdílné. Jednou ze zkoumaných možností se jeví omezení příjmu glutamátu gliovými buňkami a tím jeho metabolismu na glutamin. Na přeměnu glutamátu v mozku ukazuje rozdíl jeho koncentrací v arteriální a žilní jugulární krvi. Byla prokázána zdatně nižší hladina glutamátu v jugulární krvi než v krvi arteriální. (Suzuki a kol., 2002) V podmínkách in vitro se ukázalo, že barbituráty snižují příjem glutamátu buňkami a jeho další metabolismus, možná omezením metabolické dráhy mezi neurony a astrocyty. Nicméně v klinických podmínkách ani dlouhotrvající podávání thiopentalu či benzodiazepinového midazolamu nezabránilo enzymatické aktivitě zodpovědné za detoxikaci a metabolismus glutamátu. (Stover a kol., 1999)

Goodman a kol. (1996) však tuto skutečnost potvrzuje. Při podání thiopentalu sedmi pacientům, pro zvládnutí zvýšeného intrakraniálního tlaku, došlo zároveň ke zmenšení hladiny glutamátu o 59 %, aspartátu o 66 % a také laktátu (o 37 %) v extracelulárním prostoru.

Další realizovatelnou možností omezení metabolismu poraněného mozku je dočasné vystavení pacienta léčebně navozené hypotermii. Wagner a kol. (2005) říká, že hypotermie mírní nárůst hladiny glutamátu.

Novinkou posledních let je možnost využití antagonistů excitačních aminokyselin. Traxoprodil je nový a silný antagonist glutamátových receptorů. Je vysoce selektivní pro podjednotku NR2B receptoru NMDA. Yurkewicz a kol. (2005) prokázal, že při léčbě traxoprodilem byla mortalita o 7% menší než při léčbě placebem. Traxoprodil, podávaný infúzně po dobu 72 hodin nemá psychotropní efekt a je velmi dobře snášen pacienty, kteří utrpěli jemnou nebo mírnou TBI nebo mozkovou infarktizaci. (Merchant a kol., 1999, Bullock a kol., 1999)

4.3.4. Oxidační stres

V pozdní fázi mozkového poškození se projevuje patologicky mechanismus, který za fyziologických okolností splňuje řadu normálně užitečných funkcí. Je to působení volných radikálů, částic, které obsahují nepárový elektron. K nejdůležitějším zástupcům patří superoxid, hydroxylový radikál a radikál oxidu dusnatého. (Smrčka a kol., 2001)

Superoxid vzniká v dýchacím řetězci mitochondrií, ve fagocytech během respiračního vzplanutí, funkcí enzymů jako xantinoxidázy nebo cyklooxygenázy, nebo

také redukcí železa hemoglobinu vážící molekulu kyslíku. Samotný superoxid není příliš reaktivní, nicméně jeho slučováním v kyselém prostředí vzniká peroxid vodíku. Ten se pak v přítomnosti volného kovu rozkládá podle Fentonovy reakce na hydroxylový aniont a radikál, který je ovšem extrémně reaktivní. Superoxid může také poskytovat hydroxylový radikál slučováním s oxidem dusnatým přes peroxyinitrit. Z toho důvodu je běžně eliminován jeho slučovací reakcí superoxidodismutázou za tvorby peroxidu vodíku. Ten pak pro ochranu před možnou Fentonovou reakcí je eliminován glutathionperoxidázou nebo katalázou.

Vedle těchto dvou radikálů, superoxidu a hydroxylového radikálu, vzniká dále v těle oxid dusnatý. Je to plynný radikál vznikající podle lokalizace své syntázy v neuronech, fagocytech a endoteliích. Pro možnou reakci se superoxidem za vzniku posléze hydroxylového radikálu je jeho existence kontrolována reakcí s hemovým železem. Mimo extrémně reaktivní hydroxylový radikál, který je pro organismus nežádoucí, uplatňují se zbylé dva radikály fyziologicky na mnoha místech organismu.

Jejich tvorbou je realizována konečná hydroxylace steroidů, hydroxylací je jedna z možností metabolismu xenobiotik. Radikály se uplatňují v imunitním systému, jak ve fagocytujících buňkách, tak v mediaci zánětlivé reakce. Běžnou výzbrojí fagocytů jsou enzymy jako NADPH oxidáza produkující superoxid a fagocytární NO syntáza. Superoxid se zde uplatňuje jako likvidátor mikrobů, oxid dusnatý inhibuje adhezi a agregaci trombocytů a leukocytů. Oxid dusnatý z endotelií se dále uplatňuje jako myorelaxans cévní stěny.

Jejich fyziologická funkce a normální hladina je kontrolována antioxidačními systémy organismu. Patří k nim zmíněná superoxidodismutáza eliminující navýšený superoxid cestou tvorby peroxidu vodíku. Podle své lokalizace rozlišujeme cytosolovou, mitochondriální a extracelulární varietu. Peroxid samotný je dále odstraňován pro riziko Fentonovy reakce enzymy glutathionperoxidázou a katalázou. Glutathionperoxidáza redukuje peroxid za současné oxidace glutathionu, kataláza pak redukuje peroxid na vodu a molekulární kyslík.

Redukce reaktivních forem jak kyslíku, tak dusíku je dále jištěna transportními proteiny kovů. Přechodné kovy jako je železo a měď totiž snadno umožňují výměny elektronu. Ve své vazbě na svůj transportní protein jsou v oxidované formě a tedy přítomné radikály redukují. Nežádoucí situací je volná redukovaná forma kovu, která naopak radikály podmiňuje. Při krvácení a rozkladu krve je to tedy železo uvolněné z hemoglobinu, které představuje také startér excesivní tvorby volných radikálů. Dalšími

zhášeči, či zametači volných radikálů, jsou mimo tyto transportní proteiny kovů, nízkomolekulární antioxidanty. Klasický představitel ve vodné fázi organismu je kyselina askorbová, ve fázi lipofilní pak tokoferol. (Kalousová a kol., 2006)

Polidori a kol. (2001) poukazuje na nižší hladinu vitamínu C u pacientů s poraněním hlavy oproti zdravým jedincům. Hladiny vitamínu C byly také znatelně nepřímo vztaženy k vážnosti poranění podle GCS a byly také nepřímo vztaženy k velikosti průměru léze.

K nejsilnějším endogenním zametačům volných radikálů patří dále melatonin. Po jeho intraperitoneální injekci traumatizovaným krysám ve velmi časně posttraumatické periodě způsobil významný pokles hladiny malonyldialdehydu, markeru oxidačního poškození. Nicméně, když byl injikován víc než po dvou hodinách, hladinu malonyldialdehydu zvýšil. (Círak a kol., 1999)

Kerman a kol. (2005) potvrzuje, že melatonin chrání proti oxidačním změnám v mozkové tkáni. U králíků posiluje antioxidantní enzymy a částečně snižuje lipidovou peroxidaci.

Dohi a kol. (2005) zkoumal z pohledu zametačů volných radikálů bilirubin. Výsledky analýz ukázaly, že bilirubin má přímou zametací aktivitu na hydroxylový radikál a radikál 1,1-difenyl-2-pikrylhydrylu (DPPH). Bilirubin tak představuje jeden z biologických obranných mechanismů u pacientů po mozkovém traumatu.

Při zkoumání pegorgoteinu jako zametače volných radikálů však nedošlo ke kladnému potvrzení. V klinické studii se 463 pacienty po vážném poranění hlavy nebyly pozorovány statisticky významné rozdíly v neurologických výsledcích či mortalitě mezi pacienty léčených pegorgeteinem či placebem. (Young a kol., 1996)

Antioxidačně působí řada dalších látek včetně ubichinonu, karotenoidů, glutathionu, kyseliny lipoové, kyseliny močové a flavonoidů. (Kalousová a kol., 2006)

Za patologických stavů jako je poranění mozku, je tvorba radikálů nadprodukční a vymyká se běžným antioxidantním kontrolním systémům. Tato nadprodukce je realizována několika mechanismy. Již samotné krvácení a uvolnění volného železa jako kovu, umožňuje tvorbu hydroxylového radikálu. Tímto mechanismem jsou radikály tvořeny také po uvolňování kovů z jiných proteinů, což se děje při ischemii. Ischemie sama podmiňuje nedostatek kyslíku, dochází tím k relativnímu nadbytku redukovatelných ekvivalentů v mitochondriích a výsledné radikálové nadprodukci. (Fölsch a kol., 2003)

Polidori a kol. (1998) zkoumal plazmatickou hladinu lipidových hydroperoxidů

(konkrétně cholesteryl ester hydroperoxidu, CEOOH) a hladinu kyseliny askorbové u pacientů s mozkovou ischemií. Ukázalo se, že hladina CEOOH souvisí s vážností stavu a že měření CEOOH v plazmě může být užitečné jak prognosticky, tak při monitorování terapeutických zásahů.

Konečně i zvýšená koncentrace nitrobuněčného vápníku ovlivňuje oxidační stres aktivací enzymových systémů lipolýzy a proteolýzy. Odbourávání kyseliny arachidonové jako výsledku lipolýzy, vede mimo tvorby prostaglandinů a leukotrienů k volným radikálům. V rámci proteolýzy se uplatňuje aktivace xantinoxidázy, která poskytuje radikály katalýzou oxidace hypoxantinu na xantin a kyselinu močovou. (Smrčka a kol., 2001).

Vápníkem zprostředkovaný oxidační stres roste s věkem. (Wagner a kol., 2004) Nárůst je chápán ve smyslu větší vnímavosti ke glutamátům zprostředkovanému oxidačnímu poškození.

Byl nalezen také vztah mezi hladinou hořčiku a oxidačním stresem. Pozoroval se u všech pacientů bezprostředně po zranění a u pacientů s GCS 4-6 přetrvával až do konce pozorování. Nálezy ukazují dále vztah mezi hladinou hořčiku a oxidanty a antioxidanty v krvi po TBI, který může být jak diagnostickou, tak prognostickou hodnotou. (Cernak a kol., 2000, Sakamoto a kol., 2005)

Wagner a kol. (2004) dále tvrdí, že rozsah oxidačního poškození je u žen menší než u mužů. Podobně jako u excitotoxicity tak mohou při ischemickém poškození hrát ženské pohlavní hormony neuroprotektivní roli.

Větší míru neuroprotektce u žen potvrzuje také Bayir a kol. (2004). Po podání progesteronu prokázal zmenšování mozkové hladiny F(2)-isoprostanu, markeru lipidové peroxidace. Isoprostan byl po léčbě pacientů hypotermií zhruba dvakrát vyšší u mužů než u žen.

Přítomné navýšení volných radikálů se projevuje na několika úrovních. Jednou z nich je poškození lipidů membrán. Hydroxylový radikál, nejreaktivnější a vlastní ničivý nástroj, oxiduje za odebrání vodíku mastnou kyselinu membránového lipidu. Hydroxylový radikál se tímto saturuje na vodu, nicméně zde zůstává vytvořený lipidový radikál. Ten se také snaží zaujmout stabilní konfiguraci a to adicí molekuly kyslíku na radikálový atom. Vzniklý peroxylový radikál se stabilizuje na lipoperoxid, odebráním vodíku další mastné kyselině. Vzniká nový lipidový radikál a děj řetězově pokračuje na další molekuly včetně lipoproteinových iontových kanálů. (Kalousová a kol., 2006)

Kasprzak a kol. (2001) svými výsledky potvrzuje navýšení procesů lipidové

peroxidace, které korelují s vážností poranění hlavy.

Proces se může šířit na další buňky, na endothelie s následným zhoršením dysfunkce hematoencefalické bariéry, na mozkovou tkáň primárně traumatem nedotčenou. (Smrčka kol., 2001)

Kromě propagace vlastní lipoperoxidace jsou při oxidativním poškození lipidů tvořeny reaktivní aldehydy jako malondialdehyd. Tyto zasahují do další úrovně, na které se odehrává patologie radikálů, totiž do poškození proteinů. Jejich reaktivita se zde projeví sítováním bílkovin. Proteiny jsou dále poškozovány vlastními radikály modifikací aminokyselinových zbytků, hydroxylací aromatických aminokyselin nebo jejich nitrací peroxyinitrem. Výsledkem je proteolýza modifikovaných proteinů, ztráta funkce proteinů jako enzymů, změna jejich antigenicity způsobující autoimunitní reakci. Radikálový exces konečně působí i na úrovni genetické. Oxidační poškození DNA se děje reakcí hydroxylového radikálu s deoxyribózou, nebo hydroxylací purinových či pyrimidinových bazí. Výsledkem je mutageneze, apoptóza a stárnutí. (Kalousová a kol., 2006)

Zvýšení delecí mitochondriální DNA následkem působení volných radikálů uvádí McDonald a kol. (1999). Hromadění poškozené DNA může výběrově ovlivnit přežití mitochondrie nebo jejího hostitele.

Na probíhající oxidační stres poukazuje přítomnost určitých látek, markerů oxidačního poškození. Paolin a kol. (2002) studoval malonyldialdehyd (MDA) a molekuly enzymatické i neenzymatické antioxidační obrany, vitamin E a superoxid dismutasu. Hladiny malonyldialdehydu a superoxid dismutázy v čase významně stouply. Naopak hladina vitaminu E v čase poklesla.

Zvýšený MDA potvrzuje také Cristofori a kol. (2001). Prokazuje časný nástup oxidačního stresu po traumatu a v terapii naznačuje spíše použití „bořičů řetězců“ lipidové peroxidace než podání klasických zametačů.

O časném nástupu hovoří také Vagnozzi a kol. (1999). V experimentu s potkany zjistil, že MDA byl přítomen již jednu minutu po traumatu hlavy, dosáhl maximálních hodnot po dvou hodinách a poté postupně klesal. Nálezy podporované nepřítomností změn krevního plynu a tlaku ukázaly na to, že lipidová peroxidace není způsobena sekundárním ischemicko-hypoxickým fenoménem, ale spíše silami působícími na mozek v čase poranění. Jeho výsledky také naznačují, že pokles energetického metabolismu může být způsoben peroxidací mitochondriální membrány s následným poškozením mechanismu doplňování energie.

Scholpp a kol. (2004) říká, že pro detekci lipidové peroxidace časně po mozkovém traumatu je vhodnějším markerem N-pentane. MDA by mohl být markerovou hodnotou pouze později v průběhu onemocnění. Dalším potenciálním markerem dle tohoto autora, TBARS (reaktivní substance kyseliny thiobarbiturové), není specifickým markerem a neměl by proto být používán.

N-acetyl aspartát (NAA) je považován za specifický metabolit neuronů a jeho snížení za znak jejich ztráty. NAA je navrhován jako další diagnostický marker závažnosti mozkového poranění a zároveň marker pro monitorování metabolického stavu po TBI. (Tavazzi a kol., 2005)

Protože byl prokázán vztah mezi NAA syntetizovaným v mitochondriích a ATP, vzniká myšlenka, že snížení NAA souvisí s energetickým poškozením. (Signoretti a kol., 2001)

4.3.5. Apoptóza

Buněčná populace je v organismu přísně kontrolována jak její novotvorbou buněčným dělením, tak programovaným zánikem. Apoptóza jako programovaná buněčná smrt hraje mimo jiné klíčovou roli v eliminaci cizorodých látek, ve snižování patologicky zvýšené imunitní odpovědi a zabíjení buněk infikovaných viry či buněk změněných malignitou. (Fraker, Lill-Elghanian, 2004) Tento apoptotický mechanismus zániku buněk je běžně fyziologický a je odlišný od zániku nekrotického, který je patologický.

Hlavní rozdíl obou způsobů smrti buňky je v tom, že proces smrti buněk je při nekróze šířen dále, kdežto u apoptózy je zánik izolovaný a dále se nešíří. Toto je zajištěno skutečností, že buňka nepraská jako při nekróze, ale svažuje se a pozvolna je fagocytována jako tzv. apoptotická tělíska. Tím je obcházen imunitní systém, který je v případě nekrotického poškození stimulován nitrobuněčnými substancemi pro něj antigenní povahy (Silbernagl, Lang, 2001)

Ve studiích je prokazována přítomnost DNA fragmentace a morfologických znaků apoptotické buněčné smrti. Typickými nálezy jsou jaderná a cytoplazmatická kondenzace a přítomnost apoptotických tělísek. (Raghupathi a kol., 2002, Raghupathi a kol., 2000)

Apoptóza sama je v přísné regulaci pro a proti faktorů, které jsou v souhrnu podřízeny potřebám organismu jak časovým tak místním. K apoptotickým faktorům přicházejícím k buňce řadíme TNF α , glukokortikoidy, ligandy CD 95 receptorů a nepřítomnost růstových faktorů. Z nitrobuněčných proteinů jsou to pak p53, bax a kaspázy, které apoptózu podporují. Antiapoptoticky působí na buňku dostatek růstových faktorů, nitrobuněčně pak tzv. rodina bcl molekul, bcl-2 a bcl-x.

Vlastní proces apoptózy má kaskádovitý charakter. Začíná vazbou ligandu na buněčný receptor CD 95, což vyvolá aktivaci kaspáz, cysteinyl-aspartát specifických enzymů. (Silbernagl, Lang, 2001)

V této skupině je hlavní proteázou kaspáza-3 a spolu se svými spouštěči představuje hlavní bod kaskády vedoucí k uvedení apoptózy. Přítomnost kaspázy-3 je tak dobrým ukazatelem probíhajícího apoptotického procesu. (Harter a kol., 2001)

Aktivovaná kaspáza-1 a kaspáza-3 štěpí proteiny, které jsou důležité v udržení cytoskeletální integrity a oprav DNA. Aktivují naopak deoxyribonukleázy, které vytváří morfologické znaky apoptotické smrti. (Clark a kol., 1999)

Je zatím neznámo, zda aktivní kaspáza může být uvolněna z umírajících buněk do CSF. Ukazuje se, že kaspázová aktivita je přítomná u pacientů s vážným TBI, což ukazuje na probíhající apoptotické procesy. Nedetekovatelná kaspázová aktivita v cirkulaci vylučuje pozdní migraci kaspáz přes hematoencefalickou bariéru. (Harter a kol., 2001)

Vlivem štěpení kaspáz při jejich aktivaci se do procesu apoptózy zapojuje sfingomyelináza. Tato ze sfingomyelinu membrány odštěpuje ceramid, molekulu aktivující poškození buňky na několika místech. Přes aktivaci proteinů ras a rac vytváří ceramid superoxid, poškozuje dále mitochondrie s uvolněním cytochromu C, konečně pak aktivací tyrosinkinázy tlumí draselné kanály a aktivuje chloridové kanály. Tyto kanály umožňují symport hydrogenuhličitanu, zbylý vodíkový proton v buňce pak navozuje postupně acidózu. V jádře buňky při apoptóze dochází aktivací endonukleázy ke štěpení DNA na fragmenty, buňka jako celek ztrácí elektrolyty a vodu a dochází k jejímu sraštění a následně postupné fagocytóze.

Vlivem určitých okolností může dojít k vymknutí apoptózy regulačním rozmezím a apoptóza je buď patologicky vystupňovaná nebo snižená. Vystupňování je sledováno při nadbytku apoptoticky působících mediátorů na buňku, při navýšené expresi CD 95 receptoru nebo při hyperfunkci apoptotické kaskády. Příčinou těchto situací jsou toxiny, ischémie nebo záněty. Výsledkem pak jsou neurodegenerativní onemocnění jako

Parkinsonova či Alzheimerova choroba, autoimunitní destrukce B-buněk pankreatu a diabetes mellitus či poškozování lymfocytů při HIV infekci. Příčinou opačné situace, tedy snížené apoptózy, je endokrinní dysbalance s excesem růstových faktorů, genetické defekty jako trisomie chromosómů nebo virová infekční mononukleóza. Kromě nadbytku antiapoptotických růstových faktorů je navýšení bcl-2, snížení exprese p53. Výsledkem této situace jsou chronické infekce, růstově nelimitované buňky s potencionálním zvratem k nádorovosti, konečně i embryologické růstové defekty. (Silbernagl, Lang, 2001)

Vlivem ischémie v pozdní fázi poraněného mozku je řadou studií zaznamenána přítomnost apoptózy v okolí primárního mozkového poškození. Nathoo a kol. (2004) potvrzuje apoptózu v periischemické zóně mozkového pohmoždění a naznačuje, že tato forma buněčné smrti může ovlivnit neurologické výsledky vyplývající z TBI.

Výskyt apoptotických neuronů okolo ohniska poranění potvrzuje také Yang a Xue (2004). Ve své práci uvádějí, že přítomnost apoptotických neuronů po TBI dosáhla vrcholu po 24 hodinách a trvala 7 dní.

Silbernagl a Lang (2001) jdou ještě dále. Uvádějí, že apoptóza dosahuje svého vrcholu v prvních dnech po zranění, ale přetrvává i mnoho týdnů.

V možnostech ovlivnění zvýšeně probíhajícího procesu se jeví jako užitečné podání inhibitorů kaspázy-3. Ukazuje se, že následně dochází ke zmenšení mozkového poškození. (Qi a kol., 2004)

Ng a kol. (2000) pak popisuje lepší prognózu u pacientů s expresí antiapoptotického bcl-2. Toto může mít klinický význam v možném vývoji homologů bcl-2.

4.3.6. Adhezivní molekuly

Adhezivní molekuly mají důležitou roli při migraci leukocytů do tkání po zranění. Výsledkem může být další buněčné poškození. (McKeating a kol., 1998) Molekula ICAM-1 je tvořena endotelovými buňkami a je klíčová v propagaci adheze a migraci cirkulujících leukocytů přes hematoencefalickou bariéru. Migrující imunokompetentní buňky postupně uvolňují mediátory, které stimulují gliové a endoteliální buňky k tvorbě ICAM-1 a k uvolnění cytokinů pravděpodobně podporující mozkové poškození. Postupnou aktivací dochází k proteolytickému odštěpení v membráně vázané ICAM-1

za vzniku sICAM-1. Výsledky studie naznačují, že zvýšené hladiny sICAM-1 v CSF mohou zrcadlit postupující imunologickou aktivaci. sICAM-1 tak koreluje s rozsahem poškození mozkové tkáně i hematoencefalické bariéry. (Pleines a kol., 1998)

Obdobně zkoumal hladiny adhezivních molekul McKeating a kol. (1998a, 1998b). Průměrné sérové koncentrace ICAM-1 pacientů byly normální při jejich přijetí, ale výrazně vzrostly po 96 hodinách. Průměrné koncentrace L-selektinu byly znatelně pod kontrolními hodnotami v jakémkoliv čase. Byl nalezen vysoce významný vztah mezi sérovou ICAM-1 a neurologickým výsledkem, což naznačuje, že léky antagonizující aktivitu adhezivních molekul mohou zlepšit výsledek po TBI.

4.3.7. Dysbalance sodíkové homeostázy

Poranění mozku je často provázeno hyponatremií. Etiologie této hyponatremie je často diagnostikována jako syndrom nepřiměřené sekrece ADH. (Zafonte, Mann, 1997)

Nárůst koncentrace ADH způsobuje zadržování volné vody, zvýšenou exkreci sodíku a hyponatremii. Symptomy se objeví obvykle pouze tehdy, když je hyponatremie vážná a objevuje se anorexie, zvracení a pomatenost následovaná záchvaty, kómatem a smrtí. (Kinzie, 1987) Bezprostřední léčba se provádí u pacientů s akutní vážnou hyponatremií kvůli riziku vzniku mozkového edému. (Goh, 2004) Léčba symptomatických pacientů zahrnuje podání diuretika furosemidu a 3% injekce chloridu sodného pro omezení volné vody. Pokud výchozí důvod syndromu nemůže být napraven, „lékem volby“ chronického syndromu je omezení tekutin. V případě, že toto pacient netoleruje, může být použit demeklocyklin k indukci negativní rovnováhy volné vody. (Kinzie, 1987)

Po poranění hlavy se může také objevit syndrom mozkového plýtvání solí. Léčbu tohoto syndromu představuje hydratace a náhrada solí. (Zafonte, Mann, 1997)

4.3.8. Vápníková dysbalance jako příčina mitochondriální dysfunkce

Homeostáza buněčného kalcia je navozena po TBI jak působením excitačních aminokyselin, tak samotným poškozením hematoencefalické bariéry a zvýšenou membránovou permeabilitou neuronů. Následkem zvýšené koncentrace vápenných iontů jsou aktivované buněčné enzymatické procesy jako je lipolýza a proteolýza. Proteolýza vede k desintegraci mikrotubulů a cytoskeletu buňky. Lipolýzou pak dochází k navýšení koncentrace prostanoidů a volných radikálů. Lipidová peroxidace jako následek vytvořených radikálů a vlastní enzymatické odbourávání lipidů membrány dále zvyšuje již tak narušenou membránovou permeabilitu. Kromě enzymatického ovlivnění dochází vlivem zvýšené koncentrace vápníku k jeho adsorpci na mitochondriální membránu. (Smrčka kol., 2001)

Řada autorů potvrzuje, že narušená homeostáza buněčného vápníku vede k tomu, že se vápenné ionty adsorbují na mitochondriální membránu. Výsledkem toho je pak poškození mitochondriálního respiračního řetězce a s ním spojený pokles oxidativní fosforylace. (Verweij a kol., 2000, Verweij a kol., 1997, Xiong a kol., 1997)

Zkoumají se látky, které by zabránily vstupu vápenných iontů do buňky a tak zamezily vytvoření jejich poškozující koncentrace. Napětově řízený vápníkový kanál představuje jeden z hlavních zdrojů vstupu vápníku do buňky. Neuroprotektivní význam se proto spatřuje v podávání jeho antagonistů. (Lee a kol., 2004)

Zinocotide, omega-conopeptid SNX-111, je mohutný antagonist napětově řízeného N-typu vápníkového kanálu. Výsledky na zvířecích modelech naznačují, že posttraumatický blok napětově řízeného N-typu vápenného kanálu zmenšuje protrahovanou, traumatem navozenou akumulaci vápníku. Při optimálních podmínkách blokátor významně zlepšil mitochondriální respirační řetězec a s ním spojené funkce, jako aktivitu elektronového transportu a vazbu energie do zásob. (Samii a kol., 1999, Verweij a kol., 1997, Berman a kol., 2000, Azimi-Zonooz a kol., 2001)

V jiné studii byl u zvířat hodnocen efekt dávky SNX-111 na mitochondriální funkce. Po čtyřech hodinách od zranění se látka aplikovala v jednorázových injekčních dávkách od 0,5 - 6 mg/kg. Zjistilo se, že 4 mg/kg je optimální dávka. (Verweij a kol., 2000)

Lee a kol. (2004) zkoumal účinek jiného omega-conopeptidu. Podání SNX-185 do

oblasti hippocampu snížilo neuronální poškození během 24 hodin po TBI a zvýšilo neuronální přežití po 42 dnech. Naopak Valentino a kol. (1993) ukazuje na to, že další conopeptid, SNX-230, nevykazuje žádný účinek.

V souvislosti s volnými radikály zkoumal Xiong a kol. (1997) antioxidant U-101033E. Svými daty ukazuje, že podání antioxidantu U-101033E po zranění o určitém dávkování může efektivně zvrátit navozenou dysfunkci mitochondrií. O rok později publikuje zprávu o možné kombinaci SNX-111 s antioxidantem U-101033E. Dochází k závěru, že kombinovaná léčba oběma látkami v dávce 1 mg/ kg eliminuje nežádoucí efekt SNX-111 a navrácí syntézu ATP k normálním hodnotám. (Xiong a kol., 1998)

Další vhodnou látkou léčby mitochondriální dysfunkce se jeví N-acetylcystein. Jeho podání znormalizovalo elektronový transport a vázání energie a omezilo množství vápníku adsorbovaného na stěnu mitochondrií mozku. Léčba N-acetylcysteinem podaná v průběhu 1 hodiny mohutně navrátila k normě také hladinu mozkového a mitochondriálního glutathionu. N-acetylcystein nevykazoval ochranný efekt, když se podal 2 hodiny po zranění. (Xiong a kol., 1999)

Na jiném principu se odehrává neuroprotektce při podání imunopresivního cyklosporinu A. Jeho efekt je dán inhibicí otevírání pórů mitochondriální membrány. Tyto změny permeability vykazují značné zmírnění mitochondriální dysfunkce. (Sullivan a kol., 1999, Scheff, Sullivan, 1999)

4.3.9. Mozkový edém

Na vzniku nitrolební hypertenze se významně podílí mozkový edém. Jedná se o zvýšení absolutního množství vody v mozkové tkáni. Otok mozkové tkáně vzniká následkem TBI a to dvojitým způsobem. Během vlastního poranění dochází vedle destrukce vlastní mozkové tkáně také k narušení hematoencefalické bariéry. Dochází tak k úniku plazmy a osmoticky aktivních molekul do extracelulárního prostředí mozku. Tento mechanismus navozuje tzv. vasogenní edém. Druhým způsobem vzniku edému je narušení osmoregulace buněk. Traumatem navozený kolaps krevní cirkulace se totiž zhoršuje buněčný metabolismus, dochází k poruchám iontové rovnováhy na membráně neuronů. Vstup osmoticky aktivních částic do buňky provází voda, která navozuje buněčné zduření. Tímto mechanismem vzniká edém cytotoxický. (Smrčka kol., 2001)

Vasogenní edém se objevuje primárně v bílé hmotě mozkové. Cytotoxický se naopak nejvíce projevuje v hmotě šedé. Je někdy také nazýván ischemický, protože vzniká na základě poruchy mozkového krevního průtoku. (Juráň a kol.)

U rozdílných typů lézí mozkového traumatu se výskyt a význam obou typů edému liší. Podobně je tomu i s možností jejich terapeutického zásahu. Například cytotoxický edém při těžkém poranění s komplikující hypoxií je těžko ovlivnitelný. Naopak edém v okolí hematomu je vasogenní a lze ovlivnit i konzervativní léčbou. (Němeček a kol., 2003)

Kozler a kol. (2002) poukazuje na práce z posledních let, které mažou přesné hranice obou typů edémů. Ukazuje se totiž, že žádný z uvedených typů edému se nevyskytuje samostatně, ale naopak jsou oba více či méně přítomny.

V možnostech terapie mozkového edému zaujímá místo osmoterapie. Užívá se 20 % roztok mannitolu, který na podkladě osmotického gradientu zmenšuje objem mozku. Terapie mannitolem je však vždy krátkodobá. (Kalvach a kol., 1997) Hyperventilace jako druhá z možností je aplikována obecně ke zmenšení nitrolební hypertenze, kterou ovšem mozkový edém také podmiňuje. Hyperventilací dochází k vasokonstrikci a tak ke zmenšení objemu krevního řečiště. (Kozler, 1998)

Zájem o hyperventilaci vzrostl tehdy, když se zjistilo že by mohla vést k mozkové ischemii. Toto bylo podpořeno zprávami o omezeném krevním mozkovém průtoku časně po vážné TBI. Autoři proto testovali hypotézu, že mírná hyperventilace navozená časně po TBI, nesnižuje mozkový krevní průtok natolik, aby způsobilo mozkové energetické selhání. Skutečně se potvrdilo, že časná, krátká a mírná hyperventilace nepoškozuje celkový mozkový metabolismus u pacientů po vážném TBI a tak je nepravděpodobné, že způsobuje další neurologické poranění. (Diringer a kol., 2000)

4.3.10. Zánětlivé faktory

Na sekundárním poškození se uplatňují zčásti také zánětlivé procesy. Toto poškození je zprostředkováno cyklooxygenázami (COX), enzymy produkujícími zánětlivé prostanoidy z kyseliny arachidonové. Je známo, že zatímco COX-1 je spojena s fyziologickým působením v organismu, isoforma COX-2 je primárně spojena se zánětlivými procesy. Schwab a kol. (2002) však ukazují na to, že při akutní zánětlivé

odpovědi sekundárního poškození hraje hlavní roli COX-1. Svými nálezy dokazuje lokalizaci COX-1 během mozkového poranění, její hromadění makrofágy v lézi již 6 hodin po zranění a dosažení maximálních hladin po několika týdnech. Prolongovaná akumulace COX-1 makrofágy během akutní zánětlivé odpovědi sekundárního poškození potvrdila hlavní roli COX-1. Tvorba a hromadění COX-1 v poškozené mozkové tkáni tak může představovat potencionální farmakologický cíl terapie při TBI. (Schwab a kol., 2002)

Holmin a kol. (1998) charakterizuje zánět vznikající po mozkovém pohmoždění jako zánět intravaskulárního typu s přítomností polymorfonukleárů. Parenchymální formu nalézá u pacientů, kteří podstoupili operaci během prvních dnů po zranění. Mozkový otok zde shledává bifazický, což souvisí s vývinem parenchymálního zánětu. Zánětlivé buňky mohou působit několika škodlivými efekty, akutní buněčnou degenerací, dále pak dlouhotrvajícím degenerativním účinkem.

V obrazu zánětu byly dále pozorovány perivaskulární buňky, améboidní fagocytující buňky a infiltrované mikrořágy. Fakultativní i profesionální fagocyty jeví plný repertoár lysozomů, fagozomů obsahujících zbytky nervových buněk, lipidové kapičky a zrnka lipofuscinu. Byly také pozorovány fagocytující pericity zůstávající uvnitř bazální membrány kapiláry v okolí perivaskulárního krvácení. Zánětlivý proces je závislý na intenzitě mozkového poranění, věku pacienta, přítomnosti hematomu či hydromu, vážnosti vasogenního či cytotoxického otoku a anoxicko-ischemických podmínkách v mozkovém parenchymu. (Castejon a kol., 2005)

Pro- a protizánětlivé faktory vykazují různé koncentrační modely, jak v plazmě, tak mozkomíšním moku. Maier a kol. (2005) uvádí fyziologické uvolnění IL-6, IL-8, IL-10 v plazmě i mozkomíšním moku. Oproti tomu adhezivní molekuly sICAM a sE-selectin byly detekovány jen v plazmě.

K prozánětlivým faktorům se řadí IL-18. Jeho inhibice proto může zlepšit výsledek po poranění hlavy. IL-18 vážící protein, specifický inhibitor IL-18, byl zkoumán u myši. Myši naočkované IL-18-vážícím proteinem jeví po 7 dnech znatelně lepší neurologické uzdravení doprovázené mírnějšími intracerebrálními hladinami IL-18. Toto ukazuje, že inhibice IL-18 je spojena se zlepšeným výsledkem. (Yatsiv a kol., 2002)

IL-6 je dalším faktorem, který je spojován s vážností akutního mozkového poranění. Byl nalezen statisticky významný transkraniální gradient IL-6 při přijetí a v momentu mozkové smrti. IL-6, hodnocený při přijetí, se dá považovat za prognostický marker.

(Minambres a kol., 2003)

EMAP II (endotheliální monocyty aktivující polypeptid II) doplňuje prozánětlivý repertoár efektorových molekul během sekundárního poškození. Byla pozorována protrahovaná akumulace EMAP II⁺ buněk a zvýšené lezionální množství EMAP II⁺ endothelií a buněk hladké svaloviny během akutní fáze zranění mozku u potkanů. (Mueller a kol., 2003)

Ve spektru protizánětlivých faktorů je udáván IL-10. Sérový IL-10 při přijetí může mít určitou prognostickou hodnotu pro předpověď rozvoje infekce u pacientů s lézí CNS. Pacienti s počáteční hladinou IL-10 pod 77 pg/ml podléhali znatelně vyššímu riziku rozvoje infekce během prvního týdne. (Dziurdzik a kol., 2004)

Shiozaki a kol. (2005) potvrzuje, že protizánětlivé mediátory v CSF mohou být užitečnými indikátory vážnosti mozkového zranění po vážném TBI. CSF koncentrace IL-1 beta, IL-1ra, sTNFr-I a IL-10 byly znatelně vyšší u pacientů s vysokým intrakraniálním tlakem než u pacientů s nízkým ICP a byly také znatelně vyšší u pacientů s nepříznivými výsledky než u pacientů s výsledky dobrými.

4.3.11. Další markery mozkového poškození

Protein S-100 beta je kyselý, Ca²⁺-vážící protein, který tvoří hlavní součást cytosolu nervových buněk, hlavně astrocytů. Skládá se ze dvou podjednotek, α a β . Dvě isomerní podjednotky $\alpha\beta$ a $\beta\beta$ jsou ve vysoké koncentraci v astrocytech a Schwannových buňkách, v nízké koncentraci také v adipocytech a melanocytech. (van Geel a kol., 2002)

Při poškození gliových buněk po mozkové infarktizi nebo TBI dochází k jeho uvolňování. Řada studií udává, že S-100 beta tak může být užitečným markerem pro hodnocení poškození mozkové tkáně. (Stranjalis a kol., 2004, Raabe a kol., 2004, van Geel a kol., 2002, Bertsch a kol., 2001)

Sérové hladiny S-100 beta odrážejí časový průběh tkáňového poškození při mozkové ischemii a mozkovém poškození. Vysoké sérové koncentrace S-100 beta při přijetí pacientů byly vztaženy k nepříznivým výsledkům podle GOS. Pacienti s dobrými výsledky měli naopak znatelně nízké koncentrace S-100 beta při přijetí. (Bertsch a kol., 2001, Townend a kol., 2002, Woertgen a kol., 2002, Rothoerl a kol.,

2000)

Výsledky ukazují, že S-100 beta může být slibný biochemický marker, který může doplňovat informace o rozloze primárního poškození mozku a predikovat výsledek po poranění hlavy. (Stalnacke a kol., 2005, Raabe, Seifert, 2000) Pacienti s lokální tkáňovou lézí a příznivým výsledkem po 6. měsíci od zranění měli výrazně nižší hodnoty S-100 beta než ti, kteří měli výsledek špatný. Významný vztah byl také nalezen mezi rozsahem kontuze viditelné na snímcích počítačové tomografie a sérovým S-100 beta. Ve studii byla počáteční koncentrace S-100 beta silným prediktorem výsledku. (Raabe a kol., 1998)

Možnou predikci z dat o S-100 beta udává také Dimopoulou a kol. (2003) a Woertgen a kol. (1999). Navrhují zahrnout stanovení sérového S-100 beta do monitorování pacientů s vážným traumatickým mozkovým poraněním.

Kanner a kol. (2003) však tvrdí, že zvýšený S-100 beta je také pozorován při narušené funkci hematoencefalické bariéry bez zjevné přítomnosti mozkového poranění. Zůstává tedy nejasné, zda vzrůst sérových hladin S-100 beta odráží dysfunkci bariéry, poškození mozkového parenchymu, nebo obojí.

Při mozkovém poranění se jako indikátor může uplatňovat dále neuron specifická enoláza (NSE). NSE je glykolytický enzym přítomný téměř přednostně v neuronech a neuroendokrinních buňkách. Bylo však také zjištěno, že NSE je přítomná i v krevních destičkách a červených krvinkách. Přítomnost NSE v červených krvinkách je klinicky významné, protože již mírná hemolýza může zvýšit hladinu sérové NSE. Proto se ukazuje, že ani tak sérová NSE, jako mozkomíšní NSE se zdá být spolehlivým markerem hodnocení pacientů se značným neurologickým poškozením. Dle současných nálezů měli pacienti ve skupině s poraněním mozku s bezvědomím vyšší koncentrace mozkomíšní NSE než u ostatních případů. Toto naznačuje, že NSE představuje dobrý indikátor mozkového poranění. (Lima a kol., 2004, Ross a kol., 1996)

Toupalík a Bouska (2005) zaznamenali přítomnost NSE v poškozených axonech už několik minut po zranění, zatímco hypoxie mozku bez mechanického poškození nevykazovala jakoukoliv reakci.

Pelinka a kol. (2005) ovšem varuje, že nárůst systémové NSE je spojen s určitým stupněm poškození, jak u TBI, tak bez ní. NSE tak proto není spolehlivým časným markerem TBI při mnohočetném poranění. de Kruijk a kol. (2001) na tuto adresu dodává, že průměrné koncentrace NSE byly jen lehce vyšší u pacientů než kontrolních osob. Naproti tomu průměrné koncentrace S-100 beta byly znatelně vyšší u pacientů

než u kontrolních osob.

Nguyen a kol. (2006) a Herrmann a kol. (2000) zkoumají obě molekuly současně. Herrmann a kol. (2000) dochází k závěru, že pacienti s vážným TBI vykazovali znatelně vyšší koncentrace NSE a S-100 beta a delší uvolňování ve srovnání s pacienty s mírnějším poraněním hlavy. Všechny sérové koncentrace S-100 beta i NSE byly ve studii výrazně vztaženy ke stupni pohmoždění. Nguyen a kol. (2006) svými výsledky přibližuje, že hladiny S100 beta byly více spjaty s typem mozkové léze než NSE.

Třetím možným indikátorem mozkového poškození by mohl být GFAP (glial fibrilar acidic protein). GFAP je strukturální protein astrogliálního skeletu a byl poprvé izolován v 1971 Engem a kol. Zvýšené hladiny GFAP byly pozorovány v CSF jako následek akutního poranění CNS. (Pelinka a kol., 2004a, Pelinka a kol., 2004b, van Geel a kol., 2002)

Sérové hladiny S-100 beta, NSE a GFAP významně korelují s vážností poranění a nálezy počítačové tomografie, ale ne s věkem, pohlavím nebo GCS. Hladiny S-100 beta, GFAP a NSE byly znatelně vyšší u pacientů, kteří zemřeli nebo měli za 6 měsíců po traumatu špatné výsledky než ti, co přežili nebo měli dobré výsledky. S-100 beta, GFAP i NSE všechny silně predikovaly špatné výsledky. Tato data naznačují, že určení sérových hladin gliových a neuronálních proteinů může přispět ke klinickému zhodnocení primárního poškození a predikci výsledku po vážném traumatickém poranění mozku. (Vos a kol., 2004)

5. Diskuse

Vedle dnes již klasických kardiovaskulárních a metabolických onemocnění, obsazuje čelní příčky nejčtenějších a nejzávažnějších afekcí také mozkové trauma. Není proto divu, že k jeho výzkumu a terapii směřuje značná část vědecké pozornosti. Ta je soustředěna jak do fundamentální oblasti zdravotnictví - prevence, tak do vlastního výzkumu a terapie mozkové tkáně již poraněné. Biochemické změny rozvíjející se v okamžiku poranění, stejně jako sled dějů v časovém horizontu nebo monitorování důležitých markerů, to jsou klíčové body výzkumných záměrů. Jejich podklady pak slouží k formování terapeutických postupů, zvažování rizik konkrétních léčebných intervencí a stanovování prognózy pro následnou kvalitu života.

Můžeme říci, že v oblasti prevence zaznamenáváme určité pozitivum. Lepší stav dopravních komunikací, stejně jako dokonalejší bezpečností technologie automobilů vykazují určité oplošťování křivky četnosti mozkových traumat. Obdobnou ilustrací jsou přísnější bezpečnostní předpisy v pracovním provozu, neposlední částí přispívá ke zlepšení také preventivní osvěta formou různých mediálních pořadů. Situace samozřejmě není dobrá v zemích s nižší vyspělostí či zemích ve válečném stavu, kde je četnost tohoto poranění bohužel značně vystupňovaná. (Smrčka kol., 2001)

Mozkové trauma nebylo dlouhou dobu jasně klasifikované. Až do sedmdesátých let minulého století se užívalo Petitovo třídění mozkových traumat z roku 1773. Rozlišovalo tři základní typy mozkových poranění a to otřes, kontuzi a kompresi. Zatímco první typ představoval pouze reverzibilní funkční poruchu, druhý byl charakterizovaný výskytem organických změn a třetí jako nejtěžší stupeň vyžadoval chirurgický zákrok.

Technologické inovace v zobrazovací technice, stejně jako nové poznatky na poli biochemie a neurologie posledních desetiletí zpřesnily náhled na celou afekci mozkového traumatu. Klasifikace začala mozkové poranění rozdělovat podle jeho rozsahu na lokální a difúzní, podle časového průběhu na časnou a pozdní fázi poranění a z hlediska tkáňových změn na primární a sekundární poškození. (Němeček a kol., 2003)

V souladu se zmíněnou klasifikací se do lokálních poranění mozku řadí kontuze a mozková lacerace. Uvádí se, že tyto afekce jsou příčinou mortality ve dvou třetinách případů. Kontuzní ložisko jako příklad hemorhagické nekrózy je doprovázené traumatickým intracerebrálním hematodem. Jejich prolínající se výskyt je řadí do společné klinické jednotky, která je ve finále označena podle převažující složky tkáňového poškození. Lacerací se rozumí pak těžká forma kontuze, při níž došlo

k roztržení povrchu mozku. Odsátí kontuzní tkáně je možností terapie, v čemž se shoduje kontuze s extracerebrálními hematomy. Ty jsou pro vytvářející útlak okolní tkáně zdrojem nitrolební hypertenze a jejich evakuace je často volbou terapie.

Zbylá třetina případů mortality připadá na poranění difúzní. Představují typ léze rozptýlené po mozkové tkáni, často bez viditelných patologických změn. Tomuto zařazení odpovídá více mozková komoce. Difúzní axonální poranění jako nejtěžší léze této skupiny však bývá spojena s typickými nálezy traumatizovaných axonů. Komoce je dnes považována za nejlehčí formu axonálního poranění. (Juráš a kol.)

Z hlediska terapeutického ovlivnění je předmětem zájmu poškození sekundární, tedy změny v mozkové tkáni, které se na podkladě vlastního úrazu vytvářejí. Typický je mozkový edém vznikající následkem poškozené hematoencefalické bariéry, později také v důsledku změn iontové rovnováhy na membráně buněk. Zvýšená kolekce vody představuje snížení poddajnosti mozkové tkáně, která s případnou stázou krve a moku zvyšuje nitrolební tlak. Ten je pro dostatečný krevní průtok klíčový, proto se ve vybraných případech mozkový edém terapeuticky snižuje podáním roztoku manitolu. (Kozler, 1998) Ve většině případů se však volí jiná terapie, např. podání furosemidu. (Kalvach a kol., 1997)

Zcela zásadní vliv na rozvoj sekundárního poškození mají excitační aminokyseliny v čele s glutamátem. Jejich vliv na dysbalanci vápníkové homeostázy, stejně jako na cytotoxický edém buněk je citován řadou autorů. (Zhang H. a kol., 2001, Smrčka a kol., 2001, Gopinath a kol., 2000, Yamamoto a kol., 1999, Stover a kol., 1999, Zhang X. a kol., 1998) Na druhou stranu Brown a kol. (1998) namítá, že mezi uvolněním glutamátu a klinickým stavem lidí nebyl žádný vztah prokázán. Glutamátová hladina není podle něj spojena s vážností zranění, nicméně nevylučuje časný efekt glutamátu, nebo efekt působení glutamátu v závislosti na čase. Během studia excitotoxicity se dále zjistila řada zajímavých okolností. Wagner a kol. (2005) ve své studii ukazuje na to, že muži jsou dvakrát více postiženi než ženy. Ukazuje se tedy, že ženské pohlavní hormony mohou mít určitý neuroprotektivní charakter. Ochranný vliv se připisuje i tlumení metabolismu mozkové tkáně barbituráty. (Goodman a kol., 1996) Naopak Stover a kol. (1999), který kromě thiopentalu zkoumal i vliv benzodiazepinového midazolamu, tuto skutečnost neprokázal. Excitotoxicita je výraznější při vyšší teplotě, která se vlivem traumatu vyvíjí. Wagner a kol. (2005), který zkoušel možnosti terapie ve smyslu dočasného vystavení pacienta hypotermii, uspěl. Konečně jednou z neposledních možností, jak tlumit excitotoxické poškození, je aplikace jejich antagonistů. Snížení mortality po

podání traxoprodilu a jeho dobrou snášenlivost pacienty potvrzuje více autorů. (Yurkewicz a kol., 2005, Merchant a kol., 1999, Bullock a kol., 1999)

Dysbalance vápenných iontů je kromě excitotoxického působení daná samotnou změnou permeability neuronální membrány a narušenou hematoencefalickou bariérou. K obrazu patologického působení zvýšené vápníkové koncentrace uvnitř buňky patří lipolýza a proteolýza. Vápenné ionty však narušují také mitochondriální funkce, protože se zvýšenou měrou adherují na její membránu a navozují tak změny elektronového transportu a tvorby energie. (Smrčka a kol., 2001, Verweij a kol., 1997, Xiong a kol., 1997) Řada autorů ve svých pracech uvádí, že podání antagonisty vápníkového kanálu je reálnou možností, jak potlačit tento patologický stav. Zjistilo se, že tento efekt má omega-conotoxin, látka izolovaná z jedu měkkýše *Conus magus*. Výsledky podání jeho syntetického derivátu Ziconotidu na zvířecích modelech potvrzují, že zlepšuje funkci mitochondriálního respiračního řetězce. (Samii a kol., 1999, Verweij a kol., 1997, Berman a kol., 2000, Azimi-Zonooz a kol., 2001) Při jeho kombinaci s antioxidantem U-101033E dochází navíc k eliminaci jeho nežádoucích účinků. (Xiong a kol., 1997) O dva roky později tentýž autor publikoval výsledek zkoumání N-acetylcysteinu. I jeho podání zlepšilo mitochondriální funkci. Konečně řada autorů uvádí výsledky s imunopresivním cyklosporinem A. Jeho protektivní vliv před vápníkem spočívá v inhibici membránových pórů mitochondrie. (Sullivan a kol., 1999, Scheff, Sullivan, 1999)

Mozkové poranění vede také k výkyvům koncentrace sodného iontu. Typickým nálezem je hyponatremie, která je diagnostikována jako syndrom nepřiměřené sekrece ADH. Další možností diagnózy je syndrom mozkového plýtvání solí. V obou případech dochází ke ztrátě solí, která může pacienta ohrozit výskytem či zhoršením mozkového edému. V léčbě prvního syndromu se proto uplatňuje zvýšení diurézy či omezení přísunu vody, situace u druhého zmíněného syndromu se řeší dodáváním solí. (Goh, 2004, Zafonte, Mann, 1997, Kinzie, 1987)

Vlivem iontové dysbalance navozené excitačními aminokyselinami a později následkem rozvíjející se ischemie dochází k postupnému rozvoji acidózy. Obě příčiny vedou k zvýšenému anaerobnímu metabolismu glukózy, jehož následkem je produkce laktátu. Jeho disociací pak narůstá koncentrace vodíkových protonů. Nepříznivé klima pro činnost enzymů, stejně jako vytěšňování vápníku protony z vazeb na bílkovinách či aktivace radikálů je toho nutným následkem. (Clausen a kol., 2005, Beneš a kol., 2003, Smrčka a kol., 2001, DeSalles a kol., 1986, Rabow a kol., 1986)

Radikály vyvolaná lipidová peroxidace zhoršuje už tak zvýšenou permeabilitu buněčné membrány. (Kalousová a kol., 2006, Kasprzak a kol., 2001) Radikály, které vznikají v nadbytku následkem krvácení, ischemie či lipolýzy, způsobují dále proteolýzu a poškození genetického materiálu. (Kalousová a kol., 2006, McDonald a kol., 1999) Při zkoumání neuroprotektce se zohlednilo užití přirozených zametačů radikálů. Melatonin jako jeden z nejsilnějších endogenních zametačů uvádí ve studii u potkanů Cirak a kol. (1999), ve studii u králíků Kerman a kol. (2005). Po jeho aplikaci ve velmi časně posttraumatické periodě způsobil významný pokles hladiny malonyldialdehydu, markeru oxidačního poškození. Ukazuje se, že melatonin posiluje antioxidační enzymy a částečně snižuje lipidovou peroxidaci. Obdobně byl zkoumán a pozitivně potvrzen bilirubin. (Dohi a kol., 2005) Ovšem při studii s pegorgoteinem došel Young a kol. (1996) k negativnímu výsledku. Zajímavostí určitě je to, že se podobně jako u excitotoxicity ukazuje neuroprotektivní efekt pohlavních hormonů. Isoprostan, marker lipidové peroxidace po podání progesteronu, byl po léčbě zhruba dvakrát vyšší u mužů než u žen. (Wagner a kol., 2004, Bayir a kol., 2004) Pro průkaz probíhajícího oxidačního stresu se ukazuje vhodné sledovat jeho markery, kterými jsou malonyldialdehyd, N-pentan a N-acetyl aspartát. (Paolin a kol., 2002, Cristofori a kol., 2001, Vagnozzi a kol., 1999, Scholpp a kol., 2004, Tavazzi a kol., 2005, Signoretti a kol., 2001)

V mozkové tkáni se kromě nekrózy prokazuje také apoptóza. (Nathoo a kol., 2004, Raghupathi a kol., 2002, Harter a kol., 2001, Yang, Xue, 2004) Na její přítomnost ukazuje nálezy kaspázy-3, hlavního spouštěče apoptotického děje. Její průkaz je tak dobrým ukazatelem probíhajícího apoptotického procesu. (Harter a kol., 2001) V možnostech ovlivnění zvýšeně probíhající apoptózy se jeví jako užitečné podání inhibitorů kaspázy-3. Data ukazují, že dochází následně ke zmenšení mozkového poškození. (Qi a kol., 2004) Zajímavým zjištěním může být také skutečnost, že lepší prognóza se popisuje u pacientů s expresí antiapoptotického bcl-2. Toto může mít klinický význam v možném vývoji homologů bcl-2. (Ng a kol., 2000)

Na sekundárním poškození se velkou částí podílí také zánět. V kontrastu k současným závěrům o fyziologickém působení COX-1 stojí Schwab a kol. (2002). Udává výskyt COX-1 při mozkovém poranění, její kumulaci v dlouhém rozsahu časového období a označuje spíše ji za farmakologický cíl než dosud zmiňovanou COX-2. Zánět je autory charakterizován jako intravaskulární až parenchymální s přítomností profesionálních a fakultativních fagocytů, výskytem edému a rozsahem

odpovídajícím intenzitě mozkového poranění, věku pacienta a anoxicko-ischemických podmínkách mozkové tkáně. (Castejon a kol., 2005, Holmin a kol., 1998) Na organizaci zánětlivého stavu se podílejí prozánětlivé a protizánětlivé molekuly, z nichž některé mohou sloužit jako prognostické markery. Tak je tomu u prozánětlivého IL-6 (Minambres a kol., 2003), či protizánětlivého IL-10. (Dziurdzik a kol., 2004)

Zánětlivý proces podporují dále adhezivní molekuly ICAM-1 a L-selektin. Stimulují adhezi cirkulujících leukocytů ke stěně kapilár a jejich následnou migraci přes hematoencefalickou bariéru. Poškození mozkové tkáně je následně způsobeno uvolněním leukocytárních cytokinů. Farmakologicky potlačená aktivita adhezivních molekul by tak mohla zmírnit celkový obraz tkáňového poškození mozku. (McKeating a kol., 1998, Pleines a kol., 1998)

Do množiny sledovaných markerů mozkového poškození jsou v poslední době řadou autorů zařazovány molekuly neuronálního a neurogliového původu. (Pelinka a kol., 2004, Raabe a kol., 2004, Stranjalis a kol., 2004, Lima a kol., 2004, van Geel a kol., 2002, Bertsch a kol., 2001, Ross a kol., 1996) Při poškození mozkových buněk se uvolňují do cirkulace a vzestup jejich koncentrace se tak může stanovit. Tak je tomu u astrocytárních proteinů S-100 beta (Bertsch a kol., 2001, Townsend a kol., 2002, Woertgen a kol., 2002, Rothoerl a kol., 2000, Stalnacke a kol., 2005, Raabe, Seifert, 2000), či GFAP. (Pelinka a kol., 2004, van Geel a kol., 2002) Neuronální NSE je oproti předchozím molekulám přítomná i v erytrocytech, proto se ukazuje její stanovení v mozkomíšním moku vhodnější než v krevním séru. (Lima a kol., 2004, Ross a kol., 1996) Přestože Kanner a kol. (2003) uvádí zvýšený S-100 beta u poruch hematoencefalické bariéry bez vlastního poškození mozku a Pelinka a kol. (2005) upozorňuje na výskyt NSE až od určitého stupně poškození mozkové tkáně, většina autorů se shoduje na tom, že sérové hladiny všech tří molekul významně korelují s vážností poranění a nálezy počítačové tomografie. (Vos a kol., 2004, Herrmann a kol., 2000, Stranjalis a kol., 2004, Raabe a kol., 2004, van Geel a kol., 2002, Bertsch a kol., 2001)

Kromě mnohostranných patobiochemických změn se v procesu sekundárního poškození podílí systémové vlivy jako hypoxie a hypotenze. Hypoxie vzniká následkem aspirace do dýchacích cest nebo při poranění hrudníku. Hypotenze pak často následkem šokového stavu po úrazovém krvácení. Hypotenze je tak spolu se zvýšeným nitrolebním tlakem dalším faktorem limitujícím mozkový perfúzní tlak a krevní průtok mozkiem. (Jurán a kol.)

6. Závěr

Na základě tématu naší rešeršní práce jsme dospěli k závěru, že patofyziologický obraz poškození mozkové tkáně zahrnuje mnoho, vzájemně se prolínajících mechanismů.

Zjistili jsme, že toxické působení excitačních aminokyselin vede k mohutnému nárůstu intracelulární koncentrace vápníku. Následkem toho dochází k patologicky vystupňované aktivaci řady enzymů a inhibici mitochondriálních funkcí. Poškození nervových buněk je způsobeno dále volnými radikály, které vyvolávají poškození buněčných membrán, proteinů i molekul genetické informace. Posledně zmíněný zásah radikálů podněcuje apoptotický proces, víceúrovňový mechanismus akcelerující buněčný rozklad. Zjistili jsme dále, že v patofyziologii mozkového poškození hraje důležitou roli zánětlivý proces zahrnující jak působení imunokompetentních buněk a jejich uvolňovaných mediátorů, tak mozkový edém zhoršující terén poškozené tkáně. Otok spolupůsobí na vytváření ischemického stavu v mozku, jehož nutným následkem je zvýšený anaerobní metabolismus a laktátová acidóza. Průběh mozkového poškození komplikuje také hyponatremie. Při sledování spektra cirkulujících molekul v krvi a mozkomíšním moku jsme objevili také řadu markerů, jejichž stanovení může být prospěšné z hlediska prognózy poškození mozku.

Výše uvedená patobiochemická fakta rozšiřují pohled na mechanismy sekundárního poškození. Poznání této mnohostrannosti zároveň rozšiřuje terapeutické možnosti zásahu. Ovlivnění těchto komplikovaných mechanismů může zmírnit následky, které vyvolává primární poškození mozku.

Příloha

A. Skórovací systémy - bodové hodnocení pacientových reakcí pro stanovení úrovně jeho vědomí (tab. č. 1, 2, 3) a kategorizace výsledných stavů po léčbě (tab. č. 4).

Tabulka č. 1 - Glasgow Coma Scale

otevírání očí	nejlepší slovní odpověď	nejlepší motorická odpověď
4 - spontánní	5 - pacient orientován	6 - pacient vyhoví výzvě
3 - na zvuk	4 - pacient zmatený	5 - pacient lokalizuje
2 - na bolest	3 - neadekvátní	4 - normální flexe
1 - nikdy	2 - nesrozumitelná	3 - abnormální flexe
	1 - žádná	2 - extenze
		1 - žádná

Tabulka č. 2 - Skórovací systém podle Beneše st.

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

Tabulka č. 3 - Skórovací systém podle Beneše ml.

zornice	reakce na bolest	vegetativní funkce
3 - normální, + reakce na osvit 2 - asymetrie 1 - mióza bez reakce 0 - mydriáza bez reakce	4 - pacient lokalizuje bolest 3 - nekoordinovaná 2 - decerebrace 1 - vegetativní 0 - žádná	2 - spontánní dýchání 1 - poruchy rytmu 0 - apnoe -1 - centrální hypertermie -2 - centrální hypotermie

Tabulka č. 4 - Glasgow Outcome Scale

kategorie	Definice
dobry výsledek	pacient se vrací k původnímu povolání, může mít malý neurologický nebo psychologický deficit
střední postižení	pacient je práce neschopen, ale samostatný v běžných činnostech
těžké postižení	pacient vyžaduje pomoc, nemůže žít sám
vegetativní stav	absence řečových a mentálních funkcí u pacienta zdánlivě při vědomí
smrt	

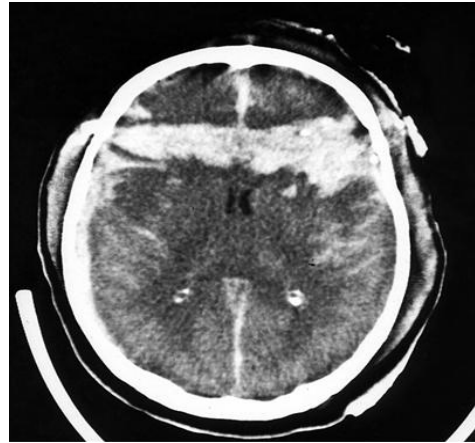
(Smrčka a kol., 2001)

B. Příklady kranio-cerebrálních poranění

1. fraktura lebky



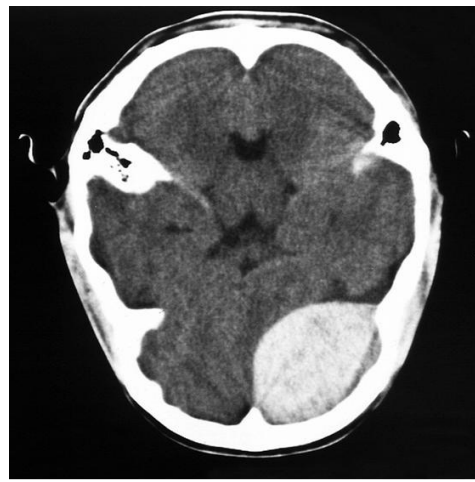
2. penetrující poranění
s intracerebrálním krvácením



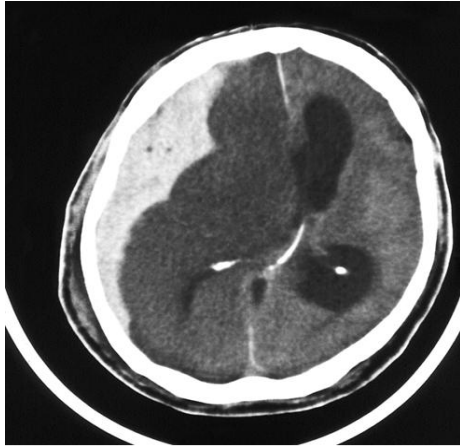
3. hemorrhagická kontuze



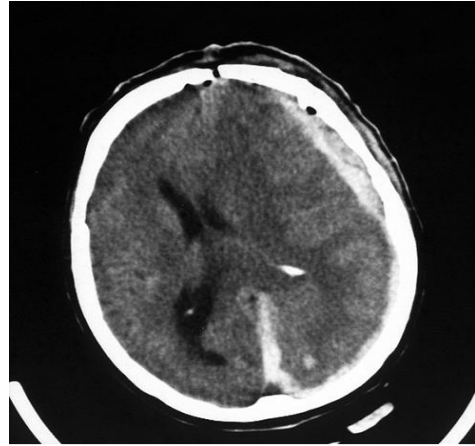
4. epidurální hematom



5. subdurální hematom



6. subdurální hematom II



(snímky daroval p. doc. MUDr. Jan Žižka, Ph. D., Fakultní nemocnice Hradec Králové,
Radiologická klinika, diagnostické centrum)

Seznam literatury

1. Azimi-Zonooz A, Kawa CB, Dowell CD, Olivera BM. Autoradiographic localization of N-type VGCCs in gerbil hippocampus and failure of omega-conotoxin MVIIA to attenuate neuronal injury after transient cerebral ischemia. *Brain Res.* 2001 Jul 13;907(1-2):61-70.
2. Bayir H, Marion DW, Puccio AM, Wisniewski SR, Janesko KL, Clark RS, Kochanek PM. Marked gender effect on lipid peroxidation after severe traumatic brain injury in adult patients. *J Neurotrauma.* 2004 Jan;21(1):1-8.
3. Beneš V, Häckel M, Kramář F, Mohapl M, Stejskal L, Charvát F. *Ischémie mozku.* Praha, Galén, 2003, s. 20-23.
4. Berman RF, Verweij BH, Muizelaar JP. Neurobehavioral protection by the neuronal calcium channel blocker ziconotide in a model of traumatic diffuse brain injury in rats. *J Neurosurg.* 2000 Nov;93(5):821-8.
5. Bertsch T, Casarin W, Kretschmar M, Zimmer W, Walter S, Sommer C, Muehlhauser F, Ragoschke A, Kuehl S, Schmidt R, Eden BP, Nassabi C, Nichterlein T, Fassbender K. Protein S-100B: a serum marker for ischemic and infectious injury of cerebral tissue. *Clin Chem Lab Med.* 2001 Apr;39(4):319-23.
6. Brown JI, Baker AJ, Konasiewicz SJ, Moulton RJ. Clinical significance of CSF glutamate concentrations following severe traumatic brain injury in humans. *J Neurotrauma.* 1998 Apr;15(4):253-63.
7. Bullock MR, Merchant RE, Carmack CA, Doppenberg E, Shah AK, Wilner KD, Ko G, Williams SA. An open-label study of CP-101,606 in subjects with a severe traumatic head injury or spontaneous intracerebral hemorrhage. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;890:51-8.
8. Castejon OJ, Castellano A, Arismendi GJ, Medina Z. The inflammatory reaction in human traumatic oedematous cerebral cortex. *J Submicrosc Cytol Pathol.* 2005 Apr;37(1):43-52.
9. Cernak I, Savic VJ, Otur J, Prokic V, Veljovic M, Grbovic D. Characterization of plasma magnesium concentration and oxidative stress following graded traumatic brain injury in humans. *J Neurotrauma.* 2000 Jan;17(1):53-68.
10. Cirak B, Rousan N, Kocak A, Palaoglu O, Palaoglu S, Kilic K. Melatonin as a free radical scavenger in experimental head trauma. *Pediatr Neurosurg.* 1999 Dec;31(6):298-301.
11. Clark RS, Kochanek PM, Chen M, Watkins SC, Marion DW, Chen J, Hamilton RL,

- Loeffert JE, Graham SH. Increases in Bcl-2 and cleavage of caspase-1 and caspase-3 in human brain after head injury. *FASEB J.* 1999 May;13(8):813-21.
12. Clausen T, Khaldi A, Zauner A, Reinert M, Doppenberg E, Menzel M, Soukup J, Alves OL, Bullock MR. Cerebral acid-base homeostasis after severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2005 Oct;103(4):597-607.
 13. Cristofori L, Tavazzi B, Gambin R, Vagnozzi R, Vivenza C, Amorini AM, Di Pierro D, Fazzina G, Lazzarino G. Early onset of lipid peroxidation after human traumatic brain injury: a fatal limitation for the free radical scavenger pharmacological therapy? *J Investig Med.* 2001 Sep;49(5):450-8.
 14. Čihák R, Druga R, Grim M. *Anatomie 3.* Praha, Grada Publishing, 2004, s. 131-135, 211-324.
 15. Dbalý V. Hlava není přilba. Mozek si při sportu zaslouží lepší ochranu. Přednáška. 2006. http://www.homolka.cz/common/files/2006-05-16_tm_urazy_mozku.doc
 16. de Kruijk JR, Leffers P, Menheere PP, Meerhoff S, Twijnstra A. S-100B and neuron-specific enolase in serum of mild traumatic brain injury patients. A comparison with health controls. *Acta Neurol Scand.* 2001 Mar;103(3):175-9.
 17. DeSalles AA, Kontos HA, Becker DP, Yang MS, Ward JD, Moulton R, Gruemer HD, Lutz H, Maset AL, Jenkins L, a kol. Prognostic significance of ventricular CSF lactic acidosis in severe head injury. *J Neurosurg.* 1986 Nov;65(5):615-24.
 18. Dimopoulou I, Korfiatis S, Dafni U, Anthi A, Psachoulia C, Jullien G, Sakas DE, Roussos C. Protein S-100b serum levels in trauma-induced brain death. *Neurology.* 2003 Mar 25;60(6):947-51.
 19. Diringer MN, Yundt K, Videen TO, Adams RE, Zazulia AR, Deibert E, Aiyagari V, Dacey RG Jr, Grubb RL Jr, Powers WJ. No reduction in cerebral metabolism as a result of early moderate hyperventilation following severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2000 Jan;92(1):7-13.
 20. Dohi K, Satoh K, Ohtaki H, Shioda S, Miyake Y, Shindo M, Aruga T. Elevated plasma levels of bilirubin in patients with neurotrauma reflect its pathophysiological role in free radical scavenging. *In Vivo.* 2005 Sep-Oct;19(5):855-60.
 21. Dziurdzik P, Krawczyk L, Jalowiecki P, Kondera-Anasz Z, Menon L. Serum interleukin-10 in ICU patients with severe acute central nervous system injuries. *Inflamm Res.* 2004 Aug;53(8):338-43. Epub 2004 Aug 10.
 22. Feit J. Traumatiké postížení CNS. http://atlases.muni.cz/stud/atl_cz/main+cnspatol+traumacns.html.
 23. Feneis H. *Anatomický obrazový slovník.* Praha, Avicenum, 1981, s. 200-203, 230-233.

24. Fölsch UR, Kochsiek K, Schmidt RF. Patologická fyziologie. Praha, Grada Publishing, 2003, s. 163-168.
25. Fraker PJ, Lill-Elghanian DA. The many roles of apoptosis in immunity as modified by aging and nutritional status. *J Nutr Health Aging*. 2004;8(1):56-63.
26. Ganong WF. Přehled lékařské fyziologie. Praha, H&H, 1995, s. 45, 47.
27. Goh KP. Management of hyponatremia. *Am Fam Physician*. 2004 May 15;69(10):2387-94.
28. Goodman JC, Valadka AB, Gopinath SP, Cormio M, Robertson CS. Lactate and excitatory amino acids measured by microdialysis are decreased by pentobarbital coma in head-injured patients. *J Neurotrauma*. 1996 Oct;13(10):549-56.
29. Gopinath SP, Valadka AB, Goodman JC, Robertson CS. Extracellular glutamate and aspartate in head injured patients. *Acta Neurochir Suppl*. 2000;76:437-8.
30. Gottfried JA, Mayer SA, Shungu DC, Chang Y, Duyn JH. Delayed posthypoxic demyelination. Association with arylsulfatase A deficiency and lactic acidosis on proton MR spectroscopy. *Neurology*. 1997 Nov;49(5):1400-4.
31. Harter L, Keel M, Hentze H, Leist M, Ertel W. Caspase-3 activity is present in cerebrospinal fluid from patients with traumatic brain injury. *J Neuroimmunol*. 2001 Dec 3;121(1-2):76-8.
32. Herrmann M, Jost S, Kutz S, Ebert AD, Kratz T, Wunderlich MT, Synowitz H. Temporal profile of release of neurobiochemical markers of brain damage after traumatic brain injury is associated with intracranial pathology as demonstrated in cranial computerized tomography. *J Neurotrauma*. 2000 Feb;17(2):113-22.
33. Holmin S, Soderlund J, Biberfeld P, Mathiesen T. Intracerebral inflammation after human brain contusion. *Neurosurgery*. 1998 Feb;42(2):291-8; discussion 298-9.
34. Ikematsu K, Tsuda R, Kondo T, Nakasono I. The expression of excitatory amino acid transporter 2 in traumatic brain injury. *Forensic Sci Int*. 2002 Dec 4;130(2-3):83-9.
35. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Základy histologie. Praha, H&H, 1997, s. 153-163.
36. Juráň V, Smrčka M, Smrčka V. Poranění mozku. http://www.med.muni.cz/toISO-8859-2.cs/Traumatologie/Neurochirurgie/Medici_traum.htm.
37. Kalousová M, Fialová L, Kraml J, Křepela E, Mrázová K, Pačes J, Pláteník J, Šebesta I, Štěpán J, Štípek S a kol. Patobiochemie ve schématech. Praha, Grada Publishing, 2006, s. 9-21.
38. Kalvach P, Adam P, Kalvach Z, Kalita Z, Skřivánek O, Tichý J, Votava J, Vymazal J, Zvěřina E. Mozkové ischémie a hemorrhagie. Praha, Grada Publishing, 1997, s. 41-79.
39. Kanner AA, Marchi N, Fazio V, Mayberg MR, Koltz MT, Siomin V, Stevens GH, Masaryk T, Ayumar B, Vogelbaum MA, Barnett GH, Janigro D. Serum S100beta: a

- noninvasive marker of blood-brain barrier function and brain lesions. *Cancer*. 2003 Jun 1;97(11):2806-13.
40. Kasprzak HA, Wozniak A, Drewa G, Wozniak B. Enhanced lipid peroxidation processes in patients after brain contusion. *J Neurotrauma*. 2001 Aug;18(8):793-7.
 41. Kerman M, Cirak B, Ozguner MF, Dagtekin A, Sutcu R, Altuntas I, Delibas N. Does melatonin protect or treat brain damage from traumatic oxidative stress? *Exp Brain Res*. 2005 Jun;163(3):406-10. Epub 2005 Apr 27.
 42. Kinzie BJ. Management of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin Pharm*. 1987 Aug;6(8):625-33.
 43. Klika E, Vacek Z, Dvořák M, Kapeller K. *Histologie*. Praha, Avicenum, 1985, s. 184, 190, 215, 233-237, 240-241.
 44. Kozler P, Pokorný J, Langmeier M, Trojan S. Patofyziologie a klinika edému mozku. *Čas. lék. Čes.* 2002;141(18):571-574.
 45. Kozler P. Traumatologie v neurochirurgii, (Česká neurochirurgie-III.). *MEDICÍNA*. 1998 V;7:9.
 46. Lee LL, Galo E, Lyeth BG, Muizelaar JP, Berman RF. Neuroprotection in the rat lateral fluid percussion model of traumatic brain injury by SNX-185, an N-type voltage-gated calcium channel blocker. *Exp Neurol*. 2004 Nov;190(1):70-8.
 47. Lima JE, Takayanagui OM, Garcia LV, Leite JP. Use of neuron-specific enolase for assessing the severity and outcome in patients with neurological disorders. *Braz J Med Biol Res*. 2004 Jan;37(1):19-26. Epub 2003 Dec 18.
 48. Lincová D, Farghali H, Čepelík J, Dědina M, Doležal T, Dulíček P, Fendrich Z, Gaier N, Hadašová E, Chrobák L a kol. *Základní a aplikovaná farmakologie*. Praha, Galén, 2005. s. 139.
 49. Maier B, Laurer HL, Rose S, Buurman WA, Marzi I. Physiological levels of pro- and anti-inflammatory mediators in cerebrospinal fluid and plasma: a normative study. *J Neurotrauma*. 2005 Jul;22(7):822-35.
 50. McDonald RP, Horsburgh KJ, Graham DI, Nicoll JA. Mitochondrial DNA deletions in acute brain injury. *Neuroreport*. 1999 Jun 23;10(9):1875-8.
 51. McKeating EG, Andrews PJ, Mascia L. Leukocyte adhesion molecule profiles and outcome after traumatic brain injury. *Acta Neurochir Suppl*. 1998;71:200-2.
 52. McKeating EG, Andrews PJ, Mascia L. The relationship of soluble adhesion molecule concentrations in systemic and jugular venous serum to injury severity and outcome after traumatic brain injury. *Anesth Analg*. 1998 Apr;86(4):759-65.
 53. Merchant RE, Bullock MR, Carmack CA, Shah AK, Wilner KD, Ko G, Williams SA. A double-blind, placebo-controlled study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of CP-101,606 in patients with a mild or moderate traumatic brain injury. *Ann N Y Acad*

- Sci. 1999;890:42-50.
54. Minambres E, Cemborain A, Sanchez-Velasco P, Gandarillas M, Diaz-Reganon G, Sanchez-Gonzalez U, Leyva-Cobian F. Correlation between transcranial interleukin-6 gradient and outcome in patients with acute brain injury. *Crit Care Med.* 2003 Mar;31(3):933-8.
 55. Mueller CA, Schluesener HJ, Conrad S, Meyermann R, Schwab JM. Lesional expression of a proinflammatory and antiangiogenic cytokine EMAP II confined to endothelium and microglia/macrophages during secondary damage following experimental traumatic brain injury. *J Neuroimmunol.* 2003 Feb;135(1-2):1-9.
 56. Nathoo N, Narotam PK, Agrawal DK, Connolly CA, van Dellen JR, Barnett GH, Chetty R. Influence of apoptosis on neurological outcome following traumatic cerebral contusion. *J Neurosurg.* 2004 Aug;101(2):233-40.
 57. Němeček S, Němečková J, Cerman J. Patomorfologie poranění mozku. *Neurologie pro praxi.* 2003;6:290-295.
 58. Nevšimalová S, Růžička E, Tichý J. *Neurologie.* Praha, Galén, 2005, s. 163-170.
 59. Ng I, Yeo TT, Tang WY, Soong R, Ng PY, Smith DR. Apoptosis occurs after cerebral contusions in humans. *Neurosurgery.* 2000 Apr;46(4):949-56.
 60. Nguyen DN, Spapen H, Su F, Schiettecatte J, Shi L, Hachimi-Idrissi S, Huyghens L. Elevated serum levels of S-100beta protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2006 Jul;34(7):1967-74.
 61. Paolin A, Nardin L, Gaetani P, Rodriguez Y Baena R, Pansarasa O, Marzatico F. Oxidative damage after severe head injury and its relationship to neurological outcome. *Neurosurgery.* 2002 Oct;51(4):949-54; discussion 954-5.
 62. Pelinka LE, Hertz H, Mauritz W, Harada N, Jafarmadar M, Albrecht M, Redl H, Bahrami S. Nonspecific increase of systemic neuron-specific enolase after trauma: clinical and experimental findings. *Shock.* 2005 Aug;24(2):119-23.
 63. Pelinka LE, Kroepfl A, Leixnering M, Buchinger W, Raabe A, Redl H. GFAP versus S100B in serum after traumatic brain injury: relationship to brain damage and outcome. *J Neurotrauma.* 2004 Nov;21(11):1553-61.
 64. Pelinka LE, Kroepfl A, Schmidhammer R, Krenn M, Buchinger W, Redl H, Raabe A. Glial fibrillary acidic protein in serum after traumatic brain injury and multiple trauma. *J Trauma.* 2004 Nov;57(5):1006-12.
 65. Pleines UE, Stover JF, Kossmann T, Trentz O, Morganti-Kossmann MC. Soluble ICAM-1 in CSF coincides with the extent of cerebral damage in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 1998 Jun;15(6):399-409.
 66. Polidori MC, Frei B, Cherubini A, Nelles G, Rordorf G, Keaney JF Jr, Schwamm L,

- Mecocci P, Koroshetz WJ, Beal MF. Increased plasma levels of lipid hydroperoxides in patients with ischemic stroke. *Free Radic Biol Med*. 1998 Sep;25(4-5):561-7.
67. Polidori MC, Mecocci P, Frei B. Plasma vitamin C levels are decreased and correlated with brain damage in patients with intracranial hemorrhage or head trauma. *Stroke*. 2001 Apr;32(4):898-902.
 68. Qi JP, Wu AP, Wang DS, Wang LF, Li SX, Xu FL. Correlation between neuronal injury and Caspase-3 after focal ischemia in human hippocampus. *Chin Med J (Engl)*. 2004 Oct;117(10):1507-12.
 69. Raabe A, Grolms C, Keller M, Dohnert J, Sorge O, Seifert V. Correlation of computed tomography findings and serum brain damage markers following severe head injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 1998;140(8):787-91; discussion 791-2.
 70. Raabe A, Kopetsch O, Woszczyk A, Lang J, Gerlach R, Zimmermann M, Seifert V. S-100B protein as a serum marker of secondary neurological complications in neurocritical care patients. *Neurol Res*. 2004 Jun;26(4):440-5.
 71. Raabe A, Seifert V. Protein S-100B as a serum marker of brain damage in severe head injury: preliminary results. *Neurosurg Rev*. 2000 Sep;23(3):136-8.
 72. Rabow L, DeSalles AF, Becker DP, Yang M, Kontos HA, Ward JD, Moulton RJ, Clifton G, Gruemer HD, Muizelaar JP, et al. CSF brain creatine kinase levels and lactic acidosis in severe head injury. *J Neurosurg*. 1986 Nov;65(5):625-9.
 73. Raghupathi R, Conti AC, Graham DI, Krajewski S, Reed JC, Grady MS, Trojanowski JQ, McIntosh TK. Mild traumatic brain injury induces apoptotic cell death in the cortex that is preceded by decreases in cellular Bcl-2 immunoreactivity. *Neuroscience*. 2002;110(4):605-16.
 74. Raghupathi R, Graham DI, McIntosh TK. Apoptosis after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2000 Oct;17(10):927-38.
 75. Ross SA, Cunningham RT, Johnston CF, Rowlands BJ. Neuron-specific enolase as an aid to outcome prediction in head injury. *Br J Neurosurg*. 1996 Oct;10(5):471-6.
 76. Rothoerl RD, Woertgen C, Brawanski A. S-100 serum levels and outcome after severe head injury. *Acta Neurochir Suppl*. 2000;76:97-100.
 77. Řehák M. Kraniocerebrální poranění. *Sanguis*. 2003;25:45.
 78. Sakamoto T, Takasu A, Saitoh D, Kaneko N, Yanagawa Y, Okada Y. Ionized magnesium in the cerebrospinal fluid of patients with head injuries. *J Trauma*. 2005 Jun;58(6):1103-9.
 79. Samii A, Badie H, Fu K, Luther RR, Hovda DA. Effects of an N-type calcium channel antagonist (SNX 111; Ziconotide) on calcium-45 accumulation following fluid-percussion injury. *J Neurotrauma*. 1999 Oct;16(10):879-92.
 80. Shioyai T, Nara I, Saruta K, Hara M, Saito I. Continuous monitoring of cerebrospinal fluid acid-base balance and oxygen metabolism in patients with severe head injury:

- pathophysiology and treatments for cerebral acidosis and ischemia. *Acta Neurochir Suppl.* 1999;75:49-55.
81. Shiozaki T, Hayakata T, Tasaki O, Hosotubo H, Fujita K, Mouri T, Tajima G, Kajino K, Nakae H, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H. Cerebrospinal fluid concentrations of anti-inflammatory mediators in early-phase severe traumatic brain injury. *Shock.* 2005 May;23(5):406-10.
 82. Scheff SW, Sullivan PG. Cyclosporin A significantly ameliorates cortical damage following experimental traumatic brain injury in rodents. *J Neurotrauma.* 1999 Sep;16(9):783-92.
 83. Scholpp J, Schubert JK, Miekisch W, Noeldge-Schomburg GF. Lipid peroxidation early after brain injury. *J Neurotrauma.* 2004 Jun;21(6):667-77.
 84. Schwab JM, Beschorner R, Meyermann R, Gozalan F, Schluesener HJ. Persistent accumulation of cyclooxygenase-1-expressing microglial cells and macrophages and transient upregulation by endothelium in human brain injury. *J Neurosurg.* 2002 May;96(5):892-9.
 85. Signoretti S, Marmarou A, Tavazzi B, Lazzarino G, Beaumont A, Vagnozzi R. N-Acetylaspartate reduction as a measure of injury severity and mitochondrial dysfunction following diffuse traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2001 Oct;18(10):977-91.
 86. Silbernagl S, Despopoulos A. Atlas fyziologie člověka. Praha, Grada Avicenum, 1993, s. 24-30.
 87. Silbernagl S, Lang F. Atlas patofyziologie člověka. Praha, Grada Publishing, 2001, s. 10-13.
 88. Smrčka M, Baudyšová O, Beneš V, Boudný J, Buchvald P, Česák T, Čundrle I, Deyl I, Fadrus P, Filip M a kol. Poranění mozku. Praha, Grada Publishing, 2001, s. 15-88, 107-112, 183-245.
 89. Stalnacke BM, Bjornstig U, Karlsson K, Sojka P. One-year follow-up of mild traumatic brain injury: post-concussion symptoms, disabilities and life satisfaction in relation to serum levels of S-100B and neurone-specific enolase in acute phase. *J Rehabil Med.* 2005 Sep;37(5):300-5.
 90. Stover JF, Morganti-Kossmann MC, Lenzlinger PM, Stocker R, Kempinski OS, Kossmann T. Glutamate and taurine are increased in ventricular cerebrospinal fluid of severely brain-injured patients. *J Neurotrauma.* 1999 Feb;16(2):135-42.
 91. Stover JF, Pleines UE, Morganti-Kossmann MC, Stocker R, Kempinski OS, Kossmann T. Thiopental and midazolam do not seem to impede metabolism of glutamate in brain-injured patients. *Psychopharmacology (Berl).* 1999 Jan;141(1):66-70.
 92. Stranjalis G, Korfiatis S, Papapetrou C, Kouyialis A, Boviatisis E, Psachoulia C, Sakas DE.

- Elevated serum S-100B protein as a predictor of failure to short-term return to work or activities after mild head injury. *J Neurotrauma*. 2004 Aug;21(8):1070-5.
93. Sullivan PG, Thompson MB, Scheff SW. Cyclosporin A attenuates acute mitochondrial dysfunction following traumatic brain injury. *Exp Neurol*. 1999 Nov;160(1):226-34.
 94. Suzuki M, Kudo A, Sugawara A, Yoshida K, Kubo Y, Suzuki T, Ogasawara K, Doi M, Ogawa A. Amino acid concentrations in the blood of the jugular vein and peripheral artery after traumatic brain injury: decreased release of glutamate into the jugular vein in the early phase. *J Neurotrauma*. 2002 Feb;19(2):285-92.
 95. Tavazzi B, Signoretti S, Lazzarino G, Amorini AM, Delfini R, Cimatti M, Marmarou A, Vagnozzi R. Cerebral oxidative stress and depression of energy metabolism correlate with severity of diffuse brain injury in rats. *Neurosurgery*. 2005 Mar;56(3):582-9; discussion 582-9.
 96. Toupalik P, Bouska I. Diagnosis of traumatical and hypoxial changes of the CNS--immunohistochemical study. *Soud Lek*. 2005 Jul;50(3):42-4.
 97. Townsend WJ, Guy MJ, Pani MA, Martin B, Yates DW. Head injury outcome prediction in the emergency department: a role for protein S-100B? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Nov;73(5):542-6.
 98. Trojan S, Langmeier M, Hrachovina V, Kittnar O, Koudelová J, Kuthan V, Mareš J, Marešová D, Mourek J, Pokorný J a kol. *Lékařská fyziologie*. Praha, Grada Publishing, 2003, s. 59-90.
 99. Vagnozzi R, Marmarou A, Tavazzi B, Signoretti S, Di Pierro D, del Bolgia F, Amorini AM, Fazzina G, Sherkat S, Lazzarino G. Changes of cerebral energy metabolism and lipid peroxidation in rats leading to mitochondrial dysfunction after diffuse brain injury. *J Neurotrauma*. 1999 Oct;16(10):903-13.
 100. Valentino K, Newcomb R, Gadbois T, Singh T, Bowersox S, Bitner S, Justice A, Yamashiro D, Hoffman BB, Ciaranello R, a kol. A selective N-type calcium channel antagonist protects against neuronal loss after global cerebral ischemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Aug 15;90(16):7894-7.
 101. van Geel WJ, de Reus HP, Nijzing H, Verbeek MM, Vos PE, Lamers KJ. Measurement of glial fibrillary acidic protein in blood: an analytical method. *Clin Chim Acta*. 2002 Dec;326(1-2):151-4.
 102. Verweij BH, Muizelaar JP, Vinas FC, Peterson PL, Xiong Y, Lee CP. Impaired cerebral mitochondrial function after traumatic brain injury in humans. *J Neurosurg*. 2000 Nov;93(5):815-20.
 103. Verweij BH, Muizelaar JP, Vinas FC, Peterson PL, Xiong Y, Lee CP. Improvement in mitochondrial dysfunction as a new surrogate efficiency measure for preclinical trials: dose-response and time-window profiles for administration of the calcium channel

- blocker Ziconotide in experimental brain injury. *J Neurosurg.* 2000 Nov;93(5):829-34
104. Verweij BH, Muizelaar JP, Vinas FC, Peterson PL, Xiong Y, Lee CP. Mitochondrial dysfunction after experimental and human brain injury and its possible reversal with a selective N-type calcium channel antagonist (SNX-111). *Neurol Res.* 1997 Jun;19(3):334-9.
 105. Vos PE, Lamers KJ, Hendriks JC, van Haaren M, Beems T, Zimmerman C, van Geel W, de Reus H, Biert J, Verbeek MM. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Neurology.* 2004 Apr 27;62(8):1303-10.
 106. Wagner AK, Bayir H, Ren D, Puccio A, Zafonte RD, Kochanek PM. Relationships between cerebrospinal fluid markers of excitotoxicity, ischemia, and oxidative damage after severe TBI: the impact of gender, age, and hypothermia. *J Neurotrauma.* 2004 Feb;21(2):125-36.
 107. Wagner AK, Fabio A, Puccio AM, Hirschberg R, Li W, Zafonte RD, Marion DW. Gender associations with cerebrospinal fluid glutamate and lactate/pyruvate levels after severe traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2005 Feb;33(2):407-13.
 108. Woertgen C, Rothoerl RD, Brawanski A. Early S-100B serum level correlates to quality of life in patients after severe head injury. *Brain Inj.* 2002 Sep;16(9):807-16.
 109. Woertgen C, Rothoerl RD, Metz C, Brawanski A. Comparison of clinical, radiologic, and serum marker as prognostic factors after severe head injury. *J Trauma.* 1999 Dec;47(6):1126-30.
 110. Xiong Y, Gu Q, Peterson PL, Muizelaar JP, Lee CP. Mitochondrial dysfunction and calcium perturbation induced by traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 1997 Jan;14(1):23-34.
 111. Xiong Y, Peterson PL, Lee CP. Effect of N-acetylcysteine on mitochondrial function following traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma.* 1999 Nov;16(11):1067-82.
 112. Xiong Y, Peterson PL, Muizelaar JP, Lee CP. Amelioration of mitochondrial function by a novel antioxidant U-101033E following traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma.* 1997 Dec;14(12):907-17.
 113. Xiong Y, Peterson PL, Verweij BH, Vinas FC, Muizelaar JP, Lee CP. Mitochondrial dysfunction after experimental traumatic brain injury: combined efficacy of SNX-111 and U-101033E. *J Neurotrauma.* 1998 Jul;15(7):531-44.
 114. Yamamoto T, Rossi S, Stiefel M, Doppenberg E, Zauner A, Bullock R, Marmarou A. CSF and ECF glutamate concentrations in head injured patients. *Acta Neurochir Suppl.* 1999;75:17-9.
 115. Yang SY, Xue L. Human neuronal apoptosis secondary to traumatic brain injury and the regulative role of apoptosis-related genes. *Chin J Traumatol.* 2004 Jun;7(3):159-64.
 116. Yatsiv I, Morganti-Kossmann MC, Perez D, Dinarello CA, Novick D, Rubinstein M, Otto

- VI, Rancan M, Kossmann T, Redaelli CA, Trentz O, Shohami E, Stahel PF. Elevated intracranial IL-18 in humans and mice after traumatic brain injury and evidence of neuroprotective effects of IL-18-binding protein after experimental closed head injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002 Aug;22(8):971-8.
117. Young B, Runge JW, Waxman KS, Harrington T, Wilberger J, Muizelaar JP, Boddy A, Kupiec JW. Effects of pegorgotein on neurologic outcome of patients with severe head injury. A multicenter, randomized controlled trial. *JAMA.* 1996 Aug 21;276(7):538-43.
118. Yurkewicz L, Weaver J, Bullock MR, Marshall LF. The effect of the selective NMDA receptor antagonist traxoprodil in the treatment of traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2005 Dec;22(12):1428-43.
119. Zafonte RD, Mann NR. Cerebral salt wasting syndrome in brain injury patients: a potential cause of hyponatremia. *Arch Phys Med Rehabil.* 1997 May;78(5):540-2.
120. Zhang H, Zhang X, Zhang T, Chen L. Excitatory amino acids in cerebrospinal fluid of patients with acute head injuries. *Clin Chem.* 2001 Aug;47(8):1458-62.
121. Zhang X, Qiu M, Zhang X, Zhang J, Zhang H, Kang D. Excitatory amino acids in cerebrospinal fluid and their relations with clinical features and outcomes in acute head injury. *Chin Med J (Engl).* 1998 Nov;111(11):978-81.

