

**Korelace intrakraniálního tlaku a dalších  
vyšetřovaných parametrů u kontuzí  
mozku**

**The correlation of intracranial pressure  
and next investigative parameters at the  
cerebral contusion**

MUDr. Ivan Škúci

Neurochirurgické oddělení, FN Plzeň  
Lékařská fakulta  
Univerzity Karlovy v Plzni

Plzeň 2007

## Obsah

<b>Předmluva</b> .....	<b>4</b>
<b>Cíl práce</b> .....	<b>5</b>
<b>I. Úvod</b> .....	<b>6</b>
I.1. Historie léčení poranění hlavy.....	6
I.2. Epidemiologie poranění hlavy.....	6
<b>II. Patofyziologie poranění hlavy</b> .....	<b>9</b>
II.1. Patofyziologie kontuze mozku .....	9
II.2. Nitrolebeční tlak .....	15
II.2.1. Patofyziologie nitrolebečního tlaku.....	15
II.2.2. Měření intrakraniálního tlaku: Indikace a techniky.....	18
II.2.3. Neuropatologické vztahy zvýšení intrakraniálního tlaku.....	20
II.2.3.1. Zvýšený intrakraniální tlak, mozkový perfuzní tlak a průtok krve mozkiem.....	21
II.2.4. Monitorování nitrolebečního tlaku.....	24
II.2.4.1. Indikace.....	24
II.2.4.2. CT známky zvýšeného nitrolebečního tlaku.....	25
II.2.4.3. Monitorování nitrolebečního tlaku a prognóza po těžkých kranio-cerebrálních poraněních.....	25
II.3. Biochemie mozkového poranění.....	28
<b>III. Korelace intrakraniálního tlaku a vyšetřovaných parametrů u kontuzí mozku</b> .....	<b>31</b>
III.1. Cíl práce.....	31
III.2. Soubor a metodika.....	31
III.3. Výsledky.....	35
III.3.1. Výsledky ve vztahu ke Glasgow Outcome Scale.....	35
III.3.2. Statistické zpracování souboru.....	42
III.3.2.1. Použité statistické metody.....	42
III.3.2.2. Statistická deskripce celého souboru .....	43
III.3.2.2.1. Frekvence pohlaví .....	43
III.3.2.2.2. Kontuze – monotrauma .....	43
III.3.2.2.3. Kontuze a polytrauma .....	43
III.3.2.2.4. GCS vstup .....	43
III.3.2.2.5. GCS konec léčby .....	43
III.3.2.2.6. GOS – 6 měsíců po skončení léčby .....	44
III.3.2.2.7. Karnofsky Scale .....	44
III.3.2.2.8. Pořadová korelace Spearman .....	44
III.3.2.2.9. Statistická deskripce – spojité proměnné .....	45
III.3.2.2.10. GOS .....	45

III.3.2.3. Statistická deskripce, Odds Ratio, Chi-Square test, univariační analýza – souhrn: nejlepší cut off .....	46
III.3.2.3.1. Věk, cut off = 60 .....	46
III.3.2.3.2. ICP vstupní , cut off =30 .....	46
III.3.2.3.3. Laktát vstupní, cut off = 3,42 .....	47
III.3.2.3.4. Glykémie vstupní, cut off = 10 .....	47
III.3.2.3.5. Natrium vstupní, cut off = 142 .....	47
III.3.2.3.6. Kalium vstupní, cut off = 4 .....	47
III.3.2.3.7. Osmolalita vstupní, cut off = 301 .....	48
III.3.2.4. Pořadová korelace: Vztah všech proměnných vstupních parametrů ke Glasgow Outcome Scale-multivariační logistická regrese.....	48
III.3.2.5. Multivariační STEPWISE Logistická regrese.....	49
III.3.2.6. Pořadová korelace významných vstupních parametrů.....	50
<b>IV. Diskuze.....</b>	<b>53</b>
IV.1. Regulace tělesné vody a osmolality.....	54
IV.2. Poruchy elektrolytů.....	55
IV.2.1. Regulace intracelulárního objemu.....	55
IV.2.2. Natrium.....	55
IV.2.3. Kalium.....	58
IV.2.4. Kalcium.....	58
IV.3. Poruchy acidobazické rovnováhy.....	59
IV.3.1. Respirační poruchy.....	59
IV.3.2. Metabolické poruchy.....	60
IV.4. Glykémie.....	60
IV.5. Laktát.....	63
<b>V. Závěr.....</b>	<b>64</b>
<b>VI. Souhrn .....</b>	<b>65</b>
<b>VII. Apendix (příloha) .....</b>	<b>69</b>
<b>VIII. Literatura .....</b>	<b>77</b>
<b>IX. Seznam zkratk .....</b>	<b>93</b>

## Předmluva

Většina poranění lebky a mozku často postihuje více struktur najednou. Posuzování komplexu kraniocerebrálního poranění je proto složité, zvláště u zavřeného poranění mozku jakým je kontuze mozku. Na začátku vzniku je obtížné odhadnout její vývoj a prognózu léčebního výsledku.

Léčba kraniocerebrálních poranění na neurochirurgickém oddělení FN v Plzni má svoji tradici založenou dlouholetým přednostou oddělení prof. Mračkem.

Využíváním poznatků moderní patofyziologie poranění mozku dále rozvíjíme jeho diagnostiku a léčbu. Zlepšující technické vybavení, především jednotky intenzivní péče našeho oddělení po přestěhování do nových prostor, umožňuje všestranné monitorování a léčení zranění mozku.

V předkládané práci podávám přehled vlivu počátečního intrakraniálního tlaku a biochemických změn u pacientů s těžkou kontuzí mozku na celkovou prognózu výsledku léčby.

Rád bych poděkoval svému školiteli prim. MUDr. Milanu Chocovi, CSc. nejen za trpělivé vedení mého doktorandského studia, ale i za to, že jako žák prof. Mračka dál s nesmírným úsilím rozvíjí léčbu traumat nervového systému.

Dále musím poděkovat všem svým spolupracovníkům, lékařům a sestřám, našeho i dalších oddělení a klinik, kteří se podílejí týmovou spoluprací na diagnostice a léčbě neurochirurgicky nemocných. Vřele děkuji technickému pracovníkovi Mgr. Petru Říhánkovi a sekretářkám našeho oddělení Petře Merhoutové a Jitce Korecké za velkou pomoc.

## Cíl práce

Cílem práce je posoudit vzájemný vztah Glasgow Coma Scale, intrakraniálního tlaku, natria, kalia, glykémie, laktátu a osmolality, zhodnotit jejich prediktivní význam na prognózu a Glasgow Outcome Scale u těžké kontuze mozku s GCS  $\leq 8$ .

Pochopení patofyziologických souvislostí těžkého kranio-cerebrálního poranění, zvláště kontuze mozku, je důležité pro adekvátní vedení diagnostického a léčebného procesu k dosažení co nejoptimálnějšího neurologického výsledku.

# I. Úvod

## I.1. Historie léčení poranění hlavy

Obecně neurochirurgie vznikla se začátkem léčby poranění hlavy. Pravděpodobně nejstarší chirurgickou operací je trepanace lebky. Více než 5000 let jsou staré nálezy lebek se známkami hojení kostních defektů po otvírání lbi a z toho důvodu přežití. Pohřebiště Paracas a Parachamac v Peru z období kultury Inků, 3000 let před naším letopočtem, jsou největší naleziště trepanovaných lebek. Hippokrates (asi 460 – 377 př. n. l) provedl klasifikaci poranění hlavy, u některých doporučil trepanaci (zlomeniny, bolest hlavy), při které se vyhýbal mozkovým švům, aby neporanil tvrdou plenu, chladil trepan. Byl zakladatelem vědeckého lékařství. Antičtí lékaři měli již hluboké vědomosti o nervové soustavě. Vliv církve zastavil vývoj lékařství v Evropě na tisíc let a chirurgii vytlačil na okraj zájmu (230). O víc než tisíc let později Macewen z Glasgowa průkopnický razil cestu intrakraniální neurochirurgie založené na analýze z nových znalostí lokalizace mozkových funkcí (1).

## I.2. Epidemiologie poranění mozku

Války obecně poskytly největší příležitost chirurgům k výuce ošetřování traumat. Za války Severu proti Jihu zemřelo 40 procent raněných. Za první světové války podlehl zraněním jen 21 procent, neboť fronta byla stabilní, a pomoc tudíž na blízku. Cushing zjistil, že téměř 60 procent úmrtí po penetraci dury bylo způsobených sepsí. Zastával názor, že mnohým úmrtím bylo možné předejít, kdyby se neodkládal debridement rány. Na konci války snížil mortalitu z 54 na 29 procent (2). Za druhé světové války byla situace jiná: zemřelo 30% zraněných, protože fronta byla v pohybu a ošetření bylo daleko. Za korejské války, ve Vietnamu a za první války v Zálivu umřelo 24-25 procent raněných (tj. každý čtvrtý). Přiblížení pohyblivých vojenských nemocnic (MASH – mobile army surgical hospitals) blízko fronty, včasná evakuace raněných vrtulníky na nemocniční základnu, použití antibiotik, i profylakticky, snížilo úroveň infekcí z počátečných 41 procent na 1 procento na konci (3). Vietnamská válka zrychlila evakuaci poraněných z bojiště, na 1 hodinu i méně od poranění, téměř vždy do 6 hodin. Většina z nich ale měla zranění neslučitelná se životem, 20 procent zemřelo před přijetím, kdežto mezi 1455 vojáky s úrazem hlavy, kteří byli operováni, pouze 9 procent zemřelo v nemocnici, ve chvíli úrazu nebo přijetí jen 3 procenta nebyli v bezvědomí (4). Nyní v Iráku zemře 10% všech zraněných. Díky lepší ochraně těla, rychlejší a kvalifikovanější péči lékaři zachraňují i pacienty po těžkých traumatech.

Přibývá invalidů bez končetin a vojáků s poraněným mozkiem. Náklady na léčení takových pacientů jsou vysoké a kvantita zraněných (téměř 33 tisíc) vede ke snižování kvality i v ekonomice jakou představují USA.

V civilním životě v posledních třiceti letech představují mozková poranění druhou nejčastější afekci CNS, když na prvním místě jsou cerebrovaskulární onemocnění. V roce 1990 v USA utrpělo 1 975 000 obyvatel poranění mozku, pro které museli být ošetřeni, 373 000 bylo hospitalizovaných a 75 000 zemřelo, incidence se pohybovala v průměru mezi 180 – 220 zraněnými / 100 000 obyvatel / rok, mortalita traumat mozku kolísá v průměru 14-30 úmrtí /100 000 obyvatel / rok (5). Ačkoliv je v literatuře plno zpráv popisujících mozkové poranění, je jen málo epidemiologických studií věnujících se otázce druhu a tíži mozkového poranění. Kohortní studie ze San Diega (6) z r. 1984 rozebírá rozdělení poranění mozku jen podle charakteru a typu zlomeniny u pacientů 15 – ti letých a starších. Necelou polovinu všech hospitalizovaných poranění mozku představuje otřes mozku bez přítomné zlomeniny, skoro 11 procent z celkového počtu představují lacerace a kontuze mozku bez zlomeniny lebky. Podobně mezi pacienty s diagnostikovaným mozkovým krvácením, jedna polovina nemá přítomnou zlomeninu lbi. Ta je mnohem méně častá mezi pacienty s komocí nebo jiným kraniálním poraněním, než mezi pacienty s kontuzí, lacerací nebo krvácením.

Dle statistických údajů z Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR je u nás za rok v průměru hospitalizovaných 36 000 osob s nitrolebečním poraněním se stoupajícím trendem. Největší podíl mají pacienti s komocí mozku (87,5 procenta), difuzních poranění a kontuzí jsou 3,9 - 4 procenta, subdurálních hematomů 3 procenta, epidurálních hematomů 1,5 procenta. Mortalita je v rozmezí 20-21 případů / 100 000 obyvatel / rok, t.j. celkem 1750 –1800 úmrtí na kraniocerebrální poranění v ČR za rok, nejčastěji na difuzní poranění a kontuzi mozku, asi ve 300 - 325 případech.

Mozková poranění v 50-66 % doprovází poranění jiného orgánového systému. Studie EBIC z roku 1999 (7) zjistila současné nejčastější poranění břišních orgánů (13 %) a hrudníku (8 %). Mortalita polytraumatizovaných pacientů je mezi 35 - 50 %.

Dopravní úrazy jsou na prvním místě příčin mozkových poranění (6, 8-15). Přes pokles úrazů hlavy v zemích vyspělého světa, roste jejich počet v rozvojových zemích (Afrika, Asie). Na druhém místě jsou pády zvláště v dětském věku a u starších lidí. Pracovní úrazy s poraněním mozku jsou na třetím místě.

Nejrizikovější věkovou skupinou jsou osoby ve věku 15 – 24 let, následuje mírný pokles se vzestupem ve věkové kategorii 60-65 let, kdy polymorbidita zvyšuje mortalitu. Úrazy mozku představují až třetinu náhlých úmrtí bez ohledu na věk.

Studie (5,8 - 13) opakovaně potvrzují převahu mužů nad ženami v poměru 2,0-2,8:1, v průměru 2,3:1.

Alkohol přispívá zvýšenému riziku příčin vzniku mozkových poranění. Dle Krause a spol. (16) až 56 % osob s mozkovým poraněním mělo pozitivní nález alkoholu v krvi. Intoxikace alkoholem v době úrazu zhoršuje i dechovou činnost nebo podporuje vznik bronchopneumonie v porovnání s osobami, které nejsou intoxikované v době mozkového poranění (17).

Sociální, kulturní, ekonomické a geografické faktory ovlivňují epidemiologii mozkových poranění v různých oblastech světa. Studie ze Severní Ameriky, Evropy (18,19, 21) vykazují podobnou incidenci mozkových poranění a jejich příčin. Naproti tomu obraz studie z civilizovanější části Afriky, z Johannesburgu (Jižní Afrika) (20) je radikálně jiný (Tab.1).

**Tab. 1. Incidence znaků**

Místo studie	Rok studie	Počet	Incidence	Riziková	M/Ž	Úmrtnost	Zvláštní
		na 100 000		věk. skupina		na 100	příčiny
Cantabria, Š (18)	1988	477	91	15-24	2,7:1	0,020	Cyklisti:60%, pády:24% Pracovní úrazy:8%, Volný čas:4%
Aquitaine, F Francie, (19)	1986	8940	281	15-24	2,1:1	0,022	Doprava:60%, pády:32% napadení:6%
Johannesburg, Jižní Afrika (20)	1987	6409	316	25-44	Černoch: 4,4:1 Běloch: 40,1:1	A: 0,088 B: 0,054	Č- cyklista:27% (M), 24%(Ž), napadení: 51% (M) 52% (Ž) Běloch: cyklistika:73% (M), 62% (Ž), napadení: 10% (M) 10% (Z)



## II. Patofyziologie poranění mozku

### II. 1. Patofyziologie kontuze mozku

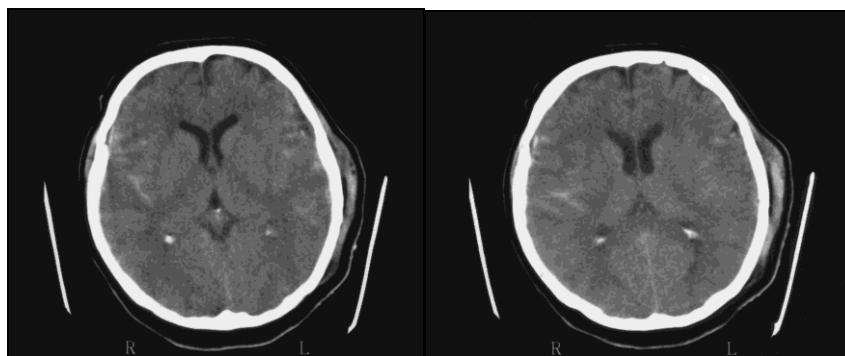
Většina poranění lbi a mozku se kombinuje, zranění postihuje více struktur najednou, klinická dominance typu poranění je různá. Posuzování komplexu kraniocerebrálního poranění je proto složité, obzvláště u zavřeného více ložiskového poranění mozku. Posouzení poranění je možné na základě sledování dynamiky jeho klinického, metabolického a morfologického vývoje.

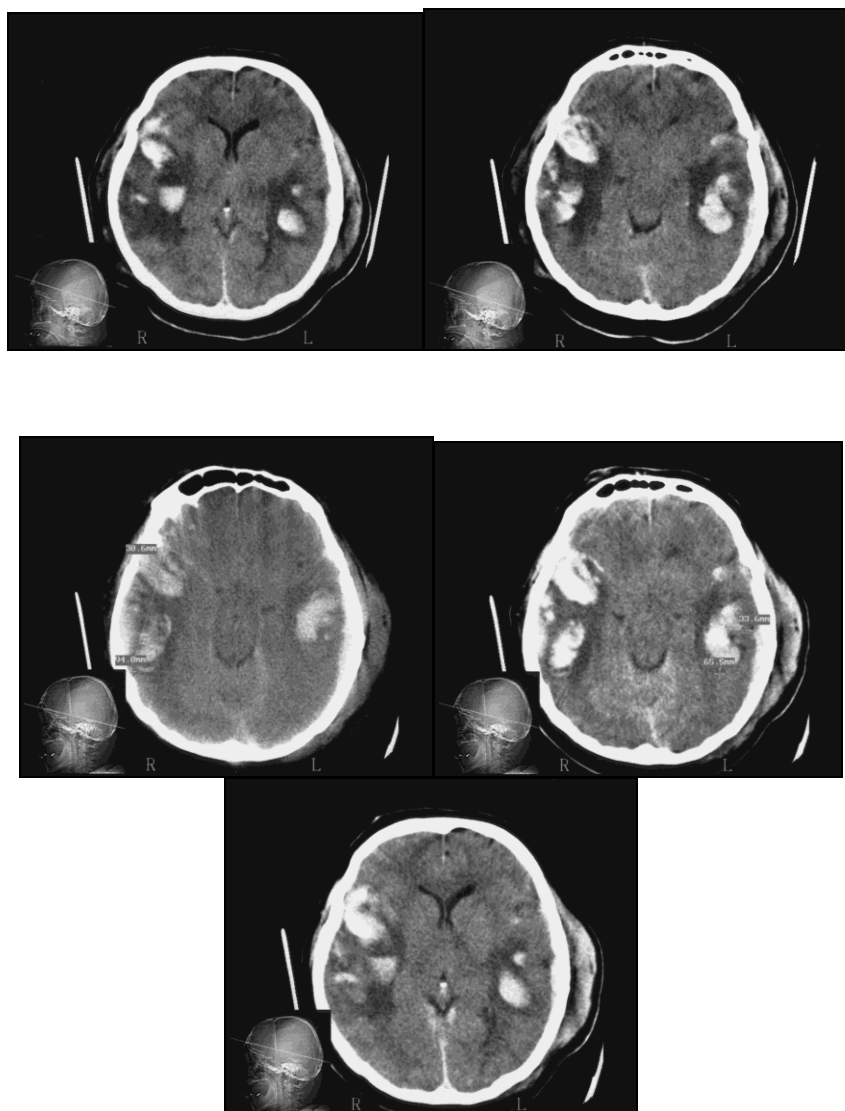
V současné době traumatologie mozku operuje s pojmy:

- primární a sekundární poranění
- fokální a difuzní poranění.

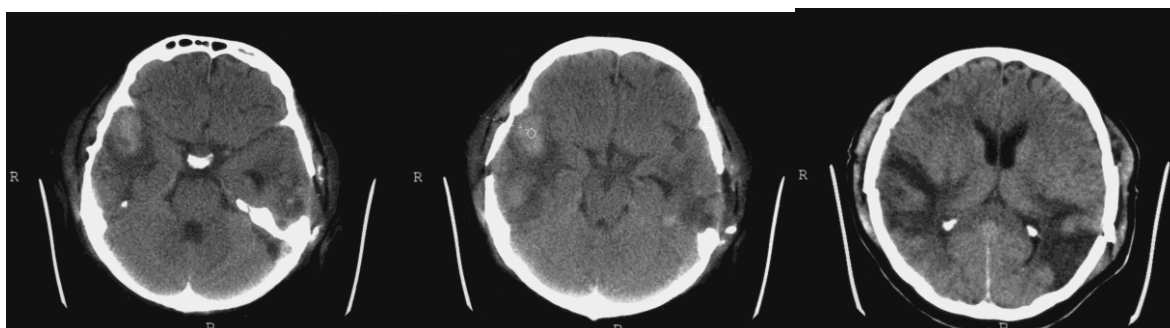
Primární poranění vzniká ve chvíli úrazu a může způsobit fokálně kontuzi mozku a akutní intracerebrální hematom, difuzně otřes mozku a difuzní axonální poranění. Sekundární poranění mozku vzniká rozvojem následného mozkového edému, zvýšením nitrolebečního a snížením perfuzního tlaku, změnou molekulárních a biochemických regulací mozku, negativně působí porucha systémových vlivů (hypotenze, hypoxie). Léčba kraniocerebrálních poranění je zaměřena na prevenci a léčbu sekundárních poranění mozku.

Kontuze mozku je primárním ložiskovým poraněním mozku s makroskopicky patrnými anatomickými změnami prokazatelnými grafickými vyšetřovacími metodami (Obr. 1.-2.).



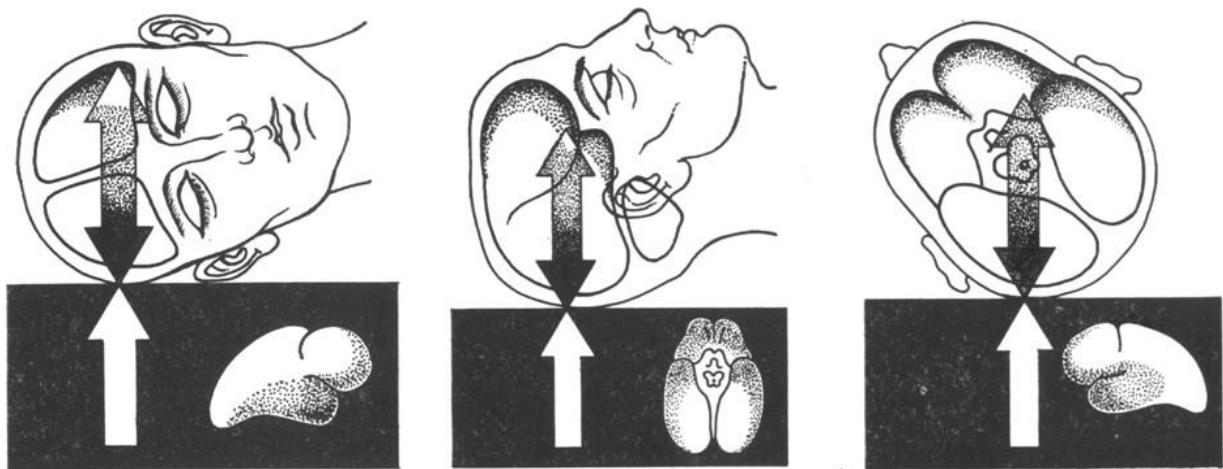


**Obr. 1. CT vývoj kontuzních ložisek mozku při počátečném traumatickém subarachnoidálním krvácení v průběhu 6 dní s kompresí mozkového kmene oboustranně.**



**Obr. 2. Pooperační CT po evakuaci ložisek kontuze obou temporálních laloků se zřetelnými subarachnoidálními cisternami kolem kmene a odeznívajícím otokem obou temporálních laloků mozku.**

Vzniká následkem silného úderu do hlavy působícího po dobu několika desítek milisekund. Pohybující se hlava je zraněna dopadem na pevně stojící předmět nebo je zraněna rychle letícím předmětem, vůči kterému je hlava v tom momentu ve statickém postavení nebo v pomalejším protisměrném či souhlasném pohybu. Úderem je mozek uveden do pohybu, naráží na nerovné plochy nitrolebeční dutiny pod různým sklonem, odráží se od nich, přitom je asymetricky bržděn fixací útvarů spojujících mozek s okolím (Obr. 3) (231).



**Obr. 3. Nejčastější lokalizace mozkových kontuzí par contre coup při různých mechanizmech úrazu.**



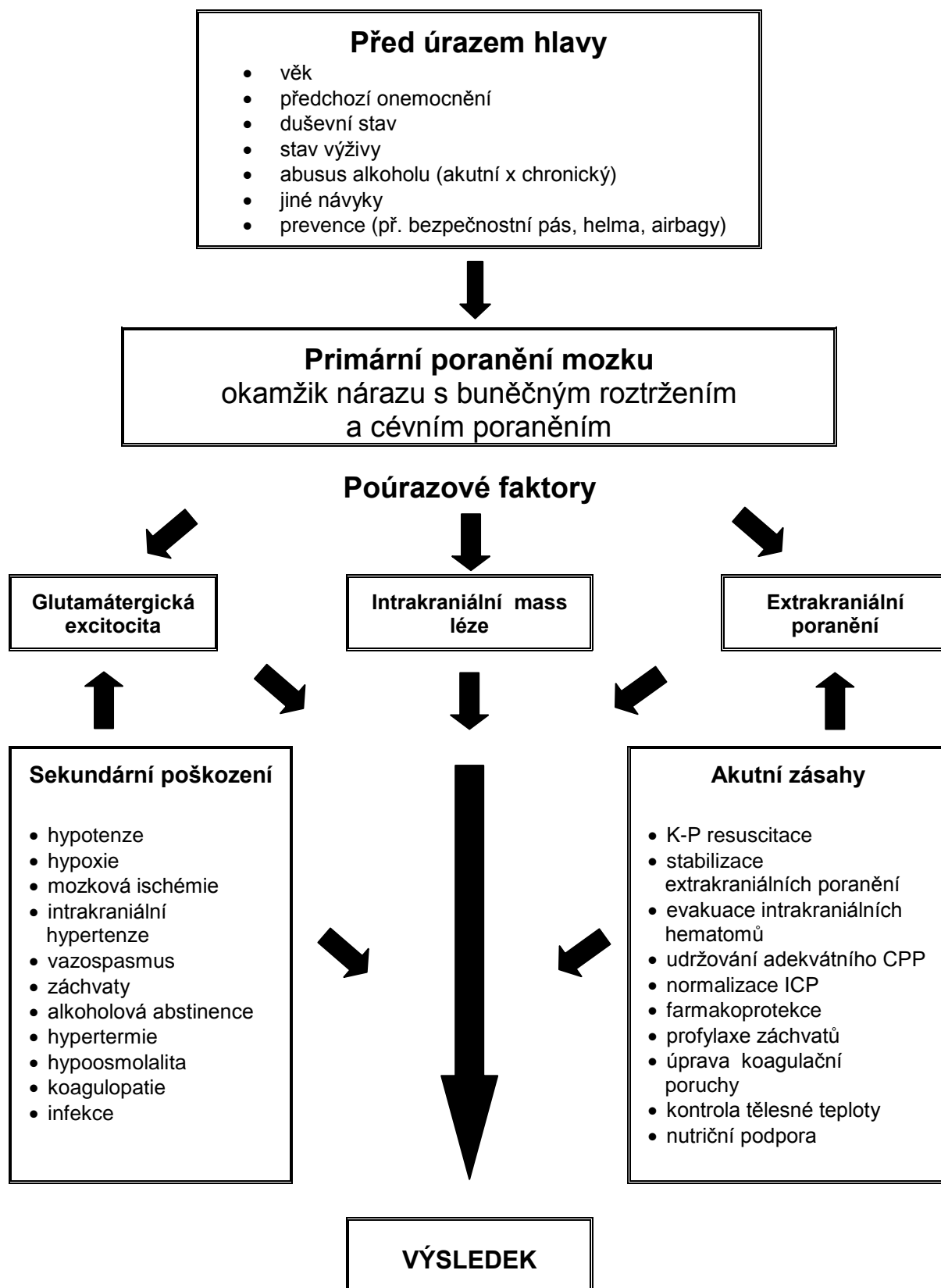
**Obr. 4. Kontuze mozku frontobazálně oboustranně a temporálně vlevo. Příklad časté lokalizace zhmoždění mozku.**

Pohyb mozku se přenáší z jeho povrchu do hloubi, z mozkové kůry přes bílou hmotu, mozkové dráhy na mozkový kmen, který se stáčí kolem své osy podle velikosti asymetrie pohybu. Zraňující síla se šíří prostředím různé hustoty, střídají se různě silné vrstvy mozkomíšního

moku, šedé a bílé hmoty, v různých rovinách probíhající nervové dráhy. Zhmoždění mozku je jak pod místem nárazu předmětu (coup), místo přetlaku, tak bývá na protilehlé straně ( tzv.mechanismus par contre coup), místo podtlaku. Působí mechanismy akcelerace a decelerace s následnou změnou polaritu přetlaku a podtlaku. Zhmožděním je postižen nejčastěji povrch mozku, kortikálně a subkortikálně. Hluboké mozkové struktury - bazální ganglia, thalamus, hypothalamus a mozkový kmen – bývají postiženy zvláště u rotačního mechanismu úrazu. Ke kontuzím predisponuje baze čelních laloků a póly temporálních laloků. V místě zhmoždění vznikají krvácení z poškozených cév, jejich trombózy a následný otok mozkové tkáně. Někde převažuje kontuzní složka, jinde hemoragická složka, či intracerebrální hematoma, který je v CT obraze hyperdenzní lézí. Přechody mezi oběma lézemi jsou časté. Nezřídka jsou kontuze vícečetné.

Primární poranění mozku se může sekundárně zvětšit poruchami lokálních regulačních mechanismů, především mozkové mikrocirkulace, tkáňového metabolismu a vlivem celkových faktorů – hypotenze, hypoventilace, hypoxie a dalších. Mozkový edém a intrakraniální tlak tak narůstá. Rozvíjí se kaskáda sekundárního poškození mozku, jejímž výsledkem je různě rozsáhlá mozková ischemie. K tomu přispěje současný výskyt jiných poranění (u více než 50% těžkých poranění mozku) (22). Sekundární inzulty přicházejí v následujících minutách, hodinách a dnech po primárním poranění (27). Schéma dle Vollmera (44) (Obr. 5.) ukazuje vliv primárních opatření a možných sekundárních faktorů na konečný výsledek poranění mozku.

**Obr. 5. Schématické znázornění faktorů a intervencí, které mají vliv na výsledek před a po traumatickém poranění mozku.** (Převzato z Vollmer DG, *Prognosis and outcome of severe head injury*, in Cooper PR(ed): *Head injury*, 3. vyd., 1993)



Traumatizovaný mozek je zvýšeně citlivý na systémovou hypoxii a hypotenzi (23,24,25,26). Ischemické infarkty se po poranění mozku objevují relativně často. Dle Boumy a spol. regionální nebo globální ischemie mozku vzniká při CBF 18 ml/100 g/min a nižším, při použití CT zobrazení xenonem 133 v průměru u třetiny pacientů z těžkým poraněním mozku během 6-8 hodin od poranění (28,29). Mortalita těžkých poranění mozku v souvislosti s hypoxií představuje 30-50 % (30, 31). Graham a spol. udávají ischemické postižení mozku u 92 % ze 151 poranění mozku v pitevním materiálu, jako důsledek poúrazové hypotenze, hypoxie a intrakraniální hypertenze (32). Zavedením prevence hypoxie v resuscitační, hlavně přednemocniční péči, klesl její výskyt na 12 % dle údajů z Traumatic Coma Data Bank studie (33,34).

Izolovaná mozková kontuze jakéhokoliv stupně není doprovázena traumatickým šokem. Hypotenze, definovaná jako systolický tlak nižší než 90 mm Hg, nejobvykleji vzniká sekundárně na základě šokového stavu z krvácení do hrudní, břišní dutiny, zlomeninách pánve, otevřených zlomeninách končetin. Výrazný pokles arteriálního tlaku, u kterého selhávají všechna léčebná opatření a není v souvislosti s jinými združenými poraněními bývá známkou poranění stopky hypofýzy a hypothalamu (230). Systémová hypotenze u poúrazově zvýšeného intrakraniálního tlaku vede k dalšímu snížení perfuzního tlaku mozku, spolu s poruchami autoregulace a/nebo vazospazmy dále zhoršuje sekundární ischemické postižení mozku (35) a zvyšuje téměř dvojnásobně mortalitu (z 27% na 55%) (33,35).

Negativně se uplatňuje hyperkapnie, vede k vasodilataci a zhoršuje edém mozku. Naproti tomu hypokapnie (pCO<sub>2</sub> méně než 30 mm Hg) vasokonstrikcí zhoršuje mozkový průtok (28).

Poranění mozku sekundárně zhoršuje jak hyperglykémie, tak hypoglykémie (36,37,38).

Nepříznivým, léčebně ovlivnitelným důsledkem podráždění hypothalamu je hypertermie. Zvýšené vyplavování excitatorních aminů narušuje funkci proteinkinázy C a zvyšuje vulnerabilitu buněčné stěny. Prognosticky infaustní je hypotenze, následek zhroucení hypothalamických regulací (39,40,41, 42).

Poranění mozku doprovází edém, který narůstá zejména poruchou cirkulace, respirace a tkáňového metabolismu. Od dob, kdy von Bergmann v 1880 a Hill v 1896 popsali poprvé mozkový edém v okolí intracerebrálních hematomů a Courtney v 1899 (232) u mozkových kontuzí, pokročily poznatky o patogenezi a diagnostice mozkového edému o značný krok kupředu. V mozkové tkáni se zvětšuje obsah vody, to má fokální a vzdálený účinek, který klesá se vzdáleností od léze. Nejčastějším typem edému je vasogenní, vznikající poruchou hematoencefalické bariéry. Její zvýšenou propustností proniká

extravaskulárně a extracelulárně extravazát nebo filtrát plazmy, který se primárně hromadí v bílé mozkové hmotě. Mechanické narušení hematoencefalické bariéry je podpořené chemickým poškozením látkami uvolněnými z mozkové tkáně – bradykinin, kyselina arachidonová, histamin, kolagenáza typu V a volné radikály (45, 46). Vasogenní edém vrcholí 48-72 hod. po úrazu, může způsobit „mass effect“, zvýšení intrakraniálního tlaku. CT vyšetřením mozku je zobrazen jako hypodenzní oblast v bílé hmotě.

Poškozením metabolismu mozkových buněk, hlavně šedé mozkové hmoty, s nahromaděním tekutiny v intracelulárním prostoru vzniká cytotoxický edém. Vede k němu porucha mozkového krevního průtoku, proto nazývaný též ischemický. Sodíko – draslíkovou pumpou jsou natrium a voda transportovány do buňky na úkor kalia, buňky zduří (47). Vznikne primárně během několika hodin po úrazu (48) nebo sekundárně zhroucením mikrocirkulace následkem vazogenního edému. CT vyšetření mozku ho ukáže jako hypodenzní oblast v šedé a bílé hmotě.

V traumatologii se oba hlavní typy edému mozku, vazogenní a cytotoxický vyskytují současně.

Osmotický edém vzniká z hyperosmolarity plazmy při intoxikaci vodou (objemná intravenózní rehydratace, porucha sekrece antidiuretického hormonu, nešetrná hemodialýza, nadměrné pití vody u psychiatrických pacientů). Hematoencefalická bariéra není porušena. Také není porušena u hydrostatického edému, kdy hydrostatickým gradientem se bezbílkovinový transudát (voda, Na) hromadí v mozkové tkáni, u člověka je pozorován v periventrikulární oblasti u hydrocephalu, při zvýšeném komorovém tlaku likvoru (mechanismem tzv. transependymálního přestupu).

Mozková hyperémie (swelling, kongesce mozkových cév) je zvětšení krevního objemu mozku žilním městnáním pravděpodobně z přímého poškození hypothalamu a mozkového kmene s vasoregulačními centry. Vazoparalýza s hypoxií, hyperkapnií a podporovaná laktátovou acidózou následným zvětšením krevního průtoku a mozkového krevního objemu vede ke zvýšení intrakraniálního tlaku a obstrukci venózního odtoku. Důsledkem dekompenzace je snížení mozkového perfuzního tlaku a mozková ischemie (49,50).

## **II.2. Nitrolebeční tlak (ICP)**

### **II.2.1. Patofyziologie nitrolebečního tlaku**

Velikost, změny a regulace nitrolebečního tlaku u sekundárního ischemického postižení mozku patří mezi faktory determinující výsledný stav léčby mozkového poranění (51-56).

U ležícího dospělého člověka je norma ICP 10 mm Hg (rozpětí 7-15 mm Hg) tj. 1,3 kPa, nebo 140 mm H<sub>2</sub>O. U dětí je norma 5 mm Hg

(rozpětí 3-7 mm Hg). Ve stoji může klesat ICP pod hodnoty atmosferického tlaku, během různých typů Valsalvova manévru (kašel, kýchnutí, defekace, porod) stoupne k 60 mm Hg. Trvalé hodnoty ICP nad 20 mm Hg jsou hodnoceny jako intrakraniální hypertenze (57).

Vztah objemu mozku, nitrolebečního prostoru a tlaku popsali první Monro v roce 1783 (58), Kellie v roce 1824 (59) a Burrow v roce 1848 (60). Objem rigidní nitrolebeční dutiny je neměnný:

$$V (T - \text{total, celkový intrakraniální objem}) = V(\text{krev}) + V(\text{likvor}) + V(\text{mozek})$$

Protože mozková tkáň, krev a míšňí mok jsou v podstatě tři nestlačitelné kompartmenty, musí být jejich objem v lebce trvale relativně konstantní (tzv. **Monroova – Kellieho hypotéza**). Pokud má zůstat nitrolebeční tlak konstantní, když se zvětší jeden kompartment, musí se zmenšit jiný. Fyziologicky, při srdeční činnosti, jsou mozkové cévy stlačeny, kdykoli stoupá intrakraniální tlak, je z lebeční dutiny vytěsněn likvor a žilní krev v objemu, rovnající se množství arteriální krve (233). Při stoupanutí intrakraniálního tlaku nad 33 mm Hg (450 mm H<sub>2</sub>O) po krátkou dobu se krevní průtok mozkiem významně sníží. Vzniklá hypoxie stimuluje vasomotorické centrum a dojde ke stoupanutí systémového tlaku. Stimulace kardioinhibičního centra vyvolá bradykardii a respirace je zpomalena. Vzestup krevního tlaku byl popsán Cushingem, proto nazýváán také Cushingovým reflexem. Pomáhá udržovat relativně konstantní průtok krve mozkiem.

Vztah mezi tlakem (P) a objemem (V) je základem pro pochopení mechanismu vedoucího ke zvýšení intrakraniálního tlaku. Jeho hodnota je závislá na stavu kompenzačních mechanismů, tj. jaký objem mozkomíšňého moku může být přesunut z lebeční dutiny do extrakraniálních prostor, o kolik se může zmenšit mozkový krevní objem (CBV) a jaká je elasticita mozku (vztah změny tlaku ke změně objemu,  $\Delta P/\Delta V$ ) je ukazatelem odporu, který klade mozek proti dalšímu přírůstku objemu. Vyjádřeno matematicky:

$$\begin{aligned} \text{Elasticita} &= \text{změna v tlaku} / \text{změna v objemu} \\ &= \Delta P/\Delta V. \end{aligned}$$

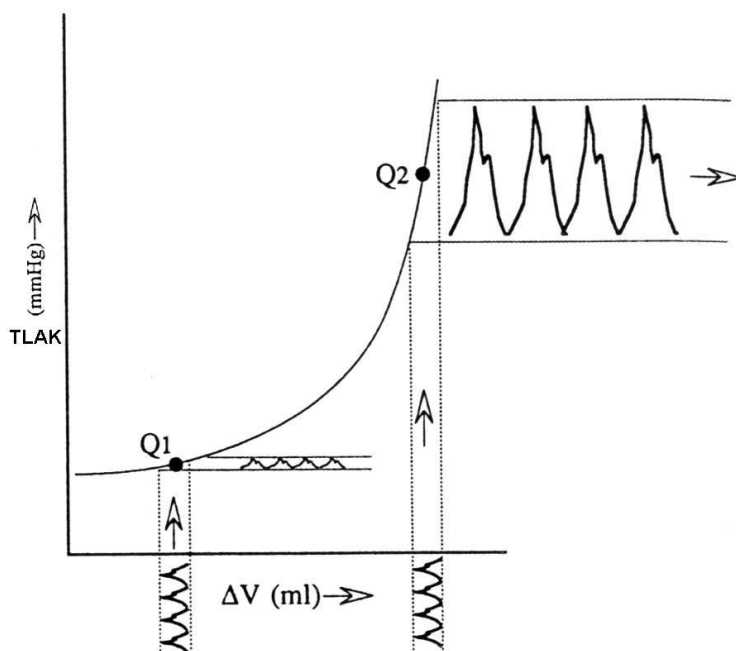
Kompliance - vyhovění (reciproční vztah – změna objemu vůči změně tlaku,  $\Delta V/\Delta P$ ) je přizpůsobivost systému, rezervní kapacita likvorového systému. Opět matematicky vyjádřeno:

$$\begin{aligned} \text{Kompliance} &= \text{změna v objemu} / \text{změna v tlaku} \\ &= \Delta V/\Delta P. \end{aligned}$$

Při stejném přírůstku objemu compliance klesá se stoupajícím likvorovým tlakem. Ten roste exponenciálně po vyčerpání kompenzačních mechanismů podle tlakově – objemové křivky (62,64).

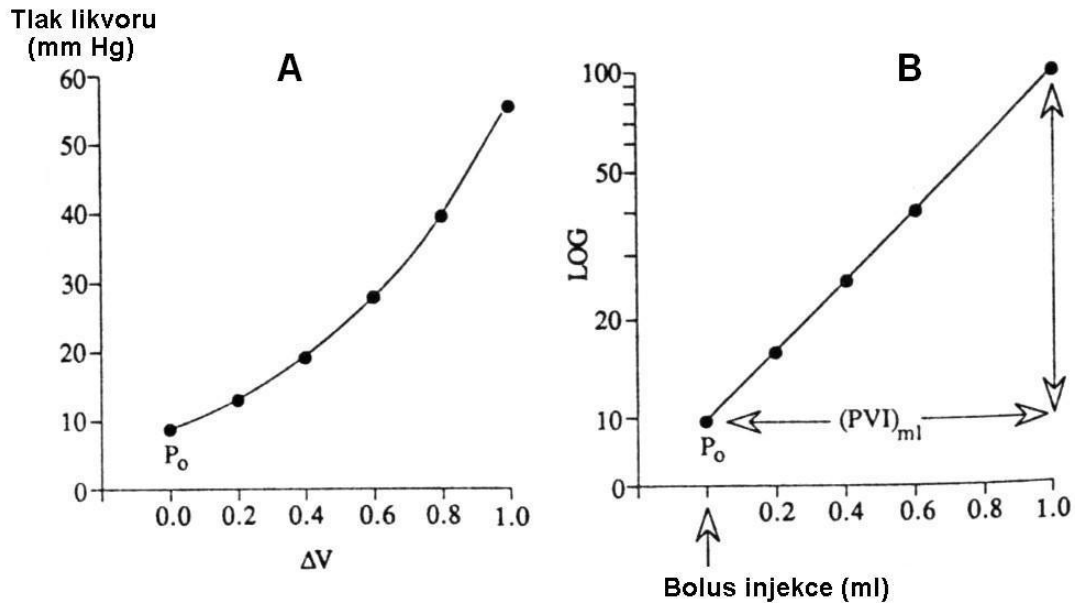


Její nárůst je tím strmější, čím rychleji dochází k vyčerpání kompenzačních mechanismů (63) (Obr.6.).



**Obr. 6. Tlakově-objemová křivka.** Intrakraniální tlak a objem mozkomíšního moku jsou exponenciálně závislé. Tlaková a objemová rovnováha může být zobrazena jako bod (Q1) na křivce. Objemové změny zahájené srdeční a dechovou pulsací se promítají na tlak v oblasti bodu Q1 křivky. Růst tlakových změn způsobí exponenciální posun bodu do nové oblasti křivky (bod Q2). Stejná úroveň objemových změn se odráží ve vyšších pulzacích způsobených růstem sklonu křivky. To je, když pulzující tlak roste se stoupajícím tlakem.

Intrakraniální kompliance může být kvantifikována narýsováním exponenciální křivky na logaritmickou osu a vypočítáním sklonu jako ukazuje (Obr. 7.).



**Obr. 7. Tlakově-objemový index.** Exponenciálně tlakově objemová křivka (A) nakreslená na logaritmickou osu (B) dává přímku, které sklon je definován jako tlakově objemový index (PVI). (Dle Marmarou A et al, J Neurosurgery, 1978.)

Sklon této přímky udává změnu objemu ( $\Delta V$ ) ke změně tlaku ( $\Delta P$ ) a je definovaný jako tzv. *tlakově objemový index* (pressure volume index, PVI). Normální hodnota PVI je průměrně u muže 25 ml. Prakticky to znamená, že intratekálně aplikovaných 25 ml fyziologického roztoku vede k desetinásobnému zvýšení ICP. Patologický průběh tlakově-objemové křivky nebo patologická hodnota PVI předchází trvalému zvýšení ICP. (65,66).

### II.2.2. Měření intrakraniálního tlaku: Indikace a techniky

Monitorování ICP popsali již v roce 1950 Guillaume a Janny (67) a standardizoval Nils Lundberg v roce 1960 (69). Měření ICP a jeho indikace má určité limity:

1. Metoda invazivní využitelná po poměrně krátkou dobu (7-10 dní).
2. Některé monitorovací systémy jsou nepřesné.
3. Neexistuje konsenzus v pohledu na roli zvýšeného ICP v komplexu patofyziologických pochodů poškozujících mozek po kraniocerebrálních poraněních, subarachnoidálním krvácení a dalších příčinách zvýšeného ICP. Zvýšení ICP může být sekundárním důsledkem zhroucení cerebrovaskulární autoregulace nebo postischemického cytotoxického edému. Zvýšení ICP pak může vypovídat o cerebrálním insultu majícím minuty, hodiny a dny dlouhou historii.
4. Omezené možnosti pro léčení ICP (67).

Přes tyto limitující faktory je měření ICP důležitou a užitečnou technikou, která může významně pomáhat při volbě léčebných postupů u pacientů ohrožených sekundárním poškozením mozku. Naměřená hodnota ICP v kontextu s dalšími informacemi nepřímo vypovídá o aktuálním CPP (perfuzní tlak mozku).

#### Hodnoty nitrolebního tlaku a jejich patofyziologické dopady:

##### Norma u ležícího

- dospělý      10 -15 mm Hg/1,3-1,95 kPa / 140-200 mm H<sub>2</sub>O (68)
- novorozenec      3 mm Hg/ 0,39 kPa
- dítě 1-5 let      5 mm Hg/0,65 kPa (73)

ICP	> 20 mm Hg/2,6 kPa	snížení mikrocirkulace
	> 40 mm Hg/5,2 kPa	snížení venózního odtoku roste edém mozku roste objem krve roste hypoxie
	> 60 mm Hg/8,8 kPa	snížení perfuzního tlaku roste ischemie roste cytotoxický edém ireverzibilní ischemické změny (74).

Vzestup ICP je časnější než nástup deteriorace klinického stavu. Příčinou vzniku kmenové symptomatologie a smrti neurochirurgických pacientů je proběhlá perioda zvýšení ICP, nebo progresivní vzestup ICP s transtentoriální a nakonec okcipitální herniací. ICP patří do souboru technik multimodálního monitorování kontinuálně sledujícího intrakraniální poměry a pochody, které zlepšují naše znalosti o patogenezi sekundárního poškození mozku u pacientů po těžkém kraniocerebrálním poranění nebo SAK. Patří mezi ně dále: pulzní transkutánní oxymetrie (SpO<sub>2</sub>), monitorování mozkového kyslíku (jugulární oxymetrie –SvJO<sub>2</sub>, regionální saturace hemoglobinu kyslíkem – near infrared spectroscopy, NIRS, parciální tlak kyslíku v mozkové tkáni – ptiO<sub>2</sub>), monitorování průtoku krve mozkem (cerebral blood flow, CBF) - regionální a globální monitorování CBF, monitorování metabolismu mozku – intracerebrální mikrodialýza, tkáňové pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub> v mozku, teplota mozku, sledování iontů, laktátu a dalších látek metabolických pochodů mozku.

### **II.2.3. Neuropatologické vztahy zvýšení nitrokraniálního tlaku**

Rychlost je hlavním faktorem, kterým se rozvíjí nitrolební hypertenze, lokální (hematom, kontuzní ložisko, tumor) nebo generalizovaná (difuzní otok mozku, hydrocephalus), který determinuje patofyziologické a klinické důsledky zvýšeného ICP u jednotlivých pacientů. Pomalu rostoucí expanze (např. meningeom) dovoluje rozvoj kompenzačních mechanismů. Pokud se expanzivní proces rozvíjí rychleji (póúrazový hematom, kontuze, edém), lokální kompenzační mechanismy se nestačí uplatnit a dochází ke kompresi mozku. Tlakem na povrch mozku dochází k lokálnímu snížení perfuse a indukci zóny ischemického poškození se vznikem cytotoxického edému, který rychle přispívá ke zduření mozku a zhoršení posunových mechanismů.

Během prvních 24 – 36 hod. po traumatu s kontuzí mozku hraje sekundární edém mozku důležitou roli v podílu na zvýšení ICP. V převážné míře se jedná o vasogenní edém, který vrcholí 5. – 10. den po úrazu.

Hemisferální léze zpočátku působí středočarový posun se subfalcinární herniací gyrus cinguli s kompresí ipsilaterální postranní a III. komory. Stlačením III. komory nebo angulací akveduktu může dojít k poruše drenáže mozkomíšního moku se vznikem obstrukčního hydrocephalu, co dále zvyšuje ICP jako sekundární mass efekt. Subfalcinární herniace může být příčinou infarktu zadní cingulární oblasti.

Ipsilaterální tentoriální herniace unkální části temporálního laloku vede ke kompresi n. III. a kmene. Prvně posána Mayerem v r. 1920 (70). Při ICP přesahujícím 40 mm Hg je transtentoriální herniace pravděpodobná. Laterální posun může být příčinou natažení perforujících tepének horní části basilární tepny vstupujících do mesencephala. Dochází k poruše vědomí hypoxii a ischemii retikulárního aktivačního systému. Mozkový kmen je tlačěn proti kontralaterálnímu tentoriálnímu okraji a dochází k ischemii kontralaterálního cerebrálního pedunklu a laterálního mezimozku – Kernohanův fenomén (vyskytuje se u 18% pacientů s akutními a subakutními SDH, nejčastěji je zjišťován u dlouhodobých lézí).

Transtentoriální herniace zhoršuje pasáž moku tentoriálním otvorem, co dále zvyšuje tlakový gradient. Způsobí kompresi ipsilaterální arterie cerebri posterior proti zadnímu tentoriálnímu okraji s následnou ischemií infarktem mediální části okcipitálního kortexu, posteroinferiorního temporálního kortexu a zadního hippocampu. Prolongovaná supratentoriální hypertenze u pacientů může mít za následek homonymní hemianopsii nebo kortikální slepotu. Klinicky se transtentoriální herniace projevuje těžkou poruchou vědomí, decerebrační

rigiditou (zpravidla GCS 3-5), ipsilaterální mydriázou, kontraetrální hemiparézou a rozvojem poruch vitálních funkcí. Mortalita dosahuje 60 - 80%. (72)

Při expanzi oboustranné nebo středočarové (mnohočetné kontuze, globální ischemie) se přetlak nemusí objevit, dochází k vytlačení likvoru z bazálních cisteren do páteřního subarachnoidálního prostoru. U těchto pacientů se rychle zhorší stav bez výraznějších prodromů a lateralizačních příznaků. Arteria basilaris fixována zadními komunikujícími tepnami nesleduje posun kmene, stříhovým napětím dochází až k vytržení perforujících tepének, vzniká ischemie kmene, plaménkové hemoragie se zánikem kmenových funkcí a smrti.

Projevy v zadní lební jámě jsou těžší pro malý rezervní prostor. Při obstrukci IV. komory dochází k obstrukčnímu hydrocephalu s dramatickým zvýšením supratentoriálního a globálního ICP. Vtlačení tonsil mozečku do velkého okcipitálního otvoru vede ke kompresi dolních medulárních center. Klinickým projevem okcipitální herniace je ztuhlost šíje, pacient může přestat dýchat dříve než ztratí vědomí. Kmenovou hypoxií spuštěný Cushingův reflex způsobuje bradykardii a zvýšení TK s periferní vasokonstrikcí.

Přesáhne-li zvýšení ICP kompenzační kapacitu Cushingova reflexu, CPP se snižuje pod hodnotu 40 mm Hg a dochází ke globální ischemii. Ta pak indukuje cytotoxický edém, zduření mozku a vzniklý circulus vitiosus vede ke konusům a smrti.

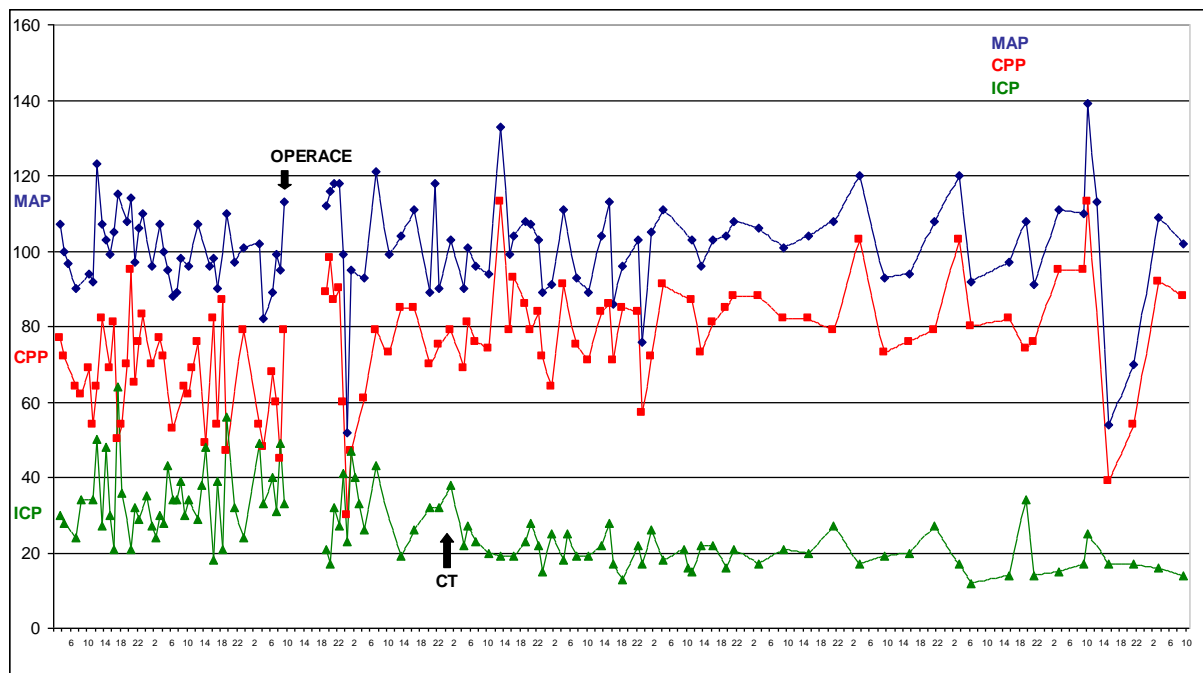
Hodnocením velikosti bazálních cisteren CT vyšetřením lze odhadovat vyčerpanost kompenzační rezervy.

### **II.2.3.1. Zvýšený nitrokraniální tlak, mozkový perfuzní tlak (CPP) a průtok krve mozkiem (CBF)**

Vztah mezi ICP, CPP a CBF je komplexní a dynamický. Graf 1. zachycuje jejich vzájemný vývoj u jednoho z pacientů s kontuzí mozku v souboru zraněných hodnocených ve III. kapitole. Pro neúčinnou konzervativní léčbu vysokého ICP 3. den po úrazu vzestup intrakraniálního tlaku na trvalé hodnoty přes 40mm Hg, sledován poklesem mozkového perfuzního tlaku (CPP) a mírně i středního arteriálního tlaku (MAP), po neurochirurgické evakuaci expanzivně se chovající kontuze v dalším průběhu postupný pokles nitrolebečního tlaku pod hodnoty 20 mm Hg. Patrný je vzestup hodnot CPP nad 70 mm Hg a hodnot MAP nad 90 mm Hg.

Zásadně dodávka kyslíku a energetického substrátu cestou krevního proudu klesá se stoupajícím tlakem v lebce. CPP představuje tlakový gradient přestupující přes cerebrovaskulární bariéru a proto je

důležitým faktorem podmiňujícím mozkový krevní průtok, dodávku kyslíku a transport metabolitů.



**Graf 1.: Vzájemný vztah ICP, CPP a MAP při intrakraniální hypertenzi a její léčbě u pacienta s kontuzí mozku z vyšetřovaného souboru. (Podrobněji v textu).**

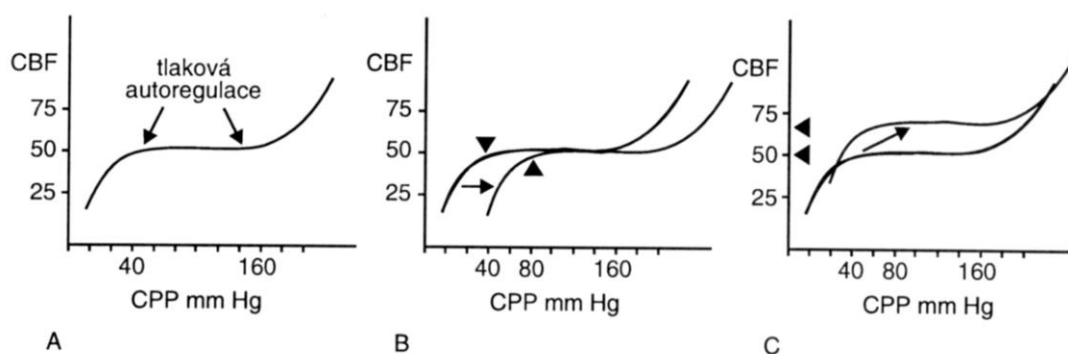
Autoregulační mechanismy reagují za normálních podmínek na výkyvy ICP a udržují mozkový perfuzní tlak (cerebral perfusion pressure, CPP) v mezích normy. Dojde-li ke zvýšení ICP nad možnosti regulace Cushingovým reflexem a dalšími mechanismy CPP se zhroutí. Mnoho autorů považuje CPP za podstatnější ve vývoji sekundárního ischemického poškození než nitrolebeční tlak (57). Hodnota CPP je rozdíl mezi arteriálním a venózním tlakem. Protože je tlak v kortikálních vénách jen nepatrně vyšší než atmosferický, vypočítá se CPP jako rozdíl středního arteriálního tlaku (MABP) a intrakraniálního tlaku (ICP):

$$CPP = MABP - ICP.$$

U pacientů s kraniocerebrálním poraněním je snaha udržovat CPP nad 70 mm Hg, lépe nad 80 mm Hg.

CPP má vztah k mozkovému krevnímu průtoku (CBF). Cerebrální autoregulace je zprostředkována na úrovni malých subpiálních arteriol, které jsou kontrolovány bohatými plexy peptidergických a aminoergních vláken široce propojených intrinsickým autoregulačním systémem. Když stoupá systémový krevní tlak, regulující mozkové arterioly se kontrahují, zvětší se jejich rezistence a předchází tak vzestupu CBF. Naopak, při poklesu TK, CPP, se arterioly dilatují a udržuje se průtok kapilární sítě

nezměněný. Vasokonstriční tonus regulačních arterií je též řízen lokálními metabolickými faktory. Vysoké extracelulární koncentrace draslíkových iontů, vodíkových iontů, laktátu a pravděpodobně adenosinu a adenosindifosfátu (ADP) indukují vasodilataci. Při cerebrální ischemii jsou tyto metabolické produkty uvolňovány ve vysokých koncentracích do extracelulární tekutiny a provokují zmíněnou vasodilataci. Vztah CPP a CBF vyjadřuje tzv. autoregulační křivka. V rozmezí CPP 40-160 mm Hg se CBF nemění, pod CPP 40 mm Hg se CBF výrazně snižuje (Obr. 8.) (71).



### Obr. 8. Křivka tlakové autoregulace

- A – Normální autoregulační křivka. V rozmezí CPP asi 40-160 mm Hg nedochází ke změnám CBF.
- B – U porušené autoregulační odpovědi je třeba vyššího CPP k udržení adekvátního CBF – posun křivky doprava.
- C – U hypermetabolického stavu dochází k vertikálnímu posunu křivky. Autoregulace je zachována, ale při vyšších hodnotách CBF.

(Převzato z Youmans, Neurological Surgery, 4. vyd., 1996.)

Krevní průtok (CBF) je závislý na tlakovém gradientu mezi arteriemi a vénami též na cerebrovaskulární rezistenci. Tedy:

$$\text{CBF} = \frac{\text{AP} - \text{VP}}{\text{CVR}}$$

AP- arterial pressure  
VP- venous pressure  
CVR – cerebrovascular resistance

Cerebrální perfuzi ovlivňují hlavně středně velké drénující žíly, v nichž je tlak o 1-2 mm Hg nižší než ICP. V případě vzestupu ICP jsou tyto žíly komprimovány proti duře a kalvě a pak :

$$\text{CBF} = \frac{\text{AP} - \text{ICP}}{\text{CVR}}$$

Úhlení a stlačení ascendentních žil vstupujících do sinů je při vysokém ICP příčinou pozitivního feedback fenomenu (obrácení žilního proudu).

Při neporušené cerebrovaskulární autoregulaci a zvýšeném ICP jsou CPP a CBF udržovány konstantní, protože CVR je snížena.

Při poruše cerebrovaskulární autoregulace je při zvýšeném ICP CBF snížen. Kromě toho se kapiláry dilatují pasivně, když se zvyšuje cerebrální perfuze, takže krev je drénována do pasivního cerebrovaskulárního řečiště díky snížené cévní resistenci, zvyšuje se objem krve v mozku, zvyšuje se elastance mozkové tkáně a zvyšuje se dále ICP. Vzniká circulus vitiosus, který se umocňuje přítomností expanzivně se chovající léze. Přechodná hypoxie zhoršuje cerebrovaskulární autoregulaci, takže cévy nemohou adekvátně reagovat na zvýšení ICP a systémová hypertenze indukovaná Cushingovým reflexem může dále zvyšovat ICP a zhoršovat perfúzi. U některých těžkých kraniocerebrálních traumat tento circulus vitiosus může vést k nekontrolovanému vzestupu ICP. V případě, kdy ICP převýší střední arteriální tlak, dojde ke zhroucení cerebrální perfuse a smrti mozku.

## **II. 2.4. Monitorování nitrolebečního tlaku (ICP)**

### **II. 2.4.1. Indikace**

Dlouhodobá kontinuální měření nitrolebního tlaku jsou užitečná k řízení terapie při léčení pacientů s těžkými kraniocerebrálními poraněními a dalšími onemocněními zvyšujícími nitrolební tlak (69,75). Dle prospektivní studie Traumatic Coma Data Bank mělo intrakraniální hypertenzi 72% osob s těžkým kraniocerebrálním poraněním (GCS 8 a méně). Jones a spol. uvádí incidenci vysokého ICP u více než 80% kraniocerebrálních poranění (76). Měření ICP u kraniocerebrálních poranění je indikováno:

1. Po diagnostickém a neurochirurgickém vyšetření akutní nitrolební expanzivní léze (expanzivně se chovající kontuze, hematom).

2. U pacientů s kraniocerebrálním poraněním bez převažující expanze v komatozním stavu (obvykle GCS ≤ 8), případně relaxovaných a řízeně ventilovaných s nemožností sledování klinického vývoje neurologického stavu.



3. Pacienti s kraniocerebrálním poraněním s proběhlou epizodou hypoxie nebo hypotenze a s normálním CT při přijetí (77). Dle Millera a spol. (53,54) a Beckera a spol. (30) dochází u cca 15% z nich při přijetí k vzestupu ICP .

4. Měření není indikováno u pacientů bez známek nitrolební hypertenze klinicky nebo dle CT při přijetí a bez hypoxické příhody nebo hypotenze před přijetím.

#### **II.2.4.2. CT známky zvýšeného nitrolebečního tlaku (78)**

1. Vymizení chiazmatické, prepontinní a quadrigeminální cisterny a subarachnoidálních prostor nad hemisférami na axiálních řezech.

2. Zúžené lumen komorového systému.

3. Posun lumina III. komory odhaluje převažující stranu expanze.

4. Kontralaterální ventrikulární dilatace – důležitá známka dekompenzace a vysokého ICP při kompresi foramen Monroi a III. komory a vzniku lokálního obstrukčního hydrocefalu.

Kritéria pro monitorování ICP po těžkém kraniocerebrálním poranění (Institute of Neurological Sciences Glasgow - 1990, Miller a spol. 1992) (79):

1. Pacienti s difusním kraniocerebrálním poraněním, kteří mají poruchu vědomí a vymizelé basální cisterny nebo III. komoru na CT.

2. Pacienti s fokálním kraniocerebrálním poraněním, kde jsou dle klinických a radiologických známek pochyby o nutnosti chirurgického řešení (kontrolní CT vyšetření pak případně vedou k odstranění fokální léze, posun střední čáry, vymizení bazálních cisteren, kontralaterální ventrikulární dilatace).

3. Pacienti po kraniotomii a odstranění intradurálního hematomu, nebo ti, kteří byli v komatu po odstranění epidurálního hematomu.

4. Pacienti s těžkým kraniocerebrálním poraněním (kóma s flekční odpovědí na algický podnět nebo horší), ventilovaní pro postižení plic nebo při polytraumatech.

#### **II.2.4.3. Monitorování nitrolebečního tlaku a prognoza po těžkých kraniocerebrálních poraněních**

Klinické studie (30,51,54,69,76-79) prokázaly, že nejméně u 40% pacientů, kteří byli v bezvědomí po těžkém kraniocerebrálním poranění se zvyšoval ICP při monitorování po operaci. Většina těchto pacientů měla expanzivně se chovající léze. Ke zvýšení ICP dochází i u 30%

pacientů bez expanzivní léze na CT. 60% zemřelých po těžkém kraniocerebrálním poranění mělo zvýšený ICP při monitorování (53).

### **Trvání monitorování ICP**

Rozvaha o nutné délce sledování ICP musí být individuální a zohledňuje nebezpečí infekce. Její riziko stoupá po 3 dnech od zavedení drenáže. Při monitorování ICP pro řízení antiedematózní terapie osmotické, ventilační a barbiturátorové je běžné sledování v trvání 7-10 dnů. Nebezpečí infekce je vyšší a mělo by mu být předcházeno (80,81).

### **Metody monitorování**

V současné době je z hlediska technologie měření ICP nejvhodnější intraventrikulárně zavedený katetr se snímačem tlaku. Katetr umožňuje odvod moku ke snížení ICP a současně biochemický a bakteriologický rozbor (82). Při nemožnosti zavedení intraventrikulárního katetru je standardem intracerebrálně zavedené čidlo měření ICP, udává stejné hodnoty (83).

### **Tlakové vlny intrakraniálního tlaku**

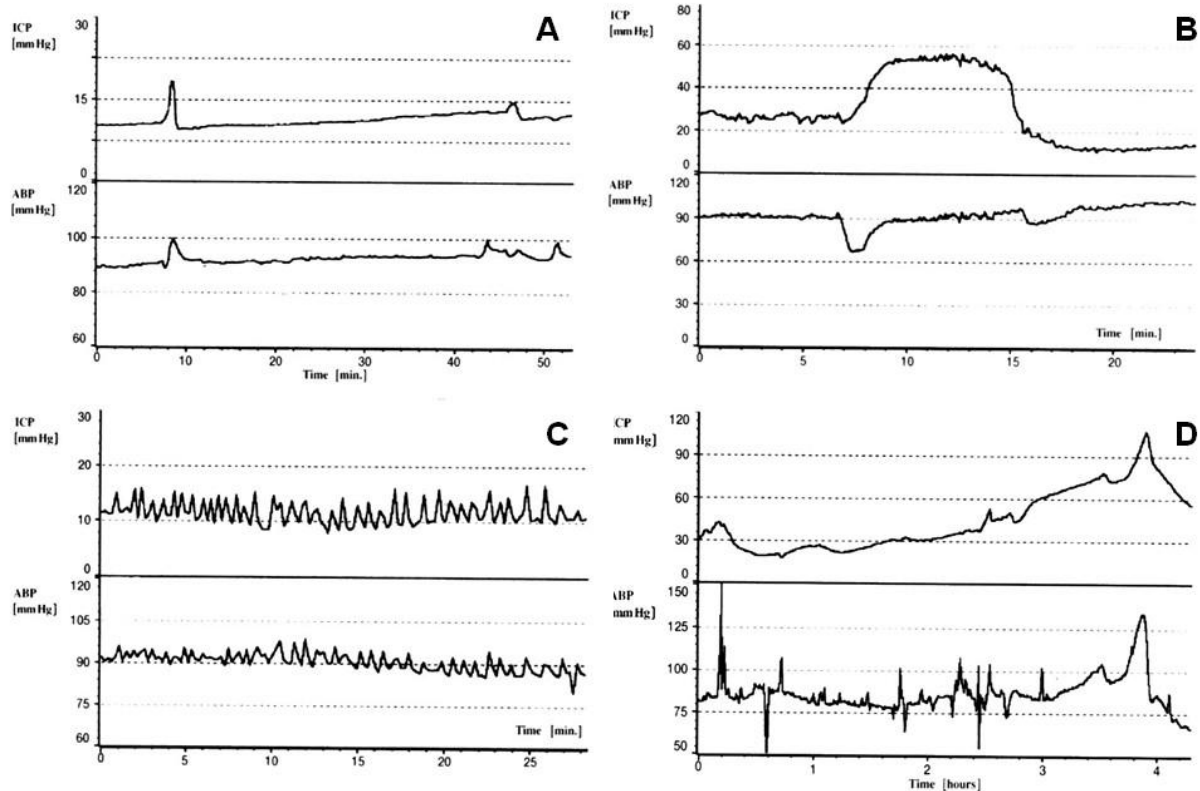
V roce 1960 Nils Lundberg ze švédského Lundu popsal tři typy tvary vln ICP v čase. Vlny A, B a C jsou akceptovány dosud (68).

*A – vlny*, plošné vlny (plateau waves) – relativně rychle se zvyšující ICP (během 1-2 minut) na hodnoty 50–100 mm Hg. Tento markantně zvýšený ICP přetrvává po dobu 5-10-20 minut s následnou spontánní redukcí na výchozí úroveň. Plato vlny pravděpodobně reprezentují mechanismus rychlého zvýšení ICP, spojený s poruchou CBF a snížením pO<sub>2</sub> v mozkové tkáni, dokud nedojde ke zvýšení CBF v důsledku Cushingova reflexu. Předpokládá se, že příčinou plochých vln jsou poruchy cévního tonu v důsledku dysfunkce vasomotorických center. Plato vlny mohou způsobit ischemické poškození mozku, jejich objevení je indikací k urgentnímu chirurgickému řešení příčiny zvýšeného ICP. (Obr. 9.) (234).

*B – vlny* jsou dle Lundberga označeny vzestupy ICP na hodnoty až 40 mm Hg s frekvencí 1x/1 – 2 minuty . Mají tvar zubatého pásu s rychlým vzestupem a pomalejším poklesem k bazální linii (Obr. 9.). Obvykle se objevují synchronně s periodou zvýšeného krevního tlaku a zvýšením CBF a náplní krve v mozkovém cévním systému. Nejčastěji jsou po kraniocerebrálním poranění, mohou doprovázet zvýšení ICP z nejrůznějších příčin (normotenzní hydrocephalus).

*C – vlny* jsou způsobeny respiračními změnami. Přicházejí skoro výlučně ve spánku většinou u chrápajících pacientů, častěji u mužů, kdy pacient při chrápaní obtížně dýchá. Hodnoty ICP progresivně stoupají až na 40 mm Hg, po přerušení chrápaní nastává hyperventilace se strmým

poklesem. Frekvence vln je 5-6 krát za minutu. Reprezentují pravděpodobně epizodické výkyvy tonu kmenového vasomotorického systému, mohou být spojeny s epizodami hyperventilace a předpokládá se jejich spojení s Trauberovými - Herringtonovými - Mayerovými vlnami změn krevního tlaku, které se vyskytují u kmenových abnormalit.



**Obr. 9. A - Příklad intrakraniálního tlaku (ICP) a arteriálního tlaku (ABP) monitorovaného v minutách u pacienta s nízkým a stabilním ICP.**

**B - Příklad vazogenní elevace ICP – A vlny, plošné vlny (plateau waves) – způsobující vasodilataci s krátkodobým poklesem ABP jako kompenzačního mechanismu.**

**C - Příklad zvýšeného ale stabilního ICP s B vlnami – krátkodobé vzestupy s pomalejším poklesem k bazální linii, mají tvar zubatého pásu.**

**D - Příklad refrakterní intrakraniální hypertenze u pacienta po těžkém poranění mozku s trvale zvýšeným ICP, po 3 hodinách monitoringu ICP zvýšené nad 60 mm Hg a Cushingovým reflexem snížení ABP, koncem 4. hodiny útlak mozkového kmene a smrt mozku.**

### II.3. Biochemie mozkového poranění

Rozhodujícím patofyziologickým činitelem rozvoje sekundárního postižení mozku po úrazu je sekundární porucha hematoencefalické bariéry (BBB – blood brain barrier) (84) s výpadem funkcí membrán závislých na přívodu kyslíku a energie (88), což vede k metabolické poruše nervové buňky a nakonec k její smrti (85). Narušení celistvosti a fyziologické funkce BBB projevující se zvýšením transendoteliálního transportu je způsobeno mechanickým a hypoxickým poškozením mozkové tkáně, vasogenním edémem (86) nebo zvýšeným nitrolebečním tlakem.

Za fyziologických podmínek kryje mozek své energetické potřeby prakticky výhradně oxidační glykolýzou se získáním 38 molů z energeticky bohatých vazeb z ADP na ATP z 1 molu glukózy. Anaerobní glykolýzou je výtěžnost pouze 2 moly ATP z 1 molu glukózy, za to se objevuje laktát (2 mol) a pyruvát (87). V metabolismu hypoxické mozkové tkáně dochází ke snížení získávání energie oxidativní fosforylací a nabývá převahy anaerobní glykolýza s následným excesivním hromaděním laktátu. Na vznikající laktacidóze už v akutní fázi traumatu mají pravděpodobně podíl postraumaticky uvolněné excitatorní aminy (89). Energeticky náročné  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  ATP pumpě chybí energie na obnovení buněčné homeostázy. Natriové ionty se koncentrují uvnitř buňky strhávajíc s sebou vodu a káliové ionty vně buňky. Chybí energie k proteosyntéze. V této fázi je nervová buňka citlivější k sekundárním inzultům. Pokračující karence kyslíku, laktátová acidóza, aktivovaná lipolýza s produkcí volných mastných kyselin a jimi generovaných volných radikálů vede v konečném důsledku k dezintegraci buněčných membránových systémů a ke smrti buňky (90). Fragmentace genomické DNA je biochemickým znakem apoptózy. Jde o ireverzibilní proces, jehož následkem buňky umírají. Tato proteolytická fragmentace se objevuje dříve, než dojde ke změnám permeability plazmatické membrány a vždy předchází změny morfologické (237). DNA fragmentace je výsledkem aktivace endogenní  $\text{Ca}^{++}$  a  $\text{Mg}^{++}$  - dependentní nukleární endonukleázy, která selektivně štěpí DNA v místech mezi nukleozomálními jednotkami (linker DNA) a vytváří tak mono- a oligonukleozomální fragmenty DNA (238).

Excitatorní (biogenní) aminy a některé neurotransmitery (noradrenalin, serotonin, dopamin, acetylcholin), zásadně zasahující do buněčné patofyziologie, mají normálně zablokovaný výstup z kapiláry enzymy, přítomnými v endoteliálních buňkách (nejdůležitější je monoaminoxidáza a katechol -O-methyltransferáza). Uvnitř cévy mají vliv malý a řízený, po výstupu z lumina cévy mění reaktivitu buněk hladké svaloviny a ovlivňují samotné neurony, které pak sekundárně vypouštějí další vasoaktivní substance. Vrchol abnormální pasáže excitatorních aminů z endotelové buňky byl pozorován za 72 hodin po

mozkovém traumatu (85). Úroveň hladiny těchto látek často koreluje s tíží mozkového postižení a výsledkem léčby (91).

Glutamát a aspartát jsou nejvýznamnějšími excitatorními neurotransmitery (92). K patologickému působení aminů je potřebná vazba na receptory neurocytu. Aktivací dochází masivnímu přesunu sodíku, vody a kalcia do buňky a kália z buňky, dále k mobilizaci vázaného nitrobuněčného kalcia se zvýšením koncentrace volného kalcia intracelulárně (93-95). Další studium receptorů se ubírá cestou genového inženýrství k výzkumu reakce mozku na trauma nebo ischemické noxy na úrovni genů (96).

Mozkovou ischemií je také porušena energeticky náročná kalciova pumpa udržující kalciovou homeostázu intracelulárně (97). Za hlavní její poruchy se považuje: zvýšená membránová permeabilita neurocytů a endotelu BBB mechanickým poškozením a působení excitatorních aminů (97-100). Současně je extracelulární hypokalcémie (< 2,26 mmol/litr). Intracelulární hyperkalcémie je klíčový spouštěcí mechanismus k zvratu aerobních fosforylací na anaerobní. Startuje:

- a) *lipolýzu* - nastává rychle degradace membránových fosfolipidů s prudkým nárůstem hladiny volných mastných kyselin, v prvních minutách ischemie 10-20ti násobně, hromadí se lipofosfolipidy, diacylglyceridy, aktivační faktor destiček;
- b) *proteolýzu* - poškozující mikrotubuly, cytoskelet, genovou transkripci a pravděpodobně ústí v aktivaci sebevražedného algoritmu buňky – apoptózu;
- c) *enzýmové systémy* - k tvorbě volných radikálů.

Volné radikály se významně podílejí na destrukci nervové buňky. V zevním obalu mají volný elektron a proto jsou velmi reaktivní. Za fyziologického stavu je jejich stabilní hladina udržována antioxidačními obrannými systémy. Zdrojem volných radikálů jsou volné mastné kyseliny z mozkové tkáně (bohatá na tuk, sušina obsahuje 51-54% tuku): kyselina arachidonová (eikosatetranová), palmitová (hexadekanová), dokosahexanová, stearová (oktadekanová). Vznikají v prvním okamžiku po vzniku ischemie z inositolových, kolem 1. minuty etanolaminových a kolem 2. minuty z cholinových glycerofosfolipidů. Hydrolýza jednotlivých plasmogenů není následná, ale simultánní (101). Dalším zdrojem volných radikálů je proteolýza, při oxidaci hypoxantinu na xantin a kyselinu močovou (102). Nejreaktivněji působí volné kyslíkové radikály: superoxid (O<sub>2</sub>-), peroxidový radikál (HO<sub>2</sub>-) a hydroxylový radikál (-OH). Největší poškození na buněčných membránách způsobuje hydroxylový radikál (103). Ten oxidací fosfolipidů, lipoproteinů (proces se nazývá lipidová peroxidace) membrán buněk hematoencefalické bariery (neurocyty, endotelové buňky) naruší iontové kanály a rozběhne se patofyziologická kaskáda destrukce mozkové buňky. Šířením do okolí

může dojít sekundárně k poškození velké části mozku, který nebyl primárně poškozen (104), možná i s přispěním cévních spasmů po traumatickém subarachnoidálním krvácení (105).

Ve složité patogenéze traumatu mozkové buňky existují místa, kde by byl možný terapeutický vstup k zabránění smrti mozkové buňky rozvinutím apoptotické kaskády jejího sekundárního poškození. Je to ovlivnění kalciových kanálů jejich blokádou a také presynaptická blokáda uvolnění excitatorních aminů (107), neutralizace volných radikálů antioxidanty vnitřními (vitaminy E,A,C) a zevními (superoxiddismutáza, lazaroidy) (106). Zkoumá se účinek cytokinů (interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor) (108-116) na deaktivaci excitatorních aminů, účinek hormonů (katecholaminy, glucagon, kortizol, inzulin, růstový hormon) a růstových faktorů na proteo- a liposyntézu (117).

## **III. Korelace intrakraniálního tlaku a vyšetřovaných biochemických parametrů u kontuzí mozku**

### **III. 1. Cíl práce**

Stanovit prognózu těžkého kraniocerebrální poranění, zvláště kontuze mozku, která má dynamický vývoj, je velmi těžké. Je to možné jen kontinuálním multimodálním monitorováním dynamiky vývoje kontuzního ložiska a změn celkového klinického stavu signalizujících sekundární poškození mozku.

Vztah mezi intrakraniálním tlakem (ICP), mozkovým perfuzním tlakem (CPP) a mozkovým krevním průtokem (CBF) je komplexní a dynamický. Zásadně dodávka kyslíku a energetického substrátu cestou krevního proudu klesá s rostoucím tlakem v lebce. Pochopení patofyziologických souvislostí je důležitá pro adekvátní vedení diagnostického a léčebného procesu.

Rozsáhlé nebo vícečetné kontuze mozku s perifokálním či difuzním edémem jsou provázené vzestupem intrakraniálního tlaku, mozkovou hypoxií, ischemií, hromaděním laktátu, iontovými dysbalancemi a stresovou odpovědí, která zahrnuje hyperglykémii.

**Cílem práce bylo posoudit vzájemný vztah Glasgow Coma Scale (GCS), intrakraniálního tlaku a vyšetřovaných biochemických hodnot (natrium, kalium, osmolalita, laktát) po úrazu mozku při přijetí, zhodnocení jejich prediktivního významu na prognózu a Glasgow Outcome Scale (GOS) u pacientů s těžkou kontuzí mozku s GCS ≤ 8.**

### **III.2. Soubor a metodika**

Do studie bylo zahrnuto 51 pacientů s kontuzí mozku, s podmínkou vstupní poruchy vědomí v rozpětí GCS 3-8 (235). Pacienti, kteří splnili při přijetí do nemocnice klinická kritéria smrti mozku byli vyloučeni ze studie, stejně tak pacienti se současnými rozsáhlými extrakraniálními poraněními se smrtí do 24 hod. od přijetí do nemocnice. Vyloučeni byli také pacienti s diabetes mellitus a hemodialyzovaní. Mužů bylo 39 a žen 12. Věkové rozpětí 7 – 77 let, průměrně 40,5 roku, u mužů 41,4 roku a u žen 37,7 roku (Tab. 2.). Tito zranění byli léčeni na jednotce intenzivní péče neurochirurgického oddělení nebo na anesteziologicko resuscitační klinice ve Fakultní nemocnici v Plzni v letech 2000 – 2005. Všichni nemocní byli v době přijetí do nemocnice v bezvědomí, s různým charakterem odpovědi na algický podnět. Porucha vědomí v přednemocniční fázi vyžadovala intubaci, řízenou ventilaci, analgosedaci a eventuelní následnou myorelaxaci. Izolované poranění s

kontuzí mozku mělo 21 zraněných, polytrauma s dominující kontuzí mozku 30 zraněných, z nichž 21 zraněných mělo současné poranění plic. V přednemocničním období orientačně lékařem – záchranářem a při přijetí na Emergency FN v Plzni do 3 hodin od vzniku úrazu hlavy byl neurochirurgem komplexně zhodnocen neurologický stav zraněného s kraniocerebrálním poraněním krátkodobým vysazením nebo antagonizací farmak ovlivňujících stav vědomí (tzv. diagnostické okno). K lokalizaci jednoho nebo více kontuzních ložisek mozku byl použit 64 - detektorový CT přístroj firmy Siemens. V rámci vstupního celkového vyšetření provedeno CT vyšetření celé páteře, hrudníka a břicha, biochemické vyšetření krve – krevní obraz, hemokoagulace, glykémie, S-natrium, S-kalium, S-chlor, S-osmolalita, laktát, celková bílkovina, albumin, urea, jaterní transaminázy, urea, krevní plyny dle Astrupa. V moči – chemizmus (osmolarita, U- natrium, U-kalium, U-chloridum) a sediment. U všech pacientů bylo neurochirurgem zavedeno ICP čidlo a kontinuální měření ICP. V prvních 3-5 dnech kontinuálního měření ICP bylo laboratorní vyšetření iontů, osmolarity, laktátu krve prováděno minimálně po 4 hodinách, iontů a osmolarity moči ve 4-8 hod. intervalech, krevní plyny (arteriální) po 8 hodinách, krevní obraz po 8-12 hod., eventuálně dle vývoje; hemokoagulace, jaterní testy, celková bílkovina, albumin, urea 1 x denně. V dalším průběhu bylo prováděno kontrolní laboratorní vyšetření krve a moči 1x12-24 hodin. (Tab. 2.)

**Tab. 2. Přehled souboru**

*Vstupní hodnoty jsou získány v intervalu 1-3 hod. od úrazu a konečné hodnoty bezprostředně před zrušením měření ICP, v průměru 8. den po zavedení čidla a měření ICP.*



Pacient číslo	věk	pohlaví	vstupní GCS	konečné GCS	mono kontuze	polytrauma	vstupní ICP	konečné ICP	vstupní laktát	konečný laktát
1	53	M	5	15	-	+	12	7	1,32	1,26
2	50	M	6	15	-	+	20	10	2,85	0,59
3	25	M	3	14	-	+	15	5	0,65	1,32
4	47	M	7	15	+	-	2	11	2,70	3,87
5 †	44	M	3	3	+	-	50	3	8,33	2,26
6	74	M	5	5	+	-	21	8	1,29	0,86
7	54	M	3	4	+	-	13	16	8,17	4,01
8 †	45	M	4	3	+	-	6	88	3,42	3,03
9	56	Ž	6	13	-	+	5	11	2,47	1,24
10	37	M	5	13	-	+	15	35	3,59	1,64
11	60	Ž	5	6	-	+	5	11	2,39	0,95
12	77	M	8	11	-	+	24	11	1,71	0,86
13	12	M	7	15	-	+	6	8	1,32	1,26
14	30	M	8	15	-	+	40	35	3,37	1,48
15	58	Ž	8	15	-	+	10	2	0,88	0,73
16	7	M	4	15	-	+	22	13	2,85	0,59
17	58	M	3	14	-	+	22	18	1,40	0,86
18	14	Ž	5	15	-	+	7	8	3,46	1,59
19	11	Ž	3	14	+	-	20	5	5,90	0,89
20	9	M	5	10	-	+	10	1	1,26	0,82
21	7	M	3	15	-	+	10	14	2,83	0,59
22	40	M	3	13	-	+	25	15	2,14	0,56
23	34	M	3	11	+	-	10	11	0,65	1,32
24	43	M	5	4	-	+	20	9	6,05	2,87
25	28	M	3	5	-	+	30	6	6,25	1,06
26	22	M	5	15	-	+	11	9	5,60	0,73
27	33	M	5	15	-	+	22	14	2,47	0,95
28	64	M	7	11	+	-	8	9	2,43	0,82
29	51	Ž	8	15	+	-	26	4	2,85	0,59
30	26	M	8	14	+	-	25	5	1,70	1,30
31	22	M	6	15	-	+	14	6	1,40	0,86
32	57	Ž	3	15	+	-	34	14	6,76	2,01
33	55	M	8	14	+	-	7	1	1,65	0,86
34	44	M	4	4	+	-	18	9	1,08	7,50
35	42	M	6	4	+	-	58	3	5,97	2,79
36	36	Ž	5	15	+	-	3	4	3,37	1,48
37	51	Ž	3	12	+	-	18	10	1,58	0,96
38	19	Ž	8	15	-	+	6	16	2,16	2,49
39 †	30	M	4	3	-	+	8	42	4,08	3,25
40	47	M	3	13	-	+	13	19	2,98	2,05
41	62	M	8	15	+	-	17	8	0,93	0,79
42	56	M	3	15	-	+	4	1	2,78	1,67
43 †	48	M	6	3	+	-	40	99	8,42	2,36
44 †	54	M	5	3	-	+	65	122	5,48	4,64
45	35	M	6	15	+	-	25	4	1,94	0,69
46 †	20	Ž	3	3	-	+	58	2	2,35	2,11
47	44	M	3	14	+	-	8	10	1,40	0,86
48 †	20	Ž	3	3	-	+	30	70	3,42	3,03
49 †	29	M	7	3	+	-	35	40	3,37	3,25
50	76	M	6	4	-	+	15	27	6,25	1,06
51	52	M	8	15	+	-	41	14	2,49	1,01

pacient číslo	vstupní glykemie	konečná glykemie	vstupní Na+	konečné Na+	vstupní K+	konečné K+	vstupní Osml	konečné Osml	GOS	Karnofsky
1	9,3	5,4	133	141	4,9	4,2	281	275	4	90
2	9,9	5,6	129	137	3,4	4,4	294	294	4	90
3	8,2	5,8	141	139	3,7	4,4	285	284	3	50
4	9,6	5,0	138	140	3,8	4,3	293	274	5	80
5 †	11,9	7,7	137	140	3,2	3,9	302	293	1	0
6	10,1	7,1	139	134	4,2	4,2	308	291	2	30
7	8,5	5,3	132	140	3,1	4,3	295	297	2	10
8 †	7,4	6,2	136	168	4,3	7,4	286	368	1	0
9	6,8	7,2	140	145	3,2	4,0	301	314	3	40
10	6,2	5,3	143	148	4,3	3,8	296	322	4	60
11	9,1	4,6	142	138	3,8	4,5	298	288	2	10
12	9,8	6,1	143	146	4,6	4,2	287	306	3	30
13	4,8	5,8	138	142	3,7	4,1	287	294	5	90
14	7,0	7,4	143	142	3,9	4,2	319	300	4	70
15	6,8	5,4	139	145	3,7	4,3	292	299	4	70
16	8,3	4,9	142	142	3,3	3,9	291	295	5	90
17	7,4	5,5	122	137	3,7	4,5	256	287	4	70
18	9,8	4,7	139	137	3,1	4,3	294	285	4	70
19	5,9	5,0	142	142	2,9	4,0	301	299	4	70
20	6,5	6,2	139	137	3,8	4,5	288	282	4	60
21	10,8	5,2	136	141	4,3	4,2	302	292	5	100
22	7,7	5,4	146	138	3,4	4,7	297	287	4	70
23	10,9	6,0	139	136	4,0	3,8	302	297	3	50
24	15,5	5,3	141	139	3,7	4,6	311	291	2	20
25	12,6	5,4	139	147	3,4	3,9	297	311	2	20
26	9,7	6,3	137	133	3,0	4,0	308	271	5	100
27	10,0	9,3	143	136	4,1	4,2	320	281	3	40
28	9,6	4,2	139	138	4,5	4,5	294	279	3	40
29	7,8	4,8	145	135	3,8	4,5	296	289	5	90
30	16,2	5,6	140	143	4,7	4,8	328	297	4	70
31	6,3	5,4	144	142	4,2	4,9	290	300	4	70
32	10,7	6,2	143	141	3,6	3,1	302	291	5	80
33	8,1	4,4	143	141	3,8	3,8	294	290	4	70
34	6,7	6,0	148	144	3,7	4,0	324	300	2	20
35	7,9	5,4	141	136	3,1	4,0	316	278	2	20
36	9,4	4,9	141	142	3,3	4,4	296	298	4	70
37	11,4	8,1	142	137	3,9	4,4	297	297	4	70
38	6,5	5,2	137	135	3,0	3,5	291	276	5	90
39 †	10,2	6,3	139	148	4,1	4,1	301	322	1	0
40	8,8	5,2	144	141	4,2	4,4	308	305	4	70
41	7,6	6,9	139	151	3,8	6,4	291	331	4	70
42	7,7	7,6	143	141	4,0	4,4	299	310	4	70
43 †	5,9	9,0	139	164	3,9	3,6	326	359	1	0
44 †	12,2	7,5	134	148	3,7	4,3	308	330	1	0
45	9,0	6,8	144	138	3,9	3,9	366	288	5	90
46 †	9,0	8,0	138	154	4,6	3,5	295	328	1	0
47	8,0	4,3	138	142	3,0	3,8	288	298	3	60
48 †	7,4	6,2	136	139	3,3	4,0	302	293	1	0
49 †	8,2	5,8	137	140	3,2	3,9	302	293	1	0
50	10,1	7,1	148	144	3,7	4,0	324	300	2	20
51	8,0	6,7	147	139	4,3	4,0	308	292	4	80

Pro expanzivní chování kontuzního ložiska, perifokální, hemisferální nebo celkový edém mozku dle příjmového nebo aktuálního CT vyšetření mozku při poruše vědomí s GCS  $\leq 8$  bylo neurochirurgem v intervalu 1-3 hod. od úrazu zavedeno čidlo k měření ICP z trepanace na straně kontuze v typické lokalizaci 2 cm parasagitálně od střední čáry před koronárním švem ve vlasaté části hlavy. Přednostně, při zřetelné náplni a velikosti postranní komory do jejího frontálního rohu, jinak intracerebrálně do hloubky 2-3 cm (čidlo s fibrooptickým snímačem fiGodman nebo Johnsson and Johnsson). Intrakraniální tlak následně převeden na zobrazovací monitor a kontinuálně snímán po dobu minimálně 5 dní, buď do jeho normalizace (v průměru 8 dní) nebo do vyčerpání všech léčebných opatření se zhroucením krevního průtoku a smrti mozku. **Chirurgickou léčbu kontuze mozku jsme indikovali:**

- **pro trvalý ICP > 20 torr nereagující na dosavadní konzervativní terapii (viz Graf 1.),**
- **klesající CPP pod hodnoty 70 torr,**
- **expanzivně se chovající kontuzní ložisko spojené s posunem střední čáry.**

V rámci základního multimodálního monitoringu vývoje kontuzního ložiska byla sledována u každého pacienta: srdeční frekvence, EKG, dechová frekvence, pulzní oxymetrie (SpO<sub>2</sub>), intraarteriální krevní tlak, end-expirační koncentrace oxidu uhličitého (ETCO<sub>2</sub>), tělesná teplota, celkový příjem a výdej tekutin.

Dynamika změn těchto parametrů byla korelována s klinickým výsledkem léčby - Glasgow Outcome Scale (GOS) – za 6 měsíců od skončení léčby (236).

Statistická analýza měřených parametrů souboru, v jednotlivých skupinách a podskupinách provedena s užitím software S.A.S. (Statistical Analysis Software) release 8.02. Pro zjištění rozdílů a závislostí mezi zkoumanými parametry byl použit Fisherův exaktní test, počítány tzv. Odds Ratio. Vzhledem k negausovskému rozdělení proměnných použit Spearmanův koeficient korelace, neparametrické testy, a to Kruskal-Wallisův test a Wilcoxonův test. Multivariační analýza provedena užitím Stepwise logistické regrese.

### III.3. Výsledky

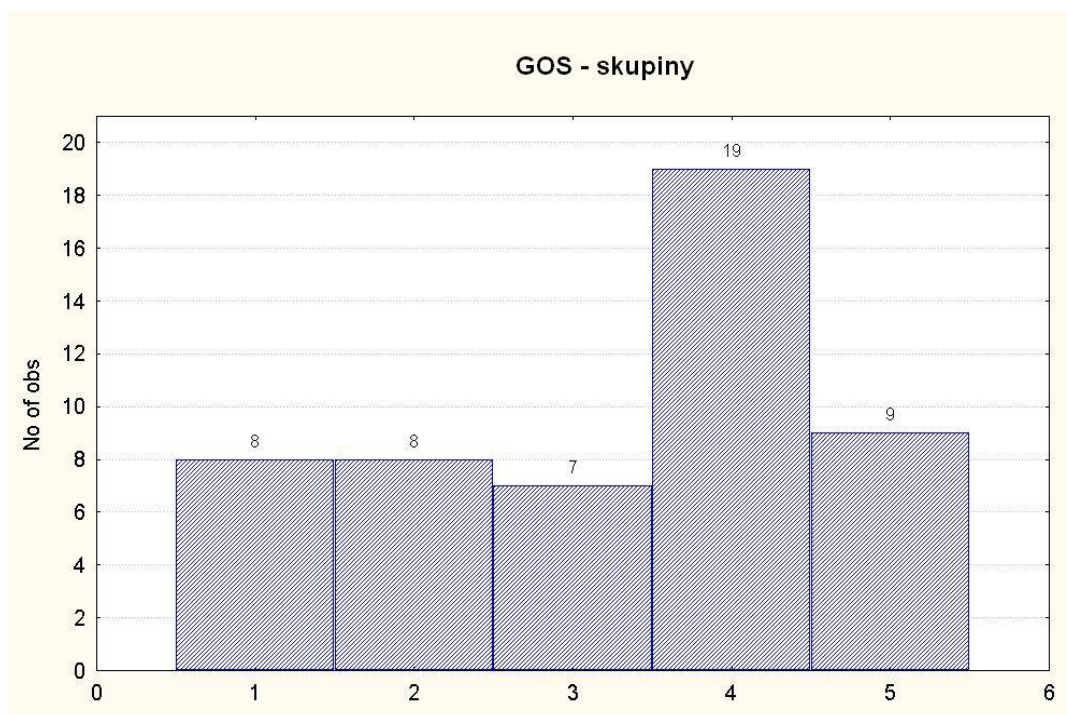
#### III.3.1. Výsledky ve vztahu ke Glasgow Outcome Scale

Příznivého neurologického výsledku (GOS 4-5) bylo dosaženo u 28 pacientů t.j. 54,9%, nepříznivého (GOS 1-3) u 23 pacientů t.j. 45,1%, z nichž zemřelo 8 pacientů t.j. 15,7% (Tab. 3., Graf 2. a 3.). U celého souboru průměrně GOS 3,27, u 43 přeživších průměrný GOS 3,7. U

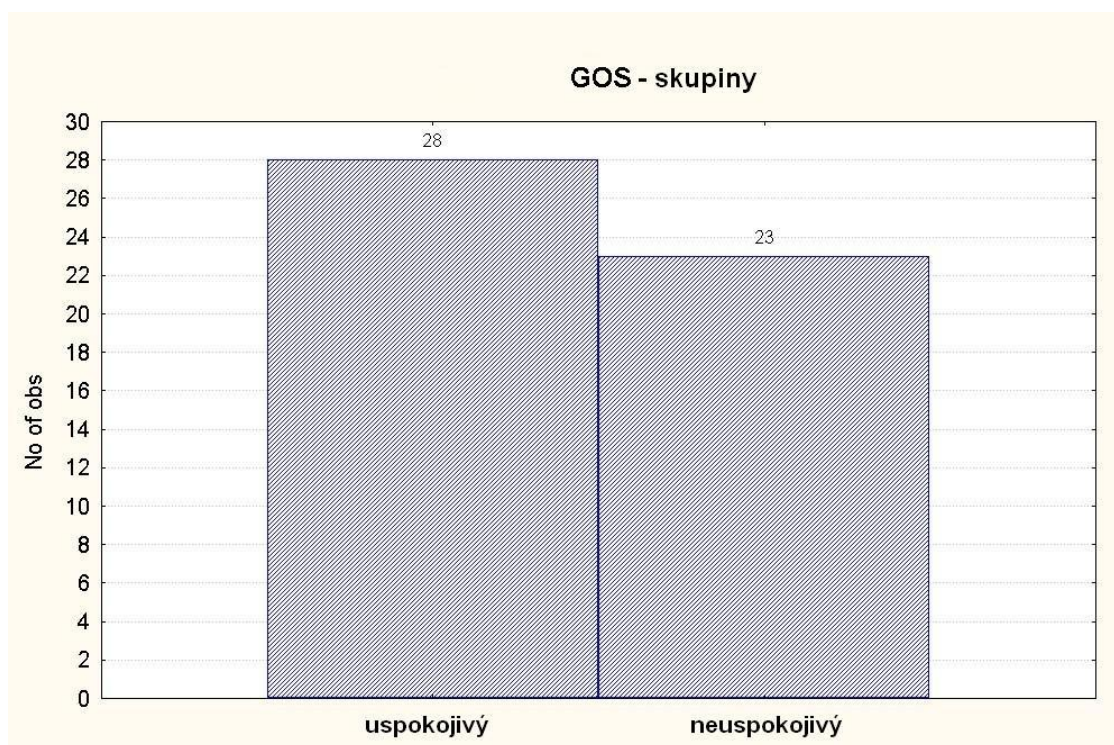
přeživších pacientů průměrná konečná GCS 11. Průměrná hodnota skóre Karnofsky 51,6, u 43 přeživších pacientů 61,2. (Graf 4. a 5.)

**Tab. 3. Přehled základních dat souboru pacientů s GCS 3-8**

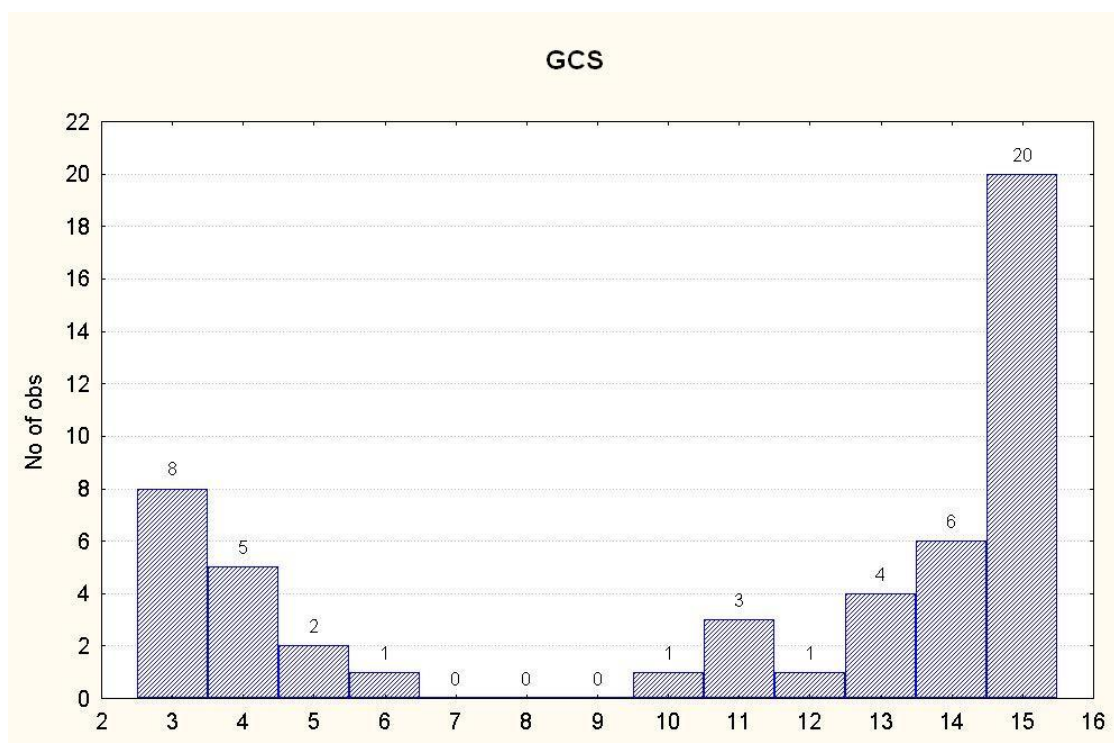
Celkový počet zraněných	n= 51
- muži	39
- ženy	12
Věk (rok)	rozpětí 7-77
- median	40,6
- muži	41,4
- ženy	37,8
Monotrauma CNS (= pouze kontuze mozku)	21
Polytrauma	30
- z toho združené poranění plic	21
Median GCS	5,4



**Graf 2. Glasgow outcome scale s rozdělením po jednotlivých skupinách 1-5: GOS 1 - 8 pacientů, GOS 2-3 - 15 pacientů, GOS 4-5 - 28 pacientů.**

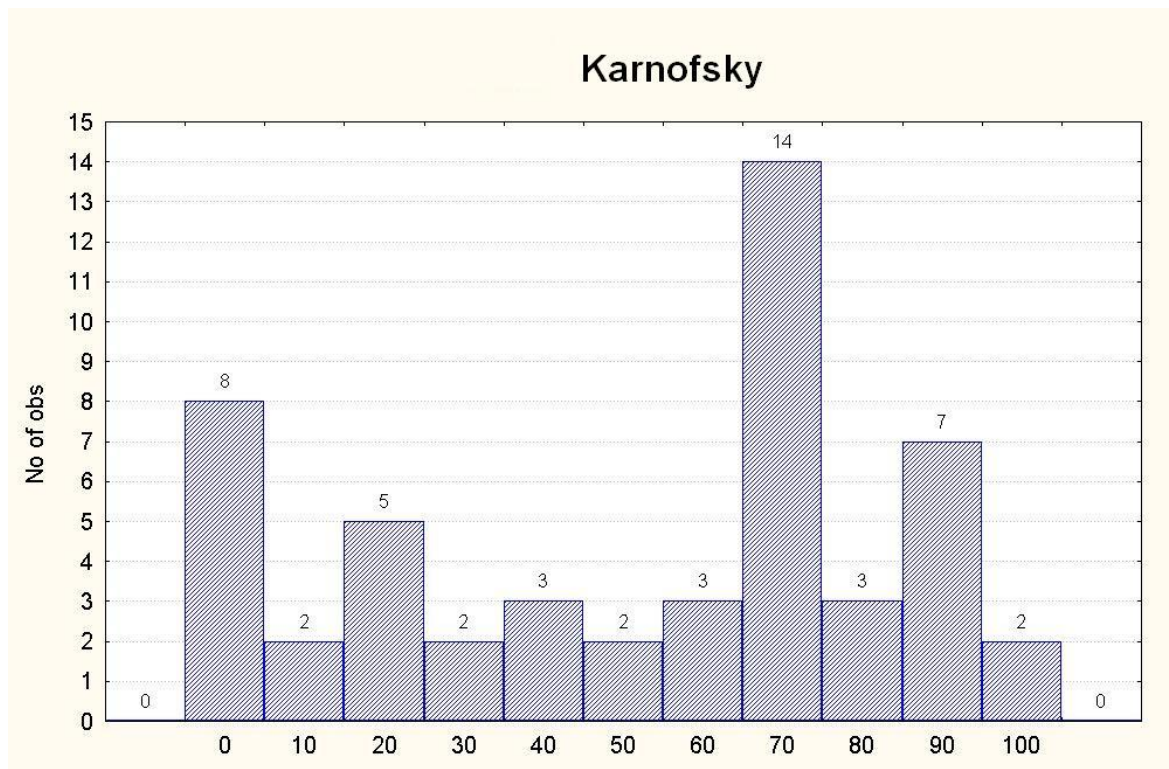


**Graf 3. Glasgow outcome score s rozdělením na dvě skupiny - 1-3 (neuspokojivý výsledek), 4-5 (uspokojivý výsledek).**

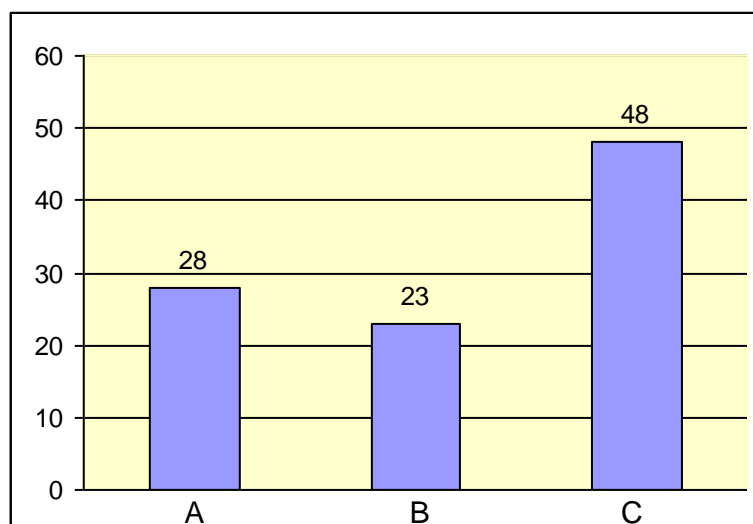


**Graf 4. Glasgow coma scale po skončení léčby: úmrtí u 8 pacientů , z toho monotrauma mozku - 5, polytrauma s poraněním plic - 3.**





**Graf 5. Karnofsky:** výsledek při ukončení léčby, median celkový - 51,6; median přeživších - 61,2; 70 a více - 26 pacientů (51% z celé skupiny).



**Graf 6. Konzervativní a chirurgická léčba kontuze mozku** (celkem 51 pacientů, 28 operovaných (A), 23 neoperovaných (B), celkem 48 operací (C), median 1,7 operace/ operovaného pacienta, odečteny replantace kosti ).

Pro intrakraniální hypertenzi (ICP > 20 torr) přes antiedematozní terapii, ventilační opatření, analgosedaci, hypotermii (8 z 28 pacientů) při expanzivně se chovajícím kontuzním ložisku a edému mozku bylo 28 pacientů operováno (resekce kontuzního ložiska s hematomem, dekompresivní kraniotomie), celkem 48 operací (tj. průměr 1,7 operace/1 pacienta, odečteny replantace kosti). Léčení 23 pacientů si nevyžádalo jinou neurochirurgickou operaci (mimo zavedení čidla) (Graf 6.). Čidlo k měření intrakraniálního tlaku bylo zavedeno intracerebrálně u 45 zraněných, intraventrikulárně u 4 pacientů a u 2 zraněných současně inventrikulárně a intracerebrálně, přičemž nebyl rozdíl v naměřených hodnotách. Měření ICP bylo prováděno v rozsahu 5-14 dní, v průměru 8,02 dní, do trvalé normalizace hodnoty ICP nebo do potvrzení klinických známek smrti mozku (u zemřelých 5 dní). Během měření ICP nebyly zaznamenány žádné klinické známky infekce v souvislosti se zavedením ICP čidla či komorového katetru. Vždy po extrakci systému z mozku bylo čidlo či komorový katetr bakteriologicky vyšetřeno. 1x byl zjištěn nález *Stafylococcus koaguláza negativní* při pomnožení (0,51% infekčních komplikací), ve zbývajících 50 případech bakteriologicky negativní nález. Čidlo jugulárního bulbu měli zavedeno 3 pacienti (z toho u 1 pacienta hnisání centrálního žilního katetru). Všichni pacienti měli intraarteriálně (art. radialis) zaveden vstup ke kontinuálnímu měření intraarteriálního krevního tlaku a odběru arteriální krve k laboratornímu vyšetření. Bez zánětlivých komplikací.

Vstupní ICP u všech zraněných byl v průměru 20,176 torr (2-65) +/- 18,176-85,176 torr, z toho u zemřelých 36,5 torr (6-65) +/- 30,5-28,5 torr. Hodnoty vstupního laktátu, S-Na<sup>+</sup>, S-K<sup>+</sup>, S-Ca<sup>++</sup>, osmolality, glykémie, celkové bílkoviny a albuminu jsou shrnuty do Tab. 4.

**Tab. 4. Vstupní hodnoty: ICP, laktát, natrium, kalium, kalcium, osmolalita, glykemie, celková bílkovina a albumin.**

	všichni pacienti (n=51)	zemřelí (n=8)
Vstupní ICP (torr)	20,176	36,5
Laktát (mmol/l)	3,255	5,346
S-Na <sup>+</sup> (mmol/l)	139,7	137,16
S-K <sup>+</sup> (mmol/l)	3,783	3,96
S-Ca <sup>++</sup> (mmol/l)	2,14	2,133
Osmolalita (mosmol/l)	300,276	303,0
Glykemie (mmol/l)	8.9	9,43
Cel. Bílkovina (g/l)	59,656	62,45
Albumin (g/l)	36,268	36,783

Hodnoty sledovaných veličin při ukončení měření ICP, v průměru 8. den zachyceny v Tab. 5:

**Tab. 5. Konečné hodnoty: ICP, laktát, natrium, kalium, kalcium, osmolalita, glykémie, celková bílkovina a albumin.**

	všichni pacienti (n=51)	zemřelí (n=8)
ICP (torr)	20,10	61,25
- z toho přeživší (n= 43)	12,1	
Laktát (mmol/l)	1,44	2,65
S-Na+ (mmol/l)	141,72	153,0
S-K+ (mmol/l)	4,28	4,47
S-Ca++ (mmol/l)	2,15	2,14
Osmolalita (mosmol/l)	297,77	326,4
Glykemie (mmol/l)	6,03	8,53
Celková bílkovina (g/l)	61,93	61,7
Albumin (g/l)	33,65	32,9

U pacientů s příznivým GOS 4-5 dosahovaly vstupní hodnoty ICP nižší úrovně (Tab. 6.), stejně jako vstupní a konečné hladiny glykémie (Tab. 7.), laktátu (Tab. 8.) a osmolality (Tab. 9.), než u pacientů s nepříznivým neurologickým výsledkem, GOS 1-3.

**Tab. 6. Hodnoty ICP ve vztahu ke GOS**

	Příznivý výsledek (GOS 4-5, n=28)	Nepříznivý výsledek (GOS 1-3, n=23)
Vstupní (torr)	16,6 +/- 14,6-24,4	24,5 +/- 19,5-40,5
Konečný (torr)	10,6 +/- 9,6-24,4	27,2 +/- 22,5-94,8

**Tab. 7. Hodnoty glykémie (S-glukosa) ve vztahu ke GOS**

	Příznivý výsledek (GOS 4-5, n=28)	Nepříznivý výsledek (GOS 1-3, n=23)
Vstupní (mmol/l)	8,5 +/- 4,0-7,7	9,4 +/- 3,5-6,1
Konečná (mmol/l)	5,7 +/- 1,3-2,4	6,0 +/- 1,8-3,3



**Tab. 8. Hodnota laktátu (S-laktát) ve vztahu ke GOS**

	Příznivý výsledek (GOS 4-5, n=28)	Nepříznivý výsledek (GOS 1-3, n=23)
Vstupní (mmol/l)	2,65 +/- 1,77-4,11	4,21 +/- 3,13-4,12
Konečná (mmol/l)	0,82 +/- 0,26-3,05	2,28 +/- 1,46-2,36

**Tab. 9. Hodnota osmolality (S-Osmol) ve vztahu ke GOS**

	Příznivý výsledek (GOS 4-5, n=28)	Nepříznivý výsledek (GOS 1-3, n=23)
Vstupní (mosmol/l)	288 +/- 7-78	303 +/- 18-23
Konečná (mosmol)	293 +/- 37-38	301 +/- 23-58

Pacienti s nepříznivým GOS (1-3), především však zemřelí, měli signifikantní vstupní hyponatrémii (Tab.10.). Kalémie (Tab. 12.) neměla na GOS významnější vliv.

**Tab. 10. Hodnota natria (S-Na+) ve vztahu ke GOS**

	Příznivý výsledek (GOS 4-5, n=28)	Nepříznivý výsledek (GOS 1-3, n=23)
Vstupní (mmol/l)	140 +/- 7-18	140 +/- 8
Konečná (mmol/l)	140 +/- 7-11	144 +/- 10-24

**Tab. 11. Hodnota kalía (S-K+) ve vztahu ke GOS**

	Příznivý výsledek (GOS 4-5, n=28)	Nepříznivý výsledek (GOS 1-3, n=23)
Vstupní (mmol/l)	3,8 +/- 0,9-1,1	3,7 +/- 0,7-0,9
Konečná (mmol/l)	4,3 +/- 1,2-2,1	4,2 +/- 0,6-3,2

Vstupní hladiny laktátu u pacientů s nepříznivým GOS významně převyšovaly normální rozpětí. Za to konečná hodnota laktátu u nepříznivého GOS byla ve fyziologickém rozpětí. Zemřelí měli signifikantní vstupní intrakraniální hypertenzi, hyperglykémii, hyponatrémii a trvalou hyperosmolalitu.

### **III.3.2. Statistické zpracování souboru**

K prediktivnímu významu na prognózu a Glasgow Outcome Scale u retrospektivního souboru 51 nemocných s těžkou kontuzí mozku byly vybrány vstupní hodnoty ICP, natria, kalia, glykémie, laktátu, osmolality a věk. Dle dosaženého klinického výsledku léčby - GOS za 6 měsíců od skončení léčby - byli pacienti zařazeni do skupiny s uspokojivým léčebním výsledkem (GOS 4 - 5) a neuspokojivým léčebním výsledkem (GOS 1- 3). Cílem statistického zhodnocení bylo prokázat, které parametry nebo jejich kombinace prognózuji léčební výsledek.

#### **III.3.2.1. Použité statistické metody**

Statistická analýza byla provedena s užitím software S.A.S. (Statistical Analysis Software) release 8.02. Pro měřené parametry v celém souboru a v jednotlivých skupinách a podskupinách byly počítány základní statistické údaje jako průměr, směrodatná odchylka, rozptyl, medián, mezikvartilové rozpětí, minimum, maximum. Vybrané statistické údaje byly též zpracovány do tzv. Box and Whisker plot diagramů (Graf 7). Pro zjištění rozdílů mezi zkoumanými parametry byl v 1. kroku u kategorických proměnných užit chi-kvadrát (chi-square) test dobré shody, Fischerův exaktní test a taktéž byly počítány tzv. Odds Ratio (poměr šancí na lepší nebo horší GOS vzhledem ke zkoumanému parametru). Jinými slovy hledání hodnoty markeru, kterou když pacient překročí, je jeho riziko na horší GOS největší (= nalezená „cut off“). Statisticky signifikantní rozdíl vyjadřuje p-value nižší než 0,05. V 2. kroku pro zjištění závislosti zkoumaných znaků, vzhledem k negausovskému rozdělení těchto proměnných byl použit Spearmanův koeficient korelace všech vstupních proměnných k danému endpointu (GOS). 3. krokem při hledání nejsilnější vstupní hodnoty na výsledný GOS je multivariační analýza provedena užitím Stepwise logistické regrese. Tato metoda na rozdíl od univariačních testů zkoumá všechny proměnné, které jsou do daného modelu definované. Procedura STEPWISE vybírá postupně nejvýznamnější proměnnou, a tuto vloží do modelu a v případě, že žádná silnější vysvětlující proměnná již neexistuje (respektive poslední, původně významná proměnná model opouští), je testování u konce.

Všechny proměnné, které v modelu zůstaly jsou statisticky významné (na zvolené hladině významnosti  $p\text{-value} = 0,05$ ) a vysvětlují tak vysvětlovanou proměnnou (v tomto souboru pacientů je to GOS).

### III.3.2.2. Statistická deskripce celého souboru

#### III.3.2.2.1. Frekvence pohlaví

The FREQ Procedure

pohlavi	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
M	39	76.47	39	76.47
Z	12	23.53	51	100.00

#### III.3.2.2.2. Kontuze - monotrauma

kontuze	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
+	22	43.14	22	43.14
-	29	56.86	51	100.00

#### III.3.2.2.3. Kontuze a polytrauma

polytrauma	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
+	29	56.86	29	56.86
-	22	43.14	51	100.00

#### III.3.2.2.4. GCS vstup

vstup_GCS	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
3	16	31.37	16	31.37
4	4	7.84	20	39.22
5	11	21.57	31	60.78
6	7	13.73	38	74.51
7	4	7.84	42	82.35
8	9	17.65	51	100.00

#### III.3.2.2.5. GCS konec léčby

konec_GCS	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
3	8	15.69	8	15.69
4	5	9.80	13	25.49
5	2	3.92	15	29.41
6	1	1.96	16	31.37
10	1	1.96	17	33.33
11	3	5.88	20	39.22
12	1	1.96	21	41.18
13	4	7.84	25	49.02
14	6	11.76	31	60.78
15	20	39.22	51	100.00

konec_ GCSgroup	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
horši	16	31.37	16	31.37
lepši	35	68.63	51	100.00

### III.3.2.2.6. GOS – 6 měsíců po skončení léčby

The FREQ Procedure

GOS	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
1	8	15.69	8	15.69
2	8	15.69	16	31.37
3	7	13.73	23	45.10
4	19	37.25	42	82.35
5	9	17.65	51	100.00

GOSgroup	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
horší	23	45.10	23	45.10
lepší	28	54.90	51	100.00

### III.3.2.2.7. Karnofsky Scale

Karnofsky	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
0	8	15.69	8	15.69
10	2	3.92	10	19.61
20	5	9.80	15	29.41
30	2	3.92	17	33.33
40	3	5.88	20	39.22
50	2	3.92	22	43.14
60	3	5.88	25	49.02
70	14	27.45	39	76.47
80	3	5.88	42	82.35
90	7	13.73	49	96.08
100	2	3.92	51	100.00

Karnovskygroup	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
horší	39	76.47	39	76.47
lepší	12	23.53	51	100.00

### III.3.2.2.8. Pořadová korelace Spearman

The CORR Procedure

4 Variables: vstup\_GCS konec\_GCS GOS Karnofsky

Spearman Correlation Coefficients, N = 51  
 Prob > |r| under H0: Rho=0

vstup_GCS	vstup_GCS	konec_GCS	GOS	Karnofsky
	1.00000	0.29792	0.22925	0.22547
		0.0337	0.1056	0.1116
konec_GCS	konec_GCS	Karnofsky	GOS	vstup_GCS
	1.00000	0.90733	0.88359	0.29792
		<.0001	<.0001	0.0337
GOS	GOS	Karnofsky	konec_GCS	vstup_GCS
	1.00000	0.96503	0.88359	0.22925
		<.0001	<.0001	0.1056
Karnofsky	Karnofsky	GOS	konec_GCS	vstup_GCS
	1.00000	0.96503	0.90733	0.22547
		<.0001	<.0001	0.1116

### III.3.2.2.9. Statistická deskripce – spojité proměnné

The MEANS Procedure

Variable	N	Miss	Mean	Std Dev	Variance	Minimum
vek	51	0	40.5490196	18.2124284	331.6925490	7.0000000
vstup_ICP	51	0	20.1764706	15.0076059	225.2282353	2.0000000
konec_ICP	51	0	18.0980392	25.0201958	626.0101961	1.0000000
vstup_laktat	51	0	3.1796078	2.0726340	4.2958118	0.6500000
konec_laktat	51	0	1.6984314	1.3077743	1.7102735	0.5600000
vstup_glykemie	51	0	8.8862745	2.2492683	5.0592078	4.8000000
konec_glykemie	51	0	6.0137255	1.1708150	1.3708078	4.2000000
vstup_NA	51	0	139.7450980	4.6253352	21.3937255	122.0000000
konec_NA	51	0	141.8235294	6.5687316	43.1482353	133.0000000
vstup_K	51	0	3.7607843	0.4923732	0.2424314	2.9000000
konec_K	51	0	4.2549020	0.6466262	0.4181255	3.0000000
vstup_OSML	51	0	300.7254902	15.8114875	250.0031373	256.0000000
konec_OSML	51	0	298.4509804	19.1784397	367.8125490	271.0000000

Variable	Lower Quartile	Median	Upper Quartile	Maximum
vek	26.0000000	44.0000000	54.0000000	77.0000000
vstup_ICP	8.0000000	17.0000000	25.0000000	65.0000000
konec_ICP	5.0000000	10.0000000	16.0000000	122.0000000
vstup_laktat	1.5800000	2.7000000	3.5900000	8.4200000
konec_laktat	0.8600000	1.2600000	2.2600000	7.5000000
vstup_glykemie	7.4000000	8.5000000	10.0000000	16.2000000
konec_glykemie	5.2000000	5.8000000	6.8000000	9.3000000
vstup_NA	138.0000000	139.0000000	143.0000000	148.0000000
konec_NA	138.0000000	141.0000000	144.0000000	168.0000000
vstup_K	3.3000000	3.8000000	4.1000000	4.9000000
konec_K	3.9000000	4.2000000	4.4000000	7.4000000
vstup_OSML	292.0000000	297.0000000	308.0000000	366.0000000
konec_OSML	288.0000000	294.0000000	300.0000000	368.0000000

### III.3.2.2.10. GOS

The FREQ Procedure

GOS	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
1	8	15.69	8	15.69
2	8	15.69	16	31.37
3	7	13.73	23	45.10
4	19	37.25	42	82.35
5	9	17.65	51	100.00

GOSgroup	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
horsí	23	45.10	23	45.10
lepsi	28	54.90	51	100.00

### III.3.2.3. Statistická deskripce, Odds Ratio, Chi-Square test, univariační analýza – souhrn: nejlepší cut off

#### III.3.2.3.1. Věk, cut off = 60

Statistics for Table of GOSgroupx by VEK\_90

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	4.0151	0.0451

WARNING: 50% of the cells have expected counts less than 5. Chi-Square may not be a valid test.

Fisher's Exact Test

Cell (1,1) Frequency (F)	27
Left-sided Pr <= F	0.9944
Right-sided Pr >= F	0.0579
Table Probability (P)	0.0523
Two-sided Pr <= P	0.0788

Estimates of the Relative Risk (Row1/Row2)

Type of Study	Value	95% Confidence Limits
Case-Control (Odds Ratio)	7.5000	0.8078 69.6324

#### III.3.2.3.2. ICP vstupní, cut off = 30

Statistics for Table of GOSgroupx by vstup\_ICP\_80

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	4.3241	0.0376

WARNING: 25% of the cells have expected counts less than 5. Chi-Square may not be a valid test.

Fisher's Exact Test

Cell (1,1) Frequency (F)	25
Left-sided Pr <= F	0.9928
Right-sided Pr >= F	0.0409
Table Probability (P)	0.0337
Two-sided Pr <= P	0.0477

Estimates of the Relative Risk (Row1/Row2)

Type of Study	Value	95% Confidence Limits
Case-Control (Odds Ratio)	4.4444	1.0186 19.3926

#### III.3.2.3.3. Laktát vstupní, cut off = 3,42

The FREQ Procedure

Statistics for Table of GOSgroupx by vstup\_laktat\_70

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	5.2676	0.0217

Fisher's Exact Test

Cell (1,1) Frequency (F)	23
--------------------------	----

Left-sided Pr <= F	0.9956
Right-sided Pr >= F	0.0229
Table Probability (P)	0.0185
Two-sided Pr <= P	0.0337

Estimates of the Relative Risk (Row1/Row2)

Type of Study	Value	95% Confidence Limits
Case-Control (Odds Ratio)	4.2167	1.1880 14.9662

### III.3.2.3.4. Glykémie vstupní, cut off = 10

Statistics for Table of GOSgroupx by vstup\_glykemie\_75

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	4.1039	0.0428

Fisher's Exact Test

Cell (1,1) Frequency (F)	24
Left-sided Pr <= F	0.9910
Right-sided Pr >= F	0.0442

Table Probability (P)	0.0351
Two-sided Pr <= P	0.0571

Estimates of the Relative Risk (Row1/Row2)

Type of Study	Value	95% Confidence Limits
Case-Control (Odds Ratio)	3.8571	1.0002 14.8739

### III.3.2.3.5. Natrium vstupní, cut off = 142

The FREQ Procedure

Statistics for Table of GOSgroupx by vstup\_NA\_70

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	4.3144	0.0378

Fisher's Exact Test

Cell (1,1) Frequency (F)	14
Left-sided Pr <= F	0.0359
Right-sided Pr >= F	0.9919

Table Probability (P)	0.0279
Two-sided Pr <= P	0.0467

Estimates of the Relative Risk (Row1/Row2)

Type of Study	Value	95% Confidence Limits
Case-Control (Odds Ratio)	0.2778	0.0806 0.9571

### III.3.2.3.6 Kalium vstupní, cut off = 4

Statistics for Table of GOSgroupx by vstup\_K\_70

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	0.2263	0.6343

```

Fisher's Exact Test
ffffffffffffffffffffffffffffffffffffffff
Cell (1,1) Frequency (F)          20
Left-sided Pr <= F                0.7821
Right-sided Pr >= F               0.4303

Table Probability (P)              0.2124
Two-sided Pr <= P                 0.7640

```

Estimates of the Relative Risk (Row1/Row2)

```

Type of Study      Value      95% Confidence Limits
ffffffffffffffff
Case-Control (Odds Ratio)  1.3333      0.4069      4.3688

```

### III.3.2.3.7. Osmolalita vstupní, cut off = 301

The FREQ Procedure

Statistics for Table of GOSgroupx by vstup\_OSML\_60

```

Statistic      DF      Value      Prob
ffffffffffff
Chi-Square      1      4.2086      0.0402

```

```

Fisher's Exact Test
ffffffffffffffffffffffffffffffffffffffff
Cell (1,1) Frequency (F)          19
Left-sided Pr <= F                0.9906
Right-sided Pr >= F               0.0381

Table Probability (P)              0.0287
Two-sided Pr <= P                 0.0517

```

Estimates of the Relative Risk (Row1/Row2)

```

Type of Study      Value      95% Confidence Limits
ffffffffffffffff
Case-Control (Odds Ratio)  3.2840      1.0363      10.4062

```

### III.3.2.4. Pořadová korelace: Porovnává vztah všech proměnných vstupních paramentů ke Glasgow Outcome Scale (GOS) - multivariační logistická regrese

The CORR Procedure

```

1 With Variables:  GOSgroupx
11 Variables:     pohlavix      vekgroupx      kontuzex
                  polytraumax   VEK_90         vstup_ICP_80
                  vstup_laktat_70  vstup_glykemie_75  vstup_NA_70
                  vstup_K_70     vstup_OSML_60

```

Spearman Correlation Coefficients, N = 51  
 Prob > |r| under H0: Rho=0

```

GOSgroupx  vstup_laktat_70      vstup_ICP_80      vstup_NA_70
           0.32138      0.29118          -0.29086
           0.0215      0.0382           0.0384

```

Spearman Correlation Coefficients, N = 51  
 Prob > |r| under H0: Rho=0

```

GOSgroupx  vstup_OSML_60      vstup_glykemie_75  VEK_90
           0.28727      0.28367           0.28058

```



```

0.0410          0.0437          0.0461
Spearman Correlation Coefficients, N = 51
Prob > |r| under H0: Rho=0
GOSgroupx      pohlavix      polytraumax      kontuzex
0.13115        -0.08580        0.08580
0.3590         0.5494         0.5494
Spearman Correlation Coefficients, N = 51
Prob > |r| under H0: Rho=0
GOSgroupx      vstup_K_70
0.06661
0.6424

```

### Výsledek:

GOSgroup (0=lepší, 1=horší) koreluje s:

laktat: pozitivně, stat. významně

ICP: pozitivně, stat. významně

NA: negativně, stat. významně

OSML: pozitivně, stat. významně

glykemie: pozitivně, stat. významně

věk: pozitivně, stat. významně

...s ostatními parametry statisticky nevýznamně

### III.3.2.5. Multivariační STEPWISE Logistická regrese

#### The LOGISTIC Procedure

##### Model Information

```

Data Set          WORK.X
Response Variable GOSgroupx
Number of Response Levels 2
Number of Observations 51
Model             binary logit
Optimization Technique Fisher's scoring

```

##### Response Profile

Ordered Value	GOSgroupx	Total Frequency
1	1	23
2	0	28

Probability modeled is GOSgroupx=1.

##### Stepwise Selection Procedure

## Výsledek:

**Tab. 12. Multivariační STEPWISE Logistická regrese**

Effect	Odds Ratio Estimate	Estimates	95% Wald Confidence Limits
Věk-90	24.498	1,682	356,762
Vstupní Na-70	0.135	0,028	0,660
Vstupní Osmol-60	5.986	1,448	24,740

**Tab.13. Analýza účinků v modelu**

Effect	DF	Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
VEK_90	1	5.4781	0.0193
vstup_NA_70	1	6.1165	0.0134
vstup_OSML_60	1	6.1089	0.0134

## Komentář:

Nejvýznamnějšími faktory ovlivňujícími výsledek GOS 4-5 (příznivý) a GOS 1-3 (nepříznivý) jsou:

Věk: pacienti starší 60-ti let mají téměř 25x vyšší riziko nepříznivého GOS výsledku (hodnoty vyznačeny žlutě)

Vstup\_NA: pacienti s NA nad 142 mmol/l mají riziko 0.135 (tedy hodnoty NA nad 142 jsou „prediktivním faktorem pro nepříznivý GOS výsledku

vstup\_OSML: pacienti s OSML nad 301 mají téměř 6x vyšší riziko na nepříznivý GOS výsledek.

### III.3.2.6. Pořadová korelace významných vstupních parametrů mezi sebou

Testuje, zda korelační koeficient není roven „0“, kdy není závislost, hodnoty se pohybují mezi -1 a +1.

6 Variables: VEK\_90 vstup\_laktat\_70 vstup\_OSML\_60  
vstup\_ICP\_80 vstup\_glykemie\_75 vstup\_NA\_70

Spearman Correlation Coefficients, N = 51  
Prob > |r| under H0: Rho=0

VEK_90	VEK_90	vstup_ICP_80	vstup_laktat_70
	1.00000	-0.19149	-0.11573
		0.1783	0.4187

vstup_laktat_70	vstup_laktat_70 1.00000	vstup_ICP_80 0.36463 0.0085	vstup_OSML_60 0.32138 0.0215
vstup_OSML_60	vstup_OSML_60 1.00000	vstup_glykemie_75 0.46451 0.0006	vstup_ICP_80 0.38699 0.0050
vstup_ICP_80	vstup_ICP_80 1.00000	vstup_OSML_60 0.38699 0.0050	vstup_laktat_70 0.36463 0.0085
vstup_glykemie_75	vstup_glykemie_75 1.00000	vstup_OSML_60 0.46451 0.0006	vstup_laktat_70 0.28329 0.0440
VEK_90	vstup_NA_70 0.09626 0.5016	vstup_OSML_60 -0.08633 0.5469	vstup_glykemie_75 0.06572 0.6468
vstup_laktat_70	vstup_glykemie_75 0.28329 0.0440	vstup_NA_70 -0.17138 0.2292	VEK_90 -0.11573 0.4187
vstup_OSML_60	vstup_laktat_70 0.32138 0.0215	VEK_90 -0.08633 0.5469	vstup_NA_70 0.03516 0.8065
vstup_ICP_80	VEK_90 -0.19149 0.1783	vstup_glykemie_75 0.13084 0.3601	vstup_NA_70 -0.10827 0.4495
vstup_glykemie_75	vstup_ICP_80 0.13084 0.3601	vstup_NA_70 -0.07846 0.5842	VEK_90 0.06572 0.6468
vstup_NA_70	vstup_NA_70 1.00000	vstup_laktat_70 -0.17138 0.2292	vstup_ICP_80 -0.10827 0.4495
vstup_NA_70	VEK_90 0.09626 0.5016	vstup_glykemie_75 -0.07846 0.5842	vstup_OSML_60 0.03516 0.8065

### Výsledek:

**Vstup\_NA** s ničím nekoreluje a zároveň má významný vliv na GOS: proto bylo vybráno v logistické regresi;

**Věk\_90** také s žádným z faktorů nekoreluje a má významný vliv na GOS: proto bylo vybráno v logistické regresi;

**ze zbylých faktorů** (vstup\_laktat\_70, vstup\_OSML\_60, vstup\_ICP\_80, vstup\_glykemie\_75), které spolu vzájemně korelují má nejsilnější vliv na GOSgroup právě faktor vstup\_OSML.

### Statisticky nejvýznamnějšími faktory ovlivňujícími výsledek GOS jsou:

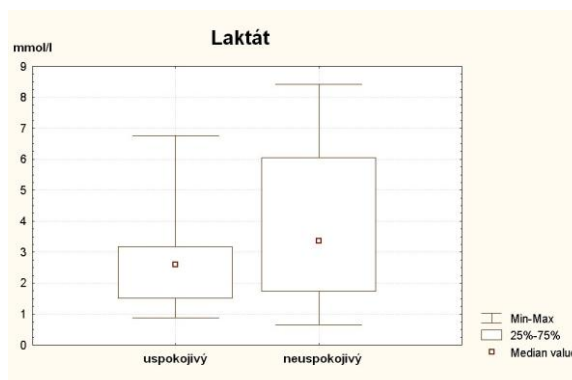
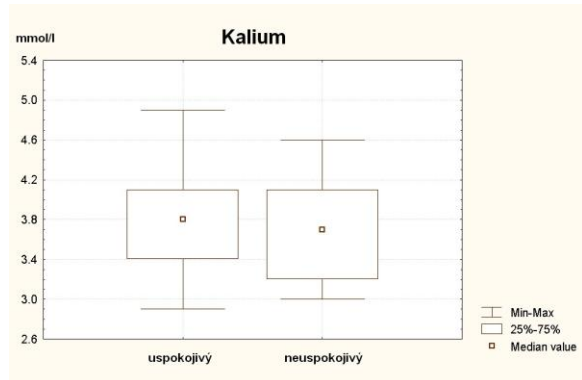
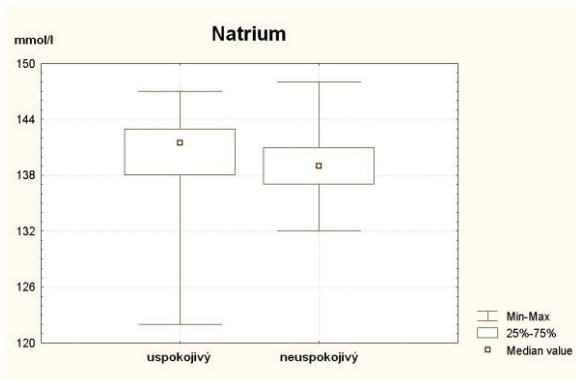
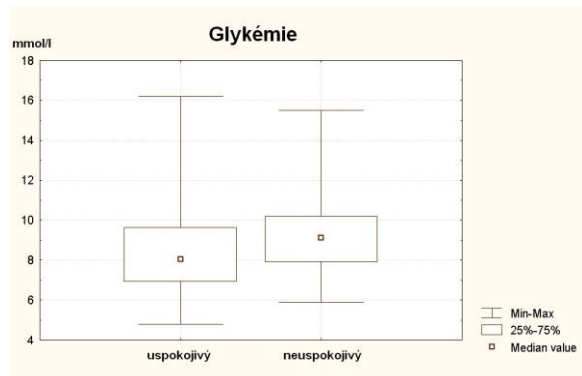
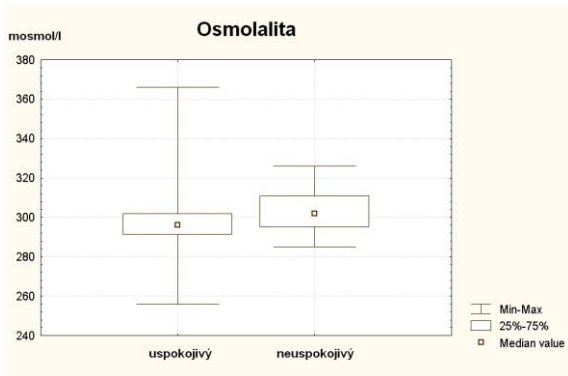
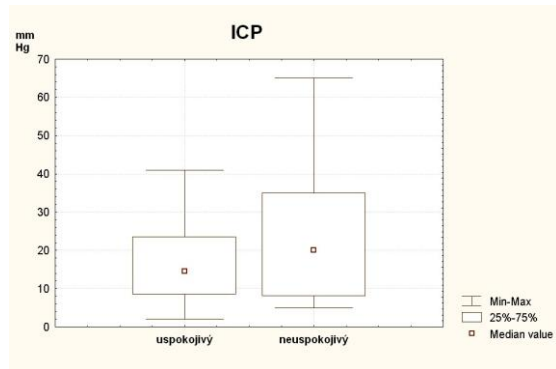
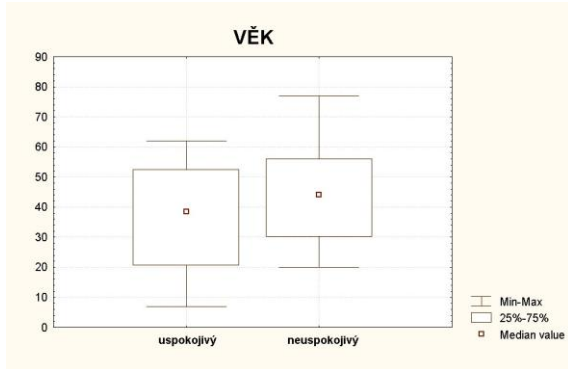
**Věk** - pacienti starší 60-ti let mají 25x vyšší riziko nepříznivého výsledku GOS (1-3);

**Hodnota natria nad 142 mmol/l** - pacienti mají hladinu rizika 0,135 (tedy hodnoty S- Na+ >142 jsou „prediktivním“ faktorem nepříznivého GOS výsledku);

**Osmolalita** - pacienti s osmolalitou >301 mají 6x vyšší riziko neuspokojivého GOS (Tab. 12. a 13.).

Graf 5. zachycuje léčebné výsledky dle GOS.

**Graf 5. Krabicové grafy léčebných výsledků GOS (4-5 uspokojivý, 1-3 neuspokojivý), box v grafu znázorňuje interkvartilové rozpětí dat.**



**Závěr: Vysoký vstupní intrakraniální tlak v kombinaci s hyperglykemií, hyperlaktémií a hyperosmolalitou jsou významnými indikátory tíže pohmoždění mozku a předpovídají špatný terapeutický výsledek u těchto pacientů.**

## **IV. Diskuse**

Kontuze mozku je častým typem primárního poranění mozku. Mezi pacienty s těžkým primárním poraněním mozku (GCS  $\leq$  8) je zvýšený intrakraniální tlak (ICP) s následnou poruchou autoregulace a poklesem perfuzního tlaku mozku (CPP) nejčastější příčinou smrti (52,53). Cílem léčby těchto pacientů je rychlá úprava zvýšeného ICP konzervativními postupy, případně odstráněním expanzivního ložiska (118, 119) a prevence rozvoje sekundární ischemie (120-124), která může významně prohloubit neurologický deficit. Pro kontuzní ložisko je charakteristická centrálně těžká ischemická léze s nekrotickou tkání (125) a perikontuzně je zóna (oblast ischemického polostínu – tzv. penumbra) s nízkým regionálním mozkovým krevním průtokem (rCBF), potencionálně životoschopná tkáň, která je zvláště zranitelná případným sekundárním mozkovým inzultem. V penumbrální oblasti způsobuje porucha průtoku krve nastartování apoptotické kaskády (126). Xe-CT perfuzním vyšetřením mozku lze zhodnotit rCBF a posoudit životaschopnost či ireversibilní ischemii mozkové tkáně. Měření parciálního tlaku kyslíku (ptiO<sub>2</sub>) v perikontuzní oblasti je již zavedenou klinickou metodou, ale stanovení apoptózy v klinické praxi není dosud reálné (vyžaduje biopsii tkáně) (127).

Kontuze mozku iniciuje kaskádu událostí v mozku a na periférii, která může později způsobit sekundární poranění. Přehled mediátorů sekundárního mozkového poranění zachycuje Tab. 14. (128).

### **Tab. 14. Mediátoři sekundárního mozkového poranění**

Lipidová peroxidace  
Uvolnění intracelulárního kalia  
Výtok kalia extracelulárně  
Akumulace laktátu/acidoza  
Hyperglykemie  
Zduření buňky  
Vyplavení excitatorních aminokyselin

Uvolnění neurotransmiterů  
Zvýšení katabolických hormonů  
Zvýšení hladiny cytokinů  
Iontová nestabilita  
Syntéza prostaglandinů  
Pokles stavu imunity  
Rostoucí systémové metabolické potřeby  
Nadbytek opioidů  
Nedostatek trofických faktorů  
Nedostatek anabolických hormonů  
Nedostatek intracelulárního magnézia  
Nedostatek zinku  
Změna glutaminu a alaninu

---

Centrální nervový systém hraje rozhodující úlohu v regulaci vodní, elektrolytové a acidobazické rovnováhy. Kontuze mozku může vést k narušení homeostázy. Důsledky poruchy hospodářství tekutin, elektrolytů a acidobazie mohou zpětně přispět k rozvinutí cytotoxického nebo vasogenního edému mozku, ztrátě mozkové autoregulace, vzestupu ICP s poklesem mozkového perfuzního tlaku a dopadem na tíži neurologického deficitu.

#### **IV.1. Regulace tělesné vody a osmolality**

Plazmatický sodík a osmolalita jsou udržované v úzkém rozmezí normy hospodařením s celkovou tělesnou vodou (CTV). To je regulováno centrálním monitorováním osmolality extracelulární tekutiny (celková koncentrace iontů ve vodě), intravaskulárního objemu a tlaku. Normální osmolalita je udržována v rozmezí 285-295 mosmol/l. Protože většina buněčných membrán je volně propustná pro vodu, osmolalita je hlavní determinant vodní distribuce mezi intracelulární a extracelulární tekutinou. Naproti tomu je onkotický tlak způsoben rozdíly v koncentraci bílkovin. Hypoosmolalita je nadbytek volné vody vztažený ke koncentraci iontů a hyperosmolalita je relativní nedostatek vody v extracelulární tekutině. Primárními extracelulárními ionty jsou natrium, chlor a bikarbonát, glukóza a urea (dusík sérové urey – BUN). Osmolalita extracelulární tekutiny může být kalkulována tímto způsobem:

Efektivní osmolalita (mosmol/l) =  $(\text{Na}^+) \times 2 + (\text{glukóza})/18 + (\text{BUN})/2,8$

U pacientů s poraněním mozku mohou hypo- a hyperosmolální stavy zapříčiněné primárními poruchami vodní rovnováhy nebo léčebnými opatřeními vést k vzestupu edému mozku (129). Cílem antiedematózní

terapie manitolem by mělo být udržet osmolalitu plazmy pod hranicí 340 mosmol/l, nad kterou vzniká renální selhání (130,131).

**V sestavě 51 pacientů s kontuzí mozku a GCS  $\leq$  8 byla po poranění hyperosmolalita zastižena u 62,8% pacientů, z toho 37,4% mělo uspokojivý konečný terapeutický výsledek, 31,4% neuspokojivý, z toho 11,8% zemřelo.**

## **IV.2. Poruchy elektrolytů**

### **IV.2.1. Regulace intracelulárního objemu**

Buněčná homeostáza v mozku zahrnuje mechanismy, které vyrovnávají změny osmolality plazmy se změnami koncentrace extracelulárních iontů (131). Tyto mechanismy jsou důležité v kontrole objemu mozku za hypo- a hyperosmolálních podmínek. Za hypoosmolálních stavů klesá koncentrace extracelulárních iontů, stoupá vytlačování těchto iontů z intracelulární tekutiny a brání otoku buňky (132). Za hyperosmolálních stavů stoupá koncentrace intracelulárních iontů vně buňky z poklesu intracelulární vazby, to znamená influx extracelulárních iontů přes buněčnou membránu, stoupá koncentrace aminokyselin a tak brání buněčné dehydrataci (131,133). Mozkové poranění může rozvrátit tyto mechanismy agresivní osmolální léčbou vedoucí ke vzniku zduření buňky a edému mozku přes hyperosmolální stavy nebo excesivní buněčnou dehydrataci.

### **IV.2.2. Natrium**

Sodík je hlavní extracelulární iont s rozhodujícím podílem na osmolalitě a s přímým vztahem k obsahu vody v mozkové tkáni. Poruchy regulace a metabolismu natria mají prioritní místo v monitorování a léčbě pacientů s mozkovým poraněním. Rovnováha systému renin – aldosteron a sympatického nervového systému podmiňuje konečnou odezvu. Třetí, méně definovaný systém, zprostředkovaný atriálním natriureterickým faktorem (ANF, atripeptin) a jinými faktory, podporuje natriurézu a vasodilataci a brání jinými mechanismy retenci  $\text{Na}^+$  (134). ANF uvolňován v srdeční síni je také nalézán v mozku – v hypothalamu, eminentia medialis, plexus chorioideus - a v míše. ANF se může chovat jako neuromodulátor s centrální regulací  $\text{Na}^+$  a objemové homeostázy (135). V CNS lokálně uvolněný ANF má důležitou úlohu v kontrole intracelulárního objemu v mozku a ve snížení permeability mozkových kapilár, která redukuje mozkovou vodu po ischemických atakách (136). Ostatní méně

definované centrální a periferní natriuretické faktory také zasahují do transportu Na<sup>+</sup> přes inhibici Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> - ATP – tázy (131).

### **Hyponatrémie**

Sérová hladina natria pod 135 mmol/l by měla být pečlivě monitorována u těžkých poranění mozku, protože souvisí s poklesem extracelulární osmolality a může zapříčinit zduření buňky, zvýšit otok mozku a zhoršit funkci mozku (131). Incidence hyponatremie je u 5-12 % úrazů mozku (137-140), u dětí až u 25 % (140, 141).

**V uvedené sestavě 51 pacientů s kontuzí mozku a GCS ≤ 8 byla hyponatremie po úrazu u 9,8% pacientů, z toho GOS 4-5 mělo 5,9%, GOS 1-3 3,9%.**

K hyponatrémii po úrazu mozku vede:

1. *syndrom nadměrné sekrece antidiuretického hormonu (SIADH – syndrom of inappropriate ADH)* – stav expandujícího nebo normálního intravaskulárního objemu, hypoosmolální hyponatrémie a kontinuální vysoká sekrece ADH vedoucí k tvorbě nadbytečně koncentrované moči s močovým natriem >25 mmol/l (138-140, 142, 143). Syndrom lze detekovat v krvi, moči a v moči. Terapeuticky se doporučuje korekce klinicky manifestní hyponatrémie hypertonickým roztokem Na<sup>+</sup> rychlostí 0,5-2 mmol/l s poskytnutím dostatečné doby pro resyntézu cerebrálních osmolytů. Rychlá korekce zvyšuje poměr Na<sup>+</sup> ionty/organické osmolyty a ve spojení s celulární hypoxií vede ke ztrátě myelinových pochev a ke klinicky manifestním projevům demyelinizace (141, 144, 145);
2. *cerebrální syndrom nadměrné ztráty soli (CSWS – cerebral salt wasting syndrome)* – byl poprvé popsán v roce 1950 (146, 147) – je charakterizován hyponatrémií u excesivní natriurézy, hypoosmolalitou a hypovolémií (147 – 152). Pacienti se mohou jevit klinicky normálně, ale ve skutečnosti jsou dehydratováni a mohou se dostat do hypotenze. Účinná je suplementace Na<sup>+</sup> hypertonickými roztoky podpořená aplikací mineralokortikoidu (Fludrokortizon);
3. *inhibice Na/K – ATP – tázy* endogenními imunoreaktivními digoxin – like substancemi s následnou hyponatrémií a hyperkalémií (131).

Vývoj hyponatrémie během léčby těžkého poranění mozku je dynamický se střídáním příznaků typických pro SIADH a jindy zase pro CSWS.

### **Hypernatremie**

Představuje nejobvyklejší hyperosmolární stav pacientů s těžkým poraněním mozku, často léčebně navozený použitím manitolu nebo furosemidu, méně častou příčinou je horečka nebo stoupající nepostřehnutelné ztráty vody plícemi. Asi ve 2 % zavřených poranění



mozku je příčinou diabetes insipidus z poranění hypothalamu nebo stopky hypofýzy (153).

Klinické příznaky hypernatremie je možné pozorovat jen když  $S\text{-Na}^+$  je  $>160$  mmol/l a sérová osmolalita je  $>330$  mosmol/l. Příznaky u lucidního pacienta zahrnují zmatenost, neklid, nespavost, útlum a sklon ke křečové pohotovosti. Akutně vzniklá hypernatremie může způsobit atrofii mozku, někdy subdurální nebo intracerebrální krvácení (154). Rychlá léčebná úprava chronické hypernatremie může způsobit mozkový edém (137) nebo křeče (155).

**V uváděné sestavě pacientů s kontuzí mozku a  $GCS \leq 8$  byla hypernatremia zachycena celkem u 7,8%, z toho 3,9% mělo po léčení uspokojuv ý výsledek a 3,9% neuspokojuv ý výsledek.**

#### ***Diabetes insipidus* (DI)**

Vzniká v důsledku poranění předního hypothalamu, stopky hypofýzy a neurohypofýzy (156 -160), což vede ke snížení nebo úplnému vymizení cirkulujícího ADH. Následkem je excesivní ztráta bezelektrolytové vody z renálních tubulů bez reakce zpětné vazby na zvýšenou sérovou osmolalitu nebo hypotenzi, které jsou obvyklými stimuly sekrece ADH. Diabetes se vyskytuje asi u 2% těžkých poranění hlavy, ale objevuje se častěji, když je současně fraktura tureckého sedla (158,159).

**V uváděné sestavě pacientů s kontuzí mozku a  $GCS \leq 8$  diabetes insipidus byl zachycen u celkem 19,6% pacientů, z toho u 3,9% s GOS 4-5 a u 15,7% s GOS 1-3.**

Pacienti se zjevně zvýšeným ICP a klinickou smrtí mozku mají též obvykle rozvinutý DI (161, 162).

**V uváděné sestavě 9,8% zemřelo.**

Klinická diagnóza DI je definována jako:

- polyúrie ( $> 30$  ml/kg/hod., u dospělých 200 ml/hod)
- nízká specifická hmotnost moči ( $< 1005$  g/l)
- hypernatrémie ( $> 145$  mmol/l)

Klinicky DI začíná ne dříve než za 6-8 hod. a začátek se může posunout, ale ne déle než 24 hod. po poranění. Endogenní ADH cirkuluje dlouho, dokonce i s akutním úplným přeruš ením stopky hypofýzy (159). Poranění hypothalamu nebo tuber cinereum způsobuje trvalý DI, kdežto poranění neurohypofýzy nebo dolní stopky má za následek jen přechodný DI, než je sekrece ADH obnovena z hypothalamu.

Diferenciálně diagnosticky je u polyúrie nutno vyloučit:

- použití diuretik a osmoticky aktivních látek
- hyperglykémii, mobilizaci tekutin z třetího prostoru
- tekutinové přetížení (137).

V těchto situacích je specifická hmotnost moči obvykle vyšší ( $> 1009$  g/l) a moč je méně zředěná. Paušální substituce ADH za polyúrie, která je jedinou indikací, je léčebně nevhodná.

Základním léčebným opatřením DI je doplnění deficitu vody cestou hypotonických roztoků, monitorace bilance tekutin (nejlépe po 1 hod.), sérových elektrolytů a dle rozsahu polyurie podat vazopresin nebo desmopresin acetát (nazálně, i.v.) (163).

### IV.2.3. Kalium

Je hlavní intracelulární iont. U těžkých zavřených mozkových poranění je hypokalémie jedním z nejčastějších elektrolytových poškození.

#### Hypokalémie

Vzniká v důsledku zvýšené adrenergní stimulace s následným intracelulárním přesunem  $K^+$  (164).

**V uvedené sestavě byla hypokalémie zjištěna celkem u 31,4% pacientů, z toho s uspokojivým výsledkem u 15,7%, s neuspokojivým výsledkem u 21,6%, z toho u 5,9% zemřelých.**

Klinicky se manifestuje na EKG blokádami a arytmiemi, chronicky nízká hodnota způsobuje celkovou slabost, hyporeflexii, sníženou motilitu trávicího traktu a zhoršuje retenci renální vody. Substituční léčba je nutná, když je  $S-K^+ < 3,5$  mmol/l za kontroly kalémie po 3–4 hodinách.

#### Hyperkalémie

Je následkem poškozené renální funkce, hypoadrenalizmu nebo systémové acidózy s přesunem intracelulárního  $K^+$  do extracelulární tekutiny. Hyperkalémii séra lze rychle snížit podáním glukózy s inzulínem a bikarbonátu ke zvýšení absorpce do buněk. Chybění hypofyzární funkce způsobí chronickou hyperkalémii. Pak je léčebním opatřením podání mineralokortikoidu jako fludrokortizon, k podpoře renálního vylučování  $K^+$ .

**Hyperkalémie se vyskytla u 1 zemřelého (2% z počtu pacientů).**

### IV.2.4. Kalcium

#### Hypokalcémie

Klinicky je důležitá, jen když je snížená fyziologicky aktivní ionizovaná složka (166). Klinické příznaky zahrnují hypotenzi, srdeční selhání, bradykardii a jiné arytmie, bronchospasmus, laryngospasmus, neurologické manifestace, jako je svalová slabost, spazmy, tetanie, hyperreflexie, parestezie, agitovanost, zmatenost a záchvaty (165, 167, 168). Substituční léčbou je intravenózní aplikace calcium chlorid nebo calcium gluconatum.

**Hypokalcémie v sestavě těžkých poranění se nevyskytla.**

Hypomagnesemie, hypofostatémie

Mají klinický význam jako u jiných akutních stavů (166, 169-171).

### **IV.3. Poruchy acidobazické rovnováhy**

Jsou běžné po těžkých zavřených poraněních mozku, ale často jsou následkem komplikací, jako je sepsa a ischemie nebo léčebného opatření – hyperventilace.

#### **IV.3.1. Respirační poruchy**

Akutní respirační změny, které ovlivňují arteriální  $\text{paCO}_2$ , mají za následek rychlou změnu acidobazické rovnováhy. Se stoupajícím  $\text{paCO}_2$  se rozvíjí acidóza ( $\text{pH} < 7,36$ ), s klesajícím  $\text{paCO}_2$  se rozvíjí alkalóza ( $\text{pH} > 7,44$ ).  $\text{CO}_2$  rychle difunduje přes hematoencefalickou bariéru, extracelulární a intracelulární  $\text{pH}$  následuje arteriální  $\text{paCO}_2$  a to má významný vliv na mozkový krevní průtok (CBF). Klesající  $\text{paCO}_2$  vede k alkalóze, vazokonstrikci s následným poklesem CBF a mozkového krevního objemu. Když  $\text{paCO}_2$  stoupá, zapříčiňuje acidózu, vazodilataci se stoupáním CBF a mozkového krevního objemu (172-174). Existují kompenzační mechanismy, které vracejí tkáňové  $\text{pH}$  směrem k normálu v průběhu hodin prostřednictvím zvýšené produkce laktátu a změnami tkáňového bikarbonátu. Tyto mechanismy vysvětlují, proč se vrací kalibr mozkových tepen, krevní proud a krevní objem téměř k normálu během 24 hodin po začátku souvislé hyperventilace (175).

Nejčastěji užívaným příkladem tohoto fyziologického principu je léčebné využití hyperventilace ( $\text{paCO}_2 = 30 - 35 \text{ mm Hg}$ ). Ta má za následek respirační alkalózu, vazokonstrikci, pokles CBF a mozkového krevního objemu, takže zvýšený ICP může být redukován (176). Mnoho pacientů s poraněním mozku hyperventiluje jako důsledek jejich zranění CNS nebo přidružených plicních komplikací, horečky nebo plicní embolie (177). Extrémní hypokapnie ( $\text{paCO}_2 < 20 \text{ mm Hg}$ ) způsobuje regionální nebo celkové snížení CBF s následným ischemickým mozkovým poraněním (176, 178, 179).

#### **Respirační acidóza**

Vzniká hypoventilací a způsobuje hyperkapnii ( $\text{paCO}_2 > 45 \text{ mm Hg}$ ). Hyperkapnie je vážný problém u neurochirurgických pacientů, protože vzniká acidóza, následně cerebrální vasodilatace, vzestup CBV a následně vzestup ICP. Toto je často kombinováno hypoxií, která zvyšuje ischemicko – hypoxické poranění mozkové tkáně a zhoršuje metabolickou laktátovou acidózu (176, 180). Monitoring hyperkapnie a její korekce jsou rozhodující v léčbě neurochirurgických pacientů. Korekce arteriální hypoxie a metabolické acidózy je nezbytná k ochraně mozku před sekundárním poškozením (176).

### IV.3.2. Metabolické poruchy

Vodíkové a bikarbonátové ionty špatně prostupují hematoencefalickou bariérou. Mozek a jeho cévy jsou relativně neovlivnitelné metabolickou acidózou a alkalózou.

#### Metabolická alkalóza

Charakterizována plazmovým  $\text{HCO}_3^- > 30 \text{ mmol/l}$ , vzniká u poranění hlavy ze ztráty žaludeční  $\text{HCl}$  z opakovaného zvracení nebo nasogastrálního odsávání a opakovaného použití diuretik s renální ztrátou chloridů (181). Významné jsou komplikace metabolické acidózy, zahrnující kompenzační hypoventilaci, která může zhoršit stoupající ICP u pacientů s poraněním hlavy (163), hypokalémii a narušená dodávka  $\text{O}_2$  prohloubí hypoxicko – ischemické postižení mozku (137). Léčba zahrnuje korekci základní příčiny (zvracení nebo snížené nasogastrální odsávání), podávání  $\text{H}_2$  blokátorů (famotidin, ranitidin), snížené používání diuretik (137, 182).

#### Metabolická acidóza

Charakterizována je plazmovým  $\text{HCO}_3^- < 25 \text{ mmol/l}$ . Nejčastější příčinou metabolické acidózy u pacientů s poraněním hlavy je laktátová acidóza, způsobující pokles tkáňové perfuze nebo prodlouženou hyperventilaci (respirační alkalóza) a metabolickou kompenzací. Laktátová acidóza je zhoršována hyperglykemií, která je relativně běžná po poranění mozku a zhoršuje prognózu uzdravení CNS (176, 183, 184). Léčba metabolické acidózy je nejprve namířená ke korekci základní příčiny, stejně jako ke korekci tkáňové ischemie, ketoacidózy nebo azotémie. Lékem volby je natrium bikarbonát. Cílem léčby je zvýšení pH na nejméně 7,3, přičemž nadkorigování může způsobit paradoxní likvorovou acidózu vedoucí k hypoventilaci a respirační alkalóze s následnými dalšími komplikacemi, jako je hypokalémie, hypokalcémie a hyponatrémie (137). Jednoduchá formule pro množství bikarbonátu potřebného k nárůstu pH na přijatelnou hladinu je následovná (185):

Dávka v mmol/l =  $(1/2 \text{ PaCO}_2 - [\text{HCO}_3^-]) \times 0,5$  tělesná hmotnost (kg).

Léčba musí být monitorována opakovaným vyšetřením arteriálních krevních plynů a dle potřeby modifikována.

### IV.4. Glykémie

Traumatické poranění mozku je spojováno s akutní sympatoadrenomedullární reakcí charakterizovanou zvýšenou krevní hladinou katecholaminů (186-189). Známá je aktivace sympatického nervového systému ve stresu (190,191). Hladiny katecholaminů odrážejí

tíži poranění (192, 193) a relativně spolehlivě prognózují neurologický výsledek akutní a chronické fáze poranění mozku (193, 194). Vzestup cirkulujících katecholaminů způsobuje nejen intrakraniální hypertenzi (195), hyperdynamickou kardiovaskulární odpověď (192) a zvýšené požadavky mozku na kyslík (188), ale též nárůst sérových hladin glukózy (188, 196). Tato hyperglykemie představuje stresovou reakci, odrážející rozsah mozkového poranění (188, 197) a má prognostickou hodnotu (198-202). Vliv hyperglykemie na poranění mozku byl po poprvé popsán Claudem Bernardem v roce 1849 (213).

Experimetální a klinické studie ukazují, že hyperglykemie aktivována těžkým poraněním mozku během ischemických a hypoxických stavů přímo ovlivňuje neurologický výsledek (203 – 209, 229). Patogenéza zvětšujícího se neuronálního poškození v souvislosti s hyperglykemií se pravděpodobně vztahuje k pokračujícímu anaerobnímu metabolismu vedoucímu k hyperlaktinémii (210, 211), zvláště během fokální ischemie nebo hypoxie (196, 212). Glykémie po poranění hlavy je pravděpodobně zapříčiněná hormonální nerovnováhou. Katecholaminy, glukagon, kortikosteroidy, somatotropin jsou primární, glykémii regulující hormony zahrnované do hyperglykemické reakce a jejich synergické působení je velmi pravděpodobné (214 - 216). Katecholaminy zvyšují hladinu glukózy přímo a nepřímo zvýšením sekrece glukagonu a inhibicí sekrece inzulínu po úrazu a stresem (191). V hyperglykémii u poranění mozku hrají pravděpodobně úlohu specifické mechanismy prostřednictvím fokálního hypothalamického a/nebo kmenového poranění (193, 217, 218), např. uvolnění interleukinu -1 a interleukinu - 6 v akutní fázi reakce (219). Během aerobního metabolismu je glukóza proměněná na pyruvát, který vstupuje do Krebsova cyklu jako zdroj energie. Bohatá zásoba glukózového substrátu během neúplné ischemie dovoluje pokračování anaerobní glykolýzy vedoucí k nadměrnému hromadění laktátu a vodíkových iontů a následně k vyšší tkáňové acidóze (211, 220). Je možné, že buňky CNS v poraněném mozku nejsou schopné metabolizovat přebytek nebo jen normální nabídku glukózy prostřednictvím mitochondriální oxidační cesty (196). Mozková acidóza spojená s nedostatkem energie (221) může vést ke smrti buňky (210, 222). Spouštěče kaskády intracelulární acidózy mohou vyvolat aktivaci vstupu kalcia do buňky, lipolytické uvolnění cytotoxických volných mastných kyselin a glutamátu, even. destrukci neuronálních buněk. Vysoké hladiny vodíkových iontů mohou taktéž zvětšit tvorbu volných kyslíkových radikálů (223, 224). Kraig a spol. (225) ukázali, že mozková laktátová acidóza může způsobit nekrózu mozkové tkáně podobnou té, která je vidět u ischemických mozkových infarktů. Vznikají typicky za pH

kolem 5,3. Hladina kyselosti je lehce dosažitelná během kompletní ischemie za hyperglykemických stavů.

Longstreth a Inui (207) pozorovali, že hyperglykemičtí pacienti, kteří byli úspěšně resuscitováni po kardiální zástavě, měli horší neurologický výsledek, než normoglykemičtí pacienti. Pulsinelli a spol. (208) našli, že pacienti s hyperglykemií, kteří zažili iktus, měli horší neurologický výsledek, než měli pacienti s normoglykemií. Kushner a spol. (226) dokumentovali spojení vysokých hladin sérové glukózy se špatnými klinickými nálezy, stejně jako s metabolickými abnormalitami viděnými PET u 39 pacientů s ischemickým mozkovým infarktem. Přehled literatury o vztahu mezi hyperglykemií a neurologickým výsledkem pacientů s poraněným mozkem je uveden v Tab. 15.

**Tab. 15. Přehled literatury o vztahu mezi hyperglykemií a neurologickým výsledkem pacientů s poraněním mozku**

Série	Počet pacientů	Kritická glykemie (mg/100 ml)	Výsledek
Penteleniy and Kammerer, 1977 (201)	331	glykémie >180	mortalita >80%
Deloof a spol., 1979 (227)	281	glykémie >240	mortalita 100%
Pentelenyi a spol. 1979, (228)	92	glykémie > 300	mortalita 89%
Merguerian a spol. 1981, (216)	86	glykémie >240	fatální výsledek
Young a spol, 1989, (202)	59	glykémie >270	mortalita 100%
Lam a spol, 1991, (199)	169	glykémie >200	významně horší výsledek
			vysoká pravděpodobnost špatného výsledku

**V sestavě 51 nemocných s kontuzí mozku a těžkou poruchou vědomí (GCS ≤ 8) byla hyperglykémie zastižena u 94,1% pacientů po přijetí do nemocnice, z toho u 51% pacientů byl dosažen uspokojivý léčebný výsledek, u 43,1% neuspokojivý výsledek, z toho 13,7% zemřelo. Hypoglykémie nebyla zaznamenána. Normoglykémii mělo 5,9%, z toho 3,9% s uspokojivým léčebným výsledkem a 1 pacient zemřel (2%).**

V uvedené sestavě pacientů s těžkou kontuzí mozku přesahovala průměrná hodnota glykemie horní hranici fyziologického rozpětí – 8,9 mmol/l. Ale zranění s příznivým GOS (4-5) měli průměrnou vstupní a konečnou glykémii nižší, než pacienti s nepříznivým GOS (1-3). Glykemie se u osob s dosaženým GOS 4-5 vrátila do fyziologického rozpětí, u nepříznivého GOS 1-3 zůstala v průměru mírně nad horní hranicí. Zemřelí zranění měli počátečnou hyperglykémii, která měla jen

mírnou tendenci k poklesu, do fyziologického rozpětí se ale nevrátila. Hyperglykémie může zvýšit neurologický deficit. Přesto ze samotné hodnoty vstupní glykemie nelze plně prognózovat neurologický výsledek.

#### IV.5. Laktát

**Hyperlaktémie**, důsledek převažujícího anaerobního metabolismu k získání energie, byla zřetelná u pacientů s nepříznivým GOS, u zemřelých dosahovala nejvyšších hodnot. Pacienti s GOS 4-5 měli naopak jen mírně zvýšený laktát. Hyperlaktémie po úrazu předpověděla špatný terapeutický výsledek.

**V diskutované sestavě mělo 58,8% pacientů hyperlaktémii po úrazu, u 27,5% z nich byl dosažen uspokojivý léčebný výsledek, u 31,3% neuspokojivý, z toho 13,7% zemřelo. Normolaktémii mělo celkem 41,2% zraněných, z nich uspokojivý léčebný výsledek mělo 23,5% a neuspokojivý 16,7%, z toho 2% zemřelo. Hypolaktémie nebyla zastižena.**

Souhrn poruch biochemických parametrů v procentech u kontuzí mozku s GCS ≤ 8 shrnuje Tab. 16.

**Tab. 16. Souhrn výskytu poruch biochemických parametrů v procentech u kontuzí mozku s GCS ≤ 8.**

Typ poruchy	Výsledek v %			
	Výskyt celkem	Uspokojivý (GOS 4-5)	Neuspokojivý (GOS 1-3)	Zemřel (GOS 1)
Hyperosmolalita	62,8	37,4	31,4	11,8
Hypoosmolalita	3,9	3,9	0	0
Hyperglykémie	94,1	51	43,1	13,7
Hypoglykémie	0	0	0	0
Normoglykémie	5,9	3,9	2	2
Hyperlaktémie	58,8	27,5	31,3	13,7
Hypolaktémie	0	0	0	0
Normolaktémie	41,2	23,5	16,7	2
Hyponatrémie	9,8	5,9	3,9	2
Hypernatrémie	7,8	3,9	3,9	0
Diabetes insipidus	19,6	3,9	15,7	9,8
Hypokalémie	31,4	15,7	21,6	5,9
Hyperkalémie	2	0	2	2

3 † měli DI

**Nejvýznamnější nepříznivý prognostický dopad měla současná přítomnost počáteční intrakraniální hypertenze v kombinaci s hyperglykemií, hyperlaktémií a hyperosmolalitou. Spolu představují indikátory tíže pohmoždění mozku a předpovídají špatný terapeutický výsledek u pacientů s pouřazovou kontuzí mozku.**

## V. Závěr

Pacienti s poraněním mozku překonávají lokální a systémovou metabolickou reakci, která zahrnuje hypermetabolismus, hyperkatabolismus, změněnou cévní prostupnost, rostoucí uvolnění hormonů a cytokinů, změněné gastrální vyprázdňování, změněný minerální a glukózový metabolismus a imunitní stav. Tato reakce může iniciovat mechanismy, které vedou k sekundárnímu ischemickému mozkovému poškození, která mohou nepříznivě ovlivnit funkci dalších orgánů.

Vysoký vstupní intrakraniální tlak v kombinaci s hyperglykemií, hyperlaktémií a hyperosmolalitou jsou významnými indikátory tíže poranění mozku a prognostickými faktory nepříznivého neurologického výsledku léčby.

Výzkum v posledních 20 letech významně zlepšil naše znalosti o patofyziologii primárních a sekundárních poranění mozku, včetně kontuze. Zatímco primární poranění mozku můžeme ovlivnit jen preventivně správně vedenou osvětou. Sekundární poranění mozku lze terapeuticky ovlivnit. Výzkumné metody na bázi molekulární biologie a biochemie otevřely novou oblast výzkumu reakce centrálního nervového systému na trauma nebo ischemii a ukazují cestu léčbě ovlivněním iniciace a počátečních fází nepříznivé patofyziologické kaskády vedoucí k smrti nervové buňky.



## VI. Souhrn

Pacienti s poraněním mozku musí překonat centrální neurologické postižení a systémovou metabolickou reakci. Systémová odpověď zahrnuje hypermetabolismus, hyperkatabolismus, změněnou cévní prostupnost, rostoucí uvolnění hormonů a cytokinů, změněné gastrální vyprazdňování, změněný minerální a glukózový metabolismus a imunitní stav. Tato reakce organismu může iniciovat mechanismy, které vedou k sekundárnímu mozkovému poranění a mohou nepříznivě ovlivnit funkci dalších orgánů.

Kontuze mozku je primárním ložiskovým poraněním mozku s anatomickými změnami prokazatelnými graficky. Při vícečetných nebo velkých zhmožděních dynamický vývoj postupně vede ke globálním příznakům se zhoršením poruchy vědomí na podkladě progresu edému mozku a dynamiky změn kontuzního ložiska. Zatímco v jeho centru může ischemií docházet k nekróze tkáně, v jejím bezprostředním sousedství, v perikontuzní zóně (oblast ischemického polostínu – tzv. penumbra) způsobuje porucha krevního průtoku nastartování apoptotické kaskády vedoucí ke smrti mozkové buňky.

Vztah mezi intrakraniálním tlakem (ICP), mozkovým perfuzním tlakem (CPP) a mozkovým krevním tlakem (CBF) je komplexní a dynamický. Zásadně dodávka kyslíku a energetického substrátu cestou krevního proudu klesá s rostoucím tlakem v lebce. Pochopení patofyziologických souvislostí je podporující složkou diagnostického a léčebného procesu. Multimodální monitoring pacientů na jednotce intenzivní péče našeho neurochirurgického oddělení je zaměřen na sledování dynamiky parametrů signalizujících sekundární poškození mozku. Zpětně tak umožňuje optimalizovat léčebný postup a některé parametry mohou být využity k prognózování výsledků léčby.

Rozsáhlá kontuze mozku s perifokálním či difúzním edémem je provázen vzestupem intrakraniálního tlaku, mozkovou ischemií, hypoxií, hromaděním laktátu, iontovými dysbalancemi, stresovou odpovědí, která zahrnuje hyperglykémii.

Studovali jsme 51 pacientů s kontuzí mozku se vstupní poruchou vědomí v rozpětí Glasgow Coma Scale (GCS) 3 – 8. Tito zranění byli léčeni na jednotce intenzivní péče neurochirurgického oddělení nebo na anesteziologicko resuscitační klinice Fakultní nemocnice v Plzni v letech 2000 – 2005. Všichni byli sedováni, relaxováni a uměle ventilováni. U všech byl monitorován intrakraniální tlak (ICP) a sledovány sérové hladiny osmolality, glykémie, laktátu, natria a kalia. Jejich hodnoty byli korelováni s klinickým výsledkem léčby – Glasgow Outcome Scale (GOS). Příznivého neurologického výsledku (GOS 4 – 5) bylo dosaženo

u 28 pacientů, nepříznivého u 23 pacientů, z nichž zemřelo 8 pacientů. U 43 přeživších pacientů bylo za 6 měsíců průměrné konečné GCS 11, skóre Karnofsky 61,2. U pacientů s příznivým GOS dosahovaly hodnoty ICP nižší úrovně, stejně jako vstupní a konečné hladiny glykémie a laktátu, než u pacientů s nepříznivým neurologickým výsledkem. Vstupní hladiny laktátu u pacientů s nepříznivým GOS značně převyšovaly normální rozpětí a byly významným nezávislým prognostickým faktorem špatné prognózy. Za to konečný laktát u nepříznivého GOS byl ve fyziologickém rozpětí a neměl prognostický význam. Zemřelí měli signifikantní hyponatrémii, intrakraniální hypertenzi, hyperglykémii a trvalou hyperosmolalitu. Faktory statisticky podporující neuspokojivý výsledek GOS při intrakraniální hypertenzi jsou: věk pacientů nad 60 let – mají 25–krát vyšší riziko výsledku GOS 1-3, pacienti s  $S\text{-Na}^+ > 142$  mmol/l jsou prediktivním faktorem GOS 1-3 a osmolalita  $> 301$  mosmol/l má 6–krát vyšší riziko GOS 1-3. Nejvýznamnější nepříznivý prognostický dopad měla současná přítomnost expanzivně se chovající kontuze mozku, počáteční intrakraniální hypertenze v kombinaci s hyperglykemií, hyperlaktémií a hyperosmolalitou. Spolu představují indikátory tíže pohmoždění mozku a předpovídají špatný terapeutický výsledek u těchto pacientů.

Poslední dvě dekády zlepšily naše znalosti o patofyziologii primárních a sekundárních poranění mozku, včetně kontuze. Primárnímu poranění mozku, jakým je kontuze, nelze v momentě úrazu zabránit, jen preventivně působit. Sekundární poranění mozku lze terapeuticky ovlivnit, přestože oba typy poranění mají na buněčné a subcelulární úrovni společné patofyziologické projevy porušeného metabolismu. Výzkumné metody na bázi molekulární biologie otevírají novou oblast výzkumu reakce centrálního nervového systému na trauma nebo ischemii se snahou zasáhnout hned na samém počátku rozbíhající se nepříznivé patofyziologické kaskády vedoucí ke smrti nervové buňky.

## Summary

Patients with a brain injury must overcome a central neurological insult and a systematic metabolic response. The systematic response includes hypermetabolism, hypercatabolism, altered vascular permeability, increased hormone and cytokine release, altered gastric emptying, altered mineral metabolism and altered immune status. This response may initiate mechanisms which lead to secondary brain injury and may adversely affect the function of other organs.

Last two decades have improved our knowledge of pathophysiology in patients with primary and secondary brain injury including traumatic contusions. In a moment of injury, primary brain injury which is traumatic contusion can not be therapeutically prevented it can only have a preventive effect. Secondary brain injury can be therapeutically affected although both types of injuries have common pathophysiological signs of disturbed metabolism on cells and subcellular level. Research methods based on molecular biology opens a new zone of research reaction of central neurological system for trauma or ischemia with effort to get involved immediately at the beginning of developing adverse pathophysiological cascade leading to a death of neurotic cell.

The brain contusion is a primary centre of brain injury with anatomic changes which can be graphically proved. In the course of multinumerous or large contusions, a dynamic progress is gradually leading to global symptoms with decline of consciousness on the strength of progression of cerebral edema and dynamic changes in contusion centre. While in its centre ischemia can lead to necrotic tissues in the near surrounding, in pericontusional zone (penumbra) causes disorder of cerebral blood flow of starting apoptosis cascade leading to a death of brain cell.

A connection between intracranial cerebral pressure (ICP), cerebral perfusion pressure (CPP) and cerebral blood flow (CBF) is integrated and dynamic. In principle a supply of oxygen and energetic substrate on the way through blood stream is dropping by increasing pressure in the skull. Understanding of pathophysiological circumstances is supporting component of diagnostical and medical process. Cerebral multimodal monitoring of patient in departments of intensive care is focused on monitoring of dynamic parameters indicating secondary brain injury. In return it enables to optimise medical procedure and some parameters may be used for predictions of treatment results.

An extensive brain contusion with perifocal or difussed oedema is accompanied with increase of intracranial cerebral pressure, brain

ischemia, hypoxia, lactate congestion, ion disbalance, stress response which includes hyperglycemia.

51 patients with brain contusion were monitored having consciousness disorder on their entry in a range of GCS 3-8. These patients were treated in departments of intensive care in Department of Neurosurgery or Anaesthesiology, Charles University Hospital in Pilsen in years 2000-2005. All patients were monitored, made sedation, relaxation and were ventilated. In all patients intracranial cerebral pressure was monitored and levels of osmolality, glycemia, lactate, sodium and potassium were also followed. A dynamic range of these changes was correlated with clinical result of treatment – Glasgow Outcome Scale (GOS). A favourable neurological result (GOS 4-5) was reached in 28 patients, an unfavourable in 23 patients, 8 of them died. After 6 months in 43 patients who survived final average of GCS was 11, Karnovsky score was 61,2. In patients with favourable GOS, value of ICP reached lower levels, the same as entry and final levels of glycemia and lactate than in the patients with unfavourable neurological result. The entry level of lactate in the patients with unfavourable GOS substantially exceeded normal span and became significant, independent and prognostic factor of poor prognosis. On the other hand final lactate in unfavourable GOS was in physiological span and did not have any prognostic importance. In the start the patients who died had significant initial hyponatremia, intracranial hypertension, hyperglycemia and permanent hyperosmolality. The factors statistically endorsing unsatisfactory result of GOS with intracranial pressure are: age of patients above 60 years - having 25 times higher risk of reaching result of GOS 1-3, patients with S-Na >142 mmol/l projective factor of GOS 1-3 and osmolality >301 mosmol/l with 6 times higher risk of GOS 1-3. The most significant unfavourable prognostic impact had actual presence of original intracranial pressure in combination with hyperglycemia, hyperlactemia and hyperosmolality. Together they introduce indicators of brain injuries degree and they predict poor therapeutic result in these patients.

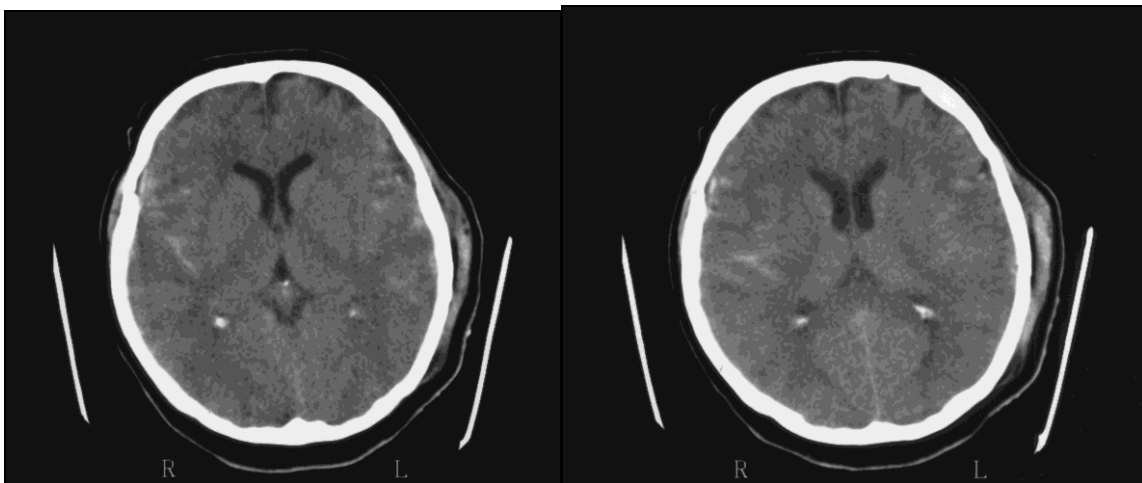
## VII. Apendix (příloha)

Předkládám dvě zajímavé kasuistiky.

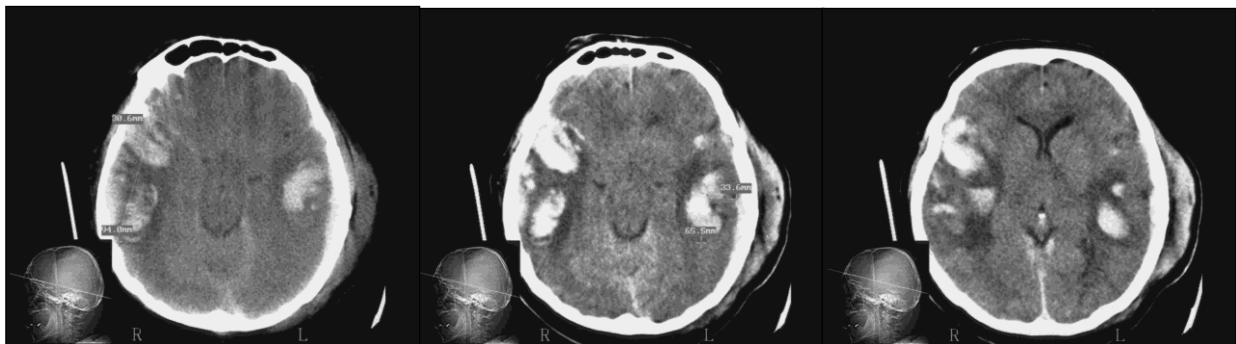
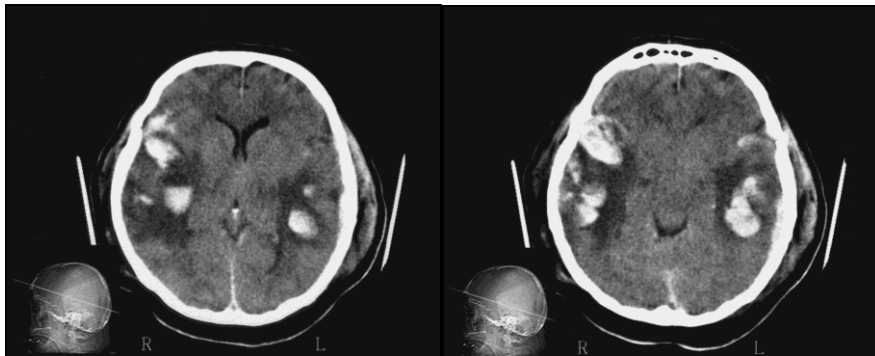
### Kasuistika č. 1

52-letý muž spadl v opilosti v restauraci ze schodů, utrpěl monotrauma hlavy, od úrazu v bezvědomí. Přivezen na Emergency FN Plzeň za hodinu a půl po úrazu. Porucha vědomí, GCS 12, zornice izokorické ve středním postavení, psychomotoricky neklidný, živě se brání všemi končetinami symetricky dobrou silou, nesrozumitelně vykřikuje, vlevo temporoparietálně zhmožděná rána kůže kalvy a subgaleální hematoma o průměru 8 cm, hematootorhea vlevo, dech silně páchne po alkoholu. Vstupní laboratorní vyšetření: laktát 2,49; Na<sup>+</sup> 147; K<sup>+</sup> 4,3; glukóza 8,0; OSM 308. CT vyšetření mozku 2 hodiny po úrazu s nálezem subarachnoidálního krvácení v cisternách obou Sylviových rýh a oboustranně temporálně mezi gyry, drobná kontuze ve spánkovém laloku vpravo, edém mozku. Angiografie vyloučila aneurysma či AMV jako zdroj krvácení.

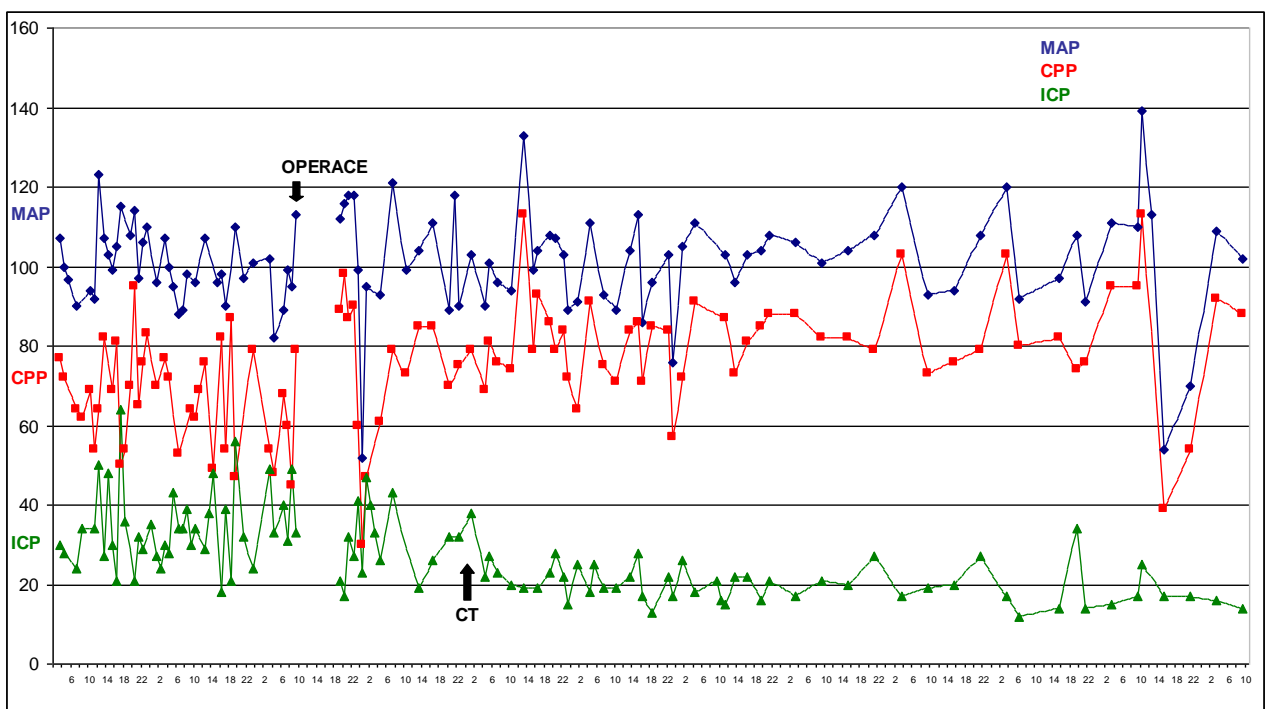
CT vyšetření v den přijetí



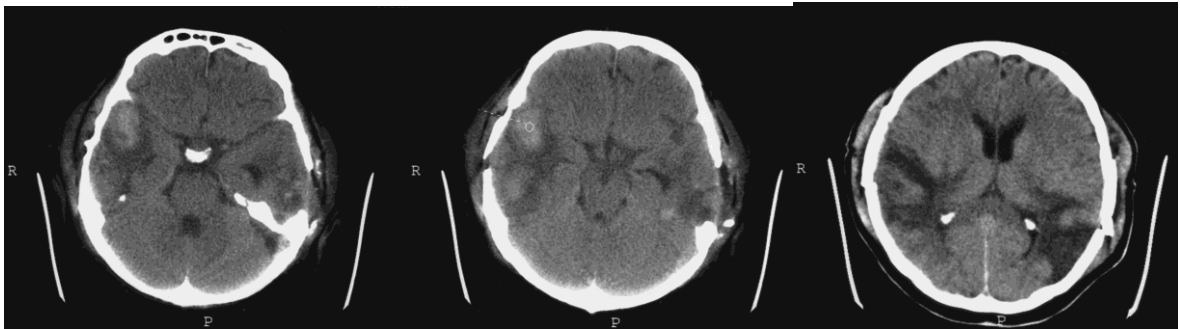
Kontrolní CT vyšetření druhý a čtvrtý den po úrazu prokazuje oboustrannou kontuzi temporálně s přímým tlakem na mozkový kmen bez stranové převahy, difuzní edém mozku.



Tomu odpovídá postupně se horšící stav vědomí, GCS 8, pacient intubován, frontálně vpravo zavedeno intracerebrální čidlo k měření ICP, vstupní hodnota 29 torrů, zahájena antiedematozní léčba. Vývoj vztahu ICP, CPP a MAP zachycuje graf níže.



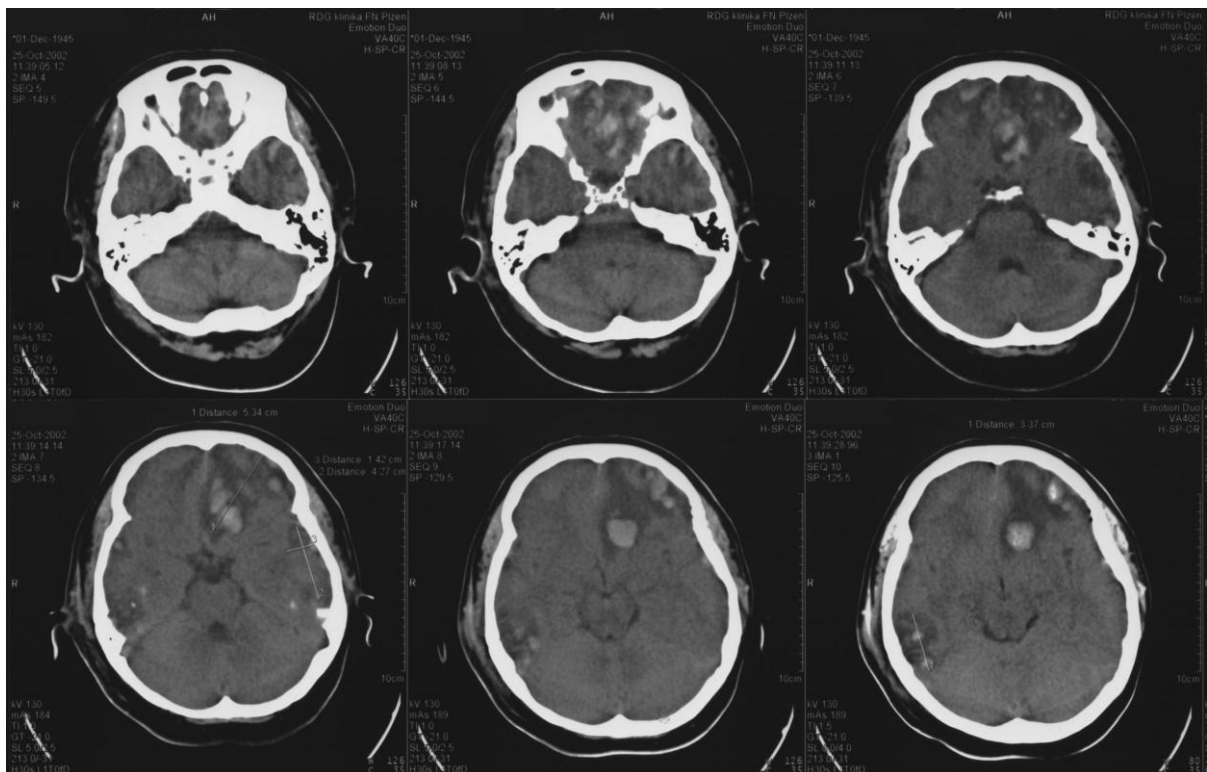
Hodnoty intrakraniálního tlaku jsou trvale mezi 25-30 torrů, k udržení dobré mozkové perfuze je nutná farmakologická podpora oběhu. Při této léčbě se daří udržet uspokojivé hodnoty perfuzního tlaku i saturace a laktátu z jugulárního bulbu. Přes masivní antiedematozní léčbu, farmakosedaci a podporu oběhu 6.den po zavedení čidla na měření ICP náhlý vzestup nitrolebečního tlaku na 60 torrů bez reakce na léčbu. Při vyčerpání konzervativních možností léčby provedeno odstranění prokrvácenných kontuzních ložisek temporálně oboustranně. Po operaci klesají hodnoty ICP na 25 torrů. Trvale dobré hodnoty perfuzního tlaku a saturace z jugulárního bulbu. Pokračuje intenzivní antiedematózní léčba a farmakosedace. Postupně se daří stabilizovat ICP na hodnoty kolem 15 torrů. Kontrolní CT prokazuje stav po evakuaci ložisek kontuze obou temporálních laloků, ústup mozkového edému a zřetelné subarachnoidální cisterny kolem mozkového kmene.



Při stabilních hodnotách ICP rušíme 15. den po zavedení intracerebrální čidlo k měření tlaku současně s čidlem v jugulárním bulbu. Pacient probuzen, extubován, při propuštění GCS 12. Za šest měsíců od skončení léčby GCS 15 a GOS 4, Karnofsky 80. Pacient pracuje jako pomocný stavební dělník.

## Kasuistika č. 2

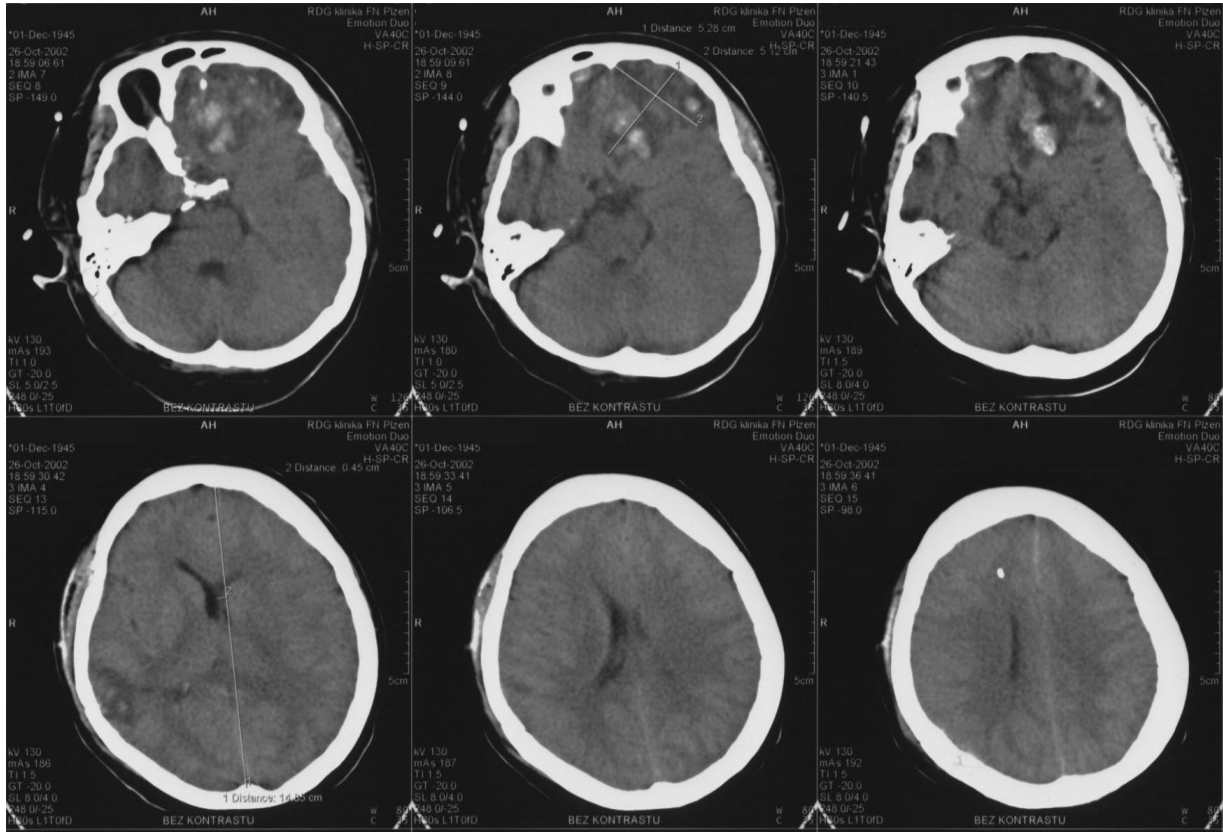
57-letá žena sražená jako cyklistka couvajícím osobním automobilem, utrpěla monotrauma hlavy, od úrazu zmatená, agitovaná, nelze navázat verbální kontakt, bez poruchy hybnosti, GCS 14 na místě nehody. Hodinu po úrazu přijata do nemocnice s progresivně se horšícím vědomím, GCS 4. Laboratorně kromě jiného: laktát 6,76; Na<sup>+</sup> 143; K<sup>+</sup> 3,6; glukóza 10,7; OSM 302. CT vyšetření s nálezem kontuze mozku frontobazálně oboustranně a temporálně bilat., edém mozku, komorový systém zúžen, cisterny na bazi a kolem kmene zachovány.



Zavedeno čidlo k měření ICP frontálně vpravo s počáteční hodnotou 34 torrů. Za analgosedace, řízené ventilace a antiedematózní léčby při dostatečném CPP se daří snížit ICP na hodnoty 20-25 torrů.



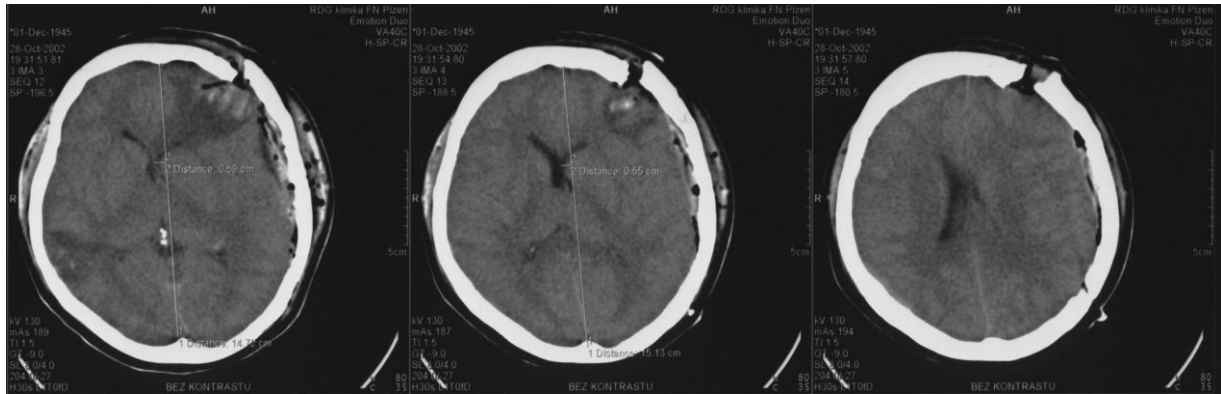
4.den po úrazu a zavedení měření ICP přes léčbu edému narůstají hodnoty ICP nad 30 torrů. Kontrolní CT s progresí kontuzních ložisek frontobazálně vlevo, které se chová expanzivně, a edému mozku. Klinický průběh zhoršení odpovídá tzv. „ krizi 4.dne po úrazu mozku.“



Tabulka zachycuje vývoj ICP ve vztahu k TK, MAP a CPP při začátku operace a během dekompresivní kraniotomie nad levou hemisférou.

	ICP / torr	Tk sys / torr	TK dias / torr	MAP / torr	CPP / torr
poloha / pravý bok	85	157	82	108	23
odklopení kosti	pokles na 23	190	89	120	97
začátek výkonu	vzestup na 48	190	89	120	72
povolení dury	pokles na 14	160	75	96	82
plastika dury	13-14	150	80	95	81-82
zašití kůže	29-30	145	85	99	69-70
poloha na zádech po výkonu	21	148	60	100	79

Postupně snižována antiedematózní terapie, pacientka se probouzí k plnému vědomí při hodnotách ICP 13-14 torrů, 11. den zrušeno čidlo ICP. Kontrolní CT mozku s ustupujícími kontuzními ložisky, edémem mozku a lehce nadzvednutou kostní ploténkou osteoplastické dekompresivní kraniotomie FTP vlevo.

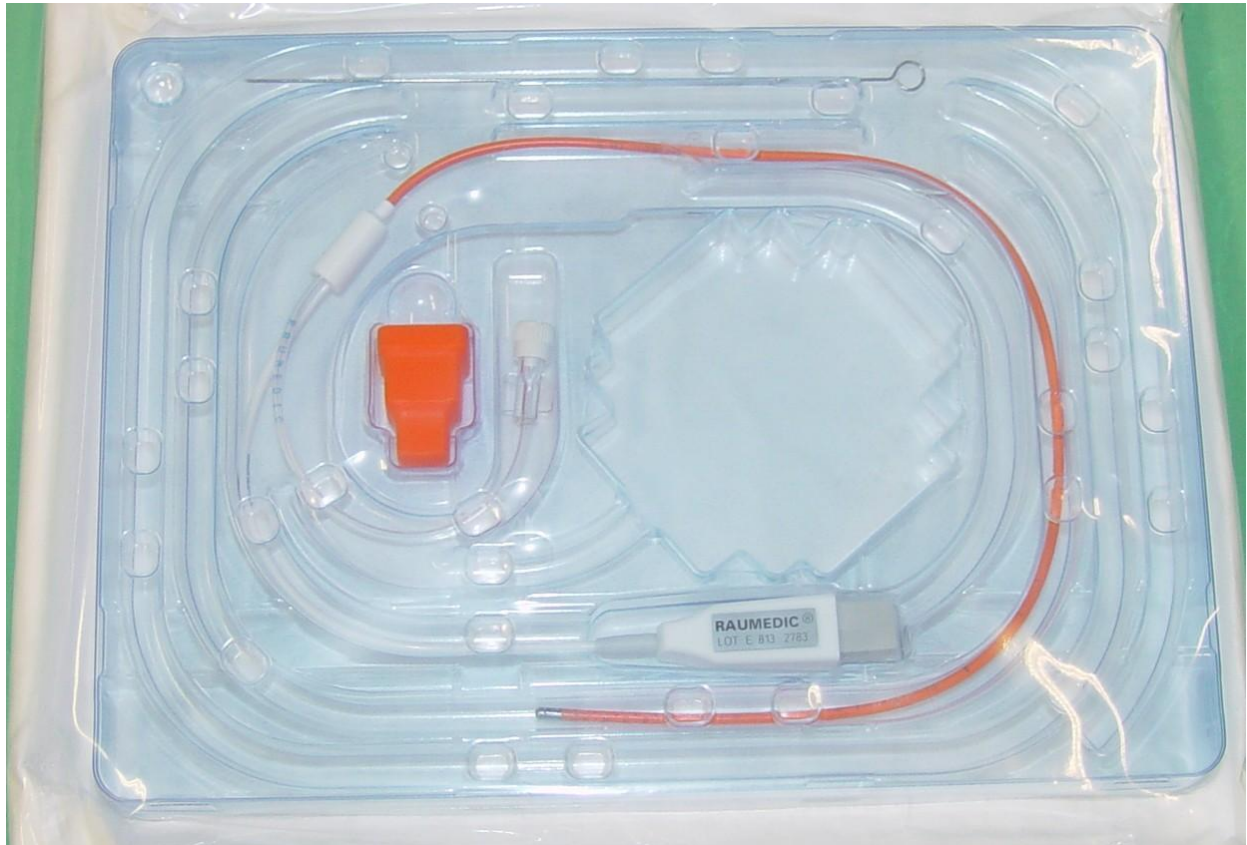


Nativní RTG lbi pacientky s mírně nadzvednutou kostní ploténkou osteoplastické nekompresivní kraniotomie při edému mozku.

Pacientka při propuštění měsíc po úrazu při plném vědomí, GCS 15, 6 měsíců po skončení léčby GOS 5.

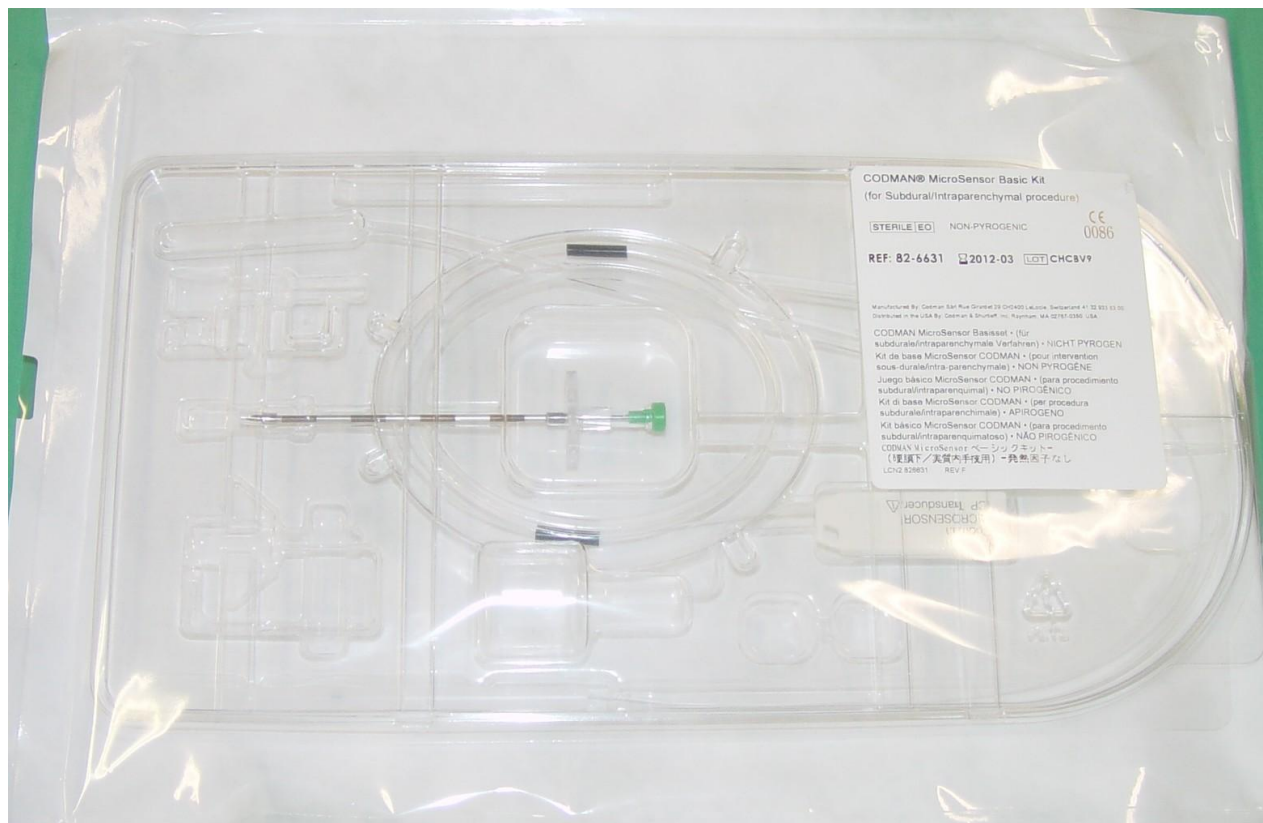
## **Intraventrikulární čidlo k současnému měření ICP a komorové drenáži**

Výhodné k aplikaci při prostorném komorovém systému.



## Intracerebrální čidlo k měření ICP

Aplikováno intracerebrálně do hloubky cca 2,5-3 cm, vhodné při edému mozku a úzkém či zaniklém komorovém systému.



## VIII. Literatura

1. Jennet B: Sir William Macewen 1848-1924: Pioneer Scottish neurosurgeon. *Surg Neurol* 6:57, 1976.
2. Cushing H: A study of the series of wounds involving the brain and its enveloping structures. *Br J Surg* 5:558, 1918.
3. Meirowsky AM: *Neurological Surgery of Trauma*. U.S. Government Printing Office, 1965.
4. Hammon WM: Analysis of 2187 consecutive penetrating wounds of the brain from Vietnam. *J Neurosurg* 34:127, 1971.
5. Collin JG: Types of injuries by selected characteristics: United States, 1983-1987. *Vital Health Stat* 10:175, 1990.
6. Kraus JF, Black MA, Hessel A, et al: The incidence of acute brain injury and serious impairment in a defined population. *Am J Epidemiol* 119:186, 1984.
7. Murray GD, Teasdale GM, Braakman R, et al: The European Brain Injury Consortium Survey of the Head Injuries. *Acta neurochir* 141: 223-236, 1999.
8. Annegers JF, Grabow JD, Groover RV, et al: Seizures after head trauma: A population study. *Neurology* 30:683, 1980.
9. Whitman S, Coonley –Hoganson R, Desni BT: Comparative head trauma experiences in two socioeconomically different Chicago-area communities: A population study. *Am J Epidemiol* 119:570, 1984.
10. Fife D: Head injury with and without hospital admission: Comparison of incidence and short-term disability. *Am J Public Health* 77:810, 1987.
11. McKenzie EJ, Edestein SL, Flynna JP: Hospitalized head – injuries. *Maryland Med J* 38:725, 1989.
12. Jagger J, Levine J, Jane J, et al: Epidemiologic features of the head injury in a predominantly rural population. *J Trauma* 24:40, 1984.
13. Fife D, Faich G, Hollenshead W, Doyuton W: Incidence and outcome of hospital – treated head injury in Rhode Island. *Am J Public Health* 76: 773, 1986.
14. Cooper JD, Tabaddor K, Hauser WA: The epidemiology of the head injury in the Bronx. *Neuroepidemiology* 2:70, 1983.
15. Klauber MR, Barret-Connor E, Marshall LF, Bowers SA: A prospective study of an entire community – San Diego County, California, 1978. *Am J Epidemiol* 113:500, 1981.
16. Kraus J, Fife D, Conroy C, Nourjah P: Alcohol and brain injuries: Persons blood – testes, prevalence of alcohol involvement, and early outcome following injury. *Am J Public Health* 79:294, 1989.

17. Jagger J, Levine J, Jane J, et al: Epidemiologic features of head injury in a predominantly rural population. *J Trauma* 24:40, 1984.
18. Vasquez – Barquero A, Vasquez – Barquero JL, Austin O, et al: The epidemiology of head injury in Cantabria. *Eur J Epidemiol* 8:832, 1992.
19. Turet L, Hausherr E, Thicoipe M, et al: The epidemiology of head trauma in Aquitaine (France), 1986: A community – based study of hospital admissions and deaths. *Int J Epidemiol* 19:133, 1990.
20. Nell V, Brown SOD: Epidemiology of traumatic brain injury in Johannesburg: II. Morbidity, mortality and etiology. *Soc Sci Med* 33:289, 1991.
21. Murray GD, Teasdale GM, Braakman R, et al: The European Brain Injury Consortium Survey of Head Injuries. *Acta Neurochir* 141:223-236, 1999.
22. Miller JD, Jones PA, Dearden NM, Tocher JL: Progress in the management of head injury. *Br J Surg* 79:60-64, 1992.
23. Sullivan HG, Martinez AJ, Becher DP, et al: Fluid percussion model of mechanical brain injury in the cat. *J Neurosurg* 45:520-534, 1976.
24. Gennarelli TA, Thibault LE, Tipperman R, et al: Axonal injury in the optic nerve: A model simulating diffuse axonal injury in the brain. *J Neurosurg* 71:244-253, 1983.
25. Povlishok JT: Traumatically induced axonal injury: Pathogenesis and pathological implications. *Brain Pathol* 2:1-12, 1992.
26. Maxwell WL, Graham DI, Adams JH, et al: Focal axonal injury: The early axonal response to stretch. *J Neurocytol* 20:157-164, 1991.
27. Hovda DA, Becher DP, Katayama Y: Secondary injury and acidosis. *A Neurotrauma* 9:S47-60, 1990.
28. Bouma CJ, Muizelaar JP, Choi SC, et al: Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: The elusive role of ischemia. *J Neurosurg* 75:685-693, 1991.
29. Bouma GJ, Muizelaar JP, Stringer WA, et al: Ultraearly evaluation of regional cerebral blood flow in severely head – injured patients using xcaon – enhanced computerized tomography. *J Neurosurg* 77:17, 360-368, 1992.
30. Becker DI, Miller JD, WaardJD, et al: The outcome from severe head injury with early diagnosis and intensive management. *J Neurosurg* 1977; 47:491-502.
31. Graham DI, Ford I, Adams JH, et al: Ischaemic brain damage is still common in fatal non-missile head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52:346/350.
32. Graham DI, Adams JH, Doyle D: Ischaemic brain damage in fatal non-missile head injuries. *J Neurol Sci* 1978; 39:213/234.

33. Chesnut RM, Marshall LF, Marshall SB: Medical management of intracranial pressure, in Cooper PR (ed): Head Injury(3d ed). Baltimore: Williams and Wilkins, 1993; 225/246.
34. Chesnut, RM., Marshal, LF. Analysis of the role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. J Neurosurg 72,1990, p.360.
35. Chesnut, RM., Marshal, SB., Piek, J., et al. Early and late systemic hypotension as a frequent and fundamental source of cerebral ischaemia following severe head injury in the Trauma Coma Data Bank. Acta Neurochir 59, 1993, p.121.
36. Young B, Ott L, Dempsez R, et al: Relationship between admission hyperglycemia and neurological outcome of severely brain –injured patients. Ann Surg 1989; 210:466-473.
37. Young B, Ott L, Yingling B et al: Nutrition and brain injury. J Neurotrauma 1992; (suppl 1) S375/383.
38. Robertson CS, Goodman CL, Narayan RK, et al: The effect of glucose administration on carbohydrate metabolism after head injury. J Neurosurg 74; 43, 1991
39. Clifton GL, Steven A, Plenger PM, et a: A phase II study of szstemic hzpothemia in severe brain injury. Abstract, 61<sup>st</sup> Annual Meeting of the Amarican Association of Neurological Surgeons, Boston, April 1993.
40. Marion DW, Obrist WD, Carlier PM, et al: The use of moderate therapeutic hzpothemia for patients with severe head injuries: A preliminary report. J Neurosurg 1993; 79:354-362.
41. ShioyakiT, Sugimoto H, Taneda M et al: Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. J Neurosurg 1993; 79:363-368.
42. Vice MV: A metabolic approach to the management of neurological trauma: Hypothermic hypokalemic coma. Abstract, 61<sup>st</sup> Annual Meeting of the American Association of Neurological Surgeons, Boston, April 1993.
44. Vollmer DG: Prognosis and outcome of severe head injury, in Cooper PR (ed): Head injury, (3d ed). Baltimore: Williams and Wilkins, 1993: 533-581.
45. Wahl M, Schilling L, Unterberg A, et al: Mediators of vascular and parenchymal mechanisms in secondary brain damage. Acta Neurochir 57: 64, 1993.
46. Rosenberg GA, Kornfeld M, Estrada E, et al: TIMP-2 reduces proteolytic opening of blood –brain barrier by type IV collagenase. Brain Res., 576:203, 1992.
47. Murr R, Berger S, Schurer L et al: Relationship of cerebral blood flow disturbances with brain oedema formation. ACTA Neurochir 59: 11,1993.

48. Clasen RA, Penn RD : Traumatic brain swelling and oedema. In> Cooper PR. ed Head Injurz, 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore: Wliliams and Wilkins, 1987, p.285-312.
49. Stover JF, Dohse NK, Unterberg W: Signicant reduction in brain swelling by administration of nonpeptide kinin B2 receptor antagonist LF 16-0687Ms after controlled cortical impact injury in rats. J Neurosurg 92:853-859,2000.
50. Krasznai L, Grote EH: Acute vasoparalysis after subarachnoidal haemorrhage and cerebral trauma: General phhenomenon? Neurol Res 16, 1994,p.40.
51. Becker DP, Miller JD, Ward JD et al: The aoutcome from severe head injury with early diagnosis and intensive management. J Neurosurg 1977; 47:491-502.
52. Marshall LF, Smith RW, Shapiro HM: The outcome with aggressive treatment in severe head injuries. Part I. The significance of intracranial pressure monitoring. J Neurosurg 1979; 50:20-25.
53. Miller JD, Becker DP, Ward JD, et al: Significance of intracranial hypertension in severe head injury. J Neurosurg 1977; 47:503-516.
54. Miller JD, Butterworth JF, Gudeman SK, et al: Futher experience in the management of severe head injury. J Neurosurg 1981; 54:289-299.
55. Narayan RK, Greenberg RP, Miller JD, et al: Improved confidence of outcome prediction in severe head injury. A comparative analysis of the clinical examination, multimodality evoked potentials, CT scanning, and intracranial pressure. J Neurosurg 1981; 54:751-762.
56. Saul TG, Ducker TB: Effects of intracranial pressuremonitoring and agressive treatment on mortality in severe head injury. J Neurosurg 1982; 56:498-503.
57. Marmarou A, Eisenberg HM, Foulkes MA, et al: Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. J Neurosurg 1991; 75:S59-S66.
58. Monro A: Observations on the Structure and the Function of the Nervous System. Edinburgh: Creech and Johnson, 1783.
59. Kellie G: An account of the appearances observed in the dissection of two of three individuals persumed to have perished in the storm of the 3D, and whose bodies were discovered on the vicinity of Leith on the morning of the 4<sup>th</sup> of November 1821, with some reflections on the pathology of the brain. Trans Med Chir Sci Edinb 1824; 84-169.
60. Burrows G: Disorders of the Cerebral Circulation. Philadelphia: Len Blanchards, 1848.
61. Greitz D: Cerebrospinal fluid circulation and associated intracranial dynamics: A Radiologic investigation using MR imaging and radionuclide cisternography. Acta Radiol Suppl, 386: 1, 1993.



62. Fridén H: The Hydrodynamics of the Cerebrospinal Fluid in Man. Umea University Medical Dissertations. New series. No. 416-ISSN 0346-6612, 1994.
63. Fridén H, Ekstedt J: CSF dynamics modeling in man, in Nagai H, Kamiya K, Ishii S (eds): Intracranial Pressure IX. Tokyo: Springer Verlag, 1994:502-503.
64. Fridén H, Ekstedt J: Volume accounting : A method for the study of CSF-hydrodynamics. An aid for parameter estimation and validation of pressure/flow models, in: Miller JD, Teasdale GM, Rowan JO, et al (eds): Intracranial Pressure VI. Berlin: Springer-Verlag, 1986:54-61.
65. Marmarou A, Shulman K, Rosende RM: A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics. *J Neurosurg* 1978; 48:332-344.
66. Shulman K, Marmarou A: Pressure-volume considerations in infantile hydrocephalus. *Dev Med Child Neurol* 1971; 13(Supp):90/95.
67. Guillaume J, Janny P: Manometrie intracranienne continue: Interet de la methode et premiers resultats. *Rev Neurol (Paris)* 84:131-142, 1951.
68. Lundberg N :Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practise. *Acta Psychiatr Scand [suppl]* 36(suppl149):1-193, 1960.
69. Bullock R: Monitoring of the CNS. Sebel and Fitch, Chapter 5, 117-152, 1994.
70. Mayer A: Herniation of the brain. *Arch Neurol Psychiatry*, 4, p.387, 1920.
71. Youmans: *Neurological Surgery*, 4. Vyd., 1996.
72. Andrews BT, Pitts LH: Functional recovery after traumatic transtentorial herniation. *Neurosurgery* , 29, p. 227, 1991.
73. Welch K: The intracranial pressure in infants. *J Neurosurg* 52:327-337, 1988.
74. Lundberg N, Troupp H, Lorin H: Continuous recording of the ventricular fluid pressure in patients with severe acute traumatic brain injury. *J Neurosurg* 22:581-590, 1965.
75. Marmarou A, Anderson RL, Ward JD, et al: NINDS Traumatic Coma Data Bank: Intracranial pressure monitoring methodology. *J Neurosurg* 75:S21-27, 1991.
76. Jones PA, Andrews PJD, Midgley S, et al: Measuring the burden of secondary insults in head injured patients during intensive care. *J Neurosurg Anesth* 6:4-14, 1994.
77. O' Sullivan MG, Statham PF, Jones PA, et al: Role of intracranial pressure monitoring in severely head injured patients without signs of intracranial hypertension on initial computerized tomography. *J Neurosurg* 80:46-50, 1994.

78. Teasdale E, Cardoso E, Galbraith S, Teasdale G: CT scan in severe diffuse head injury: Physiological and clinical correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47:600-603, 1984.
79. Miller JD, Dearden NM, Piper IR, Chan KH: Control of intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurotrauma* 9:(suppl 1):S317-326, 1992.
80. Mayhall CG, Archer NH, Lamb VA, et al: Ventriculostomy related infections. *N Engl J Med* 310:553-559, 1984.
81. Sundbärg G, Kjällquist A, Lundberg A, Ponten U: Complications due to prolonged ventricular fluid pressure recording in clinical practise, in Brock M, Dietz H (eds): *Intracranial Pressure*. Berlin: Springer-Verlag, 1972:348-352.
82. Miller JD, Garibi J, Pickard JD: Induced changes of cerebrospinal fluid volume: Effects during continuous monitoring of ventricular fluid pressure. *Arch Neurol* 28:265-269, 1973.
83. Statham PFX, Midgley S, Dearden NN, et al: A clinical evaluation of an intraparenchymal intracranial pressure transducer. In: Avezaat CJJ, Van Eijndhoven JHM (eds),. *AIR Maas and JTJ Taus*. Berlin: Springer-Verlag, 1993, p. 7-10.
84. Rapoport SI, Frederiks WR, Ohno K, et al: Quantitative aspects of reversible osmotic opening of the blood-brain barrier. *Am J Physiol* 238: 421, 1980.
85. Klatzo I: Disturbances of blood-brain barrier in cerebrovascular disorders. In: Hossmann KA, Klatzo I (eds): *Cerebrovascular transport mechanisms*. Acta Neuropathol (Berl), Suppl. VIII, Springer, Berlin – Heidelberg – New York, 1983.
86. Marmarou A, Nakamura T, Tanaka, et al: The time course and distribution of water in the resolution phase of infusion edema. In: *Proceedings of the 5<sup>th</sup> International symposium on brain edema*. Groningen, 1982.
87. Harper HA: *Přehled fyziologické chemie*. 15. vydání (1. české vydání), 1977.
88. Baetmann A: Pathophysiological and pathochemical aspects of cerebral oedema. *Neurosurg Rev* 1:85, 1978.
89. DeSalles AAF, Muizelaar JP, Young HF: Hyperglycemia, cerebrospinal fluid lactic acidosis and cerebral blood flow in severely head-injured patients. *Neurosurg* 21:45, 1987.
90. Marmarou A, Holdaway R, Ward JD et al: Traumatic brain tissue acidosis. Experimental and clinical studies. *Acta Neurochir* 57:160, 1993.
91. Hamill RW, Woolf PD, McDonald J et al: Catecholamines predict outcome in traumatic brain injury. *Ann Neurol* 21:438, 1987.

92. Backer AJ, Moulton RJ, MacMillan VH et al: Excitatory amino acids in cerebrospinal fluid following traumatic brain injury in humans. *J Neurosurg* 27: 369,1993.
93. Lodge D, Hather NY, Jones MG, et al: Electropharmacological evidence for glutamate receptor subtypes. In: Meldrum BS, Moroni F, Simon RP, et al (eds): *Excitatory Amino Acids*: Raven Press, 1991.
94. McIntosh TK, Smith DH, Thomas M, et al: Comparison of competitive vs. noncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists in the treatment of experimental brain injury. *Neurochem Int* 2:15, 1990.
95. Miller RJ: Metabotropic excitatory amino acid receptors reveal their true colors. *Trends Pharmacol Sci* 12:365, 1991.
96. Houamed KM, Kuijper JL, Gilbert TL, et al: Cloning, expression and gene structure of a G protein coupled glutamate receptor from rat brain. *Science* 252:1318, 1991.
97. Zaloga GP, Chernow B: Hypocalcemia in critical illness. *JAMA* 256 (14):1924, 1986.
98. Zaloga GP, Chernow B, Cook D, et al: Assessment of calcium homeostasis in the critically ill surgical patient. *Crit Care Med* 12:236, 1984.
99. Zaloga GP, Wilkne R, Tourville J et al: A simple method for determining physiologically active calcium and magnesium concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 15:813, 1987.
100. Siesjö BK: Basic mechanisms of traumatic brain damage. *Ann. Emerg Med* 22:959, 1993.
101. Horrocks LA, Dorman RW, Porcelatti G: Fatty acids and phospholipids in brain during ischemia. In: Bes A, Braquet P, Paoletti R, Siesjö BK (eds): *Cerebral ischemia*. Elsevier Science Publishers B. V., Excerpta Medica, Amsterdam-New York-Oxford, 1984.
102. McCord J: Oxygen-derived free radicals in postischemic injury. *N Engl J Med* 312:159, 1985.
103. Snyder SH, Bredt DS: Biological roles of nitric oxide. *Scientific American* 266:68, 1992.
104. Hall ED: The role of oxygen radical in traumatic injury: Clinical implications. *J Emerg Med* 11:S31, 1993.
105. Braughler JM, Hall ED: Central nervous system trauma and stroke: I. Biochemical consideration for oxygen free radical formation and lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med* 6:289, 1989.
106. Hall ED: Inhibition of lipid peroxidation in CNS trauma. *J Neurotrauma* 8(Suppl 1):S31, 1991.
107. Yamada K, Teraoka T, Morita S et al: ω-Conotoxin GVIA protects against ischemia-induced neuronal death in the Mongolian gerbil but

- not against quinolinic acid–induced neurotoxicity in the rat. *Neuropharmacology* 33:251, 1994.
108. McClain CJ, Cohen D, Ott L, et al: Ventricular fluid interleukin-1 activity in patients with head injury. *J Lab Clin Med* 110:48, 1987.
  109. Goodman JC, Robertson CS, Grossman RG, et al: Elevation of tumor necrosis factor in head injury. *J Neuroimmunol* 30:213, 1990.
  110. McClain CJ, Cohen D, Philips R, et al: Increased plasma and ventricular fluid interleukin-6 levels in patients with head injury. *J Lab Clin Med* 118:225, 1991.
  111. Gershenwald JE, Fong Y, Fahey TJ, et al: Interleukin-1 receptor blockade attenuates the host inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:4966, 1990.
  112. Ramadori G, Damme J, Rieder H, et al: Interleukin-6, the third mediator of acute phase reaction, modulates hepatic protein synthesis in human and mouse: Comparison with interleukin 1 beta and necrosis factor alpha. *Eur J Immunol* 18:1259, 1988.
  113. Breder CD, Dinarello CA, Saper CB: Interleukin-1, immunoreactive innervation of the hypothalamus. *Science* 240:321, 1988.
  114. Rodriguez JL, Miller CG, Miller SG, et al: Correlation of the local and systemic cytokine response with clinical outcome following thermal injury. *J Trauma* 34:684, 1993.
  115. Feuerstein GZ, Liu T, Barone FC: Cytokines, inflammation and brain injury: Role of tumor necrosis factor. *Brain Metab Rev* 6:341, 1994.
  116. Fong Y, Moldawer LL, Shires T et al: The biologic characteristic of cytokines and their implication in surgical injury. *Surg Gynecol Obstet* 170:363, 1990.
  117. Mattson M, Cheng B: Growth factors protect neurons against excitotoxic/ischemic insults by stabilizing calcium homeostasis. *Stroke* 24:1136, 1993.
  118. Juul A, Morris G, Marshall S, Marshall L: Intracranial hypertension and cerebral perfusion pressure: Influence on neurological deterioration and outcome in severe head injury. *J Neurosurg* 92:1-6, 2000.
  119. Mathiesen T, Kakarieka A, Edner G: Traumatic intracerebral lesions without extracerebral hematoma in 218 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 137:155-163, 1995.
  120. Miller JD: Head injury and brain ischaemia: Implications for therapy. *Br J Anaesth* 57:120-130, 1985.
  121. Bullock R, Maxwell W, Graham D, Teasdale G, Adams J: Glial swelling following human cerebral contusion: An structural study. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry* 54:427-431, 1991.
  122. Siesjö BK: Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia: Part I - Pathophysiology. *J Neurosurg* 77:169-184, 1992.

123. Siesjö BK: Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia: Part II – Mechanism of damage and treatment. *J Neurosurg* 77:337-354, 1992.
124. Teasdale G, Graham D: Craniocerebral trauma: Protection and retrieval of the neuronal population after injury. *Neurosurgery* 43:723-738, 1998.
125. Schröder ML, Muizelaar JP, Bullock MR, Salvant JB, Povlishock JT: Focal ischemia due to traumatic contusions documented by Stable xenon. CT and ultrastructural studies. *J Neurosurg* 82:966-971, 1995.
126. McLauhglin MR, Marion DW: Cerebral blood flow and vasoresponsivity within and around cerebral contusions. *J Neurosurg* 85:871-876, 1996.
127. von Oettingen G, Berholt B, Gyldensted C, Astrup J: Blood flow and ischemia within traumatic cerebral contusions. *Neurosurgery* 50:781-790, 2002.
128. Young B, Ott L: Chapter 25 Nutritional and metabolic management of the head-injured patient, in Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT (Eds): *Neurotrauma*. New York: McGraw-Hill, 345-364, 1996.
129. Sturat FP, Torres E, Fletcher R et al: Effects of single, repeated and massive mannitol infusion on the dog: Structural and functional changes in the kidney and brain. *Ann Surg* 172:190, 1970.
130. Dorman HR, Sondheimer JH, Cadnapaphornchai P: Mannitol induced acute renal failure. *Medicine (Baltimore)* 69:153, 1990.
131. Darby JM, Nelson PB: Fluid, electrolyte, and acid-base balance in neurosurgical intensive care, in Andrews BT (ed): *Neurosurgical Intensive Care*. New York: McGraw-Hill, 1993: 133-162.
132. Cserr HF, dePasquale M, Patlak CS: Volume regulatory influx of electrolytes from plasma to brain during acute hyperosmolality. *Am J Physiol* 253:F530, 1987.
133. Thurston JH, Hauhart RE: Brain amino acids decrease in chronic hyponatremia and rapid correction causes brain dehydration: Possible clinical significance. *Life Sci* 40:2539, 1987.
134. Needleman P, Grenwald JE: Atriopeptin : A cardiac hormone intimately involved in fluid, electrolyte and blood pressure homeostasis. *E Engl J Med* 314:828, 1986.
135. Amson WK: Atrial natriuretic factor and the central nervous system. *Endocrinol Metab Clin North Am* 16:145, 1987.
136. Doczi T, Joo F, Szerdahelyi P, Bodosi M: Regulation of brain water and electrolyte content: The possible involvement of central atrial natriuretic factor. *Neurosurgery* 21:454, 1987.
137. Robertson GL: The regulation of vasopressin function in health and disease. *Recent Prog Horm Res* 33:333, 1977.

138. Doszi T, Tarjanyi J, Huszka E, Kiss J: Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) after head injury. *Neurosurgery* 10:685, 1982.
139. Steinbok P, Thompson GB: Metabolic disturbances after head injury: Abnormalities of sodium and water balance with special reference to the affects of alcohol intoxication. *Neurosurgery* 3:9, 1978.
140. Padilla G, Leake JA, Castro R et al: Vasopresin levels and pediatric head trauma. *Pediatrics* 83:700, 1989.
141. Shimoda M, Yamada S, Yamamoto I et al: Atrial natriuretic polypeptide in patients with subarachnoid hemorrhage due to aneurysm rupture: Correlations to hyponatremia. *Acta Neurochir (Wien)* 97:53, 1989.
142. Wijdicks EFM, Van Dongen KJ, Vangijn J et al: Enlargement of the third ventricle and hyponatremia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:516, 1988.
143. Takaku A, Shindo K, Tanaka S et al: Fluid and electrolyte disturbances in patients with intracranial aneurysms. *Surg Neurol* 11:349, 1979.
144. Mackenzie CF, Shin B, Krishnaprasad D et al: Assessment of cardiac and respiratory function during surgery on patients with acute quadriplegia. *J Neurosurg* 62:843, 1985.
145. Mather H, Ang V, Jenkins JS: Vasopressin in plasma and CSF of patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44:216, 1981.
146. Cort JH: Cerebral salt wasting. *Lancet* 1:752, 1954.
147. Peters JP, Welt LG: A salt wasting syndrome associated with cerebral disease. *Trans Assoc Am Physicians* 63:57, 1950.
148. Nelson PB, Seif S, Gutai J, Robinson AG: Hyponatremia and natriuresis following subarachnoid hemorrhage in a monkey model. *J Neurosurg* 60:23, 1984.
149. Wijdicks EFM, Ropper AH, Hunnicut EJ, et al: Atrial natriuretic factor and salt wasting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 22:1519, 1991.
150. Vingerhoets F, De Tribolet A: Hyponatremia hypoosmolarity in neurosurgical patients: "Appropriate secretion of ADH" and "cerebral salt wasting syndrome". *Acta Neurochir (Wien)* 91:50, 1988.
151. Ishikawa SE, Saito T, Aneko K, et al: Hyponatremia responsive to fluidrocortisone acetate in elderly patients after head injury. *Ann Intern Med* 106:187, 1987.
152. Nelson PB, Seif SM, Maroon JC, Robinson AG: Hyponatremia in intracranial disease: Perhaps not the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Neurosurg* 55:938, 1981.

153. Edwards OM, Clark JA: Post-traumatic hypopituitarism. *Medicine (Baltimore)* 65: 281, 1986.
154. Bigham WF: The limits of cerebral dehydration in the treatment of head injury. *Surg Neurol* 25:340, 1986.
155. Kahn A, Brachet E, Blum D: Controlled fall in natremia and risk of seizures of hypertonic dehydration. *Intensive Care Med* 5:27, 1979.
156. Balestrieri FJ, Chernow B, Rainey T: Postcraniotomy diabetes insipidus: Who's at risk? *Crit Care Med* 10:108, 1982.
157. Coculescu M, Dumitrescu C: Etiology of cranial diabetes insipidus in 164 patients. *Endocrinologie* 22: 135, 1984.
158. Edwards OM, Clark JA: Post-traumatic hypopituitarism. *Medicine (Baltimore)*. 65:281, 1986.
159. Notman DD, Morteck MA, Moses AM: Permanent diabetes insipidus following head trauma: Observations on ten patients and an approach to the diagnosis. *J Trauma* 20:599, 1980.
160. Levitt MA, Fleischer AS, Meislin HW: Acute posttraumatic diabetes insipidus: Treatment with continuous intravenous vasopressin. *J Trauma* 24:532, 1984.
161. Fiser DH, Jiminez JF, Wrape V, Woddy R: Diabetes insipidus in children with brain death. *Crit Care Med* 15:551, 1987.
162. Outwater KM, Rockoff MA: Diabetes insipidus accompanying brain death in children. *Neurology* 34:1243, 1984.
163. Shucart WA, Jackson I: Management of diabetes insipidus in neurosurgical patients. *J Neurosurgical* 44:65, 1976.
164. Pomeranz S, Constantini S, Rappaport ZH: Hypokalemie in severe head injury. *Acta Neurochir (Wien)* 97:62, 1989.
165. Zaloga GP, Chernow B: Hypocalcemia in critical illness. *JAMA* 256(14):1924, 1986.
166. Zaloga GP, Wilkens R, Tourville J, et al: A simple method for determining physiologically active calcium and magnesium concentrations in critically ill patients. *Crit care Med* 15:813, 1987.
167. Zaloga GP, Chernow B, Cook D, et al: Assessment of calcium homeostasis in the critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 12:236, 1984.
168. Sugar O: Central neurological manifestations of hypoparathyroidism. *Arch Neurol Psychiatry* 70:86, 1953.
169. Chernow B, Smith J, Rainey TG, Finto C: Hypoglycemia: Implications for the critical care specialist. *Crit Care Med* 10:193, 1982.
170. Gadisseux P, Sica DA, Ward JD, Becker DP: Severe hypophosphatemia after head injury. *Neurosurgery* 17:35, 1985.
171. Knochel JP: The clinical status of hypophosphatemia. *A Engl J Med* 313:447, 1985.

172. Fencel V, Rossing TH: Acid-base disorders in critical care medicine. *Annu Rev Med* 40:17, 1989.
173. Narins RG, Emmett M: Simple and mixed acid-base disorders: A practical approach. *Medicine (Baltimore)* 59:161, 1980.
174. Arieff AI, Kerian A, Massry SG, DeLima J: Intracellular pH of brain: Alterations in acute respiratory acidosis and alkylolysis. *Am J Physiol* 230:804, 1976.
175. Muizelaar JP, van der Poel HG, Li Z, et al: Pial arteriolar vessel diameter and CO<sub>2</sub> reactivity during prolonged hyperventilation in the rabbit. *J Neurosurg* 69:923, 1988.
176. Andrews BT: The intensive care management of patients with head injury, in Andrews BT (ed): *Neurosurgical Intensive Care*. New York: McGraw-Hill, 1993:227-242.
177. Frost EAM: The physiopathology of respiration in neurosurgical patients. *J Neurosurg* 50:699, 1979.
178. Marion D, Darby J, Yonas H: Acute regional cerebral flow changes caused by severe head injury. *J Neurosurg* 74:407, 1991.
179. Kennealy JA, McLennan JE, Loudon RG, McLaurin RL: Hyperventilation-induced cerebral hypoxia. *Am Rev Respir Dis* 122:407, 1980.
180. North JB, Jennet S: Abnormal breathing patterns associated with acute brain damage. *Arch Neurol* 31:338, 1974.
181. Bumba J, Kusák I, Novák K: Změny minerálního metabolismu při združených poraněních. *Biochem. Clin. Bohemoslov.*, 11:151-161, 1982.
182. Friedman BS, Lumb PD: Prevention and management of metabolic alkylolysis. *Intensive Care Med* 5(suppl):S22, 1990.
183. Marie C, Bralet J: Blood glucose level and morphological brain damage following cerebral ischemia. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 3:29, 1991.
184. Merguerian P, Perel A, Wald U, et al: Persistent nonketotic hyperglycemia as a grave prognostic sign in head-injured patients. *Crit Care Med* 9:939, 1989.
185. Hazard RB, Griffin JP: Calculation of sodium bicarbonate requirement in metabolic acidosis. *Am J Med Sci* 283(1):18, 1982.
186. Haider W, Benzer H, Kryptof G: Urinary catecholamine excretion and thyroid hormone blood levels in the course of severe acute brain damage. *Eur J Intensive Care Med* 1:115-123, 1975.
187. Hortnagl H, Hammerle AF, Hackl JM, et al: The activity of the sympathetic nervous system following severe head injury. *Intensive Care Med* 6:169-177, 1980.
188. Rosner MJ, Newsome HH, Becker DP: Mechanical brain injury: The sympathoadrenal response. *J Neurosurg* 61:76-86, 1984.



189. Worstman J, Frank S, Cryer PE: Adrenalomedullary response to maximal stress in humans. *Am J Med* 77:779-784, 1984.
190. Cryer PE: Physiology and pathophysiology of the human sympathoadrenal neuroendocrine system. *N Engl J Med* 303:436-444, 1980.
191. Landsberg L, Young JB: Catecholamines and the adrenal medulla, in Wilson JD, Foster DW (eds): *Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1985, ed 7, pp. 891-896.
192. Clifton GL, Ziegler MG, Grossman RG: Circulating catecholamines and sympathetic activity after head injury. *Neurosurgery* 8:10-13, 1981.
193. Hamill RW, Woolf PD, McDonald JV, et al: Catecholamines predict in traumatic brain injury. *Ann Neurol* 21:438-443, 1987.
194. Woolf PD, Hamill RW, Lee LA, et al: The predictive value of catecholamines in assessing outcome in traumatic brain injury. *J Neurosurg* 66:875-888, 1987.
195. Langfitt TW, Weinstein JD, Kassel NF: Cerebral vasomotor paralysis produced by intracranial hypertension. *Neurology* 15:622-641, 1965.
196. De Salles AAF, Muizelaar JP, Young HF: Hyperglycemia, cerebrospinal fluid lactic acidosis, and cerebral blood flow in severely head-injured patients. *Neurosurgery* 21:45-50, 1987.
197. Woo E, Ma JTC, Robinson JD, Yu YL: Hyperglycemia is a stress response in acute stroke. *Stroke* 19:1359-1364, 1988.
198. King LR, Knowles HC Jr, McLaurin RL, Lewis HP: Glucose tolerance and plasma insulin in cranial trauma. *Ann Surg* 173:337-343, 1971.
199. Lam AM, Winn HR, Cullen BF, Sundling A: Hyperglycemia and neurological outcome in patients with head injury. *J Neurosurg* 75:545-551, 1991.
200. Mouawad E, Van Laere E: Blood sugar disturbances in patients with head injuries [in French]. *Neurochirurgie* 19:456/464, 1973.
201. Pentelenyi T, Kammerer L: Changes in blood glucose after head injury and its prognostic significance. *Injury* 8:264-268, 1977.
202. Young B, Ott L, Dempsey R, et al: Relationship between admission hyperglycemia and neurologic outcome of severely brain-injured patients. *Ann Surg* 210:466-473, 1989.
203. D'Alecy LG, Lundy EF, Barton KJ, Zelenock GB: Dextrose containing intravenous fluid impairs outcome and increases death after eight minutes of cardiac arrest and resuscitation in dogs. *Surgery* 100:505-511, 1986.
204. de Courten-Myers GM, Myers RE, Schoolfield L: Hyperglycemia enlarges infarct size in cerebrovascular occlusion in cats. *Stroke* 19:623-630, 1988.

205. Ginsberg MD, Welsh FA, Budd WW: Deleterious effect of glucose pretreatment on recovery from diffuse cerebral ischemia in the cat: Part I- Local cerebral blood flow and glucose utilization. *Stroke* 11:347-354, 1980.
206. Lenier WL, Stangland K, Scheithauer BW, et al: The effects of dextrose infusion and head position on neurologic outcome after complete cerebral ischemia in primates: Examination of a model. *Anesthesiology* 66:39-48, 1987.
207. Longstreth WT Jr, Inui TS: High blood glucose level on hospital admission and poor neurological recovery after cardiac arrest. *Ann Neurol* 15:59-63, 1984.
208. Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B, et al: Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. *Am J Med* 74:540-544, 1983.
209. Pulsinelli WA, Waldman S, Rawlinson D: Moderate hyperglycemia augments ischemic brain damage: A neuropathologic study in the rat. *Neurology* 32:1239-1246, 1982.
210. Kraig RP, Petito CK, Plum F: Hydrogen ions kill brain at concentrations reached in ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 7:379-386, 1987.
211. Marsh WR, Anderson RE, Sundt TM Jr: Effect of hyperglycemia on brain pH levels of focal incomplete cerebral ischemia in monkeys. *J Neurosurg* 65:693-696, 1986.
212. Graham DI, Ford I, Adams JH, et al: Ischemic brain damage is still common in fatal non-missile head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:346-350, 1989.
213. Bernard C: Chiens rendus diabétiques. *C R Soc Biol (Paris)* 60, 1849.
214. Besedy PQ, Watters JM, Aoki TT, et al: Combined hormonal infusion simulates the metabolite response to injury. *Ann Surg* 200:264-281, 1984.
215. Howard JM: JM: Studies of absorption and metabolism of glucose following injury. *Ann Surg* 141:321-326, 1955.
216. Merguerian PA, Perel A, Wald U, et al: Persistent nonketotic hyperglycemia as a grave prognostic sign in head injured patients. *Crit Care Med* 9:838-840, 1981.
217. Lanzino G, Kassel NF, Germanson T, et al: Plasma glucose levels and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 79: 885-891, 1993.
218. Shimazu T, Fukuda A, Ban T: Reciprocal influences of the ventriculomedial and lateral hypothalamic nuclei on blood glucose level and liver glycogen content. *Nature* 210:1178-1179, 1966.

219. McClain C, Cohen D, Philips R: Increased plasma and ventricular fluid interleukin –6 levels in patients with head injury. *J Lab Clin Med* 118:225-231, 1991.
220. Smith ML, von Hanwehr R, Siesjö BK: Changes in extra- and intracellular pH in the brain during and following ischemia in hyperglycemic and moderately hypoglycemic cats. *J Cereb Blood Flow Metab* 6:574-583, 1986.
221. Kim SH, Handa H, Ishikawa M: Brain tissue acidosis and changes of energy metabolism in mild incomplete ischemia: Topographical study. *J Cereb blood Flow Metab* 5:432-438, 1985.
222. Goldman SA, Pulsinelli WA, Clarke WY, et al: The effects of extracellular acidosis on neurons and glia in vitro. *J Cereb Blood Flow Metab* 9:471-477, 1989.
223. Rehnöron S, Hauge HN, Siesjö BK: Enhancement of ironcatalyzed free radical formation by acidosis in brain homogenates: Differences in effect by lactic and CO<sub>2</sub>. *J Cereb Blood Flow Metab* 9:65-70, 1989.
224. Siesjö BK, Wieloch T: Cerebral metabolism in ischaemia: Neurochemical basis for therapy. *Br J Anaesth* 57:47-62, 1985.
225. Kraig RP, Petito CK, Plum F: Hydrogen ions kill brain at concentrations reached in ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 7:379-386, 1987.
226. Kushner M, Nencini P, Reivich M, et al: Relation of hyperglycemia early in ischemic brain infarction to cerebral anatomy, metabolism, and clinical outcome. *Ann Neurol* 28:129-135, 1990.
227. DeLoof T, Berre J, Genette F, et al: Disturbances of the carbohydrate metabolism in acute head trauma. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 28:113-114, 1979.
228. Penteleniy T, Kammerer L, Stutzel M, Balazsi I: Alterations of the basal serum insulin and blood glucose in brain-injured patients. *Injury* 10:201-208, 1979.
229. Rovlias A, Kotsou S: The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 2:335-343, 2000.
230. Kunc Z: *Neurochirurgie*. 3. vyd. 1968.
231. Kunc Z, Fusek I: *Válečná poranění lebky a mozku* in Beneš A: *Chirurgie. Naše vojsko Praha*, 1980.
232. Kalvach P a kolektiv: *Mozkové ischemie a hemoragie*. Avicenum Praha, 1988.
233. Mraček Z: *Kraniocerebrální poranění*. Avicenum Praha, 1988.
234. R.Kett-Whitte et al: *Multi-Modal Monitoring of Acute Brain Infury in Advances an Technical Standards in Neurosurgery, Vol 27, Springer – Wien, NewYork, 2002.*

235. Teasdale G, Jennet B: Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale, *Lancet* 2:81-84, 1974.
236. Jennet B, Bond M: Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1: 480, 1975.
237. Kolář Z: Úvod do molekulární patalogie a onkologie. Vydavatelství Palackého univerzity, Olomouc, 1997: 48.
238. Rosypal S: Úvod do molekulární biologie. Díl 2. Molekulární biologie eukaryot. 3. Ed. Brno Stanislav Rosypal, 1999: 300s.

## IX. Seznam zkratek

ADH	antidiuretický hormon
ANP	atriový natriuretický peptid
AP	arterial pressure – tepenný tlak
AVDO <sub>2</sub>	arterio-venózní diference O <sub>2</sub>
CBF	cerebral blood flow – průtok krve mozkem
CBV	cerebral blood volume – objem krve v mozku
CMRO <sub>2</sub>	cerebral metabolic rate of oxygen – mozkový metabolismus kyslíku
CNS	centrální nervový system
CPP	cerebral perfusion pressure – mozkový perfuzní tlak
CSWS	cerebral salt wasting syndrome – mozkový syndrom ztráty soli
CT	computerová (počítačová) tomografie
CVR	cerebrovascular resistance – mozkový cévní odpor
DI	diabetes insipidus
GCS	Glasgow Coma Scale
GOS	Glasgow Outcome Scale
HEB	hematoencefalická bariéra
ICH	intracerebrální hematom
ICP	intracranial pressure – intrakraniální tlak
KCP	kranio-cerebrální poranění
MA(B)P	mean arterial (blood) pressure – střední arteriální (krevní) tlak
MR	magnetická rezonance
PVI	pressure-volume index – tlakově-objemový index
SIADH	syndrome of inappropriate ADH – syndrom neadekvátní sekrece ADH
VP	venous pressure – žilní tlak