

Masarykova Univerzita
Lékařská fakulta
Neurochirurgická klinika

**Nové poznatky o některých faktorech významně ovlivňujících výsledek léčby u pacientů
po těžkém poranění mozku**

Habilitační práce dle § 72 odst. 3 písm. b) zákona o vysokých školách

MUDr. Andrej Mrlian, Ph.D.
BRNO 2025

Vědní obor: Chirurgie

Předmluva a poděkování

Tato habilitační práce byla vypracována v rámci mého dlouhodobého zájmu o problematiku těžkých poranění mozku a jejich následků. Mým cílem za celou dobu mého zájmu o neurotraumatologii bylo přispět k lepšímu pochopení faktorů, které ovlivňují výsledky léčby těchto pacientů, a navrhnout možnosti zlepšení terapeutických postupů.

Rád bych vyjádřil svou vděčnost mnoha lidem, kteří mě na této cestě podporovali. Především bych chtěl poděkovat přednostovi Neurochirurgické kliniky FN Brno, panu prof. MUDr. Martinovi Smrčkovi, Ph.D., MBA, za jeho neocenitelné vedení, odbornou pomoc a podporu během celého období. Jeho odborné rady a zkušenosti, a hlavně motivace byly pro mě nesmírně cenné. Na klinice pracuji od roku 2003 za tu dobu se problematika neurotraumatologie posunula mílovými kroky. Pan profesor vždycky dbal na aplikaci nejnovějších poznatků vedoucích ke zlepšené péči o naše pacienty a v konečném důsledku ke zlepšenému výsledku léčby.

Velké díky patří také mým rodičům a bratrovi za jejich nepřetržitou podporu a víru ve mě. Bez jejich lásky a povzbuzení by tato práce nebyla možná. Děkuji za to, že jste mi poskytli pevné zázemí a motivaci k dosažení mých cílů.

V neposlední řadě bych chtěl poděkovat všem kolegům a přátelům, kteří se mnou sdíleli své znalosti a zkušenosti a kteří mi pomáhali překonávat překážky na této cestě. Vaše podpora a přátelství byly pro mě neocenitelné.

Děkuji vám všem.

MUDr. Andrej Mrlian, Ph.D.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem při zpracování této práce čerpal výhradně z vlastních zdrojů a konzultací s odbornou literaturou, kterou jsem řádně uvedl v seznamu použitých zdrojů. Na komentovaných publikacích jsem se podílel zásadním způsobem a v souladu s etickými zásadami platnými pro přípravu vědecké práce a v neposlední řadě za významného vedení spoluautorů. Veškeré citace a odkazy na literární prameny jsou přesné a v souladu s příslušnými normami. Tato práce je výsledkem mého samostatného úsilí a dodržení všech stanovených pravidel a pokynů. Teoretický úvod habilitační práce odráží nejnovější pohledy na zkoumanou problematiku a konfrontuje je s vlastními zjištěními. Komentované práce potvrzují fakta uvedená v první části práce, a navíc rozšiřují a prohlubují pohled na patofyziologii mozkového poranění na základě vlastních zjištění.

Komentář k habilitační práci

Předkládaná habilitační práce reprezentuje více než dvě dekády trvající hluboký zájem autora o problematiku těžkých poranění mozku a jejích konsekvencí. Těžká poranění mozku představují závažný problém, a to nejenom neurochirurgie, protože postihují zejména osoby v produktivním věku a mají i závažné socioekonomické důsledky. I přes jisté aktuálně slibné možnosti a čím dál tím častější promptní aplikaci nejnovějších vědeckých poznatků, které by mohly vést k lepšímu výsledku léčby, zůstává tento v mnoha případech nepříznivý. Zdá se, že poranění mozku ovlivňují organismus ve větším rozsahu, než bychom mohli předpokládat.

Těžká poranění mozku mohou alterovat homeostázu a integritu řady orgánů a orgánových systémů a tím vést k mnohem rozsáhlejšímu poškození organismu. Ovlivnění se dominantně děje prostřednictvím hypothalamo – hypofýzo – nadledvinové osy, katecholaminů a kortisolu. Dalším faktorem jsou autokrinně a parakrinně se uvolňující cytokiny a interleukiny. Jedním z důsledků vysokých hladin katecholaminů a kortikoidů a cytokinové dysbalance může být ovlivnění imunitního systému. Kortisol uvolňující se ve vysokých koncentracích během akutní stresové odpovědi z nadledvin působí významně imunosupresivně. Oslabení obranyschopnosti organismu vede ke zvýšenému riziku vzniku extrakraniálních zánětlivých komplikací. Pneumonie, infekce močových cest a na to navazující sepse prokazatelně zhoršují průběh a výsledek léčby. Naše výzkumy prokázaly, že u pacientů po kraniocerebrálním poranění se tyto zánětlivé komplikace vyskytují ve statisticky významně zvýšené míře ve srovnání se skupinou netraumatizovaných pacientů vystavených dlouhodobé sedaci a umělé plicní ventilaci. Z pozorování zjištěných během předchozích let lze také říct, že kraniocerebrální poranění nezpůsobují prostou imunosupresi, nýbrž jakousi nerovnováhu vedoucí k dysfunkci imunitního systému. Primárně je více postižená celulární složka (T – lymfocyty), zatím co složka humorální je neadekvátně stimulovaná. Dochází k nadměrné syntéze protilátek zejména třídy IgE. Poškození imunity je navíc ovlivněno věkem pacientů a lokalizací a rozsahem poranění. Obranyschopnost pacientů po těžkém kraniocerebrálním poranění se postupně během hospitalizace mění. Tíže mozkového poranění, výskyt infekčních komplikací, věk pacientů a komorbidita jsou nezávislými prediktory závažnosti postižení imunitního systému.

Základním principem léčby mozkových poranění je ovlivnění nitrolební hypertenze. Ta vzniká akcelerací cytotoxického edému nebo nitrolebního krvácení. Nitrolební hypertenze snižuje průtok krve mozkem a omezuje dodávku kyslíku do nervové tkáně. Následně vzniklá ischemie prohlubuje cytotoxický edém a zvyšuje nitrolební tlak. Dochází k sekundárnímu poranění (poškození) mozku. Mozková tkáň obecně je na nedostatek kyslíku velmi citlivá. Nejvíce jsou ale v ohrožení terminální okrsy cévního řečiště s minimální možností kolaterálního oběhu. Než dojde k definitivní buněčné smrti v důsledku ischemie, dostávají se mozkové buňky do stádia s minimálními nároky na energii a kyslík a tato část tkáně se nazývá penumbra. Představuje důležitou, potenciálně zachránitelnou oblast.

Ischemie mozkové tkáně se rozvíjí během několika minut, což činí včasnou a adekvátní terapeutickou intervencí klíčovou determinantou dobrého klinického výsledku. U pacientů s těžkým traumatickým poškozením mozku ($GCS \leq 8$) je v důsledku poruchy vědomí kompromitována schopnost udržet průchodnost dýchacích cest a dostatečnou spontánní ventilaci, což indikuje nutnost invazivní mechanické ventilační podpory po provedení endotracheální intubace za současné sedace. Tento postup s sebou nicméně nese umělé snížení skóre Glasgow Coma Scale (GCS) na minimální hodnotu 3, čímž je znemožněno využití tohoto parametru k hodnocení progresu neurologického deficitu. Zhoršení úrovně vědomí představuje jeden z primárních klinických markerů elevace intrakraniálního tlaku (ICP). V případě farmakologicky navozeného bezvědomí je proto nezbytné využít alternativní metody monitorování intrakraniální homeostázy. U této skupiny pacientů je indikováno zavedení multimodálního monitoringu, který standardně zahrnuje kontinuální invazivní měření intrakraniálního tlaku (ICP), monitorování tkáňové oxygenace ($PbtO_2$) a mikrodialýzu mozkové tkáně jako vysoce informativní metodu pro detekci metabolických změn v mozkovém parenchymu.

Invazivní monitoring přináší okamžité informace o sledovaných veličinách a umožňuje včas a adekvátně zareagovat na patologické odlišnosti. Měření nitrolebního tlaku je metodou do jisté míry globální. Byť se z bezpečnostních důvodů čidlo vždy zavádí v oblasti Kochrova bodu, hodnoty nitrolebního tlaku jsou v nitrolebí stejné minimálně v rámci supratentoriálního prostoru (Mathur et al. 2025). Tkáňová oxymetrie je do jisté míry limitovaná samotným principem měření. Elektrochemický senzor (Clarkova elektroda) obsahuje miniaturní elektrodu, která detekuje kyslík difundující z tkáně přes semipermeabilní membránu. Kyslík reaguje na katodě a vzniká chemická reakce: $O_2 + 2H_2O + 4e^- \rightarrow 4OH^-$. Vznikající elektrický proud je přímo úměrný parciálnímu tlaku O_2 ($PbtO_2$). Senzor měří současně teplotu tkáně, protože difuze O_2 je teplotně závislá. Čidlo se nejčastěji zavádí do bílé hmoty frontálního laloku

(2–3 cm pod kůru, obvykle na straně léze). Měří lokální oxygenaci (průměr senzoru ~ 5 mm). Proto je důležité, aby se čidla implantovala, pokud možno do oblasti penumbry. Nedostatek kyslíku v této části mozku vede k nenávratné ztrátě potenciálně zachranných mozkových buněk (Maloney-Wilensky et al. 2009).

Poslední relevantní monitorovací metodou je mikrodialýza. Mikrodialýza představuje minimálně invazivní techniku kontinuálního monitorování metabolických procesů v mozkovém parenchymu. Její princip spočívá v implantaci tenké dialyzační membrány do zájmové oblasti mozku, přes kterou difundují nízkomolekulární látky z extracelulární tekutiny. Odebraný dialyzát je následně analyzován, což umožňuje kvantifikaci klíčových metabolitů spojených s energetickým metabolismem, neurodegenerací nebo ischemickým poškozením. Hlavními monitorovanými parametry jsou laktát/pyruvát (L/P) ratio – zvýšený poměr (>25) je markerem anaerobní glykolýzy a indikuje tkáňovou hypoxii, a to i v případech, kdy hodnoty ICP nebo PbtO₂ zůstávají v normě. Glukóza – pokles koncentrace (<0,2 mmol/l) signalizuje energetické selhání a koreluje s horším neurologickým výsledkem léčby. Glycerol – uvolňuje se při lýze buněčných membrán a jeho elevace odráží rozsah strukturálního poškození neuronů. Neurotransmitery (glutamát, aspartát) – zvýšené hladiny (>10 μmol/l) jsou spojeny s excitotoxicitou a sekundárním poškozením.

Význam mikrodialýzy spočívá v časně detekci sekundárního (ischemického) poškození mozkové tkáně. Mikrodialýza může odhalit metabolické změny až o 24–48 hodin dříve než zobrazovací metody (CT/MRI). Pomáhá optimalizovat terapeutické cíle (úprava cerebrální perfuzního tlaku (CPP) na základě trendů L/P ratio).

Mikrodialýza, obdobně jako tkáňová oxymetrie vykazuje určitá omezení. Data reflektují pouze metabolické změny v bezprostředním okolí katétru (≈1–2 mm³). Metoda vykazuje jistou technickou náročnost. Katetr si vyžaduje pravidelnou kalibraci a interferenci, respektive falešně pozitivní trendy mohou způsobit například drobné krevní výrony v okolí sondy.

Trendem poslední doby a předmětem dalšího výzkumu autora na poli neurotraumatologie je autoregulace mozkových tepen a stanovení PRx (Pressure Reactivity Index) (Aries et al. 2012). PRx je hodnota vyjadřující autoregulační schopnosti mozku u pacientů s těžkým poraněním mozku. Využívá se v neurointenzivní péči k optimalizaci cerebrální perfuze a předpovědi prognózy pacientů. PRx je klouzavý korelační koeficient (v rozsahu -1 až +1) mezi změnami ABP a ICP v časovém okně (obvykle 5–10 minut). Vypočítává se kontinuálně ze signálů ABP a ICP.

Comments on the habilitation thesis

The submitted habilitation thesis represents more than two decades of the author's deep interest in the issue of severe brain injuries and its consequences. Severe brain injuries represent a major problem in neurosurgery, as they affect mainly people of working age and have serious socio-economic consequences. Despite some promising possibilities and the latest scientific findings that could lead to better treatment outcomes, these remain unfavourable in many cases. Severe brain injuries can affect the homeostasis and integrity of the whole organism. This appears to occur via the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. Another factor is the autocrine and paracrine release of cytokines and interleukins. One of the consequences of high levels of catecholamines and corticoids and cytokine imbalance may be an effect on the immune system. Cortisol released in high concentrations during the acute stress response from the adrenal glands exerts significant immunosuppressive effects. Weakening of the body's defences leads to an increased risk of extracranial inflammatory complications. Pneumonia, urinary tract infection and subsequent sepsis worsen the course of treatment. In patients after craniocerebral trauma, these inflammatory complications occur at a statistically significant high rate. From observations made over the previous years, it can also be said that craniocerebral injuries do not cause simple immunosuppression but a kind of imbalance leading to immune dysfunction. Primarily, the cellular component (T-lymphocytes) is more affected, while the humoral component is inadequately stimulated. In particular, there is an excessive synthesis of IgE class antibodies. In addition, immune impairment is influenced by the age of the patients and the location and extent of the injury. The immunity of patients after severe craniocerebral injury changes gradually during hospitalization. It gradually improves in patients without infection. The severity of brain injury is an independent predictor of the severity of immune system involvement.

The basic principle of treatment of brain injury is to influence intracranial hypertension. This arises from the acceleration of cytotoxic oedema or intracranial haemorrhage. Intracerebral hypertension reduces blood flow through the brain and limits oxygen delivery to the nervous tissue. Subsequently, the resulting ischemia exacerbates cytotoxic edema and increases intracranial pressure. Secondary injury (damage) to the brain occurs. Brain tissue in general is very sensitive to oxygen deprivation. However, the terminal regions of the vasculature with minimal collateral circulation are most at risk. Before definitive cell death due to ischemia occurs, brain cells reach a stage with minimal energy and oxygen requirements; this part of the tissue is called the penumbra and represents a potentially salvageable area.

Ischaemia in brain tissue develops within minutes and therefore adequate and timely treatment is absolutely essential. Patients with severe brain injury (GCS < 8) are unable to adequately maintain airway patency and adequate spontaneous breathing activity. They are indicated for sedation and intubation, bringing the state of consciousness immediately to a level of three points on the Glasgow Coma Scale (GCS). However, a change in consciousness is one of the primary indicators of a rise in intracranial pressure. Therefore, intubated and sedated patients are indicated for so-called multimodal monitoring. Multimodal monitoring normally includes invasive monitoring of intracranial pressure, monitoring of tissue oxygen levels (oximetry) and microdialysis.

Invasive monitoring provides immediate information on the monitored variables and allows timely and adequate response to pathological differences. Measurement of intracranial pressure is a somewhat global method. Although for safety reasons the sensor is always introduced at the Kochr point, the intracranial pressure values are the same at least within the supratentorial space (Mathur et al. 2025). Tissue oximetry is to some extent limited by the measurement principle itself. The electrochemical sensor (Clark electrode) contains a miniature electrode that detects oxygen diffusing from the tissue through a semipermeable membrane. The oxygen reacts at the cathode and a chemical reaction occurs: $O_2 + 2H_2O + 4e^- \rightarrow 4OH^-$. The resulting electric current is directly proportional to the partial pressure of O_2 (P_{btO_2}). The sensor measures the temperature of the tissue at the same time, since the diffusion of O_2 is temperature dependent. The sensor is most introduced into the white matter of the frontal lobe (2-3 cm below the cortex, usually on the side of the lesion). It measures local oxygenation (sensor diameter ~ 5 mm). Therefore, it is important to implant the sensor, preferably in the penumbral area. Lack of oxygen in this part of the brain leads to irreversible loss of potentially salvageable brain cells (Maloney-Wilensky et al. 2009).

The last relevant monitoring method is microdialysis. Its principle is to monitor anaerobic glycolysis parameters and excitatory amines released from decayed cells. The substance released from the phospholipid membrane during cell plasmaptosis is diacylglycerol. All biochemical parameters are obtained from the ultrafiltrate, the acquisition of which takes several minutes. A certain limitation of this monitoring method may be the time during which the plasma ultrafiltrate is obtained.

A recent trend, that has prompted further research by the author in the domain of neurotraumatology is the autoregulation of cerebral arteries and the determination of PRx (Pressure Reactivity Index) (Aries et al. 2012). PRx is a value that expresses the autoregulatory capacity of the brain in patients with severe brain injury. The utilisation of this technique within

the domain of neurointensive care is chiefly concerned with optimising cerebral perfusion and facilitating prognostication of patients. The rolling correlation coefficient (PRx) is a statistical metric that quantifies the linear relationship between fluctuations in arterial blood pressure (ABP) and intracranial pressure (ICP). The PRx ranges from -1 to +1, with values closer to +1 indicating a stronger positive correlation and values closer to -1 indicating a stronger negative correlation. This analysis is typically performed over a time window of 5-10 minutes to provide a dynamic view of the relationship between ABP and ICP. The calculation is performed on a continuous basis, with the relevant signals being the ABP and ICP.

1. Úvod

I přes nezpochybnitelný pokrok v medicíně koncem dvacátého a začátkem jednadvacátého století, zůstávají pacienti s těžkým mozkovým traumatem skupinou pacientů s nepříznivou prognózou. Rozsah úrazového poškození mozkové tkáně významně ovlivňuje konečný výsledek léčby. Patofyziologické procesy, které probíhají v mozkové tkáni v hodinách a dnech po úrazu a jsou důsledkem nedostatku kyslíku v mozkové tkáni tvoří další, neméně důležité determinanty špatného výsledku. Poškození mozku v důsledku ischemie lze ale do jisté míry terapeuticky ovlivnit. Ovlivnění rozsahu a rozvoje zde zmiňovaného sekundárního postižení je jedním ze zásadních výzev současné medicíny. Možnosti, jak ovlivnit rozsah sekundárního poškození mozku lze rozdělit do dvou skupin. Chirurgická léčba představuje zcela zásadní část ovlivnění hodnoty nitrolebního tlaku a tím i ischemického poškození mozkové tkáně. Podrobnější znalost patofyziologie pochodů plynoucích z nedostatku kyslíku vedla k objevu mnoha látek a procesů, které lze terapeuticky ovlivnit. Pochopení procesů a změn probíhajících po traumatickém inzultu může nabídnout alternativní novou relevantní terapeutickou možnost. Poruchy imunitního systému představují významný aspekt terapeutického ovlivnění po kraniocerebrálním poranění. Podle zjištění prezentovaných v habilitační práci vedou k významně horšímu výsledku léčby mozkových traumat a tím pádem si zasluhují velkou pozornost kliniků i výzkumníků.

Traumatický inzult představuje pro tělo významný stresový faktor. Jako první popsal teorii stresu Hans Selye v první polovině 20. století. V rámci poplachové reakce dochází k nárůstu hladiny kortikoidů a tím k utlumení některých fyziologických pochodů v těle. Z pohledu časných zánětlivých posttraumatických konsekvencí je nejdůležitější změna, respektive oslabení obranyschopnosti organismu, která by mohla vést k nárůstu extrakraniálních komplikací. Tyto změny se dějí řádově ve dnech po traumatu.

Celkově incidence TBI v rozvinutých zemích stagnuje nebo mírně klesá zejména díky prevenci dopravních nehod (bezpečnější vozidla, autonomní brzdění, kampaně proti řízení pod vlivem alkoholu, používání bezpečnostních pásů). Důležitý je důraz na zlepšení pracovní bezpečnosti (používání ochranných pomůcek ve stavebnictví a průmyslu). V rozvojových zemích ovšem incidence TBI stále roste, hlavně kvůli rychlé motorizaci bez dostatečné dopravní infrastruktury a chybějícím preventivním programům.

V ČR data ÚZIS ukazují mírný pokles hospitalizací pro TBI (např. mezi lety 2015–2022 pokles o 10–15 %), ale s výjimkou starší populace (65+), kde naopak incidence roste (vyšší riziko pádů).

Podíl těžkých TBI ($GCS \leq 8$) se v mnoha zemích snižuje, zejména díky lepší přednemocniční péči (rychlejší transport, rozšíření RSI – rapid sequence intubation). Důležitá jsou také preventivní opatření (např. povinné helmy pro cyklisty a motorkáře). Avšak u vybraných skupin přetrvává vysoká závažnost. Jedná se zejména o starší pacienti (polytraumata po pádech s vyšším rizikem masivního krvácení, polymorbidita, užívání léků ovlivňujících srážlivost krve).

Těžká poranění mozku mají vyšší mortalitu, navíc se často vyskytují jako součást polytraumat. Léčba těžkých poranění mozku je nákladná, zejména kvůli nutnosti akutní intenzivní péče a dále kvůli potřebě vysoce specializovaných zařízení a dlouhodobé rehabilitaci. Vysoké náklady na léčbu těžkých poranění mozku kladou značnou zátěž na zdravotní systém, rodiny pacientů, i veřejné rozpočty (Smrčka 2001). poslední dobou se ovšem setkáváme s dalším fenoménem. I středně těžká poranění jsou doprovázeny nárůstem dlouhodobých následků jako je posttraumatická epilepsie, respektive kognitivní deficit), což může souviset s lepším výsledkem léčby, ale i citlivější diagnostikou (biomarkery, fMRI). Dlouhodobé studie (např. TRACK-TBI) ukazují, že i „mírná“ TBI mohou mít trvalé následky.

Do budoucna budeme jistě svědky přehodnocení klasifikačních schémat. Do popředí zájmu se jistě dostanou biomarkery (např. GFAP, UCH-L1), které mohou v budoucnu změnit klasifikaci závažnosti TBI.

Podle údajů získaných z Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS) jsou poranění mozku dlouhodobě druhé nejčastěji se vyskytující postižení CNS (incidence 150 případů/100 tisíc obyvatel/rok). Na první příčce figurují cerebrovaskulární onemocnění. Těžká kraniocerebrální poranění (KCP) představují třetí nejčastější příčinu smrti bez ohledu na věk (mortalita 14–30/100 000 obyvatel /rok) a u dětských pacientů jsou dokonce na prvním místě. Incidence mozkových traumat má charakteristickou křivku se dvěma maximy. První maximum je ve věkové skupině 20–40 let (lidé v produktivním věku). Druhý nárůst incidence je zaznamenán ve věkové skupině 65 až 75 let. Důvody zahrnují zhoršení některých smyslů ve stáří, prodloužení reakčního času a sníženou schopnost adekvátně vyhodnotit různé situace. Vzhledem k četným komorbiditám, typickým pro tuto věkovou skupinu se zde setkáváme s nejkomplikovanějšími a na komplexní léčbu nejnáročnějšími stavy doprovázeny vysokou mortalitou. Na druhou stranu, významným ukazatelem pokroku v diagnostických, i terapeutických postupech je zvýšení maximální věkové hranice jako významného rizikového faktoru mortality pacientů po těžkém kraniocerebrálním poranění na 65 let z původních 60 let (Thomas 2000).

Mezi pacienty s těžkým kraniocerebrálním poraněním (KCP) výrazně převažují muži, a to v poměru 2,0–3,1: 1. U 50–60 % těchto pacientů je kraniocerebrální poranění kombinováno s traumatem jiných orgánů nebo orgánových systémů, což významně zvyšuje závažnost jejich stavu a mortalitu (Sarrafzadeh et al., 2001).

V časně fázi po poranění je nejčastější příčinou úmrtí rozsáhlé primární poškození mozku, zejména jeho lokalizace a rozsah. Mezi další významné faktory patří hemoragický (traumatický) šok a přidružená poranění dalších orgánů (Sherman et al., 1991). V pozdější fázi se na zvýšené mortalitě podílejí především sekundární poškození mozku a selhání přirozených obranných mechanismů, což vede k poruchám imunity, hemokoagulace a homeostázy (Keel, 2005).

1.1. Rozdělení poranění mozku

Poranění mozku můžeme rozdělit podle několika kritérií. Podle stavu kožního krytu je dělíme na otevřená, zavřená a penetrující. Principem prvotního ošetření by mělo být převedení otevřeného poranění na zavřené. Důvody jsou prevence infekčních komplikací a zamezení větší krevní ztrátě vznikající poraněním poměrně dobře prokrveného skalpu. O život ohrožující krevní ztrátě při poranění skalpu můžeme mluvit zejména při poraněních v dětské populaci.

Podle dalšího kritéria poranění dělíme na lehká, střední a těžká. Kritériem rozdělení je stav vědomí kvantifikovaný pomocí Glasgow Coma Scale (GCS). GCS patří mezi jednoznačně nejpoužívanější škály hodnotící vědomí kvantitativně a poprvé ji popsali autoři Teasdale a Jennett v roce 1974. Od té doby se používá v nezměněné podobě. Škála hodnotí otevírání očí, nejlepší slovní a motorickou odpověď. Maximem je 15 bodů a minimem 3. Pacienti s GCS 13–15 se řadí mezi lehká poranění, hodnota 8–13 zařadí pacienty mezi střední poranění a skupinu těžkých poranění zahrnují pacienti s $GCS \leq 8$.

Posledním, z pohledu cílů rehabilitační práce nejdůležitějším kritériem dělení kraniocerebrálních poranění, je dělení na poranění primární a sekundární. V tomto dělení se zohledňuje i faktor času. K primárnímu poranění (poškození) mozku dochází během úrazu zejména vlivem akceleračně – deceleračních mechanismů, setrvačných lineárních a rotačních sil. Vznik tohoto typu poranění nelze terapeuticky ovlivnit. Nejdůležitějším faktorem eliminace vlivu primárních poranění je prevence. Mezi primární poranění mozku patří komoce, difusní axonální poranění a kontuze (fokální poškození) kombinovaná s různě velkou hemoragickou složkou (intracerebrální hematom).

Sekundární poranění (poškození) mozku vzniká v pozdější fázi jako důsledek poklesu perfuze v postižené oblasti. Perfuze klesá následkem nárůstu nitrolebního tlaku a způsobuje

nedostatek prokrvení dané oblasti a nedostatek kyslíku. Nedostatek kyslíku způsobuje ischemické poškození té části mozkové tkáně, která nebyla během úrazu primárně postižena. K ischemii parenchymu mohou vést procesy intrakraniální, i systémové změny (hypotenze, hypoxie, vznik volných radikálů). Intrakraniální příčiny sekundárního poranění zahrnují všechny procesy vedoucí k nitrolební hypertenzi. Vztahy v nitrolebí dokonale vystihuje Kellieho – Monroova doktrína. Popisuje tři nestlačitelné kompartmenty (mozek, krev a likvor), které se vzájemně ovlivňují a jejich nerovnováha vede k nitrolební hypertenzi. Nerovnováha vzniká objevením se extracerebrálního krvácení (subdurální hematom, epidurální hematom, intracerebrální hematom, subarachnoideální krvácení), mozkového edému/kontuze a poruchu likvorové pasáže (hydrocefalus).

2. Patofyziologie mozkového edému

Zdá se, že k poškození tkáně dochází i po obnovení rovnováhy a perfuze v postižené oblasti. Elementy imunitního systému, podílející se na odklizení nekrotických částí tkáně, jsou schopny proměňovat kyslík z krve na vysoce reaktivní kyslíkové radikály, které dále řetězově štěpí fosfolipidy buněčných membrán a způsobují další nekrózu buněk. Tento fenomén se nazývá reperfuze fenomén neboli kyslíkový paradox. Časná reperfuze může navíc zapříčinit poškození hematoencefalické bariéry, a tak vést ke vzniku edému. (Maier 2006). Z patofyziologického hlediska rozeznáváme tři nejdůležitější typy mozkového edému – cytotoxický, vazogenní a tzv. brain swelling.

Cytotoxický edém vzniká v důsledku rozpadu buněk. Nedostatek kyslíku způsobuje poruchu funkce $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasy}$ a poruše membránového potenciálu. Sodíkový kation se hromadí v buňce a zvýšená intracelulární osmolalita způsobuje pasivní přechod vody do buňky. Zvětšování objemu buňky vede nakonec k plazmolýze. Influx sodíku a vody do buňky způsobí relativní nedostatek těchto elementů v intersticiu, což zapříčiňuje další přechod vody a iontů z cévního řečiště, mozková tkáň zvětšuje svůj objem a začarovaný kruh prohlubování mozkové ischemie se uzavírá. Porucha $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasy}$ není jedinou příčinou vzniku cytotoxického edému. Taky iontová dysbalance a hyponatremie může způsobit přesuny vody mezi extra a intracelulárním prostředím.

Zvýšená koncentrace sodíkových iontů uvnitř buňky a narušený iontový gradient přes buněčnou membránu aktivují alternativní kompenzační mechanismy, jako je $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ výměna. Tato výměna je méně efektivní než $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ pumpa, navíc vede k akumulaci vápníku v buňce. Zvýšená intracelulární koncentrace vápníku aktivuje fosfolipázu C a následně uvolňuje inositoltrifosfát (IP₃), což vyústí v masivní uvolnění vápníku z intracelulárních zásobárén.

Tento nadbytek vápníku pak spouští kaskádu biochemických reakcí, včetně aktivace enzymů jako je tyrosinhydroxyláza, a vede k programované buněčné smrti – apoptóze (Chesnut 2018)

Vazogenní edém vzniká na podkladě narušené hematoencefalické bariéry. Na zvýšené propustnosti cévní stěny se také podílí vazomotorní mediátory jako jsou histamin, bradykinin a metabolity kyseliny arachidónové. Zvýšením permeability cévní stěny dochází k extravazaci plazmatických proteinů a narušení onkotického gradientu. Následně tekutina proniká do intersticiálního prostoru. V poslední době je věnována velká pozornost významu volných radikálů vznikajících v buňkách během inzultu, ale i v rámci obranné reakce, zejména při aktivaci myeloperoxidázy neutrofilů v rámci syndromu respiračního vzplanutí. Volné radikály, zejména kyslíkový a hydroxylový radikál jsou sloučeniny s jedním neobsazeným elektronem tudíž se vyznačují vysokou reaktivitou. Napadají fosfolipidy membrán a společně s aktivovanými enzymy (kolagenázy) poškozují buňky a laminy cévní stěny a zhoršují edém mozku.

Poslední formou otoku mozku je tzv. brain swelling. Z patofyziologického hlediska jde o poškození vazoregulačních center v hypothalamu a v mozkovém kmeni. Vazoregulační centra se podílí na tzv. fenoménu autoregulace. Principem autoregulace je reakce cévního řečiště na změny systémového krevního tlaku. Při poklesu tlaku dochází k vazodilataci a naopak, při jeho nárůstu k vazokonstrikci. Mimo systémový krevní tlak je významným regulátorem průsvitu mozkových tepen parciální tlak CO_2 , přičemž vysoký pCO_2 vede k vazodilataci a nízký k vazokonstrikci. Vlivem vazoparalýzy (porušené autoregulace) dochází k neregulovanému, zvýšenému průtoku krve mozkem, stoupá nitrolební tlak a klesá venózní odtok, což dále vede ke zvyšování tlaku v nitrolebí a k poklesu perfuze mozku.

3. Extrakraniální (systémové) příčiny sekundárního poranění mozku

Hypotenze a hypoxie jsou nejdůležitějšími systémovými změnami vedoucími k sekundárnímu poškození mozku. Chesnut již v roce 1994 prokázal dvojnásobně vyšší mortalitu pacientů po těžkém KCP při poklesu systolického tlaku pod 90 mm Hg. Nejcitlivější na ischemické poškození jsou terminální okrsky cévního zásobení a oblast tzv. penumbry. Jedná se o části tkáně, ve kterých díky nedostatku kyslíku došlo k rapidnímu snížení metabolismu. V buňkách jsou zachované pouze základní funkce udržující jejich integritu. V případě přetrvávajícího nedostatku kyslíku dochází k buněčné smrti, pokud se dodávka kyslíku obnoví, postižené buňky obnoví své funkce v plném rozsahu.

Z dalších systémových projevů, majících vliv na průtok krve mozkem, je důležité vzpomenout hyperkapnii a hypokapnii. Hyperkapnie za normálních okolností vede k dilataci

mozkových kapilár, průtok krve a látková výměna narůstají. Permeabilita cév zůstává nezměněna. V poškozené tkáni se vlivem selhání autoregulačních procesů zvyšuje permeabilita cévní stěny a dochází k extravazaci tekutiny. Mozkový edém progreduje, a to dále snižuje perfuzi mozku.

Naopak příliš nízká hodnota PaCO_2 (hypokapnie) může způsobit nechtěnou vazokonstrikci a pokles mozkové perfuze, zejména v nepostížených částech mozku. Snižovaný průtok krve (cerebral blood flow – CBF) způsobí ischemické poškození i těchto, původně nepostížených oblastí.

Hodnota parciálního tlaku kyslíku ve fyziologickém pásmu neovlivňuje CBF, ale hypoxemie, případně v kombinaci s poklesem pH při nadprodukci laktátu v důsledku anaerobního metabolismu a hromadění se CO_2 v krvi, je silným, stimulem vedoucím k vazodilataci a tím ke zvýšení CBF. Na druhé straně nepoměr mezi vysokou dodávkou kyslíku a jeho nižší potřebou vede k situacím, kdy v oblastech s hyperémií a vysokým PaO_2 vzniká fenomén tzv. luxusní perfuze s rizikem vzniku volných kyslíkových radikálů. Zvýšený průtok krve mozkiem a její objem v nitrolebí může taky vést k vzestupu ICP.

Změny hladin glukózy mohou vést rovněž k sekundárnímu poškození mozku. Hyperglykémie je v subakutní fázi součástí stresové odpovědi organismu (kortizol způsobuje glukoneogenezi). Molekula glukózy má malou molekulovou hmotnost, a proto volně difunduje přes semipermeabilní membránu (cévní stěnu) do interstícia. Změna osmotického gradientu vede k extravazaci vody a k prohlubování extracelulárního/intersticiálního edému.

Dalším závažným systémovým inzultem je hypertermie. Zvýšení tělesné teploty nad 38 stupňů Celsia zvyšuje průtok krve mozkiem a pravděpodobně taky zvyšuje možnost vzniku a generalizace zánětlivých komplikací. Hypertermie taky může vést dysregulaci sekrece excitatorních aminů a chemokinů a k poruchám na subcelulární úrovni.

Poslední výzkumy naznačují důležitost dalších laboratorních parametrů při hodnocení výsledku léčby. Analýzou dat získaných ve studii IMPACT se zjistila významná korelace horšího výsledku léčby s příliš nízkou, ale i příliš vysokou hladinou sodíku, nízkou koncentrací hemoglobinu, nízkým pH a vysokou koncentrací protrombinu. Z uvedených skutečností vyplývá důležitost udržování celkové homeostázy a integrity organismu v časně posttraumatické fázi.

4. Biochemické změny v centrálním nervovém systému po těžkém poranění mozku

Pro normální funkci mozkových buněk je nevyhnutelný kontinuální přísun energie ve formě glukózy a kyslíku. Mozkové buňky jsou závislé na nepřetržité dodávce glukózy a nejsou schopny využít jiný zdroj energie. Glukóza se procesem oxidativní fosforylace proměňuje na adenosintrifosfát (ATP). ATP jako okamžitý zdroj energie, se nemůže ukládat do zásoby, v krátké době musí být spotřebován. Molekuly ATP vznikají dominantně v procesu zvaném Krebsův cyklus (oxidativní fosforylace), kdy z jedné molekuly glukózy vznikne až 38 molekul ATP. V průběhu Krebsova cyklu je na začátku nutná přítomnost kyslíku, jinak proces končí anaerobní glykolýzou a vznikem pouze 2 molekul ATP. Pyruvát se nemůže proměnit na acetylkoenzym A, ale mění se na laktát. Tato cesta je schopna saturovat energetickou potřebu buněk pouze jednu až dvě minuty. Hromadění laktátu v mozkových buňkách vede k poklesu pH a k aktivaci proteolytických a autodestrukčních enzymů. Tyto pochody vedou k cytolýze (plazmoptýze) a ke smrti buňky. Na subcelulární úrovni dochází k četným změnám v cytoplazmě, které vedou k poškození mitochondrií (tzv. *swelling* mitochondrií) a k poruše energetického metabolismu buňky. Příčinou poškození mitochondrií je kaskáda změn, kdy na začátku stojí stresový impuls (trauma), aktivace excitatorních aminů, selhání $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPázy}$. Porucha tvorby a vedení akčního potenciálu a vysoká hladina intracelulárního natria vede ke zvýšení hladiny intracelulárního Ca^{2+} . Už mírný nárůst intracelulárního Ca^{2+} aktivuje sekvestraci intracelulárního zásob Ca^{2+} z endoplazmatického retikula, a právě z mitochondrií. Zvýšená hladina kalcia vede k poruše polarizace membrány mitochondrií a ke zvýšené propustnosti jejích membrán. Přes póry v membráně uniká do cytosolu cytochrom C. Cytochrom C se stává kritickým katalyzátorem aktivace cystein – aspartát proteáz (kaspáz). Kaspázy jsou významným aktivátorem apoptózy.

Pro přežití buňky je tedy nezbytné udržovat nízkou plazmatickou hladinu kalcia, jelikož vápník působí jako druhý posel v mnoha důležitých biochemických procesech. Podílí se na aktivaci mnoha enzymů jako je například fosfolipáza (poškození membránových fosfolipidů), Ca/kalmodulin-dependentní proteinkináza, endonukleáza (fragmentace DNA), dále fosfatázy a v neposlední řadě kalpainy (Ca-aktivované proteázy). Přehled posledních studií v neurotraumatologii zabývajících se biochemickými pochody a jejich ovlivněním a výsledky nabízí přehledná tabulka 1.

Název studie / Intervence	Trvání studie	Počet pacientů	Hlavní výsledky	Úroveň důkazu (EBM)
NABIS-H II (Nicotinamide in TBI)	2007–2011	119 pacientů	Nikotinamid (vitamin B3) neprokázal zlepšení výsledků u těžkého TBI.	Úroveň 2
Erythropoietin (EPO) v TBI (část CRASH-3)	2012–2019	1 000+ pacientů	EPO nesnížil mortalitu, ale možný benefit u středně těžkého TBI.	Úroveň 2
Progesteron v TBI (ProTECT III, SYNAPSE)	2010–2015	1 000+ pacientů	Progesteron nezlepšil neurologické výsledky (neúspěch fáze III).	Úroveň 1
Citicoline (COBRIT)	2007–2012	1 213 pacientů	Citicolin neprokázal významné zlepšení kognitivních funkcí.	Úroveň 1
Inhibitory kalpainu (SNX-111, Calpain Inhibitors)	Preklinické fáze I-II	N/A (zatím malé studie)	Slibné v preklinických modelech (neuroprotektce axonů), ale chybí data z RCT .	Úroveň 4
GFAP a UCH-L1 jako biomarkery (TRACK-TBI, ALERT-TBI)	2010–současnost	1 500+ pacientů	GFAP a UCH-L1 jsou vysoce senzitivní pro detekci TBI (FDA schváleno).	Úroveň 2
S100B protein (Eurotherm3235)	2008–2017	387 pacientů	S100B koreluje s poškozením mozku, ale nízká specifita.	Úroveň 3
N-acetylcystein (NAC) v TBI	2015–2020	81 pacientů (fáze II)	NAC mírně zlepšil oxidativní stres, ale bez jasného klinického benefit.	Úroveň 2
Anti-excitotoxické látky (NMDA antagonisté – např. Magnesium)	2000–2010	500+ pacientů	Hořčík neúčinný v RCT (Randomised controlled trial) (IMAGES, CRASH-1).	Úroveň 1
Neurosteroidy (Allopregnanolon)	Preklinické studie	N/A	Slibné pro redukcí edému a apoptózy, žádná velká klinická studie .	Úroveň 4

Tabulka 1 - recentní studie zabývající se biochemickými pochody na subcelulární úrovni u těžkých KCP

V tkáních centrálního nervového systému (CNS) je přítomna řada napětově řízených iontových kanálů a transportérů, včetně antagonistických systémů (např. $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPáza}$) a agonistických mechanismů (např. $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ výměník), které jsou klíčové pro generování a šíření akčních potenciálů a udržování klidového membránového potenciálu excitačních buněk CNS (Hille, 2001; Purves et al., 2018).

Elektrochemická homeostáza je nezbytná pro fyziologické fungování neuronů. Její narušení vede k iontové dysbalanci, která může vyvolat nadměrné uvolnění excitatorních neurotransmiterů, zejména glutamátu, a následnou excitotoxicitu (Lau & Tymianski, 2010). Tato dysfunkce přímo ovlivňuje schopnost neuronů generovat a vést akční potenciály, čímž narušuje základní komunikační procesy v CNS (Kandel et al., 2021).

Dlouhodobé změny na synaptické úrovni, jako je zvýšená exprese receptorů pro neurotransmitery nebo alterace intracelulárních signalizačních kaskád (např. prostřednictvím cAMP/PKA nebo Ca^{2+} /kalmodulin-dependentní kinázy), mohou vést k dysregulaci syntézy neurotransmiterů (Greengard, 2001). Tyto molekulární adaptace mohou přispívat k rozvoji behaviorálních poruch, které často perzistují i dlouho po počátečním poškození CNS (McAllister, 2011).

Oblast	Mechanismus	Klíčové prvky
Iontové kanály	$\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPáza}$	3 Na^+ ven, 2 K^+ dovnitř
Iontové kanály	Napětově řízené Ca^{2+} kanály	Regulace vstupu Ca^{2+}
Synapse	Glutamát $\rightarrow$ NMDA/AMPA receptory	Ca^{2+} influx
Synapse	Dysbalance	Excitotoxicita
Intracelulární kaskády	$\text{Ca}^{2+} \rightarrow$ kalmodulin	Aktivace CaMKII

Tabulka 2 - Struktura buněčných procesů zahrnující pohyb iontů, synaptickou aktivitu a intracelulární přenos signálů

5. Přehled základních molekulárních a buněčných mechanismů fungování imunitního systému

Základní funkcí imunitního systému je ochrana organismu před škodlivými exogenními a endogenními vlivy. Mezi exogenní faktory patří například bakterie, viry, protozoa a další patogeny, zatímco endogenní škodlivé složky zahrnují například nádorové buňky a funkčně nebo strukturálně poškozené buňky.

Primárním předpokladem je, aby imunitní systém patřičné struktury patogenů nebo poškozených buněk rozpoznal. To se děje zejména pomocí povrchových receptorů na různých typech leukocytů. Velkou skupinou proteinů schopných poznávání patogenů jsou protilátky. Po rozeznání pak musí následovat likvidace nebo odstranění patogenních mikroorganismů a jejich produktů. Imunitní systém zároveň nesmí poškozovat organismus jako takový.

Imunitní systém můžeme rozdělit na dvě části, neadaptivní (evolučně starší) a adaptivní (antigenně specifickou) část.

5.1. Neadaptivní imunitní systém

Neadaptivní složka imunitního systému zahrnuje různé typy fagocytů a komplement. Do této kategorie patří také řada dalších rozpoznávacích a efektorových proteinů. Rozpoznávací proteiny se váží na specifická místa na povrchu patogenu, což iniciuje aktivaci komplementové kaskády, tvorbu perforinů a opsonizaci patogenu. Leukocyty následně migrují pomocí chemotaxe do místa infekce, kde identifikují označené patogeny a provádějí fagocytózu. Fagocyty však mohou mikroorganismy rozpoznat i bez předchozího označení.

Zvláštním typem buněk neadaptivního imunitního systému jsou NK buňky (natural killers). Tyto buňky se v mnohém podobají T lymfocytům, ale specializují se na rozpoznávání a likvidaci buněk, které mají abnormálně nízké množství HLA (human leukocyte antigen) proteinů I. třídy (HLA I; lidské HLA – A, - B, - C). Takovými buňkami jsou především mnohé nádorové a některé viry infikované buňky. NK buňky mají dva typy receptorů – aktivační a inhibiční. Inhibiční receptory váží právě HLA I – pokud je jich na určité buňce málo a inhibiční signál je příliš slabý, aktivační receptory vyvolávají destrukční reakci.

5.2. Adaptivní (antigenně specifický) imunitní systém

Tato část imunitního systému je založena na spolupráci B a T – lymfocytů a funguje na zcela odlišném principu než neadaptivní část. V rámci tohoto systému rozpoznáváme obrovský počet klonů B a T lymfocytů z nichž je každý vybaven unikátní sadou receptorů. Antigenní receptory se zaměřují zejména na rozpoznávání specifických – detailních charakteristik

jednotlivých antigenů, zatímco neadaptivní složka imunity rozpoznává spíš hlavní, charakteristické rysy. Většina klonů lymfocytů se nikdy nedostane do kontaktu se svým antigenem, zůstává v záloze.

Rozpustnou formou antigenně specifických receptorů B lymfocytů jsou protilátky. Když se do organismu dostane nějaký cizorodý antigen, poměrně rychle se setká s B – lymfocytem, který má na povrchu právě takový receptor, který jej s dostatečnou afinitou naváže. B – lymfocyt se pak diferencuje na plazmatickou buňku, která secernuje protilátku stejné struktury, jakou měl receptor na původním B – lymfocytu. Některé B – lymfocyty se promění na paměťové buňky, sekrece protilátek při opětovném setkání s antigenem je mohutnější a rychlejší.

U T lymfocytů je tomu velmi podobně, až na to, že většina těchto antigenně specifických buněk nerozeznává antigen samotný, ale jeho fragmenty navázané na HLA proteiny na povrchu jiných buněk. Smyslem tohoto komplexního mechanismu je, aby imunitní systém získal přístup i k antigenům pocházejícím z intracelulárních parazitů a aby mohl odhalit takovéto infikované buňky.

Antigenně specifický (adaptivní) imunitní systém je značně komplikovaný a zásadní roli v něm hrají různé mezibuněčné interakce. Existuje několik spojovacích článků mezi neadaptivní a antigenně specifickou částí imunitního systému. Pouze některé typy antigenů (např. bakteriální polysacharidy) jsou schopny vyvolat tvorbu protilátek jednoduchou přímou stimulací vhodných klonů B lymfocytů. Ve velké většině případů je celý děj mnohem složitější. Antigeny jsou prvně pohlceny tkáňovými dendritickými buňkami. Ty pak migrují do nejbližší lymfatické uzliny, kde fungují jako buňky prezentující antigen (APC – antigen presenting cells). Takové zralé dendritické buňky mají na svém povrchu velké množství MHC (major histocompatibility complex) proteinů, které prezentují fragmenty mikrobiálních antigenů. Na povrchu zralých dendritických buněk se objevuje také několik kostimulačních molekul a tyto buňky produkují řadu membránových a rozpustných cytokinů. Fragmenty antigenu navázané na MHC komplex rozeznávají T – lymfocyty, které se dále mění na zralé efektorové buňky. Pokud dendritické buňky nemají dostatek kostimulačních molekul, mohou způsobit apoptózu T – lymfocytu. Vzniká anergie.

Efaktorových T buněk je několik typů; z nich nejdůležitější jsou tzv. cytotoxické T lymfocyty (T_c), pomocné T lymfocyty typu 1 a 2 (T_H1 , T_H2) a regulační buňky (T_R).

T_c jsou schopny vyhledávat a zabíjet infikované buňky jakožto možný zdroj šíření infekce. Infikovanou buňku neléčí.

T_{H1} vyhledávají hlavně makrofágy, které fagocytovaly antigeny nebo jsou infikovány vnitrobuněčnými parazity (mykobakterie, listerie), a pomáhají jim přeměnit se v aktivované makrofágy, které se posléze s takovými parazity umějí mnohem lépe vypořádat. T_{H1} buňky stimulují makrofágy hlavně pomocí interferonu γ (IFN- γ). Aktivované makrofágy i T_{H1} buňky navíc produkují celou řadu cytokinů a jiných látek, které vyvolávají zánětlivou reakci.

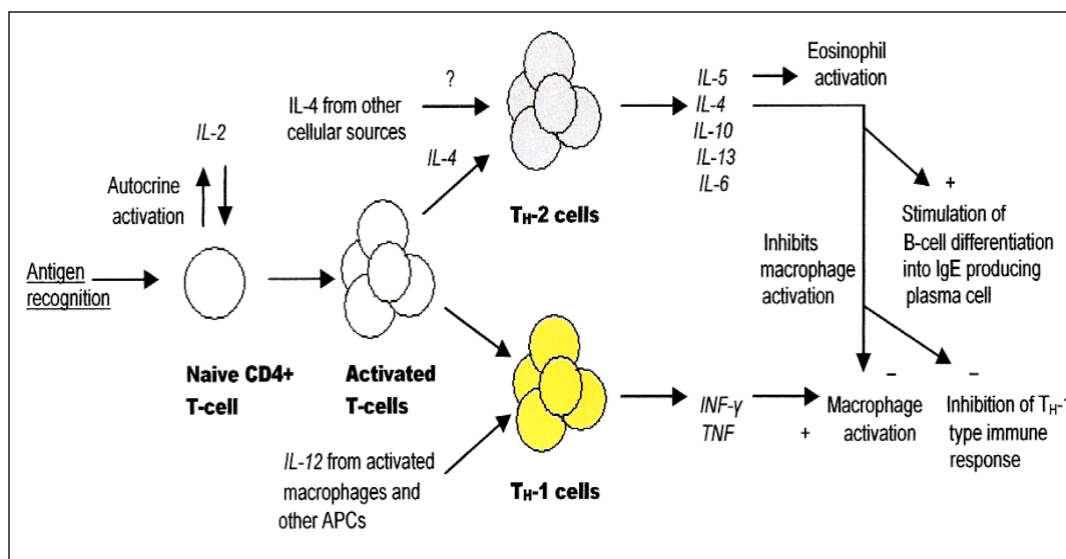
T_{H2} buňky vyhledávají B lymfocyty, které předtím rozeznaly, pohltily a rozštěpily příslušné mikrobiální antigeny a pomáhají jim v diferenciaci na plazmatické buňky produkující velká množství protilátek. Pomocné buňky T_{H2} tak činí pomocí secernovaných interleukinů (IL-4, IL-5, IL-10) a membránových cytokinů (CD40L).

T_R tlumí aktivity ostatních, zejména potenciálně autoreaktivních T lymfocytů.

Základním principem fungování imunitního systému je, že typ antigenně specifické odpovědi závisí na typu parazita. Kooperace B a T_H (hlavně T_{H2}) lymfocytů, je účinná pro potlačení extracelulárních parazitů. Zánětlivé odpovědi založené na spolupráci T_{H1} a makrofágů a na působení T_C se uplatňují hlavně při boji proti vnitrobuněčným parazitům. Ve většině reálných infekcí se však uplatňují do určité míry jak protilátkové, tak buněčné reakce.

Zásadně důležité pro regulaci imunitních odpovědí je to, že T_{H1} a T_{H2} buňky se vzájemně inhibují. Je-li tedy zahájen jeden typ antigenně specifické odpovědi (T_{H1} nebo T_{H2}) automaticky se potlačuje konkurenční typ. To je způsobeno tím, že hlavní cytokinový produkt T_{H1} buněk (IFN γ) inhibuje diferenciaci T_{H2} buněk, zatímco hlavní produkt T_{H2} buněk (IL-4) inhibuje vývoj T_{H1}. Antagonismus T_{H1} vs. T_{H2}, resp. IFN γ vs. IL-4 je považován za základní imunoregulační mechanismus. Rozhodujícím faktorem diferenciaci prekursorových T_H lymfocytů je cytokinové prostředí. Přítomnost IL – 12 (produkt APC) podporuje vznik T_{H1}, zatímco převaha IL – 4 (produkt žírných buněk) vede ke vzniku T_{H2}.

Dendritické buňky se jeví jako zásadně důležitý spojovací článek v rámci specifického imunitního systému. Iniclace maturace dendritických buněk je závislá od potence tzv. signálů nebezpečí. Tyto můžeme rozdělit na exogenní a endogenní. Důležitými endogenními signály jsou stresové proteiny uvolněné z buněk během nekrózy.



Obrázek – aktivace proliferace a diferenciace naivních CD4+ T – lymfocytů pomocí různých typů cytokinů a efektorových buněk (modifikováno dle Abbas et al. 2004)

5.3.Efektorové mechanismy imunity

Po rozpoznání a navázání cizorodých struktur dochází k jejich likvidaci. Mezi evolučně nejstarší mechanismy patří baktericidní peptidy, syndrom respiračního vzplanutí a fagocytóza. Velmi důležitým mechanismem je zánět neboli syndrom systémové zánětlivé odpovědi (SIRS). Dalším efektorovým mechanismem je likvidace antigenů pomocí T_C – lymfocytů a NK – buněk.

Protilátky jsou taky nedílnou součástí imunitního systému. Podílejí se na likvidaci cizorodých činitelů. Navázáním se na konkrétní antigen, například na povrchu buněk (opsonizace), mohou aktivovat komplement a výrazně zlepšit fagocytózu opsonizovaných buněk.

Mechanismy fungování imunitního systému mohou působit i destruktivně. Je to do jisté míry dáno tím, že obranyschopnost funguje podle konceptu stresové odpovědi, kdy reakce na silný stresor bývá překotně silná a účinná, v případě delší doby trvání je ovšem pro organismus škodlivá až zničující. Buňky, odpovědné za ochranu organismu před přemrštěnou reakcí imunitního systému, se nazývají supresorové T – lymfocyty. Jsou tvořeny v různých typech lymfatické tkáně a mimo jiné hrají významnou roli v patogeneze autoimunitních chorob.

Regulace imunitní odpovědi na úrovni CNS na jakýkoliv inzult probíhá prostřednictvím velké skupiny mediátorů, molekul vznikajících lokálně, v poškozené mozkové tkáni a v buňkách a tkáních imunitního systému. Nezanedbatelnou složkou celého systému, mnohdy se spouštějícím potenciálem, jsou hormony, zejména katecholaminy a kortikoidy (kortisol) vylučované během stresové reakce.

Okamžitě po inzultu a vzniku primárního poranění dochází v poškozené tkáni k lokální zánětlivé reakci, která do jisté míry indukuje vznik následné sekundární léze. V důsledku nedostatku kyslíku a glukózy se naruší homeostáza v buňkách, influxu tekutiny intracelulárně a v konečném důsledku k plazmoptýze. Vzniká cytotoxický edém. Dále se aktivuje $\text{Na}^+\text{Ca}^{2+}$ pumpa, nárůst intracelulárních hladin kalcia aktivuje enzymatické systémy (zejména kaspázy a perforiny), které katalyzují kaskádu reakcí vedoucí k buněčné smrti. Extracelulární hladiny excitatorních aminokyselin jsou mnohonásobně zvýšeny, stejně jako pro – a antiinflamační mediátory, uvolněné z gliálních buněk obklopujících poškozenou tkáň. Tyto procesy vedou k aktivaci mikrogliie a adherenci leukocytů na endotel. Enzymy uvolněné z aktivované mikrogliie a adherovaných leukocytů indukují syndrom respiračního vzplanutí, vedou k vzniku chlornanových anionů, kyslíkových a peroxidových radikálů. Pod obrazem oxidačního stresu dochází k destrukci hematoencefalické bariéry, pronikání složek imunitního systému a plazmy do interstícia. Složky imunitního systému se prostřednictvím masivního uvolňování mediátorů podílí na regulaci procesů a změn v poškozené tkáni.

Primární destrukce mozkové tkáně, bolest, exkrece proinflamačních mediátorů a hyperexcitace gliálních buněk zejména mikrogliie z důvodu vysokých hladin excitatorních aminokyselin se spolupodílí na vzniku reakce jader hypotalamu a k aktivaci hypotalamo – hypofyzárně – adrenergní osy. Prudce stoupne hladina katecholaminů a glukokortikoidů v systémové cirkulaci dokonce i v lymfatické tkáni. Z destruované mozkové tkáně přes poškozenou hematoencefalickou bariéru pronikají do cirkulace pro – a protizánětlivé cytokiny a indukují syndrom systémové zánětlivé odpovědi (SIRS) nebo kompenzační antiinflamační syndrom (CARS). Mnohem závažnější pochody budou ovšem indukovány prostřednictvím hypotalamu, kde se tvoří významná část hormonů s regulačním potenciálem, který indukuje hormonální změny. Glukokortikoidy a katecholaminy tlumí v rámci stresové odpovědi zánětlivou reakci. Klesá zejména produkce cytokinů způsobujících konverzi naivních T_H buněk (pomocných T – lymfocytů) na $\text{T}_\text{H}1$. To vede k relativní převaze subpopulace $\text{T}_\text{H}2$ lymfocytů. Hlavním úkolem $\text{T}_\text{H}1$ lymfocytů je aktivace buněčné imunity a zprostředkovávání antigenů exprimovaných na povrchu poškozených buněk efektorovým buňkám ($\text{CD}8^+$ lymfocyty, NK – buňky, buňky monocyto – makrofágového systému). Na druhé straně $\text{T}_\text{H}2$ lymfocyty slouží zejména jako inhibitory celulórní imunity. Navíc $\text{T}_\text{H}2$ lymfocyty produkují cytokiny, které stimulují proměnu paměťových B – lymfocytů na plazmatické buňky produkující ve zvýšené míře protilátky – zejména IgE.

Smysl těchto procesů zůstává do jisté míry zahalen. Nejpravděpodobnějším vysvětlením je rozhodující role $\text{T}_\text{H}2$ lymfocytů v regulačních procesech obranné odpovědi. Makrofágy a $\text{T}_\text{H}1$

lymfocyty, likvidující poškozené buňky a nekrotickou tkáň jsou pravděpodobně odpovědné za zánik buněk i v takzvané penumbře, v oblasti kolem primárně destruovaného ložiska. Tato oblast se dříve popisovala jako zóna, ve které nedochází k (makroskopickým) strukturálním změnám, jejích poruchy jsou většinou funkční a byla (je) důležitou sférou v problematice omezení sekundárního poškození mozkové tkáně. Poslední výzkumy na celulární a subcelulární úrovni tuto teorii pouze funkčního poškození modifikovali. Původně funkčně změněné buňky pravděpodobně exprimují na svém povrchu modifikované antigeny a tyto buňky jsou rozpoznávány jako cizorodé a posléze nabídnuty efektorovým systémům k likvidaci. Při nadměrné aktivaci zánětlivé odpovědi se aktivují hormonální systémy (katecholaminy, glukokortikoidy) které se prostřednictvím stimulace a inhibice tvorby různých cytokinů podílí na kompenzační – supresivní odpovědi a chrání mozkovou tkáň proti makrofágům a T_H1 lymfocytům. Stresová, obranná reakce se prostřednictvím aktivace hypotalamo – hypofyzárně – adrenergní (HHA) osy významně podílí na udržování rovnováhy v subpopulacích T – lymfocytů. Při přemrštěné stresové odpovědi dochází k převaze T_H2 subpopulace se všemi důsledky ve složkách imunitního systému (suprese buněčné složky, aktivace některých skupin plazmatických buněk). Nízká hladina T_H1 lymfocytů vede k selhávání buněčné imunity. Organismus se stává náchylnějším k infekčním agens (virům, intracelulárním bakteriím), obleněná schopnost reagovat na tyto infekce vede v konečném důsledku ke vzniku bakteriálních superinfekcí. Vznik bakteriální infekce způsobí aktivaci nespecifické a humorální složky imunity (NK – buňky, B – lymfocyty, imunoglobuliny) (Elenkov 2011).

Nadměrná hladina katecholaminů v krvi pacientů může zvyšovat riziko rozvoje extrakraniálních komplikací. Na druhé straně jednoznačný terapeutický přínos katecholaminů s významným ovlivňováním perfuzního tlaku u pacientů po KCP a nezastupitelná role v resuscitační péči v žádném případě neomezí jejich použití v intenzivní terapii.

Obecně možno říct, že u pacientů po těžkém poranění mozku může dojít k situaci kdy původně kompenzační – ochranná kaskáda reakcí se stává škodlivou, což může v konečném důsledku významně ovlivnit výsledek léčby u této skupiny.

6. Poranění mozku a imunitní systém

6.1. Obecné charakteristiky fungování imunitního systému po těžkém poranění mozku

U pacientů po těžkém poranění mozku se setkáváme s četnými poruchami mnoha systémů. Mozek jako řídicí orgán ovlivňuje dění mnohdy už od subcelulární úrovně v podstatě ve všech orgánech. Mozková tkáň, často v součinnosti s tkání endokrinní výrazně ovlivňuje i imunitní systém. Po traumatickém inzultu nedochází k poškození imunitního systému v pravém smyslu slova, nýbrž se naruší koordinace jeho jednotlivých složek. Část imunity reaguje přemrštěně.

Poruchy koordinace jednotlivých složek imunitního systému vede k selhávání obranyschopnosti jedince a k častějšímu výskytu zánětlivých komplikací. Zatímco buněčná část imunity se zdá být suprimována, některé složky protilátkové a nespecifické imunity se mění. V jisté fázi vykazují projevy stimulace, zejména v závislosti na výskytu extrakraniálních zánětlivých komplikací. S projevy hyperstimulace a přemrštěné odpovědi některých složek imunity se setkáváme i u jiných typů úrazů, případně u pacientů po rozsáhlých operacích a těžkých popáleninách. Zvýšené jsou nejenom některé cytokiny a interleukiny, vysoké hladiny byly popsány i u B – lymfocytů a některých tříd protilátek (IgM, IgE). Možnou příčinou tohoto zajímavého fenoménu může být posun v populaci T_H lymfocytů ve prospěch subpopulace $TH2$ pomocných lymfocytů. Tento posun je řízen prostřednictvím hypotalamo – hypofyzárně – adrenergní (HHA) osy, která se aktivuje během stresové odpovědi na traumatický inzult. Již několik vteřin po inzultu dochází k vyplavování cytokinů, zejména Il-6, ale i mnohých dalších (Il - 3 Il – 4, Il – 5, Il – 10, Il – 13, ICAM – intracellular adhesive molecules). Tyto působky jsou tvořeny autonomním (sympatickým) nervovým systémem. Ve stejné době dochází vlivem stresové reakce k poklesu hladin $IFN - \gamma$ a Il – 2. Vysoká hladina katecholaminů a glukokortikoidů a působení interleukinů tlumí funkci T_H1 lymfocytů a tím část buněčné složky imunity (neutrofily makrofágy), čímž patrně chrání organismus před škodlivým účinkem systémové zánětlivé odpovědi (Systemic Inflammatory Response Syndrome – SIRS) (Chesnut 2012). Upřednostnění T_H2 typu odpovědi vede k pozitivní modulaci látkové imunity a k proměně plazmatických buněk na aktivované B – lymfocyty, které pravděpodobně preferenčně produkují protilátky třídy IgE. Nežádoucím vedlejším efektem inhibice buněčné složky imunity je nejspíše zvýšené riziko rozvoje extrakraniálních zánětlivých komplikací v časně poúrazové fázi.

Vliv poranění mozku na obranyschopnost hostitele byl prokázán v mnoha studiích. Z klinického hlediska je nejdůležitější fáze časného poklesu a poruchy funkcí imunitního

systému, která by mohla korelovat s relativně větším výskytem zánětlivých komplikací. Z dlouhodobého hlediska totiž dochází k postupné normalizaci parametrů imunity až do úplné obnovy všech jejích funkcí. Už v roce 1991 popsal Quattrocchi et al. supresi několika složek imunity následovanou vyšší incidencí infekce. Na souboru 20 pacientů prokázal prakticky úplnou anergii při provádění *in vivo* kožních testů (IV. typ hypersenzitivní reakce – delayed type of hypersensitivity – DTH). Mnohem zajímavější změny pozoroval při *in vitro* pokusech, na periferních lymfocytech získaných z krve pacientů do 24 hodin po traumatickém inzultu, kde při stimulaci fytohemaglutininem (výrazný lymfocytární mitogen) prokázal sníženou expresi antigenů CD2, CD4 a CD25, dále prokázal sníženou blastogenezi lymfocytů. Na základě těchto pozorování vyslovil hypotézu snížené schopnosti T – lymfocytů reagovat na mitogenní stimuly vlivem posttraumatického poškození imunity. Tato hypotéza byla předmětem jeho další práce, ve které prokázal supresi syntézy řady mediátorů jako jsou IL – 2 a IFN – γ a taky supresi cytotoxicity CD8+ lymfocytů. Tímto potvrdil poškození nejenom funkce pomocných, ale i cytotoxických lymfocytů. V experimentu prokázal vliv řady mediátorů na rychlost a velikost změn imunity.

Od té doby vzniklo několik pozoruhodných článků zabývajících se poruchami imunity, které dále rozvíjely hypotézu vlivu poranění mozku na imunitu a s tím související výskyt infekcí. Pozornost si zaslouží zejména práce od Wolacha et al. který popsal signifikantní pokles všech subtypů T – lymfocytů i NK – buněk u pacientů v kómatu po těžkém poranění mozku. Ve svých pracích popsal nejenom kvantitativní poruchy T – lymfocytů a NK buněk, ale podařilo se mu poodhalit i některé poruchy funkce fagocytů (makrofágů a neutrofilů) u pacientů v kómatu. Počáteční hyperaktivita v prvních 12 hodinách po inzultu byla do 72 hodin střídána poklesem počtu a snížením funkce (tvorba superoxidu) fagocytů. Všechny pokusy byly prováděny na vzorcích z periferní krve po *in vitro* stimulaci. Po přidání homologního séra se odkryly další skutečnosti. Byla prokázána porucha opsonizace, nezbytného předpokladu fagocytózy. Potvrdilo se defektní uvolňování superoxidového anionu a porucha schopnosti chemotaxe. Tyto výsledky potvrdily teorii kvalitativního poškození humorální složky imunity poraněním mozku. Důvodem poruchy funkce fagocytů může být nízká hladina složek komplementu a některých podtříd imunoglobulinů typu IgG. Imunoglobuliny jsou důležitou součástí kooperace humorálních složek imunity. IgG3 je nejefektivnější aktivátor komplementu, následuje IgG1 a IgG2. Podtřídy IgG1 a IgG3 se také vážou na Fc receptory fagocytujících buněk, označují jim patogeny a tím zajišťují, že budou fagocyty zničeny. Nižší hladiny IgG jsou důsledkem poruchy funkce B – lymfocytů. Dysfunkce B – lymfocytů vzniká

jako následek sekrece skupiny mediátorů ((II - 3 II - 4, II - 5, II - 6, II - 10, II - 13) uvolněných po inzultu v rámci nespecifické obranné odpovědi.

6.2. Vliv lateralizace postižení mozku na stav imunity u pacientů po těžkém poranění mozku, doplňující se specializace hemisfér vs. „mozková dominance“

6.2.1. Obecné principy doplňující se specializace hemisfér

I když z makroskopického hlediska nenacházíme markantní změny při srovnávání pravé a levé hemisféry, funkční rozdíly jsou známy už dlouho. Rozšíření nových zobrazovacích metod přineslo další poznatky v oblasti těchto rozdílů, v roce 2002 publikoval Pujol et al. práci, ve které popsal i anatomické rozdíly zejména v objemu temporo – parieto – okcipitální oblasti v závislosti na preferenci některé z rukou. Mozková lateralizace je důležitý poznatek uplatňující se v rehabilitační a resocializační péči pacientů s fokální lézí.

Víme že celá skupina funkcí mající vztah k jazyku, tj. porozumění mluvené či psané řeči a schopnost vyjádřit své myšlenky mluveným slovem nebo písmem je vázaná více na jednu hemisféru. Hustler et al. popsal mikroanatomické změny v bílé hmotě hemisféry vázané na jazykové schopnosti. Tato hemisféra se podílí na tvorbě a třídění pojmů a dříve bývala označována jako dominantní hemisféra. Je zřejmé, že druhá hemisféra není nedominantní, ale je specializována na zpracovávání složitých prostoročasových vztahů, vnímání emocí a vyjadřování hlavně negativních emocí. Poškození dominantní hemisféry vede k poruchám řeči, zatímco léze „nedominantní“ hemisféry vedou většinou k astereognosii či obecně k jiným formám agnosie.

Podle poznatků na poli neurověd je lateralizace mozkových hemisfér úzce spojena s preferencí horních končetin, přičemž tato preference má pravděpodobně genetický základ. Výzkumy ukazují, že u 96 % praváků (kteří tvoří 91 % populace) je levá hemisféra kategoricky dominantní pro řeč a jazykové funkce, zatímco u zbývajících 4 % praváků přebírá dominantní roli pravá hemisféra (tzv. prezenční hemisféra). U leváků je situace variabilnější: přibližně 15 % má jasně dominantní pravou hemisféru, u dalších 15 % není lateralizace výrazná, a u zbývajících 70 % leváků je dominantní opět levá hemisféra.

Zásadním rozdílem mezi dětským a dospělým mozkem je jeho neuroplasticita – schopnost reorganizace a kompenzace poškozených funkcí. U dospělých vede poškození kategorické i prezenční hemisféry obvykle k trvalým deficitům, zatímco dětský mozek dokáže v mnoha případech přerozdělit funkce do nepoškozených oblastí, včetně kontralaterální

hemisféry. Tato adaptivní kapacita je nejvýraznější v raném dětství, kdy jsou neuronové sítě vysoce tvárné a schopné rozsáhlé funkční přestavby.

Studie ukazují, že i při rozsáhlejším poškození (např. po úrazech nebo při vrozených vadách) může zdravá hemisféra částečně nebo zcela převzít úkoly té poškozené, zejména v oblastech řeči a motoriky. Tato schopnost však s věkem klesá, což zdůrazňuje význam včasné rehabilitace u dětských pacientů.

Plasticita dětského mozku tak představuje klíčový mechanismus, který umožňuje překonat i závažná neurologická poškození, a potvrzuje, že mozek dítěte je mimořádně přizpůsobivý orgán s obdivuhodnými regeneračními schopnostmi.

6.2.2. Lateralizace imunitní odpovědi

Efekt funkční diferenciaci hemisfér se uplatňuje i v problematice regulace obranyschopnosti. Už Renoux et al. pozoroval, že parciální ablace levé fronto – parietální mozkové kůry u myši je následována poklesem počtu T – lymfocytů, spojeným s nedostatečnou odpovědí na mitogen. Aktivita NK – buněk byla taky snížena. Tyto poznatky byly dále potvrzeny Meadorem et al., který prezentoval poklesy počtů T – lymfocytů (CD3+, CD4+, CD8+) (CD – Clusters of Differentiation, jsou skupiny molekul – nejčastěji proteinů nebo glykoproteinů na povrchu buněk, které slouží jako identifikační značky pro různé typy buněk, zejména imunitních, například lymfocytů nebo makrofágů) po lézi lokalizované v dominantní hemisféře a vzestupy počtů stejných elementů po lézi lokalizované v kontralaterální – „nedominantní“ hemisféře.

Pacienti s tumorem lokalizovaným v levé hemisféře vykazují sníženou reaktivitu na mitogenní stimuly při in vitro stimulaci. Tumory lokalizované v pravé hemisféře nevykazovaly tuto interferenci. Co se týče NK – buněk je situace obrácená, jejich počty a funkce klesají při poškození lokalizovaném vpravo.

Tarowského práce, zaměřující se na ischemické mozkové příhody, byly přínosné v pochopení lateralizace imunitní odpovědi. Prokázal, že náhlá ischemická mozková příhoda lokalizovaná v pravé hemisféře vede ke zvýšení schopnosti reagovat IV. (opožděným) typem imunitní odpovědi (DTH – Delayed-Type Hypersensitivity, klasifikace dle Gella a Coombs) na postižené (kontralaterální) straně těla při srovnání s poškozením levé hemisféry. Vypadá to tak, že změněná funkce se objevila jako důsledek ztráty eferentní – motorické a sympatické inervace periferie. To by mohlo potvrdit úlohu neurotransmiterů jako neuromodulátorů imunitní odpovědi.

Tuto problematiku, zpracovávanou mnoha autory v mnoha studiích uzavřel opět Tarowski ve své práci, který naznačil, že oblasti frontální kůry přes dráhy v putamen ovlivňují hypotalamus v kontrole imunitní odpovědi. Zapojení putamen do této regulace umožňuje zapojení některých motorických center do regulace obranyschopnosti. Poškození kterékoliv z těchto složek vede k poruše obranyschopnosti jedince.

7. Těžká poranění mozku a obranyschopnost organismu – závěry

Interakce mezi centrálním nervovým systémem (CNS) a imunitním systémem je komplexní a obousměrná. Tyto dva systémy spolu neustále komunikují prostřednictvím sítě signálních molekul, jako jsou cytokiny, chemokiny, neurotransmitery a hormony. Tato komunikace je klíčová pro udržení homeostázy organismu a pro reakci na vnější i vnitřní hrozby. Poranění mozku aktivuje osu hypothalamus – hypofýza – nadledviny, což vede k uvolňování kortikosteroidů. Kortikosteroidy mají silné imunosupresivní účinky a mohou tak přispívat k dysregulaci imunitního systému. Koncept neuroimunomodulace, tedy ovlivňování imunitního systému nervovým systémem a naopak, je již dlouho uznáván.

Jakékoli narušení homeostázy v jednom z těchto systémů může mít vliv na druhý. Poranění mozku, ať už traumatické (TBI) nebo netraumatické (např. cévní mozková příhoda), představuje silný inzult, který spouští komplexní kaskádu událostí, ovlivňujících jak CNS, tak imunitní systém. Poranění mozku vyvolává silnou zánětlivou odpověď v CNS, charakterizovanou aktivací mikroglií (rezidentní imunitní buňky mozku) a infiltrací periferních buněk bílé řady do mozkové tkáně. Tato zánětlivá odpověď, ačkoli zpočátku protektivní, významně přispívá k sekundárnímu poškození mozku. Po poranění mozku dochází k narušení hematoencefalické bariéry, což umožňuje průnik leukocytů a zánětlivých mediátorů do mozkové tkáně a zánětlivý proces prohlubuje.

Poranění mozku může vést k imunosupresi nebo k imunostimulaci v periferním oběhu. Tato dysregulace po KCP je spojena se změnou počtu jednotlivých subpopulací lymfocytů, poruchou funkce NK buněk a změnou produkce cytokinů a v konečném důsledku může zvýšit náchylnost k extrakraniálním infekcím, jako jsou pneumonie, infekce močových cest a sepse. Incidence zmíněných typů infekcí je u pacientů po těžkém kraniotraumatu vyšší než u jiných, též intenzivně léčených pacientů. Je to dáno zřejmě i snadnější infekcí dýchacích a močových cest u pacientů léčených na JIP.

V časně posttraumatické fázi dochází vlivem odpovědi na stres také k poruše struktury přirozených bariér jako jsou kůže a sliznice. Narušeno je fungování slizniční imunity – buňky monocytů – makrofágového systému a protilátky IgA. Přítomnost cizorodého materiálu

(endotracheální kanyly), zhoršená toaleta dýchacích cest (dlouhodobá umělá plicní ventilace, bezvědomí) a výskyt nozokomiálních bakteriálních kmenů na jednotkách intenzivní péče jsou rizikovými faktory, které zvyšují pravděpodobnost vzniku a rozvoje nákazy.

Za vysokou incidencí extrakraniálních infekcí nestojí samozřejmě pouze posttraumaticky vzniklý imunodeficit. Porucha imunity nekoreluje se stupněm poškození mozku hodnoceného pomocí vstupní hodnoty GCS. Na druhé straně je zřejmá přímá závislost mezi těžkou poruchou imunity a vyšším výskytem infekcí u pacientů po těžkém KCP.

Přítomnost infekčních agens jakékoliv etiologie způsobí aktivaci evolučně starší, nespecifické imunity – stoupají hladiny NK buněk (CD56+). Aktivaci NK buněk napomáhají cytokiny a některé subpopulace T – lymfocytů. Proto se i v rámci poúrazového imunodeficitu můžeme setkat s projevy stimulace některé složky buněčné imunity.

Zdá se, že probíhající infekce může stimulovat tvorbu některých subpopulací T – lymfocytů (CD8+ lymfocyty). Ty se mohou účastnit likvidace infekčních agens, a proto se u pacientů s těžším poraněním mozku ($GCS \leq 5$) můžeme setkat s vyšší expresí znaku CD8+. Odpověď imunitního systému je jenom částečná a nepostačuje na likvidaci infekčního agens.

T – lymfocyty rozpoznávají antigeny nebo jejich fragmenty navázané na MHC komplex na povrchu jiných buněk. Tento mechanismus jim umožňuje bojovat proti zejména intracelulárním patogenům. Všechny typy infekcí, které se ve zvýšené míře vyskytovaly u sledovaných pacientů byly ale bakteriálního (extracelulárního) původu. Lze proto předpokládat, že vlivem poškození centrálního nervového systému dochází k výraznému defektu buněčné imunity a tato imunosuprese vede ke vzniku virových infekcí. Přítomnost virů by mohla způsobit aktivaci a proliferaci některých složek buněčné imunity (vyšší hladina CD8+, a CD3+25+). Vzhledem k posttraumatickému defektu imunity nereagují všechny její složky adekvátně na přítomnost infekčního agens, a to by mohlo vést k prohloubení infekce. Kombinace virové infekce, oslabeného organismu pacienta a nemocničního prostředí způsobí vznik bakteriální superinfekce. Ta vede k aktivaci méně postižené humorální složky imunity.

Zdá se, že i v regulaci imunitního systému se uplatňuje princip hierarchie, který by mohl vysvětlit poškození specializovaných složek imunity a zachování nespecifických mechanismů. Mediátory uvolněné krátce po traumatickém inzultu, vysoká lokální i celková hladina katecholaminů a kortikoidů vede k poklesu hladin T – lymfocytů. Významné změny jsou pozorovány i v subpopulacích T_H – lymfocytů. Existuje několik hypotéz, které by mohly tento fenomén vysvětlit. Jako nejpřijatelnější se zdá být teorie o hyperprodukci některých hormonů a cytokinů, které jsou produkovány buňkami imunitního systému (mikroglie) i astrocyty. Tyto mediátory působí nejenom lokálně, v místě poškození, důležitý je i jejich

celkový vliv. Pokles interleukinu $IL-12$ a elevace $IL-4$ vede k preferenci maturace naivních T – lymfocytů ve prospěch větve T_H2 . Nepoměr mezi jednotlivými subpopulacemi T_H – lymfocytů spolu s aktivovanými eozinofily způsobí dozrávání plazmatických buněk ve zralé B – lymfocyty, které produkují ve zvýšené míře protilátky, zejména IgE. Problematika vysokých hladin IgE u pacientů po těžkém traumatu mozku nebyla dosud v literatuře detailněji popsána.

Poruchy imunity mohou do jisté míry sloužit jako předzvěst špatného výsledku léčby u pacientů po těžkém kraniocerebrálním poranění. Mazzeo v roce 2006 popsal pozitivní korelaci mezi poklesem hladin T – lymfocytů a horším výsledkem léčby. Nižší hladiny jsou pozorovány nejenom v celé populaci T – lymfocytů ($CD3+$), suprimovány jsou i její subpopulace T_H a cytotoxických/supresorových lymfocytů ($CD4+$, $CD8+$). U těchto pacientů byla zjištěna statisticky významně vyšší incidence pneumonie.

V rámci protilátek se největší změny dějí ve třídě IgE. Jejich růst po traumatu je exponenciální až na úroveň typickou pro alergickou reakci. Nicméně i tady se můžeme setkat s řadou specifik. Lze pozorovat určitou pozitivní korelaci mezi nižšími hladinami IgE a závažností klinického stavu. U pacientů s lehčí poruchou vědomí (lepším klinickým stavem) rostou hladiny IgE pomaleji, což naznačuje, že menší nárůst hladiny IgE je asociován s lepším klinickým stavem. Porovnání změn IgE se změnami ostatních protilátek ukazuje, že růst IgE je ve srovnání s ostatními typy protilátek mimořádně vysoký, což naznačuje přesmyk ve prospěch T_H2 lymfocytů. Výsledky tedy ukazují, že chování IgE protilátek u pacientů s poraněním mozku je podobné jako u pacientů s jinými typy traumat. Sledování dynamiky IgE může lépe přispět k lepšímu poznání souvislostí mezi hladinou IgE a klinickým stavem pacienta než posuzování hodnot IgE z izolovaného měření.

Subspecializace mozkových hemisfér se uplatňuje i v řízení imunitního systému. Dá se říct, že každá hemisféra kontroluje jinou část imunitního systému. Již dříve byl experimentálně dokázán vliv poškození některých struktur centrální nervové tkáně na stav imunity. Neveu již v roce 1992 popsal různou reaktivitu lymfocytů při poškození pravé a levé substantia nigra u myší, a dokonce v roce 2005 popsal Peng analogické změny u krys při postižení mozečkových jader (nucleus fastigii). Meador publikoval práci o změnách jednotlivých frakcí imunity u pacientů při resekci tkáně v dominantní a nedominantní hemisféře a dle Blomgrena dochází k různé odezvě lymfocytů na mitogenní stimuly při různé lokalizaci primárních intrakraniálních tumorů. Analogické změny nacházíme i u traumatického poškození mozku, kde levostranné postižení (postižení dominantní hemisféry) znamená výraznější poruchu v buněčné části imunity (T – lymfocyty) i v některých třídách protilátek (IgA, IgG, IgE). Výraznější změny jsou zaznamenány v rychlosti normalizace hladin jednotlivých diferenciacních klastrů a v rychlosti

aktivace buněčné složky imunity. Změny humorální imunity (B – lymfocytů) a NK – buněk nemají specifický vztah k lateralizaci poškození mozku. U pacientů po těžkém poranění mozku může být komplikované určení dominance hemisfér. To by mohlo zkreslit výsledky analýzy vlivu lateralizace na funkce imunitního systému. Vzhledem k současným teoriím o mozkové dominanci se tomuto zkreslení můžeme vyhnout dostatečně velkým sledovaným souborem.

I vyšší incidence extrakraniálních infekcí při poškození mozkové tkáně v levé části mozku může svědčit pro výše uvedenou subspecializaci mozkových hemisfér v regulaci imunity. Na druhé straně těžší průběh léčby a delší pobyt na jednotce intenzivní péče se taky bude v jisté míře podílet na zvyšování incidence extrakraniálních komplikací.

Dysbalance v subpopulacích T_H lymfocytů je důsledkem interakce lokální inflamatorní reakce v mozku a vznikem stresem indukované celkové antiinflamatorní odpovědi. Úkolem kaskády spouštějící se jako důsledek lokální zánětlivé reakce v mozku je chránit mozkovou tkáň před neadekvátní destrukcí. Vzhledem k omezené reparační schopnosti mozkové tkáně se tato kaskáda jeví jako zásadní v ochraně mozkové tkáně. Porucha rovnováhy mezi systémovou zánětlivou odpovědí a kompenzační antiinflamatorní odpovědí vedoucí k převaze antiinflamatorních procesů způsobuje zvýšenou náchylnost organismu k rozvoji extrakraniálních zánětlivých komplikací. Možnému terapeutickému ovlivnění v této oblasti musí předcházet detailnější analýza procesů i na subcelulární a molekulární úrovni. Klinický dosah poruch imunity je nezanedbatelný. Ovlivněním výskytu extrakraniálních zánětlivých komplikací lze snížit vysokou mortalitu pacientů po těžkém KCP.

8. Sekundární poškození mozku z pohledu neurointenzivní péče

8.1. Multimodální monitoring jako nástroj prevence sekundárního poškození mozku:

Od patofyziologie ke klinické aplikaci

U pacientů s poruchou vědomí postupně ztrácíme možnost monitorovat jejich klinický stav pomocí stavu vědomí. Poškození mozku se rozvíjí řádově v minutách a mívá nevratné následky. Proto je potřebné pacienty tzv. multimodálně monitorovat. Do multimodálního monitoringu patří četné neinvazivní, i invazivní monitorovací metody. Cílem monitorování je poskytovat relevantní informace o metabolismu mozkové tkáně a spolehlivě varovat před rozvojem ischemie.

Sekundární poranění (poškození) mozku se rozvíjí až po odeznění primárního inzultu na základě navazujících patofyziologických dějů, vzniklých v důsledku mechanického poškození nervových buněk, poruchy hematoencefalické bariéry a hypoxie mozkové tkáně (Smrčka, 2011). Všechny tyto děje mohou vznikat i z příčin extrakraniálních, jako je hypotenze, hyperglykemie, hyponatremie a hypertermie. Nedostatek kyslíku je zásadním faktorem rozvoje cytotoxického edému, nárůstu objemu mozkové tkáně a v konečném důsledku zvýšení nitrolebního tlaku (ICP). Intrakraniální hypertenze stupňující se kompresí mozkových cév uvedené škodlivé procesy dále prohlubuje. Na ischemické poškození jsou nejcitlivější terminální okrsky cévního zásobení. Nedokrvené části se prvotně mohou dostat do tzv. ischemického polostínu, tzv. penumbry. Jedná se o buňky, ve kterých díky poklesu hladiny tkáňového kyslíku došlo k poklesu aerobního metabolismu a buňky přechází do jakéhosi nouzového režimu, kdy se jejich energetická spotřeba omezuje pouze na udržení základních funkcí. Při obnově dodávek kyslíku se tyto buňky vrací do standardního režimu. Naopak, při déle trvající hypoxii, dojde k odumírání těchto buněk, jejich rozpadu a uvolnění částic buněčné membrány. Časové okno, ve kterém dochází k nenávratnému poškození mozkové tkáně je krátké.

Nitrolební hypertenze představuje kritický stav, který vyžaduje nejen okamžitý zásah, ale také sofistikovaný přístup založený na nejnovějších poznatcích v neurointenzivní péči. Ačkoli Monroe-Kellieho doktrína, popisující dynamickou rovnováhu tří komponent (mozek, krev a likvor) v rigidním intrakraniálním prostoru, pochází již z 19. století, její principy zůstávají klíčové i pro současnou péči. Moderní medicína však dnes dokáže tyto procesy nejen přesně monitorovat, ale i aktivně ovlivňovat. V patofyziologii nitrolební hypertenze jsou čas a dynamika růstu objemu rozhodující.

Rychlost změny je kritičtější než absolutní velikost léze. Malý, ale rychle expandující hematom může způsobit devastující důsledky, zatímco pomalu progredující hyporesorbční hydrocefalus umožňuje částečnou déle trvající kompenzaci. Náhlé zvýšení intrakraniálního tlaku (ICP) vede k dekompenzaci s rizikem herniací a ireverzibilního poškození.

Mozkový edém představuje závažný klinický stav, který vzniká narušením hematoencefalické bariéry, což vede k masivnímu průniku tekutin do mozkové tkáně. Akutní hydrocefalus, způsobený poruchou pasáže nebo vstřebávání likvoru, přináší rychlý vzestup nitrolebního tlaku (ICP), zatímco intrakraniální krvácení v různých formách (epidurální, subdurální, intracerebrální) vyvolává mimo jiné mechanický útlak a sekundární ischemii. Současné trendy v léčbě nitrolební hypertenze zahrnují pokročilé metody monitorování ICP, které využívají kontinuální senzory a multimodální přístup, například PbO_2 nebo mikrodialýzu. Důraz je kladen na cílené neuroprotektivní strategie, jako jsou například hypotermie, barbiturátové koma nebo dekompresivní kraniektomie. Personalizovaný přístup, který využije umělou inteligenci k predikci rizika dekompenzace, představuje další perspektivní směr v péči o pacienty.

Poslední výzkumy ovšem ukázaly prioritu cílit terapii mozkových traumat s ohledem na tzv. pressure reactivity index (PRx). Jedná se o důležitý pohled na patofyziologii mozkového poranění, který zohledňuje poškozenou autoregulaci mozkových tepen. Za normálních okolností autoregulace primárně slouží k udržení konstantního průtoku krve mozkovou tkání. Stoupající systémový krevní tlak vede k reflexní vazokonstrikci, a tím k udržení konstantního, nezvyšujícího se průtoku krve. Sekundárně je díky této reflexní vazokonstrikci (autoregulaci) tím pádem udržována i konstantní hodnota ICP. Podstatná je ale hlavně reaktivita cévní svaloviny na pokles TK, kdy na základě těchto autoregulačních mechanismů dochází k vazodilataci mozkových tepen a k udržení konstantního, adekvátního průtoku okysličené krve. Jedná se o důležitý ochranný mechanismus proti ischemii.

Poškozená mozková cirkulace, u pacientů po těžkém KCP, se chová obráceně. Elevace arteriálního tlaku způsobí další vazodilataci tepen. Objem krve protékající mozkovou tkání se zvyšuje, a tím narůstá i nitrolební hypertenze. PRx je konkrétní číselné vyjádření stupně poškození autoregulace mozkového cévního řečiště. Pokud jeho hodnota narůstá, je autoregulace poškozena. Zvýšení systémového krevního tlaku, jinak pro pacienty po těžkém poranění mozku prospěšné stran udržení adekvátní perfuze, je ve skupině pacientů s poškozenou autoregulací kontraproduktivní a nebezpečné. U těchto pacientů jsou možnosti konzervativní intenzivní léčby omezeny a tito pacienti rychleji spějí k dekompresivní kraniektomii. PRx lze vypočítat pomocí poměrně složitých rovnic a postupů. Nicméně některé

monitorovací systémy na jednotkách intenzivní péče mají funkci PRx jako přímou součást software.

Pacienti po těžkém poranění mozku jsou hospitalizováni na jednotkách intenzivní péče a ARO odděleních s kontinuálním monitorováním vitálních funkcí. Základem je sledování stavu vědomí pomocí GCS a šíře zornic, které standardně sledujeme jednou za hodinu. Další důležité parametry jsou saturace krve kyslíkem, invazivní sledování krevního tlaku, sledování tělesné teploty, bilance tekutin za 24 hodin a biochemické vyšetření hladin iontů (Na, K, Cl, P, Mg, osmolalita séra, glykemie, CRP a prokalcitonin), moči, krevní obraz a koagulace. Vyšetření opakujeme zpravidla s frekvencí jednou za 24 hodin, pokud jsou hodnoty patologické a vedou k léčebným zásahům, tak se frekvence vyšetření zvyšuje na dvanáctihodinové intervaly, respektive podle akutnosti situace. Normalizace biochemických parametrů – zejména hladiny sodíku musí být pozvolná bez ohledu na to, jak patologické jsou hodnoty před zahájením léčby. Rychlá změna hladin sodíku vede k pontinní myelinolýze. Jedná se o nevratné a závažné poškození struktur mozkového kmene.

Pro udržení normálních hodnot ICP je důležitá hladina sodíku a hodnota osmolality. Nízká hladina sodíku vede k akceleraci mozkového edému. Na druhé straně vysoká osmolalita výrazně snižuje účinnost osmotických diuretik, jako je 20 % Mannitol. Dalším významným roztokem ovlivňujícím hodnotu nitrolebního tlaku je 10 % NaCl. Rychlé podání 30 ml 10 % NaCl během několika minut způsobí prudký nárůst osmolality séra, zvýšení osmotického gradientu mezi intra a extravaskulárním prostorem (neuroglie) vede k přesunu volné tekutiny z neuroglie do plazmy a tím pádem k redukci intersticiálního edému a nitrolebního tlaku. Parciální tlak oxidu uhličitého v krvi také významně ovlivňuje konstrikci a dilataci mozkových tepen. Snížení parciálního tlaku CO₂ způsobuje vazokonstrikci, a tím rychlé ale přechodné snížení ICP. Tento fenomén se uplatňuje během arteficiální hyperventilace u zaintubovaných pacientů.

8.2. Neinvazivní monitoring těžkých poranění mozku

Multimodální monitoring u těžkých poranění mozku lze rozdělit na invazivní a neinvazivní. Do neinvazivní části řadíme sledování stavu vědomí pomocí nejrozšířenější monitorovací škály „Glasgow Coma Scale“, kde se hodnotí otevírání očí, nejlepší slovní a motorická odpověď. Ta byla poprvé publikovaná v roce 1974 autory Teasdalem a Jennettem a od té doby se dosud používá beze změn. Podle GCS lze rozdělit poranění mozku na lehká (GCS 13–15), střední (GCS 9–12) a těžká (GCS 3–8).

Dalším, základním paraklinickým vyšetřením v diagnostice těžkých mozkových traumat ovšem zůstává CT vyšetření. Jedná se o zásadní monitorovací metodu situace v nitrolebí a přináší podstatné informace o typu a rozsahu poškození mozkové tkáně a o dynamice patologických procesů. Grafické zobrazení mozkového postižení bývá indikací k akutní neurochirurgické intervenci ještě před hospitalizací pacienta na specializované jednotce intenzivní péče. V hodnocení CT obrazu využíváme Marshallova kritéria, podle kterých lze poměrně přesně určit rozsah a závažnost postižení mozku. Hodnotí se velikost postižené části mozku a přesun středočárových struktur. Pokud CT nález neindikuje okamžitou intervenci, je indikováno další vyšetření s odstupem 2–4 hodin. Další CT kontrola se provádí za 24 hodin a pak se CT vyšetření provádí v pravidelných intervalech až do stabilizace grafického nálezu, respektive do zhoršení neurologického stavu. CT obraz je jedním ze dvou základních kritérií indikace k operaci. Obecně lze říct, že tloušťka extracerebrálních hematomů nad 10 mm a přesun středočárových struktur nad 5 mm jsou indikací k chirurgické léčbě. CT vyšetření pro jeho důležitost v diagnosticko terapeutickém algoritmu lze považovat za základní a primární metodu v multimodálním monitoringu. Nejedná se v pravém smyslu slova o invazivní analýzu poměrů v nitrolebí, nicméně nám nabízí rychlý a okamžitý přehled o situaci a indikuje akutní neurochirurgickou intervenci, respektive akceleraci konzervativní léčby.

8.3.Multimodální invazivní monitoring mozku

Základní invazivní monitorovací metodou v terapii těžkých poranění mozku je sledování nitrolebního tlaku. Monitoring ICP je leta používanou a etablovanou monitorovací metodou se zcela jednoznačnou indikací k zavedení. Pacienti s poruchou vědomí ($GCS \leq 8$) a s abnormálním CT nálezem jsou indikováni k invazivnímu monitoringu ICP. Hodnota $GCS \leq 8$ znamená takovou poruchu vědomí, která již ohrožuje. Čidlo se zavádí v oblasti tzv. Kochrova bodu. Kochrův bod je místo na lebce, dva centimetry frontálně od koronárního švu a dva centimetry laterálně od sagitálního švu, kde zavedení čidla je nejbezpečnější a eventuální iatrogenní krvácení v parenchymu vzniklé po zavedení čidla bude jistě v non-elokventní oblasti. Normální hodnoty ICP se pohybují mezi 7 až 15 mm Hg. Vysoká hodnota ICP je indikací k terapeutické intervenci. Ta může být konzervativní (osmotická diuretika, analgosedace, hyperventilace) nebo radikální (operace – evakuace hematomů, respektive kontuzních ložisek, dekompresivní kraniektomie). Podle hodnoty ICP a středního arteriálního tlaku lze vypočítat tzv. mozkový perfuzní tlak (CPP) podle rovnice $CPP = MABP - ICP$. Hodnota CPP by měla být udržována vyšší než 65 mm Hg, aby byla perfuze mozkové tkáně adekvátní.

Používání klasických metod měření intrakraniálního tlaku (ICP) a počítání mozkového perfuzního tlaku (CPP), invazivní měření krevního tlaku a krevních plynů nám přináší pouze nepřímé informace o celkové situaci v centrální nervové tkáni.

Nové pohledy na patofyziologii sekundárního poškození mozku a jeho léčbu přináší potřebu získu komplexních informací o homeostáze v nitrolebí. Proto bylo potřebné doplnit prosté měření nitrolebního tlaku o další monitorovací metody. Proto další rozšířenou a nyní již etablovanou monitorovací metodou je měření hladiny tkáňového kyslíku (PtiO₂). Jedná se rovněž o invazivní metodu, čidlo se zavádí intraparenchymatózně a normální hodnota osciluje kolem 15 mm Hg. Pokles hladiny tkáňového kyslíku signalizuje ischemii a je indikátorem vedoucím k terapeutické intervenci. Senzitivita byla prokázána četnými studiemi, a to nejenom v neurotraumatologii, ale zejména v diagnostice vazospasmů u netraumatického subarachnoidálního krvácení. Vzestup ICP je následován poklesem CPP a poklesem hladin PtiO₂. Podle našich zjištění nemusí patofyziologické procesy vedoucí k ischemii mozkové tkáně probíhat ve výše uvedeném pořadí. Prokázali jsme, že pokles hladin tkáňového kyslíku může být poměrně významným nezávislým prediktorem vzestupu ICP a poklesu CPP.

Další monitorovací metodou, jež ale nenašla širší uplatnění, a je zde uvedena z historického pohledu a v rámci komplexní informační hodnoty habilitační práce, bylo přímé měření průtoku krve mozkem. Na průtoku krve mozkem přímo závisí přísun živin a transport metabolitů v mozkové tkáni. V bílé a šedé mozkové hmotě se velikost průtoku krve liší. V lépe prokrvené mozkové kůře je cca 80 ml/100 g/min-1, v bílé hmotě je cca 25–35 ml/100 g/min-1. Průměrná hodnota průtoku krve mozkovou tkání je 55 ml/100 g/min-1. Za minutu proteče mozkem cca 825 ml krve, čímž se řadí mezi nejlépe prokrvené orgány. Průtok krve mozkem je do jisté míry ovlivňován cerebrovaskulární rezistencí, tedy i perfuzním tlakem, kdy za normálních okolností při CPP 40 mm Hg dochází k maximální vazodilataci cévního řečiště v mozkové tkáni a k maximálnímu průtoku krve. Další pokles perfuzního tlaku již vazodilataci nezvýší, naopak průtok krve mozkovou tkání se sníží. Přímé kontinuální měření průtoku krve mozkem měla být unikátní metoda zlepšující monitoring, a tudíž i intenzivní léčbu pacientů, nicméně metoda vykazovala velkou nestabilitu v měření a monitorace samotná nebyla ve skutečnosti přímá, protože byla založena na měření tepelné vodivosti mozkové tkáně.

Do spektra monitorovacích metod patří také ty, zaměřující se na přímé sledování biochemických změn mozkové tkáně pomocí mikrodialýzy. Jedná se zejména o přímé sledování některých metabolitů (laktát, pyruvát), excitatorních aminů (glutamát, noradrenalin). Měřením metabolitů a chemických látek je známé již od 70 let minulého století, nyní díky některým vylepšením jsme schopni monitorovat metabolity a rozpadové produkty vzniklé díky

ischemii v reálném čase. Pomocí mikrodialýzy se vyšetřuje pět základních metabolitů. Hladiny glukózy, laktátu, pyruvátu, dále glycerol a glutamát. První tři parametry nám ukazují stav metabolismu mozkové tkáně a posun od aerobní – oxidativní fosforylace k anaerobní glykolýze. Ischemie vede k anaerobní glykolýze a hladina laktátu stoupá. Rovněž se mění i poměr laktát/pyruvát. Glycerol je jeden ze základních součástí buněčné membrány a jeho narůstající koncentrace ve vyšetřovaném vzorku signalizuje rozpad mozkových buněk v monitorované oblasti. Glutamát je excitatorní amin a do tkáně se uvolňuje v rámci stresové odpovědi organismu na ischemický infarkt. Základním přínosem mikrodialýzy by měla být časná informace o rozvíjejícím se sekundárním traumatu mozku, která by předcházela elevaci intrakraniálního tlaku. Získali bychom tak delší „terapeutické okno“. Dle dosavadních literárních dat je nejvýznamnějším ukazatelem poměr laktátu a pyruvátu (LP poměr), přičemž patologická elevace LP poměru (nad 25) zhruba v 90 % předpovídá elevaci intrakraniálního tlaku nad 20 mm Hg. Adamides et al. ve studii na 14 pacientech s těžkým poraněním mozku s monitorováním ICP a tkáňového metabolismu zjistili, že elevace hodnot tkáňového laktátu, poměru laktát/pyruvát a glycerolu o více než 2 hod. předcházely elevacím ICP.

8.4.Multimodální monitoring – závěr

Multimodální monitoring je soubor metod, které by nám měly podat komplexní informaci o stavu mozkové tkáně a výsledkem by měla být včas zahájená adekvátní terapie. Implantace čidel je invazivní metoda s nízkou periprocedurální morbiditou. Riziko iatrogeně vzniklého krvácení se podle vlastních zjištění pohybuje kolem 1 %. S ohledem na lokalizaci zavedení ani toto krvácení nemá větší klinické konsekvence. Doba multimodálního monitoringu zpravidla bývá 7–10 dnů. Čidla se extrahují po zlepšení klinického stavu pacienta nebo jako prevence infekčních komplikací. V našich pozorováních byl medián délky implantace čidel 6 dnů.

Monitorování kyslíku a metabolitů v ischemii ohrožené mozkové tkáni vedlo ke zvýšení účinnosti terapie mozkových traumat. Nicméně uvedené monitorovací metody jsou typické měřeními a získáním informací na relativně malém okruhu mozkové tkáně. Ve srovnání s měřeními ICP jde o určitý handicap, protože ICP monitoring odráží lépe celkovou situaci v nitrolebí a poskytuje nám ucelenější informaci. Řešením bylo zavést čidla na měření metabolismu mozkové tkáně do oblasti tzv. penumbry. Verifikace polohy čidel jsme prováděli a nadále provádíme pomocí následné CT kontroly.

Podle našich zjištění, jakákoliv z popisovaných monitorovacích metod není v diagnostice ischemického poranění mozku dostatečná, pokud se používá izolovaně. Pouze kombinace metod přinese ucelený obraz o mozkové tkáni jako takové a vede ke zlepšení výsledku léčby.

Zlatým standardem monitorovacích metod nejspíš dlouhou dobu zůstane invazivní měření nitrolebního tlaku, byť benefit doplňkových monitorovacích metod byl jednoznačně prokázán. Pokles hladiny tkáňového kyslíku a změna poměru laktát/pyruvát předchází elevaci ICP o statisticky významný časový interval i dle našich pozorování.

Těžká poranění mozku představují z hlediska komplexnosti terapie a závažné prognózy významnou část v neurotraumatologii. Péče o tyto pacienty náleží adekvátně vybaveným jednotkám intenzivní péče a ARO pracovištím, a to nejenom z pohledu personálního a materiálního zabezpečení, ale i z pohledu možnosti kontinuálně dostupné specializované neurochirurgické péče. Proto je potřeba budování a zdokonalování sítě pracovišť, aby se předešlo zbytečným prodlevám v managementu pacientů s těžkým KCP.

Naše pracoviště se aktivně podílí na vývoji minimálně invazivních metod monitorování ICP a metabolismu mozkové tkáně vystavené ischemickému působení. Na poli neurotraumatologie jsme důležitým partnerem při vývoji a optimalizaci neuroprotektivních protokolů. Kombinujeme tradiční principy (Monroe-Kellieho doktrína) s nejmodernějšími technologiemi, což nám umožňuje dosahovat zlepšených výsledků v léčbě pacientů s nitrolební hypertenzí.

Detailnější poznání základních patofyziologických dějů v poraněné nervové tkáni a zavádění modernějších metod do terapie způsobilo mírný pokles mortality kraniocerebrálních poranění (KCP) i přes jejich narůstající závažnost. Zlepšení spolupráce mezi RZP, chirurgickými pracovišti, neurochirurgy a ARO vede k rychlejší a dostupnější péči, která se také v konečném důsledku odráží na celkovém výsledku. Znalost zákonitostí procesů probíhajících v poškozené tkáni a zvyšování efektivity komplexní péče a kooperace zůstávají nadále hlavními předpoklady poklesu mortality a dalších negativních důsledků KCP.

9. Soubor komentovaných publikací

Předkládám soubor sedmi odborných publikací, které představují výsledky mého dlouhodobého výzkumu v oblasti těžkých poranění mozku. Publikace jsou seřazeny tematicky tak, aby co možná nejlépe ilustrovaly vývoj mého vědeckého zájmu. První část se zaměřuje na komplexní analýzu poruch imunitního systému u pacientů po těžkém poranění mozku. Popisuje možný vztah poruch imunity k zánětlivým komplikacím u těžkých mozkových poranění a v konečném důsledku k výsledku léčby.

Předložené práce se věnují komplexnímu zkoumání poruch imunitního systému a jejich vztahu k rozvoji sekundárních poškození mozku u pacientů po těžkém poranění mozku. Na základě rozsáhlé analýzy dostupné literatury a výsledků vlastního výzkumu jsme identifikovali několik klíčových patofyziologických mechanismů, které stojí za rozvojem této komplikované interakce. Naše zjištění přinášejí i nové pohledy na etiopatogenezi sekundárních poškození mozku a otevírají nové možnosti pro vývoj efektivnějších terapeutických intervencí. K dosažení těchto výsledků jsme využili kombinaci z pohledu neurochirurga unikátních laboratorních metod a pokročilých statistických nástrojů.

Výsledky této práce mají významný potenciál pro zlepšení pochopení patofyziologie mozkových poranění a prognózy pacientů s těžkým kraniocerebrálním poraněním. Mohou přispět k vývoji nových terapeutických strategií zaměřených na modulaci imunitní odpovědi.

Druhá část je věnována vývoji a aplikaci multimodálního monitoringu u kraniocerebrálních poranění, jako nástroje pro zlepšení diagnostiky, léčby a prognózy těchto pacientů. Metabolismus mozkové tkáně představuje komplexní a složitý děj. Detailní rozbor získaných informací pomůže uvedené pochody lépe pochopit a odhalit jejich patofyziologii. Výsledkem by měla být adekvátní terapie, která bude zahájena včas a tím se sníží riziko vzniku sekundárního (ovlivnitelného) ischemického poškození mozku. Zjištěné skutečnosti a jejich konsekvence jsou obsahem komentovaných prací.

Ve všech prezentovaných pracích jsem měl rozhodující podíl na jejich koncepci, designu, realizaci a interpretaci výsledků. Kontrola rukopisů a v neposlední řadě velmi důsledné odborné vedení v začátcích mé vědecké práce byla prováděna Profesorem Smrčkou – přednostou kliniky.

SHORT COMMUNICATION

Immune system status in the patients after severe brain injury

Smrcka M, Mrlian A, Klabusay M

*Department of Neurosurgery, University Hospital, Brno, Czech Republic. msmrcka@med.muni.cz***Abstract**

Introduction: Extracranial complications occurring after severe brain injury definitely aggravate clinical status and debase Glasgow Outcome Score (GOS). The immune system disorders could cause for example pneumonia and other inflammatory complications – urinary infection, coagulopathy, etc.

Material and methods: We have admitted and observed a group of 8 patients with various degree of brain injury and we have demonstrated some changes of immune system parameters after the insult.

Results: Most of the patients had a significant loss in cell mediated immunity parameters, especially T-lymphocytes (CD3+, helper cells) levels were decreased, whereas B-lymphocytes levels were increased. Humoral parameters and acute phase proteins levels were also changed. C-reactive protein level increased in all cases. However the levels of C3 and C4 were lower. The level of IgE antibodies were high and they even got higher. They achieved the values typical for atopic reaction or parasitic diseases.

Conclusion: Patients with immune system disorders have more extracranial complications. Patients with lower Glasgow Coma Scale after admission have often immune system disorders. However the prognostic value of monitoring of immune system disorders seems to be low. (Tab. 2, Fig. 3, Ref. 9.)

Key words: brain injury, immune system disorders, extracranial complications.

The severity of craniocerebral trauma is especially determined by the primary brain damage and the development of secondary ischemia. There are a lot of other factors, which could affect the treatment results: the resuscitation urgency, hypoxia, aspiration, hypotension, age, chronic diseases, extracranial complications occurring during the stay on the intensive care unit, etc.

It is supposed, that immune system disorders could play an important role in pathophysiology of brain injury. However stress reaction developing after trauma generally, could raise the endogenous catecholamines release insofar that it affect the immunosuppression. It is possible, that immune system disorders could cooperate in the development of another extracranial complications, above all pneumonia and other inflammatory complications. A main task of our research is to determine a role of immune system disorders for the outcome of our treatment in patients with severe brain injury.

Patients and methods

We have admitted 8 patients with different severity of brain injury, always with various degree of brain contusion and other accessory head injuries (hematomas, skull fractures, etc.). Age

accessory of the examined patients was 19–73 years, median 32 years. They were treated by conservative or surgical way (Tab. 1).

The group was analyzed by a prospective study. Every patient underwent an investigation of cellular and humoral immune parameters, basic and differential blood count. These investigations were performed by biochemical laboratory and flow cytometry laboratory. All investigations were repeated every 3 days until the patients were discharged. The study group was compared with a group of 23 healthy volunteers and the results were statistically evaluated (Mann–Whitney U test, Wilcoxon Matched Pairs test).

Further we evaluated a clinical status changes during the hospital stay by the Glasgow Coma Scale (GCS) and we followed all complications occurring during our treatment.

Department of Neurosurgery, University Hospital, Brno, and Department of Hematooncology, University Hospital, Brno, Czech Republic

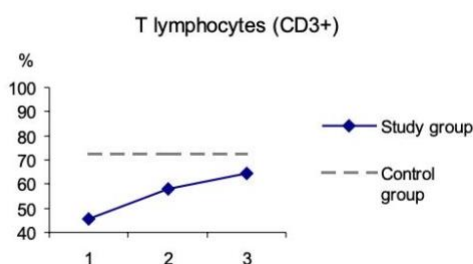
Address for correspondence: M. Smrcka, MD, PhD, Dept of Neurosurgery, University Hospital Brno, Jihlavská 20, CZ-625 00 Brno, Czech Republic.

Phone: +420.5.32233746, Fax: +420.5.32232190

Acknowledgement: The research is supported by the IGA of Czech Ministry of Health, Grant 7999-3.

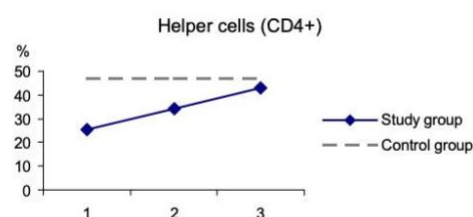
Tab. 1. Patients from the study group, their diagnosis, treatment and Glasgow Coma Scale after admission and before discharge.

	Age	Sex	Diagnosis	Study group		
				Treatment	GCS admission	GCS discharge
1.	42	M	Contusio cerebri et hematoma intracerebrale (HIC) reg. l. sin. Pneumothorax	conservative	4	14
2.	21	F	Contusio cerebri bilaterale, HIC ad ganglia basale l.sin. Fractura orbitae et calvae	conservative	5-6	15
3.	43	F	Subdural hematoma (SDH) et HIC traumat. l. sin., fractura cruris aperta	surgical	6	exitus day 10
4.	73	F	SDH et HIC l. sin. Fractura calvae	surgical	5	exitus day 17
5.	19	F	Contusio et oedema cerebri, Fractura pelvis	conservative	10	15
6.	19	M	Contusio cerebri bil. Fractura baseos cranii	surgical	3	15
7.	22	M	Fractura vertebrae L4 Epidural hematoma (EDH) l. sin. Contusio cerebri bilat.	surgical	4-5	15
8.	55	M	SDH l. sin. Fractura baseos cranii et calvae	surgical	3	exitus day 7

Fig. 1. T-lymphocytes (CD3+) directly after the insult (1), within the hospitalization (2) and directly before the discharge (3). It is obviously a significant decrease of CD3+ lymphocytes levels after the insult ($p<0.01$) and their gradual normalization ($p<0.05$).

Results

According to the first results, all patients were slightly anaemic with haemoglobin levels under 120 g/l. Generally, the counts of white body cells were increased in all patients. Higher levels were caused by higher levels of granulocytes (5 patients over 90 %), whereas the counts of lymphocytes were mostly decreased. All patients except patient 1 had relatively low levels of T-lymphocytes (CD3+, $p<0.01$) and helper cells (CD4+, $p<0.01$). Gradually, it came to the increase of these parameters ($p<0.05$) (Figs 1, 2). The levels of cytotoxic/suppressor lymphocytes (CD8+) were also decreased after the insult ($p<0.01$) (Fig. 3) as well as the CD4+/CD8+ ratio. Both of these parameters were eventually normalized, faster than CD3+ and CD4+ ($p<0.05$).

Fig. 2. Helper cells (CD4+) directly after the insult(1), within the hospitalization (2) and directly before the discharge (3). It is obviously a significant decrease of helper cells levels after the trauma ($p<0.01$) and their gradual normalization ($p<0.05$).

The levels of monocytes (CD14+) were normal except for patient 3, he had higher levels. B-lymphocytes levels were increased in 5 patients, remaining 3 patients had normal values.

Immunoglobulines (IgA, IgG, IgM) and circulating immunocomplexes levels were normal or slightly increased. Only IgE values were in 6 patients multiple increased with a tendency to a further growth during the hospitalization ($p<0.01$) (Tab. 2). From observed acute phase proteins, only CRP levels were high after the admission, but they slightly normalized. Other monitored parameters did not show prominent deviations.

Except for patients 3, 4, and 8 who died, all other patients improved virtually to the full consciousness. Infectious complications have appeared in patients 4 and 8, in both cases a notable bronchopneumonia has occurred (*Enterobacter*, *Klebsiella* and *Pseudomonas aeruginosa*). Patient 3 was getting better, the reason of her sudden death on the 7th day after the surgery was

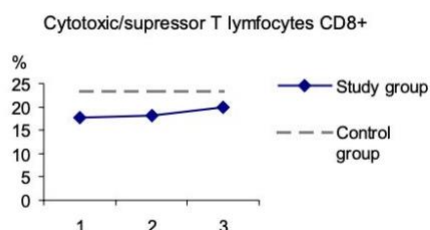


Fig. 3. Cytotoxic/suppressor lymphocytes (CD8+) immediately after the insult (1), within the hospitalization (2) and right before the discharge (3). It is obviously a significant decrease of CD8+ lymphocytes after the insult ($p < 0.01$) and their gradual normalization ($p < 0.05$).

probably embolization from compound fracture of the crus. Except hematemesis from oesophageal varices (patient 1) no more extracranial complications occurred.

Discussion

In spite the influence of craniocerebral injuries on immune system is well known, there are only few references in the literature. One of the most important articles is Quattrocchi's et al publication (1990), which evaluated a group of 20 patients after severe brain injury. Within a few days after admission they have found out almost total anergy for all administered antigens during the in vivo skin tests. However authors were not engaged in humoral immunity factors. They pointed out the significant decrease of T-lymphocytes and helper cells. The levels of the activated T-lymphocytes (CD3+ DR) and cytotoxic/suppressor lymphocytes remain unchanged. These results were confirmed also in our research. Conversely, it came to the significant decrease of the cytotoxic/suppressor lymphocytes (CD8+), but their levels normalized quickly. A strong growth of the IgE immunoglobulins after the insult, with a tendency to a further increase was a surprising moment of our research. The values often achieved levels typical of atopic reaction, or parasitic infection. This finding can be explained probably by the acute stress reaction, as well as the growth of the granulocytes and CRP. Against this explanation is the IgE level growth over time. A wane of IgE levels with sequential tail of a stress reaction would be more expected (such as CRP levels).

Tab. 2. Monitored humoral and cellular immune system parameters.

Humoral factors	Cellular factors
IgG	leukocytes
IgM	IgA granulocytes
IgE	lymphocytes
CIKT	monocytes (CD14+)
CRP	lymphocytes (CD3+)
$\alpha 1$ -antitrypsin	helper cells (CD4+)
orosomucoid	cytotoxic/suppressor (CD8+)
ceruloplasmin	activated (CD3+/DR)
praealbumin	CD4/CD8 ratio
	B-lymphocytes (CD19+)

According to our results a possible relation between cellular immunity status and severity of contusion and GCS after admission exists. Patients with mild brain injury have got a normal (patient 1) or slightly reduced (patient 6) levels of T-lymphocytes and helper cells as opposed to the patients with severe injuries. Conversely, the decrease of the cellular immunity parameters probably does not tell anything about the prognosis of these patients, because in our study group the decrease of cellular immunity parameters occurred both in patients with a favourable as well as with an unfavourable outcome. Moreover in 2 patients (4 and 8), who died due to a severe bronchopneumonia, the cellular immunity parameters improved almost to the normal values. An unanswered question remains if a sequential improving – normalization of the cellular immunity parameters is not only an immune system response to a simultaneous infection. However it does not eliminate a possibility of infections development after previous immunosuppression.

Finally, we could say, that craniocerebral injuries modify the reactivity of immune system. While one of its parts seems to be quite stimulated due to acute stress reaction (neutrophils, CRP, IgE), another part of the immune system parameters (T-lymphocytes, helper cells) sickens for immunosuppression. This kind of immunosuppression seems to be more important in patients with severe brain injuries and it could contribute to increased number of fatal infectious complications. It is possible that early initiated immunotherapy could provide better chances for patients after brain injury.

References

1. Bullock R, Chesnut RM, Clifton C et al. Guidelines for the management of severe head injury. *J Neurotrauma* 1996; 13: 643–734.
2. Gorbunov VI. The immunological aspect of the processes of adaptation and compensation in the acute period of craniocerebral trauma. *Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko* 1992; 2: 27–29.
3. Gorbunov VI, Gannushkina IV, Likhberman LB. Immune status dynamics in different lateralizations of focal traumatic brain lesions. *Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko* 1994; 3: 13–16.
4. Lobzhanidze AA, Lesnikov VA. Endogenous colony formation in closed craniocerebral trauma in mice. *Biull Eksp Biol Med* 1989; 108 (10): 482–484.
5. Marshal LF, Gautille T, Klauber MR et al. The outcome of severe closed head injury. *J Neurosurg* 1991; 75 (Suppl): S28–S36.
6. Quattrocchi KB, Frank EH, Miller CH et al. Severe head injury: effect upon cellular immune function. *Neurol Res* 1991; 13 (1): 13–20.
7. Romodanov AP, Lisianyi NI, Kurganova LV. Correction of immunity disorder developing after craniocerebral trauma. *Biull Eksp Biol Med* 1989; 108 (8): 233–233.
8. Wolach B, Sazbon L, Gavrieli R et al. Some aspects of the humoral and neutrophil functions in post-comatose unawareness patients. *Brain Inj* 1993; 7 (5): 401–410.
9. Zuev VP, Minkin LN, Timofeev VT. The immunologic aspects of inflammatory complications in combined maxillofacial and craniocerebral trauma. *Stomatologia* 1989; 68: 18–20.

Received September 15, 2004.
Accepted February 20, 2005.

Komentář

Pilotní publikace zahrnující pozorování u 8 pacientů. Přestože vliv těžkých poranění mozku poranění na imunitní systém byl předpokládán, v literatuře existovalo jen málo odkazů. Jedním z nejvýznamnějších článků byla publikace ze začátku 90 let 20. století od autorů Quattrocchi et al. (1990), která hodnotila skupinu 20 pacientů po těžkém poranění mozku. Během několika dní po přijetí zjistili téměř úplnou anergii vůči všem podaným antigenům během in vivo kožních testů. Autoři se však nezabývali faktory humorální imunity. Poukázali na významný pokles T-lymfocytů obecně a zejména a T_H lymfocytů. Hladiny aktivovaných T-lymfocytů (CD3+ DR) a cytotoxických/supresorových lymfocytů zůstaly nezměněny. Tyto výsledky byly potvrzeny také v naší pilotní studii. Na druhé straně došlo v námi hodnocené kohortě pacientů k významnému poklesu cytotoxických/supresorových lymfocytů (CD8+), jejich hladiny se ale rychle normalizovaly. Pozorování byly natolik unikátní, že jsme se rozhodli náš výzkum prohloubit a rozšířit o další parametry imunitního systému.

Překvapivým zjištěním našeho výzkumu byl také výrazný nárůst hladin imunoglobulinů IgE po poranění, s tendencí k dalšímu vzestupu. Bylo by spíše očekáváno snížení hladin IgE s postupným odezněním stresové reakce (podobně jako u hladin CRP). Vysokým hladinám IgE a jejich konsekvencím se věnuji samostatně v jedné z následujících komentovaných publikací

Podle našich výsledků se dala předpokládat možná souvislost mezi stavem buněčné imunity a závažností poranění (GCS při přijetí). Pacienti s lehkým poraněním mozku měli normální (pacient 1) nebo mírně snížené (pacient 6) hladiny T-lymfocytů a pomocných buněk oproti pacientům s těžkými poraněními. Na druhou stranu pokles parametrů buněčné imunity pravděpodobně nevypovídá nic o prognóze těchto pacientů, protože v naší studijní skupině došlo k poklesu parametrů buněčné imunity jak u pacientů s příznivým, tak i nepříznivým výsledkem. Navíc u dvou pacientů (4 a 8), kteří zemřeli na těžkou bronchopneumonii, se parametry buněčné imunity téměř normalizovaly. Zůstává otázkou, zda postupné zlepšování a normalizace parametrů buněčné imunity není pouze reakcí imunitního systému na probíhající infekci. To však nevylučuje možnost vzniku infekcí po předchozí imunosupresi.

Nakonec šlo konstatovat, že těžká poranění modifikují reaktivitu imunitního systému. Zatímco jedna jeho část se zdá být výrazně stimulována v důsledku akutní stresové reakce (neutrofily, CRP, IgE), jiná část parametrů imunitního systému (T-lymfocyty, pomocné buňky) podléhala imunosupresi. Tato imunosuprese se zdála být významnější u pacientů s těžkými poraněními mozku a mohla by přispívat ke zvýšenému výskytu fatálních infekčních komplikací. Je možné, že včasné zahájená podpora obranyschopnosti by mohla poskytnout lepší šance pacientům po poranění mozku.



Immune system disorders in the early post-injury period in patients after severe brain injury from the perspective of the severity of the injury

Andrej Mrlian¹ · Martin Smrcka¹ · Vilem Juran¹ · Ondrej Navratil¹ · Eduard Neuman¹ · Kamil Duris²

Received: 18 June 2022 / Accepted: 27 October 2022 / Published online: 10 November 2022
© Fondazione Società Italiana di Neurologia 2022

Abstract

Background Brain injuries are the most common cause of death in productive age. Besides the extent of the injury, other systemic factors can also affect the outcome. Patients suffering from severe brain injury often experience extracranial inflammatory complications during the early period of treatment. Here, we investigate the changes in immunity in patients with brain injury.

Methods 121 patients and 92 healthy controls were included in the research. Blood samples were collected on admission and analyzed by flow cytometry and biochemical methods. Multiple clusters of differentiation (CD) and antibody levels were investigated. The results were compared between patients and controls. In addition, results of two classes of severity (Glasgow Coma Scale, GCS, of 3–5 vs. 6–8) were also compared.

Results Parameters of humoral immunity in patients immediately after admission were significantly lower than those from healthy donors, with the exception of IgE elevated as much as to resemble allergic reaction ($p < 0.01$). Of cellular parameters, only natural killer (NK) cluster CD56+ was elevated ($p < 0.01$). Extracranial infectious complications were more common in patients with GCS 3–5.

Conclusions Strong immune system disorders were observed in patients after severe brain injury, which may contribute to the worse outcome in such patients.

Keywords Brain trauma · Immune system disorders

Introduction

Head injuries represent a major cause of mortality and invalidity in people of productive age [1, 2]. Most deaths following polytrauma occurring immediately or early after the trauma are caused by primary brain injuries or hemorrhagic shock [3].

Brain injuries can be classified according to several systems. The classification into primary and secondary brain injury is important from a clinical point of view [4], highlighting the need for prevention and treatment of potentially

reversible secondary lesions of both cranial or extracranial origins that have been associated with poor outcomes [5]. Many causes can lead to an increase in the intracranial pressure (ICP) and insufficient cerebral blood flow (CBF), resulting in the development of hypoxic-ischemic lesions of the neuronal parenchyma [6, 7]. Contemporary specialized intensive care that includes multimodal monitoring reduced the incidence of secondary brain injury and, in effect, led to the improvement of patient outcomes [8]. Still, the overall mortality of patients with brain injury remains high [9, 10].

From a longer perspective, however, systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and multiorgan failure (MOF) resulting from infectious complications are important predictors of poor outcomes. The specific changes in immune system function (both humoral and cellular immunity) in patients with brain injuries are, however, not sufficiently explored, despite the fact that recent works have demonstrated a significant effect of isolated head injury upon the host defense mechanism [11]. Such immune

✉ Andrej Mrlian
mrlian.andrej@fnbrno.cz

¹ Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Masaryk University and University Hospital, Brno, Czech Republic

² Department of Pathophysiology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

system alterations could cause a higher incidence of infections in patients with head injuries compared to other trauma patients [12]. This, along with the fact that the incidence of infectious complications is higher in patients with more severe brain damage, suggests a direct relationship between head injury and immune system failure/infections [13, 14]. Figure 1 presents the so far proposed mechanisms that are occurring after the brain injury (modified from [15]).

However, although many studies investigated the association between severe brain injury and some indicators of the immune response [16–18], they typically describe only a few such parameters or cell populations. In effect, complex information about immune system disorders after severe brain injury and their consequences is still lacking.

The presented study is aimed at providing a detailed insight into immune system components, including a wide range of clusters of differentiation, and at assessing the possible association between the severity of the injury and the immune system condition.

Materials and methods

Patients with severe isolated craniocerebral injuries (Glasgow Coma Scale, GCS, ≤ 8 , age 18–79, admission within 8 h of the injury) were included in this prospective study.

Polytrauma patients were excluded to facilitate the evaluation of the effects of isolated head injury on the immune system. Patients older than 79 years of age were excluded from the study in order to prevent bias due to immune system changes occurring with age. No informed consent was required as standard blood samples acquired from the patients regularly were used for the study. The control group consisted of 92 samples from healthy blood donors whose blood was collected at the local transfusion center. The study was approved by the local ethics committee.

CT scan was performed in all patients. The treatment followed the standard protocols, with both conservative and surgical interventions to maintain ICP within the normal range. Pharmacological treatment aiming to prevent and limit brain edema formation consisted of sedation (sufentanil, propofol, and midazolam), mannitol, and hypertonic saline infusion as needed. Where this was not sufficient, external ventricular drainage system was used and mild hypothermia (34 °C) was induced by surface cooling. Surgical treatment included standard procedures such as the evacuation of hematomas or decompressive craniectomy. From admission, all patients were ventilated, had indwelling bladder catheters inserted, and received parenteral fluids. For the first two days, no parenteral nutrition was given to prevent hyperglycemia. All patients without surgical treatment had intracerebral ICP monitoring. No medical history

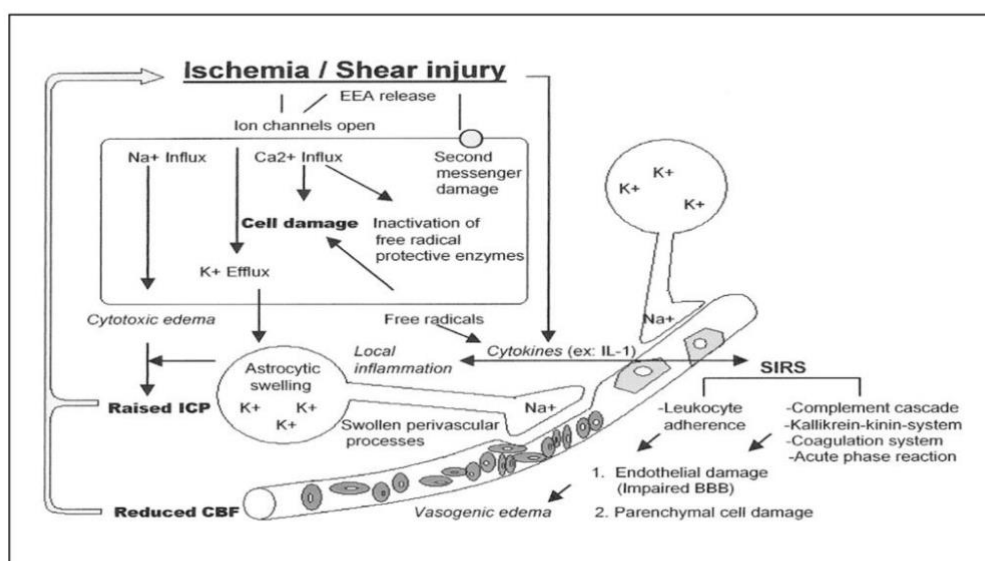


Fig. 1 Pathophysiology of primary and secondary brain injury with a focus on subcellular structures and stress reaction (modified after Keel et al., 2005) [12]

or information about allergies was available initially because of the patients' unconsciousness upon arrival.

Immediately upon admission, within 24 h after injury, peripheral venous blood was gathered, using 3 × 2 ml tubes. The tubes were immediately sent for laboratory investigation.

Latex turbidimetric immunoassay was used to investigate IgM, IgG, IgA, and CRP (C-reactive protein). IgE was determined using luminescence-enhanced enzyme immunoassay (LEIA). Immunophenotype analysis of the CD surface markers (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD20+, and CD56+) on leukocytes was performed by multicolor flow cytometry of the whole blood using directly labeled monoclonal antibodies, mouse-anti-human FITC (namely, R-PE and PE-Cy5) on Cytomics FC500 flow cytometer (Beckman-Coulter, USA) equipped with argon laser. The data were analyzed by repeated measures ANOVA. Because of the asymmetric distribution of the data, the data was normalized by logarithmization prior to statistical evaluations. As a second statistical method, the Kolmogorov–Smirnov test was used.

During hospitalization, the GCS was measured every hour. Twice a day, the patients underwent standard physical examination of their basic neurological status, auscultation of the heart, lungs, and gastrointestinal tract, and palpation of the lymph nodes and abdomen. Other inflammatory symptoms were kept under surveillance.

Extracranial infectious complications that occurred in the first 10 days after injury were included in our study. Each

complication was objectivized based on auxiliary investigations, such as X-ray and laboratory and bacteriological markers.

All infections were treated with antibiotics in accordance with microbiological exams. Patients with frontobasal injury and those who underwent multiple surgeries were put on prophylactic ATB treatment.

We measured the outcome of our patients 6 months after the injury using the Glasgow Outcome Scale (GOS), assessing it as either “favorable” (GOS score 1 or 2) or “unfavorable” (GOS score 3, 4, or 5).

Results

Immune system disorders and brain injuries

IgA, IgM, and IgG were statistically significantly lower in patients with a severe head injury on admission compared to the healthy controls. On the other hand, IgE levels were significantly increased on admission—immediately upon arrival, the mean IgE value of injured patients was 163 IU/ml compared to 90 IU/ml in the control group.

While the levels of cells expressing CD56+ were significantly higher in patients with brain injury on admission than in controls ($p < 0.01$; Fig. 2), levels of all other clusters of differentiation on admission were significantly lower compared to the control group ($p < 0.01$; Fig. 3).

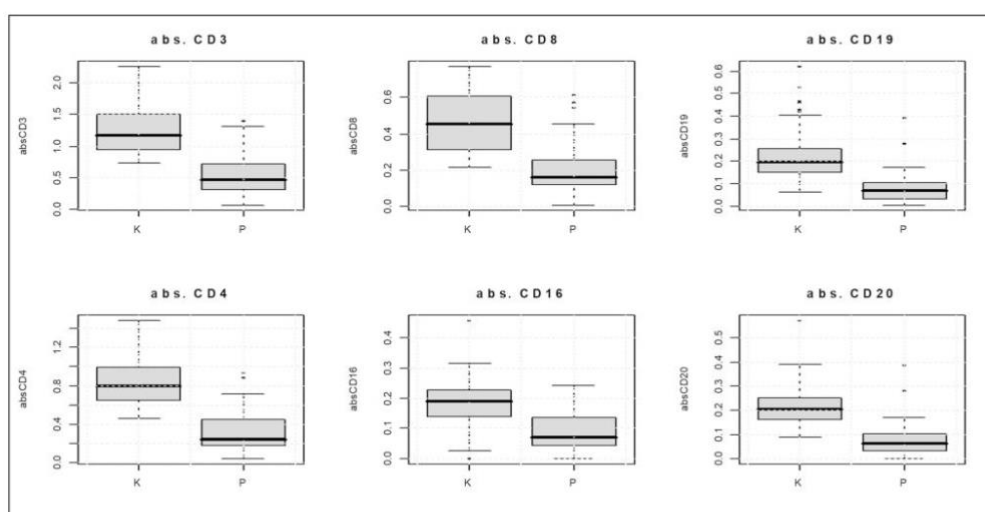


Fig. 2 The comparison of absolute levels of CD. K: healthy volunteers; P: patients after severe brain injury

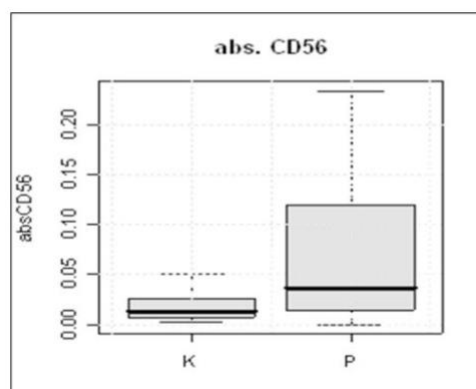


Fig. 3 CD56+ comparison (NK cells). K: healthy volunteers; P: patients after severe brain injury

The association between the severity of brain injury and immune system disorders

The severity of brain injuries is well described by the on-admission GCS. To evaluate a possible association between the severity of the injury and the severity of immune disorders, we compared CD and humoral immunity levels in patients classified into groups with GCS 3–5 and GCS 6–8. Only CD8+ (cytotoxic/suppressor T lymphocytes) levels were significantly higher in the group of patients with lower GCS ($p=0.03$; Fig. 4); none of the other CD or Ig parameters significantly differed, although a trend toward higher levels in CD19+ and CD20+ was observed in patients with less severe injury (GCS 6–8).

Treatment outcome and the occurrence of extracranial infectious complications

121 patients aged 19–79, with a median age of 56, were included in the study. Characteristics of injury included the following: subdural hematoma, $n=58$ (48%); concussion, $n=51$ (42%); and epidural hematoma, $n=12$ (10%). GOS evaluation after 6 months showed an unfavorable outcome (GOS score 3, 4, or 5) in 67 patients (55.4%), with total mortality of 49 patients (40.5%). All patients showed slight anemia (mean hemoglobin level, 110 g/l), together with minor leukocytosis and granulocytosis. Among the acute phase proteins, CRP was significantly increased ($p<0.01$).

117 extracranial infectious complications occurred in 94 patients (77.7%) during their stay at the intensive care unit. 92% of all infections were detected within the first 5 days of hospitalization. The most common diseases included pneumonia ($n=56$, 48%) and urinary tract infection ($n=47$,

40%). 14 patients in the group (12%) developed sepsis. *Klebsiella pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* were the most common pathogens; the 3rd generation of cephalosporins was most frequently used to battle these infections.

When relating our patients' GCS score upon arrival with the incidence of infection, we found the lower score (GCS 3–5) to be associated with an increased incidence of infectious complications compared to patients with GCS 6–8 ($p=0.003$).

Discussion

The fact that the immune system is affected after brain injuries has been described in the past [6], and strong evidence that this modulation increases the risk of developing extracranial infectious complications has been also reported elsewhere [19]. However, the detailed nature of the host defense mechanisms and their regulation in the post-trauma period remains underexplored. Several indications suggest a highly controlled cross-talk of events rather than just mere accidental suppression [20]. Learning more about these connections will bring us closer to a full understanding of their role and might lead to new approaches to therapy [21].

Immune disorders shortly after brain injury

Our results are consistent with those reported by Quattrocchi et al. who also found suppression of multiple parameters of cellular immune function after brain injury (in particular, CD2+, CD4+, and CD25+ [22] and CD8+ [23]). Wolach et al. showed, similarly to us, significant deficiencies of CD4+ and CD8+. They also reported a drop in the NK cell activity. This may, at the first glance, appear to be in conflict with our results as the number of cells expressing CD56+ belonging to the NK cell family was increased in patients with brain injury in our study. However, the CD56+ levels are much lower than those of CD16+, which is also expressed on the surface of NK cells (see Fig. 2). Therefore, when combining the results of both discussed clusters expressed on the surface of NK cells, we can see that the total number of NK cells is likely decreased in our patients, which may explain this apparent inconsistency of our results with those reported by Wolach et al. [24].

The levels of CD19+ and CD20+ that are typically expressed on the surface of B lymphocytes were significantly lower on admission in patients than in healthy controls. This goes hand in hand with the low levels of IgA, IgM, and IgG. A notably different result was observed for IgE antibodies, which were significantly elevated by approx. 81%. In one of our previous studies [14], we suggested an explanation of this phenomenon. During the acute phase of brain injury, high amounts of several interleukins (especially IL-5,

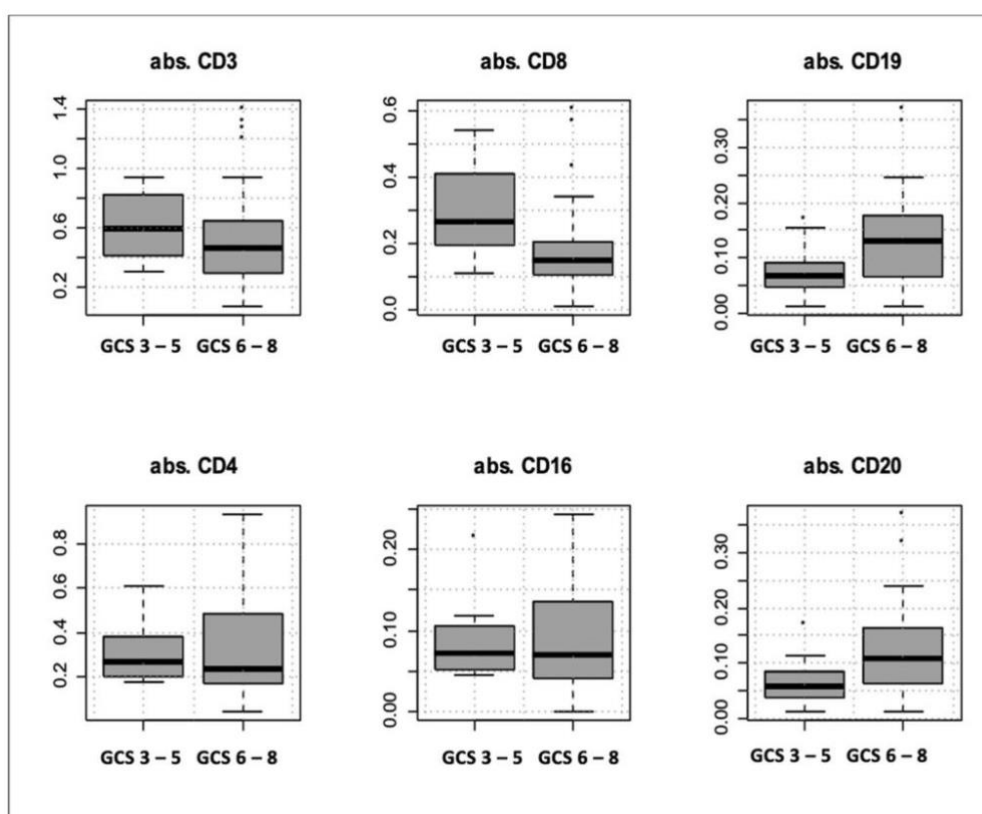


Fig. 4 Statistical significance in absCD8+ levels according to the severity of brain injury

IL-6, IL-10, and IL-13) are released as an effect of Th1/Th2 imbalance [25]; these subsequently cause the maturation of naive precursor cells to mature eosinophils and certain subtypes of B lymphocytes, typically those producing IgE.

Association between the severity of the injury and immune disorder

The presented study is the first to have analyzed the association between individual CDs and the severity of injury represented by GCS on admission.

The only CD that significantly increases with the more severe injury is CD8+, i.e., the cytotoxic T cells. This may be associated with the need for removal of damaged cells in the injured tissues. Moreover, CD8+ cells are known to suppress the production of B lymphocytes [26, 27], which is consistent with our finding for B lymphocytes (CD19+ and

CD20+), in which an (insignificant) trend toward lower values with more severe injury was observed.

Interestingly, however, the occurrence of extracranial infectious complications was highly significantly different between the groups with GCS 3–5 and GCS 6–8. The significantly higher occurrence of infections in the more severely injured patients suggests that the combination of trends observed for B lymphocytes likely plays a role in the development of infectious complications in these patients.

Immune suppression mechanisms

The existence of modulatory changes in the immune system after trauma is a well-known fact. Immediately after the action of forces acting on the head, the primarily injured brain tissue components will contribute to the development of localized inflammation and a larger secondary lesion.

In reaction to the lack of oxygen, the electrolyte homeostasis is disrupted. All this is followed by a sequence of events leading to the development of cytotoxic edema and cell damage through increased levels of intracellular Ca^{2+} . Extracellular levels of endogenous excitatory amino acids (EEA) will increase several times, together with massive amounts of pro- and anti-inflammatory mediators, produced and released by glial cells within the lesion [28]. This will result in the activation of microglial cells and intravascular adherence of leukocytes damaging the blood–brain barrier (BBB), building up edema and supporting infiltration of activated immune elements into the interstitial space. Shear stress, pain, fear, pro-inflammatory mediators, and hyperstimulation due to the increased amounts of EEA will contribute to hypothalamic reaction [29]. The response will be mediated through sympathetic nervous activation and hypothalamic-pituitary axis (HPA) stimulation [30]. Consequently, circulatory levels of endogenous glucocorticoids and catecholamines, as well as extracellular concentrations of catecholamines in various tissues, are greatly elevated.

Pro- and anti-inflammatory cytokines, spilled from the injured brain through the damaged BBB, will induce SIRS or compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS), depending on the cytokine nature [26]. However, this mechanism contributes to immune suppression probably to a much lesser degree than HPA-induced hormonal changes. Both glucocorticoid and catecholamines suppress inflammation and, in particular, the production of Th1-mediated cytokines. This suppression supports the Th2-dependent reaction, which leads to a further decrease in cellular immunity and instead stimulates the humoral responsiveness and the production of IgE [31–33].

The most probable purpose of this phenomenon is the effort of the organism to avoid the tissue-damaging effects of macrophages and Th1 lymphocytes [34]. This system, therefore, works as an excellent feedback mechanism preventing the organism from being overwhelmed by pro-inflammatory cytokines, thus minimizing the negative effects of inflammatory events [35–37]. This major feedback loop may, however, be disrupted during great stress or after the use of synthetic glucocorticoids [16, 38]. However, it is still to be proved to what extent the *de novo* production of anti-inflammatory cytokines within the neuronal parenchyma in response to an injury contributes to this systemic immune suppression. Such downregulation of proinflammatory cytokines has been suggested to actually enhance the chances of a favorable outcome by limiting the inflammatory tissue damage in the brain [17].

As the brain is a highly sensitive organ with low regenerating abilities, it is possible that this immune suppression immediately after the injury may actually have beneficial and protective effects in the long term. So, even though infectious complications are undoubtedly something to

worry about, they might just pose as an unfortunate “side effect” of the massive struggle of the organism against the development of cerebral hyperinflammation [18]. This brings us to the highly controversial question of whether the medical intervention interfering with these processes will or will not favor the patient's outcome. Similarly, one might suggest that the use of catecholamines to sustain a sufficient cerebral perfusion pressure will further add to the already existing immune suppression [18]. Hence, although the immune suppression itself may be to a certain degree an advantage for the patients (prevention of cerebral inflammatory tissue damage), the additional use of drugs further suppressing the immune system might actually further aggravate the already present immunosuppression without adding to its beneficial effects induced by the organism-induced immunosuppression.

Conclusions

The presented study is, so far, the most complex investigation of immune response to severe brain injury. We observed significant differences in the levels of CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, and CD20+, which were all significantly reduced in patients with severe brain injury on admission compared to healthy controls; the only exceptions were IgE and CD56+; the levels of which increased. In addition, this study was also the first to analyze the association between the severity of the injury and the immune response. Although we observed trends toward lower levels of CD19+ and CD20+ in patients with more severe injury, this trend was insignificant. The only significant difference between patients with GCS 3–5 and 6–8 was observed for CD8+ levels, which were, somewhat surprisingly, higher in patients with lower GCS. The frequency of extracranial infectious complications was significantly higher in patients with lower GCS. Hence, the presented data suggest a direct relationship between head injury and post-traumatic infections, highly affected by the severity of brain damage.

Author contribution All authors agree with the content of the manuscript, and all gave explicit consent after careful revision. The Head of the Department of Neurosurgery, as a co-author, have read it before the final submission and gave a final approval.

Funding This research was supported by MH CZ–DRO (FNBr, 65269705).

Declarations

Ethics approval and consent to participate The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of University Hospital Brno. Approval number of the statement is 01–080404/EK. Patient consent was waived due to obtaining the study material from standard blood samples and

CT scans were performed in accordance with the standard diagnostic protocol in patients after brain injury.

Conflict of interest All authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization with any financial or non-financial interest in the subject matter or materials presented in the manuscript. The funder also confirms that it had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

References

- Bagiella E, Novack TA, Ansel B, Diaz-Arrastia R, Dikmen S, Hart T, Temkin N (2010) Measuring outcome in traumatic brain injury treatment trials: recommendations from the traumatic brain injury clinical trials network. *J Head Trauma Rehabil* 25(5):375–382
- Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, Bratton SL, Chesnut R, Harris OA, Kissoon N, Rubiano AM, Shutter L, Tasker RC, Vavilala MS, Wilberger J, Wright DW, Ghajar J (2017) Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. Fourth Edition *Neurosurgery* 80(1):6–15
- Richards JE, Harris T, Dünser MW, Bouzat P, Gauss T (2021) Vasopressors in trauma: a never event? *Anesth Analg* 133(1):68–79
- Khellaf A, Khan DZ, Helmy A (2019) Recent advances in traumatic brain injury. *J Neurol* 266(11):2878–2889
- Maier CM, Hsieh L, Crandall T, Narasimhan P, Chan PH (2006) A new approach for the investigation of reperfusion-related brain injury. *Biochem Soc Trans* 34(Pt 6):1366–1369
- O'Leary RA, Nichol AD (2018) Pathophysiology of severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Sci* 62(5):542–548
- Sarrafzadeh AS, Peltonen EE, Kaisers U, Küchler I, Lanksch WR, Unterberg AW (2001) Secondary insults in severe head injury—do multiply injured patients do worse? *Crit Care Med* 29(6):1116–1123
- de Rivero Vaccari JP, Dietrich WD, Keane RW (2014) Activation and regulation of cellular inflammasomes: gaps in our knowledge for central nervous system injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 34(3):369–375
- Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Baticulon RE, Hung YC, Panchak M, Agrawal A, Adeleye AO, Shrinie MG, Rubiano AM, Rosenfeld JV, Park KB (2018) Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg* 4(1):1–18
- Bennis FC, Teeuwen B, Zeiler FA, Elting JW, van der Naalt J, Bonizzi P, Delhaas T, Aries MJ (2020) Improving prediction of favourable outcome after 6 months in patients with severe traumatic brain injury using physiological cerebral parameters in a multivariable logistic regression model. *Neurocrit Care* 33(2):542–551
- Nizamutdinov D, Shapiro LA (2017) Overview of traumatic brain injury: an immunological context. *Brain Sci* 23(7):1–11
- Abbas A, Lichtman A (2019) Basic immunology – functions and disorders of the immune system 6ed. Elsevier, Amsterdam
- Cortiñas Sáenz M, Lizán García M, Jiménez-Vizuet JM, Moreno Cuesta J, Cuesta García J, Peyro García R (2007) Incidences of early- and late-onset ventilator-associated pneumonia in a post-anesthesia and critical care unit. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 54(3):147–154
- Smrcka M, Mrlan A, Karlsson-Valik J, Klabusay M (2007) The effect of head injury upon the immune system. *Bratisl Lek Listy* 108(3):144–148
- Butcher I, Maas AI, Lu J, Marmarou A, Murray GD, Mushkudiani NA, McHugh GS, Steyerberg EW (2007) Prognostic value of admission blood pressure in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 24(2):294–302
- Kaur P, Sharma S (2018) Recent advances in pathophysiology of traumatic brain injury. *Curr Neuropharmacol* 16(8):1224–1238
- Sulhan S, Lyon KA, Shapiro LA, Huang JH (2020) Neuroinflammation and blood-brain barrier disruption following traumatic brain injury: pathophysiology and potential therapeutic targets. *J Neurosci Res* 98(1):19–28
- Pearn ML, Niesman IR, Egawa J, Sawada A, Almenar-Queralt A, Shah SB, Duckworth JL, Head BP (2017) Pathophysiology associated with traumatic brain injury: current treatments and potential novel therapeutics. *Cell Mol Neurobiol* 37(4):571–585
- Piek J, Chesnut RM, Marshall LF, van Berkum-Clark M, Klauber MR, Blunt BA, Eisenberg HM, Jane JA, Marmarou A, Foulkes MA (1992) Extracranial complications of severe head injury. *J Neurosurg* 77(6):901–907
- Göebel A, Kavanagh E, Lyons A, Saporoschitz IB, Soberg C, Lederer JA, Mannick JA, Rodrick ML (2000) Injury induces deficient interleukin-12 production, but interleukin-12 therapy after injury restores resistance to infection. *Ann Surg* 231(2):253–261
- Jia J, Lin YQ, Liu WF, Zhong TA, Zhang J, Ye Y, Xu YQ (2005) Study of the effects of mild hypothermia on cerebral PO2, PCO2 and pH and body temperature in patients with acute severe head injury. *Chinese J Traumatol = Zhonghua Chuang Shang Za Zhi* 8(3):138–41
- Quattrocchi KB, Frank EH, Miller CH, Dull ST, Howard RR, Wagner FC Jr (1991) Severe head injury: effect upon cellular immune function. *Neurol Res* 13(1):13–20
- Quattrocchi KB, Miller CH, Wagner FC Jr, DeNardo SJ, DeNardo GL, Ovodov K, Frank EH (1992) Cell-mediated immunity in severely head-injured patients: the role of suppressor lymphocytes and serum factors. *J Neurosurg* 77(5):694–699
- Wolach B, Sazbon L, Gavrieli R, Broda A, Schlesinger M (2001) Early immunological defects in comatose patients after acute brain injury. *J Neurosurg* 94(5):706–711
- Ghaith HS, Nawar AA, Gabra MD, Abdelrahman ME, Nafady MH, Bahbah EI, Ebada MA, Ashraf GM, Negida A, Barreto GE (2022) A literature review of traumatic brain injury biomarkers. *Mol Neurobiol* 59(7):4141–4158
- Ellwardt E, Walsh JT, Kipnis J, Zipp F (2016) Understanding the role of T cells in CNS homeostasis. *Trends Immunol* 37(2):154–165
- Bai R, Gao H, Han Z, Huang S, Ge X, Chen F, Lei P (2017) Flow cytometric characterization of T cell subsets and microglia after repetitive mild traumatic brain injury in rats. *Neurochem Res* 42(10):2892–2901
- Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Stahel PF, Kossmann T (2002) Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword. *Curr Opin Crit Care* 8(2):101–105
- Newell E, Shellington DK, Simon DW, Bell MJ, Kochanek PM, Feldman K, Bayir H, Aneja RK, Carcillo JA, Clark RS (2015) Cerebrospinal fluid markers of macrophage and lymphocyte activation after traumatic brain injury in children. *Pediatr Crit Care Med* 16(6):549–557
- Niquet J, Seo DW, Wasterlain CG (2006) Mitochondrial pathways of neuronal necrosis. *Biochem Soc Trans* 34(Pt 6):1347–1351
- Polacek V, Jira M, Fara M, Strejcek J, Konigova R (1987) Immunoglobulin E (IgE) in patients with severe burns. *Burns Incl Therm Inj* 13(6):458–461
- Szczeklik A, Jawień J (1996) Immunoglobulin E in acute phase response to surgical stress. *Clin Exp Allergy* 26(3):303–307
- Navarro-Zorraquino M, Lozano R, Deus J, Pastor C, Larrad L, Tejero E, Román J, Palacios MJ, Torcal J, Salinas JC (2001) Determination of the immunoglobulin E postoperative variation as a measure of surgical injury. *World J Surg* 25(5):585–591

34. Reilly P, Bullock R (2005) Head injury - pathophysiology and management. CRC Press, London
35. Van Beek JG, Mushkudiani NA, Steyerberg EW, Butcher I, McHugh GS, Lu J, Marmarou A, Murray GD, Maas AI (2007) Prognostic value of admission laboratory parameters in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 24(2):315–328
36. Nordström C-H (2005) Physiological and biochemical principles underlying volume-targeted therapy—the “lund concept.” *Neurocrit Care* 2(1):83–95
37. Sullivan PG, Rabchevsky AG, Waldmeier PC, Springer JE (2005) Mitochondrial permeability transition in CNS trauma: cause or effect of neuronal cell death? *J Neurosci Res* 79(1–2):231–239
38. Giza C, Greco T, Prins ML (2018) Concussion: pathophysiology and clinical translation. *Handb Clin Neurol* 158:51–61

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Komentář

Nejdůležitější souhrnná práce popisující základní poruchy imunity v časné poúrazové periodě. Hodnocena je celá kohorta $n = 213$ (121 pacientů po těžkém poranění mozku, 92 zdravých dobrovolníků). Práce prezentovala zejména poruchy buněčné imunity. S ohledem na spíše nižší počet prací zabývajících se vztahy porušené obranyschopnosti a těžkých poranění mozku a také se zřetelem na množství a hloubku zjištěných faktů se jedná o důležitou práci s adekvátní akceptací v časopise s relativně vysokým IF (Q2).

Na základě zjištěných výsledků lze konstatovat, že u pacientů po těžkém poranění mozku dochází ke statisticky významné supresi buněčné složky imunity (CD3+, CD4+, CD8+). Významně nižší jsou také hladiny B-lymfocytů (CD19+, CD20+). Hladiny NK buněk naopak významně stoupají ($p < 0,001$).

Interakce mezi centrálním nervovým systémem (CNS) a imunitním systémem iniciuje komplexní změny v imunitní odpovědi. Těžké traumatické poranění mozku vyvolává systémovou zánětlivou reakci, která následně ovlivňuje jak funkci, tak distribuci různých populací imunitních buněk. Takový zánět může vést ke snížení hladin klíčových komponent adaptivního imunitního systému, konkrétně T-lymfocytů a B-lymfocytů, což výrazně oslabuje adaptivní imunitní odpověď organismu a zvyšuje jeho náchylnost k sekundárním infekcím ($p < 0,001$).

U pacientů máme k dispozici více údajů v časové posloupnosti od data traumatu. Pro srovnání se zdravou skupinou, u které je struktura dat odlišná, nelze tato data přímo použít kvůli podmínce nezávislosti pozorování uvnitř zkoumaných skupin. Bylo by možné sestavit model, který by tuto okolnost zohlednil, ale dosažené hladiny jsou velmi průkazné, takže tento krok nebyl nutný.

Specifické terapeutické postupy, zaměřené na modulaci imunitní odpovědi mohou tedy zlepšit klinické výsledky u těchto pacientů. Další výzkum bude však nezbytný pro důkladnější pochopení role jednotlivých typů imunitních elementů a jejich interakcí při následcích těžkého poranění mozku. To by mohlo vést k vývoji inovativních terapeutických strategií, které cíleně upravují imunitní dysregulace a tím zlepšují dlouhodobou prognózu pacientů.

Imunitní systém je po poranění mozku výrazně ovlivněn a existují přesvědčivé důkazy, že tato modulace zvyšuje riziko vzniku extrakraniálních infekčních komplikací. Přesto však zůstaly podrobné charakteristiky obranných mechanismů a jejich regulace v posttraumatickém období nedostatečně prozkoumány. Naše výzkumy naznačují, že se jedná o vysoce koordinovanou vzájemnou interakci vedoucí k imunosupresi, spíše než o náhodné potlačení imunity.

Hladiny CD19+ a CD20+, které jsou typicky exprimovány na povrchu B lymfocytů, byly u pacientů těsně po úrazu významně nižší ve srovnání se zdravými kontrolami. Tento náález koresponduje s nízkými hladinami IgA, IgM a IgG. Naopak výrazně odlišný výsledek byl zaznamenán u IgE protilátek, jejichž hladiny byly signifikantně zvýšeny přibližně o 81 % a věnuji se mu v samostatné komentované publikaci, kde navrhuje možné vysvětlení tohoto jevu. Během akutní fáze poranění mozku dochází k uvolnění vysokých množství několika interleukinů (zejména IL-5, IL-6, IL-10 a IL-13) v důsledku nerovnováhy Th1/Th2 odpovědi. Tyto interleukiny následně podporují zrání naivních prekurzorových buněk na zralé eosinofily a specifické subtypy B lymfocytů, zejména ty, které jsou zodpovědné za produkci IgE.

Prezentovaná studie je první, která analyzovala asociaci mezi jednotlivými CD a závažností poranění reprezentovanou GCS při přijetí. Jediný CD, který významně stoupá s těžším poraněním, je CD8+, tj. cytotoxické T-lymfocyty. To může být spojeno s potřebou odstranění poškozených buněk v poškozených tkáních. Kromě toho je známo, že CD8+ buňky potlačují produkci B-lymfocytů, což je v souladu s naším zjištěním pro B lymfocyty (CD 19+ a 20+), u kterých byl pozorován (nevýznamný) trend k nižším hodnotám s těžším poraněním.

Závažnost poranění mozku lze poměrně přesně a jednoduše stanovit pomocí vstupního Glasgow Coma Scale (GCS). Vyšetření GCS patří do základního příjmového algoritmu. V rámci komentované publikace se zkoumal vztah poruchy imunity a vstupní hodnoty GCS a dále se sledovala incidence extrakraniálních zánětlivých komplikací a její vztah k vstupnímu GCS. Předpoklad, že závažnější poranění bude mít větší vliv na parametry imunity se nepotvrdil. Pouze u hladin cytotoxických/supresorových T – lymfocytů (absCD8) test zamítl nulovou hypotézu s hladinou významnosti $p=0,0319$, u pacientů se závažnějším poškozením došlo paradoxně k statisticky významnému nárůstu CD8+ lymfocytů (Tabulka 3).

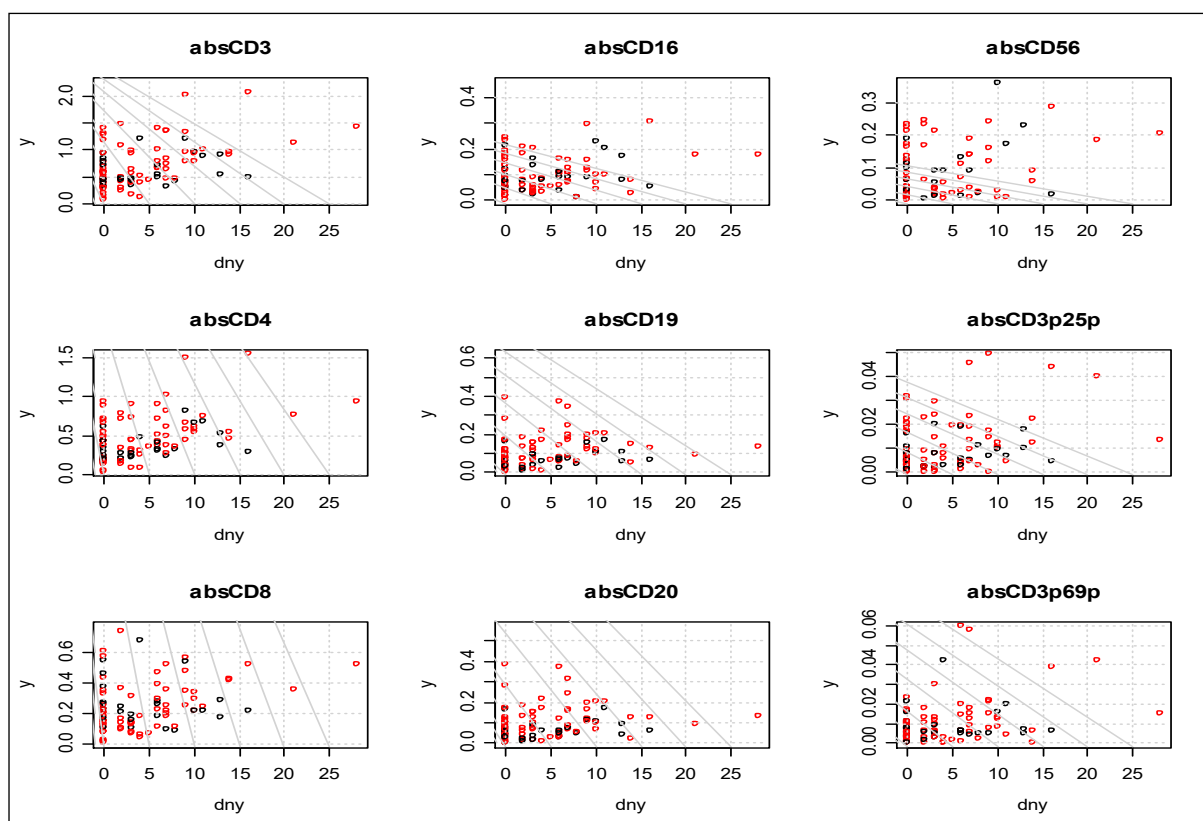
Z uvedené publikace plyne i jeden paradoxní náález. Závažnost postižení mozku (vyjádřeno pouze pomocí GCS) zásadně neovlivňuje hladiny parametrů imunitního systému, a to i při rozdělení souboru na dvě podskupiny (horší a lepší stav). Jenom u klastru CD8+, exprimovaného na povrchu cytotoxických supresorových T – lymfocytů se pozoroval podstatný rozdíl (zvýšení hladin u pacientů s nižším GCS). V rámci této části výzkumu byly testovány rovněž i parametry aktivace lymfocytů absCD3+25+, absCD3+69+, absCD3+HLA-DR, CRP a složky komplementu C3, C4 a protilátky IgA, IgG, IgM, IgE. U žádného z vyšetřovaných parametrů se nepotvrdil vztah k závažnosti poranění. Na grafech pod komentářem je vidět rovnoměrná distribuce naměřených hodnot bez výrazného vztahu k závažnosti poranění, hodnoty u pacientů s horší (červeně, GCS – 3–5) a lepší vstupní hodnotou GCS (černě, GCS –

6–8) v průběhu dnů od počátku traumatu až do konce sledované periody (vodorovná osa). jsou „promíchány“ a bez dalšího upřesnění není patrné nějaké dělicí vodítko.

Při porovnání hodnot vstupního Glasgow Coma Scale (GCS) a výskytu extrakraniálních zánětlivých komplikací v sledovaném období byla potvrzena významná korelace ($p < 0,01$) mezi nižšími hodnotami GCS při příjmu a vyšším výskytem infekcí během hospitalizace. Nejvyšší počet infekcí byl zaznamenán u pacientů se vstupním GCS 3+4, zatímco frekvence postupně klesala. Tento rozdíl naznačuje, že závažnost poranění mozku může mít přímý vliv na náchylnost k infekcím. Kombinace pozorovaných trendů u B-lymfocytů, včetně jejich snížené aktivity nebo dysfunkce, pravděpodobně hraje klíčovou roli ve vývoji infekčních komplikací u pacientů s těžším poraněním. Tyto změny v imunitní odpovědi mohou oslabit schopnost organismu bránit se proti infekcím, což vede k vyššímu riziku komplikací.

Veličina	Hladina zamítnutí nulové hypotézy (p)
absCD3 absCD4	-
absCD8	0.0319
absCD16, absCD19, absCD20, absCD56	-
absCD3+25+, absCD3+69+, absCD3+HLA-DR, CRP, IgA, IgG, IgM, IgE, C3, C4.	-

Tabulka 3 - vztah závažnosti poranění a hladiny vyšetřovaných parametrů



Promíchání hodnot laboratorních parametrů u pacientů s horší (červeně, GCS – 3–5) a lepší vstupní hodnotou GCS (černě, GCS – 6–8)

CLINICAL STUDY

The importance of immune system disorders related to the Glasgow Outcome Score in patients after severe brain injury

Mrlian A, Smrcka M, Klabusay M¹

Department of Neurosurgery, University Hospital, Brno, Czech Republic.
andrejmrlian@hotmail.com

Abstract

Background: It is assumed that changes in different parts of the host defence mechanisms could influence the outcome by making way for extracranial complications.

Material and methods: For our study we enrolled 121 patients who had sustained various types of severe head injury (GCS 3–8). We investigated several laboratory parameters. Furthermore we observed all extracranial complications that occurred within first ten days of hospitalization. Six months after the discharge we assessed GOS and we put all these parameters in correlation.

Results: 55.37 % of the patients ended our treatment with an unfavourable outcome; mortality of the group was 40.5 %. We noted 117 cases of extracranial inflammatory complications, occurring in 94 patients (77.6 %). We confirmed a significant correlation between lower GCS and higher incidence of infection. Concerning the relationship between immune system disorders and outcome, we disclosed a significant difference, especially when comparing the group with good recovery with the patients who died. The difference was seen in cellular parameters, whereas humoral parameters showed no significant changes.

Conclusions: While GCS changes didn't relate to the intensity of immunity disorders, GOS value shows a strong relationship, especially to its cellular part. However, both GCS and GOS values showed an important correlation with the occurrence of infectious complications. Patients ending our treatment with bad outcome have more extracranial complications when compared with the patients that have ended our treatment successfully (Tab. 3, Fig. 6, Ref. 15). Full Text (Free, PDF) www.bmj.sk.

Key words: severe head injuries, outcome, immune system disorders.

Head injuries belong to the most common disorders of the central nervous system and they count for the main cause of mortality and disability among people between the age of 20 and 40 in developed countries. In respect of children's population (0–14), the prevalence of brain injuries is about 5.6 per 100 000 per year and the children with severe TBI are more deprived than the population as a whole. The most common mechanism of injury is a pedestrian accident achieving values of about 36 % with characteristic summer, late afternoon, or evening peaks (1). Still the high current mortality poses a serious medical problem. Despite the slight decrease in the incidence of severe head injuries, their relevance and total economical costs rise (2, 3).

Brain injuries serve as one of the most challenging problems faced by clinicians. A quick pre- and in-hospital management is of great importance for the outcome of patients, and during recent decades it has been brought to light. This piece of knowledge has improved the chances of the positive outcome and thus

lowered significantly the mortality rate (3, 4). Still, understanding the pathophysiology behind the brain injury and its consequences becomes the theoretical basis enhancing the possibility of a better and more effective therapeutic treatment. Anyway, during the past two decades a significant progress has been made in defining the pathophysiology of traumatic brain injury. The damage suffered by the brain from trauma is not complete at the time of the incident but continues to evolve over several days

Department of Neurosurgery, University Hospital Brno, Czech Republic, and ¹Department of Haematology, University Hospital Brno, Czech Republic

Address for correspondence: A. Mrlian, MD, Dept of Neurosurgery, Jihlavská 20, CZ-625 00 Brno, Czech Republic.
Phone: +420.5.32233746

Acknowledgement: This article was supported from IGA MZ ČR NR 7999-3.

while patients are receiving medical treatment at the intensive-care-unit. This is referred to as secondary brain injury and provides the basis for our therapeutic interventions. A substantial part of secondary brain injury is attributed to ischemia, tissue hypoxia and the consequences of these events (4, 5).

Cranio-cerebral neurotrauma has a known influence upon the immune system. It is assumed that changes in different parts of host defence mechanisms could influence the outcome by making way for extracranial complications. Many studies have evaluated these effects of head injury, and especially the cellular arm reports significant differences in comparison with non injured subjects. It is indicated that patients surviving their trauma will have a full recovery and normalisation of their immune system (6). In our present work we have brought evidence of defects in several subgroups of T-lymphocytes, resulting in higher incidence of extracranial inflammatory complications (7). Pneumonia, urinary infection, and sepsis definitely have increased the total mortality in patients after severe head injury. Surprisingly we didn't confirm the influence of Glasgow Coma Scale (GCS) upon admission on immune system changes. Now we would like to contribute to the disclosure of any relationship between the immune system status after severe brain injury and the outcome of these patients.

Material and methods

For our study, we enrolled 121 patients suffering from various types of severe head injury (GCS 3-8). The second criterion was age of the patients. We excluded all patients over the age of 80 and patients with bilateral dilated pupils because of their probable bad outcome. Furthermore we also excluded patients after using opioids or especially benzodiazepines in treatment of psychomotoric agitation. 90 % of investigated patients suffered from isolated brain injury; in 10 % of cases head injuries were associated with traumatic damage of other organs or systems.

All patients underwent the investigation and diagnosis with CT scan. The treatment followed lege artis protocols, with both conservative and surgical interventions to maintain ICP within the normal range and care for sufficient CPP. Pharmacological treatment to prevent and limit brain oedema followed the priority; mannitol and phentanyl afterwards we used thiopental (barbiturate). In the first stage of surgical interventions we performed external ventricular drainage systems. Other surgical treatment included evacuation of haematomas, intracranial decompression and decompressive craniectomy. Furthermore we used mild controlled hypothermia heading to the final temperature of 34 °C by means of surface cooling (Hypo 03 device, C.S.R.C. Ltd., Czech Republic). We assumed that lower body temperature would possibly aid in protecting the brain tissue against secondary brain damage and in reducing the requirement for energy. No patient received corticosteroids. On admission and onwards all patients were artificially ventilated. The first two days no parenteral nutrition was given in order to prevent hyperglycaemia. All patients without surgical treatment had intracerebral ICP monitoring; all patients with external ventricular drainage were intended for ICP measuring. No medical or allergic history could be obtained because of unconsciousness upon arrival.

Tab. 1. Investigated laboratory parameters.

Cellular parameters	CD3+, CD4+, CD8+, CD14+, CD16+, CD19+, CD20+, CD25+, CD45+, CD56+, CD69+, HLA DR, CD45dim+, CD3+25+, CD3+69+, CD3+HLA DR+, CD4+/CD8+
Humoral parameters	IgM, IgG, IgA, IgE
Other markers	CRP, C3, C4, procalcitonin, ceruloplasmin, α 1-antitrypsin, (s) α 2-makroglobulin

Tab. 2. GOS assessment (121 patients).

Glasgow Outcome Score	Number of patients (n)
5 (good)	19
4 (moderate disability)	12
3 (severe disability)	23
2 (vegetative status)	18
1 (death)	49

Within the first 24 hours after admission we gathered peripheral venous blood and studied several haematological, biochemical and other cellular and humoral parameters shown in Table 1.

We repeated these procedures on every third day until the patients were discharged. During hospitalization GCS was measured every hour. Twice a day the patients underwent standard physical examination with basic neurological status, auscultation of heart, lungs and gastrointestinal tract, and palpation of lymph nodes and abdomen. Every Tuesday and Friday, samples of blood, sputum and urine were gathered and subdued to microbiological investigation. Other inflammatory symptoms were kept under surveillance.

Extracranial infectious complications that occurred in the first 10 days after injury were enrolled for our study. Each complication included had objective evidence on the base of auxiliary investigations, such as RTG-investigation, laboratory evidence, bacteriology etc.

We measured the outcome of our patients 6 months after injury, using the Glasgow Outcome Score (GOS), assessing it as either "favourable" (GOS – 5 or 4 – good recovery and moderate disability) or "unfavourable" (GOS – 3, 2 or 1 – severe disability, vegetative status and death) (Tab. 2).

All results were statistically examined, using two various types of tests. At first we used ANOVA repeated measures test, in case of insufficiency of this method we used non-parametric Kolmogorov–Smirnov test. The measured levels of immune system parameters were compared with the results obtained from the group of 92 healthy volunteers (average age 36 years, men-women ratio 68:24).

Results

From 2003 till 2006 we enrolled 121 patients admitted at the Department of Neurosurgery with severe head injury. The injury

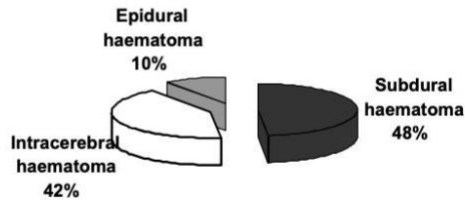


Fig. 1. The type of injury in our group of patients.

distribution is presented in Figure 1. After six months we assessed the success rate of therapy by measuring the GOS. The results are presented in Table 2. 67 of the patients (55.37 %) ended our treatment with unfavourable outcome (GOS – 1, 2, 3), the mortality of the whole group was 40.5 % (49 patients).

We noted 117 cases of extracranial inflammatory complications, occurring in 94 patients (77.6 %) during hospitalization. Some patients suffered from more types of infection, sepsis always tailed after pneumonia or urinary infection. Therefore we did not investigate any separate relationship of each infection with the immune system. Within the first ten days of hospitalization we confirmed 92 % of infections according to bacteriological investigations. The spectrum of infections is shown in Figure 2. The five most common agents of infection generally were *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Candida albicans*.

We compared the GCS values after admission with the occurrence of extracranial inflammatory complications and we found a significant correlation between lower GCS and higher incidence of infection (Fig. 3).

Concerning the relationship between immune system disorders and Glasgow Outcome Score, we disclosed a significant difference, especially when comparing the group with good recovery with the patients who died. The difference was seen in most investigated cellular parameters (CD3+, CD4+, and CD8+) (Figs 4, 5 and 6). Humoral parameters and NK cells did not show significant changes.

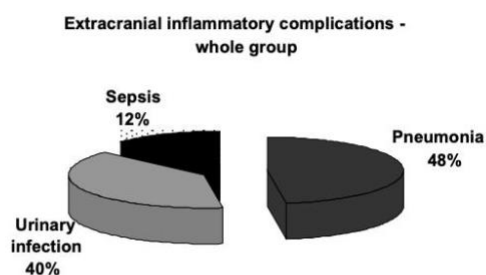


Fig. 2. The spectrum of the infections in head injured patients.

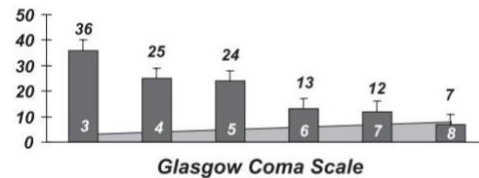


Fig. 3. The decrease in the incidence of extracranial inflammatory complications with increasing GCS after admission ($p < 0.01$).

While we did not find any significant correlation between GCS value upon admission and immune system disorders, GOS value shows a strong relationship to immunity damage, especially to its cellular part. However, GCS as well as GOS values showed an important correlation with the occurrence of extracranial inflammatory complications (Fig. 3, Tab. 3).

Discussion

Although many of the concerns in the concept of neuro-immune cross-talk, and particularly its alternations after head injury are suggested, there are still many problems to be solved and hypotheses to be proved. However, it is still clear that a connection exists and that modulatory change in the immune system does appear after trauma (8) and particularly local inflammatory reactions may play a fundamental role in brain swelling following head injury (9). Although possible roles of microglia activation and the release of mediators have been suggested, direct evidence of cellular immune reactivity in diffuse brain injury following closed head trauma is still missing.

In 1991 Quattrocchi et al (10) reported a suppression of multiple parameters of cellular immune function along with a higher incidence of infection. *In vivo* observations of DTH (Delayed type of hypersensitivity) skin allergies were noticed, but even more interesting *in vitro* changes occurred. When stimulated with lymphocyte mitogen, phytohaemagglutinin (PHA), the peripheral blood lymphocyte obtained within 24 hours after injury showed an impaired phenotypic expression of CD2 (T-cell), CD4 (T-helper-cell) and CD25 (alpha subunit of the interleukin-2 receptor). This highly suggests head injury to alternate the helper T-cells ability to answer to mitogenic stimulation and thus to suppress their activity. Quattrocchi et al discusses this to be due to the presence of suppressor cells, soluble mediators, or intrinsic T-cell dysfunction.

These hypotheses became the subject of their next publication (Quattrocchi et al, 1992). In addition to their early material, they have now presented data from other studies showing the suppression of IL-2 and INF- γ production (without changes in IL-1 production) and also the suppression of LAK (lymphokine-activated killer) cytotoxicity (CD8+ T-cells). This indicates a general decreased function of both CD8 and CD4 effector T-cells. In their own experiments they could confirm the influence of suppressor lymphocytes and also postulated the rapidity of im-

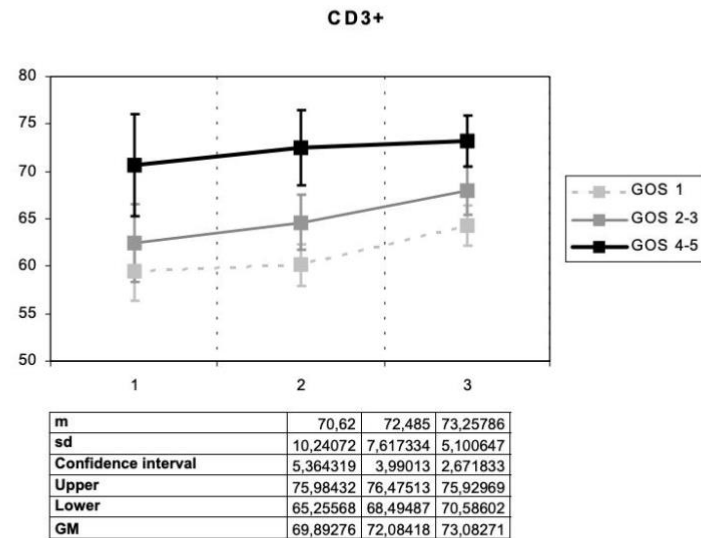


Fig. 4. CD3+ changes in relation to GOS after 6 months. The difference between favourable outcome (GOS 4+5) and death (GOS 1) is significant ($p < 0.001$).

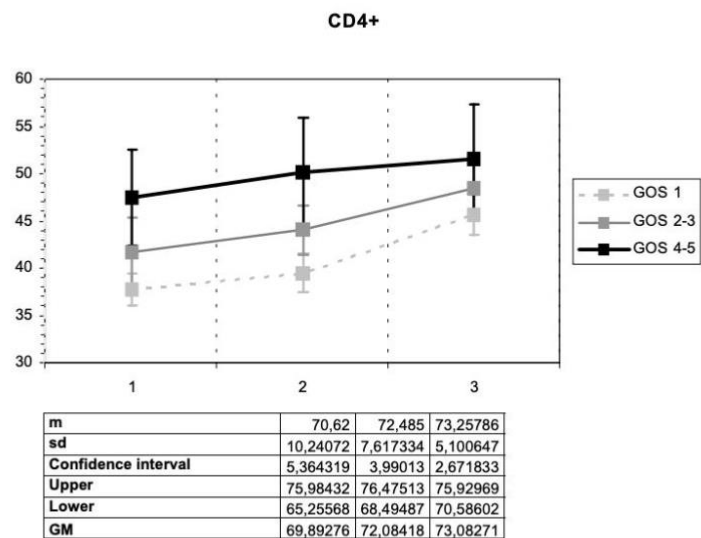


Fig. 5. CD4+ changes in relation to GOS after 6 months. The difference between favourable outcome (GOS 4+5) and death (GOS 1) is significant ($p < 0.001$).

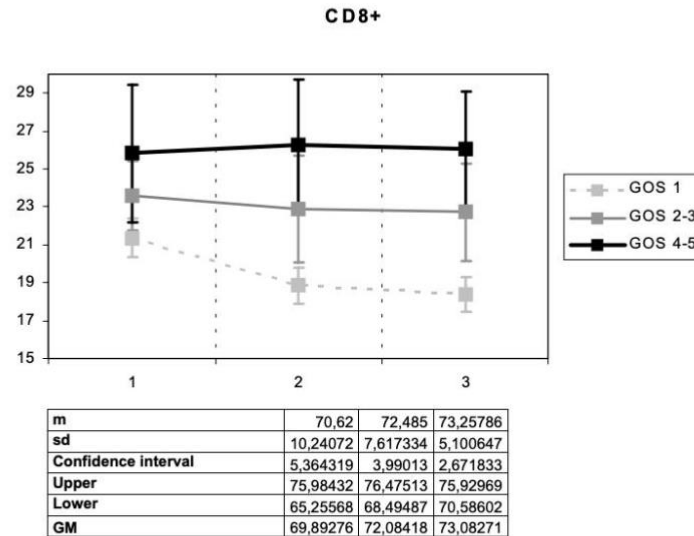


Fig. 6. CD8+ changes in relation to GOS after 6 months. The difference between favourable outcome (GOS 4+5) and death (GOS 1) is significant ($p < 0.001$).

immune suppression to be due to significant effects of soluble serum factors.

These studies have been followed by many other showing more or less the same results. Meert et al (12) repeated investigations similar to those done earlier by Quattrocchi et al but this time in children between the ages of 1.0 to 18, suffering from severe head injury. The results showed to be comparable with marked suppression in the count of circulating T-lymphocytes, as well as in their activation and mitogenesis within the first two weeks after trauma. Wolach et al (6) showed significant deficiencies in all lymphocyte phenotypes of the cellular arm (CD4+, CD8+ and circulating T-cells) as well as in NK-cells in comatose patients after severe brain injury.

Although we did not confirm any direct connection between the GCS upon admission and immune system disorders, a cer-

tain relationship between the GCS upon admission and the occurrence of infection has been disclosed. The occurrence of nosocomial infections in hospitalized patients could serve as an explanation, probably contributing in part. Loss of consciousness is followed by suppression of airway protective mechanisms thus increasing the likelihood of aspiration possibly resulting in pneumonia (14). Also intubation, insertion of indwelling bladder catheters, insertion of intravascular catheters and surgical treatment, all independently increase the risk of pneumonia, urinary tract infection, sepsis and wound infection (15). However, indications that transient immunodepression triggered by brain damage can influence the incidence of infection in these patients have appeared more frequently on the agenda during the last decade.

Conclusions

The fact that head injuries affect the immune system seems to be quite obvious. The fact that this modulation increases the risk of developing extracranial infectious complications has also found strong evidence. However, the detailed nature of the host defence mechanism and its regulation during the post-traumatic period is still to be revealed. So far, we can only speculate, but several indications suggest a highly controlled cross-talk of events, rather than just mere accidental suppression.

Learning more about these connections will bring us closer to the full understanding of their purposes, and might even create modern approaches for future therapies.

Tab. 3. The relationship between GOS assessed after six months and the occurrence of extracranial inflammatory complications detected within the first ten days after admission (117 cases of infection).

Glasgow Outcome Score	Number of extracranial complications (n)
5 (good)	14
4 (moderate disability)	18
3 (severe disability)	18
2 (vegetative status)	22
1 (death)	45

There is no doubt that infections developed after severe head injury worsen the outcome in this group of patients. The reason resides in immune system disorders. Patients ending our treatment with bad outcome had more extracranial complications and showed deeper immune system disorders when compared with the patients that have ended our treatment successfully.

References

1. Parslow RC, Morris KP, Tasker RC, Forsyth RJ, Hawley CA. Epidemiology of traumatic brain injury in children receiving intensive care in the UK. *Arch Dis Child* 2005; 90 (11): 1182–1187.
2. Masson F, Thicoipe M, Mokni T, Aye P, Erny P, Dabadie P. Epidemiology of traumatic comas: a prospective population-based study. *Brain Inj* 2003; 17 (4): 279–293.
3. Masson F, Thicoipe M, Aye P et al. Epidemiology of severe brain injuries: a prospective population-based study. *J Trauma* 2001; 51 (3): 481–489.
4. Fakhry SM, Trask AL, Waller MA, Watts DD. Management of brain-injured patients by an evidence-based medicine protocol improves outcomes and decreases hospital charges. *J Trauma* 2004; 56 (3): 492–499; discussion 499–500.
5. Thomas A, Berlinghof HG, Bock KH, Lampl L. Outcome factors in severe skull-brain trauma. A retrospective analysis of 228 (161) patients. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2000; 35 (2): 91–97.
6. Wolach B, Sazbon L, Gavrieli R, Broda A, Schlesinger M. Early immunological defects in comatose patients after acute brain injury. *J Neurosurg* 2001; 94 (5): 706–711. Erratum in: *J Neurosurg* 2001; 95 (1): 170.
7. Smrcka M, Mrlian A, Klabusay M. Immune system status in the patients after severe brain injury. *Bratisl Lek Listy* 2005; 106 (3): 144–146.
8. Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma Review. *Injury* 2005; 36 (6): 691–709.
9. Czinger A, Mihaly A, Farkas O, Buki A, Krizstin-Peva B, Barzo P. Kinetics of the cellular immune response following closed head injury. 2007 Feb 9; [Epub ahead of print]
10. Quattrocchi KB, Frank EH, Miller CH, Dull ST, Howard RR, Wagner FC Jr. Severe head injury: effect upon cellular immune function. *Neurol Res* 1991; 13 (1): 13–20.
11. Quattrocchi KB, Miller CH, Wagner FC Jr et al. Cell-mediated immunity in severely head-injured patients: the role of suppressor lymphocytes and serum factors. *J Neurosurg* 1992; 77 (5): 694–699.
12. Meert KL, Long M, Kaplan J, Sarnaik AP. Alterations in immune function following head injury in children. *Crit Care Med* 1995; 23 (5): 822–828.
13. Piek J, Chesnut RM, Marshall LF et al. Extracranial complications of severe head injury. *J Neurosurg* 1992; 77 (6): 901–907.
14. Zygun DA, Zuege DJ, Boiteau PJ, Laupland KB, Henderson EA, Kortbeek JB, Doig CJ. Ventilator-associated pneumonia in severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2006; 5 (2): 108–114.
15. Quigley MR, Vidovich D, Cantella D et al. Defining the limits of survivorship after very severe head injury. *J Trauma* 1997; 42 (1): 7–10.

Received February 22, 2007.

Accepted July 2, 2007.

Komentář

Publikace hodnotící kohortu pacientů v kontextu vztahu poruch imunity a výsledků léčby. Výsledek léčby se standardně hodnotí s odstupem 3 až 6 měsíců od ukončení akutní fáze a využívá několik intuitivních systémů, z nichž se v neurotraumatologii nejvíce ujal Glasgow Outcome Score. Proto byl zvolen jako referenční skórovací systém v komentované publikaci. Výsledek léčby se vyhodnotil po šesti měsících (GOS). Pacienti zařazení do skupiny s označením 4 a 5 dosáhli dobrého výsledku (favourable outcome), pacienti ve skupině 1,2,3 ukončili naši léčbu s neuspokojivým výsledkem (unfavourable outcome). Při zjišťování vztahu poruch imunity a výsledku léčby se soubor pacientů rozdělil na tři podskupiny, u kterých se srovnával stupeň poruch imunity s celkovým výsledkem léčby. V první podskupině byli pacienti, kteří ukončili naši léčbu s dobrým výsledkem (GOS – 4 a 5). Ve druhé podskupině byli zařazení pacienti, kteří přežili, nicméně byli buďto těžce postiženi nebo byli ve vegetativním stavu (GOS – 2 a 3). Ve třetí podskupině byli pacienti, kteří zemřeli (GOS – 1). Pak se mezi jednotlivými podskupinami vyhodnocoval stav imunity. Předpokládali jsme jisté ovlivnění parametrů imunity při špatném průběhu léčby a vysokém výskytu zánětlivých komplikací. Sledovaly se hladiny lymfocytů (diferenciační znaky CD) a jejich změny v průběhu hospitalizace a dále se sledovala hloubka těchto změn ve vztahu k dlouhodobému výsledku léčby. Nakonec jsme vyhodnocovali výskyt zánětlivých komplikací ve vztahu k závažnosti poranění a celkového výsledku léčby.

K nejvýznamnějšímu výsledku prezentovanému v této publikaci patří zjištění statisticky významné korelace mezi výsledkem léčby a poklesy parametrů buněčné imunity (CD3+, CD4+, CD8+), zejména mezi první a třetí podskupinou (GOS - 4 a 5 vs. GOS – 1) ($p < 0,001$). Jedná se o naprosto unikátní zjištění, které bylo první svého druhu. Kumar et al ve své práci z roku 2018 popisuje jakousi vulnerabilní časnou poúrazovou periodu, která je doprovázena leuko – či lymfopenií, která vede ke zvýšené úmrtnosti sledovaných pacientů. Odvolává se přitom na výsledky naší práce a potvrzuje naši hypotézu o přímém vztahu poruch imunity k celkovému výsledku léčby.

Změny hladin humorální imunity a NK – buňky nevykazovaly statisticky významný vztah k výsledku léčby. Nevýznamná korelace naznačuje, že mechanismy založené na B – lymfocytech a NK buňkách jsou v akutní fázi těžkých mozkových méně důležité. To kontrastuje se sepsí, ale odpovídá specifické dysregulaci imunity u těžkých KCP.

Výskyt zánětlivých komplikací pozitivně koreloval se špatným výsledkem léčby.

CLINICAL STUDY

The use of controlled mild hypothermia and immune system status in patients with severe brain injury

Mrlian A, Smrcka M, Klabusay M

Department of Neurosurgery, University Hospital Brno, Czech Republic. andrejmrlan@hotmail.com,

Abstract

Introduction: Severe brain injuries pose one of the most important problems on our health care because of their high morbidity and mortality.

Material and methods: A group of 89 patients after severe brain injury (Glasgow Coma Scale ≤ 8) was included into our research of detecting the changes of immune system parameters and their relation to the application of mild hypothermia during the early period after the insult.

Results: In both of the groups CD3+ and CD4+ lymphocytic levels decreased significantly after the insult and gradually got to normal ($p < 0.01$). The NK cells levels have changed in correlation with the course of infection. Immunoglobulin (IgA, IgG) levels were normal or slightly increased. IgM levels changes had a close relation to the occurrence of inflammatory complications, especially that of pneumonia ($p < 0.01$). The most surprising moment in our research was the level of IgE antibodies. They had been high and got even higher. They achieved the values typical for atopic reactions or parasitic diseases.

77.52 % of the patients with decreased parameters of immune system developed extra cranial complications. Immune system disorders appeared more frequently in the patients with lower Glasgow Coma Scale after admission ($p < 0.01$). The application of mild hypothermia caused an unimportant increase in extra cranial complications ($p > 0.05$) having no relation to immunity disorders. **Conclusion:** Intensive treatment of intracranial hypertension fundamentally affects results of our treatment (Glasgow Outcome Score). The application of controlled mild hypothermia doesn't escalate the occurrence of extra cranial inflammatory complications after severe brain injury (Tab. 2, Fig. 11, Ref. 15).

Key words: immune system, severe brain injuries, controlled mild hypothermia.

Severe brain injuries currently pose one of the most important problems on our health care because of their high morbidity and mortality. 25 % of patients become severely disabled, 5 % end up vegetative and about 40 % of patients die. In addition to their medical importance (diagnosis, therapy), also the economic expenses related to temporary or permanent disability can play a notable role. Severe brain injuries (GCS ≤ 8) mostly occur at the age between 10 and 30 years.

The severity of brain injuries is determined by the extent of primary and secondary ischemic damage (1). There are a lot of other factors, which can definitely debase the outcome. We can hardly prevent the primary brain lesion, whereas there are some ways to influence the secondary lesions.

The breaking points of accomplishing the success in therapy reside in early surgical intervention as well as in the prevention of secondary ischemic damage by assuring adequate cerebral

perfusion pressure of levels over 60 mmHg (2, 3). In many cases, despite the fact that no mistakes seem to have been done during the therapy, there are many patients ending up with bad outcome (4). Recently some promising therapeutic methods have been introduced increasing the possibility of improving our results. Controlled mild hypothermia seems to be a promising way to reduce the influence of secondary brain damage by reducing ICP levels and enhancing CPP (5, 6). It is strongly believed that con-

Department of Neurosurgery, University Hospital Brno, and Department of Haematocology, University Hospital Brno, Czech Republic

Address for correspondence: A. Mrlian, Dept. of Neurosurgery, Jihlavská 20, CZ-625 00 Brno, Czech Republic.

Phone: +420.5.32233746

Acknowledgement: This article is supported from IGA MZ ČR NR 7999-3.

Tab. 1. Monitored parameters of immune system.

Cellular parameters	CD3+, CD4+, CD8+, CD14+, CD16+, CD19+, CD20+, CD25+, CD45+, CD56+, CD69+, HLA DR, CD45dim+, CD3+25+, CD3+69+, CD3+HLA DR+, CD4+/CD8+
Humoral parameters	IgM, IgG, IgA, IgE
Other parameters	CRP, C3, C4, procaltitonin, ceruloplasmin, α_1 antitrypsin, (s) α_2 macroglobulin

trolled mild hypothermia can play an important role in cyto-protection. In spite of this fact, there are some studies reporting controversial results in coincidence with hypothermia.

The relation between the central nervous system and immune system has been well known for years. In our previous work we demonstrated the influence of severe brain injuries on immune system disorders represented by high occurrence of extra cranial inflammatory complications (7). Now we would like to determine the role of controlled mild hypothermia in coincidence with immune disorders and in the occurrence of extra cranial inflammatory complications in patients after severe brain injury.

Material and methods

A group of 89 patients with severe brain injury admitted at the Dpt of Neurosurgery underwent our study. They have been divided randomly into two groups, one group treated by hypothermia ($p=28$) and another without hypothermic treatment ($p=61$, most of these patients were analyzed retrospectively). The age of examined patients was 19–79 years, median 54 years. There were various types of brain damage (subdural haematoma – 43 (48 %), intracerebral haematoma – 37 (42 %), epidural haematoma – 9 (10 %). The patients have been treated conservatively or surgically. The groups have been analyzed in a prospective study. All patients underwent the investigation of cellular and humoral immune parameters as well as classical and differential blood counts repeated every three days till their discharge (Tab. 1). These investigations were performed at biochemical and flow-cytometric laboratories at the Department of Haematologic Oncology.

In the group treated with hypothermia, the process was started as soon as possible and it took 72 hours. We applied extra corporal hypothermia by means of Hypo 1 apparatus, which contains two mattresses with circulating cold water. The aim of this procedure was to reach the temperature of 34 °C. It was periodically controlled by taking rectal temperature. After 72 hours, the patients were passively warmed-up to reach normothermia. The intensive care of these patients was performed in compliance with the international standards for severe head injuries.

Furthermore, the levels of ICP, CPP and MAP were monitored continuously.

The results were statistically processed (Mann–Whitney U test, Wilcoxon Matched Pairs test). Moreover we evaluated the clinical changes during hospitalization using the Glasgow Coma Scale (GCS) and we recorded all complications arising

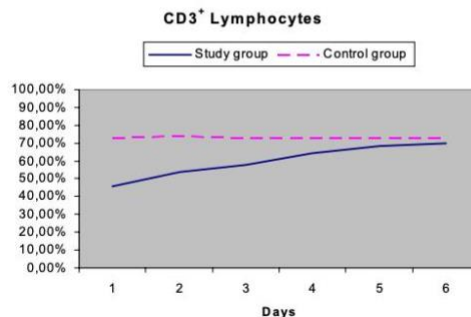


Fig. 1. CD3+ lymphocytes changes. CD3+ Lymphocytes right after the insult and their gradual normalization ($p<0.01$) during the hospitalization when compared to the levels of CD3+ lymphocytes in a group of healthy volunteers.

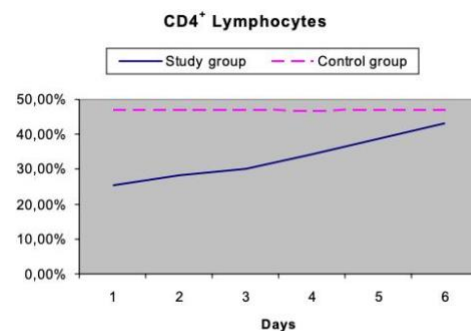


Fig. 2. CD4+ Lymphocytes changes. CD4+ Lymphocytes levels right after the insult and their gradual normalization ($p<0.01$) during the hospitalization when compared to the levels of CD4+ lymphocytes levels in the group of healthy volunteers.

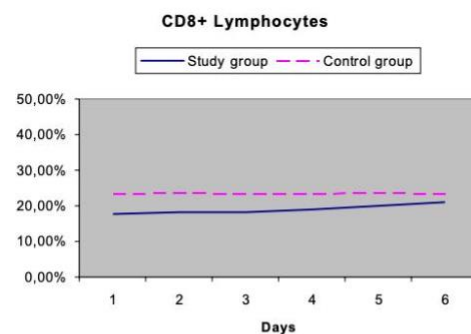


Fig. 3. CD8+ Lymphocytes changes. CD8+ Lymphocytes levels right after the insult and their gradual normalization ($p<0.01$) during the hospitalization when compared to the levels of CD8+ lymphocytes in the group of healthy volunteers.

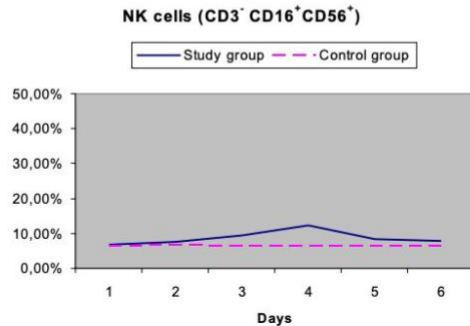


Fig. 4. NK cells levels changes. NK cells levels and their changes ($p<0.01$) during hospitalization when compared to NK cells levels in the group of healthy volunteers.

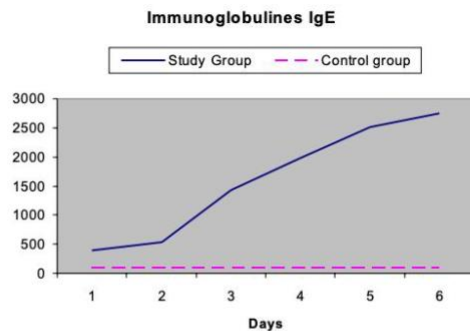


Fig. 5. IgE levels changes. Multiple elevation ($p<0.01$) of IgE levels in the group of patients after severe head injury compared to normal IgE levels.

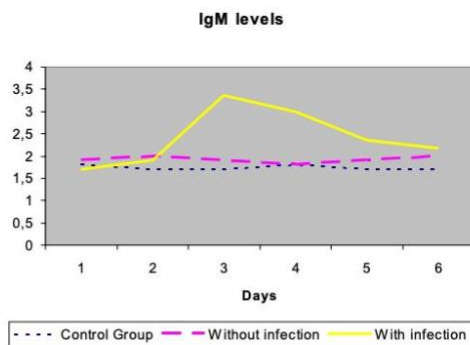


Fig. 6. IgM levels changes. IgM levels changes ($p<0.01$) in patients with head injuries complicated by infection when compared with infection-free patients and healthy volunteers.

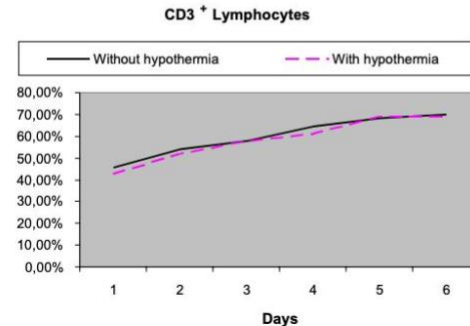


Fig. 7. CD3⁺ lymphocytes changes due to controlled mild hypothermia.

during our treatment. The whole group was retrospectively analyzed after six months by applying the Glasgow Outcome Score (favourable outcome = good recovery + moderate disability, unfavourable outcome = severe disability + vegetative status + death). In our group – favourable outcome in 40 pts (44.95 %), unfavourable outcome (including death) in 49 pts (55.05 %); in 36 pts 44.04 %.

Results

According to the Glasgow Outcome Score, 49 patients (55.05 %) ended their hospitalization with unfavourable outcome, the mortality of the whole group was 44.04 % (36 patients). Extra cranial inflammatory complications have occurred in 69 patients (77.52 %) and in some patients we have detected more types of inflammatory complications, namely 92 various types of infections – pneumonia – 44 times (48 %), sepsis – 12 times (12 %), urinary infection – 36 times (40 %) (8, 10).

As far as laboratory parameters are concerned, all patients were anaemic with haemoglobin levels under 110 g/l. Generally, the counts of white body cells were increased in all patients, and their high levels were caused by high levels of granulocytes. On the other hand, in most cases the counts of lymphocytes decreased. All patients had relatively low levels of T-lymphocytes (CD3⁺, $p<0.01$) (Fig. 1) and helper cells (CD4⁺, $p<0.01$) (Fig. 2) after admission. Gradually, it came to the increase of these parameters ($p<0.05$). The levels of cytotoxic/suppressor lymphocytes (CD8⁺) were also decreased after the insult ($p<0.01$) (Fig. 3) as well as the CD4⁺/CD8⁺ ratio. Both of these parameters were eventually normalized. The levels of monocytes (CD14⁺) didn't show any significant changes. The NK cells levels have changed correlating with a course of an infection and it didn't matter on a type of infection (Fig. 4).

Immunoglobulines (IgA, IgG) levels were normal or slightly increased. IgM levels changes have had a close relation to the occurrence of inflammatory complication, especially pneumonia (Fig. 5). IgE values were mostly multiple increased with

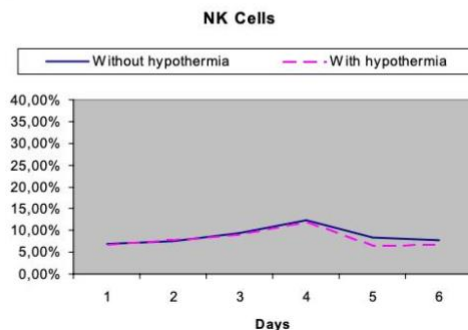


Fig. 8. NK cells levels changes due to hypothermia.

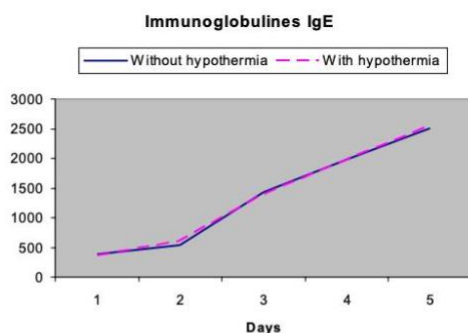


Fig. 9. IgE changes due to mild hypothermia.

a tendency to the further growth during the hospitalization ($p < 0.01$) (Fig. 6). They have been raised even until the patients have been discharged. The achieved values looked almost like in patients with allergic reaction or parasitic disease.

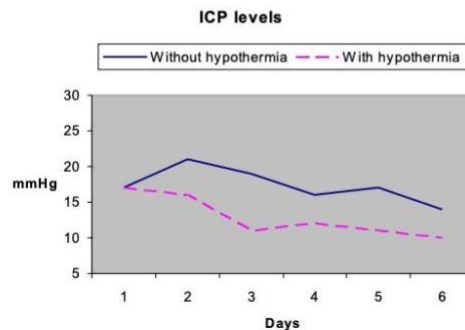
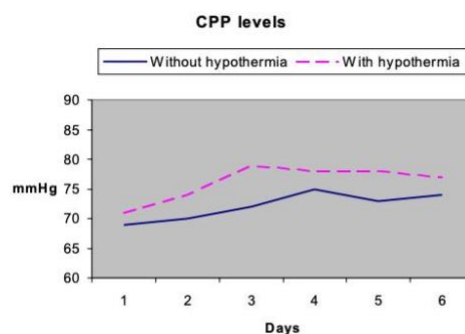
From observed acute phase proteins, only CRP levels showed significant changes, they were high after the admission, but they slightly normalized. Other monitored parameters C3, C4 and circulating immunocomplexes didn't show prominent deviations (9).

However, mild controlled hypothermia didn't cause any important immune system disorders (Figs 7, 8, 9) and we didn't prove any impact on occurrence of the extra cranial inflammatory complications (Tab. 2).

Using mild controlled hypothermia has brought an important decrease in ICP levels together with CPP levels elevation ($p < 0.01$) (Figs 10, 11). Finally it has led to better GOS – with

Tab. 2. Extracranial complications by using hypothermia.

	Pneumonia	Urinary infection	Sepsis
Without hypothermia	20	17	5
With hypothermia	24	19	7

Fig. 10. ICP levels changes in the group of patients with head injuries and the benefit of applied hypothermia on ICP values ($p < 0.01$).Fig. 11. CPP levels changes in the group of patients with head injuries and the benefit of applied hypothermia on CPP values ($p < 0.01$).

hypothermia 4.16, without hypothermia 3.11. Evaluation of the influence of using mild controlled hypothermia on better value of Glasgow Outcome Score after 6 months ($p < 0.01$).

Discussion

In our previous study we have demonstrated a close affinity between severe brain injuries and immune system disorders shortly after the insult. A foregoing immunosuppression can increase the incidence of extra cranial inflammatory complications (7). The sequential normalization of some immune system parameters can possibly be the answer to simultaneous infection (10, 11). However, the dynamics of immune system disorders do not seem to be relevant direct markers determining the prognosis of our brain-injured patients (12, 13). On the other hand - low ICP levels and high CPP levels caused by controlled mild hypothermia seem to have a notable influence on improving the prognosis (14). It is strongly believed, that the application of the controlled mild hypothermia is able to reduce the area of ischemic damage of brain tissue. Anyway, we did not find any evidence of significant influence of controlled mild hypothermia on immune

system disorders as well as on the occurrence of the inflammatory extra cranial complications. Therefore, controlled mild hypothermia stays a useful method of high ICP therapy and a promising cytoprotective method (15).

References

1. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* 1993 Feb; 34 (2): 216—222.
2. Maas AIR, Dearden M, Teasdale GM et al on behalf on the European Brain Injury Consortium (1997) EBIC — Guidelines for Management of Severe Head Injury in Adults. *Acta Neurochir* 139: 286—294.
3. Bullock R, Chesnut RM, Clifton C et al. Guidelines for the management of severe head injury. *J Neurotrauma* 1996; 13: 643—734.
4. Marshall LF, Gattille T, Klauber MR et al. The outcome of severe closed head injury. *J Neurosurg* 1991; 75 (Suppl): S28—S36.
5. Clifton GL, Miller ER, Choi SC et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *New Engl J Med* 2001; 344 (8): 556—563.
6. Gal R, Cundrle I, Zimova I, Smrcka M. Mild hypothermia therapy for patients with severe brain injury. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104 (4): 318—321.
7. Smrcka M, Mrlan A, Klabusay M. Immune system status in the patients after severe brain injury. *Bratisl Lek Listy* 2005; 106 (3): 144—146.
8. Piek J, Chesnut RM, Marshall LF et al. Extracranial complications of severe head injury. *J Neurosurg* 1992; 77 (6): 901—907.
9. Quattrocchi KB, Frank EH, Miller CH et al. Severe head injury: effect upon cellular immune function. *Neurol Res* 1991; 13 (1): 13—20.
10. Quigley MR, Vidovich D, Cantella D et al. Defining the limits of survivorship after very severe head injury. *J Trauma* 1997; 42 (1): 7—10.
11. Sarrafzadeh AS, Peltonen EE, Kaisers U et al. Secondary insults in severe head injury — do multiply injured patients do worse? *Crit Care Med* 2001; 29 (6): 1116—1123.
12. Wolach B, Sazbon L, Gavrieli M et al. Early immunological defects in comatose patients after acute brain injury. *J Neurosurg* 2001; 94 (5): 706—711. Erratum in: *J Neurosurg* 2001; 95 (1): 170.
13. Romodanov AP, Lisianski NI, Kurganova LV. Correction of immunity disorder developing after craniocerebral trauma. *Biull Eksp Biol Med* 1989; 108 (8): 233—233.
14. Stocchetti N, Rossi S, Buzzi F et al. Intracranial hypertension in head injury: management and results. *Intensive Care Med* 1999; 25 (4): 371—376.
15. Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF et al. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *New Engl J Med* 1997; 336 (8): 540—546.

Received March, 4, 2006.
Accepted March 24, 2006.

Komentář

V rámci komplexního terapeutického managementu byla u skupiny pacientů s těžkým kraniocerebrálním traumatem a refrakterní elevací intrakraniálního tlaku implementována terapeutická řízená mírná hypotermie prostřednictvím povrchového chlazení ($n=31$; 25,61 %). Tato modalita zahrnovala kontrolované snížení tělesné teploty na rozmezí 32–34 °C, s primárním cílem snížení metabolické aktivity mozkové tkáně a minimalizace rizika sekundárního ischemického poškození, které může být indukováno poruchami mozkové perfuze nebo zánětlivými procesy. Terapeutická hypotermie byla udržována po dobu 48–72 hodin, následována postupnou normalizací tělesné teploty na fyziologické hodnoty.

Pro potřeby této studie byl soubor pacientů rozdělen do dvou skupin: první skupinu tvořili pacienti podstupující terapeutickou hypotermii, zatímco druhou skupinu reprezentovali pacienti, u nichž tato intervence nebyla aplikována. Primárním cílem této fáze výzkumu bylo vyhodnocení dynamiky změn imunologických parametrů a jejich korelace s použitím hypotermie. Konkrétně byla analyzována rychlost normalizace vybraných imunitních markerů u obou skupin, s cílem identifikovat potenciální vliv hypotermie na obnovu imunitních funkcí a rozdíly v časovém průběhu normalizace těchto parametrů.

Dále byla provedena analýza možných vztahů mezi aplikací hypotermie a incidencí extrakraniálních infekčních komplikací. Tato analýza měla za cíl posoudit, zda hypotermie může zvyšovat riziko infekčních komplikací, které mohou významně ovlivnit morbiditu a mortalitu pacientů s těžkým TBI.

Výsledky této studie mohly přispět k optimalizaci terapeutických protokolů a ke zlepšení klinických výsledků u pacientů s těžkým kraniocerebrálním traumatem. Získaná data mohly rovněž poskytnout hlubší porozumění vlivu hypotermie na imunitní systém a přispět k vývoji individualizovaných terapeutických strategií pro tuto patientskou kohortu.

Bylo zjištěno, že terapeutická hypotermie nevykazuje statisticky významný vliv na rychlost normalizace sledovaných imunitních parametrů ($p>0,1$). Nebyly zaznamenány signifikantní rozdíly ani v parametrech buněčné imunity (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD20+), a ani v hladinách vyšetřovaných protilátek (IgM, IgE). Další parametry nebyly z důvodu nedostatečného množství dat podrobeny statistické analýze.

Při hodnocení korelace mezi hypotermií a incidencí infekčních komplikací nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v četnosti infekcí mezi oběma skupinami ($p>0,1$). Tento výsledek naznačuje, že hypotermie nezvýšila riziko infekčních komplikací, avšak zároveň neprokázala signifikantní protektivní účinek v tomto kontextu.

Změny hladin IgE protilátek v séru u těžkého poranění mozku

IgE Antibody Serum Level Changes in Patients after Severe Head Injuries

Souhrn

Přechodné změny hladin IgE protilátek v séru byly popsány u traumat, popálenin a dokonce po těžkých chirurgických operacích. Mohlo by to být způsobeno poruchami imunity podmíněnými stresem. V neurotraumatologii posttraumatické změny IgE protilátek v séru dosud popsány nebyly. **Materiál a metody:** Do souboru bylo zařazeno 35 pacientů s těžkým kraniocerebrálním poraněním hospitalizovaných na Neurochirurgické klinice FN Brno v letech 2004 a 2005. Pacientům byla v 3denních intervalech odebrána periferní venózní krev na stanovení hladin IgE, IgG, IgM, IgA protilátek a CRP (C-reaktivní protein). Posuzována byla dynamika vývoje hladin IgE ve 3 vzorcích v závislosti na výši hladiny IgE při prvním odběru, v závislosti na pohlaví, GCS (Glasgow Coma Scale), GOS (Glasgow Outcome Score) typu traumatu. Dále byla porovnána dynamika změn hladin IgE ve vztahu ke změnám hladin IgM, IgG, IgA a CRP. Hladiny IgE protilátek v séru byly stanoveny pomocí LEIA (luminescence – enhanced enzyme immunoassay). Pro normalizaci asymetrie byla data zlogaritmována. Data byla vyhodnocena pomocí ANOVA testu pro opakovaná měření. **Výsledky:** U zkoumaného souboru došlo mezi jednotlivými odběry k významnému nárůstu hladin IgE protilátek v séru ($p < 0,001$). Nebyl zjištěn rozdíl v dynamice změn hladin IgE protilátek v séru ani v závislosti na výši hladiny IgE v séru při prvním odběru, ani v závislosti na pohlaví, GOS, či typu poranění ($p = NS$). U GCS 3 došlo ve srovnání s GCS 4–8 mezi druhým a třetím odběrem k vyššímu nárůstu hladin IgE ($p = 0,012$). Růst hladin IgE ve srovnání s růstem hladin ostatních tříd protilátek byl mimořádně vysoký. Dynamika hladin CRP odpovídala závažným změnám, které mohly být v podstatě míře způsobeny traumatem. **Závěr:** V práci byl zjištěn vysoký nárůst hladin IgE protilátek v séru u pacientů po těžkém poranění mozku, který zatím nebyl v neurochirurgické literatuře popsán. Jaký je kontext tohoto nálezů s buněčnou poúrazovou imunosupresí a s vysokým výskytem extrakraniálních komplikací u pacientů po těžkém poranění mozku zatím není známo.

Abstract

Aim: Transient IgE antibody serum level changes have been described in traumas, burns and after major surgical interventions. This might be caused by stress-induced immune system disturbances. These posttraumatic IgE changes, however, have not been described in neurotraumatology so far. **Material and Methods:** The study involved 35 patients after a severe head injury admitted to the Neurosurgical Department within 2004–5. The peripheral venous blood samples were collected from the patients in three-days' intervals to study the levels of IgE, IgG, IgM, IgA antibodies and CRP. The dynamics of the IgE levels development was analysed in three samples dependent on the absolute IgE value of the first sample, on gender, GCS, GOS and the type of injury. Then the relation between the development of IgE, other antibodies and CRP was evaluated. The serum IgE values were established by LEIA (luminescence – enhanced enzyme immunoassay). To normalise the data asymmetry the transformation was performed with the help of logarithm. The data were analysed by ANOVA test for repeated measurements. **Results:** The analysed group showed a significant increase of the IgE levels in time course ($p < 0.001$). No difference was found in the dynamics of the IgE level changes in relation to IgE value of the first sample, to gender, GOS and the type of injury ($p = NS$). In GCS 3 patients there was a significantly higher increase of the IgE levels between the second and third samples compared to patients with GCS 4–8 ($p = 0,012$). The increase of IgE levels if compared to other antibodies was extremely high. The dynamics of the CRP levels corresponded to inflammatory responses, which might be caused by a trauma. **Conclusions:** The report has confirmed a phenomenon of continuous increase in the IgE serum levels seen in patients after severe head injuries. The context of this finding with cellular immunosuppression after a head trauma and with high number of extracranial complications in these patients is not known so far.

Poděkování: Děkujeme Oddělení klinické biochemie FN Brno za laboratorní zpracování vzorků.
Práce vznikla za podpory grantu IGA MZ ČR 7999-3

M. Smrčka, A. Mrlan, K. Ďuriš,
J. Karlsson-Valik, *M. Kýr
Neurochirurgická klinika FN Brno
1. dětská interní klinika FN Brno*



doc. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D.
Neurochirurgická klinika FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: msmrcka@med.muni.cz

Přijetí k recenzi: 25. 5. 2006
Přijetí do tisku: 5. 10. 2006

Klíčová slova

poranění mozku – poruchy imunity –
imunoglobulin E

Key words

head injuries – immune system distur-
bances – immunoglobuline E

ZMĚNY HLADIN IGE PROTILÁTEK V SÉRU U TĚŽKÉHO PORANĚNÍ MOZKU

Úvod

Poranění mozku představuje závažný problém jak z hlediska medicínského, tak celospolečenského. I přes značný rozvoj neurochirurgie a intenzivní péče v posledních desetiletích, zůstává úmrtnost vysoká a trvalé následky dalekosáhlé. Pacienti s poraněním mozku jsou ohroženi především samotným primárním poškozením mozku, ale také rozvojem sekundárního ischemického poškození mozku a rozvojem extrakraniálních, často závažných komplikací. Imunosuprese především na straně buněčné imunity je po těžkém poranění mozku všeobecně známým fenoménem (CNS injury-induced immunodepression – CIDS). Změny imunitního systému po poranění mozku se však týkají také humorální imunity. Tato práce měla za cíl studovat změny IgE protilátek u pacientů po těžkém poranění mozku. Hladina IgE totiž musí být chápána nikoliv jako izolovaná hodnota, ale jako příznak složitějších změn celého imunitního systému.

IgE protilátky se uplatňují při obraně proti parazitárním nákazám. Jsou hlavní příčinou alergických reakcí prvního typu, které se vyskytují u atopiků jako alergická rinitis, konjunktivitida, astma, některé potravinové reakce. Atopická i neatopická populace je ohrožena anafylaktickou reakcí zprostředkovanou IgE. IgE protilátky jsou vázány na receptorech mastocytů a bazofilů. Po vazbě antigenu dojde k uvolnění preformovaných mediátorů, zejména histaminu a k aktivaci těchto buněk s tvorbou metabolitů kyseliny arachidonové a různých cytokinů. V séru zdravých lidí se IgE protilátky nacházejí pouze v malých koncentracích (do 90 IU/ml). U alergiků je situace komplikovanější. Sérové

hladiny IgE protilátek jsou závislé na typu alergické choroby. Mohou kolísat v závislosti na remisi či exacerbaci a dosahovat hodnot až několik tisíc IU/ml. Kromě parazitóz a alergií jsou hladiny IgE protilátek zvýšené při pokročilé Hodgkinově chorobě a myelomu produkujícím monoklonální IgE.

Od druhé poloviny 70. let se k IgE obrací také zájem traumatologů. Studie prokázaly, že k přechodnému zvýšení hladin IgE dochází po těžkých traumatech [1], při sepších [2], u těžkých popálenin [3,4] a po chirurgických operacích [2,5]. Význam těchto změn není ještě přesně prostudován, ale bylo zjištěno, že stěžejní roli v tomto procesu hraje poststresová dysfunkce Th1-buněk [6] způsobená aktivací osy hypotalamus – hypofýza – nadledviny. Do oběhu se dostává zvýšené množství katecholaminů a glukokortikoidů. Ty brání nadměrnému poškození organizmu závažnými změnami tlumením funkce Th1-buněk, jež aktivaci makrofágů indukují buněčnou imunitu. Potlačení funkce Th1-buněk dochází k přesmyku ve prospěch Th2-buněk, které modulují humorální imunitu aktivací B-lymfocytů. B-lymfocyty jsou zodpovědné mimo jiné za zvýšenou produkci IgE protilátek. Porucha buněčné imunity zvyšuje riziko infekčních komplikací [7].

V neurotraumatologii posttraumatické změny IgE protilátek v séru dosud popsány nebyly. Není známo, zda se tyto změny u pacientů po těžkém poranění mozku vůbec vyskytují a už vůbec není známo, zda existuje například vazba těchto změn na tíži a typ poranění, na výsledky léčby atd. To bylo úkolem výzkumu poruch imunity u poranění mozku vedeného mezi léty 2004 až 2005 na Neurochirurgické klinice FN Brno.

Cílem této práce bylo popsat chování IgE protilátek u pacientů s poraněním mozku.

Materiál a metody

Do souboru bylo zařazeno 35 pacientů s těžkým kraniocerebrálním poraněním (Glasgow Coma Scale – GCS 3–8) hospitalizovaných na NCHK FN Brno v letech 2004 a 2005. Operováno bylo 30 pacientů. Soubor je charakterizován v tabulkách A–D. Výzkum byl schválen etickou komisí FN Brno.

Pacientům byla v třídních intervalech odebrána periferní venózní krev na stanovení hladin IgM, IgG, IgA, IgE protilátek a CRP. Posuzována byla dynamika vývoje hladin IgE ve 3 vzorcích odebraných ve výše uvedených intervalech v závislosti na výši hladiny IgE při prvním odběru (skupiny normální – do 90 IU/ml a zvýšené – nad 90 IU/ml), v závislosti na pohlaví, GCS (skupiny 3 a 4–8), Glasgow Outcome Score (GOS) – skupiny 1 (smrt), 2+3 (vegetativní stav a těžké postižení) a 4+5 (střední postižení a dobrý výsledek), typu traumatu – primární poranění (kontuze, axonální poranění) a sekundární poranění (extracerebrální hematomy). Dále byla porovnána dynamika změn hladin IgE ve vztahu ke změnám hladin IgM, IgG, IgA a CRP. Hladiny IgE protilátek v séru byly stanoveny metodou LEIA (luminiscence enhanced enzyme immunoassay) na oddělení klinické biochemie FN Brno. Rozložení dat bylo vyhodnoceno pomocí Kolmogorova-Smirnovova testu. Pro normalizaci asymetrie dat byla data logaritmičsky transformována. Srovnání změny hladin IgE v jednotlivých odběrech mezi skupinami bylo provedeno pomocí ANOVA testu pro opakované měření. Korelace mezi IgE, ostatními typy pro-

Tab. A. Charakteristika souboru z hlediska pohlaví a věku.

	Počet	Věk. prům.	Min–Max.
Muži:	27	54,1	20–65
Ženy:	8	56,8	47–66
Celkem	35	54,6	20–66

Tab. B. Charakteristika souboru podle diagnózy.

Diagnóza	Počet
Intracerebrální poranění	16
Traumatický epidurální hematom	1
Traumatický subdurální hematom	16
Vícečetné poranění	2

Tab. C. Charakteristika souboru podle GCS při přijetí.

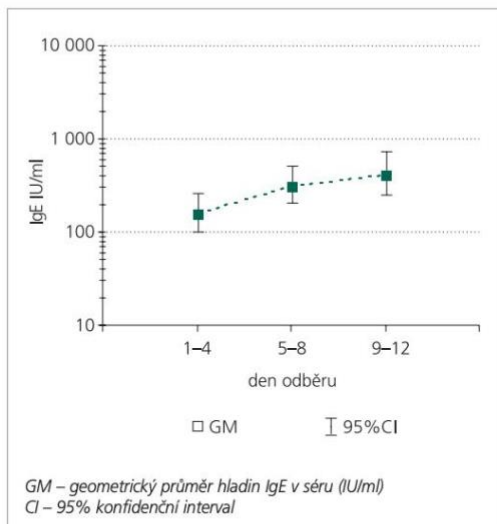
GCS*	8	7	6	5	4	3
Počet	2	1	7	6	3	16

* Glasgow Coma Scale

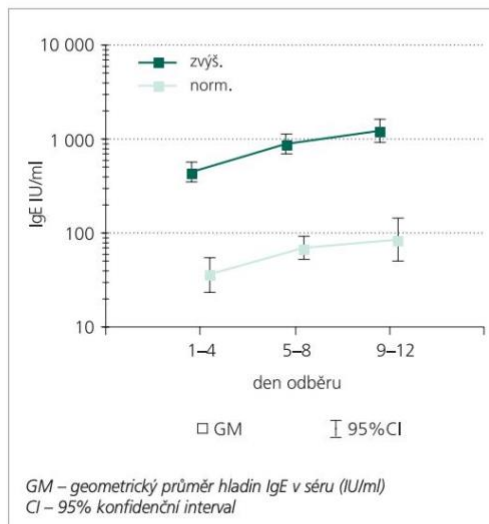
Tab. D. Charakteristika souboru podle GOS po půl roce.

GOS**	5	4	3	2	1
Počet	4	3	8	5	15

** Glasgow Coma Scale



Graf 1. Hladiny IgE v séru při jednotlivých odběrech (n = 35).



Graf 2. Hladiny IgE v séru u pacientů se zvýšenou (n = 21) a normální (n = 14) hladinou při prvním odběru.

Tab. 1. Průměrné hladiny IgE (IU/ml) v séru při jednotlivých odběrech.

	GM	95% CI
Odb. č. 1	163,1	101,1–263,2
Odb. č. 2	319,6	200,7–509,3
Odb. č. 3	422,2	249,7–714,8

GM – geometrický průměr hladin IgE v séru (IU/ml)
95% CI – 95% konfidenční interval hladin IgE v séru (IU/ml)

Tab. 2. Průměrné hladiny IgE (IU/ml) v séru u pacientů se zvýšenou a normální hladinou při prvním odběru.

	Zvýšené		Normální	
	GM	95% CI	GM	95% CI
Odb. č. 1	444,2	344,6–572,6	36,3	23,7–55,6
Odb. č. 2	876,2	683,5–1123,0	70,4	53,2–93,2
Odb. č. 3	1 233,0	919,6–1652,0	84,6	49,6–144,5

GM – geometrický průměr hladin IgE v séru (IU/ml)
95% CI – 95% konfidenční interval hladin IgE v séru (IU/ml)

tilátek a CRP byla hodnocena pomocí Spearmanova korelačního koeficientu.

Výsledky

Parametry hladin IgE protilátek v séru při jednotlivých odběrech ukazuje graf 1 a tab. 1 (n = 35). Byl zjištěn signifikantní nárůst hladin IgE mezi jednotlivými odběry ($p < 0,001$).

Srovnání dynamiky hladin IgE, pro skupinu pacientů se zvýšenou (n = 21) a normální (n = 14) hladinou IgE při prvním odběru, uvádí graf 2 a tab. 2. Rozdíl v nárůstu hladin IgE mezi oběma skupinami nebyl statisticky významný ($p = \text{NS}$). Rozdíl ($p < 0,001$) mezi skupinami byl dán rozdělením těchto skupin podle hladiny IgE.

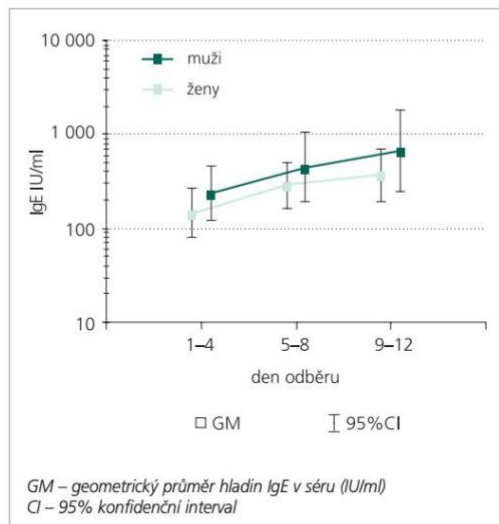
Srovnání skupiny mužů (n = 27) a žen (n = 8) dokumentuje graf 3 a tab. 3. Nebyl rozdíl v nárůstu hladin IgE mezi skupinami ($p = \text{NS}$). Nebyl rozdíl mezi skupinami ($p = \text{NS}$).

Srovnání skupiny pacientů s GCS 3 (n = 16) a s GCS 4 a více (n = 19) uvádí graf 4 a tab. 4. Nebyl zjištěn rozdíl mezi skupinami ($p = \text{NS}$). Byl zjištěn rozdíl v nárůstu hladin IgE mezi oběma skupinami ($p = 0,012$). Pacienti s GCS 3 měli rychlejší nárůst než pacienti GCS 4–8 mezi druhým a třetím odběrem. GCS 3 jsou pacienti, u nichž se nepodařilo vyvolat žádnou reakci, GCS 4–8 pacienti u nichž byla reakce přítomna.

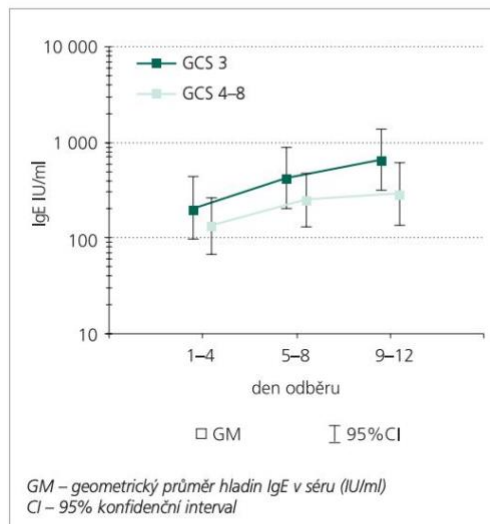
Graf 5 a tab. 5 uvádí srovnání hladin IgE u pacientů rozdělených do 3 skupin podle GOS: GOS 1 (n = 15), GOS 2+3 (n = 13) a GOS 4+5 (n = 7). Nebyl zjištěn rozdíl v nárůstu hladin IgE mezi jednotlivými skupinami ($p = \text{NS}$). Nebyl zjištěn rozdíl mezi skupinami ($p = \text{NS}$). GOS 1 jsou pacienti, kteří nepřežili, GOS 2+3 představuje výsledek neuspokojivý, GOS 4+5 uspokojivý.

Graf 6 a tab. 6 dokumentuje srovnání hladin mezi primárním (n = 16) a sekundárním poraněním (n = 17) mozku. Dva pacienti se závažným primárním poraněním mozku sdruženým s extracerebrálním hematomem byli z hodnocení vyloučeni. Nebyl rozdíl v nárůstu

ZMĚNY HLADIN IGE PROTILÁTEK V SÉRU U TĚŽKÉHO PORANĚNÍ MOZKU



Graf 3. Hladiny IgE v séru u mužů (n = 27) a žen (n = 8).



Graf 4. Hladiny IgE v séru u pacientů s GCS 3 (n = 16) a GCS 4-8 (n = 19)

Tab. 3. Průměrné hladiny IgE (IU/ml) v séru u mužů a žen.

	Muži		Ženy	
	GM	95%CI	GM	95%CI
Odb. č. 1	146,4	80,15–267,3	235,1	121,2–455,9
Odb. č. 2	288,7	163,4–510,2	450,3	190,9–1 062
Odb. č. 3	369,6	195,4–698,9	662,0	241,6–1 814,0

GM – geometrický průměr hladin IgE v séru (IU/ml)
95% CI – 95% konfidenční interval hladin IgE v séru (IU/ml)

Tab. 4. Průměrné hladiny IgE (IU/ml) v séru u pacientů s GCS 3 a GCS 4-8.

	GCS 3		GCS 4-8	
	GM	95%CI	GM	95%CI
Odb. č. 1	207,1	97,8–438,5	133,4	68,4–260,3
Odb. č. 2	425,4	203,8–888,2	251,2	132,9–474,7
Odb. č. 3	657,6	312,6–1383,0	290,8	136,1–621,4

GM – geometrický průměr hladin IgE v séru (IU/ml)
95% CI – 95% konfidenční interval hladin IgE v séru (IU/ml)

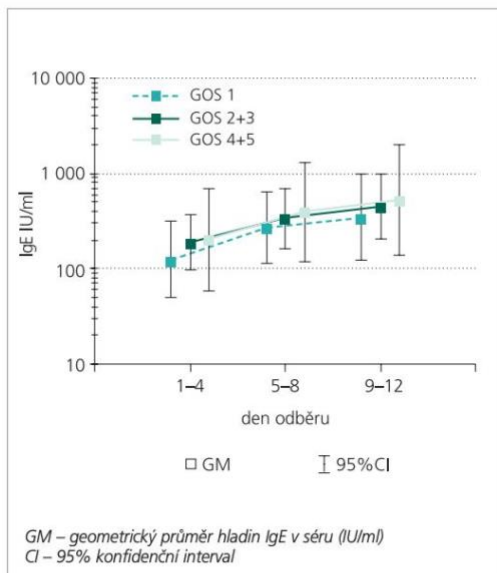
hladin IgE mezi skupinami (p = NS). Nebyl rozdíl mezi skupinami (p = NS).

Tab. 7 ukazuje průměrné hladiny protilátek a CRP při jednotlivých odběrech. Srovnání nárůstu hladin IgE s nárůstem ostatních protilátek ukazuje graf 7 a srovnání nárůstu hladin IgE ve vztahu k CRP ukazuje graf 8. Abychom mohli znázornit hladiny parametrů v různých jednotkách, jsou tyto hladiny převedeny na procenta referenčního rozmezí. U zkoumaného souboru jsou pouze hladiny IgE a CRP výrazně zvýšené, ale zatímco IgE roste ve všech 3 odběrech, u CRP dochází ve třetím odběru k poklesu. Korelace mezi změnami hladin IgE a změnami hladin ostatních typů protilátek a CRP nebyla prokázána.

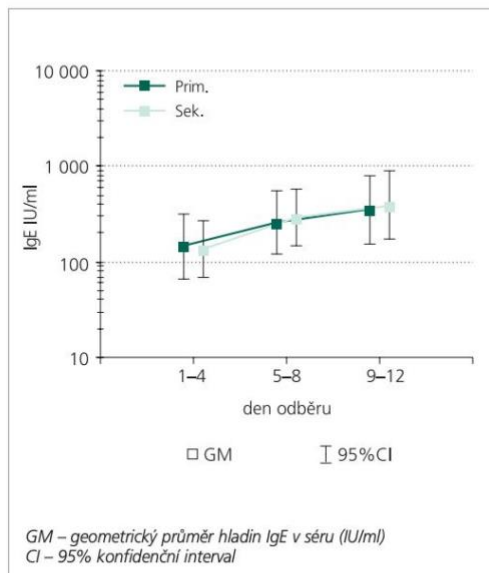
Diskuse

Studiem souboru 35 pacientů s těžkým kraniocerebrálním poraněním hospitalizovaných na NCHK FN Brno v letech 2004–2005 jsme dospěli k závěru, že u všech došlo k signifikantnímu vzestupu hladin IgE protilátek v séru. Důvod takového konzistentního zvýšení hladin IgE po těžkém poranění mozku nám není zjevný. Práce z poslední doby ukazují na zajímavý jev – podstatně (1,5–4krát) nižší výskyt alergií a nižších hladin IgE u pacientů s mozkovými gliomy [8]. Z pohledu naší traumatologické problematiky tento nález nic nevysvětluje, ale ukazuje nepřímou na možnou spojitost mezi stavem CNS a touto částí imunitního systému, která ovlivňuje hladinu IgE. Literární rešerši

(PubMed) jsme zaznamenali jen několik prací, které se mimo jiné zabývají spektrem imunoglobulinů po poranění mozku. Práce z počátku 90. let, které se výrazně zasloužily o poznatek poklesu buněčné imunity po těžkém poranění mozku, nepopisují zásadní změny v hladinách imunoglobulinů, pouze ukazují na nárůst hladin proteinů akutní fáze [9]. Jen jedna práce vysloveně zmiňuje významný nárůst IgE u 3 dětských pacientů z celkové skupiny 10 pacientů po těžkém poranění mozku. Hlavním nálezem této práce však bylo výrazné zvýšení hladin IgM u většiny z nich. U poloviny těchto pacientů se vyvinuly významné zánětlivé komplikace [10]. V našem souboru se také vyskytl nárůst hodnot IgM, ale nikoliv tak



Graf 5. Hladiny IgE v séru u pacientů s GOS 1 (n = 15), GOS 2+3 (n = 13) a GOS 4+5 (n = 7).



Graf 6. Hladiny IgE v séru u pacientů s primárním (n = 16) a sekundárním (n = 17) poraněním mozku.

Tab. 5. Průměrné hladiny IgE (IU/ml) v séru u pacientů s GOS 1, GOS 2+3 a GOS 4+5.

	GOS 1		GOS 2+3		GOS 4+5	
	GM	95%CI	GM	95%CI	GM	95%CI
Odb. č. 1	125,6	49,5 až 318,7	188,8	96,0 až 371,5	203,3	58,55 až 705,7
Odb. č. 2	268,4	112,0 až 643,0	338,5	163,1 až 702,5	395,2	119,6 až 1305,0
Odb. č. 3	348,7	125,5 až 968,9	450,6	205,0 až 990,5	531,1	141,1 až 1999,0

GM – geometrický průměr hladin IgE v séru (IU/ml)
95% CI – 95% konfidenční interval hladin IgE v séru (IU/ml)

Tab. 6. Průměrné hladiny IgE (IU/ml) v séru u pacientů s primárním a sekundárním poraněním mozku.

	Primární		Sekundární	
	GM	95%CI	GM	95%CI
Odb. č. 1	146,3	66,6 až 321,7	137,2	69,5 až 271,2
Odb. č. 2	258,8	122,7 až 545,7	295,5	148,9 až 586,6
Odb. č. 3	354,2	155,8 až 805,3	393,4	171,1 až 904,4

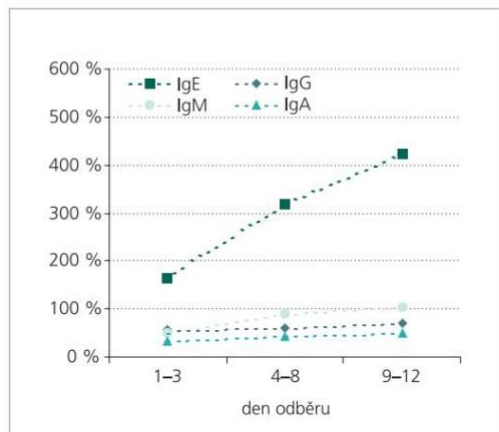
GM – geometrický průměr hladin IgE v séru (IU/ml)
95% CI – 95% konfidenční interval hladin IgE v séru (IU/ml)

Tab. 7. Referenční hodnoty a hladiny protilátek a CRP při jednotlivých odběrech.

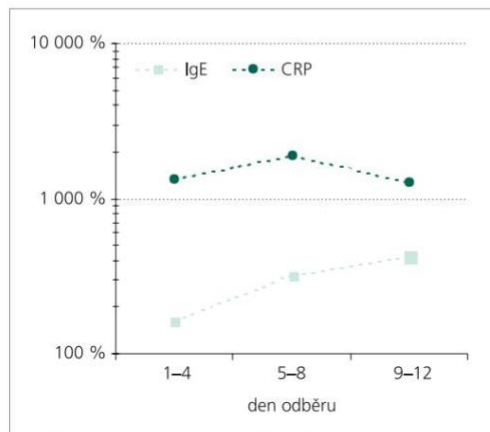
	Ref. h.	Odb. č. 1		Odb. č. 2		Odb. č. 3	
		GM	95% CI	GM	95% CI	GM	95% CI
IgE (IU/ml)	Do 90	163,12	101,1–263,2	319,60	200,7–509,3	422,24	249,7–714,8
IgM (g/l)	0,40–2,30	1,08	0,93–1,25	1,90	1,58–2,29	2,20	1,96–2,46
IgG (g/l)	7,0–16,0	7,95	7,29–8,67	8,51	6,89–10,51	9,79	9,01–10,63
IgA (g/l)	0,70–4,0	1,38	1,24–1,55	1,73	1,52–1,96	2,00	1,64–2,44
CRP (mg/l)	Do 5	106,39	87,18–129,80	152,70	123,4–189,00	101,78	75,58–137,10

GM – geometrický průměr hladin v séru, 95% CI – 95% konfidenční interval (od-do)

ZMĚNY HLADIN IGE PROTILÁTEK V SÉRU U TĚŽKÉHO PORANĚNÍ MOZKU



Graf 7. Dynamika změn hladin IgE v séru ve vztahu ke změnám hladin ostatních protilátek. Hladiny jsou převedeny na procenta referenčního rozmezí.



Graf 8. Dynamika změn hladin IgE v séru ve vztahu ke změnám hladin CRP. Hladiny jsou převedeny na procenta referenčního rozmezí.

markantní a korelace s nárůstem IgE nebyla statisticky prokázána. Nicméně existuje průkaz významného nárůstu IgE u pacientů po těžkých chirurgických výkonech. Podle této práce je nárůst IgE tím vyšší, čím náročnější operace byla provedena. Autoři dokonce označují IgE jako lepší pooperační marker chirurgického traumatu než IL-6. Vzhledem k vysokým hladinám některých cytokinů (například IL-4) autoři spekulují o možném přesmyku od Th1 k Th2 reaktivitě. Vzhledem k nalezené korelaci mezi IgE a IL-4 vyslovují domněnku, že vysoká hladina IgE po traumatu může sama ukazovat na zmíněnou změnu reaktivity v imunitním systému [11]. Posun k Th2 lymfocytům na základě zvýšených hladin IL-4 předpokládají také Spolarics et al u pacientů po těžkých úrazech a dávají jí do souvislosti s poklesem buněčné imunity, především monocytů a potažmo IL-12. Tyto změny korelují také s rozvojem zánětlivých komplikací a se špatným klinickým průběhem těchto pacientů [12].

Porovnáním skupiny pacientů s normálními hladinami IgE v séru při prvním odběru se skupinou pacientů s hodnotami zvýšenými jsme zjistili, že nárůst hladin v čase je přibližně stejný. To je pozoruhodné, neboť by se dalo předpokládat, že tyto skupiny budou reagovat odlišně. Rozdíl ($p < 0,001$) mezi skupinami byl dán rozdělením těchto skupin

podle hladiny IgE. Mezi skupinami pacientů rozdělených podle pohlaví nebo typu poškození mozku (primární/sekundární) nebyl signifikantní rozdíl ani v hladinách IgE ani v dynamice jejich vývoje. Vzhledem k malému počtu žen v našem souboru nejsou tyto závěry konečné a k jejich upřesnění bude potřeba větší studie. Rozdíl mezi jednotlivými skupinami GOS a dále mezi skupinami GCS 3 a GCS 4-8 nebyl signifikantní, což naznačuje, že na základě hladin IgE bez ohledu na jejich vývoj v čase, nelze usuzovat na vývoj klinického (GCS) nebo výsledného (GOS) stavu. Mezi skupinami GCS 3 a GCS 4-8 byl zjištěn signifikantní rozdíl v nárůstu hladin IgE, zatímco mezi skupinami GOS tento rozdíl signifikantní nebyl. Rozdílná dynamika mezi skupinami GCS je dána zejména diferencí mezi 2. a 3. odběrem. U pacientů s GCS 4-8 rostou hladiny pomaleji, což naznačuje, že menší nárůst hladiny IgE je asociován s lepším klinickým stavem. U hodnocení GCS je třeba dát pozor na vliv sedace, která může GCS ovlivnit. Takoví pacienti do našeho souboru zahrnutí nebyli. Z těchto výsledků lze usuzovat, že hladiny IgE možná souvisí spíše s aktuálním (GCS) než výsledným (GOS) stavem. Porovnání změn IgE se změnami ostatních protilátek ukazuje, že růst IgE je ve srovnání s ostatními typy protilátek mimořádně vysoký. Výsledky tedy

ukazují, že chování IgE protilátek u pacientů s poraněním mozku je podobné jako u pacientů s jinými typy traumat. Chování CRP ukazuje na probíhající zánětlivé změny, které mohou být způsobeny z podstatné části traumatem, neboť hladiny CRP jsou zvýšené i při neinfekčních inzultech, jako jsou nádory [13] nebo traumata [14]. Výsledky ukazují, že sledování dynamiky IgE může přispět k lepšímu poznání souvislosti mezi hladinou IgE a klinickým stavem pacienta lépe než posuzování hodnot IgE z izolovaného měření, a proto je vhodné další studium těchto časových vztahů.

K dokonalejšímu poznání chování IgE při kraniocerebrálním poranění by bylo potřeba zhodnotit sérové hladiny kortizolu. Ty mohou být zvýšené nejen díky stresem indukované endogenní produkci, ale také díky případné terapii glukokortikoidy. Na NCHK FN Brno se glukokortikoidy při poranění mozku nepodávají, neboť jsou dle evidence based medicine při těchto stavech kontraindikovány. Také by bylo vhodné vyhodnotit sérové hladiny katecholaminů. Ty mohou být stejně jako u glukokortikoidů zvýšené endogenní produkci nebo terapeutickým zásahem. Katecholaminy se v neurotraumatologii podávají k udržení dostatečného cerebrálního perfuzního tlaku. Dále by bylo vhodné znát alergologickou anamnézu. Vzhledem k tomu,

že všichni pacienti byli v bezvědomí, musely by se tyto údaje doplnit nepřímo od příbuzných. Přesné údaje by se daly zjistit ze zdravotních knížek, které ovšem u nás zatím nejsou celoplošně rozšířené. Znalost alergologické anamnézy by byla velmi cenná, neboť by nám umožnila přesné rozdělení zkoumaného souboru na alergiky a nealergiky. Bez toho jsme museli soubor rozdělit dle parametrů prvního odběru, což může být poněkud zkrslující. Nevíme totiž jak se hladiny IgE v séru chovají bezprostředně po úrazu a vzhledem k tomu, že první odběr je odebrán s časovým odstupem, mohou mít někteří pacienti v této době celkovou hladinu IgE v séru již zvýšenou. Tito „alergici“ pak mohou ovlivnit výsledky srovnání skupin se zvýšenými a normálními hladinami IgE při prvním odběru.

Aby bylo možné skutečně zasadit námi pozorované zvýšení IgE do kontextu komplexních změn, probíhajících v imunitním systému po těžkém poranění mozku, musely být hladiny IgE zkorelovány s hladinami Th1 a Th2 buňkami secernovanými cytokiny. Teprve v případě pozitivní korelace by hladina IgE mohla sloužit jako indikátor stupně poruchy Th 1/2 buněčné rovnováhy. Výzkum v této oblasti by měl směřovat k potlačení nebo prevenci závažných extrakraniálních komplikací (zvláště zánětlivých), které často rozhodují o osudu pacientů po těžkém poranění mozku.

Závěr

Zjistili jsme významný a konzistentní nárůst hladin IgE protilátek v séru u pacientů po těžkém poranění mozku, což je jev v literatuře zatím nepopsaný. Jaký je kontext to-

hoto nálezu s buněčnou poúrazovou imunosupresí a s vysokým výskytem extrakraniálních komplikací u pacientů po těžkém poranění mozku zatím není známo. Velká část pacientů po těžkém poranění mozku má extrakraniální komplikace, které jsou často fatální. Proto má výzkum poruch imunity u traumatu mozku význam.

Literatura

1. Szczeklik A, Jawien J. Humoral immune response to tissue injury, characterized by a rise in serum immunoglobulin E. *Pol Arch Med Wewn* 1995; 94: 495–505.
2. DiPiro JT, Hamilton RG, Howdieshell TR, Adkinson NF Jr., Mansberger AR Jr. Total IgE in plasma is elevated after traumatic injury and associated with sepsis syndrom. *Ann Surg* 1992; 215: 460–6.
3. Gleich GJ, Dunnette SL, Volenc FJ, Mani MM. Quantification of serum IgE in patients with burns. *Clin Allergy* 1979; 9: 133–139.
4. Polacek V, Jira M, Fara M, Strejcek J, Konigová R. Immunoglobulin E (IgE) in patients with severe burns. *Burns Incl Therm Inj* 1987; 13: 458–461.
5. Szczeklik A, Jawien J. Immunoglobulin E in acute phase response to surgical stress. *Clin Exp Allergy* 1996; 26:303–307.
6. Kelly JL, O'Suilleabhain CB, Soberg CC, Mannick JA, Lederer JA. Severe injury triggers antigen specific T-helper cell dysfunction. *Shock* 1999; 12: 39–45.
7. Smrčka M, Klabusay M, Juráš V, Vidlák M, Máca K. Poruchy imunitního systému u pacientů po kraniocerebrálním poranění. *Čes Slov Neurol N* 1999; 6: 316–319.
8. Wiemels JL, Wiencke JK, Patoka J, Moghaddasi M, Cheb T, McMillan A, Mliike R, Barg-

er G, Wrensch M. Reduced immunoglobulins E and allergy among adults with glioma compared with controls. *Cancer Res* 2004; 64(22): 8468–8473.

9. Miller CH, Quattrocchi KB, Frank EH, Issel BW, Wagner FC Jr. Humoral and cellular immunity following severe head injury: review and current investigations. *Neurol Res* 1991; 13(2):117–124.

10. Wilson NW, Wu YP, Peterson B, Bastion JF. Immunoglobulins and IgG subclasses in children following severe head injury. *Intensive Care Med* 1994; 20(7): 508–510.

11. Navarro-Zorraquino M, Lozano R, Deus J, Pastor C, Larrad L, Tejero E et al. Determination of the immunoglobulin E postoperative variation as a measure of surgical injury. *World J Surg* 2001; 25: 585–91.

12. Spolarics Z, Siddiqi M, Siegel JH, Garcia ZC, Stein DS, Denny T, Deitch EA. Depressed interleukin-12-producing activity by monocytes correlates with adverse clinical course and a shift toward Th2-type lymphocyte pattern in severely injured male trauma patients. *Crit Care Med* 2003; 31(6): 1722–1729.

13. Schuttrumpf S, Binder L, Hagemann T, Berkovic D, Trumper L, Binder C. Utility of procalcitonin concentration in the evaluation of patients with malignant diseases and elevated C-reactive protein plasma concentrations. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 468–73.

14. Meisner M, Adina H, Schmidt J. Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients. *Crit Care*. 2005 Nov 24;10(1). Available from URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/utis/lofref.fcgi>

Komentář:

Publikace se zaměřila na analýzu změn hladin imunoglobulinu E (IgE) u pacientů s těžkým kranio cerebrálním poraněním (TBI). Cílem bylo popsat dynamiku IgE po poranění mozku a zjistit, zda existuje souvislost mezi hladinami IgE a klinickými parametry, jako je Glasgow Coma Scale (GCS), Glasgow Outcome Score (GOS), typ poranění a výskyt extrakraniálních komplikací. Studie také zkoumala vztah mezi změnami IgE a dalšími imunologickými parametry (IgG, IgM, IgA, CRP). Jedná se o ojedinělou publikaci svého druhu, jejíž výsledky lze považovat za unikátní. Až v roce 2018 vyšla velká observační studie ("Traumatic brain injury induces IgE production in the brain" Journal of Neuroinflammation, 2018), která potvrdila naše výsledky a navíc zjistila, že u pacientů s těžkým TBI byly pozorovány zvýšené hladiny IgE také v mozkomíšním moku, což naznačuje mimo naši popsanou systémovou i lokální alergickou reakci. Poškození hematoencefalické bariéry pravděpodobně umožňuje vstup alergenů a aktivaci mastocytů, které uvolňují histamin a další mediátory zánětu.

Do naší studie bylo zařazeno 35 pacientů s těžkým TBI (GCS 3–8). Pacientům byly v tří denních intervalech odebírány vzorky krve ke stanovení hladin IgE, IgG, IgM, IgA a CRP. Hladiny IgE byly měřeny pomocí luminiscenčně zvýšeného enzymového imunitního testu (LEIA). Data byla statisticky analyzována pomocí ANOVA testu pro opakovaná měření a Spearmanova korelačního koeficientu.

Hlavní zjištění: U všech pacientů došlo k signifikantnímu zvýšení hladin IgE v séru ($p < 0,001$). Tento nárůst byl konzistentní ve všech třech odběrech. Dynamika nárůstu IgE nebyla ovlivněna počátečními hladinami IgE (normální vs. zvýšené), pohlavím, typem poranění (primární vs. sekundární) ani výsledným stavem (GOS). U pacientů s GCS 3 byl mezi druhým a třetím odběrem zaznamenán vyšší nárůst IgE ve srovnání s pacienty s GCS 4–8 ($p = 0,012$). To naznačuje, že závažnější klinický stav (GCS 3) může být spojen s rychlejším nárůstem IgE. Zatímco hladiny IgE vykazovaly výrazný nárůst, hladiny ostatních protilátek (IgG, IgM, IgA) a CRP se měnily méně výrazně. CRP vykazovalo vzestup v prvních dvou odběrech, následovaný poklesem ve třetím odběru. Nebyla prokázána korelace mezi změnami IgE a změnami dalších protilátek nebo CRP.

Významný nárůst IgE po TBI může souviset s posunem imunitní odpovědi směrem k Th2 lymfocytům, které stimulují produkci IgE. Tento posun je často spojen s potlačením buněčné imunity (Th1 odpovědi) a zvýšeným rizikem infekčních komplikací. Zatímco zvýšení IgE bylo popsáno u jiných typů traumat (např. popáleniny, chirurgické zákroky), v kontextu TBI byl v době našeho výzkumu tento jev nový a detailně nestudován. Až v roce 2020 vyšla

v časopise Critical Care Medicine rozsáhlá studie potvrzující hypotézu a vztahu elevace IgE (>150 IU/ml) a vyššího výskytu nozokomiálních infekcí (Elevated serum IgE levels predict infections in traumatic brain injury patients - Critical Care Medicine, 2020).

Zvýšení IgE může být indikátorem dysregulace imunitního systému po TBI, ale jeho přesná role v patofyziologii poranění mozku a vzniku komplikací zůstává nejasná. Studie naznačuje, že dynamika IgE může být užitečným markerem pro monitorování imunitní odpovědi u pacientů s TBI. Relativně malý počet našich pacientů a absence detailních údajů o alergologické anamnéze omezují možnost generalizace výsledků. Chybí data o hladinách kortizolu a katecholaminů, které by mohly poskytnout další informace o stresem indukovaných změnách imunity. Studie nezahrnovala hodnocení cytokinů (např. IL-4, IL-12), které by mohly objasnit mechanismy posunu Th1/Th2 odpovědi.

Závěrem lze říct, že naše studie prokázala významný a konzistentní nárůst hladin IgE u pacientů s těžkým TBI, což je jev, který do té doby nebyl v neurotraumatologické literatuře popsán. Tento nález může souviset s poúrazovou imunosupresí a zvýšeným rizikem extrakraniálních komplikací. Další výzkum by se měl zaměřit na objasnění mechanismů, které vedou k zvýšení IgE, a na jeho potenciální roli jako biomarkeru pro predikci komplikací a optimalizaci léčby u pacientů s TBI.

Využití kontinuálního monitoringu průtoku krve mozkem po těžkém mozgovém poranění

The Use of Continuous Cerebral Blood Flow Monitoring after Severe Head Injury

Souhrn

Úvod: Intenzivní léčba pacientů po těžkém poranění mozku je v časně posttraumatické fázi zásadní s hlediska prognózy pacientů. Těžká poranění mozku jsou zatížena vysokou mortalitou. Dle výsledků některých studií 40 až 60 % pacientů ukončí léčbu s neuspokojivým výsledkem. Komplexní invazivní monitoring umožní detailnější zhodnocení aktuálního stavu pacientů a pomůže včas zahájit adekvátní terapii. **Materiál a metody:** V rámci pilotní studie byla použita unikátní metoda přímého kontinuálního měření průtoku krve mozkem (CBF), srovnávali jsme benefit této metody v korelaci s jinými, již zavedenými metodami. Celkem bylo analyzováno pět pacientů po těžkém poranění mozku, u kterých jsme ihned po příjmu kontinuálně invazivně monitorovali intrakraniální tlak, mozkový perfúzní tlak, průtok krve mozkovou tkání a hladinu tkáňového kyslíku. Pacienti byli léčeni konzervativně i operačně. V rámci skupiny jsme analyzovali vliv jednotlivých monitorovacích modalit a jejich kombinací na léčebnou strategii u těchto pacientů, přičemž jsme se zaměřili na přínos přímého kontinuálního měření CBF. **Výsledky:** Všechny sledované parametry vzájemně korelovaly, vzestup ICP byl následován poklesem CPP, mozkové perfuze (CBF) a hladin tkáňového kyslíku ($p < 0,01$). Sledované parametry reagovaly na změnu terapie a patologické hodnoty byly indikátorem neurochirurgické intervence. **Závěr:** Komplexní monitoring pacientů po těžkém poranění mozku zkvalitňuje intenzivní léčbu těchto pacientů a podává ucelenější obraz o procesech běžících v poškozené mozkové tkáni. Přímé měření CBF napomáhá zhodnocení stavu pacienta a v kombinaci s dalšími metodami by mohlo urychlit výběr vhodné léčebné modalit, což by v konečném důsledku mohlo zlepšit celkový výsledek léčby.

Abstract

Introduction: Intensive treatment of patients in the early post-traumatic phase after severe brain injury is fundamental to the outcome of the treatment. Severe brain injuries are burdened with high mortality. According to the results of some studies, 40% to 60% of the treatments of such patients end in unsatisfactory fashion. Comprehensive invasive monitoring may enable more detailed evaluation of the current status of patients and help the initiation of adequate therapy in good time. **Material and methods:** A pilot study has employed a unique method for direct continuous measurement of cerebral blood flow (CBF). We compared the benefits of this method with other, established methods. A total of 5 patients were analyzed after severe brain injury. Immediately upon presentation, invasive continuous monitoring of intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, blood flow to brain tissue and tissue oxygen levels was begun. Patients were treated conservatively or surgically. We analyzed the influence of different monitoring modalities within the group and the combinations of treatment strategy for these patients, with particular reference to the benefits of direct continuous measurement of CBF. **Results:** All the parameters studied correlated with one another, a rise in ICP was followed by a decrease of CPP, cerebral perfusion (CBF) and tissue oxygen levels ($p < 0.01$). The parameters monitored responded to changes of therapy and deviations in parameters indicated neurosurgical intervention. **Conclusion:** Comprehensive monitoring of patients after severe brain injury improves intensive treatment in these patients and provides a more comprehensive picture of the several processes running in the damaged brain tissue. Direct measurement of CBF helps to assess the patient's condition and, in combination with other methods, could accelerate the selection of appropriate therapeutic modalities, which might ultimately improve the overall outcome of treatment.

A. Mrlan¹, M. Smrčka¹,
M. Duba¹, R. Gál², P. Ševčík²

LF MU a FN Brno:

¹Neurochirurgická klinika

²Klinika anesteziologie, resuscitace
a intenzivní medicíny



MUDr. Andrej Mrlan, Ph.D.
Neurochirurgická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: andrejmrlian@email.cz

Přijato k recenzi: 8. 12. 2009
Přijato do tisku: 28. 6. 2010

Klíčová slova

těžká poranění mozku – multimodální
monitoring – průtok krve mozkem

Key words

severe brain injury – multimodal
monitoring – cerebral blood flow

Úvod

Těžká poranění mozku jsou zatížena vysokou morbiditou a mortalitou. Dle výsledků některých studií 40–60 % pacientů ukončí léčbu s neuspokojivým výsledkem. Mortalita těchto poranění je přibližně 40 % [1]. Neméně důležité jsou i finanční náklady spojené s kraniocerebrálními traumaty [2]. Nejvíce finančních prostředků je vynaloženo na diagnostiku, léčbu, časovou a následnou rehabilitační péči. Další nemalé finanční ztráty vznikají v důsledku pracovní neschopnosti a dočasné nebo trvalé invalidizace pacienta [3]. V 50–60 % jsou kraniocerebrální poranění sdružena s poraněním jiných orgánů (polytraumata), což samozřejmě zvyšuje jejich závažnost a mortalitu [4]. Zavedení modernějších metod do diagnostiky a terapie poranění mozku způsobilo mírný pokles mortality u kraniocerebrálních poranění (KCP) i přes jejich narůstající závažnost. Komplexní invazivní monitoring umožňuje detailnější zhodnocení skutečného klinického stavu pacientů a pomůže včas zahájit adekvátní terapii [3]. Zvyšování efektivity komplexní péče a mezioborová kooperace zůstává nadále hlavním předpokladem poklesu mortality a dalších negativních důsledků KCP.

V současnosti se terapeutické úsilí soustředí hlavně na předcházení sekundárního poškození mozkové tkáně, k němuž dochází při poklesu průtoku krve mozkem zejména pod vlivem vysokého ICP. Navíc se v patogenezi sekundárního poškození uplatňují i některé systémové změny, jako hypotenze a hypoxie [5,6]. Chesnut et al již v roce 1993 prokázali dvojnásobně vyšší mortalitu pacientů po těžkém KCP při poklesu systolického tlaku pod 90 mmHg [7]. Nejcitlivější na ischemické poškození jsou terminální okrsky cévního zásobení (watershed zones).

Používání klasických metod měření intrakraniálního tlaku (ICP) a počítání mozkového perfuzního tlaku (CPP), invazivního měření krevního tlaku a krevních plynů nám přináší pouze nepřímé informace o celkové situaci v centrální nervové tkáni. Informace o průtoku krve mozkem (CBF) získáváme pouze nepřímou metodou. Do jisté míry se řídíme se hodnotou perfuzního tlaku (CPP), kterou získáme výpočtem (rozdíl mezi hodnotou středního arteriálního tlaku – MABP a hodnotou intrakraniálního tlaku, ICP).

Průtok krve se řídí principy Poiseuilleova zákona, kde objemový tok viskózní tekutiny při laminárním proudění trubici kruhového průřezu je přímo úměrný tlakovému spádu a čtvrté mocnině poloměru trubice a nepřímo úměrný dynamické viskozitě.

V bílé a šedé mozkové hmotě se velikost průtoku krve liší. V lépe prokrvené mozkové kůře je cca 80 ml/100 g/min⁻¹, v bílé hmotě je cca 25–35 ml/100 g/min⁻¹. Průměrná hodnota průtoku krve mozkovou tkání je 55 ml/100 g/min⁻¹. Za minutu proteče mozkem cca 825 ml krve, čímž se řadí mezi nejvíce prokrvené orgány.

Průtok krve mozkem je do jisté míry ovlivňován cerebrovaskulární rezistencí, tedy i perfuzním tlakem, kdy za normálních okolností při CPP 40 mmHg dochází k maximální vazodilataci cévního řečiště v mozkové tkáni a k maximálnímu průtoku krve. Další pokles perfuzního tlaku nezvyší vazodilataci, naopak průtok krve mozkovou tkání se snižuje. U pacientů po těžkém kraniotraumatu se hraniční hodnota CPP posouvá na 60–70 mmHg. V intenzivní léčbě těchto pacientů se proto snažíme udržovat hodnoty ICP maximálně do 20 mmHg sloupce, více se soustředíme na hodnoty CPP [8].

Poslední dobou se ale v monitoringu uplatňují nové metody zaměřující se na přímé sledování biochemických změn mozkové tkáně. Jedná se zejména o přímé sledování některých metabolitů (laktát, pyruvát), excitatorních aminů (glutamát, noradrenalin) nebo hladiny tkáňového kyslíku [9]. Jednou z nových nadějných metod je i přímé kontinuální měření průtoku krve mozkem. Na průtok krve mozkem přímo závisí přísun živin a transport metabolitů v mozkové tkáni [10]. Přímé kontinuální měření průtoku krve mozkem (CBF) by mohla být unikátní metoda zlepšující monitoring, a tudíž i intenzivní léčbu pacientů.

Průtok krve mozkem je do jisté míry ovlivňován cerebrovaskulární rezistencí, tedy i perfuzním tlakem, kdy za normálních okolností při CPP 40 mmHg dochází k maximální vazodilataci cévního řečiště v mozkové tkáni a k maximálnímu průtoku krve. Další pokles perfuzního tlaku nezvyší vazodilataci, naopak průtok krve mozkovou tkání se snižuje. U pacientů po těžkém kraniotraumatu se hraniční hodnota CPP posouvá na 60–70 mmHg. V intenzivní léčbě těchto pacientů se proto snažíme udržovat hodnoty ICP maximálně do 20 mmHg sloupce, více se soustředíme na hodnoty CPP [8].

Soubor a metodika

V období od dubna do srpna 2008 jsme v rámci přímého monitorování průtoku krve mozkem zařadili do pilotního sou-

boru pět pacientů po těžkém poranění mozku (GCS při příjmu < 8) (tab. 1). Záměrem našeho výzkumu bylo ověřit přínos přímého monitorování CBF a zjistit korelaci hodnot průtoku krve mozkem s naměřenými hodnotami ICP, CPP a hodnotami parciálního tlaku kyslíku v mozkové tkáni (PbtO₂).

Všichni pacienti byli od příjmu kontinuálně tlumeni a byli na řízené ventilaci. V rámci multimodálního kontinuálního 24hodinového monitoringu jim bylo implantováno ICP čidlo, čidlo na invazivní měření arteriálního tlaku, čidlo na měření hladiny tkáňového kyslíku (LICOX) a čidlo na přímé měření průtoku krve mozkem (Hemedex).

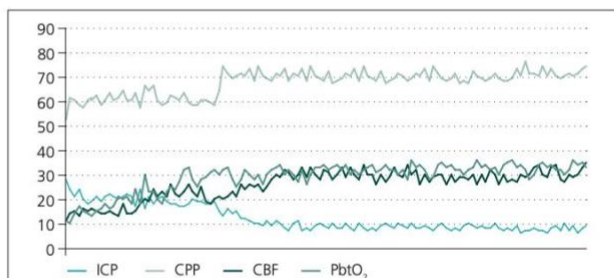
Přímé měření CBF pomocí přístroje Hemedex je založeno na principu konduktivity mozkové tkáně. Součástí čidla jsou dva termistory. Jeden termistor slouží na měření teploty mozkové tkáně, druhý se zahřeje na teplotu cca o dva stupně vyšší, než je aktuální naměřená teplota, a CBF se pomocí software vypočítá na základě teplotního gradientu vzniklého mezi těmito termistory. Pokud stoupá teplota pacienta nad 38 °C, došlo k automatickému vypnutí přístroje, aby se předešlo případnému termickému poškození mozkové tkáně. Přímé měření teploty mozkové tkáně nám sloužilo mimo jiné i k optimalizaci terapie pomocí mírné řízené hypotermie. Hned po implantaci čidla a dále během měření přibližně jednou za 60 až 120 minut docházelo k automatické rekaliibraci přístroje. Rekaliibrace trvala přibližně tři minuty, během této periody neprobíhalo měření CBF. K rekaliibraci docházelo rovněž i po změně polohy čidla v mozkovém parenchymu.

Všechna tři čidla jsme implantovali do tří malých trepanačních otvorů, vzdálených od sebe cca 3 mm. Čidla jsme se vždycky snažili aplikovat do oblasti penumbry, případně do hemisféry, kde jsme předpokládali vyšší pravděpodobnost sekundárního poškození mozku. Např. u operovaných pacientů to byla strana, kde proběhla eva-

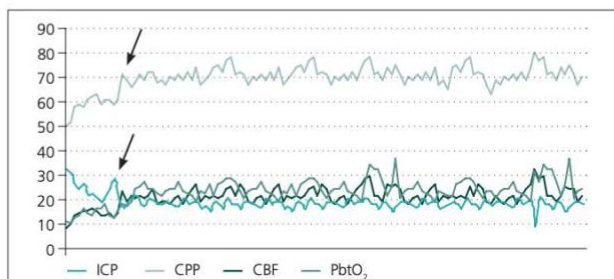
Tab. 1. Korelační koeficienty.

Skupina	Konzervativně léčení (r)	Operování (r)	Dekompresní kraniektomie (r)
ICP + CBF	0,89	0,60	0,77
ICP + PtiO ₂	0,83	0,63	0,81

VYUŽITÍ KONTINUÁLNÍHO MONITORINGU PRŮTOKU KRVE MOZKEM PO TĚŽKÉM MOZKOVÉM PORANĚNÍ.



Graf 1. Změny ve sledovaných modalitách u konzervativně léčených pacientů.



Graf 2. Změny ve sledovaných modalitách u operovaných pacientů. Červené šipky znázorňují moment intervence.

kuace hematomů, případně dekompresní kraniektomie. Implantaci předcházelo CT vyšetření hlavy, na základě kterého jsme mohli přesněji vybrat monitorovanou oblast. Sledované parametry se analyzovaly v hodinových intervalech.

Celkem pět pacientů jsme podrobili multimodálnímu monitoringu a další analýze. Tři pacienti byli operováni, dva byli léčeni konzervativně. Operace byla indikována na základě CT vyšetření, případně hodnoty ICP. Snažili jsme se udržovat hodnotu ICP v přijatelném rozmezí (cca do 20 mmHg), hodnota cerebrálního perfuzního tlaku (CPP) byla udržována alespoň na 65–70 mmHg. Pokud selhaly konzervativní metody ovlivňování ICP a CPP, přikročili jsme k implantaci ventrikulostomie. K léčbě jinak neovlivnitelné nitrolební hypertenze byla využita aplikace mírně řízené celotělové hypotermie s dosaženou cílovou tělesnou teplotou 34 °C (přístroj Blanketrol, Cincinnati, USA). Použití hypotermie předcházelo případné dekompresní kraniektomii. Cerebrální perfuze byla dále podle potřeby udržována

prostřednictvím katecholaminů, které byly podávány kontinuálně.

Ze všech sledovaných parametrů jsme další analýze podrobili hodnoty ICP, CPP, CBF a PbtO₂, které byly monitorovány kontinuálně. Pacienty jsme rozdělili do dvou skupin. V první skupině byli konzervativně léčeni pacienti, do druhé skupiny jsme zařadili operované pacienty. Evakuace hematomů neboli vnitřní dekomprese má dle našich zkušeností výraznější vliv na pokles ICP. Stejný fenomén jsme předpokládali i u CBF a PbtO₂. U jednoho pacienta jsme provedli dekompresní kraniektomii. Tento typ operace měl mít podle našeho názoru nejzásadnější vliv na změny hodnot sledovaných parametrů.

Při statistickém zpracování sledovaných parametrů jsme využili t-testu. Hodnoty ICP a CBF také ICP a PbtO₂ byly dále statisticky vyhodnoceny pomocí výpočtu korelačního koeficientu.

Výsledky

Průměrná doba multimodálního monitoringu byla 7,7 dne (medián 8), nej-

delší 9 dnů. Čidla byla vyjmuta při odtlumení a zlepšení pacientů nebo maximálně 9. den v rámci prevence infekčních komplikací.

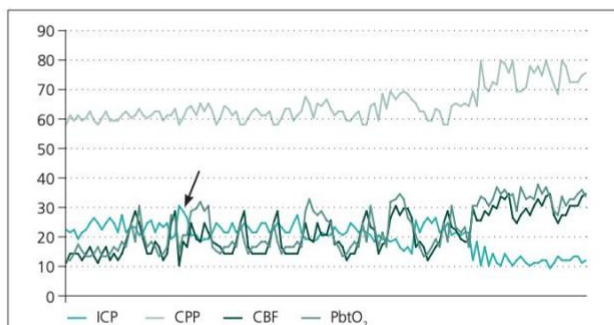
Průměrná hodnota CBF během prvních 24 hodin byla nízká (18,33 ml/100 g/min⁻¹, medián 17 ml/100 g/min⁻¹). Hodnoty ICP byly zpočátku vyšší s průměrnou hodnotou 22,17 mmHg za prvních 24 hod (medián 22 mmHg). Hodnoty všech sledovaných parametrů se postupně zlepšovaly v průběhu léčby (grafy 1–3) ($p < 0,01$). Hodnoty CPP se měnily v závislosti od hodnot ICP a hodnot středního arteriálního tlaku ($p < 0,01$). Změny CBF v průběhu dalšího sledování ve všech skupinách u všech pacientů negativně korelovaly s hodnotami ICP a CPP ($p < 0,01$). Průměrné hodnoty PbtO₂ byly rovněž ve všech skupinách během prvních 24 hod nízké (PbtO₂ 13,33 mmHg) a vykazovaly postupné zlepšování. Maximální hodnota průtoku krve mozkem (CBF) byla 37 ml/100g/min⁻¹. Průměrná hodnota CBF ve všech skupinách během další sledované periody (24–183 hod) byla 31,17 ml/100 g/min⁻¹. Hodnoty PbtO₂ se zvyšovaly v korelaci s poklesem ICP a nárůstem CBF s maximální dosaženou hodnotou 37 mmHg a průměrnou hodnotou 24,66 mmHg.

K další analýze jsme pacienty rozdělili do dvou částí. První jsme hodnotili konzervativně léčené pacienty (graf 1), pak jsme zhodnotili operované pacienty (graf 2). Očekávali jsme, že u operovaných pacientů dochází k výraznějším a rychlejším změnám monitorovaných parametrů.

Konzervativně léčeni pacienti vykazovali během sledované periody postupné zlepšování ICP, CPP, CBF i PbtO₂ (graf 1). U pacienta 4 naměřené hodnoty korelovaly se zlepšujícím se klinickým stavem a ke konci sledování vykazovaly fyziologické hodnoty. U pacienta 5 došlo také ke zlepšování hodnot, nicméně monitorování bylo ukončeno 9. den v rámci prevence vzniku infekčních komplikací.

U operovaných pacientů jsme pozorovali obdobné výsledky (graf 2). Před neurochirurgickou intervencí byla zaznamenána elevace ICP výrazně nad horní hranici fyziologického intervalu (graf 2). Okamžitě bylo provedeno kontrolní CT, které u pacienta 3 prokázalo progresí velikosti kontuzního ložiska. Kontrolní CT u pacienta 1 nevykazovalo dramatické zhoršení nálezu, nicméně u obou

VYUŽITÍ KONTINUÁLNÍHO MONITORINGU PRŮTOKU KRVE MOZKEM PO TĚŽKÉM MOZKOVÉM PORANĚNÍ.



Graf 3. Změny ve sledovaných modalitách u pacienta po dekompresivní kraniektomii.

Šipkou je označena elevace ICP na hodnotu 32 mmHg, jež byla indikací k provedení dekompresivní kraniektomie.

Tab. 2. Charakteristika jednotlivých pacientů.

Pacienti	Pohlaví	Věk	Diagnóza	Léčba	GOS (3 měsíce)
pacient 1	M	24	SDH	operace	4
pacient 2	M	38	SDH	operace (dekompresivní kraniektomie)	3
pacient 3	M	54	ICH	operace	2
pacient 4	M	46	DAP	konzervativní postup	2
pacient 5	M	31	DAP	konzervativní postup	4

pacientů byla indikována okamžitá operace a odstranění hematomu, resp. kontuze. Po operaci jsme v obou případech zaznamenali signifikantní pokles ICP a nárůst CPP, CBF a PbtO₂ ($p < 0,001$). Během další sledované periody se hodnoty postupně normalizovaly. U pacienta 1 jsme čidla extrahovali 8. den kvůli překladu na spádové pracoviště.

U pacienta 2 bylo na základě elevace ICP až k hodnotě 32 mmHg a odpovídajícímu poklesu CPP a CBF v 25. hodině provedeno kontrolní CT s nálezem progresivního edému mozkové tkáně. Poté byla provedena dekompresivní kraniektomie. Po operaci jsme zaznamenali signifikantní pokles ICP a nárůst CPP, CBF a PbtO₂ ($p < 0,001$), nicméně během další sledované periody hodnoty monitorovaných parametrů kolísaly (graf 3).

Hodnoty ICP a CBF a také ICP a PbtO₂ byly statisticky vyhodnoceny pomocí výpočtu korelačního koeficientu. U obou sledovaných dvojic parametrů (ICP + CBF, ICP + PbtO₂) byla zjištěna statisticky významná korelace

u všech skupin pacientů (tab. 1). Dle našich zjištění existuje závislost mezi ICP, CBF a PbtO₂ a tato závislost má lineární charakter. Pro statistickou významnost postačuje hodnota korelačního koeficientu r rovná alespoň 0,2565 (nesmí být menší) pro hladinu významnosti 0,01 a pro 100 hodnotených bodů. Námi hodnocený počet bodů byl dokonce vyšší (120, resp. 129).

Všechny sledované parametry a jejich změny vykazovaly těsnou vzájemnou závislost. Největší shoda byla pochopitelně mezi ICP a CPP, shoda mezi hodnotami ICP a CBF byla 81 %, hodnoty ICP a PbtO₂ byly ve vzájemné shodě v 88 %.

Po třech měsících jsme zhodnotili výsledek léčby pomocí GOS (Glasgow outcome score). Dva pacienti ukončili naše sledování s dobrým výsledkem (GOS 4), čtyři pacienti ukončili naše sledování se špatným výsledkem (GOS 2 a 3) (tab. 2).

Diskuze

V poslední době zaznamenáváme nárůst mnoha nových monitorovacích metod,

kteří by měly zkvalitnit péči o intenzivně léčené pacienty po těžkém poranění mozku [10]. Neznamená to ale ústup širšímu používání metod, jako měření ICP, CPP, invazivní měření krevního tlaku atd., ale jistý posun ke sledování metabolismu mozku během časné posttraumatické fáze [11]. Jistou nevýhodou monitoringu metabolismu mozkové tkáně je její prostorová ohraničenost. Měření hladin glukózy, pyruvátu a dalších metabolitů pomocí mikrodialýzy nám podává informace pouze o malé části tkáně [12]. Zdá se, že i měření CBF vykazuje obdobné prostorové limity. Velkým přínosem bylo, pokud se nám povedlo zavést čidla do tzv. penumbry, a reagovat tak na metabolické změny v této potenciálně zachránitelné tkáni [13]. Zachytit tuto oblast je ovšem poměrně obtížné. Zdá se, že tuto nevýhodu má i měření tkáňového kyslíku, i když některé práce popisují korelaci mezi změnami tkáňového kyslíku a globálními změnami v mozku [14]. Tento vztah jsme pozorovali i v naší sledované skupině, kdy změny PbtO₂ korelovaly se změnami ICP.

Hodnota arteriální tenze kyslíku ve fyziologickém pásmu neovlivňuje CBF, ale hypoxemie, případně v kombinaci s poklesem pH při nadprodukci laktátu v důsledku anaerobního metabolismu je silným stimulem vedoucím k vazodilataci mozkových cév. Ke zvýšení CBF dochází při poklesu PaO₂ pod 6,7 kPa. Na druhé straně nepoměr mezi vysokou dodávkou kyslíku a jeho nižší potřebou (metabolickými požadavky) vede k situacím, kdy v oblastech s hyperemií a vysokým PaO₂ vzniká fenomén tzv. luxurní perfuze. Zvýšený objem krve může též vést k vzestupu ICP.

Na průtok krve mozkem mají kromě hypotenze a hypoxie vliv další systémové změny, jako hyperkapnie a hypokapnie. Hyperkapnie za normálních okolností vede k dilataci mozkových kapilár, průtok krve a látková výměna narůstají. Permeabilita cév zůstává nezměněna. V poškozené tkáni se vlivem selhání autoregulačních procesů zvyšuje permeabilita cévních stěn a dochází k extravazaci tekutiny. Mozkový edém progreduje a to dále snižuje perfuzi mozku [15].

Naopak příliš nízká hodnota PaCO₂ (hypokapnie) může způsobit nechtěnou vazokonstrikci a pokles mozkové perfuze, zejména v nepostižených částech mozku. Snižovaný průtok krve způsobí ischemické

poškození i těchto původně nepostižených oblastí [15].

Poslední výzkumy naznačují důležitost dalších laboratorních parametrů při hodnocení výsledku léčby [16]. Analýzou dat získaných ve studii IMPACT se zjistila významná korelace horšího výsledku léčby s příliš nízkou, ale i příliš vysokou hladinou sodíku, nízkou koncentrací hemoglobinu, nízkým pH a vysokou koncentrací protrombinu [16]. Z uvedených skutečností vyplývá důležitost udržování homeostázy a integrity organismu v časně post-traumatické fázi.

Přímé měření průtoku krve mozkem využívající princip konduktivity mozkové tkáně by také mohlo být vnímáno jako metoda odrážející pouze lokální změny. Konduktivita mozkové tkáně je vlastnost determinovaná mnoha lokálními, ale i systémovými vlivy a je relativně konstantní i pro větší okresek mozkové tkáně. Dle našich zjištění hodnoty CBF naměřené pomocí přístroje Hemedex korelovaly s jinými, již osvědčenými monitorovacími metodami. Tento vztah potvrdili před námi Steiner a Jaeger et al [17,18]. I když náš počet pacientů je nízký, vzhledem k množství zaznamenaných hodnot lze vysledovat poměrně jednoznačný vztah mezi hodnotami ICP, CPP, PbtO₂ a CBF.

Zatím jediným zjištěným negativem metody byla hluchá perioda během opakovaně kalibrace přístroje, kdy jsme neměli žádné informace o CBF. Tato perioda trvala přibližně 5 minut a opakovala se přibližně jednou za 1,5 hodiny. Analogická situace nastává při vysokých teplotách, kdy v rámci ochrany mozkové tkáně před rizikem termického poškození se přestává zahřívat proximální termistor čidla, a tudíž je měření znemožněno. K této situaci u nás vzhledem k rutinnímu používání mírně řízené hypotermie nedocházelo.

Závěr

Přínos přímého kontinuálního monitorování CBF metody spočívá ve získání ucelnějšího obrazu o změnách v traumatizovan

é mozkové tkáni. Změny hodnot CBF korelovaly se změnami pozorovanými lokálně (PbtO₂) i globálně (ICP, CPP) až do výše kolem 90 %. Přímé kontinuální měření průtoku krve mozkem lze tudíž považovat za relativně spolehlivou metodu, kterou můžeme začlenit do rozšiřující se palety možností multimodálního monitoringu. Je to metoda hodnověrná a relevantně odrážející změny v homeostáze mozkové tkáně hlavně na lokální úrovni. Napomáhá zhodnocení stavu pacienta a v kombinaci s dalšími metodami urychlí výběr vhodné léčebné modalita. Nicméně nedosahuje významu detekce vazospasmů u pacientů po subarachnoidálním krvácení pomocí monitorování PtiO₂ [19]. Na druhé straně u pacientů po těžkém KCP nenacházíme ekvivalent k výskytu vazospasmů po subarachnoidálním krvácení.

Důležitým atributem této metody je možnost přímého měření teploty mozku, což jsme v našem případě využili k přesnějšímu nastavení čidla sloužícího k měření tkáňového kyslíku a k regulaci mírně řízené hypotermie jako léčebné metody u některých pacientů po těžkém KCP v rámci terapie jinak nezvládnutelné intrakraniální hypertenze.

Jako mírné negativum této metody se jeví kalibrační periody, během kterých nedostáváme žádné informace o průtoku krve ve sledované oblasti. Z tohoto hlediska je nutné uvedenou metodu kombinovat s jinou monitorovací modalitou a tím vykrytí období, kdy CBF není možné sledovat.

Literatura

1. Andrew IR, Maas AM, Murray GD, Teasdale GM, Steyerberg EW. Prognosis and Clinical Trial Design in Traumatic Brain Injury: The IMPACT Study. *J Neurotrauma* 2007; 24(2): 232–238.
2. Marshall LF, Gattille T, Klauber MR, Eisenberg HM, Jane JA, Luessen TG et al. The outcome of severe closed head injury. *J Neurosurg* 1991; 75: 28–36.
3. Smrčka M. Poranění mozku. 1st ed. Praha: Grada Publishing 2001.
4. Sarrafzadeh AS, Peltonen EE, Kaisers U, Kuchler I, Lanksch WR, Unterberg AW. Secondary insults in

severe head injury – do multiply injured patients do worse? *Crit Care Med* 2001; 29(6): 1116–1123.

5. Butcher I, Maas AI, Lu J, Marmarou A, Murray GD, Mushkudiani NA et al. Prognostic value of admission blood pressure in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007; 24(2): 294–302.

6. Moeschler O, Boulard G, Ravussin P. Concept of secondary cerebral injury of systemic origin. *Ann Fr Anesth Reanim* 1995; 14(1): 114–121.

7. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, Blunt BA, Baldwin N, Eisenberg HM, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* 1993; 34(2): 216–222.

8. Hlatky R, Valadka AB, Robertson CS. Intracranial hypertension and cerebral ischemia after severe traumatic brain injury. *Neurosurg Focus* 2003; 14(4): e2.

9. Bhatia A, Gupta AK. Neuromonitoring in the intensive care unit. I. Cerebral oxygenation monitoring and microdialysis. *Intensive Care Med* 2007; 33(8): 1322–1328.

10. Bhatia A, Gupta AK. Neuromonitoring in the intensive care unit. II. Intracranial pressure and cerebral blood flow monitoring. *Intensive Care Med* 2007; 33(7): 1263–1271.

11. Soustiel JF, Sviri GE. Monitoring of cerebral metabolism: non-ischemic impairment of oxidative metabolism following severe traumatic brain injury. *Neurol Res* 2007; 29(7): 654–660.

12. Matz PG, Pitts L. Monitoring in traumatic brain injury. *Clin Neurosurg* 1997; 44: 267–294.

13. Mulvey JM, Dorsch NW, Mudaliar Y, Lang EW. Multimodality monitoring in severe traumatic brain injury: the role of brain tissue oxygenation monitoring. *Neurocrit Care* 2004; 1(3): 391–402.

14. Ďuriš K, Smrčka M, Ševčík P, Gál R, Juráš V, Neuman E et al. Možnosti využití tkáňové oxymetrie v detekci vazospasmů u pacientů po SAK. *Anest Intenziv Med* 2009; 20(2): 102–106.

15. Soukup J, Bramsiepe I, Brucke M, Sanchin L, Menzel MJ. Evaluation of a bedside monitor of regional CBF as a measure of CO₂ reactivity in neurosurgical intensive care patients. *Neurosurg Anesthesiol* 2008; 20(4): 249–255.

16. Van Beek JG, Mushkudiani NA, Steyerberg EW, Butcher I, McHugh GS, Lu J et al. Prognostic value of admission laboratory parameters in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007; 24(2): 315–328.

17. Steiner LA, Andrews PJ. Monitoring the injured brain: ICP and CBF Review. *Br J Anaesth* 2006; 97(1): 26–38.

18. Jaeger M, Soehle M, Schuhmann MJ, Winkler D, Meixensberger J. Correlation of continuously monitored regional cerebral blood flow and brain tissue oxygen. *Acta Neurochir (Wien)* 2005; 147(1): 51–56.

19. Vajkoczy P, Horn P, Thome C, Munch E, Schmiedek P. Regional cerebral blood flow monitoring in the diagnosis of delayed ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2003; 98(6): 1227–1234.

Komentář:

Článek se zabývá využitím kontinuálního monitorování průtoku krve mozkem (CBF) u pacientů s těžkým kraniocerebrálním poraněním. Neurochirurgická klinika FN Brno patří k předním pracovištím v oblasti zavádění moderních trendů v léčbě těžkých poranění mozku. Autoři této práce prezentují výsledky pilotní studie, která hodnotila přínos přímého měření CBF v kombinaci s dalšími monitorovacími metodami, jako je měření intrakraniálního tlaku, mozkového perfuzního tlaku a hladiny tkáňového kyslíku (PbtO₂). Studie zahrnovala pět pacientů s těžkým TBI (GCS <8), u kterých byly kontinuálně monitorovány uvedené parametry. Výsledky ukázaly, že všechny sledované parametry vzájemně korelovaly, přičemž vzestup ICP byl spojen s poklesem CPP, CBF a PbtO₂. Přímé měření CBF přispělo k lepšímu pochopení dynamiky změn v mozkové tkáni a mohlo by urychlit výběr vhodné léčebné strategie.

Studie představovala unikátní metodu přímého kontinuálního měření CBF, která do té doby nebyla v klinické praxi široce využívána a nebyla analyzována její relevance. Tato metoda mohla přinést nové poznatky o dynamice průtoku krve mozkem po TBI. Kombinace několika monitorovacích metod (ICP, CPP, PbtO₂ a CBF) měla umožnit komplexnější pohled na patofyziologické procesy v mozku po poranění. Výsledky studie naznačily, že přímé měření CBF může zlepšit rozhodování o léčbě, zejména včasnou detekci ischemických změn a optimalizaci terapie zaměřené na udržení adekvátní mozkové perfuze. Autoři použili robustní statistické metody (ANOVA, korelační analýza), které potvrzují významnost zjištěných vztahů mezi sledovanými parametry.

Publikace poukazuje i na jisté limitace výzkumu tehdy nové a neetablované metody. Soubor zahrnoval pouze 5 pacientů, což je příliš malý vzorek pro generalizaci výsledků. Nicméně množství naměřených hodnot (minutové intervaly) dává pozorováním relevanci. Metoda poskytuje informace pouze o lokální oblasti mozku, kde je čidlo umístěno. To může vést ke zkreslení výsledků, zejména pokud čidlo není umístěno v oblasti s největšími patologickými změnami. Během kalibrace přístroje (cca 5 minut každých 1,5 hodiny) nejsou dostupné žádné údaje o CBF. Toto omezení může snížit klinickou užitečnost metody, zejména v kritických fázích léčby. Průměrná doba monitorování byla 7,7 dne, což nemusí stačit k zachycení dlouhodobých změn v průtoku krve mozkem a jejich vlivu na klinický výsledek. Studie představuje zajímavý a inovativní přístup k monitorování pacientů s těžkým TBI. I přes některá metodologická omezení a malý počet pacientů poskytuje cenné poznatky o dynamice průtoku krve mozkem a jeho vztahu k dalším monitorovaným parametrům. Přímé měření CBF by mohlo být užitečným nástrojem pro optimalizaci léčby a zlepšení výsledků u pacientů s TBI, avšak jeho klinická využitelnost měla být potvrzena v dalších, rozsáhlejších studiích.

Multimodální monitoring u těžkých mozkových poranění

Sabina Muzikářová², MUDr. Andrej Mrlian, Ph.D.^{1,2}, prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., MBA^{1,2},
MUDr. Vilém Juráň, Ph.D.^{1,2}

¹Neurochirurgická klinika FN Brno

²Neurochirurgická klinika, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Těžká poranění mozku jsou zatížena vysokou mortalitou, kdy s dobrým výsledkem končí léčbu pouze 40 % pacientů. Výsledek léčby je do jisté míry ovlivněn tíhou a rozsahem primárního poranění, nicméně je v současnosti léčba orientována na eliminaci vlivu sekundárního – ischemického poškození mozku. Nedílnou součástí účinné prevence sekundárního poškození mozku je multimodální monitoring. Základním monitorovaným parametrem je invazivní sledování nitrolebního tlaku. Součástí multimodálního monitoringu jsou též další invazivní monitorovací metody, jako je sledování hladin tkáňového kyslíku, přímé měření průtoku krve mozkiem a mikrodialýza. Tyto metody se detailněji zaměřují na stav metabolismu mozkové tkáně, respektive její homeostázu. Přináší detailnější informace o mozkové tkáni a umožňují včas zahájit adekvátní terapii, a tak zabránit rozvoji ischemického poškození mozkové tkáně.

Klíčová slova: těžká poranění mozku, multimodální monitoring, sekundární poškození mozku.

Multimodal monitoring in the patients after severe brain injury

Severe brain injuries are characterized with high morbidity and mortality. Only 40 % of the patients end the therapy with favourable outcome. The bad outcome is caused by the severity of primary brain insult. However, the therapy should be focused on an elimination of secondary – ischemic damage, resulting from the high ICP. The use of multimodal monitoring is an important part of the therapy. ICP monitoring remains the fundamental method, on the other hand, there are several promising methods, like tissue oximetry and microdialysis, which can improve the treatment result. These methods are more focused on a brain metabolism. More detailed and complex information from brain tissue facilitate right time adequate therapy which is believed to avoid ischemic brain damage.

Key words: severe brain injuries, multimodal monitoring, secondary brain injury.

Úvod

Jako těžká poranění mozku definujeme ta poranění, kdy GCS u pacientů je nižší nebo rovno 8 bodů. Stav vědomí je nejdůležitějším kritériem tíhy poranění, nicméně v klasifikaci mozkových traumat se uplatňují i další schémata. Závažnost poranění je také určena rozsahem a lokalizací poranění. Hluboká porucha vědomí vyžaduje intubaci a analgosedaci pacientů. Sedace pacientů v podstatě

eliminuje možnost monitorovat klinický stav pacientů pomocí měněního se stavu vědomí. Navíc prognózu pacientů určuje významně vliv sekundárního, ischemického poškození mozku, vzniklého zejména díky nitrolební hypertenzi a hypoxii (Haddad et Arabi 2012). Proto je adekvátní léčba a její výsledek výrazně závislá na multimodálním monitoringu.

Těžká poranění mozku jsou zatížena vysokou morbiditou a mortalitou. Dle výsledků ně-

kterých studií 40–60 % pacientů ukončí léčbu s neuspokojivým výsledkem. Mortalita těchto poranění je přibližně 40 % (Chesnut et al., 2018). Zhruba 60 % těžkých poranění mozku je v rámci polytraumat sdruženo s poraněním jiného orgánu, či orgánového systému (Juráň et Smrčka 2013). Tato skutečnost klade nároky na kvalifikovanou intenzivní léčbu a resuscitační péči. Mortalita polytraumatizovaných pacientů je signifikantně vyšší ve srovnání

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Andrej Mrlian, Ph.D., mrlian.andrej@fnbrno.cz
Neurologická klinika FN Brno, Jihlavská 20, 602 00 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(6): 466–470
Článek přijat redakcí: 8. 6. 2021
Článek přijat k publikaci: 29. 11. 2021

s prostým monotraumatem mozku (Le Roux et al., 2014). Polytraumatizovaní pacienti jsou ohroženi traumatickým nebo hemoragickým šokem a rizikem multiorgánového selhání. Nejvýznamnějšími systémovými faktory ovlivňujícími prognózu pacientů s těžkým poraněním mozku jsou hypotenze a hypoxie. Chesnut et al. již v roce 1993 prokázali dvojnásobně vyšší mortalitu pacientů po těžkém KCP při déle trvajícím poklesu systolického tlaku pod 90 mmHg (Chesnut et al., 1993).

Zavádění modernějších metod do diagnostiky poranění mozku způsobilo mírný pokles mortality u kraniocerebrálních poranění i přes jejich narůstající závažnost. Zpřesnění a zrychlení diagnostiky patologických procesů v mozkové tkáni se netýká jenom invazivních, ale i neinvazivních monitorovacích metod a vede k rychlejší a přesnější léčbě. Kvalitnější CT vyšetření s vyšším rozlišením vedlo k přesnějšímu posouzení morfologie poranění mozku a neinvazivní infračervená spektroskopie umožnila lépe poznat mozkovou perfuzi. Na druhé straně prosté invazivní monitorování nitrolebního tlaku v managementu těžkých poranění mozku zůstává sice zlatým standardem monitoringu pacientů po těžkém KCP, nicméně v současnosti se jeví jako nedostatečné. Komplexní invazivní monitoring umožní detailnější zhodnocení skutečného stavu mozkové tkáně a pomůže včas zahájit adekvátní terapii. Zvyšování efektivity komplexní péče a mezioborová kooperace zůstává ale nadále hlavním předpokladem poklesu horšího výsledku léčby dalších negativních důsledků těžkých KCP (Yang, 2020).

Patofyziologie mozkových poranění

Z patofyziologického pohledu poranění mozku rozlišujeme primární a sekundární. Primární poranění vzniká v momentě úrazu působením fyzikálních dynamických (ve výjimečných případech i statických) sil. Nejčastěji se jedná o náraz pohybujícího se předmětu do hlavy nebo nárazu hlavy na překážku. Dochází tak ke strukturálnímu poškození mozkové parenchymu nebo k extracerebrálnímu krvácení a vzniku epidurálního, respektive subdurálního hematomu (Wang, 2018). Poškození mozkových struktur dále dělíme na fokální a difúzní.

Primární fokální poranění mozku zahrnuje například intracerebrální hematom, respektive kontuzi a traumatické subarachnoidální krvácení. Kontuze mozкового parenchymu můžeme pozorovat přímo v místě působení vnější síly, ale i na straně opačné – tzv. *par contre coup* mechanismus. Rozsah poškození mozkové tkáně určuje výsledný neurologický deficit. Závažnější následky mají kontuze v elokventních částech mozku. Difúzní axonální poranění je poranění bílé hmoty mozkové. Bývá většího rozsahu a vzniká během rotačního zrychlení pohybu hlavy, při kterém vlivem setrvačných sil dochází k dynamické deformaci mozku a v různých částech nervové tkáně vzniká střížné napětí. Dochází k porušení axonů a drobných cév zejména v oblasti dlouhých asociačních a komisurálních spojů v oblasti mezencefala a corpus callosum (Thelin, 2017). Na CT vyšetření jsou přítomny drobné hematomy v bílé hmotě. Hodnota ICP bývá zpravidla nízká. Prognóza je ovšem závažná a většina pacientů ukončí léčbu ve stavu tzv. bdělého kómatu (*coma vigile*).

Sekundární poranění mozku se rozvíjí po odeznění primárního inzultu na základě navazujících dějů, vzniklých v důsledku mechanického poškození nervových buněk a hypoxií mozkové tkáně (Smrčka, 2011). Dochází k edému a zvýšení nitrolebního tlaku (ICP). Intrakraniální hypertenze škodlivé procesy dále prohlubuje. Všechny tyto děje mohou vznikat i z příčin extrakraniálních, jako je hypotenze, hyperglykemie a hyponatremie a hypertermie.

Nejcitlivější na ischemické poškození jsou terminální okrsky cévního zásobení (*watershed zones*). Tyto části se mohou dostat jako první do tzv. ischemického polostínu. Tato část tkáně bývá označována i jako *penumbra*. Jedná se o buňky, ve kterých díky poklesu hladiny tkáňového kyslíku jako v prvních došlo k poklesu aerobního metabolismu a buňky přechází do nouzového režimu, kdy se energetická spotřeba omezuje pouze na základní funkce (Kurtz et Rocha, 2020). Při déle trvajících hypoxiích dojde k odumírání těchto buněk, jejich rozpadu a uvolnění částic buněčné membrány. Časové okno, ve kterém dochází k nenávratnému poškození mozkové tkáně díky hypoxii je krátké (Rass et al., 2019).

Z výše uvedeného vyplývá důležitost sledování hodnot nitrolebního tlaku a adekvátní rychlá léčba nitrolební hypertenze. Problematika nitrolebního tlaku a Monroe-Kellieho doktrína jsou známé již přes dvě století. Nicméně poslední výzkumy ovšem ukázaly prioritu cílit terapii mozkových traumat s ohledem na tzv. *pressure reactivity index* (PRx). Jedná se o nejnovější pohled na patofyziologii mozkového poranění. Zjednodušeně řečeno autoregulace průtoku krve mozkem u těžkých KCP je významně změněna. Za normálních okolností autoregulace primárně slouží k udržení konstantního průtoku krve mozkovou tkání. Stoupající systémový krevní tlak vede k reflexní vazokonstrikci mozkových tepen, a tím k udržení konstantního průtoku krve mozkem a sekundárně udržování konstantní hodnoty ICP. Podstatná je hlavně reaktivita cévní svaloviny při poklesu TK, kdy na základě těchto autoregulačních mechanismů dochází k vazodilataci mozkových tepen a k udržení konstantního průtoku krve mozkem. Jedná se o důležitý ochranný mechanismus proti ischemii. Poškozená mozková cirkulace u pacientů po těžkém KCP se chová obráceně. Elevace arteriálního tlaku způsobí další vazodilataci tepen. Objem krve protékající mozkovou tkání se zvyšuje, a tím narůstá i nitrolební hypertenze. PRx je konkrétní číselné vyjádření stupně poškození autoregulace mozkového cévního řečiště. Pokud jeho hodnota narůstá, je autoregulace poškozena. Zvýšení krevního tlaku, jinak pro pacienty po těžkém poranění mozku prospěšné stran udržení adekvátní perfuze, je ve skupině pacientů s poškozenou autoregulací kontraproduktivní a nebezpečné. U těchto pacientů jsou možnosti konzervativní intenzivní léčby omezeny a rychleji spějí k dekompresivní kraniektomii. PRx lze vypočítat pomocí poměrně složitých rovnic a postupů. Nicméně moderní monitorovací systémy na jednotkách intenzivní péče mají funkci PRx jako přímou součást software.

Monitoring pacienta po těžkém poranění mozku

Pacienti po těžkém poranění mozku jsou hospitalizováni na jednotkách intenzivní péče a ARO odděleních s kontinuálním monitorováním vitálních funkcí. Základem je sledování stavu vědomí pomocí GCS a šíře zornic, kte-

HLAVNÍ TÉMA

MULTIMODÁLNÍ MONITORING U TĚŽKÝCH MOZKOVÝCH PORANĚNÍ

Tab. 1. Glasgow Coma Scale – hodnotící škála poruchy vědomí u pacientů po těžkém poranění mozku

GCS	Otevírání očí	Slovní odpověď	Motorická odpověď
6			cílený pohyb podle instrukcí
5		orientovaný	lokalizace podnětu (pohyb směřuje k podnětu)
4	spontánně	zmatený	úniková reakce (pohyb směřuje od podnětu)
3	na oslovení	jednotlivá slova	necílená flexe na bolestivý podnět
2	na bolest	zvuky	extenze na bolestivý podnět
1	neotvírá	žádná odpověď	žádná odpověď

Tab. 2. Marshallova klasifikace CT nálezů u pacientů po těžkém poranění mozku

Kategorie	Definice
Difúzní poranění I	bez viditelné patologie na CT
Difúzní poranění II	cisterny přítomny, přesun středočárových struktur do 5 mm, žádná léze větší než 25 cm ³
Difúzní poranění III (swelling)	cisterny komprimovány, přesun do 5 mm, žádná léze větší než 25 cm ³
Difúzní poranění IV (shift)	přesun větší než 5 mm, žádná léze větší než 25 cm ³
Evakuovaná léze	každá chirurgicky odstraněná léze
Neevakuovaná léze	k chirurgické intervenci neindikovaná léze do 25 cm ³

ré standardně sledujeme jednou za hodinu. Další důležité parametry jsou saturace krve kyslíkem, invazivní sledování krevního tlaku, sledování tělesné teploty, bilance tekutin za 24 hodin a biochemické vyšetření hladin iontů (Na, K, Cl, P, Mg, osmolalita séra, glykemie, CRP a prokalcitonin), moči, krevní obraz a koagulace. Vyšetření opakujeme zpravidla s frekvencí jednou za 24 hodin, pokud jsou hodnoty patologické a vedou k léčebným zásahům, tak se frekvence vyšetření zvyšuje na dvanáctihodinové intervaly, respektive podle akutnosti situace. Normalizace biochemických parametrů musí být pozvolná bez ohledu na to, jak nízké jsou vstupní hodnoty. Rychlá změna hladin sodíku vede k pontinní myelinolýze. Jedná se o nevratné a závažné poškození struktury mozku. Diurézu kontrolujeme v hodinových intervalech. Mimo množství moče sledujeme i osmolalitu. Hodinová diuréza spolu s hodnotou krevního tlaku určuje míru hydratace, respektive dehydratace pacienta. Měření centrálního venózního tlaku přes venózní katétr se ukazuje jako méně spolehlivé a naráží kromě jiného i na odlišnosti v technice měření, nicméně je dosud standardně používáme. Na odděleních intenzivní péče se v souvislosti s diagnostikou euvolemie více uplatňuje ultrazvukové vyšetření dolní duté žíly. Invazivní měření krevního tlaku považujeme za zcela zásadní, protože ve srovnání s neinvazivním měřením nám nabízí hodnoty ve vteřinových intervalech a umožňuje nám zareagovat včas na eventuální poklesy, a tím se vyvarovat nežádoucí hypoperfuze mozko-

vé tkáně. Navíc neinvazivní měření krevního tlaku bývá zatíženo větší chybou. Všechny výše uvedené laboratorní parametry se snažíme udržovat ve fyziologickém intervalu. Stran dalšího progresu velikosti nitrolebního krvácení je nejdůležitější normalizace koagulačních parametrů. Pacientům s antikoagulační terapií je nutno léčbu vysadit a nahradit subkutánní aplikací nízkomolekulárního heparinu v profylaktické dávkování. Dostatečná profylaxe je měřena pomocí hladiny antiXa faktoru. Dostatečná saturace krve kyslíkem je zásadní při dodávání kyslíku do mozku, odpovídající hodnota středního arteriálního tlaku zabezpečí dostatečnou perfuzi mozkové tkáně a normotermie zabezpečí správné fungování všech procesů a dějů vedoucích k udržení homeostázy organismu. Nicméně četné studie prokázaly benefit mírné řízené hypotermie v terapii jinak refrakterní nitrolební hypertenze (Chen et al., 2018). Pro udržení normálních hodnot ICP je důležitá hladina sodíku a hodnota osmolality. Nízká hladina sodíku vede k akceleraci mozku edému. Na druhé straně vysoká osmolalita výrazně snižuje účinnost osmotických diuretik, jako je 20% Mannitol. Parciální tlak oxidu uhličitého v krvi významně ovlivňuje konstrikci a dilataci mozkových tepen. Snížení parciálního tlaku CO₂ způsobuje vazokonstrikci, a tím rychlé ale přechodné snížení ICP. Krevní plyny a acidobazickou rovnováhu monitorujeme několikrát denně z kapilární krve. Adekvátní hydrataci pacientů monitorujeme pomocí bilance tekutin jednou za 24 hodin. Příjem tekutin je

vyšší u pacientů v šokovém stavu, nebo při vysokých teplotách. Naopak restrikce tekutin se ukazuje jako významné opatření při frontobazálních poraněních a likvorheii. Jedná se ovšem o režimové opatření aplikované na naší klinice, které je nutné podrobit detailnější analýze a nelze ho považovat za obecně platné doporučení.

Neinvazivní monitoring těžkých poranění mozku

Multimodální monitoring u těžkých poranění mozku lze rozdělit na invazivní a neinvazivní. Do neinvazivní části řadíme monitoring stavu vědomí pomocí nejrozšířenější monitorovací škály „Glasgow Coma Scale“, kde se hodnotí otevírání očí, nejlepší slovní a motorická odpověď (Tab. 1). Podle GCS lze rozdělit poranění mozku na lehká (GCS 13–15), střední (GCS 9–12) a těžká (GCS 3–8).

Dalším, základním paraklinickým vyšetřením v diagnostice těžkých mozkových traumat ovšem zůstává CT vyšetření. Jedná se o zásadní monitorovací metodu situace v nitrolebni a přináší podstatné informace o typu a rozsahu poškození mozku a o dynamice patologických procesů. Grafické zobrazení mozku postiženého bývá indikací k akutní neurochirurgické intervenci ještě před hospitalizací pacienta na specializované jednotce intenzivní péče. V hodnocení CT obrazu využíváme Marshallova kritéria, podle kterých lze poměrně přesně určit rozsah a závažnost poškození mozku. Hodnotí se velikost poškozené části mozku a přesun středočárových struktur (Tab. 2). Pokud CT nález neindikuje okamžitou intervenci, je indikováno další vyšetření s odstupem 2–4 hodin. Další CT kontrola se provádí za 24 hodin a pak se CT vyšetření provádí v pravidelných intervalech až do stabilizace grafického nálezu, respektive do zhoršení neurologického stavu. CT obraz je jedním ze dvou základních kritérií indikace k operaci. Obecně lze říci, že velikost extracerebrálních hematomů nad 10 mm a přesun středočárových struktur nad 5 mm je indikací k chirurgické léčbě. CT vyšetření pro jeho důležitost v diagnosticko-terapeutickém algoritmu lze považovat za základní a primární metodu v multimodálním monitoringu. Nejedná se v pravém smyslu slova o invazivní analýze poměrů v nitrolebni, nicméně nám nabízí rychlý a okamžitý přehled o situaci a indikuje

Obr. 1. Topografická lokalizace Kochrova bodu vpravo



akutní neurochirurgickou intervencí, respektive akceleraci konzervativní léčby.

Multimodální invazivní monitoring mozku

Základní invazivní monitorovací metodou v terapii těžkých poranění mozku je sledování nitrolebního tlaku. Jedná se o metodu s jednoznačnou indikací k zavedení. Pacienti s poruchou vědomí (GCS < 8) a s abnormálním CT nálezem jsou indikováni k monitoringu ICP. (Carney et al., 2017). Čidlo se zavádí v oblasti tzv. Kochrova bodu. Kochrov bod je místo na lebce, dva centimetry frontálně od koronárního švu a dva centimetry laterálně od sagitálního švu (Obr. 1), kde zavedení čidla bude nejbezpečnější a eventuální iatrogenní krvácení v parenchymu vzniklé po zavedení čidla bude jistě v non-elokventní oblasti. Normální hodnoty ICP se pohybují mezi 7 až 15 mmHg. Vysoká hodnota ICP je indikací k terapeutické intervenci. Ta může být konzervativní (osmotická diuretika, analgosedace, hyperventilace) nebo radikální (operace – evakuace hematomů, respektive kontuzních ložisek, dekompresivní kraniektomie). Podle hodnoty ICP a středního arteriálního tlaku lze vypočítat tzv. mozkový perfuzní tlak (CPP) podle rovnice $CPP = MABP - ICP$. Hodnota CPP by měla být udržována vyšší než 65 mmHg, aby byla perfuze mozkové tkáně adekvátní (Juráň, 2013).

Používání klasických metod měření intrakraniálního tlaku (ICP) a počítání mozkového perfuzního tlaku (CPP), invazivní měření krevního tlaku a krevních plynů nám přináší pouze nepřímé informace o celkové situaci v centrální nervové tkáni. Sekundární poškození mozku představuje složitý patofyziologický proces, jež vyžaduje získání komplexních informací. Další rozšířenou a již etablova-

nou monitorovací metodou je měření hladiny tkáňového kyslíku (PtiO₂) (Rass, 2019). Jedná se rovněž o invazivní metodu, čidlo se zavádí intraparenchymálně a normální hodnota osciluje kolem 15 mmHg. Pokles hladiny tkáňového kyslíku signalizuje ischemii a je indikátorem vedoucím k terapeutické intervenci. Senzitivita byla prokázána četnými studiemi, a to nejenom v neurotraumatologii, ale zejména v diagnostice vazospasmů u netraumatického subarachnoidálního krvácení. Vzestup ICP je následován poklesem CPP a poklesem hladin PtiO₂ (Aries et al., 2012).

Další monitorovací metodou, jež ale nenašla širší uplatnění, bylo přímé měření průtoku krve mozkem. Na průtoku krve mozkem přímo závisí přísun živin a transport metabolitů v mozkové tkáni. V bílé a šedé mozkové hmotě se velikost průtoku krve liší. V lépe prokrvené mozkové kůře je cca 80 ml/100 g/min⁻¹, v bílé hmotě je cca 25–35 ml/100 g/min⁻¹. Průměrná hodnota průtoku krve mozkovou tkání je 55 ml/100 g/min⁻¹. Za minutu proteče mozkem cca 825 ml krve, čímž se řadí mezi nejvíce prokrvené orgány. Průtok krve mozkem je do jisté míry ovlivňován cerebrovaskulární rezistencí, tedy i perfuzním tlakem, kdy za normálních okolností při CPP 40 mmHg dochází k maximální vazodilataci cévního řečiště v mozkové tkáni a k maximálnímu průtoku krve. Další pokles perfuzního tlaku již vazodilataci nezvýší, naopak průtok krve mozkovou tkání se sníží (Rass, 2019).

Přímé kontinuální měření průtoku krve mozkem měla být unikátní metoda zlepšující monitoring, a tudíž i intenzivní léčbu pacientů, nicméně metoda vykazovala velkou nestabilitu v měření a monitorace samotná nebyla ve skutečnosti přímá, protože byla založena na měření tepelné vodivosti mozkové tkáně.

Do spektra monitorovacích metod patří také ty, zaměřující se na přímé sledování biochemických změn mozkové tkáně pomocí mikrodialýzy. Jedná se zejména o přímé sledování některých metabolitů (laktát, pyruvát), excitatorních aminů (glutamát, noradrenalin). Měřením metabolitů a chemických látek je známo již od 70 let minulého století, nyní díky některým vylepšením jsme schopni monitorovat metabolity a rozpadové produkty vzniklé díky ischemii v reálném čase. Pomocí mikrodialýzy se vyšetřuje pět základních metabo-

litů. Hladiny glukózy, laktátu, pyruvátu, dále glycerol a glutamát (Senapathi, 2017). První tři parametry nám ukazují stav metabolismu mozkové tkáně a posun od aerobní – oxidativní fosforylace k anaerobní glykolýze. Ischemie vede k anaerobní glykolýze a hladina laktátu stoupá. Rovněž se mění i poměr laktát/pyruvát. Glycerol je jeden ze základních součástí buněčné membrány a jeho narůstající koncentrace ve vyšetřovaném vzorku signalizuje rozpad mozkových buněk v monitorované oblasti. Glutamát je excitatorní amin a do tkáně se uvolňuje v rámci stresové odpovědi organismu na ischemický infarkt (Stocker et al., 2019). Základním přínosem mikrodialýzy by měla být časná informace o rozvíjejícím se sekundárním traumatu mozku, která by předcházela elevaci intrakraniálního tlaku. Získali bychom tak delší „terapeutické okno“. Dle dosavadních literárních dat je nejvýznamnějším ukazatelem poměr laktátu a pyruvátu (LP poměr), přičemž patologická elevace LP poměru (nad 25) zhruba v 90 % předpovídá elevaci intrakraniálního tlaku nad 20 mmHg. Adamides et al. ve studii na 14 pacientech s těžkým poraněním mozku s monitorováním ICP a tkáňového metabolismu zjistili, že elevace hodnot tkáňového laktátu, poměru laktát/pyruvát a glycerolu o více než 2 hod. předcházely elevacím ICP (Adamides et al., 2009).

Diskuze

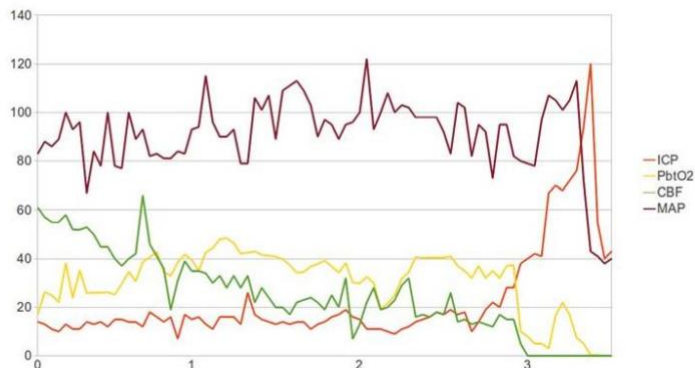
Multimodální monitoring je soubor metod, které by nám měly podat komplexní informaci o stavu mozkové tkáně a výsledkem by měla být včas zahájená adekvátní terapie (Vella et al., 2017). Implantace čidel je invazivní metoda s nízkou periprocedurální morbiditou. Riziko iatrogenně vzniklého krvácení se pohybuje kolem 1 %. S ohledem na lokalizaci zavedení ani toto krvácení nemá větší klinické konsekvence. Doba multimodálního monitoringu zpravidla bývá 7–10 dnů. Čidla se extrahují po zlepšení klinického stavu pacienta nebo jako prevence infekčních komplikací (Roldán, 2020).

Monitorování kyslíku a metabolitů v ischemii ohrožené mozkové tkáni vede ke zvýšení účinnosti terapie mozkových traumat. Nicméně uvedené monitorovací metody jsou typické měřením na relativně malém okrsku mozkové tkáně. Ve srovnání s měřením ICP jde o určitý handicap, protože ICP monitoring

HLAVNÍ TÉMA

MULTIMODÁLNÍ MONITORING U TĚŽKÝCH MOZKOVÝCH PORANĚNÍ

Obr. 2. Graf ukazující korelaci jednotlivých monitorovaných parametrů – vzestup ICP a pokles středního arteriálního tlaku (MAP) koreluje s poklesem hladin tkáňového kyslíku (PbtO₂) a průtokem krve mozkem (CBF)



odráží lépe celkovou situaci v nitrolebí a poskytuje nám ucelenější informaci (Stocchetti, 2017). Řešením je zavést čidla na měření metabolismu mozkové tkáně do oblasti tzv. penumbry. Verifikace polohy čidel se provádí pomocí následné CT kontroly.

Jakákoliv z popisovaných monitorovacích metod není v diagnostice ischemického po-

ranění mozku dostatečná, pokud se používá izolovaně. Pouze kombinace metod přinese ucelený obraz o mozkové tkáni jako takové a vede ke zlepšení výsledku léčby. Korelace změn nitrolebního tlaku a hladin tkáňového kyslíku a průtoku krve mozkem byla prokázána i na námi analyzovaném souboru pacientů (Obr. 2). Zlatým standardem monitorovacích

metod nejspíš dlouhou dobu zůstane invazivní měření nitrolebního tlaku, byť benefit doplňkových monitorovacích metod byl jednoznačně prokázán. Pokles hladiny tkáňového kyslíku a změna poměru laktát/pyruvát předchází elevaci ICP o statisticky významný časový interval i dle našich pozorování.

Závěr

Těžká poranění mozku představují z hlediska komplexnosti terapie a závažné prognózy významnou část v neurotraumatologii. Péče o tyto pacienty náležitě adekvátně vybaveným jednotkám intenzivní péče a ARO pracovištím, a to nejenom z pohledu personálního a materiálního zabezpečení, ale i z pohledu možnosti kontinuálně dostupné specializované neurochirurgické péče. Proto je potřeba budování a zdokonalování sítě pracovišť, aby se předešlo zbytečným prodávám v managementu pacientů s těžkým KCP. Multimodální monitoring zlepšuje výsledek léčby posuzovaný pomocí GOS.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Supported by MH CZ – DRO (FNBr, 65269705).

LITERATURA

1. Adamides AA, Rosenfeldt FL, Winder CD, Pratt NM, Tippet NJ, Lewis PM, et al. Brain tissue lactate elevations predict episodes of intracranial hypertension in patients with severe traumatic brain injury. *J Am Coll Surg* 2009; 209(4): 531–539.
2. Aries MJ, Czosnyka M, Budohoski KP, Steiner LA, Lavinio A, Kolias AG, Hutchinson PJ, Brady KM, Menon DK, Pickard JD, Smielewski P. Continuous determination of optimal cerebral perfusion pressure in traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2012; 40(8): 2456–63.
3. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, Bratton SL, Chesnut R, Harris OA, Kisson N, Rubiano AM, Shutter L, Tasker RC, Vavilala MS, Wilberger J, Wright DW, Ghajar J. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery* 2017; 80(1): 6–15.
4. Haddad SH, Arabi YM. Critical care management of severe traumatic brain injury in adults. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2012; 20: 12–19.
5. Chen JH, Xu YN, Ji M, Li PP, Yang LK, Wang YH. Multimodal monitoring combined with hypothermia for the management of severe traumatic brain injury: A case report. *Exp Ther Med* 2018; 15(5): 4253–4258.
6. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, Blunt BA, Baldwin N, Eisenberg HM, Jane JA, Marmarou A, Foulkes MA. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* 1993; 34(2): 216–22.
7. Chesnut RM, Temkin N, Dikmen S, Rondina C, Videtta W, Petroni G, Lujan S, Alanis V, Falcao A, de la Fuente G, Gonzalez L, Jibaja M, Lavarden A, Sandi F, Mérida R, Romero R, Pridgeon J, Barber J, Machamer J, Chaddock K. A Method of Managing Severe Traumatic Brain Injury in the Absence of Intracranial Pressure Monitoring: The Imaging and Clinical Examination Protocol. *J Neurotrauma* 2018; 35(1): 54–63.
8. Jurán V, Smrčka M. Novinky v akutní péči o kraniocerebrální poranění. *Neurol. praxi* 2013; 14(2): 67–71.
9. Kurtz P, Rocha EEM. Nutrition Therapy, Glucose Control, and Brain Metabolism in Traumatic Brain Injury: A Multimodal Monitoring Approach. *Front Neurosci* 2020; 14: 190.
10. Le Roux P, Menon DK, Citerio G, Vespa P, Bader MK, Brophy GM, Diringier MN, Stocchetti N, Videtta W, Armonda R, Badjatia N, Bösel J, Chesnut R, Chou S, Claassen J, Czosnyka M, De Georgia M, Figaji A, Fugate J, Helbok R, Horowitz D, Hutchinson P, Kumar M, McNett M, Miller C, Naidech A, Oddo M, Olson D, O'Phelan K, Provencio JJ, Puppo C, Riker R, Robertson C, Schmidt M, Taccone F; Neurocritical Care Society; European Society of Intensive Care Medicine. Consensus summary statement of the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care. *Intensive Care Med* 2014; 40(9): 1189–209.
11. Rass V, Solari D, Iancosi B, Gaasch M, Kofler M, Schiefelcker AJ, Miroz JP, Morelli P, Thomé C, Beer R, Pfäusler B, Oddo M, Helbok R. Protocolized Brain Oxygen Optimization in Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2019; 31(2): 263–272.
12. Roldán M, Abay TY, Kyriacou PA. Non-Invasive Techniques for Multimodal Monitoring in Traumatic Brain Injury: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neurotrauma* 2020; 37(23): 2445–2453.
13. Senapathi TG, Wiriyana M, Sinardja K, Nada KW, Sutawan IB, Ryalino C, Alphonso A. Jugular bulb oxygen saturation correlates with Full Outline of Responsiveness score in severe traumatic brain injury patients. *Open Access Emerg Med* 2017; 9: 69–72.
14. Smrčka M. Monitoring pacientů s těžkým poraněním mozku. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74(1071): 9–21.
15. Stocchetti N, Carbonara M, Citerio G, Ercole A, Skrifvars MB, Smielewski P, Zoerle T, Menon DK. Severe traumatic brain injury: targeted management in the intensive care unit. *Lancet Neurol* 2017; 16(6): 452–464.
16. Stocker RA. Intensive Care in Traumatic Brain Injury Including Multi-Modal Monitoring and Neuroprotection. *Med Sci (Basel)* 2019; 7(3): 37.
17. Thelin EP, Tajsic T, Zeiler FA, Menon DK, Hutchinson PJA, Carpenter KLH, Morganti-Kossmann MC, Helmy A. Monitoring the Neuroinflammatory Response Following Acute Brain Injury. *Front Neurol* 2017; 8: 351.
18. Vella MA, Grandall ML, Patel MB. Acute Management of Traumatic Brain Injury. *Surg Clin North Am* 2017; 97(5): 1015–1030.
19. Wang KK, Yang Z, Zhu T, Shi Y, Rubenstein R, Tyndall JA, Manley GT. An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury. *Expert Rev Mol Diagn* 2018; 18(2): 165–180.
20. Yang MT. Multimodal neurocritical monitoring. *Biomedical Journal* 2020; 43(3): 226–230.

Komentář:

Poslední z komentovaných publikací se zaměřuje na multimodální monitoring u pacientů s těžkým kraniocerebrálním poraněním (TBI), který je klíčový pro prevenci sekundárního poškození mozku a zlepšení výsledků léčby. Těžká poranění mozku jsou spojena s vysokou mortalitou a morbiditou, přičemž pouze 40 % pacientů končí léčbu s dobrým výsledkem (hodnoceno pomocí Glasgow Outcome Score). Základem monitoringu je invazivní měření intrakraniálního tlaku (ICP), které je doplněno dalšími metodami, jako je měření hladiny tkáňového kyslíku (PbtO₂), průtoku krve mozkem (CBF) a mikrodialýza. Tyto metody poskytují detailnější informace o metabolismu mozkové tkáně a umožňují včasnou intervenci, která může zabránit rozvoji sekundárního – ischemického poškození. Článek také diskutuje patofyziologii TBI, včetně primárního a sekundárního poškození mozku, a zdůrazňuje význam udržení adekvátního mozkového perfuzního tlaku (CPP) a prevence hypoxie a hypotenze.

Publikace poskytuje ucelený a přehled a hlubší analýzu současných metod multimodálního monitoringu u pacientů s TBI, včetně jejich výhod a omezení. Autoři správně zdůrazňují, že sekundární poškození mozku, způsobené ischemií, hypoxií a nitrolební hypertenzí, je klíčovým faktorem ovlivňujícím prognózu pacientů. Tento přístup odpovídá současným trendům v neurotraumatologii, které se zaměřují na prevenci sekundárních komplikací. Článek poskytuje podrobný popis patofyziologie TBI, včetně mechanismů primárního a sekundárního poškození mozku. Článek je dále zaměřen na klinické aspekty monitoringu a léčby TBI a zdůrazňuje význam mezioborové spolupráce a nutnost rychlé a přesné diagnostiky. Článek je spíše souhrnný a neprezentuje žádné nové nebo průlomové poznatky. Jedná se o přehled již známých informací. Článek se zaměřuje především na akutní fázi léčby a na obecný přehled metod monitoringu. V diskusi se objeví doporučení, jak tyto metody optimálně kombinovat v klinické praxi. Další výzkum by se měl zaměřit na integraci nových neinvazivních technologií, jako je funkční MRI nebo pokročilé metody spektroskopie, které by mohly poskytnout více informací o metabolismu mozku bez nutnosti invazivních zákroků.

Je důležité zahrnout do výzkumu dlouhodobé sledování pacientů po TBI, aby bylo možné lépe pochopit vliv různých monitorovacích a léčebných strategií na dlouhodobé výsledky. Vzhledem k rozmanitosti monitorovacích metod by bylo užitečné vyvinout standardizované protokoly, které by umožnily jednotný přístup k monitoringu a léčbě TBI napříč různými pracovišti. Článek poskytuje užitečný přehled současných metod multimodálního monitoringu u pacientů s těžkým TBI a zdůrazňuje význam prevence sekundárního poškození mozku. I když nepřináší nové vědecké objevy, je cenným zdrojem informací pro klinické pracovníky.

11. Použitá a citovaná literatura

1. Abbas, A, Lichtman AH; Basic Immunology – Functions and disorders of the immune system. Saunders, Second edition, 2004
2. Adamides AA, Rosenfeldt FL, Winder CD, Pratt NM, Tippet NJ, Lewis PM, et al. Brain tissue lactate elevations predict episodes of intracranial hypertension in patients with severe traumatic brain injury. *J Am Coll Surg* 2009; 209(4): 531–539.
3. Amsterdam A, Sasson R; The anti-inflammatory action of glucocorticoids is mediated by cell type specific regulation of apoptosis. *Mol Cell Endocrinol*. 2002 Mar 28; 189(1-2): 1 - 9.
4. Anthony IC, Crawford DH, Bell JE; B lymphocytes in the normal brain: contrasts with HIV-associated lymphoid infiltrates and lymphomas; *Brain*, Vol. 126, No. 5, May 2003, 1058-1067.
5. Aries MJ, Czosnyka M, Budohoski KP, Steiner LA, Lavinio A, Kolia AG, Hutchinson PJ, Brady KM, Menon DK, Pickard JD, Smielewski P. Continuous determination of optimal cerebral perfusion pressure in traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2012; 40(8): 2456–63.
6. Blomgren H, Blom U, Ulen H; Relation between the site of primary intracranial tumors and mitogenic responses of blood lymphocytes. *Cancer Immunol Immunother*. 1986; 21(1): 31-38.
7. Brebner K, Hayley S, Zacharko R, Merali Z, Anisman H; Synergistic effects of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha: central monoamine, corticosterone, and behavioral variations. *Neuropsychopharmacology*. 2000 Jun; 22(6): 566-580.
8. Brodal P; The central nervous system – Structure and function. Oxford University Press, Third edition, 2004.
9. Brooks WH, Cross RJ, Roszman TL, Markesbery WR; Neuroimmunomodulation: neural anatomical basis for impairment and facilitation. *Ann Neurol*. 1982 Jul;12(1):56-61.
10. Butcher I, Maas AI, Lu J, Marmarou A, Murray GD, Mushkudiani NA, McHugh GS, Steyerberg EW; Prognostic value of admission blood pressure in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma*. 2007 Feb; 24(2): 294 - 302.
11. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, Bratton SL, Chesnut R, Harris OA, Kissoon N, Rubiano AM, Shutter L, Tasker RC, Vavilala MS,

- Wilberger J, Wright DW, Ghajar J. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery* 2017; 80(1): 6–15.
12. Carrick MM, Tyroch AH, Youens CA, Handley T; Subsequent development of thrombocytopenia and coagulopathy in moderate and severe head injury: support for serial laboratory examination. *J Trauma*. 2005 Apr; 58(4):725-730.
 13. Chen JH, Xu YN, Ji M, Li PP, Yang LK, Wang YH. Multimodal monitoring combined with hypothermia for the management of severe traumatic brain injury: A case report. *Exp Ther Med* 2018; 15(5): 4253–4258.
 14. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, Blunt BA, Baldwin N, Eisenberg HM, Jane JA, Marmarou A, Foulkes MA; The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma*. 1993 Feb; 34(2): 216 - 222.
 15. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, Blunt BA, Baldwin N, Eisenberg HM, Jane JA, Marmarou A, Foulkes MA. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* 1993; 34(2): 216–22.
 16. Chesnut RM, Temkin N, Dikmen S, Rondina C, Videtta W, Petroni G, Lujan S, Alanis V, Falcao A, de la Fuente G, Gonzalez L, Jibaja M, Lavarden A, Sandi F, Mérida R, Romero R, Pridgeon J, Barber J, Machamer J, Chaddock K. A Method of Managing Severe Traumatic Brain Injury in the Absence of Intracranial Pressure Monitoring: The Imaging and Clinical Examination Protocol. *J Neurotrauma* 2018; 35(1): 54–63.
 17. Connor TJ, Song C, Leonard BE, Merali Z, Anisman H; An assessment of the effects of central interleukin-1beta, -2, -6, and tumor necrosis factor-alpha administration on some behavioural, neurochemical, endocrine and immune parameters in the rat. *Neuroscience*. 1998 Jun; 84(3): 923 - 933.
 18. Cortiñas Sáenz M, Lizán García M, Jiménez-Vizuite JM, Moreno Cuesta J, Cuesta García J, Peyro García R. Incidences of early- and late-onset ventilator-associated pneumonia in a postanesthesia and critical care unit. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2007 Mar; 54(3):147-54.
 19. Csuka E, Morganti-Kossmann MC, Lenzlinger PM, Joller H, Trentz O, Kossmann T; IL-10 levels in cerebrospinal fluid and serum of patients with severe traumatic brain injury: relationship to IL-6, TNF-alpha, TGF-beta1 and blood-brain barrier function. *J Neuroimmunol*. 1999 Nov 15; 101 (2): 211 - 221.
 20. Despopoulos A, Silbernagl S; Color atlas of physiology. Thieme, Fifth edition, 2001.

21. Doczi T, Tarjanyi J, Huszka E, Kiss J; Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) after head injury. *Neurosurgery*. 1982 Jun; 10 (6 Pt 1):685-688.
22. Elenkov IJ, Chrousos GP, Wilder RL; Neuroendocrine regulation of IL-12 and TNF-alpha/IL-10 balances. Clinical implications. *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 917: 94-105.
23. Elenkov IJ, Papanicolaou DA, Wilder RL, Chrousos GP; Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: clinical implications. *Proc Assoc Am Physicians*. 1996 Sep; 108(5):374-381.
24. Elenkov IJ, Ronald L. Wilder, George P. Chrousos and E. Sylvester Vizi; The Sympathetic Nerve - An Integrative Interface between Two Supersystems: The Brain and the Immune System. *Pharmacological Reviews* Vol. 52, Issue 4, 595-638, December 2000
25. Elenkov IJ; Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 jun; 1024: 138-146.
26. Elf K, Nilsson P, Ronne-Engstrom E, Howells T, Enblad P; Cerebral perfusion pressure between 50- and 60-mm Hg may be beneficial in head-injured patients: a computerized secondary insult monitoring study. *Neurosurgery*. 2005 May; 56 (5): 962-971.
27. Friberg H, Ferrand-Drake M, Bengtsson F, Halestrap AP, Wieloch T. Cyclosporin A, but not FK 506, protects mitochondria and neurons against hypoglycemic damage and implicates the mitochondrial permeability transition in cell death. *J Neurosci*. 1998 Jul 15; 18(14): 5151-5159.
28. Ganong WF: Přehled lékařské fyziologie. Nakladatelství a vydavatelství H&H Jinočany 1995, I. Vydání, 681 s.
29. Gleich GJ, Dunnette SL, Volenec FJ, Mani MM; Quantification of serum Ig E in patients with burns. *Clin Allergy*. 1979 Mar; 9(2): 133-139.
30. Gorbunov VI, Gannushkina IV, Likhтерman LB; Immune status dynamics in different lateralizations of focal traumatic brain lesions. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 1994 Jul-Sep ;(3):13 - 16.
31. Haddad SH, Arabi YM. Critical care management of severe traumatic brain injury in adults. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2012; 20: 12–19.
32. Hamill RW, Woolf PD, McDonald JV, Lee LA, Kelly M; Catecholamines predict outcome in traumatic brain injury. *Ann Neurol*. 1987 May; 21(5):438-43.

33. Hansson MJ, Persson T, Friberg H, Keep MF, Rees A, Wieloch T, Elmér E; Powerful cyclosporin inhibition of calcium-induced permeability transition in brain mitochondria. *Brain Res.* 2003 Jan 17; 960(1-2): 99-111.
34. Helmy A, Vizcaychipi M, Gupta AK; Traumatic brain injury: intensive care management. *Br J Anaesth.* 2007 Jul;99(1):32-42. Epub 2007 Jun 6.
35. Hirschberg DL, Moalem G, He J, Mor F, Cohen IR, Schwartz M; Accumulation of passively transferred primed T cells independently of their antigen specificity following central nervous system trauma. *J Neuroimmunol.* 1998 Aug 14; 89 (1-2):88-96.
36. Hofstra JJ, Schouten M, Levi M; Thrombophilia and outcome in severe infection and sepsis. *Semin Thromb Hemost.* 2007 Sep; 33(6): 604- 609.
37. Holland MC, Mackersie RC, Morabito D, Campbell AR, Kivett VA, Patel R, Erickson VR, Pittet JF; The development of acute lung injury is associated with worse neurologic outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma.* 2003 Jul; 55(1):106-111.
38. Hong Z, Xinding Z, Tianlin Z, Liren C; Excitatory Amino Acids in Cerebrospinal Fluid of Patients with Acute Head Injuries. *Clinical Chemistry.* 2001; 47: 1458-1462.
39. Hovda DA, Lee SM, Smith ML, Von Stuck S, Bergsneider M, Kelly D, Shalmon E, Martin N, Caron M, Mazziotta J, et al; The neurochemical and metabolic cascade following brain injury: moving from animal models to man. *J Neurotrauma.* 1995 Oct; 12(5):903-6. Review.
40. Hutsler J, Galuske RA; Hemispheric asymmetries in cerebral cortical networks. *Trends Neurosci.* 2003 Aug; 26(8):429-435.
41. Jia J, Lin YQ, Liu WF, Zhong TA, Zhang J, Ye Y, Xu YQ ; Study of the effects of mild hypothermia on cerebral PO₂, PCO₂ and pH and body temperature in patients with acute severe head injury. *Chin J Traumatol.* 2005 Jun;8(3):138 - 141.
42. Jurán V, Smrčka M. Novinky v akutní péči o kraniocerebrální poranění. *Neurol. praxi* 2013; 14(2): 67–71.
43. Kandel, E. R., Koester, J. D., Mack, S. H., & Siegelbaum, S. A. (2021). *Principles of neural science* (6th ed.). McGraw-Hill.
44. Kang DH, Davidson RJ, Coe CL, Wheeler RE, Tomarken AJ, Ershler WB; Frontal brain asymmetry and immune function. *Behav Neurosci.* 1991 Dec; 105(6):860-869.
45. Keel M, Trentz O; Pathophysiology of polytrauma. *Injury.* 2005 Jun; 36(6):691-709. Review.

46. Kelly JL, O'Suilleabhain CB, Soberg CC, Mannick JA, Lederer JA; Severe injury triggers antigen-specific T-helper cell dysfunction. *Shock*. 1999 Jul; 12(1):39-45.
47. Khil'ko VA, Khlunovskii AN, Gizatullin ShKh; The reactivity of the mononuclear phagocytes in the acute period of craniocerebral trauma. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 1991 Mar-Apr;(2):19-21.
48. Kiedrowski L; Critical role of sodium in cytosolic $[Ca^{2+}]$ elevations in cultured hippocampal CA1 neurons during anoxic depolarization. *J Neurochem*. 2007 Feb; 100(4): 915-923. Epub 2007 Jan 4.
49. Kim HM, Shin HY, Jeong HJ, An HJ, Kim NS, Chae HJ, Kim HR, Song HJ, Kim KY, Baek SH, Cho KH, Moon BS, Lee YM; Reduced IL-2 but elevated IL-4, IL-6, and IgE serum levels in patients with cerebral infarction during the acute stage. *J Mol Neurosci*. 2000 Jun; 14(3):191-196.
50. Kobayashi T, Kuroda S, Tada M, Houkin K, Iwasaki Y, Abe H; Calcium-induced mitochondrial swelling and cytochrome c release in the brain: its biochemical characteristics and implication in ischemic neuronal injury. *Brain Res*. 2003 Jan 17; 960(1-2):62-70.
51. Kossmann T, Hans VH, Imhof HG, Stocker R, Grob P, Trentz O, Morganti-Kossmann C; Intrathecal and serum interleukin-6 and the acute-phase response in patients with severe traumatic brain injuries. *Shock*. 1995 Nov; 4(5):311-7.
52. Kurtz P, Rocha EEM. Nutrition Therapy, Glucose Control, and Brain Metabolism in Traumatic Brain Injury: A Multimodal Monitoring Approach. *Front Neurosci* 2020; 14: 190.
53. Lau LT, Yu AC; Astrocytes produce and release interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and interferon-gamma following traumatic and metabolic injury. *J Neurotrauma*. 2001 Mar; 18(3):351-359.
54. Lau, A., & Tymianski, M. (2010). Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflügers Archiv*, 460(2), 525-542.
55. Le Roux P, Menon DK, Citerio G, Vespa P, Bader MK, Brophy GM, Diringier MN, Stocchetti N, Videtta W, Armonda R, Badjatia N, Böesel J, Chesnut R, Chou S, Claassen J, Czosnyka M, De Georgia M, Figaji A, Fugate J, Helbok R, Horowitz D, Hutchinson P, Kumar M, McNett M, Miller C, Naidech A, Oddo M, Olson D, O'Phelan K, Provencio JJ, Puppo C, Riker R, Robertson C, Schmidt M, Taccone F; Neurocritical Care Society; European Society of Intensive Care Medicine. Consensus summary statement of the International Multidisciplinary Consensus Conference on

- Multimodality Monitoring in Neurocritical Care. *Intensive Care Med* 2014; 40(9): 1189–209.
56. Lenzlinger PM, Morganti-Kossmann MC, Laurer HL, McIntosh TK; The duality of the inflammatory response to traumatic brain injury. *Mol Neurobiol.* 2001 Aug-Dec; 24(1-3):169-181.
 57. Lowenberg M, Tuynman J, Bilderbeek J, Gaber T, Buttgereit F, van Deventer S, Peppelenbosch M, Hommes D; Rapid immunosuppressive effects of glucocorticoids mediated through Lck and Fyn. *Blood.* 2005 Sep 1; 106(5):1703-1710.
 58. Lyons A, Kelly JL, Rodrick ML, Mannick JA, Lederer JA; Major injury induces increased production of interleukin-10 by cells of the immune system with a negative impact on resistance to infection. *Ann Surg.* 1997 Oct; 226(4): 450-460.
 59. Maier CM, Hsieh L, Crandall T, Narasimhan P, Chan PH; A new approach for the investigation of reperfusion-related brain injury. *Biochem Soc Trans.* 2006 Dec; 34(Pt 6):1366 -1369.
 60. Maloney-Wilensky E, Gracias V, Itkin A, Hoffman K, Bloom S, Yang W, Christian S, LeRoux PD. Brain tissue oxygen and outcome after severe traumatic brain injury: a systematic review. *Crit Care Med.* 2009 Jun;37(6):2057-63. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181a009f8. PMID: 19384213.
 61. Marshall LF, Gattille T, Klauber MR, Eisenberg HM, Jane JA, Luerssen TG, Marmarou A, Foulkes MA; The outcome of severe closed head injury. *J. Neurosurg.* 1991 Nov; 75: 28-36.
 62. Martin NA, Doberstein CE, Zane CJ et al.; Post – traumatic cerebral arterial spasm: Transcranial Doppler ultrasound cerebral blood flow and angiographic findings. *J Neurosurg.* 1992 Jan; 77: 575.
 63. Mathur R, Cheng L, Lim J, Azad TD, Dziedzic P, Belkin E, Joseph I, Bhende B, Yellapantula S, Potu N, Lefebvre A, Shah V, Muehlschlegel S, Bosel J, Budavari T, Suarez JJ. Evolving concepts in intracranial pressure monitoring - from traditional monitoring to precision medicine. *Neurotherapeutics.* 2025 Jan;22(1):e00507. doi: 10.1016/j.neurot.2024.e00507. Epub 2025 Jan 3. PMID: 39753383; PMCID: PMC11840348.
 64. Mazzeo AT, Kunene NK, Gilman CB, Hamm RJ, Hafez N, Bullock MR; Severe human traumatic brain injury, but not cyclosporin a treatment, depresses activated T lymphocytes early after injury. *J Neurotrauma.* 2006 Jun;23(6):962-75.

65. McAllister, T. W. (2011). Neurobiological consequences of traumatic brain injury. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 13(3), 287-300.
66. Meador KJ, De Lecuona JM, Helman SW, Loring DW; Differential immunologic effects of language-dominant and nondominant cerebral resections. *Neurology*. 1999 Apr 12; 52(6):1183-1187.
67. Meert KL, Long M, Kaplan J, Sarnaik AP; Alterations in immune function following head injury in children. *Crit Care Med*. 1995 May; 23(5):822-8.
68. Moeschler O, Boulard G, Ravussin P; Concept of secondary cerebral injury of systemic origin. *Fr Anesth Reanim*. 1995; 14(1): 114-21.
69. Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Stahel PF, Kossmann T; Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword. *Curr Opin Crit Care*. 2002 Apr; 8(2):101-5.
70. Muramatsu Y, Furuichi Y, Tojo N, Moriguchi A, Maemoto T, Nakada H, Hino M, Matsuoka N; Neuroprotective efficacy of FR901459, a novel derivative of cyclosporin A, in in vitro mitochondrial damage and in vivo transient cerebral ischemia models. *Brain Res*. 2007 May 29; 1149:181-190. Epub 2007 Feb 24.
71. Neveu PJ, Deleplanque B, Vitiello S, Rouge-Pont F, Le Moal M; Hemispheric asymmetry in the effects of substantia nigra lesioning on lymphocyte reactivity in mice. *Int J Neurosci*. 1992 May-Jun; 64(1-4):267 - 273.
72. Nilsson P, Hillered L, Ponten U, Ungerstedt U; Changes in cortical extracellular levels of energy-related metabolites and amino acids following concussive brain injury in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1990 Sep; 10(5):631 - 637.
73. Niquet J, Seo DW, Wasterlain CG; Mitochondrial pathways of neuronal necrosis. *Biochem Soc Trans*. 2006 Dec; 34 (Pt 6):1347-1351.
74. Nordström, CH; Physiological and biochemical principles underlying volume-targeted therapy - the "Lund concept". *Neurocrit Care*. 2005; 2(1):83-95.
75. O'Sullivan ST, Lederer JA, Horgan AF, Chin DH, Mannick JA, Rodrick ML; Major injury leads to predominance of the T helper-2 lymphocyte phenotype and diminished interleukin-12 production associated with decreased resistance to infection. *Ann Surg*. 1995 Oct; 222(4):482-90; discussion 490-2.
76. Paschen W; Role of calcium in neuronal cell injury: which subcellular compartment is involved? *Brain Res Bull*. 2000 Nov 1; 53 (4): 409-413.
77. Peng YP, Qiu YH, Chao BB, Wang JJ; Effect of lesions of cerebellar fastigial nuclei on lymphocyte functions of rats. *Neurosci Res*. 2005 Mar; 51(3):275-84. Epub 2005 Jan 8.

78. Pick J, Chesnut RM, Marshall LF, van Berkum-Clark M, Klauber MR, Blunt BA, Eisenberg HM, Jane JA, Marmarou A, Foulkes MA; Extracranial complications of severe head injury. *J Neurosurg.* 1992 Dec; 77(6):901 - 917.
79. Plata-Salaman CR; Immunomodulators and feeding regulation: a humoral link between the immune and nervous systems. *Brain Behav Immun.* 1989 Sep; 3(3):193-213.
80. Plata-Salaman CR; Immunoregulators in the nervous system. *Neurosci Biobehav Rev.* 1991 summer; 15(2):185-215.
81. Polacek V, Jíra M, Fara M, Strejcek J, Konigová R; Immunoglobulin E (IgE) in patients with severe burns. *Burns Incl Therm Inj.* 1987 Dec; 13(6): 458-461.
82. Povlishock JT; Traumatically induced axonal injury: pathogenesis and pathobiological implications. Review. *Brain Pathol.* 1992 Jan; 2(1):1-12.
83. Pujol J, Lopez-Sala A, Deus J, Cardoner N, Sebastian-Galles N, Conesa G, Capdevila A; The lateral asymmetry of the human brain studied by volumetric magnetic resonance imaging. *Neuroimage.* 2002 Oct; 17(2):670-9.
84. Quattrocchi KB, Frank EH, Miller CH, Dull ST, Howard RR, Wagner FC Jr; Severe head injury: effect upon cellular immune function. *Neurol Res.* 1991 Mar;13(1):13-20
85. Quattrocchi KB, Miller CH, Wagner FC Jr, DeNardo SJ, DeNardo GL, Ovodov K, Frank EH; Cell-mediated immunity in severely head-injured patients: the role of suppressor lymphocytes and serum factors. *J Neurosurg.* 1992 Nov; 77(5):694-9.
86. Rabin BS; Stress, immune function and health – The connection. Wiley-Liss, 1999
87. Rass V, Solari D, Ianosi B, Gaasch M, Kofler M, Schiefecker AJ, Miroz JP, Morelli P, Thomé C, Beer R, Pfausler B, Oddo M, Helbok R. Protocolized Brain Oxygen Optimization in Subarachnoid Haemorrhage. *Neurocrit Care* 2019; 31(2): 263–272.
88. Reilly PL (Editor), Bullock R (Editor); Head injury – Pathophysiology and management. Second edition Hodder education, a member of the Hodder Headline Group 338 Euston Road, London NW1 3BH, 2005 504 s.
89. Renoux G, Biziere K, Renoux M, Guillaumin JM, Degenne D; A balanced brain asymmetry modulates T cell-mediated events. *J Neuroimmunol.* 1983 Dec; 5(3):227 - 238.
90. Roldán M, Abay TY, Kyriacou PA. Non-Invasive Techniques for Multimodal Monitoring in Traumatic Brain Injury: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neurotrauma* 2020; 37(23): 2445–2453.
91. Saklatvala J; Glucocorticoids: do we know how they work? *Arthritis Res.* 2002; 4(3): 146–150.

92. Sarrafzadeh AS, Peltonen EE, Kaisers U, Kuchler I, Lanksch WR, Unterberg AW; Secondary insults in severe head injury - do multiply injured patients do worse? Crit Care Med. 2001 Jun; 29(6): 1116 - 1123.
93. Schoning B, Elepfandt P, Lanksch WR, Volk HD, Woiciechowsky C; Continuous infusion of proinflammatory cytokines into the brain to study brain cytokine induced local and systemic immune effects. Brain Res Brain Res Protoc. 1999 Jul;4(2):217-22.
94. Senapathi TG, Wiryana M, Sinardja K, Nada KW, Sutawan IB, Ryalino C, Alphonso A. Jugular bulb oxygen saturation correlates with Full Outline of Responsiveness score in severe traumatic brain injury patients. Open Access Emerg Med 2017; 9: 69–72.
95. Sherman DM, Dolenko VKh, Zhiliaev LT, Popov VS, Usanov EI, Tsygura IT; The possibility of developing shock in craniocerebral trauma. Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko. 1991 Sep-Oct; (5): 23-26.
96. Siesjo BK; Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology - Review. J Neurosurg. 1992 Aug; 77(2):169-84. Part II: Mechanisms of damage and treatment - Review. J Neurosurg. 1992 Sep; 77(3): 337-54.
97. Silverman MN, Pearce BD, Biron C, Miller AH; Immune Modulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis during Viral Infection. Viral Immunol. 2005; 18(1): 41–78.
98. Smrčka M – pořadatel; Poranění mozku. Grada Publishing, spol. s.r.o., Praha, 2001, I. Vydání, 272 s + 6 stran barevné přílohy.
99. Smrčka M, Maca K, Juran V, Vidlak M, Smrcka V, Prasek J, Gal R; Cerebral perfusion pressure and SPECT in patients after craniocerebral injury with transtentorial herniation. Acta Neurochir Suppl. 2002; 81: 73 - 75.
100. Smrčka M, Mrlian A, Klabusay M; Immune system status in the patients after severe brain injury. Bratisl Lek Listy. 2005; 106(3):144-6.
101. Smrčka M. Monitoring pacientů s těžkým poraněním mozku. Cesk Slov Neurol N 2011; 74/107(1): 9–21.
102. Stocchetti N, Carbonara M, Citerio G, Ercole A, Skrifvars MB, Smielewski P, Zoerle T, Menon DK. Severe traumatic brain injury: targeted management in the intensive care unit. Lancet Neurol 2017; 16(6): 452–464.
103. Stocker RA. Intensive Care in Traumatic Brain Injury Including Multi-Modal Monitoring and Neuroprotection. Med Sci (Basel) 2019; 7(3): 37.

104. Sullivan PG, Rabchevsky AG, Waldmeier PC, Springer JE; Mitochondrial permeability transition in CNS trauma: cause or effect of neuronal cell death? *J Neurosci Res.* 2005 Jan 1-15; 79(1-2):231-239.
105. Szczeklik A, Jawien J; Immunoglobulin E in acute phase response to surgical stress. *Clin Exp Allergy.* 1996 Mar; 26(3) :303-307.
106. Tarkowski E, Blomstrand C, Tarkowski A; Stroke induced lateralization of delayed-type hypersensitivity in the early and chronic phase of the disease: a prospective study. *J Clin Lab Immunol.* 1995; 46(2):73-83.
107. Tarkowski E, Jensen C, Ekholm S, Ekelund P, Blomstrand C, Tarkowski A; Localization of the brain lesion affects the lateralization of T-lymphocyte dependent cutaneous inflammation. Evidence for an immunoregulatory role of the right frontal cortex-putamen region. *Scand J Immunol.* 1998 Jan; 47(1):30-36.
108. Tarkowski E, Naver H, Wallin BG, Blomstrand C, Grimby G, Tarkowski A; Lateralization of cutaneous inflammatory responses in patients with unilateral paresis after poliomyelitis. *J Neuroimmunol.* 1996 Jun; 67(1):1-6.
109. Thelin EP, Tajsic T, Zeiler FA, Menon DK, Hutchinson PJA, Carpenter KLH, Morganti-Kossmann MC, Helmy A. Monitoring the Neuroinflammatory Response Following Acute Brain Injury. *Front Neurol* 2017; 8: 351.
110. Thomas A, Berlinghof HG, Bock KH, Lampl L; Outcome factors in severe skull - brain trauma, a retrospective analysis of 228 (161) patients. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2000 Feb; 35(2):91-7.
111. Tokutomi T, Miyagi T, Morimoto K, Karukaya T, Shigemori M; Effect of hypothermia on serum electrolyte, inflammation, coagulation, and nutritional parameters in patients with severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2004;1(2):171 – 182.
112. Van Beek JG, Mushkudiani NA, Steyerberg EW, Butcher I, McHugh GS, Lu J, Marmarou A, Murray GD, Maas AI. Prognostic value of admission laboratory parameters in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma.* 2007 Feb; 24(2):315-28.
113. Vella MA, Crandall ML, Patel MB. Acute Management of Traumatic Brain Injury. *Surg Clin North Am* 2017; 97(5): 1015–1030.
114. Vilhardt, F; Microglia: phagocyte and glia cell. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005 Jan; 37(1):17-21. Review.

115. Wang KK, Yang Z, Zhu T, Shi Y, Rubenstein R, Tyndall JA, Manley GT. An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury. *Expert Rev Mol Diagn* 2018; 18(2): 165–180.
116. Woiciechowsky C, Schoning B, Cobanov J, Lanksch WR, Volk HD, Docke WD; Early IL-6 plasma concentrations correlate with severity of brain injury and pneumonia in brain-injured patients. *J Trauma*. 2002 Feb; 52(2):339-45.
117. Woiciechowsky C, Schoning B, Daberkow N, Asche K, Stoltenburg G, Lanksch WR, Volk HD; Brain-IL-1beta induces local inflammation but systemic anti-inflammatory response through stimulation of both hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sympathetic nervous system. *Brain Res*. 1999 Jan 23; 816(2):563-71.
118. Wolach B, Sazbon L, Gavrieli R, Ben-Tovim T, Zagreba F, Schlesinger M; Some aspects of the humoral and neutrophil functions in post-comatose awareness patients. *Brain Inj*. 1993 Sep-Oct; 7(5):401-10.
119. Wolach B, Sazbon L, Gavrieli R, Broda A, Schlesinger M; Early immunological defects in comatose patients after acute brain injury. *J Neurosurg*. 2001 May; 94(5):706-11. Erratum in: *J Neurosurg* 2001 Jul; 95(1):170.
120. Woolf PD, Hamill RW, Lee LA, Cox C, McDonald JV; The predictive value of catecholamines in assessing outcome in traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 1987 Jun; 66(6):875-82.
121. Yang MS, Park EJ, Sohn S, Kwon HJ, Shin WH, Pyo HK, Jin B, Choi KS, Jou I, Joe EH; Interleukin-13 and -4 induce death of activated microglia. *Glia*. 2002 Jun; 38(4):273-80.
122. Yang MT. Multimodal neurocritical monitoring. *Biomedical journal* 2020; 43(3): 226–230.
123. Young AB, Ott LG, Beard D, Dempsey RJ, Tibbs PA, McClain CJ; The acute-phase response of the brain-injured patient. *J Neurosurg*. 1988 Sep; 69(3):375-80.
124. Zhi D, Zhang S, Lin X; Study on therapeutic mechanism and clinical effect of mild hypothermia in patients with severe head injury. *Surg Neurol*. 2003 May; 59(5):381-385.
125. Zorraquino-Navarro M, Lozano R, Deus J, Pastor C, Larrad L, Tejero E, Roman J, Palacios MJ, Toracal J, Salians JC; Determination of the immunoglobulin E post-operative variation as a measure of surgical injury. *World J Surg*. 2001 May; 25(5): 585 - 91.