



Exempla trahunt - příklady táhnou

Ing. Jiří Kukačka⁽¹⁾, MUDr. David Vajtr⁽¹⁾, Doc. MUDr. Ján Lepej, CSc. m. prof.⁽²⁾,
Prof. MUDr. Richard Průša, CSc.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Ústav klinické biochemie a patobiochemie, Univerzita Karlova 2. LF a FN Motol, Praha

⁽²⁾ Inštitút nukleárnej a molekulárnej medicíny, Košice

Biochemické markery

traumatického poškození mozku

Difuzní a ložiskové traumatické poškození mozku

Traumatické poškození mozku (TPM) ve vyspělých zemích postihuje převážně děti a mladé lidi, a to vzhledem k jejich intenzivnější (ať už sportovní, motoristické, cyklistické nebo jiné) pohybové aktivitě. Přibližně 25 % těchto poranění má za následek dlouhodobé vyřazení jedince ze všech životních aktivit s nesmírnými rodinnými, sociálními a ekonomickými následky. Navzdory všem opatřením, která společnost vyvíjí, aby snížila úrazovost a dopravní nehodovost, je morbidita a mortalita u obětí TPM stále vysoká.

Kraniocerebrální poranění jsou spojena zejména s tupým poraněním hlavy. Většina poranění hlavy je způsobena kontaktním mechanismem při nárazu pohybuujícího se předmětu do hlavy nebo pohybuující se hlavy na pevný předmět (kontaktní mechanismus) nebo mechanismem akcelerace a decelerace (Obrázek 1) při

prudkém pohybu hlavy (inerciální poranění).

Podle ABIA (American Brain Injury Association) se poranění mozku klasifikují do tří kategorií:

- malá, která se vyskytují nejčastěji (80 %)
- střední (10 %)
- rozsáhlá (10 %).

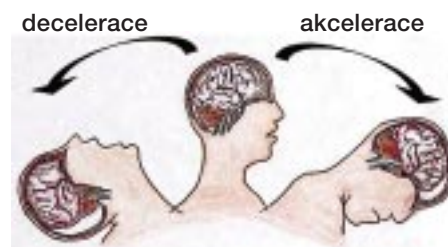
Pro jejich klasifikaci se základní klinické vyšetření boduje pomocí GCS (Glasgow Coma Scale) stupnice od 3 (minimum) do 15 bodů.

Podle GCS jsou pacienti děleni na tři skupiny:

- lehké TPM 13-15 bodů GCS
- střední TPM 9-12 bodů GCS
- těžká traumata s hodnotou GCS 3-8 bodů.

Při TPM jsou podle některých studií nalézány fokální léze (např. kontuze, akutní subdurální hematomy) při CT vyšetření u 56 % těžce zraněných (GCS <8). U 44 % zraněných bez fokální léze je TPM klasifikováno jako difuzní zranění mozku.

Ačkoliv se nedaří prevencí zabránit primárnímu poranění mozku, jeho sekundární poškození je možné redukovat. Snaží se o to mnoho badatelů a klinických pracovníků novými formami léčby, které minimalizují efekt neurotoxických mechanismů. Klinický výzkum léčby TPM se posledních třicet let soustředil na jeho okamžité projevy jako je šok a hypoxie, které přímo souvisejí s otokem mozku a smrtí.



Obrázek 1: Schéma mechanismu akcelerace a decelerace

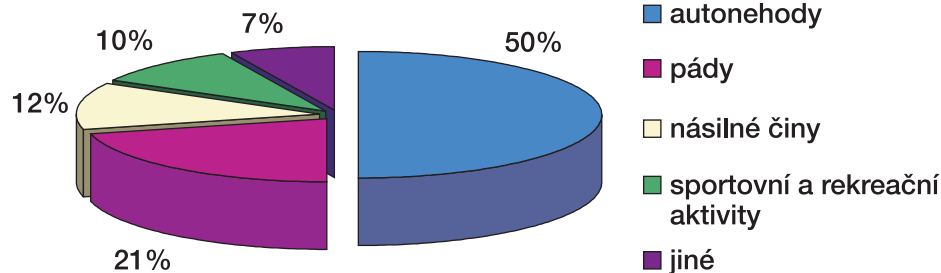
Primární a sekundární poškození mozku

Primární poranění hlavy vznikají jako výsledek působení mechanických sil, ve-

doucích k deformaci mozkové tkáně v okamžiku úrazu. Přitom může dojít k přímému fokálnímu, multifokálnímu nebo difuznímu poranění cév, axonů, neuronů a gliie. Sekundární poškození vznikají jako rozvíjející se komplikace různých typů primárního poranění, kdy dochází k bezprostřednímu selhání intrakraniální cévní autoregulace. Vzniká ischemicko-hypoxické poškození. Maximální extrakční frakce a metabolická spotřeba kyslíku a glukózy při prodloužení doby průtoku krve kontuzním ložiskem v rámci lokální hemodynamické reakce vyústí až v ireverzibilní neuronální lézi. Dále vzniká edém mozku, projeví se následky zvýšeného nitrolebního tlaku, sekundární hydrocefalus, infekce a sekundární poškození axonů. Edém u primární traumatické léze je extracelulární-vazogenní. Při současném rozvoji ložiskové ischemie je komplikován edémem intracelulárním-cytotoxickým. Konečným výsledkem kraniocerebrálního poranění je destrukce buněčné membrány se ztrátou funkce a integrity neuronů až do nejzávažnější vývojové fáze poranění tzv. traumatického apalického syndromu.

Poškození hematoencefalické bariéry

Porušení hematoencefalické bariéry (BBB) je způsobeno mozkovou ischemií, vedoucí k drobným tečkovitým krvácením, která jsou pozorovatelná po 48-72 hodinách, s patrnou reparací po šesti dnech. Po experimentálním poranění je BBB poškozena po jedné hodině a její funkce je upravena o šest hodin později. Vyšší nabalování bílých krvinek po dobu šesti hodin na stěnu kapilár není spojeno s narušením BBB. Zvýšení exprese faktoru VIII, tenascin a trombomodulinu v cévách může být prokazatelné v mozkové kontuzi pro faktor VIII po třech hodinách, tenascin po 1-6 dnech nebo trombomodulinu po 6-8 dnech. U skupiny jedenácti pacientů s traumatickou kontuzí, podrobených operačnímu zákroku, byly vyšetřeny bioptické vzorky. Ultrastrukturální vyšetření endotelií prokázala známky intracelulárního edému, těsná spojení byla nepoškozená. Pinocytická aktivita byla zvýšená, bylo prokázáno zduření (swelling) astrocytárních výběžků a objemné lysozomy v makrofázích.



Obrázek 2: Příčiny traumatického poškození mozku ve vyspělých zemích

Možnost předpovědi vývoje a následků traumatického poranění mozku

Možnost předpovědět vývoj a následky traumatického poranění mozku je důležité z mnoha důvodů. Vynecháme-li samotného pacienta, je informace o vývoji a následcích těžkého poranění rozhodující informací pro jeho příbuzné, v krajním případě jsou to právě oni, kteří mohou rozhodnout o ukončení léčby pacienta. Zároveň tyto informace napomáhají výběru pacientů pro následnou rehabilitaci.

Po středně závažném poranění, které tvoří 80 % všech případů, je prognóza vývoje důležitá pro výběr pacientů, kteří budou mít nějaké následky poranění a u kterých včasné zahájení rehabilitace tyto následky zmírní. Nemusíme zdůrazňovat, že bezprostřední a především následná péče o pacienty po TPM je ekonomicky velmi náročná. Více než deset let se výzkum v této oblasti intenzivně zabývá tím, které klinické údaje či radiologické nálezy mohou být spolehlivě použity k určení prognózy TPM. Různé studie u dospělé populace byly skutečně důkladné, zahrnovaly soubory s více než tisícem pacientů. Mnohem menší pediatrické studie se soustředily na posouzení výpovědní hodnoty podobných proměnných jako je GCS skóre, akutní hypoxemie, primární areflexie, evokované potenciály a edém mozku. I když mnoho z těchto ukazatelů je v případě závažného poranění vychýleno, v případě mírného poranění nabývají normálních hodnot nebo jsou neměřitelné.

Z tohoto důvodu byly k hodnocení prognózy vývoje mírného TPM zvoleny některé jiné specifické klinické ukazatele jako je stav vědomí, posttraumatické zvracení, počáteční GCS skóre, bolest hlavy, závratě, nevolnost, abnormální neurologický nález a posttraumatická ztráta paměti.

K určení prognózy dalšího vývoje pomáhají také některé zobrazovací techniky

jako je magnetická rezonance (MRI), pozitronová emisní tomografie (PET) a jednoduchá fotonová emisní počítačová tomografie (SPECT).

Pozorování pacienta a provádění CT hlavy byla donedávna jediná opatření, kterými bylo možné předejít závažným komplikacím jako je latentní krvácení, které může vést k smrti pacienta. Pro odhalení změn cirkulace v mozku je u pacientů po TPM možno indikovat funkční scintigrafii regionálního průtoku krve mozkiem (rCBF). Ta ovšem vyžaduje dobrý stav a spolupráci pacienta během 45 minutového záznamu. Během tohoto vyšetření radiofarmakum proniká hematoencefalickou bariérou a zobrazuje míru perfuze mozkové kůry.

Vývoj klinického stavu po traumatu závisí na závažnosti primárního poškození. Pro závažná traumata je používáno tzv. Glasgow Outcome Scale (GOS) skóre, které hodnotí následky stupnicí 5 bodů (nejhorší skóre 5 odpovídá smrti, nejlepší 1 znamená pro pacienta úplné uzdravení s návratem k sociálním a pracovním aktivitám). Většina pacientů s mírným TPM má dobrou prognózu a GOS skóre je u nich stanoveno na hodnotu 1, další prognóza zotavení se zaměřuje na mírnější poruchy, které mohou znesnadňovat život po traumatu; patří sem například zpomalené zpracování informací, poruchy chování, neuropsychiatrické komplikace, změny psychosociální i somatické poruchy.

Ačkoliv řada prací ukázala na jistou souvislost mezi klinickými a radiologickými ukazateli a prognózou zotavení, hodnoty těchto ukazatelů nejsou stále dostatečně schopné jednotně určit klinický postup a rozhodování. Navíc provedeným studiím vévodí značná nejednotnost co se týče spolehlivosti testovaných ukazatelů. Tak například vše nasvědčuje tomu, že délka posttraumatické amnézie je jedním z nejlepších prediktorů uzdravení. Ale ze své podstaty je to ukazatel velmi limitující, mů-

Biochemický marker	Fyziologická role	Zkratka	Lokalizace	Poznámka
Neuron specifická enoláza	Produkován se vzrůstajícími hodnotami chloridů v neuronu během nástupu neurální aktivity	NSE	Cytoplazma neuronů, krevních destiček, krevních buněk červené řady	Může být detekována již po 6 hodinách od úrazu, sérový poločas 24 hodin
S-100B	Může inhibovat synaptickou plasticitu vazbou na receptory neuronů	S-100B	Astroglie, kostní dřev, tuk, kosterní sval	Může být detekován okamžitě po TPM, biologický poločas cca 60 minut
Myelinový bazický protein	Hojný protein myelinu	MBP	Myelin	Zvýšen pouze po závažném TPM pokud je TPM doprovázeno intrakraniální hemoragií. Nejvyšší koncentrace se objevuje 48-72 hod. po poranění
Štěpené tau	S mikrotubuly spojený strukturní protein axonů, proteolyticky štěpen po uvolnění do extracelulárního prostoru	c-tau	Axony CNS	Není to marker pediatrické populace
Gliální fibrilární kyselý protein	Přechodný filamentový protein skeletu astroglie	GFAP	Skelet astroglie	Výpovědní hodnotu má stanovení v likvoru
Matrixové metaloproteinázy	Štěpení složek extracelulární matrix	MMP	Extracelulární prostor většiny tkání	Z 24 dosud známých MMP jsou perspektivní markery MMP-2 a MMP-9

Tabulka 1: Charakteristika biochemických markerů TPM

že trvat týdny až měsíce. Již zmíněné zobrazovací metody (MRI, PET, SPECT) velmi dobře korelují s prognózou uzdravení, bohužel nejsou dostatečně rozšířeny nebo jejich cena není příznivá tak, aby mohly být používány bez omezení. Ze všech těchto důvodů je tedy vyvíjena snaha o nalezení jiného typu ukazatele, který by podal objektivní, pro pacienta specifickou, informaci o tom, jak se bude vyvíjet jeho stav po prodělaném traumatu mozku jakékoliv závažnosti. Takovými ukazateli jsou **biochemické markery**.

Jak by měl vypadat ideální biochemický marker? V roce 1983 Bakay a Ward navrhli, že ideální sérový marker by měl mít vysokou specifčnost pro mozkovou tkáň, vysokou senzitivitu pro poranění mozku, měl by být uvolňován pouze po ireverzibilní destrukci mozkové tkáně, rychle se objevit v cirkulaci a v traumatem vymezeném časovém úseku. Biologická (hlavně věková a pohlavní) variabilita by měla být nízká, aby byl zaručen prediktivní vztah mezi sérovou koncentrací a rozsahem poškozené tkáně. Zároveň by měla být dostupná rychlá a spolehlivá metoda stanovení. Konečně to nejdůležitější, marker by měl být klinicky relevantní.

Několik proteinů syntetizovaných v astroglálních buňkách nebo neuronech

bylo označeno jako potenciální markery buněčného poškození CNS. Žádný z nich se však ještě nedostal do rutinní klinické praxe a povědomí tak jako například některé kardiální markery. Časné výzkumy v 50. a 60. letech, týkající se enzymů v likvoru a séru, selhaly vzhledem k nejasné užitečnosti; v 70. letech se začaly provádět poměrně odvážné výzkumy sérových a likvorových enzymů v souvislosti s TPM, jako byla laktátdehydrogenáza, kreatinkináza nebo glutamát-oxalacetát-transamináza. V současné době jsou v centru zájmu takové markery jako **neuron specifická enoláza (NSE)**, **protein S 100 beta (S-100B)**, **gliální fibrilární kyselý protein (GFAP)**, **matrixové metaloproteinázy (MMP)**, **myelinový bazický protein (MBP)** nebo **štěpený protein asociovaný s mikrotubuly (c-tau)**.

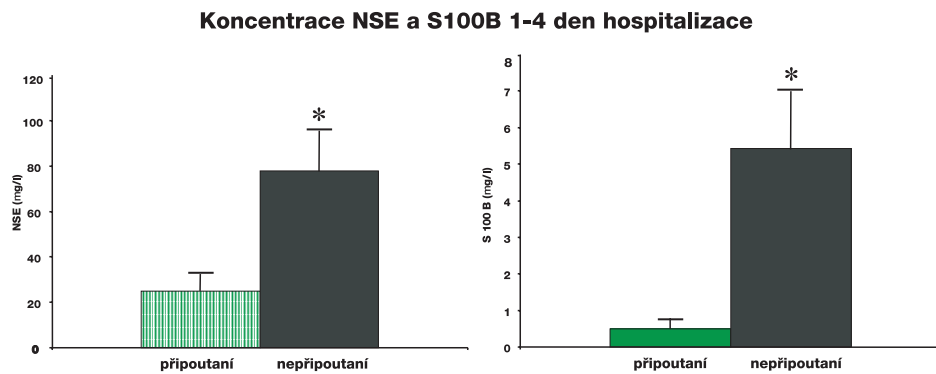
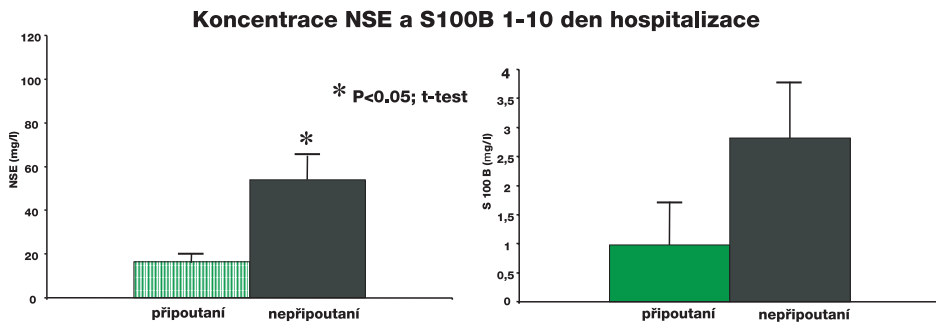
Neuron specifická enoláza

NSE byla poprvé popsána Moorem a McGregorem v roce 1965. Hlavní odlišující vlastnosti NSE od jiných enoláz je její vysoký stupeň stability. NSE je lokalizovaná v cytoplazmě neuronů. Molekulová hmotnost NSE činí 78 kDa a její biologický poločas života je pravděpodobně více než 20 hodin. Hodnoty vyšší než 20 µg/l jsou považovány za patologické. NSE je do krve

také uvolňována při hemolýze, což může být častá příčina falešné pozitivních výsledků. NSE je popisována jako senzitivní marker pro odhad prognózy pacientů s poraněním hlavy. Sérové hladiny NSE byly signifikantně vyšší u pacientů, kteří zemřeli (průměrně 51 µg/l), oproti přeživším (17,6 µg/l). Skupina pacientů s TPM, u kterých se sledovalo uzdravení s dobrým klinickým průběhem, měla hodnoty NSE 26,9 µg/l v porovnání s pacienty se špatným průběhem 38 µg/l. Časový profil hladin NSE v séru v experimentálním poranění mozku ukazují nejvyšší hladiny šest hodin po úraze a zdá se, že odrážejí neuronální poškození při pohmoždění mozkové kůry v časově závislém způsobu.

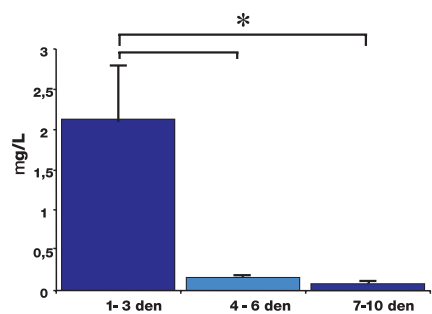
S-100B protein

Název S-100 proteinu je odvozen od jeho solubility v nasyceném roztoku síranu amonného při neutrálním pH. Tento protein byl poprvé popsán v roce 1965 Moorem. Tyto proteiny jsou skupina malých Ca²⁺ vázajících modulačních proteinů s molekulovou hmotností okolo 21 kDa. S-100 je směs podobných proteinů složených ze dvou imunologicky rozlišitelných jednotek, které se kombinují ve variantách αα (S-100a₀), αβ (S-100a) a ββ (S-100b).

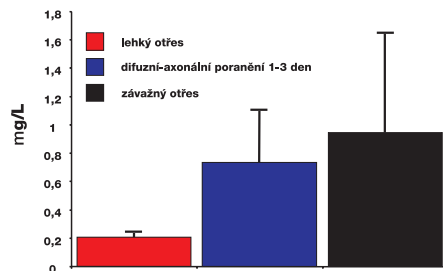


Obrázek 3: Hodnoty NSE a S-100B u připoutaných a nepřipoutaných osob v průběhu prvních čtyř dnů a v průběhu desetidenní hospitalizace po TPM zapříčiněným dopravní nehodou (Vajtr et al., nepublikovaná data)

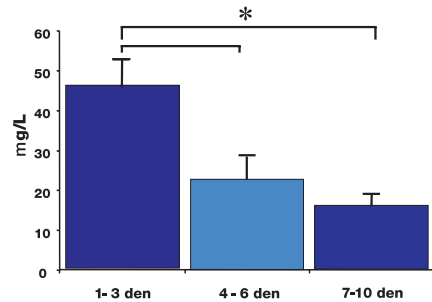
Graf 1: Změny hodnot S100 B v průběhu 10 denní hospitalizace



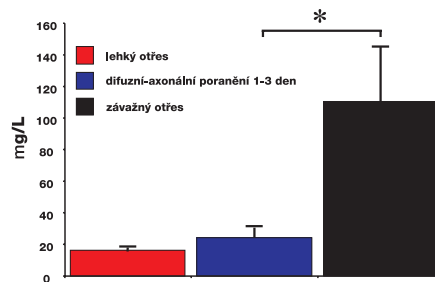
Graf 3: Koncentrace S100 B u různých typů difúzního poranění



Graf 2: Změny hodnot NSE v průběhu 10 denní hospitalizace



Graf 4: Koncentrace NSE u různých typů difúzního poranění



Obrázek 4: Hodnoty S-100B a NSE v průběhu 10-denní hospitalizace u souboru pacientů s TPM (Graf 1+2). Hodnoty S-100B a NSE u stejného souboru pacientů s DAI rozděleného podle závažnosti poranění (Graf 3+4)

Izoformy $\alpha\beta$ a $\beta\beta$ jsou predominantně přítomny v astroglích CNS. Biologický poločas S-100B je přibližně 1 hodina.

Sérové hladiny S-100B jsou často porovnávány s klinickými měřeními závažnosti poranění, neuroradiologickým vyšetřením a výsledkem léčby u mírného poranění hlavy. Koncentrace S-100B vzrůstá např. před vznikem mozkové herniace po kraniocerebrálním poranění.

Herrmann a kol. analyzovali NSE a S-100B u 66 pacientů ve venózní krvi odebrané po třech dnech po poranění. Pacienti s těžkým a středně těžkým poraněním (GCS méně než 12) vykazují vyšší množství sérové NSE a S-100B proteinu v porovnání s pacienty s lehkým traumatem (GCS více než 12). Uvolňované množství v séru diferencuje mezi skupinami s primární korovou kontuzí, difúzním axo-

nálním poraněním (DAI) a skupinou s příznaky mozkového edému bez ložiskové léze. Se skórem závažnosti poranění (ISS) a CT nálezy prokazatelně koreluje sérové hladiny S-100B, NSE a GFAP.

GFAP

Gliální fibrilární kyselý protein byl poprvé izolován Engem v roce 1971. GFAP je hlavní částí cytoskeletu astrocytů a je nacházen pouze v gliálních buňkách CNS. Je to monomerní molekula s molekulovou hmotností mezi 40 a 53 kDa. Mnoho prací dokumentuje užitečnost stanovení GFAP v likvoru jako specifického indikátoru různých patologických abnormalit CNS. První práce, která se zabývala stanovením GFAP u pacientů s poraněním mozku, zahrnovala 25 pacientů s vážným poškozením (GCS < 6) a 70 zdravých dárců krve. Bylo zjištěno, že GFAP bylo zvýšeno ($\geq 0,033 \mu\text{g/l}$) u 12 z 25 pacientů při přijetí, 1 z 25 pacientů po 24 hodinách a 1 z 16 po 48 hodinách po traumatu.

Myelinový bazický protein

MBP se vyskytuje v oligodendroglálních buňkách. Je specifický pro myelin a je vázán na buněčných membránách především centrálního myelinu. MBP může být uvolňován do cirkulace po poškození mozku nebo při demyelinizačních onemocněních. Vzhledem k rychlému štěpení molekuly MBP in vivo proteinázami a problematickému sestrojení specifických protilátek je stanovení MBP velmi svízelné. Nadějí je umělá syntéza fragmentů MBP a tvorba monoklonálních protilátek proti těmto fragmentům. Molekulová hmotnost MBP je 18,5 kDa. MBP byl měřen u pacientů se závažným TPM, u pacientů se špatnou prognózou byly hodnoty 2.-6. den po úrazu významně vyšší než u pacientů s dobrou prognózou. Také v další studii bylo prokázáno, že výrazně vyšší hodnoty měli pacienti, kteří následky TPM nepřežili oproti přeživším.

c-tau

Štěpený protein asociovaný s mikrotubuly (MAP-tau, c-tau) je protein mikrotubulů buněk primárně lokalizovaný na axonální části neuronů díky své N-koncové doméně. Funkčním výsledkem této vazby je for-

mace mikrotubulárních svazků spojených s axoplazmatickým tokem proteinů mezi tělem buňky a axonálními zakončeními. Neuronální poškození po TPM má za následek rychlou ztrátu mikrotubulů a proteinů s nimi spojenými, proteolýzu těchto proteinů a jejich transport do mozkomíšního moku. Po poškození axonů se molekula MAP-tau štěpí na N-terminálním zakončení v poloze Ser¹⁹⁹ a na C-terminálním zakončení v poloze Ser³⁹⁶. Výsledkem je protein o velikosti 50 kDa, tzv. c-tau. Bylo prokázáno, že počáteční hodnoty c-tau v mozkomíšním moku jsou senzitivnějším prediktorem klinické prognózy u závažného TPM než počáteční GCS skóre.

Matrixové metaloproteinázy

Matrixové metaloproteinázy jsou zinek-dependentní enzymy degradující složky extracelulární matrix. V současné době je jich známo více než 24. Během hemoragického mozkového poranění se uvádí endogenní produkce 92 kDa typu IV. kolagenázy (želatináza B). U diagnózy neúrazového krvácení do mozku se maximum produkce MMP-9 (92 kDa) udává mezi 16. a 24. hodinou po vzniku krvácení. U ischemického lokálního infarktu se zvyšuje aktivita MMP-9 produkovaná v daném mikroprostředí buňkami BBB. MMP-9 aktivita byla pozorována po 12 hodinách od hypoxického infarktu, maximum bylo po 24 hodinách, perzistující hladiny po dobu 5 dnů a k bazálním hodnotám se vrací po 15 dnech. V zóně infarktu mozku je aktivita MMP-2 přítomná v makrofázích, sérové hladiny MMP-2 (72 kDa) jsou nižší než u MMP-9. Hemoragická transformace ložiska ischemické ataky podle některých prací nemá souvislost s migrací neutrofilních polymorfonukleárů do poškozeného ložiska. Deplece neutrofilních polymorfonukleárů v experimentu nemá žádný vliv na indikátory ischemického poškození zahrnující edém, hemoragie a rozměr infarktu. Asahu a spolupracovníci publikovali, že místo exprese MMP-9 v cévních prostorech je shodné s výskytem značených neutrofilů. U 50 pacientů s embolickým infarktem mozku byly sledovány hladiny MMP-2, 9, 3 a jejich tkáňových inhibitorů TIMP-2. Hladiny MMP-9 v séru se zvyšují několikanásobně po jednom dni a zůstávají elevované dvanáct dnů. MMP-9 hladiny mají tendenci být vyšší u pacientů

lčených trombolýzou, středně vysoké u lčených heparinem a nejnižší u pacientů lčených řízenou hypotermií. BBB protektivní kaskáda zahrnuje NO-zprostředkované uvolňování IL-6 z glie. IL-6 startuje produkci MMP-inhibitorů.

Kazuistiky

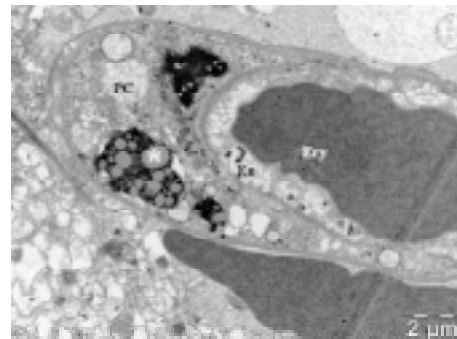
Kazuistika č. 1

28-letý pacient utrpěl kraniocerebrální poranění při pádu ze schodů v ebrietě. Na vstupním CT byla zjištěna kontuze frontálně vpravo s plášťovým akutním subdurálním hematodem frontotemporálně vpravo s přetlakem středočarových struktur 5 mm. Na kontrolním CT s odstupem šesti hodin byla zjištěna progresse přetlaku. Bylo indikováno zavedení čidla intrakraniálního tlaku, které ukazovalo hodnoty kolem 30 torrů. Pacient byl somnolentní, zornice byly izokorické, GCS stanoveno na hodnotu 8. Nemocný byl urgentně operován. Byla provedena evakuace akutního subdurálního hematomu a resekce kontuze s plastikou tvrdé pleny. Hodnoty NSE po operaci přechodně vzrostly na 33,63 µg/l. Hladiny proteinu S-100B klesly z hodnot 0,344 µg/l až k referenčním hodnotám během tří dnů. Po odtlumení pacienta šestý den postupně došlo k zlepšování klinického stavu až do plného vědomí s GCS 15.

Kazuistika č. 2

32-letý pacient utrpěl kraniocerebrální poranění při autonehodě. Na vstupním CT byl zjištěn nále z akutního subdurálního hematomu s kontuzí mozku pod impresivní zlomeninou parietálně vpravo. Při klinickém vyšetření byla u nemocného zjištěna flekční reakce na algický podnět bilaterálně, izokorické zornice, GCS 6, otevřená impresivní zlomenina parietálně vpravo s výtokem likvoru, v ráně byla patrná mozková tkáň. Nemocný byl urgentně operován. Byla provedena evakuace hematomu z dekompresivní kraniektomie a resekce části kontuzních hmot mozku s plastikou tvrdé pleny. Hodnoty markerů kontinuálně klesly během čtyř dnů k referenčnímu rozmezí ze vstupních hodnot NSE (49,27 µg/l) a S-100B (1,88 µg/l). Osmý den po odtlumení pacienta se postupně zlepšoval jeho klinický stav až do plného kontaktu (GCS 15). Po třech měsících byl pacient plně soběstačný, bez ložiskového neurologického nálezu na hla-

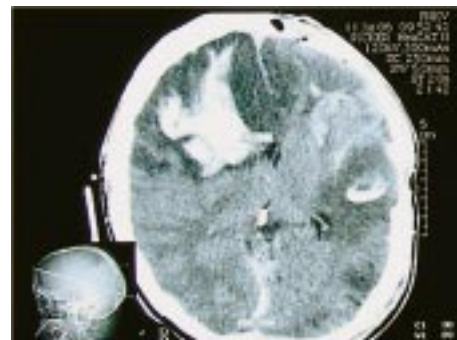
vových nervech a končetinách. Dále byla provedena replantace kostní ploténky. Morfologické vyšetření okrajové zóny kontuze prokázalo u pacienta perivaskulární krvácení a únik krevních bílkovin do perivaskulárního kompartmentu. V pericytech jsme našli telolyzomy (obrázek 5).



Obrázek 5: Elektronová mikroskopie kontuzního ložiska u pacienta s TPM, zobrazení lumen kapiláry s erythrocytem (Ery). Na řezu zachycena endotelie (En) a pericyt (PC) s telolyzomem (*). (Vájr et al., *Cesk Slov Neurol N* 2007)

Kazuistika č. 3

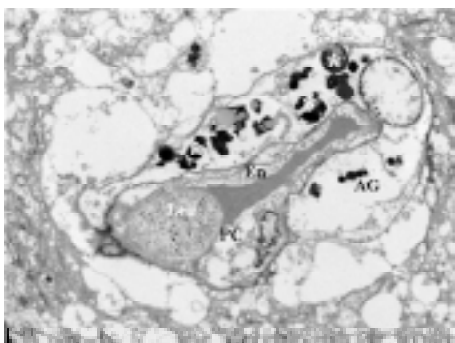
42-letý pacient byl hospitalizován po kraniocerebrálním poranění při pádu ze schodů v ebrietě. Na vstupním CT byly nalezeny kontuze frontálně oboustranně s plášťovým akutním subdurálním hematodem parietálně vpravo. Při plánovaném operačním výkonu byla provedena evakuace akutního subdurálního hematomu a resekce kontuze s plastikou tvrdé pleny. Na kontrolním CT byl zjištěn nepříznivý pooperační nále z, dobarvení kontuzních ložisek frontálně vpravo (obrázek 6) a temporálně vlevo. Byl zaznamenán rozvoj bilaterální mydriázy, vyhasnutí kmenových reflexů, druhý pooperační den známky smrti mozku při maligním posttraumatickém edému. Biochemické monitorování prokázalo vzestupnou tendenci hladin proteinu S-100B 1. den (1,40 µg/l), 2. den (4,15 µg/l) a 3. den (10,7 µg/l).



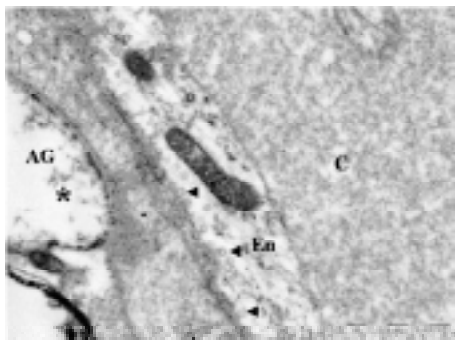
Obrázek 6: CT v mozkovém okně, dobarvení kontuze frontálně vpravo a temporálně vlevo, otok a hematome měkkých pokrývek lebních. Přetlak středočarových struktur o 10,3 mm.

Kazuistika č. 4

50-letý pacient, casus socialis, byl nalezen v hlubokém bezvědomí. Na vstupním CT byl zobrazen nález akutního subdurálního hematomu frontotemporálně vpravo, přetlak středočarových struktur doleva o 24 mm, kontuze temporoparietálně vpravo. Nemocný byl urgentně operován. Byla provedena evakuace hematomu z dekompresivní kraniektomie a resekce části kontuzních hmot mozku. Na kontrolním CT byl přetrvávající edém a přetlak středočarových struktur o 20 mm. Biochemické monitorování prokázalo vzestupnou tendenci hladin proteinu S-100B 1. den (1,38 µg/l), 2. den (1,44 µg/l) a 3. den (4,80 µg/l); 6. den exitus letalis. Morfologický obraz okrajové zóny kontuze prokázal vystupňované ultrastrukturální změny. Nacházeli jsme poškození kapilár (obrázek 7), aktivaci povrchu endotelii s tvorbou výběžků, vystupňovanou pinocytotickou aktivitu (obrázek 8) a formování multivezikulárních tělísek v endoteliích. V buňkách byly vystupňované známky cytotoxického edému, prakticky vymizení proteinů v astroglálních výběžcích, deformace mitochondrií a dystrofie organel.



Obrázek 7: Elektronová mikroskopie kontuzního ložiska u pacienta, zobrazení lumen kapiláry s leukocytem (Leu). Na řezu zachycen cytotoxický edém endotelie (En), pericytu (PC) a astroglie (AG). Formování telolysozomů (*).



Obrázek 8: Elektronová mikroskopie kontuzního ložiska u pacienta, zobrazení lumen kapiláry (C). Na řezu zachycena endotelie (En) s pinocytotickými vakuolami (šipky). Výběžky astroglie (*).

TRAUMATICKÉ POŠKOZENÍ MOZKU A MARKERY SPECIFICKÉHO POŠKOZENÍ

Specifické poškození	Marker
Poškození glií	S-100B, MBP, GFAP
Poškození neuronů	NSE
Axonální poškození	pNF-H, c-tau
Dysfunkce hematoencefalické bariéry	MMP-9
Ischemie mozku	iNOS
Zánětlivá odpověď	IL-6, CRP
Víceúčelové neuroprotektanty	Metalothioneiny
Jiné markery	VEGF

Tabulka 2: Přehled markerů TPM ve vztahu ke specifickým poškozením mozkové tkáně

Literatura:

- 1) R.P. Berger, *The use of serum biomarkers to predict outcome after traumatic brain injury in adults and children*, *J Head Trauma Rehabil* 21 (2006) 315-333.
- 2) R.P. Berger, S.R. Beers, R. Richichi, D. Wisman and P.D. Adelson, *Serum biomarker concentrations and outcome after pediatric traumatic brain injury*, *J Neurotrauma* 24 (2007) 1793-1801.
- 3) T. Ingebrigtsen and B. Romner, *Biochemical serum markers of traumatic brain injury*, *J Trauma* 52 (2002) 798-808.
- 4) J. Kukacka, D. Vajtr, D. Huska, R. Prusa, L. Houstava, F. Samal, V. Diopan, K. Kotaska and R. Kizek, *Blood metallothionein, neuron specific enolase, and protein S100B in patients with traumatic brain injury*, *Neuro Endocrinol Lett* 27 Suppl 2 (2006) 116-120.
- 5) O.F. Laterza, V.R. Modur, D.L. Crimmins, J.V. Olander, Y. Landt, J.M. Lee and J.H. Laddenson, *Identification of novel brain biomarkers*, *Clin Chem* 52 (2006) 1713-1721.
- 6) J. Lepej, J. Podhradský, R. Lenártová, M. Kičinková, K. Lepejová, P. Beluš, I. Bernasovský, M. Kitka and I. Marin, *Protein S-100 u pacientů po mozgové traume I. část: Ovlivňuje příčina úrazu hladiny S100?*, *Labor Aktuell* 03/06 (2006) 7-11.
- 7) J. Lepej, J. Podhradský, K. Lepejová, R. Lenártová, M. Kičinková, P. Beluš, I. Bernasovský, M. Kitka and I. Marin, *Protein S-100 u pacientů po mozgové traume II. část: Aký je vztah laboratornej a zobrazovacej diagnostiky pri úrazoch hlavy?*, *Labor Aktuell* 04/06 (2006) 11-16.
- 8) D. Vajtr, R. Prusa, L. Houstava, F. Samal, J. Kukacka and J. Pacht, *Biochemical and immunohistochemical markers of brain injury*, *Soud Lek* 51 (2006) 36-41.
- 9) D. Vajtr, R. Prusa, J. Kukacka, L. Houstava, F. Samal, M. Pelichovska, P. Strejc and P. Toupalik, *Evaluation of relevance in concussion and damage of health by monitoring of neuron specific enolase and S-100b protein*, *Soud Lek* 52 (2007) 43-46.
- 10) D. Vajtr, R. Prusa, J. Kukacka, L. Houstava, F. Samal, J. Pacht and J. Pazout, *Dynamika vývoje GCS, hladiny NSE a S100B v séru a morfologie expanzi kontuze u pacientů s poraněním hlavy*, *Cesk Slov Neurol N* 70/103 (2007) 515-520.

