

PATOMORFOLOGIE PORANĚNÍ MOZKU

prof. MUDr. Stanislav Němeček, DrSc.¹, MUDr. Jana Němečková², doc. MUDr. Jaroslav Cerman, CSc.³

¹Neuropatologická laboratoř, Neurochirurgická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

²Elektroencefalografická laboratoř, Neurochirurgická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

³Biochemická laboratoř, Neurochirurgická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

V posledních letech se u mozkového traumatu významně pokročilo v korelaci aspektů klinických, morfologických a molekulárně biologických. Zásadní poznatky se získaly též na zvířecích modelech. V přehledném referátu se prezentují klinicky užitečná klasifikační kritéria zúčastněných typů lézí, kterých bývá u jednoho a téhož případu celá řada. Některé léze se rozvíjejí pomalu, anebo dokonce s časovým odstupem od vlastního zranění. Tím teoreticky vzniká terapeutické „okno“ pro eventuelní léčebný zákrok do autodestrukčního rozvoje některých ložisek. Kromě jiných se to týká i korové kontuze a překvapivě i difuzního axonálního poranění, kterémužto, dříve neznámému fenoménu, věnujeme pozornost. Ukázalo se, že i mozková komoce má svůj morfologický substrát, neboť vykazuje reverzibilní stadia difuzního axonálního poranění.

Klíčová slova: mozkové trauma, neuropatologie, klasifikace neurotraumatu, poúrazová autodestrukce, biochemie traumatu CNS.

Heterogenita traumatického ložiska mozku (8, 13, 18, 19)

Náhlé mechanické trauma mozku při zavřeném poranění hlavy je výsledkem působení nepřiměřené pohybové energie na mozek, jeho obaly a hlavové nervy. Podle intenzity působící síly v momentu úrazu se poškodí (přímo, primárně, mechanicky) příslušné neurální a vaskulární nitrolebeční struktury. Vzniká vícero typů lézí, které se kombinují a v jednotlivých případech bývají různě zastoupeny. Je prokázáno, že čím více typů lézí je přítomno, tím je prognóza horší. Heterogenní vzhled morfologického poškození se navíc akcentuje i sumací složitých neurobiologických mechanismů superponovaných na původní inzult. Některé z těchto navazujících (opožděných, nicméně inherentních) reakcí mozku mají reparativní charakter směřující k eliminaci zničené tkáně. Týká se to především tzv. extravazačních lézí (tj. spojených s výronem krve resp. krevní plazmy), ať už fokálních (kontuze) či difuzních (drobná krvácení z ruptury malých cév v bílé hmotě). Tato ložiska se musí podstatně zvětšit na úkor okolního mozkového parenchymu dříve, než mohou být demarkována pomocí reparačního procesu, jehož regresivní fázi můžeme nazvat autodestrukcí (viz dále). Tomu odpovídá klinická zkušenost, že při CT je často nutno v akutní fázi po zranění snímkovat opakovaně, než se vyjeví event. ložisko kontuze. Na druhou stranu difuzní axonální poranění (DAP), provázející tzv. lehké mozkové trauma (komoci), má tendenci se upravovat ad integrum. Identifikovat a interpretovat příslušný typ léze není snadné při běžné autoptické analýze, natož pak in vivo. Důsledkem prohloubení regresivních změn a nástupem uklidové reakce se vzhled ložiska výrazně mění.

Dřívější klasifikace

Až do sedmdesátých let minulého století se užívalo klasické Petitovo třídění krytých mozkových traumat z roku 1773 (hlavně podle klinických příznaků a sekčních nálezů) na tři typy: otřes, kontuzi a kompresi, která byla podmíněna vzrůstajícím tlakem nitrolebečních hematomů. První typ měl představovat pouze funkční – reverzibilní poranění difuzní povahy, druhý měl mít organický substrát zanechávající trvalé změny a třetí typ byl nejtěžší formou poškození vyžadující chirurgické řešení. Přes zjevné nedo-

statky této klasifikace se dlouho nedařilo formulovat užitečná kritéria (12).

Současná klasifikace (5, 7, 13, 14, 18, 19, 21)

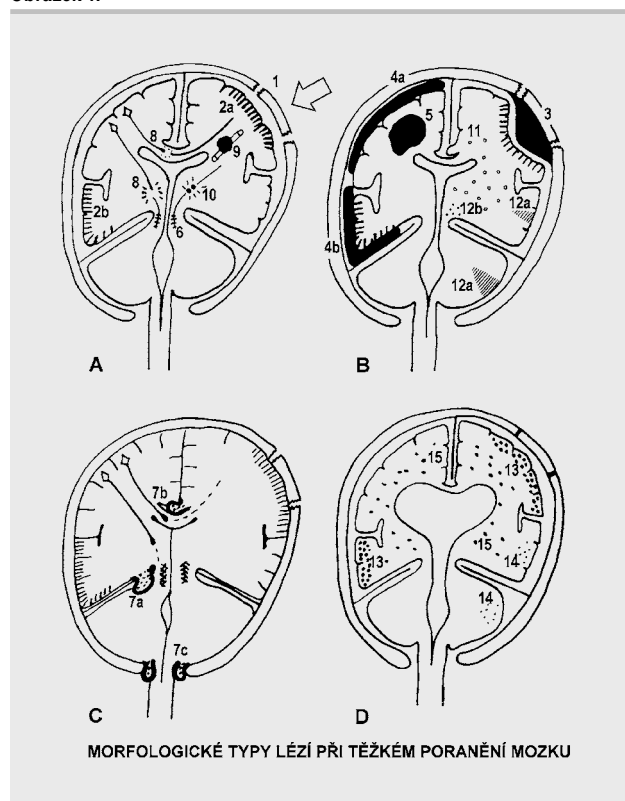
- Až teprve v éře výpočetní tomografie (CT), při interdisciplinární korelaci parametrů biomechanických, biochemických, neurologických (včetně glasgowské škály poruch vědomí) a radiografických s detailními sekčními rozbory u zemřelých, jakož i s nálezy na zvířecích modelech (5), se ukázalo jako praktické rozeznávat poranění (inzult) *primární a sekundární*, kteréžto pojmy vyjadřují časovou následnost dějů a tím i teoretickou možnost farmakoterapie (terapeutické okno). Primární je taková léze, která se vytvoří již v momentu zranění, anebo je inzultem nastartována. Sekundární léze představují procesy komplikující, taktéž sice leckdy započaté v momentu zranění, ale v různě dlouhém mezidobí se klinicky neprojevující (5, 8, 18).
- Z hlediska prostorového uspořádání je při klinické diagnostice výhodné rozeznávat makroskopicky postižitelné **fokální** léze vyskytující se asi u poloviny těžkých traumat. Z hlediska biomechaniky jde o léze kontaktní. Odpovídají za dvě třetiny úmrtí po poranění hlavy. Druhým prototypem jsou poškození **difuzní** (akceleračně-decelerační neboli inerciální), která představují rozptýlené, většinou mikroskopické změny. Odpovídají za třetinu úmrtí po poranění hlavy. Jsou hlavní příčinou přetrvávající neurologické poruchy u přeživších. Zatímco fokální léze většinou jsou radiograficky rozpoznatelné, u některých difuzních změn je identifikace sporná a u jiných zatím nemožná (6).
- V soulasu s výše zmíněným měnícím se vzhledem traumatického ložiska lze z formálně-patogenetického hlediska celý poúrazový průběh rozdělit do několika **fází**, do nichž se promítají sukcesivní stadia aseptické reparační CNS. V souvislosti s tím se pochopitelně při radiografii mění vzhled, event. i velikost jednoho a téhož ložiska. Jak již uvedeno, v počáteční fázi nemusí být toto vůbec znázorněno. Předpokládá se, že do této kategorie patří i vznik tzv. opožděného (delayed) intracerebrálního hematomu, ozřejmujícího se radiograficky, hlavně v bílé

hmotě několik hodin až týdnů po úrazu. Objemný koagulovaný hematoma by pak mohl vznikat pozdějším splyváním difuzních drobných krvácení, dále pak jako extravazace z fragilních novotvořených kapilár, obdobně jak je tomu při hojení subdurálního hematomu.

I. Typ, lokalizace a rozsah **primární** alterace v momentě úrazu jsou určeny bezprostředním mechanizmem zranění (kontaktní či akceleračně-decelerační /inerciální/ trauma). Záleží i na reaktivitě zraněné osoby, tj. jejím věku, eventuálně pre-existující chorobě, stavu výživy a psychosociálním statusu.

II. Na primární trauma navazující **autodestrukční** (16) proces je zafixovaný, stereotypní a z biochemického aspektu v podstatě společný pro mechanické trauma a ischemii. Zánik neuronů a glie je navozen: aktivací excitatorních aminů, zvýšením koncentrace intracelulárního kalcia, aktivací lipolýzy s lipidovou peroxidací membrán, aktivací proteolýzy s dezintegrací cytoskeletu, poruchou genové transkripce vedoucí k apoptóze atd. (viz dále). Uvedená biochemická kaskáda (14, 21) je provázána zborcením mikrocirkulace spojeným s extravazací erytrocytů a krevní plazmy (vazogenní edém), jakož i kapilární stázou a trombózou vedoucí k lokální ischemii. Bludný kruh autodestrukce se začíná odvíjet řádově v minutách po zranění, svého maxima dosahuje za 1–2 dny, kdy jednotlivé extravazační komplexy splyvají a v šedé hmotě vedou k hemoragické nekróze (korová kontuze). Ložisko je prostoupeno vazogenním edémem, který různě hluboko přesahuje do přilehlé bílé hmoty (7, 16).

Obrázek 1.



Při následné úklidové mikrořágické a posléze makrořágické (včetně aktivované mikroglie) reakci, která nastupuje po několika dnech, se zjistil dvojitý efekt cytokinové kaskády: jednak hojivý, jednak devastující, což ještě akcentuje předchozí autodestrukční fenomén (15).

III. **Přídavné** (oddálené, sekundární) poškození (např. systémovou hypoxií a hypotenzí, při nitrolebeční hypertenzi, zduření mozku, infekci) významně zhoršuje ischemické poměry v mozku. Tato sekundární léze může nastoupit minuty, hodiny, dny, ale i týdny po primárním inzultu.

IV. Hojivá fáze, resp. **výsledný klinický stav** rezultuje z I–III jakož i z reparačních fenoménů, ať už spontánních či indukovaných léčbou (včetně rehabilitace).

Třídění základních lézí při zavřeném poranění mozku

PRIMÁRNÍ trauma mozku (neurální, vaskulární, nebo obojí)	SEKUNDÁRNÍ trauma mozku
Difuzní • difuzní axonální poranění (DAP) • difuzní vaskulární poranění	Difuzní • difuzní hypoxicko-ischemická léze • difuzní zduření mozku
Fokální Trauma cév vedoucí k těmto typům lézí: • intracerebrální hematoma • subdurální hematoma • epidurální hematoma • fokální axonální poranění • kontuze • lacerace	Fokální • fokální hypoxicko-ischemická léze (infarkt) • fokální zduření mozku

Na obrázku 1, upraveném podle (24), je zakreslen výčet morfologických typů lézí při těžkém zavřeném poranění mozku. U hlavních z nich je v závorce uveden jejich procentuální výskyt. Na schématu D je zaznamenán výsledný stav po uplynutí měsíců resp. let.

- Fraktury lebky (75%)
- Korové kontuze a lacerace (95%):
 - coup
 - contrecoup
- Hematoma epidurální (10%)
- Hematoma subdurální (18%):
 - čistý (z léze přemostujících žil)
 - spojený s korovou kontuzí, lacerací
- Hematoma intracerebrální (bílé hmoty), často mnohčetný; někdy uložený v bazálních gangliích, či subarachnoidální
- Přímá kontuze kmene
- Přídavné poškození ze zvýšeného nitrolebečního tlaku (75%):
 - herniace unkální (gyrus parahippocampi) s event. infarzací okcipitální a kmene, důsledkem stlačení cév v otvoru tentoria
 - herniace subfalková (gyrus cinguli)
 - herniace tonzilární
- Difuzní axonální poranění (90%)
- Difuzní drobná krvácení z ruptury malých cév v bílé hmotě

10. Spoluexistence 8 a 9
11. Přidatné hemodynamické zduření mozku (53%)
12. Přidatná hypoxie z extrakraniálních příčin (55%), která se projevuje buď jako:
 - a) interteritoriální infarkty, anebo jako
 - b) hypoxická encefalopatie.
 Při atrofii mozku a hydrocefalu se vyskytují:
13. Vazivově-astrogliové jizvy mozku v místě předchozích hemoragií a malácií
14. Selektivní nekróza neuronů z předchozí ischemie
15. Mikrogliové uzle v bílé hmotě důsledkem DAP. Mezi poněkud vzácnější primární ložiskové léze patří přímé trauma hlavových nervů a přímé trauma arterií, žil a sinusů.

Celá řada uvedených pojmů vyžaduje komentář:

Dřívější klasifikace se v důsledku omezených diagnostických možností opírala jen o hodnocení rozsahu a charakteru fokálních změn, kterým přiřkla rozhodující význam, a proto k nim vztahovala průběžný neurologický obraz a konečný klinický výsledek. Neznala význam **difuzního** poškození, které je při mozkovém traumatu reprezentováno přidatným hemodynamickým zduřením, přidatnou hypoxickou encefalopatií a především primárním difuzním axonálním poraněním, jež je z nich nejdůležitější. Difuzní poškození se definuje jako takový typ léze, která je predilekčně rozptýlena po šedé či bílé hmotě (nebo v obou). Naproti tomu u fokálních lézí je zbylá část mozku relativně zachována.

Korové kontuze (lacerace) se sice mohou chovat expanzivně, ale jejich význam je menší, než se dříve předpokládalo. I velká kontuzní ložiska se mohou vyskytovat bez poruchy vědomí. Korová kontuze je příkladem hemoragické nekrózy, jejíž postupný zonální nárůst (16) má autodestrukční charakter. Jako „lacerace“ se označuje ta kontuze, u níž došlo k disrupci povrchu mozku.

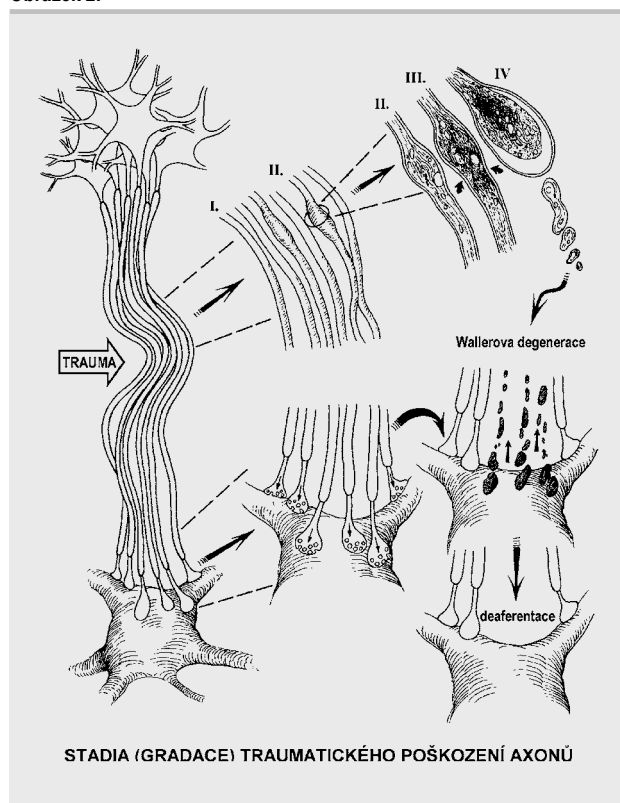
Termínem „**zduření mozku**“ se označuje zvětšení objemu vlastního mozku. Je často, nikoliv však vždy, spojeno se zvýšeným nitrolebečním tlakem. Zduření mozku se dělí na **hemodynamické zduření** (z vazoparalýzy) a **edém mozku**, který se definuje jako absolutní zmnožení vody v mozkové tkáni. Lze rozeznávat alespoň dvojí typ edému. Oba typy se ve skutečnosti vyskytují v kombinaci, anebo na sebe bezprostředně navazují. Při **vazogenním edému** jde o hlubší poruchu bariérové funkce endotelu, spojenou s přesunem velkých, osmoticky aktivních molekul z intravaskulárního prostředí do mezibuněčné štěrby mozku. Při **cytotoxickém edému**, který vzniká především jako odpověď na hypoxii/ischemii, je primárně porušena osmoregulace buněk s jejich následným hydropsem, zvláště astrocytů. U rozdílných typů lézí mozkového traumatu se pochopitelně liší výskyt a relativní význam obou typů edému. Při těžkém poranění, spojeném s hypoxií z respirační poruchy, představuje cytotoxický edém přidatnou lézi, která nebude reagovat na léčbu. Naproti tomu edém, například kolem hematomu, má vazogenní povahu a je do určité míry ovlivnitelný i konzervativní léčbou.

Přidatné **hypoxicko-ischemické systémové inzulty** potenciují již stávající nitrolebeční patologii např. v oligemic-

ké zóně kolem korových kontuzí, která je analogická zóně penumbry mozkových infarktů (23). Kromě toho vytvářejí novou difuzní lézi v podobě hypoxické encefalopatie či interteritoriálních infarktů. Systémový inzult se obvykle odvíjí v přednemocniční fázi a významně se negativně promítá do rozvoje poúrazové patologie mozku.

Náplň pojmu „**difuzní axonální poranění**“ se průběhem doby změnil (3, 8). Na primární traumatické poškození axonů sice už na začátku 20. století upozornil španělský neurohistolog Ramon Y Cajal, v souvislosti s humánní situací je popsala S. J. Strichová (22). Zprvu se mělo za to, že při akceleračně-deceleračním traumatu dojde k primární axotomii (tj. k úplnému přerušení kontinuity axonů) již v momentu úrazu. Dnes je zřejmé, že DAP se rozvíjí postupně (hodiny až dny). Zjistilo se to pomocí elektronové mikroskopie a imunohistochemických technik znázorňujících tzv. stresové proteiny, které identifikují poškozený axon daleko dříve (asi za 4–5 hodin) než při běžné neurohistologické technice. Jsou rozpracovány fáze poškození, přičemž první dvě stadia jsou reverzibilní a uplatňují se při lehkém mozkovém traumatu (komoci); viz obrázek 2, upravený podle (20). **Stadium I** představuje mechanickým inzultem vyvolanou zvýšenou permeabilitu axolemmy hlavně v místech Ranvierových zářezů s neselektivním vstupem Na^+ , H_2O , Ca^{2+} a výstupem K^+ . **Stadium II** vykazuje ložiskové zduření axonu z poruchy axonálního transportu a reverzibilní poruchu jeho cytoskeletu. **Stadium III** znamená prohloubení aktivace molekulární autodestrukční kaskády s lipolýzou axolemmy a následnou proteolýzou cytoskeletu za známek stagnace axoplazmatického

Obrázek 2.



proudění a hromadění organel; během 1–3 dnů proces vede k sekundární axotomii (**Stadium IV**) právě v prostoru varikózního zduření. V místě přerušení se axolemma zacelí za vzniku retrakčních kuželů jak na proximálním, tak i distálním pahýlu. Zatímco z proximálního pahýlu později začnou vyrůstat abortivní regeneráty, celý distální úsek nervového vlákna, který je zbaven trofického vlivu somatu neuronu, propadá rozpadu (Wallerova degenerace) včetně terminálního synaptického úseku. Dochází tak k deaferentaci postsynaptických neuronů. Retrakční kužele lze v tkáni zaznamenat ještě i za několik let, a to dokud ještě nejsou degradovány mikrogliovými uzly, které se vytváří za několik týdnů po úrazu. I po letech v těchto místech zůstává astrogliová jizva. Takto tedy Strichová, která pracovala jako patolog v psychiatrickém ústavu v Londýně, objevila fenomén DAP, jak vyplývá i z názvu její publikace (22). DAP různé intenzity sice zřejmě provází každé mozkové trauma, ale může se asi vyskytovat v téměř čisté formě, jejímž extrémním klinickým obrazem je prolongované kóma bez zjevných známek fokální léze či ischemie.

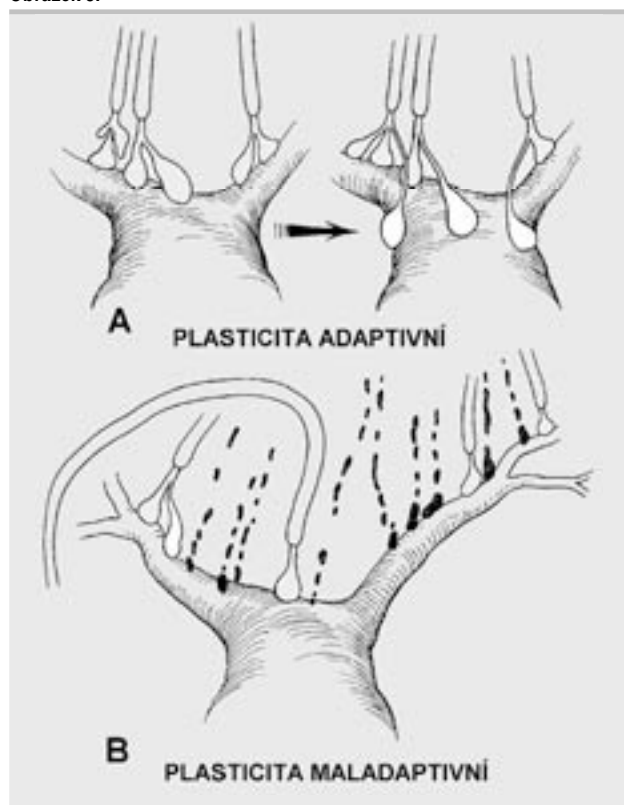
Axonální patologie nepochybně determinuje konečný klinický výsledek, jak ukazuje sekční analýza mozku lidí, jejichž výsledný stav po zranění mozku, které utrpěli před mnoha léty, byl podle „Glasgow outcome scale“ hodnocen jako „střední postižení“ (1). Ukázalo se, že reaktivní změny, svědčící pro původní DAP, u nich byly minimální a převládaly důsledky fokálních lézí, najmě evakuovaných nitrolebečních hematomů.

Je nutno si uvědomit, že poškozená nervová vlákna nejsou jen atributem DAP, ale že i ostatní narůstající patologie vede k dalším druhotným axotomiím a tím k deaferentaci.

U slabších zranění se uplatňuje **plasticita adaptivní**, kdy kolaterální výhonky odstupující z okolních zachovaných nervových vláken, vytvářejí nové synaptické kontakty (na obrázku 3 upraveném podle (20), vybarvené šedě) na uprázdněném povrchu postsynaptického neuronu (reaktivní synaptogeneze). Během 3–6 měsíců se tak může rekapitulovat původní stav, takže zranění zanechá následky jen malé, anebo žádné. U těžkých zranění k tvorbě užitečných synaptických kontaktů nedojde (**plasticita maladaptivní**), což podmiňuje trvalé následky fyzické (zvláště hemiparézu a poúrazovou epilepsii) a psychické (poruchy paměti, pozornosti, intelektu, řeči a chování (1, 19, 20)).

Poúrazová epilepsie: záchvaty, které se vyskytují během prvního týdne po zranění, se označují jako časné epileptické křeče. Jsou často fokální a většinou se neopakuji. Pozdní epileptické křeče vznikající v dalších týdnech po traumatu, bývají generalizované s tendencí k opakování, tj. ke vzniku posttraumatické epilepsie (10, 17). Většina pozdních křečí se objeví do dvou let, později riziko již klesá, i když se vzácně mohou dostavit i za 10–15 let. Mezi **rizikové faktory** patří: penetrující rány s kontuzí či lacerací mozku, hematomy především intracerebrální, impresivní fraktury kostí s durální lacerací, bezvědo-

Obrázek 3.



mí delší než 24 hodin, spojené často s fokální lézí a neurologickým deficitem; izolované pozdní, ale i časné epileptické křeče. Na vzniku časných epileptických křečí se zřejmě uplatňují fenomény indukované autodestrukčním procesem. Morfologickým substrátem pozdní poúrazové epilepsie by mohla být zóna parciální nekrózy, tvořící u fokálních nekrotických lézí přechodnou oblast mezi totální nekrózou a nepostiženým okolním parenchymem. Chybění vulnerabilních gabaergních interneuronů v této zóně by mohlo přispět k vytvoření epileptogenních fokusů (17).

Korelace patomorfologického substrátu s radiografií

Magnetická rezonance (MR) se většinou neprovádí – hlavně z technických důvodů – v akutní fázi kranioencefalních poranění. Poněvadž CT vyšetření je rychlejší, levnější a poskytuje celkem dobrou základní informaci pro terapeutické rozvažování, pokládá se za metodu volby. Jones a spol. (11) upřesnili diagnostické možnosti obou zobrazovacích metod. U osob s těžkým poraněním mozku, které zemřely v několika dnech po traumatu, konfrontovali CT obraz pořízený zaživa s bezprostředním postmortálním MR nálezem, jakož i s podrobnou histopatologickou analýzou příslušných mozků. V akutní fázi obě metody znázorní klinicky relevantní hemoragické léze, MR navíc prokáže většinu hemoragických ložisek větších než průměr 5 mm, menší nezachytí. CT má tendenci podceňovat velikost hemoragických ložisek, MR též postihne úsek ischemie či edému kolem hemoragie. Při DAP neidentifikuje MR čisté axonální postižení (obrázek 1, č. 8), ale jen takové léze, které jsou spojeny s hemoragií nebo fokálním va-

zogenním edémem (obrázek 1, č. 10). Vedle DAP existuje ještě celá řada dalších drobných hemoragických lézí, které nejsou zachyceny ani v obraze MR.

DAP lze bezpečně zaregistrovat až při pitvě. Z toho vyplývá, že patomorfologický substrát nemůžeme (zatím) nahradit obrazem MR, tj. brát jej jako „zlatý standard“ blízký se 100 % (11); opačný názor v současnosti též existuje, ale je zavádějící (11) a rekrutuje se z absence mikrostrukturálního rozměru medicínského myšlení. Další podrobný rozbor za použití MR v akutním stadiu u velkého počtu případů ukázal, že hlavní predikční význam mají hojně, různě uložené kmenové léze, které CT vesměs nezachycuje (6).

Molekulárně biologické aspekty neurotraumatologie

Tato problematika (4, 8, 9, 13, 14) představuje jeden z nejslibnějších neurovědních programů v neurochirurgii (2). Patofyziologické procesy rozvíjející se následkem poškození orgánů a tkání jsou fylogeneticky zafixované a poměrně stereotypní; v celostním pohledu představují jakousi základní (a početně omezenou) výbavu komplexních reakcí organismu na určitý typ noxy. Totéž platí i pro nervový systém, samozřejmě s respektováním jeho specifických vlastností. Dnešní rychle narůstající poznatky na buněčné a molekulární úrovni nejen upřesňují a zkvalitňují stávající interpretace, ale podněcují k novým a racionálním léčebným přístupům (jako je např. buněčná a genová terapie). Imunocytochemické a biochemické techniky tak významně přispívají svou specifičností a citlivostí jak do diagnostiky, tak do experimentálních poznatků na molekulární úrovni v oblasti traumatického poškození mozku.

Genetická podmíněnost určitých následků po mozkovém úrazu. Jeden z genetických faktorů se projevuje koincidencí dříve prodělaného traumatu s neurodegenerativními procesy, které jsou spojeny s horšími výsledky v přežití (8). Výskyt určité alely genu pro apolipoprotein E (APOE) u nemocných s fatálním koncem byl shledán jako signifikantní v koincidenci s uloženinami beta-amyloidového proteinu, který je přítomen u Alzheimerovy choroby. Z toho vyplývá, že alela „APOE-epsilon-4“ v genotypu může predikovat nedobrou výsledek u nemocných po traumatu.

Programovaná buněčná smrt – apoptóza (4). Mezi tradičně prozkoumanou nekrózou a apoptózou je možno vést dělitko, teoreticky definované. Na víceméně fyziologický proces apoptózy v kombinaci s nekrózou lze také nahlížet jako na „dvě tváře“ kontinuálního procesu buněčné smrti obecně. Zde zmíníme jen některé molekulární pochody a markery apoptózy: Rodina Bcl-2 genů byla původně považována jen za prostředníky regulace buněčné smrti. Přibývají však doklady opačné, že totiž zvýšená exprese určitých Bcl-2 proteinů je naopak sdružena (v experimentu i klinice) s přežíváním neuronů a že tedy působí antiapoptoticky. Zřetelná je úloha cytochromu-c, uvolnivšího se pod vlivem noxy z vnitřní membrány mitochondrií a aktivujícího v cytoplasmě určitý segment apoptotické kaspasové kaskády („cystein-asparátových“ enzymů), z nichž dominantní je aktivovaná („exekutivní“) forma kaspasy-3. Ta kromě proteolytické destrukce cytoskeletu štěpí i bílkovinné substráty sdružené s DNA,

jako je enzym poly-(ADP-ribóza)-polymeráza (PARP). Aktivace zmíněných procesů byla prokázána v akutní fázi mozkového traumatu experimentálně i klinicky.

Poškození DNA provádějící mozkové trauma. Kromě přímého poškození dvoušroubovicové DNA v buňkách CNS mechanismem apoptózy se zde uplatňuje i řada jiných mechanismů, jako je oxidační poškození reaktivními formami kyslíku (např. superoxidový radikál či singletový kyslík), blokáda buněčného cyklu, nebo i mechanismy připomínající onkogenezi. Nelze opomenout úlohu tumor-supresorového genu p53, indukovatelného v odpovědi na poškození DNA, jehož exprese koreluje s proapoptotickou aktivitou jak v buňkách obecně, tak při experimentálním mozkovém traumatu, a je sdružená s blokem buněčného cyklu.

Porucha homeostázy mozkového kalcia a aminokyselinových neuromediátorů (8). V souvislosti s mozkovým edémem, vazospazmem či DAP dochází též k dysfunkci receptorů – kalcie ovládaných iontových kanálů. Šířící se neuronální depolarizace vede dále k uvolnění excitačních aminokyselinových neurotransmiterů, glutamátu, a dále aspartátu, resp. s ním sdruženého iontového kanálu, což rovněž prohlubuje průnik kalcia do buněk s následky pro ATPasovou pumpu závislou na kalcium. Antagonisté zmíněných receptorů (pro kalcium či deriváty aspartátu) potvrzují – zatím experimentálně – účinnost takto orientované terapie. Kalcium také aktivuje některé cysteinové proteasy (kalpain), které degradují, jak výše zmíněno, cytoskeletální proteiny, včetně tubulinu a dalších bílkovin (MAP-1B, MAP2).

Molekulární rysy aseptického (reparačního) zánětu v odpovědi na mozkové trauma (15). Vedle základních buněčných reakcí polymorfonukleárních leukocytů, makrofágů a mikroglie, hraje zde nepochybnou roli celá rodina cy-

tokinů, uvolňovaných hlavně z aktivované mikroglie, jejichž regionální koncentrace se v postiženém místě markantně zvyšuje. Z nich lze jmenovat interleukiny (IL-1B, IL-6) a „tumor necrosis factor“ (TNF). Objevují se studie, ukazující příznivý léčebný efekt farmakologických blokátorů těchto cytokinů, což svědčí o jejich patogenním vlivu, i když existují, jak výše poukázáno, i opačné doklady o určitém neuroprotektivním vlivu cytokinových molekul (15).

Zdá se, že hlubší pochopení patobiologických mechanismů při traumatu mozku by mohlo v budoucnu vést k zavedení racionální terapie, která by ještě dále zlepšila výsledný funkční stav. Zvláště pak, když se ukazuje, že základní typy lézí (difúzní axonální poranění a korová kontuze) označené jako léze primární, v sobě skrývají časový interval, kdy je teoreticky možno zasáhnout do autodestrukčních procesů, které se rozvíjejí relativně pomalu.

Předložený referát svým způsobem doplňuje nedávno vydanou kolektivní monografii (21) koncipovanou z klinického hlediska. Chce připomenout, že v dnešní době, kdy na jedné straně se grandiózně rozvíjí grafická diagnostika a na druhé straně molekulárně – biologické chápání dějů, představuje neuropatologická disciplína základní obraz příslušných entit, do něhož se všechny ostatní nálezy komplexně vtiskují a tak jej zhodnocují (7, 8). Histopatologická terminologie, i když pro klinického pracovníka méně běžná, dovede vyjádřit všechny zúčastněné nosologické fenomény a implikuje, které z nich jsou klinicky významné (18). Patomorfologický substrát tedy umožňuje nalézt žádoucí společnou řeč mezi kliniky a teoretiky.

Ocenění: Za skvělou technickou pomoc patří dík dr. P. Šubovi, S. Kopecké a H. Šimkové. Vynaložené prostředky byly kryty z projektu MSM 111500001.

Literatura

- Adams JH, Graham DI, Jennet B. The structural basis of moderate disability after traumatic brain damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 521–524.
- Atkinson JLD. What's new in neurological surgery. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 782–790.
- Blumbergs PC. Changing concepts of diffuse axonal injury. *J Clin Neurosci* 1998; 5: 123–124.
- Eldadah BA, Faden AJ. Caspase pathways, neuronal apoptosis, and CNS injury. *J Neurotrauma* 2000; 17: 811–829.
- Finnie JW, Blumbergs PC. Animal models. Traumatic brain injury. *Vet Pathol* 2002; 39: 679–689.
- Firsching R, Woischneck D, Klein S, et al. Classification of severe head injury based on magnetic resonance imaging. *Acta Neurochir* 2001; 143: 263–271.
- Graham DI, Adams JH, Nicoll JAR, et al. The nature, distribution and causes of traumatic brain injury. *Brain Pathol* 1995; 5: 397–406.
- Graham DI, McIntosh TK, Maxwell WL, et al. Recent advances in neurotrauma. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59: 641–651.
- Graham SH, Chen J, Clark RSB. Bcl-2 family gene products in cerebral ischemia and traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2000; 17: 831–841.
- Hernandez TD, Naritoku DK. Seizures, epilepsy, and functional recovery after traumatic brain injury. *Neurology* 1997; 48: 803–806.
- Jones NR, Blumbergs PC, Brown CH J, et al. Correlation of postmortem MRI and CT appearances with neuropathology in brain trauma: a comparison of two methods. *J Clin Neurosci* 1998; 5: 73–79.
- Kunc Z. *Neurochirurgie*. Praha, Avicenum 1968. 322s.
- Marion DW, et al. Traumatic brain injury. New York, Thieme 1999. 302 s.
- McIntosh TK, Smith DH, Meaney DF, et al. Neuropathological sequelae of traumatic brain injury: relationship to neurochemical and biochemical mechanisms. *Lab Invest* 1996; 74: 315–342.
- Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Otto VI, et al. Role of cerebral inflammation after traumatic brain injury: a revisited concept. *Shock* 2001; 16: 165–177.
- Němeček S. Pokusné trauma míchy. Rozsah míšni léze ve vztahu k poruše motorické funkce. Sborník věd prací Lék fak (Hradec Králové) 1984; Suppl. 27 (5): 443–594.
- Němečková J, Němeček S, Náhlovský J, et al. Epilepsy associated with low grade brain glial neoplasms. Sbor věd prací Lék fak (Hradec Králové) 1995; 38: 175–183.
- Patt S, Brodhun M. Neuropathological sequelae of traumatic injury in the brain. An overview. *Exp Toxic Pathol* 1999; 51: 119–123.
- Pearl GS. Traumatic neuropathology. *Clin Lab Med* 1998; 18: 39–64.
- Povlishock JT, Christman CW. Diffuse axonal injury. In: Waxman SG, Kocsis JD, Stys PK. The axon. Structure, function and pathophysiology. Oxford University Press, New York 1995: 504–529.
- Smrčka M. a kol. Poranění mozku. Grada Publishing, Praha 2001; 272 s.
- Strich SJ. Diffuse degeneration of the cerebral white matter in severe dementia following head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1956; 19: 163–185.
- Von Oettingen G, Bergholt B, Gyldensted C, et al. Blood flow and ischemia within traumatic cerebral contusions. *Neurosurgery* 2002; 50: 781–790.
- Weller RO, Swash M, McLellan DL, et al. Clinical neuropathology. Berlin, Springer 1983. 329s.