

CÉVNÍ MOZKOVÉ PŘÍHODY - NEUROPROTEKTIVNÍ LÉČBA

MUDr. Edvard Ehler, CSc.

Neurologické oddělení Nemocnice Pardubice

Zajištění dostatečné perfuze ischemické mozkové tkáně je jistě primárním cílem léčby akutních ischemických cévních mozkových příhod (CMP). Avšak ochrana neuronů (i glie) v ischemické mozkové tkáni bezprostředně v okamžiku vzniku ischemie, před i po reperfuzi ložiska, ochrana tkáně polostínu i zóny oligémie a konečně zábrana vzniku pozdních změn (např. apoptózy) po ischemii mozku, to je úkol neuroprotektce. Ideální neuroprotektivní lék zatím nemáme, i když požadavky na takový medikament jsou zřetelně definovány. I v současnosti jsou léky a postupy, které mají prokázaný neuroprotektivní efekt na vybrané skupiny nemocných a v různých terapeutických oknech. Podle místa účinku v celém řetězci změn od vzniku ischemie až k přechodu do ireverzibilních změn nekrózy buněk můžeme neuroprotektiva dělit do skupin (např. antagonisté pomalých kalciových kanálů, antagonisté volných radikálů, antagonisté excitačních aminokyselin). Neuroprotektiva je možno podávat samostatně, dále v rámci kombinované terapie (např. spolu s fibrinolytiky) a jako prevence (např. před plánovanou operací karotidy).

Klíčová slova: ischemický polostín, reperfuze, terapeutické okno, kaskáda ischemie, neuroprotektiva.

V patofyziologii ischemických CMP se uplatňují 4 **základní faktory**: porucha fokální perfuze mozkové tkáně, poškození neuronů (ale i glie) ischemií vedoucí až k ischemické nekróze buněk, v menší míře i rozvoj zánětlivých změn v oblasti ischemického ložiska a – s určitou latencí – indukce apoptózy buněk. V léčbě akutních ischemických CMP se používají terapeutické postupy zaměřené na všechny tyto patofyziologické momenty (6).

Výsledný rozsah ischemické nekrózy mozkové tkáně je závislý na stupni a trvání ischemie. Časovou reperfuzí je možno ohraničit rozsah ložiska ischemie (vaskulární přístup). Při celkové ischemii mozku (či jedné hemisféry) jsou postiženy „**selektivně vulnerabilní oblasti mozku**“ (Hippocampus, precentrální arey). Morfologické změny se v těchto tkáních objevují až po 2–3 dnech, a to snad jako následek reperfuzního poškození. U fokální ischemie je infarkt morfologicky jasný již po 4–6 hodinách po vzniku uzávěru tepny a bývá stabilizován již po 24 hodinách (1, 12).

Po vzniku ischemie existuje určité časové rozpětí, kdy může dojít k plnému obnovení cirkulace v postižené oblasti mozku. Jedná se o „**reperfuzní okno**“. Avšak na podkladě patofyziologických změn v mozkové tkáni indukovaných ischemií – a to i přes dokonalou reperfuzi – vznikají „**pozdní změny**“. A těmto pozdním změnám neuronů lze zabránit neuroprotektivní léčbou. Časový posun mezi vznikem ischemie tkáně a rozvojem pozdních změn neuronů je podstatně delší. Neuroprotektiva podaná v tomto období mohou zabránit vzniku následného poškození mozku. Užívá se termín „**neuroprotektivní okno**“. Celkově pak je možno hovořit o „**terapeutickém oknu**“, které zahrnuje jak fázi s efektem reperfuzní, tak i fázi s účinností neuroprotektivní léčby.

Pokles regionální perfuze mozkové tkáně pod 50 ml/100 g tkáně /1 minutu charakterizuje oligémii, ve které dochází ke změnám metabolismu – např. k zástavě syntézy strukturálních proteinů. Při poklesu perfuze pod 20 ml dochází k „**elektrickému selhání**“ a pod 10–12 ml k „**energetickému selhání**“ s indukcí biochemických a metabolických změn ve tkáni, které nakonec vedou až k nekróze tkáně (ischemická kaskáda). Oblast tkáně mozku strukturálně zachované ale s poruchou funkce se nazývá „**ischemický polostín**“. Jedná se o nestabilní oblast mozkové tkáně, která

má tendenci již v průběhu několika hodin progredovat do nekrózy, a to i když nedojde k dalšímu prohloubení ischemie. Pomocí funkčních a zobrazovacích metod (pozitronové emisní tomografie – PET, difúzně vážená MRI – DW-MRI) lze tkáň ischemického polostínu zobrazit i za 12 i 48 hodin po vzniku ischemické CMP (4, 12) (obrázek 1).

Ideální terapeutický postup u CMP tedy vyžaduje co nejčasnější zahájení léčby, zvýšení regionálního průtoku (časná reperfuze) a zábranu rozvoje ischemické kaskády (neuroprotektce) se zábranou rozvoje jak nekrózy mozkové tkáně, tak i pozdního poškození neuronů.

V rozvoji ischemického poškození neuronů je možno diferencovat jednotlivé děje odehrávající se na subcelulární úrovni, které vedou k poškození i přímo k nekróze buněk (5) (obrázek 2). Neuroprotektivní léčbou je možno ovlivnit rozvoj ischemického poškození neuronů. Tato léčba je cílena na jeden či více jednotlivých kroků v kaskádě vedoucí k ischemické nekróze buněk (tabulka 1).

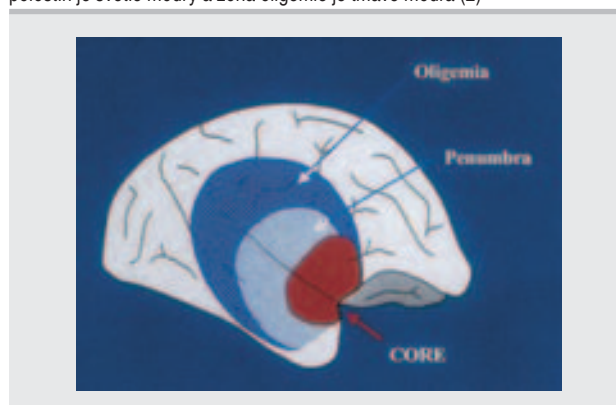
Přehled neuroprotektivních léků a postupů

(2, 3, 5, 7, 12, 15)

a) Antagonisté kalciových kanálů (závislých na napětí)

Nimodipin jako zástupce dihydropyridinové skupiny byl prvním a nejrozšířenějším testovaným lékem, do kterého se

Obrázek 1. Idealizovaný diagram ischemické CMP při uzávěru kmene střední mozkové artérie. Ischemická nekróza – jádro (core) – je červená, ischemický polostín je světle modrý a zóna oligémie je tmavě modrá (2)

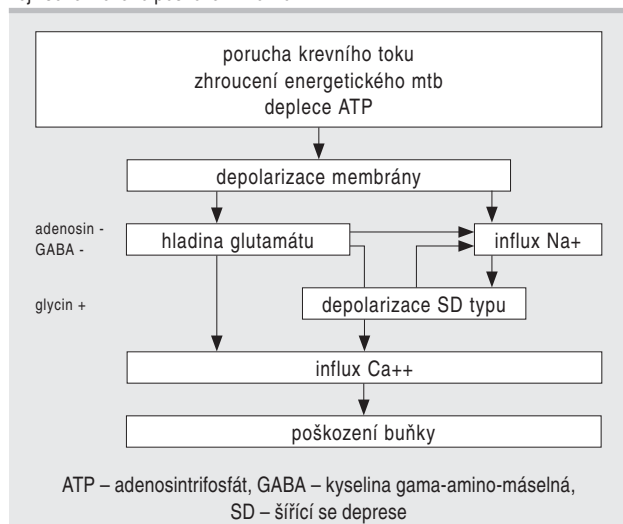


Tabulka 1. Strategie neuroprotektce u cerebrální ischemie

1. Antagonisté pomalých kalciových kanálů
2. Antagonisté volných radikálů
3. Antagonisté excitačních aminokyselin
a) Antagonisté NMDA receptorů
Non-kompetitivní
Kompetitivní
b) Antagonisté non-NMDA receptorů
c) Inhibitory uvolňování glutámatu
4. Antagonisté či agonisté jiných neurotransmiterů
a) GABA
b) Serotonin
5. Terapeutická hypotermie mozku
6. Růstové faktory
7. Ovlivnění NO systému (nitrogen oxid)
8. Neuroprotektiva s neobjasněným či kombinovaným typem působení
9. Kombinovaná terapie (např. neuroprotektiva + fibrinolyza)
10. Preventivní terapie neuroprotektivy

vkládaly naděje na klinický efekt v neuroprotektce. Na podkladě kaskády dějů v rozvoji ischemického poškození neuro- nu měl nimodipin uzavřít ty „pootevřené napěťové řízené kalciové kanály“ v časných stádiích fokální ischemie mozku. V 15 velkých klinických studiích s 5 320 nemocnými se neprokázal příznivý efekt nimodipinu u akutní ischemické CMP. Avšak v meta-analýze 9 studií (3 719 nemocných) se prokázalo signifikantní zlepšení výsledného stavu při zahájení neuroprotektivní léčby do 12 hodin od vzniku iktu.

Klinická studie VENUS (very early nimodipine use in stroke) byla předčasně ukončena (po interim analýze) poté, co nebyl prokázán efekt perorálně podaného nimodipinu do 6 hodin od vzniku příhody (445 nemocných). Rovněž další dvě studie s intravenózním podáním nimodipinu (2 mg/hod) byly předčasně ukončeny, a to pro signifikantně horší výsledky než kontrolní skupina po podání placeba. Špatné výsledky těchto studií jsou přičítány poklesu diastolického i středního arteriálního tlaku. Také použití dalších inhibitorů kalciových kanálů (*israpidin*, *daropidin*, *flunarizin*) v akutním stádiu ischemických iktů bylo neúspěšné.

Obrázek 2. Zjednodušený diagram základních faktorů, které se podílejí na rozvoji ischemického poškození mozku

b) Antioxidanty – antagonisté volných radikálů

Přítomnost volných radikálů v ložisku ischemie mozku se zvyšuje v průběhu reperfuze ischemické tkáně. Dochází k tvorbě volných radikálů jako hydroxylu, peroxidů a superoxidů, které pak jsou příčinou oxidace lipidů, proteinů i nukleových kyselin. Zejména peroxidace lipidových membrán je primárním mechanismem, kterým volné radikály poškozuji mozek.

Léky odvozené od metylprednisonu 21-amino steroidy (lazaroidy) inhibují peroxidaci lipidů závislou na přítomnosti železa a redukuje produkci toxických kyslíkových molekul.

Tirilazad byl v indikaci akutní ischemické CMP použit u 1757 nemocných v 6 klinických studiích. Avšak výsledky nebyly přesvědčivé. Naopak v evropsko-australské studii byla 3-měsíční mortalita v tirilazadové větvi vyšší (18 %) než v placebové větvi (14 %).

Nové neuroprotektivum na bázi organického selenu – **ebsele**n – inhibuje peroxidaci lipidových membrán, a to jak blokadou tvorby superoxidových radikálů, tak také inhibicí NO-syntetázy. V klinické studii s perorálním podáním ebselenu (300mg/den) do 24 hodin od vzniku příhody došlo k signifikantnímu zlepšení výsledného stavu po 1 měsíci proti nemocným placebové větve studie.

Z dalších antioxidantů se pro klinické použití vyvíjí **polynitroxylovaný albumin** a **edaravone**.

c) Antagonisté N-Methyl-D-Asparatu (NMDA)

Kalciové kanály, které jsou řízeny receptory, jsou kanály rychlého typu a jsou ovlivňovány excitační aminokyselinou glutamátem. Postsynaptické glutamátové receptory je možné rozdělit na metabotropní a ionotropní skupiny. Specifickými ligandy ionotropních receptorů jsou NMDA a AMPA (alfa-amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazol propionová kyselina). Přitom AMPA receptor reguluje účinek kainové kyseliny. V současnosti je tato „neuroprotektce proti excitotoxicitě“ zaměřena jak na NMDA komplex, tak na receptory řízený kalciový kanál se svými vazebnými místy pro glycín a polyaminy (obrázek 3).

Non-kompetitivní antagonisté NMDA

Dextrometorfan a **dextrofan** jsou deriváty antitusik a mají prokázaný neuroprotektivní efekt u zvířat. Působí jak na vazebné místo phencyclidinu, tak i na pomalé kalciové kanály. Avšak v klinické studii (intravenózní podání u 29 nemocných s akutní ischemickou CMP) se objevily výrazné nežádoucí účinky (halucinace, hypotenze, gastrointestinální příznaky). Tyto nežádoucí příznaky vedly k ukončení klinických zkoušek.

Vyšší dávky intravenózně podaného **magnézia** vedou k dilataci mozkových cév a farmakologicky působí jednak jako non-kompetitivní antagonisté NMDA receptorů, a jednak i na napěťově řízené kalciové kanály. Muir a Lees v klinické studii vyhodnotili 60 nemocných s akutní ischemií v povodí MCA (střední mozková artérie), kterým intravenózně podali magnézium sulfát (8 mml jako bolus v průběhu 15 minut a následně 65 mml za 24 hodin). Nejistili

žádné nežádoucí vedlejší účinky této léčby. Proti skupině léčené placebem se snížila mortalita a zlepšil se výsledný stav. V současnosti probíhá klinická studie IMAGES s intravenózním podáním magnézia (16 ml jako bolus a dalších 65 ml za 24 hodin) se zahájením léčby do 12 hodin po vzniku ischemické CMP.

Klinické užití dalších non-kompetitivní antagonistů NMDA – *dizolcipine* a *aptiganel* – bylo pro nežádoucí vedlejší účinky zastaveno (poruchy chování, elektroencefalografické (EEG) změny)

Kompetitivní antagonisté NMDA

Selfotel (jednorázové intravenózní podání v dávce 1,5 mg/kg jako bolus) byl srovnáván s placebem v prospektivní studii u 109 nemocných s akutní ischemickou příhodou se zahájením léčby do 6 hodin vzniku. Vzhledem k výrazným vedlejším účinkům (neklid, zmatenost, halucinace) a nesignifikantnímu terapeutickému efektu byl další vývoj léku zastaven.

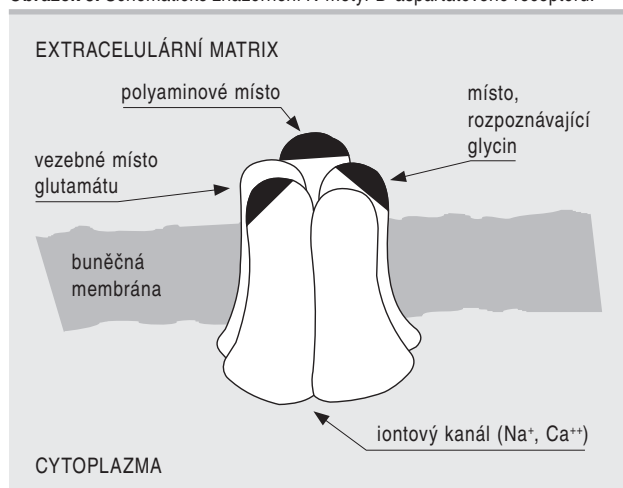
Antagonisté polyaminového vazebného místa iontového kanálu (Ca)

Eliprodil jako „atypický“ antagonist NMDA receptoru selektivně blokuje polyaminový lokus, ale působí i na pomalé kalciové kanály. Vzhledem k tomuto působení na dvě místa patogenetického řetězce ischemického poškození neuronu má v experimentálním modelu ložiskové poškození mozku u zvířat výrazný neuroprotektivní efekt. Avšak po intravenózním podání u nemocných nebyl prokázán významnější léčebný efekt a kromě toho se při elektrokardiografickém monitorování vyskytoval prodloužený QT interval. Další klinické použití bylo proto zastaveno.

Antagonisté glycinového vazebného místa

Gavestinel při použití ve studii fáze III u nemocných s ischemickým iktem vykazoval dobrou snášenlivost léku s malým počtem nežádoucích vedlejších účinků. Avšak v následující studii s intravenózním podáním léku do 6 hodin od vzniku příhody s pokračováním (bolus) po další 3 dny nebyl prokázán efekt na redukcí výsledného klinického

Obrázek 3. Schématické znázornění N-metyl-D-aspartátového receptoru.



ho postižení ani na redukcí rozsahu infarktu na MRI proti kontrolní skupině s podáním placeba.

Antagonisté AMPA receptoru

Tyto AMPA receptory jsou aktivovány glutamátem a primárně indukují vstup natria do buněk. Za podmínek ischemie však usnadňují vstup kalcia do buněk, což vede k jejich toxickému poškození. Klinické použití a další farmakologický vývoj preparátu **NBQX** byl již zastaven pro výraznou renální toxicitu.

d) Inhibitory uvolňování glutamátu (obrázek 4)

Škodlivý účinek glutamátu se může omezit jak snížením syntézy, tak i zabráněním uvolnění glutamátu do synaptické šterbiny.

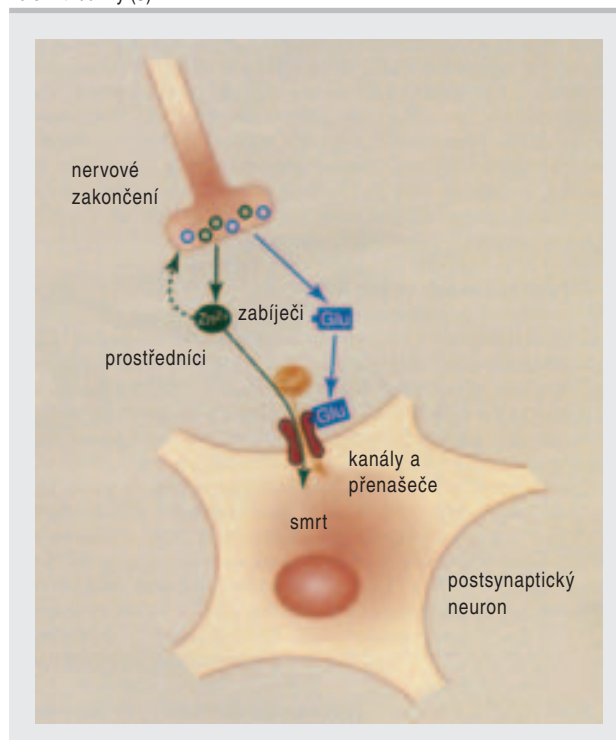
Riluzole snižuje syntézu glutamátu v presynaptické oblasti neuronu, ale v léčbě iktů ještě nebyl použit.

Fosphenytoin je blokátor nátriových kanálů, ale při klinickém použití se u nemocných s ischemickou CMP neprokázal terapeutický efekt.

Propentophyllin je inhibitor transportu adenosinu s efektem na uvolňování glutamátu. V klinické dvojité slepé studii vedl však jen k nesignifikantnímu funkčnímu zlepšení. Pro výrazné toxické projevy se upustilo od klinického použití.

Lubeluzol je blokátor sodíkových kanálů, a to na podkladě inhibice uvolnění glutamátu v oblasti ischemického poloostrovu. Snižuje postsynaptickou excitotoxicitu. Současně působí

Obrázek 4. Schématické znázornění excitotoxicity v rámci ischemického poškození mozku. Existují paralely mezi glutamátem a ionty Zn a Ca. Za podmínek ischemie se glutamát i Zn změní z transmitterů na zabijáky (killers), pokud se uvolní z excitačních nervových zakončení v dostatečném množství. Vstup iontů Ca a Zn do buňky je nejspíše přes napětím řízené kalciové kanály a vede ke smrti buňky (5)



sobí také snížení NO-neurotoxicity. V několika dvojité slepých placebem kontrolovaných studiích byla prokázána jen malá či žádná účinnost na výsledný stav a mortalitu ve srovnání s placebem. Přes počáteční optimismus se nakonec odstoupilo od dalších klinických studií s tímto lékem.

e) Agonisté GABA (kyselina gama-amino-máselná)

GABA receptor je důležitým inhibičním neurotransmiterovým receptorem v mozku a může vést k dosažení rovnováhy po excitačním působení glutamátu. U mozkové ischemie může terapeutické podání GABA agonistů vést k supresi depolarizačních vln, které byly navozeny ischemií. Právě tyto „vlny depolarizace kortikálních neuronů“ jsou projevem excitotoxického působení uvolněných mediátorů a vedou k rychlému přechodu tkáně ischemického polostínu do ischemické nekrózy.

Clomethiazol působí na GABA-A receptor a chloridový kanál a v experimentu prokázal výrazný neuroprotektivní efekt. V klinické studii byl prokázán signifikantní efekt na zlepšený výsledný stav po 3 měsících u ischemických iktů v přední mozkové cirkulaci (zlepšení o 37 % proti placebové skupině). V současnosti probíhající studie CLASS-IHT sleduje neuroprotektivní efekt i bezpečnost clomethiazolu podaného současně s intravenózními fibrinolytiky (rekombinantní tkáňový aktivátor plazminogenu – rt-PA).

Diazepam, především svým GABA-ergním působením, má neuroprotektivní efekt v dávce 2× denně 5 mg (prvá dávka rektálně a pak perorálně) po dobu 5 dnů (11).

f) Agonisté serotoninu

Bay x 3702 je agonista serotoninového receptoru 1A a v současnosti probíhá klinická studie fáze III s užitím tohoto preparátu u ischemického iktu.

g) Růstové faktory

Basic fibroblast growth factor (bFGF), insulin-like growth factor, brain-derived neurotrophic factor a osteogenic protein-1 jsou působky ze skupiny růstových faktorů, u nichž byla prokázána redukce rozsahu cerebrálního infarktu a zlepšení výsledného stavu (u experimentálních zvířat). Růstové faktory mají přímý neuroprotektivní efekt na ischemický polostín, ale podporují tak tvorbu nových větvení, růst axonů i tvorbu nových synapsí. Podporují tím funkční plasticitu mozku, což je významné zejména s hlediska funkční úpravy. V současnosti probíhají 2 studie s bFGF (americká a evropská), fáze II/III, které již mají pozitivní výsledky (na podkladě interim analýzy).

h) Ovlivnění NO systému

NO (oxid dusíku) indukuje nekrózu buněk, a to jak produkcí volných radikálů (NO-radikály i kyslíkové radikály), tak i přímou inhibicí buněčných dějů (inaktivace mitochondriálních enzymů, poškození deoxyribonukleové kyseliny – DNK). **Aminoguanidine** je selektivní inhibitor neuronální NO-syntetázy. Má neuroprotektivní efekt u experimentálních zvířat i při podání (per os či intravenózně) u nemocných s CMP. Jeho skutečná neuropro-

tektivní efektivita u lidí musí být ještě potvrzena v klinických studiích.

ch) Další neuroprotektiva

Piracetam je nootropní látka, která zvyšuje regionální průtok krve mozkem a má rovněž neuroprotektivní působení (zejména na úrovni buněčných membrán). V klinické studii PASS (Piracetam Acute Stroke Study) byl nemocným s ischemickým iktem intravenózně podán piracetam v dávce 12 g do 12 hodin od vzniku. Po dobu 3 týdnů byl podáván piracetam v dávce 12 g intravenózně a pak perorálně v dávce 4,8 g/den po dalších 8 týdnů. K signifikantnímu zlepšení neurologického i klinického výsledného stavu došlo pouze u nemocných se zahájením léčby do 7 hodin od vzniku iktu. Probíhající studie PASS II hodnotí efekt piracetamu aplikovaného právě do 7 hodin od začátku příhody.

Monoklonální protilátky proti mezibuněčným adhezním molekulám (**anti-ICAM-1**) – např. **enlimomab** – byly testovány v experimentu s pozitivním efektem. Avšak v klinických studiích (u akutní ischemické CMP) efekt prokázán nebyl.

Vzhledem k představě zlepšené perfuze ischemické oblasti mozku a zlepšené oxygenace tkáně by snad i **hemodiluce** měla mít určitý neuroprotektivní efekt. Na podkladě pozitivních výsledků v experimentu na psech byl preparát **DCLHb** použit i v klinické studii (fáze II). Léčená skupina však měla a více nežádoucích účinků a větší mortalitu. Proto další klinický vývoj této skupiny léčiv pro hemodiluci byl ukončen.

Citicoline zvyšuje syntézu fosfatidylcholinu (základní komponenta buněčných membrán), stimuluje syntézu acetylcholinu, snižuje akumulaci volných mastných kyselin v ischemické tkáni mozku a má antioxidační efekt. Citicoline má prokázaný neuroprotektivní účinek, a to rovněž ve smyslu reparace změn vzniklých při pozdním ischemickém poškození. Ve studii ECCO 2000 byl prokázán efekt citicolinu jak na snížení objemu tkáně ischemického infarktu mozku (měřeno v T2 vážených obrazech MRI), tak i klinického výsledného stavu (od 3. týdne).

AK275 a AK295 patří mezi inhibitory proteáz (zejména calpainu) a jeho neuroprotektivní efekt se odvozuje od snížení proteolýzy buněčných struktur (cystoskeletonu). V experimentálním modelu ischemie mozku tyto preparáty snižovaly objem mozkového infarktu a vedly k redukcí následné apoptózy. Jsou plánovány klinické studie s inhibitory calpainu.

Cerebrolysin je peptidy obsahující preparát, který se vyznačuje neuroprotektivní a neurotrofickou aktivitou. Jeho účinnost u akutních CMP – a to zejména na úpravu motorických funkcí – byla potvrzena klinickými studiemi (9).

Naloxon – selektivní antagonist opiatových receptorů – byl aplikován 368 nemocným do 6 hodin od začátku iktu v klinické studii (fáze III). Vzhledem k negativním výsledkům byla klinická studie s naloxonem ukončena.

BMS-204352 je agonista napěťově řízených káliových kanálů s prokázaným bezpečným použitím u nemocných s ischemickou CMP (v pilotní studii). V současnosti probíhá klinická studie (fáze III) hodnotící léčebný efekt.

i) Hypotermie

Hypotermie byla již dlouhou dobu používána jako protekce mozku u protražovaných kardiochirurgických a neurochirurgických operací. U krátkodobé lehčí až střední hypotermie, kdy se pomocí mimotělního oběhu podáváním chladných infuzních roztoků i zevním ochlazováním snižuje tělesná teplota na 33–34°C. V experimentálním modelu na primátech vede tento stupeň hypotermie k redukcí rozsahu infarktu mozku. V důsledku řízené hypotermie jsou nižší nároky mozku na dodávku kyslíku a glukózy, nastává redukce zvýšené excitotoxicity a protektivním vlivem na mozkové buňky dochází ke zpomalení sekundárních nepříznivých pochodů (např. edému mozku). Schwab a spol. používají k indukci systémové hypotermie chladné zábaly i omývání alkoholem ke snížení teploty mozku na 33–34°C. Hypotermie je účinná také u nemocných s progredujícím ischemickým iktem (8, 14).

j) Neuroprotektce jako profylaxe

U nemocných před plánovaným zákrokem se zátěží mozkové cirkulace je možno uvažovat o preventivním podání neuroprotektiv. Jedná se o krátkodobé zákroky (operace koronárních artérií, karotid, intravaskulární zákroky) či o dlouhodobé stavy s rizikem rozvoje mozkového infark-

tu (nemoci s několika rizikovými faktory, chronická fibrilace síní, nemocní čekající na karotickou endarterektomii).

V minulých letech bylo podrobeno klinickým studiím u nemocných s ischemickou CMP mnoho léků s prokázaným neuroprotektivním efektem u experimentálních zvířat. Avšak jen u několika z nich byla prokázána klinická účinnost, a to vždy na určité skupině nemocných a v rámci úzkého terapeutického okna. Ideální neuroprotektivní lék by měl mít účinnost u všech typů CMP. Intravenózní podání neuroprotektiva je nezbytností nejen u nemocných se sníženou úrovní vědomí a nemocných s dysfagií, ale vede k rychlému dosažení účinné hladiny léku v krvi. Toto neuroprotektivum budoucnosti musí být bezpečné i z hlediska podání u hemoragických CMP, a také při současné aplikaci s trombolitiky. Léčba by se měla zahájit již před zhotovením CT mozku a u nemocných s reperfuzí (tedy po trombolýze), pak neuroprotektivum rychle dosáhne cílové tkáně v ischemické oblasti, a to aniž by zvýšilo již přítomné „reperfuční poškození“ mozkové tkáně. A podání takového „ideálního neuroprotektiva“ by mělo současně prodloužit dobu trvání terapeutického (i reperfučního) okna (2, 10, 12, 13).

Literatura

- Baron, J.-C. (1999): Mapping the ischemic penumbra with PET: Implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis* 9: 193–201.
- Devuyst, G., Bogousslavsky, J. (1999): Clinical trial update: neuroprotection against acute ischemic stroke. *Current Opinion in Neurology* 12: 73–79.
- Ehler, E. (2000): Cévní mozkové příhody – současné tendence, problémy i pokroky. *Trendy v medicíně* 2: 6–11.
- Ehler E. (1999): Ischemický polostín. *Čes a Slov Neurol Neurochir* 62/95: 187–191.
- Grotta, J.C., Chiu, D. (1998): Pharmacologic modification of acute cerebral ischemia. In: Barnett, H.J.M., Mohr, J.P., Stein, B.M., Yatsu, F.M. (eds): *Stroke – pathophysiology, diagnosis, and management*. New York: Churchill Livingstone, 1079–1088.
- Heiss, W.-D., Thiel, A., Grond, M., Graf, R. (1999): Which targets are relevant for therapy of acute ischemic stroke? *Stroke* 30: 1486–1489.
- Kalita, Z. (1999): Léčba ischemických iktů. *Postgraduální medicína* 1: 81–83.
- Krieger, D.W., DeGeorgia, M.A., Abou-Chebl, A., Furlan, A.J. (2001): Cooling for acute ischemic brain damage (COOL AID). *Stroke* 32: 1847–1850.
- Ladurner, G., Gmeinbauer, R., Moessler, H. (2001): Cerebrolysin in acute ischemic stroke: a randomized placebo-controlled trial with a neuroprotective agent. *Cerebrovasc Dis* 11 (Suppl 4): 75.
- Lee, J.-M., Zipfel, G.J., Choi, D.W. (1999): The changing landscape of ischemic brain injury mechanisms. *Nature* 399: A7–A14.
- Lodder, J., Luijckx, G.J., Raak, L., Kessels, F. (2000): Diazepam treatment to increase the cerebral GABAergic activity in acute stroke: a feasibility study in 104 patients. *Cerebrovasc Dis* 10: 437–440.
- Martínez-Vila, E., Sieira, P.I. (2001) Current status and perspectives of neuroprotection in ischemic stroke treatment. *Cerebrovasc Dis* 11 (Suppl 1): 60–70.
- Morgenstern, L.B. (2001): What have we learned from clinical neuroprotective trials? *Neurology* 57 (Suppl 2): S45–S47.
- Schwab, B., Spranger, M., Aschoff, A., Steiner, T., Hacke, W. (1997): Brain temperature monitoring and modulation in patients with severe MCA infarction. *Neurology* 48: 762–767.
- Silver, B., Fisher, M. (1997): Trends in protecting ischemic brain. In: Bogousslavsky J (ed): *Acute stroke treatment*. London: Martin Dunitz, 149–162.