

Patofizjologia ostrego globalnego niedokrwienia mózgu

Pathophysiology of the complete global ischaemia of the brain

PRZEMYSŁAW JAŁOWIECKI, LECH SZCZECHOWSKI*,
ANNA DYACZYŃSKA-HERMAN

Z Katedry i Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

** Z I Katedry i Kliniki Neurologii Śląskiej AM w Katowicach*

STRESZCZENIE: *W pracy omówiono zaburzenia biochemiczne występujące w mózgu w przebiegu nagłego zatrzymania krążenia krwi. Zwrócono uwagę m. in. na znaczenie hydrolizy ATP, zaburzeń przepływu jonów sodu, potasu i wapnia oraz przemiany glutaminy w mózgu w przebiegu globalnego niedokrwienia. Scharakteryzowano również sekwencję zmian mózgowych w zespole poniedokrwinnym (red.).*

SUMMARY: *Biochemical disorders occurring in the brain in the course of a sudden arrest of cerebral circulation are discussed in the paper. The subject matter includes: the role of ATP hydrolysis; disorders in the translocation of sodium, potassium and calcium ions, as well as glutamine metabolism in the brain in the course of global ischaemia. Besides, the sequence of cerebral changes in the post-ischaemic syndrome was characterized. (Eds.)*

Słowa kluczowe: ostre globalne niedokrwienie mózgu/patofizjologia

Key words: acute global cerebral ischaemia/pathophysiology

Rozwój skutecznych metod postępowania terapeutycznego zmierzających do podtrzymania i przywrócenia prawidłowej czynności ośrodkowego układu nerwowego u chorych po nagłym zatrzymaniu krążenia zależy od poznania i zrozumienia procesów patofizjologicznych, występujących w sytuacjach niedokrwienia i/lub niedotlenienia mózgu. Mimo, iż wiedza dotycząca tych zagadnień poszerzyła się znacznie w ostatnich 20 latach, to złożone, wieloczynnikowe mechanizmy patogenetyczne pozostały nadal tylko w części zrozumiałe.

Niedokrwienie mózgu zdefiniować można jako ograniczenie przepływu krwi w tym narządzie do poziomów nie zapewniających prawidłowego metabolizmu, funkcji lub integralności strukturalnej. Innymi słowy oznacza to ograniczenie dostarczania do tkanek zarówno tlenu jak i egzogennych substratów. Zmniejszenie tkankowej dostępności tlenu (niedotlenienie komórkowe) występuje nie tylko przy redukcji przepływu krwi, ale również w przy-

padku spadku prężności tego gazu we krwi tętniczej lub włośniczkowej (niedokrwienie hipoksyczne), obniżenia się stężenia hemoglobiny (niedotlenienie anemiczne) oraz gdy dochodzi do zaburzenia pobierania O₂ na poziomie komórkowym. Wymienione rodzaje niedotlenienia nie są od siebie niezależne, ponieważ łączą je określone mechanizmy homeostatyczne [2].

Gdy dochodzi do nagłego zatrzymania krążenia, mamy do czynienia ze szczególnym rodzajem niedokrwienia, które scharakteryzować można jako całkowite i globalne [5]. Obserwowane wówczas w ośrodkowym układzie nerwowym zjawiska biochemiczne i elektryczne różnią się od zmian występujących w niedokrwieniu całkowitym ogniskowym (nieodróżność naczyń mózgowych), niecałkowitym ogniskowym (zwiększony opór naczyniowy - skurcz, zwężenie naczyń, ucisk; zespół podkradania; zwiększone mózgowo zużycie tlenu - drgawki; zwiększone ciśnienie śródczaszkowe

z obniżonym ciśnieniem perfuzyjnym), niecałkowitym globalnym (niewydolność sercowo-naczyniowa, zwiększone mózgowe zużycie tlenu - drgawki) oraz przy niedotlenieniu [5].

Niecałkowite niedokrwienie i/lub niedotlenienie globalne charakteryzuje się zmniejszoną podażą tlenu w mózgowiu z rozmieszczeniem zmian w brzeżnych strefach obszarów dopływu głównych naczyń mózgowych [3]. Biochemiczne następstwa będą wówczas podobne do występujących w niedokrwieniu ogniskowym. Zupełne zatrzymanie mózgowego przepływu krwi powoduje uszkodzenie o odmiennym przebiegu, z większym dotknięciem neuronów niż śródbłonna naczyń oraz mniejszym komórek glejowych. Najbardziej wrażliwe są neurony z takich części mózgowia jak: nowa kora, jądra podstawy, hipokamp i mózdzek [8]. Selektowna wrażliwość występuje nie tylko między różnymi częściami mózgu, ale także pomiędzy poszczególnymi neuronami [3, 4].

Jak już wspomniano, całkowite niedokrwienie globalne różni się od ogniskowego przebiegiem zjawisk biochemicznych i elektrycznych. W stanach tych inna jest przede wszystkim szybkość występowania zaburzeń mózgowego przepływu krwi (CBF). W przypadku niedokrwienia ogniskowego określone zostały w przybliżeniu wartości progowe przepływów mózgowych, przy których dochodzi kolejno do niewydolności elektrycznej (tzw. "cisza elektryczna"), niewydolności pompy jonowej, niewydolności błony neuronalnej oraz towarzyszących tym stanom zaburzeń metabolicznych [29].

Całkowite zatrzymanie CBF, występujące w momencie nagłego zatrzymania krążenia, powoduje utratę przytomności w ciągu 10 sekund i zaniknięcie aktywności elektrycznej mózgu w czasie następnych 10 sekund [5].

Jednocześnie obserwuje się brak odpowiedzi w badaniu potencjałów wywołanych [1].

W czasie pierwszych 5 sekund anoksji rozpoczyna się proces hydrolizy ATP, a do wyczerpania zapasów wysokoenergetycznych fosforanów dochodzi po upływie najdalej 5 do 7 minut. Równocześnie na skutek rozkładu

AMP wzrasta zawartość adenozyiny, inozyiny i hipoksantyny w neuronach. Adenozyina mająca działanie rozszerzające naczynia i będąca agonistą niektórych miejsc receptorowych może zaburzać tak mózgowy przepływ krwi, jak i czynność komórek nerwowych. Ksantyna i hipoksantyna są substratami oksydazy ksantynowej - enzymu, któremu przypisuje się możliwą rolę w tworzeniu wolnych rodników tlenowych w okresie reoksygenacji [28, 29].

W czasie 2 do 3 minut całkowitego niedokrwienia stężenie mleczanów (w warunkach prawidłowych 1,5 mikromol/g) wzrasta do 12 mikromol/g przy normoglikemii, ale może przekraczać 20 mikromol/g jeżeli występuje hiperglikemia [23, 28].

Zarówno w badaniach doświadczalnych, jak i klinicznych, wykazano współzależność między ciężkością zmian w mózgowiu a stężeniem glukozy w surowicy w okresie poprzedzającym niedokrwienie [12, 19]. Przypuszcza się, że niedokrwienie prowadzące do umiarkowanej kwasicy mleczanowej (poniżej 16 mikromol/g) wiąże się z obrzękiem astrocytów i niezależnym od pH obumieraniem wrażliwych neuronów, natomiast cięższa kwasica mleczanowa powoduje zależne od pH uszkodzenie wszystkich rodzajów komórek, prowadząc do obrzęku tak cytotoksycznego jak i naczyniopochodnego oraz powstawania ognisk zawłóów [27].

Wartość pH obniża się początkowo wolno, potem szybciej i znowu wolno do wartości około 6,0. Końcowe pH jest niższe w obecności hiperglikemii, lecz nie osiąga poziomów spotykanych w niecałkowitym niedokrwieniu ogniskowym, gdzie ma miejsce liniowa zależność od poziomów glukozy w surowicy krwi [23].

Ciężkie zaburzenia równowagi energetycznej mózgu powodują niewydolność homeostazy jonowej. Unieczynnienie pompy sodowo-potasowej prowadzi do trójfazowego wpływu jonów K^+ do przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Stężenie potasu narasta wolno w pierwszej minucie niedotlenienia, następnie szybko wzrasta w czasie depolaryzacji błony i

ostatecznie wolno podnosi się do wartości 50-80 mmol/l [9].

Jony sodu i woda przechodzą jednocześnie w przeciwnym kierunku do wnętrza komórki, co prowadzi do obrzmienia astrocytów, mimo że całkowita zawartość wody w mózgu nie ulega zmianie [27]. Szybkość narastania kwasicy i przesunięć jonowych jest opóźniona, jeśli przed niedokrwieniem zastosowane zostały środki hipnotyczne lub oziębianie [5].

W prawidłowych warunkach jony Ca^{++} wchodzą do wnętrza komórek zgodnie z gradientem stężeń, kanałami sterowanymi potencjałem powierzchniowym błony lub receptorem. Wewnątrz komórki wapń jest aktywnie pobierany przez mitochondria i siateczkę endoplazmatyczną, gdzie jest magazynowany. Jony Ca^{++} są czynnie usuwane z komórek przez co najmniej dwa kanały zależne od ATP [5, 17].

W chwili depolaryzacji komórek, gdy pozakomórkowe stężenie jonów K^+ osiąga wartość 15 mmol/l, dochodzi do otwarcia sterowanych potencjałem kanałów i przesunięcia dokomórkowo jonów wapnia. Następstwem wejścia wapnia do neuronów jest jego akumulacja w mitochondriach w stężeniach patologicznych. Dochodzi do wzrostu zużycia tlenu ze zwiększonym wydalaniem jonów wodorowych z mitochondriów oraz pobierania z cytoplazmy jonów wapnia. W ten bowiem sposób komórka dąży do normalizacji stężeń jonowych w cytoplazmie. Tworzy się błędne koło, w którym narastająca kwasica wewnątrzkomórkowa i postępujące niedotlenienie wiodą do rozkojarzenia czynnego transportu jonów i utraty dalszej zdolności akumulacji wapnia przez mitochondria [32]. Masywny napływ wapnia prowadzi do uwolnienia neuroprzekazników o działaniu pobudzającym oraz uczynnienia enzymów wewnątrzkomórkowych (fosfolipaza A2, proteazy, nukleazy, oksydaza ksantynowa). Dochodzi do zaburzenia czynności receptorów błonowych i niewydolności mechanizmów transportu wewnątrzkomórkowego [10, 17].

Uwolnienie aminokwasów pobudzających (EAA - *excitatory amino acids*), takich jak glutaminiany i asparaginiany powoduje otwar-

cie kanałów sterowanych receptorem N-metylo-D-asparaginianowym (NMDA) w błonie komórkowej, pozwalając na dalsze przemieszczanie się wapnia do komórek [6]. Ilości napływających wówczas jonów Ca^{++} są wyraźnie większe niż po aktywacji kanałów zależnych od potencjału.

Należy dodać, że kanały zależne od potencjału mają mechanizmy unieczynnijające je przy określonym potencjale błonowym. Tego typu regulacji nie posiadają receptory NMDA. W tym przypadku jedynym sposobem zahamowania napływu wapnia do komórki jest usunięcie agonisty. Dzieje się to dzięki procesowi czynnego (wymagającego energii - ATP) wychwytu przez neurony i komórki glejowe oraz rozkładu przez dekarboksylazę kwasu glutaminowego. W sytuacji występowania deficytu energetycznego lub działania egzogennej agonisty nie poddającego się wyżej wymienionym procesom obserwujemy działanie toksyczne związane z aktywacją receptorów glutaminergicznych (wejście Ca^{++}) oraz związane z nim procesy komórkowe, w których uczestniczą: kinaza C, fosfolipaza A2, kalmodulina i cyklooksygenaza. Następstwem tego jest rozprężenie funkcji neuronu i jego śmierć [21].

Trzeba zaznaczyć, że nie wszystkie komórki giną w następstwie napływu wapnia, ale wybiórcza wrażliwość neuronów może być związana z liczbą i rodzajem kanałów wejściowych dla tych jonów [6]. Ustalono, że w takich stanach jak niedotlenienie, niedokrwienie i hipoglikemia dochodzi do znacznego podwyższenia stężenia kwasu glutaminowego w mózgu [11]. Obserwacja ta sugeruje, że zmiany patologiczne w przebiegu wymienionych stanów klinicznych powinny być znacznie wyraźniejsze w tych częściach mózgu, które mają bogate unerwienie glutaminergiczne i obejmować przede wszystkim neurony zawierające receptory typu NMDA. Istotnie stwierdzono, że uszkodzeniu ulegają przede wszystkim bogate w receptory NMDA neurony rejonu CA 1 hipokampa, a nie rejonu CA 3, gdzie jest ich znacznie mniej [24]. Ponadto uszkodzenia wywołane egzogennym kwasem glutaminowym są identyczne z pato-

logicznymi zmianami obserwowanymi w doświadczalnych modelach niedokrwienia [11]. Na podstawie badań doświadczalnych z zastosowaniem antagonistów receptorów aminokwasów pobudzających sugeruje się, że receptory NMDA odgrywają istotną rolę w inicjacji zmian w procesie niedokrwienia, natomiast w późniejszym etapie główną rolę przejmują jonotropowe receptory kwiskwalinowe [24].

Niewydolność aktywności synaptycznej w czasie omawianych procesów patologicznych spowodowana jest częściowo przez zaburzenie aktywności neuroprzekazników. Dochodzi do zmniejszenia syntezy dopaminy, noradrenaliny i serotoniny, jak również poważnych zaburzeń w układzie wychwytywania aminokwasów pobudzających oraz GABA ze szczylin synaptycznych [2]. Po niedokrwieniu obserwuje się wczesne zmiany, zwłaszcza w neuronach GABA-ergicznych. Występują one w takich okolicach mózgu, jak: wzgórze, kora mózgowa, prążkowie, hipokamp oraz część siatkowata substancji czarnej [15].

Po przywróceniu mózgowego przepływu krwi, początkowo podczas masażu pośredniego serca, a następnie po powrocie samoistnego krążenia, występuje okres przekrwienia, określany też jako wczesny zespół poniedokrwienno (*early post-ischemic syndrome*). Obserwuje się w nim rozkojarzenie przepływu i metabolizmu, naczynia mózgowe są maksymalnie rozszerzone wskutek kwasicy mleczanowej i hipokalcemii zewnątrzkomórkowej, a przepływ mózgowy krwi może wówczas osiągnąć wartości trzykrotnie przekraczające fizjologiczne [13, 30].

Faza ta jest krótkotrwała, lecz wydaje się być istotna dla przywrócenia równowagi jonowej w komórce, przy założeniu, że niedokrwienie nie trwało dłużej niż 15 minut. Okresowi temu towarzyszyć mogą również ujemne zjawiska biochemiczne, związane z uczynnieniem metabolizmu kwasu arachidonowego i wytwarzaniem wolnych rodników tlenowych [6]. Odkrycie różnych neuropeptydów, mających potencjalny wpływ na napięcie ściany naczyń, zależny bądź niezależny od ciągliwości śródbłon-

ka, wzbudziło podejrzenie, że faza przekrwienia może być także wynikiem działania rozszerzającego naczynia peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP - *calcitonin gene-related peptide*) i substancji P uwalnianej z włókien C [6].

Po około 20-30 minutach powraca napięcie mięśni gładkich naczyń i rozpoczyna się faza hipoperfuzji zwana też zjawiskiem wtórnego braku przepływu (*no-reflow phenomenon*). Dochodzi wówczas do obniżenia przepływu mózgowego do 5-40% wartości prawidłowych, pomimo prawidłowego ciśnienia układowego. Sądzi się, że zjawisko to występuje wtedy, gdy okres całkowitego niedokrwienia mózgu przekracza 5 minut [7, 30]. W fazie hipoperfuzji metaboliczny współczynnik zużycia tlenu wzrasta (poniedokrwienno hipermetabolizm), prawdopodobnie z powodu rozkojarzenia procesów fosforylacji oksydacyjnej w mitochondriach. Konsekwencją zaburzeń regulacyjnych krążenia mózgowego jest to, że przepływ krwi nie pokrywa podwyższonych potrzeb tkankowych i pojawia się względne niedotlenienie mózgu prowadzące do rozległych rozsianych jego uszkodzeń [12, 22, 28]. Wyniki dotychczasowych badań sugerują, że hipoperfuzja poresuscytacyjna jest bezpośrednio i pierwotnie związana z podwyższoną opornością naczyń mózgowych występującą po incydencie niedotlenienia, który to wzrost oporności naczyniowej poprzedza masywny napływ wapnia zarówno do neuronów, jak i komórek mięśniowych naczyń tętniczych. Natomiast narastające ciśnienie wewnątrzczaszkowe, zwykle niewielkiego stopnia oraz wykrzepianie wewnątrzczyniowe mogą być ewentualnymi zjawiskami wtórnymi, nasilającymi dodatkowo spadek przepływu mózgowego krwi [1, 7, 22, 28]. Ponadto istnieją doniesienia o tym, że zwężenie naczyń może być związane z aktywnością neuropeptydu Y, w działaniu niezależnym od zewnątrzkomórkowego stężenia wapnia [6]. Po kilku do kilkunastu godzinach hipoperfuzji rozpoczyna się ostatnia, trzecia faza zwana okresem daremnej perfuzji lub późnym zespołem poniedokrwienno (*delay post-ischemic syn-*

drome). W okresie tym perfuzja wzrasta na tyle, że podaż tlenu przekracza znacznie potrzeby uszkodzonych już tkanek mózgowia, o czym świadczy zmniejszenie się mózgowej różnicy tętniczo-żylniej zawartości tlenu [31].

Związane z niedokrwieniem i/lub niedotlenieniem nadmiernie wysokie stężenie Ca^{++} wewnątrz komórki powoduje rozpad fosfolipidów błon komórkowych poprzez uczynnienie różnych układów enzymatycznych. Dochodzi do uwolnienia dużych ilości wolnych kwasów tłuszczowych, zwłaszcza kwasu arachidonowego [27, 29, 32]. Po przywróceniu krążenia w obecności tlenu, pod wpływem działania cyklooksygenazy i lipooksygenaz z kwasu arachidonowego powstają prostaglandyny i leukotrieny. Prostaglandyny są dalej metabolizowane do prostacykliny w komórkach śródbłonna naczyniowego i tromboksanu w płytkach krwi. Aktywne metabolity kwasu arachidonowego odgrywają istotną rolę w rozwoju poniedokrwiennego i poniedotlenieniowego uszkodzenia mózgu. Niektóre z nich (PGF-2 α , tromboksan A₂) wykazują silne działanie naczynioskurczowe prowadzące do zaburzeń krążenia mózgowego w okresie reperfuzji. Ponadto uczestnicząc w rozwoju odczynu zapalnego i obrzęku uszkodzonej tkanki, związki te przyczyniają się do wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Z kolei tromboksan A₂ powodując agregację i adhezję krwinek płytkowych ułatwia formowanie się mikrozatorów śródnaczyniowych. Leukotrieny wywołują zwężenie naczyń i zwiększają ich przepuszczalność, mogą w ten sposób nasilać obrzęk naczyniopochodny [6, 32].

Reperfuzja obszarów niedokrwienych wiąże się z wytwarzaniem wolnych rodników, mogących powodować rozpad lipidowych struktur błon komórkowych i rozerwanie wiązań białek powodujące unieczynnienie układów enzymatycznych. Podczas niedotlenienia wolne rodniki powstają na skutek nieprawidłowego przenoszenia elektronów w mitochondriach, a po przywróceniu krążenia w przebiegu przemian metabolicznych kwasu arachidonowego i metabolizmu hipoksantyn. Wolny

rodnik jest wysokoreaktywnym jonom lub cząsteczką z samotnym elektronem na zewnętrznej orbicie. Jest on wysoce destruktywny i mózgowie zawiera w warunkach normalnych szereg ochronnych "wymiataczy" tych związków.

Niestety w mózgu znajdują się ograniczone ilości katalazy, mitochondrialna dysmutaza nadtlenkowa zostaje zniszczona w czasie niedotlenienia, a wybiórczo wrażliwe neurony mają jądra pozbawione peroksydazy glutationu. W następstwie reperfuzji poniedokrwiennej mechanizmy ochronne zostają przeciążone i następuje uszkodzenie wszystkich struktur komórkowych.

Działanie uszkodzające wolnych rodników polega, jak się wydaje, na działaniu rodników nadtlenkowych na jony żelazawe w transferytynie i ferrytynie, powodując uwolnienie wolnych jonów żelazowych, które z kolei katalizują dalej wytwarzanie niszczyielskich rodników hydroksylowych i innych. DNA i RNA są szczególnie wrażliwe na działanie uszkodzających rodników wodorotlenowych i nadżelazawych. DNA, już uszkodzone przez niedokrwienne pobudzenie nukleaz łamiących wiązania pojedyncze może ulegać destrukcji poprzez niszczenie wiązań podwójnych. Uszkodzenie wiązań podwójnych jest nieodwracalne i nieuchronnie prowadzi do śmierci komórki. Wolne rodniki aktywują też łańcuch reakcji chemicznych zmieniających strukturę wiązań podwójnych w bocznych łańcuchach fosfolipidów błon. Taka peroksydacja niszczy kanały jonowe oraz wytwarza jeszcze więcej wolnych rodników powodujących uszkodzenie struktur komórkowych [18, 32].

Niedokrwienie wywołuje obrzęk mózgu, gdy przepływ mózgowy krwi spada poniżej 20 ml/100 g/min. lub zmniejszony dopływ tlenu powoduje niewydolność pompy jonowej. Jest on nasilany śródkomórkowym wytwarzaniem w procesach metabolicznych cząstek osmotycznie czynnych. Po ciężkim niedokrwieniu mózgu często rozwija się obrzęk cytotoksyczny i naczyniopochodny, który pojawia się po reperfuzji mogąc przyczyniać się do nasilenia niedokrwienia. Jednak ciężki obrzęk mózgu ze

znacznym wzrostem ciśnienia wewnątrzczaszkowego rzadko występuje po zatrzymaniu krążenia [16, 26].

Występowanie obrzęku we wczesnym okresie po resuscytacji, przy braku zaburzeń przepuszczalności bariery krew-mózg, wydaje się wskazywać, że mamy w tym przypadku do czynienia z obrzękiem jonowym. Zgodnie z hipotezą czynności buforowej gleju, Young i wsp. [cyt. wg 14] proponują zmianę terminu "obrzęk ischemiczny", jako formy przejściowej, charakteryzującej się przyrostem wody w mózgu przed wystąpieniem uszkodzenia mechanizmów barierowych, terminem "obrzęk jonowy", w którego rozwoju istotną rolę odgrywają różne w czasie przesunięcia jonów sodu i potasu. Obrzęk może rozwijać się przez godziny lub dni po incydencie niedokrwienia i/lub niedotlenienia. Ciśnienie wewnątrzczaszkowe wzrasta przejściowo w czasie fazy reaktywnego przekrwienia, a następnie szybko powraca do normy. Po reperfuzji nadciśnienie tętnicze znacznego stopnia może nasilać obrzęk naczyniopochodny [16].

Mózg uszkadzać mogą wtórnie również szkodliwe substancje uwalniane z przejściowo lub trwale upośledzonych przez niedokrwienie i/lub niedotlenienie narządów, takich jak wątroba czy nerki. Jednocześnie może występować wchłanianie endotoksyn, bakterii lub aromatycznych aminokwasów z niedokrwionych jelit. Jakkolwiek tego rodzaju mechanizm autointoksykacji nie został jeszcze udowodniony, to obiecujące badania Negovskiego i wsp. z zastosowaniem metod wymiany krwi lub oczyszczania osocza ze szkodliwych substancji w przypadku choroby poresuscytacyjnej częściowo go potwierdzają [20].

Po reperfuzji może dochodzić do pozastoinowego upośledzenia mikrokrążenia i uszkodzenia śródbłonek naczyń. Niewydolność mikrokrążenia może być spowodowana mniejszą odkształcalnością erytrocytów oraz zalegającymi w naczyniach agregatami trombocytów, granulocytów i fibryny [25].

Wielu autorów uważa, że głównym czynnikiem odpowiedzialnym za uszkodzenie neuro-

nów i jego nasilenie jest czas trwania niedokrwienia i/lub niedotlenienia oraz obecność przed i po incydencie zatrzymania krążenia układowego niedociśnienia [5, 16].

PIŚMIENNICTWO

1. Bass E.: Cardiopulmonary arrest. Pathophysiology and neurologic complications. *Ann. Intern. Med.*, 1985, 103, 920-927.
2. Branston N.M.: Blood flow and electrophysiology: their relationships in normal and ischaemic brain. *Bailliere's Clinical Anaesthesiology*, 1978, 1, 263-277.
3. Brierley J.B.: Cerebral hypoxia. In: Blackwood W., Corsellis J. (ed.): *Greenfield's Neuropathology* 3d ed., Edward Arnold, London 1976, pp. 43-85.
4. Cervos-Navarro J., Diemer N.H.: Selective vulnerability in brain hypoxia. *Crit. Rev. Neurobiol.*, 1991, 6, 149-182.
5. Dearden N.M.: Ischaemic brain. *Lancet*, 1985, 2, 255-259.
6. Dearden N.M.: Leczenie poniedokrwienne zmian mózgowia. *Curr. Anaesth. and Crit. Care* (Polish edition), 1992, 1, 108-120.
7. Gadziński D.S., White B.C. et al.: Alterations in canine cerebral cortical blood flow and vascular resistance post cardiac arrest. *Ann. Emerg. Med.*, 1982, 11, 58-63.
8. Graham D.I.: The pathology of brain ischaemia and possibilities for therapeutic intervention. *Br. J. Anaesth.*, 1985, 57, 3-17.
9. Hansen A.J.: Effect of anoxia on ion distribution in the brain. *Physiol. Rev.*, 1985, 65, 101-148.
10. Harber J.P., Hottier E.: Encephalopathies postanoxiques. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, 1990, 9, 212-219.
11. Hauptmann M., Wilson D.F., Nelson D., Erecinska M.: Some changes in amino acid levels in rat brain synaptosomes during and after in vitro anoxia and simulated ischaemia. *Brain Res.*, 1984, 304, 23-35.
12. Hoffman W.E., Braucher E. et al.: Brain lactate and neurologic outcome following incomplete ischemia in fasted, nonfasted and glucose-loaded rats. *Anesthesiology*, 1990, 72, 1045-1050.
13. Hossman K.A.: Neuronal survival and revival during and after cerebral ischemia. *Am. J. Emerg. Med.*, 1983, 1, 191-197.
14. Kapuściński A.: Bariery krew-mózg w modelu śmierci klinicznej u szczurów. *Neuropat. Pol.*, 1988, 26, 175-183.
15. Kawai K., Nitecka L. et al.: Global cerebral ischemia associated with cardiac arrest in the rat: I Dynamics of early neuronal changes. *J. Cereb. Blood Flow Metabol.*, 1992, 12, 238-249.
16. Klatzo I.: Brain oedema following brain ischaemia and the influence of therapy. *Br. J. Anaesth.*, 1985, 57, 18-22.
17. Kluge H.: Calcium and hypoxic/ischemic brain damage-critical and conceptual remarks. *Exp. Pathol.*, 1991, 42, 239-244.

18. Krause G.S., De Garcia D.J., Skjaerlund J.M., O-Neil B.J.: Assessment of free radical-induced damage in brain proteins after ischemia and reperfusion. *Resuscitation*, 1992, 23, 59-69.
19. Longstreth W.T., Inui T.S.: High blood glucose level on hospital admission and poor neurological recovery after cardiac arrest. *Ann. Neurol.*, 1984, 15, 59-63.
20. Negovsky V.A.: *Essays on Reanimatology*. Mir Publishers, Moscow 1989, pp. 132-222.
21. Nicholls D., Attwell D.: The release and uptake of excitatory amino acids. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1990, 11, 462-468.
22. Orzechowski Z., Jerzykowski N.: Zaburzenia mózgowego przepływu krwi w okresie poresuscytacyjnym. *Anest. Inten. Ter.*, 1986, 18, 284-287.
23. Rehnrota S., Rosen I., Siesjo B.K.: Excessive cellular acidosis: an important mechanism of neuronal damage in the brain. *Acta Physiol. Scand.*, 1980, 110, 435-437.
24. Rothman S.M., Olney J.W.: Excitotoxicity and the NMDA receptor. *Trends Neurosci.*, 1987, 10, 299-302.
25. Safar P.: Cerebral resuscitation after cardiac arrest: a review. *Circulation*, 1986, 74 (suppl. IV), 138-153.
26. Shapiro H.M.: Post-cardiac arrest therapy: calcium entry blockade and brain resuscitation. *Anesthesiology*, 1985, 62, 384-387.
27. Siesjo B.K.: Cell damage in the brain: a speculative synthesis. *J. Cereb. Blood Flow Metabol.*, 1981, 1, 155-185.
28. Siesjo B.K.: Cerebral circulation and metabolism. *J. Neurosurg.*, 1984, 60, 883-908.
29. Siesjo B.K., Wieloch T.: Cerebral metabolism in isachemia: neurochemical basis for therapy. *Br. J. Anaesth.*, 1985, 57, 47-62.
30. Snyder J.V., Nemoto E.M., Carrol R.G., Safar P.: Global ischemia in dogs: intracranial pressures, brain blood flow and metabolism. *Stroke*, 1975, 6, 21-27.
31. Staniaszek A.: Reanimacja mózgu - aktualny stan wiedzy. *Pol. Tyg. Lek.*, 1984, 39, 69-73.
32. White B.C., Wiegstein J.G., Winegar C.D.: Brain ischemic anoxia: mechanism of injury. *JAMA*, 1984, 251, 1586-1590.

Adres: Dr Przemysław Jałowicki, Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Śląskiej AM, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice-Ligota