

UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové

Mozkový absces a MR spektroskopie

Zdeněk Večeřa

Autoreferát disertační práce
Doktorský studijní program: chirurgie

Hradec Králové
2020

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu chirurgie na Neurochirurgické klinice Lékařské fakulty v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Zdeněk Večeřa, Neurochirurgická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava

Školitel: MUDr. Martin Kanta, Ph.D., Neurochirurgická klinika, LF UK v Hradci Králové

Školitel konzultant: Doc. MUDr. Radim Lipina, Ph.D. Neurochirurgická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava

Oponenti: Doc. MUDr. Miroslav Vaverka, CSc. Neurochirurgická klinika, FN Olomouc

Doc. MUDr. Branislav Kolarovszki, PhD. Neurochirurgická klinika, UN Martin

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR dne
..... v od hod.

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové (tel. 495 816 134).

doc. MUDr. RNDr. Milan Kaška, Ph.D.

Předseda komise pro obhajoby disertačních prací

v doktorském studijním programu chirurgie

Garant studijního programu

Obsah

1. Souhrn.....	3
2. Summary.....	4
3. Úvod do problematiky.....	5
4. Cíle disertační práce.....	6
5. Materiál a metodika.....	7
6. Výsledky.....	8
7. Shrnutí výsledků.....	14
8. Diskuse.....	15
9. Závěry.....	20
10. Použitá literatura.....	21
11. Přehled publikační činnosti autora.....	26

Souhrn

Cíl

Cílem práce je vyhodnocení vlivu podávání antibiotik na MR spektroskopický nález u pacientů léčených pro mozkový absces a současně i identifikace rizikových a prognostických markerů tohoto závažného onemocnění.

Metodika

Prospektivní monocentrická studie u všech pacientů léčených pro mozkový absces neurochirurgickém oddělení FNO v letech 2012-2017. V rámci předoperační přípravy byla pacientům provedena magnetická rezonance včetně difuzně váženého obrazu a jednoobjemové protonové spektroskopie se středním relaxačním časem. Byl vyhodnocen počet dní podávání antibiotik, charakter MR a spektrálního nálezu a výsledek kulturačního vyšetření. Stanovena mortalita a morbidita souboru včetně zhodnocení rizikové faktorů (pyocefalus, imunosuprese, epilepsie, zánětlivé markery).

Výsledky

Charakteristický MRS nález pro mozkový absces (minimálně byl detekován jeden z metabolitů - AA, acetát, alanin, sukcinát) mělo 20 pacientů ve skupině s podáním antibiotik do 72 hodin včetně (median 7 hodin; IQR 30 hodin), delší podávání antibiotik u 19 pacientů (median 336 hodin, IQR 284 hodin) je spojeno pouze s detekcí nespecifického laktátu a/nebo lipidů a neprokázalo metabolity specifické pro absces ($p < 0,0005$). Výsledky jsem dále statisticky srovnal s výsledky kulturačního vyšetření peroperačně odebraného hnisu a prokázali významně více pozitivních výsledků kultivace (78,2 %) při podávání antibiotik do 72 hodin včetně ($p < 0,0005$). Mortalita v celém souboru činila 23,3 %, morbidita 48,8 %. Mortalita pouze pacientů s pyocefalem (incidence 11,6 %) byla 40 % a morbidita 66,6 %. Přítomnost pyocefalu není statisticky významný prediktor morbidity ($p = 0,575$) a mortality ($p = 0,664$). Imunosuprese nemá vliv na mortalitu ($p = 1,000$) či morbiditu ($p = 0,240$). Prokázali jsme statisticky vyšší vstupní hladinu CRP u pacienta s pyocefalem ($p = 0,038$). Výskyt epileptického záchvatu v akutní fázi onemocnění je prognosticky nepříznivý stran trvalých následků ($p = 0,039$)

Závěr

Léčba antibiotiky může při delším podávání ovlivnit MRS nález u mozkového abscesu. Toto je jistě nutné brát v potaz v diferenciálně diagnostické rozvaze cystických lézí mozku. Vymizení typických metabolitů lze interpretovat jako nepřímou známku úspěšné ATB terapie v případech kdy nelze chirurgicky zasáhnout. Výsledky práce je nutné potvrdit dalším výzkumem v této oblasti. Výskyt epileptického záchvatu v akutní fázi léčby mozkového abscesu je prognosticky nepříznivý stran trvalých následků po vyléčení onemocnění. Imunosuprese či chronická onemocnění statisticky neovlivňují prognózu nemocného. Taktéž u pyocefalu jsme neprokázali jeho vliv na *outcome*, i když představuje závažnou komplikaci léčby. Tito pacienti mají statisticky prokazatelnou vyšší hladinu CRP v den operace.

Abstract

Background

This work aims to determine how antibiotic therapy influences MR spectroscopic findings in patients undergoing treatment for pyogenic brain abscess and to comprehensively evaluate this naturally dreaded complication from a purely medical perspective by using an evidence-based approach and comparison with available literature which mostly comprises case reports.

Methods

This prospective, single center study included all patients who received treatment for brain abscesses at the Neurosurgery Department of University Hospital Ostrava between 2012-2017. Pre-operative MR imaging was carried out on all patients including diffusion-weighted imaging and in vivo single-voxel proton spectroscopy with intermediate echo time. The following factors were evaluated: duration of antibiotic therapy, characteristics of MR imaging and spectra findings and culture results. Particular consideration was given to the effect of pyocephalus on morbidity and mortality rates and C-reactive protein levels, as well as the identification of risk factors and its possible therapeutic influence. Patients were followed up for 6 months.

Results

MR spectroscopy findings characteristic of brain abscesses, i.e. the resonances of at least one of the metabolites concerned (amino acids, acetate, alanine and succinate), were observed in 20 patients who had undergone antibiotic therapy for less than 72 hours beforehand (median 7 hours; IQR 30 hours). The 19 patients who underwent antibiotic therapy for longer than this (the median time was 336 hours with an IQR of 284 hours) showed no abscess-specific metabolites, only nonspecific lactate and/or lipid resonance ($p < 0.0005$). These results were further compared with culture findings of pus samples taken intra-operatively: a significantly higher rate of positive culture (78,2 %) was determined in cases where antibiotics were administered less than 72 hours before MRS ($p < 0.0005$). In the cohort as a whole, mortality and morbidity rates were 23.3 % and 48.8 % respectively, while the incidence of mortality and morbidity among patients with pyocephalus (incidence 11,6 %) was 40 % and 66.6 % respectively. The presence of pyocephalus is not a significant predictor of either morbidity ($p = 0.575$) or mortality ($p = 0.664$). Immunocompromised patients had nonsignificant mortality ($p = 1,000$) and morbidity ($p = 0,240$) rates. In patients with pyocephalus, we determined elevated CRP levels on the day of surgery ($p = 0.038$). The occurrence of epileptic seizures in the acute phase of the disease is associated with a poor outcome ($p = 0.039$).

Conclusions

Prolonged antibiotic therapy can influence MRS findings in pyogenic brain abscesses – a fact which is certainly necessary to take into account in its differential diagnosis. The disappearance of the characteristic metabolites can be indirectly interpreted as an indicator of successful antibiotic therapy in cases where surgical intervention is not possible. Further study in this field is required to confirm the results of this study. Pyocephalus will continue to be a serious complication in the treatment of brain abscess, and we could not determine its utility as a prognostic factor. Patients with this complication have elevated CRP levels on the day of operation.

3. Úvod do problematiky

Mozkový absces je v čase se vyvíjející intrakraniální léze s klinicky často nespecifickým obrazem teplot, meningeálního dráždění a různě rozvinutých symptomů nitrolební hypertenze. Morbidita i mortalita tohoto onemocnění je i v dnešní době vysoká, a mortalita může přesahovat 20 % [1,2]. Paraklinické zobrazení využívá standardně CT mozku s aplikací kontrastní látky a poté většinou doplňujeme MR mozku. Vyšetření zahrnuje standardní zobrazení v T1 a T2 obraze včetně aplikace kontrastní látky. U mozkového abscesu či cystických lézí je nezbytné vždy vyšetření difuzně váženého obrazu (DWI) a možné doplnění spektroskopického vyšetření (MRS), které je nápomocné zejména v diferenciálně diagnostické rozvaze, a to v odlišení metastatického postižení mozku cystického charakteru [3-5]. Absces se v čase vyvíjí, po iniciální cerebritidě následuje formace kapsuly a nekrotického středu, které obsahuje nekrotickou mozkovou tkáň, bakterie a zánětlivé buňky. Perifokální edém často mnohonásobně přesahuje velikost samotného abscesu. Z pohledu MR spektroskopie nekróza buněčných membrán způsobí uvolnění lipidů a laktátu. Jedná se o nespecifické markery vyplývající z glykolýzy a nekrózy mozkové tkáně. Charakteristická pro absces pak bývá detekce zejména aminokyselin (AA) a dále acetátu, sukcinátu, alaninu [3-7]. Vliv antibiotické terapie na výsledný spektrální nález léčeného abscesu není dosud dostatečně prozkoumán a představuje hlavní cíl naší práce.

Výsledek léčby mozkového abscesu je vždy ovlivněn řadou faktorů, počínaje věkem, přidruženými onemocněními, stavem imunitního systému ale i lokalizací abscesu, která v blízkosti komorového systému může vést ke spontánnímu provalení hnisu do komorového systému a následné ventrikulitidě probíhající pod obrazem septického až šokového stavu. Pyocefalus může být diagnostikován vstupně či vzniknout v průběhu léčby a je často spojen s náhlým zhoršením stavu. Za rizikový faktor vzniku je považován multilokulární či hluboko uložený absces v blízkosti komory [2]. Incidence pyocefalu při mozkovém abscesu může dosáhnout až 35 % [2,8] Mortalita je vysoká, kolísá mezi 40 – 85 % [2,8-10]. Léčebné možnosti u pacientů s pyocefalem nad standard současné terapie představuje komorová drenáž k derivaci hnisavého likvoru s možnou aplikací antibiotika intraventrikulárně – nejčastěji je v kazuistických sděleních doporučován glykopeptid vankomycin [11,12]. Taktika léčby této podskupiny pacientů s mozkovým abscesem není ustálená, představuje svým způsobem kontroverzní téma a často se řídí empirickými zkušenostmi pracovišť a vývojem klinického stavu nemocného.

Vyhodnocení pyocefalu jako rizikového faktoru a možné terapeutické ovlivnění této obávané komplikace představuje vedlejší cíl práce. Dále se v disertaci z tohoto pohledu hodnotíme epilepsii, imunosupresi a vstupní hladinu C –reaktivního proteinu v séru.

4. Cíle disertační práce

Hlavním cílem práce je vyhodnocení vlivu antibiotik užitých v léčbě mozkového abscesu na MR spektroskopický nález v časové závislosti na době podání včetně porovnání s kulturačními nálezy peroperačně odebraného hnisu. Součástí výzkumu je identifikace rizikových a prognostických markerů tohoto závažného onemocnění a představuje sekundární cíl práce.

1/ Prokázat, že podávání antibiotik více jak 72 hodin včetně před MRS vyšetřením ovlivňuje spektroskopický nález

Léčba mozkového abscesu je v počátcích ATB terapie empirická, bakteriálně širokospektrá. Účinnost této terapie posuzujeme pouze nepřímo a s odstupem na základě kulturačních výsledků peroperačně odebraného hnisu a výsledků citlivosti. U neoperovaných či později operovaných pacientů možnost časného a neinvazivního ověření účinnosti ATB terapie neexistuje (nespecifičnost zánětlivých markerů, MR kontrola s větším odstupem od počátku terapie). Výsledek MR spektroskopie může představovat nepřímý ukazatel účinnosti ATB terapie a je cílem této práce jej vyhodnotit.

2/ Prokázat, že podávání antibiotik více jak 72 hodin včetně před MRS vyšetřením ovlivňuje spektroskopický nález a kulturační nález

Hypotéza je rozšířením předchozí formulace o kulturační vyšetření hnisu a jeho srovnání s MRS nálezy v závislosti na době podávání ATB a představuje ukazatel efektivity této terapie v závislosti na čase.

3/ Představuje pyocefalus rizikový faktor mozkového abscesu s ohledem na mortalitu a morbiditu ?

Identifikace prognostických ukazatelů v terapii mozkového abscesu představuje důležitou pomůcku v klinickém rozhodování a stanovení taktiky léčby (agresivní ATB terapie, časnost operačního výkonu, zavedení zevní komorové drenáže, četnost grafických kontrol) a tím zlepšení outcome pacienta. Provalení hnisu do mozkových komor je obávanou komplikací léčby s výrazným nedostatkem literárních důkazů pro terapii i výsledný stav formou kazuistik a často bývá prezentován jako fatální příznak.

4/ Představuje epilepsie rizikový faktor mozkového abscesu s ohledem na mortalitu a morbiditu ?

Epilepsie je velmi častá komplikace léčby mozkového abscesu a její posouzení z pohledu outcome a chronicity potíží považujeme za vhodné.

5/ Představuje imunoprese rizikový faktor mozkového abscesu s ohledem na mortalitu a morbiditu ?

Imunoprese z různých příčin je často uváděna jako zvýšené riziko pro vznik a horší průběh léčby mozkového abscesu. Vyhodnotili jsme outcome s u našich pacientů

6/ Vliv pyocefalu na výši C- reaktivního proteinu ?

Zánětlivé markery u ohraničeného hnisavého onemocnění mozku často neodpovídají závažnosti onemocnění a jejich hladiny lze brát pouze jako doplněk celkového klinicko-paraklinického obrazu onemocnění při stanovení diagnózy či ukončování ATB terapie. Pyocefalus nemá v tomto pohledu dosud žádné literární údaje a porovnání s prostým abscesem považujeme za důležité.

5. Materiál a metodika

Prospektivní, monocentrická práce prováděná na neurochirurgickém oddělení fakultní nemocnice Ostrava v letech 2012-2017. Zařazeni byli pacienti léčení pro mozkový absces v tomto období. Diagnostický i terapeutický algoritmus byl pro všechny pacienty shodný. Zahrnovalo vstupní klinické vyšetření s odebráním anamnézy, laboratorní vyšetření včetně krevního obrazu, koagulace, základních biochemických ukazatelů, stanovení zánětlivých markerů (leukocyty, CRP); vždy došetření origa a příprava k časnému chirurgickému ošetření abscesu (vždy do 12 hod. od provedení MR vyšetření). V rámci předoperační přípravy byla všem pacientům provedena magnetická rezonance včetně spektroskopie a sledována doba podání antibiotik před tímto vyšetřením.

Vstupní kritérium a inciální forma ATB terapie:

Do studie byli zařazeni pouze pacienti s jasným MR nálezem svědčícím pro **ohraničený mozkový absces** – tedy s restrikcí v difúzně váženém obraze a sytící se vaskularizovanou kolagenní membránou po podání kontrastní látky a nekrotickým středem.

Vstupní ATB terapie se řídila zvyklými doporučeními k léčbě mozkového abscesu. Standardně byla vstupně aplikována dvoukombinace cefalosporinu III. generace (ceftriaxon 2-3 g co 12 hod) a nitroimidazolu (metronidazol 0,5 g co 8 hod) intravenózní cestou. V případě podezření na nozokomiální etiologii jsme léčbu iniciovali glykopeptidem (vankomycin 1-2 g co 12 hod) samotným nebo v kombinaci s ceftriaxonem a metronidazolem.

Jako pracoviště vyššího typu nám byla část pacientů referována a následně i operována s určitým odstupem po zahájení ATB léčby. Soubor je z tohoto hlediska časově rozmanitý a zahrnuje pacienty, kteří ATB vůbec nedostali a takové, kteří byli v léčbě i několik týdnů.

Volba chirurgického řešení:

Typ operace byl volen dle lokalizace a klinického stavu pacienta. Navigovaná punkce byla prováděna u lézí v eloquentních oblastech a hluboce uložených, zbylé jsme exstirpovali. Vždy byl proveden perioperační odběr hnisu na kulturační vyšetření.

Sledované parametry v průběhu léčby:

Zaměřili jsme se na incidenci:

- Pyocefalu na zobrazovacím vyšetření
- Epilepsie (parciální x generalizované záchvaty, četnost)
- Imunosuprese v předchorobí
- Interní komorbidity
- Hladina CRP u prostého abscesu a pyocefalu při vstupním vyšetření
- Komplikace ATB léčby

Doba sledování byla 6 měsíců formou plánované ambulantní kontroly po MR vyšetření včetně aplikace kontrastní látky. Při nedostavení se či nemožnosti kontroly u stigmatizovaných pacientů, pak telefonickým dotazem rodině či obvodnímu lékaři.

Outcome byl hodnocen na základě modifikovaného Rankinova skóre (mRS). Statistické srovnání provedl statistik programem IBM SPSS, verze 25.

5.1 Radiologické vyšetření

Standardní MR vyšetřovací protokol vždy zahrnoval zobrazení v T1 a T2 váženém obraze (T1W a T2W), FLAIR sekvence (selektivní potlačení signálu tekutiny). Difúzně vážený obraz (single shot, spin echo echo-planární zobrazení s dvojí hodnotou b faktoru: $b=0$ a $b=1000\text{s/mm}^2$) včetně výpočtu koeficientu zjevné difuze (ADC mapa s $b=0, 1000$). Jednoobjemová protonová MR spektroskopie byla provedena technikou PRESS (point-resolved spectroscopy, 1600/135 TR/TE). Všechna vyšetření byla provedena v poli 1,5 Tesla (Magnetom Avanto, Erlangen, Německo). Objem zájmu v rozsahu 2-8 ml (VOI) byl lokalizován striktně v centru abscesové léze za pomoci T1 nebo T2 obrazu a vizuálně potvrzen ve třech ortogonálních rovinách. Zpracování hrubých spektroskopických dat zahrnovalo korekci fázových odchylek, apodizaci, potlačení signálu vody, doplnění nulami, Fourierovu transformaci, korekci základní čáry, fázovou korekci a určení plochu piků metabolitů. Postakvizitní zpracování dat bylo následně provedeno vždy programem LCMoDel (Linear combination model, Version 6.1).

6. Výsledky práce

6.1 Demografická charakteristika souboru

V uvedeném období bylo léčeno **43 pacientů** včetně čtyř dětí (**24 mužů/19 žen**). Průměrný věk byl u mužů **45,8** let (median 45 a IQR 26) a žen **55** let (median 56 a IQR 26). Nejmladším pacientem byl 5 letý chlapec, nejstarším 86 letá žena.

6.2 Stanovení morbidity a mortality

Příčinou úmrtí byla 4x rychle progredující kraniokaudální deteriorace při progresi edematózních změn, 1x masivní prokrvácení v trajektorii punkčního kanálu, 4x progredující septický stav (z toho 2x u pyocefalu) a 1x kardiopulmonální selhání. Nejčastější komorbiditou byla hemiparéza různého stupně a organický psychosyndrom. Zcela bez zjevných známek prodělaného onemocnění bylo **pouze 41,9 %** pacientů.

Vliv věku pacienta na úmrtí ($p=0,354$, t-test) či přítomnost trvalých následků po ukončení léčby ($p=0,116$, t-test) se nepodařilo statisticky prokázat.

6.3 Chirurgické terapie

Navigovaná punkce ložiska byla provedena vstupně v **51,2 %** (22/43) případů. V této podskupině bylo šest reoperací. Třikrát opakování punkce (z nichž jeden pacient měl pyocefalus a byl punktován celkem 3x), jednou rozšíření do exstirpace pro neupokojivý nález na pooperační MR kontrole. Jedenkrát proběhla revize pro hematoma v trajektorii punkce a jednou nutnost zevní dekomprese pro akcentaci edému perifokálně. Primárně exstirpací bylo ošetřeno **48,8 %** (21/43) případů. Ve třech případech byli pacienti reoperováni s odstupem 14 dní pro nejasný nález na MR kontrole (částečné přetrvávání restrikce difuze a bez známek regrese velikosti ložiska), jednou byla nutná akutní revize pro hematoma v operačním poli s počínajícím konusovým stavem.

6.4 Spektroskopický a kultivační nález u mozkového abscesu

Předoperační podávání antibiotik bylo sledováno v řádu hodin před vyšetřením MR spektroskopii. 11 pacientů (25,5 %) ATB vůbec neužívalo, nejdelší léčba před vyšetřením byla 1104hod (46 dní) u pacientky s dekompenzovanou chronickou karbunkulózou. Celkově bylo v uvedeném období léčeno 43 pacientů a na základě doby trvání antibiotické léčby bylo rozděleno do dvou skupin.

První skupina zahrnovala **23 pacientů**, kteří dostávali antibiotika maximálně 72 hodin včetně (**průměrně 17,8 hod, median 7 a IQR 30 hodin**) před vyšetřením spektroskopii. Jedná se o pacienty primárně léčené od počátku onemocnění v našem centru, hranice 72 hodin byla stanovena na základě nejdelšího času od podání ATB do MRS u těchto časně operovaných pacientů. Detekované metabolity vždy odpovídaly charakterem abscesu (minimálně jeden ze skupiny acetát, alanin, aminokyseliny, sukcinát). **AA jsme detekovali u všech 20 pacientů v této skupině, kteří měli validní MRS vyšetření** (tři pacienti měli nehodnotitelná spektroskopická data).

Druhá skupina zahrnovala **20 pacientů** (u jednoho pacienta nehodnotitelná spektroskopie) a užívala antibiotika déle a detekován nebyl žádný z výše uvedených metabolitů ale pouze laktát a/nebo lipid. Průměrná doba podávání v této skupině byla průměrně **371.95 hodiny, median 336 a IQR 284 hodin**. Mezi příčinami takto dlouhé doby podávání ATB bez chirurgické intervence byla 3x snaha o konzervativní terapii u polymorbidních pacientů ve vysokém věku (v čase vždy s progresí velikosti ložiska a nutností punkce), souběžná plicní embolie, těžký zápal plic a užívání duální antiagregace.

Tabulka č. 1: Kompletní shrnutí spektroskopického a kultivačního nálezu.

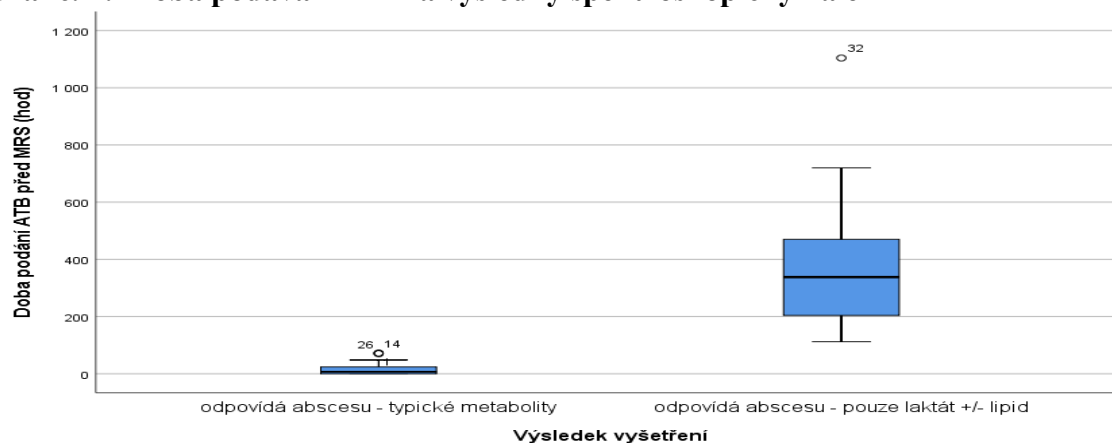
Pacient (pohlaví/věk)	Doba podání ATB (hodiny)										Kultivační nález
		Cho (3.2)	Cr (3.0)	Succ (2.4)	NAA (2.0)	Ac (1.9)	Ala (1.5)	Lac (1.3)	Lip (0.9–1.3)	AA (0.9)	
M/43	72						+	+	+	+	sterilní
M/44	8					+		+	+	+	Prevotella sp., Bacteroides sp.
M/51	0					+		+		+	Micromonas micros, Actinomyces sp., Aggregatibacter aphrophilus
Ž/85	216	+	+		+			+	+		sterilní
Ž/46	0			+		+	+	+		+	sterilní
Ž/32	0					+			+	+	sterilní
M/46	192							+			sterilní
M8	160	Nevalidní									sterilní
Ž/27	144	+			+			+	+		Peptoniphilus asaccharolyticus

M/62	0			+		+		+		+	Peptostreptococcus sp., Streptococcus anginosus, staphylococcus aureus
Ž/86	642								+		Nocardia farcinica
Ž/18	144							+			Sterilní
Ž/5	432							+	+		Sterilní
M/38	72							+	+	+	Streptococcus intermedius
M/34	0	Nevalidní									Sterilní
M/62	0					+		+		+	Parvimonas micra, Fusobacterium nucleatum, Streptococcus intermedius
M/74	12	Nevalidní									Sterilní
M/38	365							+			Sterilní
M/64	336							+			Sterilní
M/7	0			+		+	+	+		+	Parvimonas micra, Aggregatibacter aphrophilus
M/14	672							+	+		Sterilní
Ž/62	336							+			Sterilní
M/29	484								+		Sterilní
M/53	12					+		+		+	Streptococcus intermedius
Ž/42	456							+			Sterilní
M/44	70					+	+	+		+	Fusobacterium nucleatum, Prevotella sp., Parvimonas micra, Streptococcus constellatus
M/37	8			+			+	+		+	Fusobacterium nucleatum
Ž/77	0							+	+	+	Streptococcus intermedius
M/21	340							+			Sterilní
Ž/45	48	+	+	+	+		+	+	+	+	Streptococcus anginosus, Streptococcus intermedius
M/58	720							+	+		Sterilní
Ž/67	1104								+		Nocardia transvalensis komplex
Ž/33	256							+	+		Sterilní
Ž/56	220							+			Sterilní
Ž/71	168							+			Sterilní

M/73	12				+		+			+	+	+	Fusobacterium nucleatum, Streptococcus constellatus betahemolytický kmen, Staphylococcus warneri
Ž/65	0									+	+	+	Parvimonas micra, Streptococcus intermedius
M/43	0				+		+			+	+	+	Bulleidia extracta, Campylobacter rectus
M/50	112									+	+		Klebsiella pneumoniae ESBL Car R -
Ž/46	24				+		+	+	+			+	Streptococcus intermedius
Ž/71	12									+	+	+	stafylococcus aureus
Ž/41	6	+				+		+	+	+	+	+	Streptococcus anginosus, parvimonas micra, Streptococcus intermedius, gemella morbilorum
M/69	0	Nevalidní											Sterilní

Statistické srovnání prokázalo významnou závislost charakteru spektroskopického nálezu odpovídající abscesu na době podání antibiotik do 72 hodin včetně ($p < 0,0005$, mediánový test). Přehledně zachyceno grafem č. 1.

Graf č. 1: Doba podávání ATB a výsledný spektroskopický nález



Tyto výsledky jsme dále statisticky srovnali s výsledky kultivačního vyšetření peroperačně odebraného hnisu a prokázali významně více pozitivních výsledků kultivace 78,2 % (18/23) při podávání ATB do 72 hodin včetně ($p < 0,0005$, mediánový test). Výsledek zobrazuje tabulka č.2.

Ve druhé skupině byla pozitivní kultivace odebraného hnisu pouze ve **20 %** (4/20).

Všechny abscesy vykazovaly restrikcí v difuzně váženém obraze a ADC mapách. U čtyř pacientů byla spektra nehodnotitelná, u pěti jsme zaznamenali detekci N –acetyl aspartát (NAA) a cholinu.

Tabulka č. 2: Přehledné tabulkové shrnutí výsledků kultivace peroperačně získaného hnisu a porovnání se spektroskopickými nálezy.

Statisticky významný rozdíl, $p < 0,0005$, exaktní test, pro ATB do 72 h. významně více pozitivních výsledků kultivace.

	Kultivační vyšetření hnisu		Celkem
	bez průkazu	Pozitivní	
Podání ATB před MRS do 72 hod. včetně	5	18	23
nad 72 hodin	16	4	20
Celkem	21	22	43

Kultivační vyšetření neprokázalo bakteriální agens u 21 pacientů (48,9 %). Aerobní etiologie bylo sedm případů (16,3 %), anaerobní šest (14 %), smíšený nález mělo devět vyšetření (18,6 %).

6.5 Zdroj infekce

U čtvrtiny pacientů z celého souboru se nepodařilo identifikovat origo abscesu (**25,6 %**). Nejčastější zdrojem byl sestupně hematogenní rozsev, záněty paranasálních dutin a zubů, nejméně častým zdrojem záněty středouší. Rozvoj abscesu jako pooperační komplikaci jsme zaznamenali u sedmi pacientů.

6.6 Rizikové faktory, laboratorní markery

6.6.1 C-reaktivní protein

Zjištěná vstupní průměrná hladina CRP u prostého abscesu byla vstupně **26 mg/l** (median 9,50 mg/l, IQR 27 mg/l). Průměrná hodnota CRP u pyocefalu činila vstupně **82,4 mg/l** (median 68 mg/l, IQR 78 mg/l). Až 19 pacientů (**44,1 %**) v celém souboru mělo v den operace fyziologické CRP (hodnoty do 8 mg/l).

Prokázali jsme statisticky vyšší vstupní hladinu CRP u pacientů s pyocefalem ($p=0,038$, mediánový test).

6.6.2 Pyocefalus

U pěti pacientů byl grafickým vyšetřením (CT, MR mozku) jasně prokázán pyocefalus (**incidence 11,6 %**). Mortalita pouze pacientů s pyocefalem 40 %, morbidita 66,6 %. **Přítomnost pyocefalu není v našem souboru statisticky významný prediktor morbidity**

($p=0,575$, exaktní test) a mortality ($p=0,664$, exaktní test). Dva pacienti s pyocefalem zemřeli do 14 dní na obraz trvajícího septického stavu s progredujícím multiorgánovým selháváním. Jeden vyléčený pacient v průběhu léčby prodělal úspěšnou KPCR pro spontánní fibrilaci komor osmý den léčby. Morbidita vyléčených pacientů rezultovala dvakrát v reziduální hemiparéze a psychoorganicitě (mRS 3) a jednou bez trvalých následků (mRS 0).

Podskupina s pyocefalem měla pozitivní kultivace v 80 % případů, negativní kultivace měl pacient v dobrém stavu. Jednalo se o absces provalený do komor s odstupem po ATB léčbě (drenáž jsme pro dobrý klinický stav neidikovali), zbývající pacienti měli pyocefalus vstupně. U těchto pacientů jsme zaváděli komorovou drenáž k derivaci hnisu z postižené postranní komory. Ve dvou případech jako součást primární operace před exstirpací abscesu, u zbývajících dvou s odstupem na základě grafické progresy komorového systému. V jednom případě jsme postupně drénovali obě komory pro oboustrannou obstrukci for. Monroi, tato pacientka ale časně zemřela.

Zbývající pacient byl drenován s odstupem dvou dní po operaci pro rozvoj unilaterálního hydrocefalu postižené levé postranní komory. U tohoto pacienta byla drenáž ponechána 4 týdny, opakovaný pokus o zrušení byl neúspěšný pro izolovanou levou postranní komoru. Stav vyřešen provedením navigované endoskopické septostomie z pravé strany. Dalšímu pacientu byla ponechána drenáž 14 dní, poté zrušena pro malpozici při neklidu pacienta. Komorový systém byl dále v rámci pravidelných MR kontrol stabilní. VP drenáž nebyla nutná u žádného z pacientů v celém souboru. Aplikaci antibiotik intraventriculárně jsme neprováděli, všichni pacienti měli standardní i. v. léčbu.

6.6.3 Imunosuprese a komorbidita

Imunosuprimovaných pacientů bylo v souboru sedm (16,3 %), ani jeden z nich neměl diagnostikovaný pyocefalus. Příčinou suprese imunity byla jednou transplantace ledviny, 4x chronická léčba u revmatoidní artritidy a 2x probíhající RT + chemoterapie pro nádorové onemocnění (glioblastom a nádor plic). **Imunosuprese neměla vliv na morbiditu ($p=0,240$, exaktní test), ani na mortalitu ($p=1,000$, exaktní test).** Nejčastější komorbiditou byla arteriální hypertenze u 18 pacientů (36 %), dále diabetes mellitus u 6 pacientů (12 %). Hypertenze ($p=0,322$, exaktní test) a diabetes ($p=0,526$, exaktní test) nemají vliv na mortalitu.

6.6.4 Lokalizace abscesu, epilepsie

Vícečetný absces mělo pět pacientů (11,6 %), z nichž jeden měl pyocefalus, všichni ostatní pouze jedno ložisko (88,4 %). Celkový počet ložisek u všech pacientů byl 50. Nejčastější lokalizací byla frontální oblast 19x (38 %, riziko epilepsie $p=0,309$, exaktní test), dále temporální 11x (22 %, $p=0,778$), oblasti okcipitální 7x (14 %, $p=0,904$) a parietální 6x (12 %, $p=0,524$), hluboké struktury jako basální ganglia a mozkový kmen 4x (8 %, $p=0,267$) a mozeček 3x (6 %, $p=0,224$).

Vliv lokalizace na vzniku epileptického záchvatu se nepodařilo prokázat.

Hodnocena byla četnost epileptických projevů (generalizovaný nebo parciální záchvat) ve sledovaném období šesti měsíců. V akutní fázi onemocnění bylo **symptomatických 32,5 %** (14/43). Deset pacientů mělo parciální projevy, čtyři pacienti generalizované křeče. V 11 případech se jednalo o jeden izolovaný záchvat iniciálně nebo v časně fázi onemocnění do 72 hodin od stanovení diagnózy. Po zaléčení se již neopakoval. V jednom případě pacient

prodělal epileptický status s nutností umělé spánku, tento pacient časně zemřel na kardiopulmonální komplikace. Preventivní podávání AE nepřesáhlo dobu podávání ATB (max. doba 6 týdnů). Chronickou epilepsii s nutností trvalé medikace po ukončení léčby vyžadoval pouze jeden pacient. **Výskyt epileptického záchvatu v akutní fázi onemocnění je prognosticky nepříznivý stran trvalých následků ($p=0,039$, chí-kvadrát test).** Jako trvalý následek hodnocen *outcome* 2-5 dle mRS (dominovala různě vyjádřená hemiparéza a poruchy psychických a fatických funkcí). **Vliv na mortalitu nebyl neprokázán ($p=1,000$, exaktní test).**

7. Shrnutí výsledků

Prospektivní studie hodnotí předoperační a léčebné výsledky u všech pacientů léčených pro mozkový absces na neurochirurgickém oddělení FNO v letech 2012-2017. V rámci předoperační přípravy byla všem pacientům provedena magnetická rezonance včetně difúzní váženého obrazu a jednovoxelové protonové spektroskopie s užitím středního relaxačního času. Byl vyhodnocen počet dní podávání antibiotik, charakter MR a spektrálního nálezu a výsledek kulturačního vyšetření. Statistikem byla vyhodnocena mortalita, morbidita v souboru a vyhodnoceny rizikové faktory ovlivňující prognózu nemocných (pyocefalus, epilepsie, imunosuprese, hladina CRP). Sledování pacientů probíhalo v intervalu 6 měsíců od operace.

Celkově bylo v uvedeném období léčeno 43 pacientů a na základě doby trvání antibiotické léčby bylo rozděleno do dvou skupin. První skupina zahrnovala **23 pacientů**, kteří dostávali antibiotika maximálně 72 hodin včetně (**průměrně 17,8 hodin, median 7 a IQR 30 hodin**) před vyšetřením magnetickou rezonancí a detekované metabolity vždy odpovídaly charakterem abscesu (minimálně jeden ze skupiny acetát, alanin, aminokyseliny, sukcinát). **AA jsme detekovali u všech 20 pacientů v této skupině, kteří měli validní MRS vyšetření** (tři pacienti měli nehodnotitelná spektroskopická data).

Druhá skupina zahrnovala **20 pacientů** (u jednoho pacienta nehodnotitelná spektroskopie) a užívala antibiotika déle a detekován nebyl žádný z výše uvedených ale pouze laktát a/nebo lipid. Průměrná doba podávání v této skupině byla průměrně **371.95 hodiny, median 336 a IQR 284 hodin**.

Statistické srovnání prokázalo významnou závislost charakteru spektroskopického nálezu odpovídající abscesu na době podání antibiotik **do 72 hodin** včetně (**$p<0,0005$** , mediánový test). Tyto výsledky jsme dále statisticky srovnali s výsledky kulturačního vyšetření peroperačně odebraného hnisu a prokázali **významně více pozitivních výsledků kultivace (78,2 %, 18/23)** při podávání ATB do 72hod včetně (**$p<0,0005$** , mediánový test). Ve druhé skupině byla pozitivní kultivace odebraného hnisu pouze ve **20 % (4/20)**.

Vedlejším tématem práce bylo vyhodnocení rizikových a tím možných prognostických faktorů onemocnění.

Mortalita v celém souboru činila **23,3 %, morbidita 48,8 %**. U pěti pacientů byl grafickým vyšetřením (CT, MR mozku) jasně prokázán **pyocefalus (incidence 11,6 %)**.

Mortalita pouze pacientů s **pyocefalem činila 40 %, morbidita 66,6 %**. Přítomnost pyocefalu **není** statisticky významný prediktor morbidity ($p=0,575$, exaktní test) a mortality ($p=0,664$, exaktní test).

Prokázali jsme statisticky **vyšší vstupní hladinu CRP** u pacienta s pyocefalem (**p=0,038, mediánový test**). Iniciální hladina CRP byla u 19 pacientů (**44,1 %**) ve fyziologickém rozmezí (hodnoty do 8 mg/l).

Výskyt epileptického záchvatu v akutní fázi onemocnění je prognosticky nepříznivý stran trvalých následků po vyléčení onemocnění (**p=0,039, chí kvadrát test**).

Imunosuprese neměla vliv na morbiditu (**p=0,240, exaktní test**), ani na mortalitu (**p=1,000, exaktní test**). Nejčastější komorbiditou byla hypertenze (36 %) a *diabetes mellitus* (12 %), když tyto diagnózy neměly vliv na výsledný klinický stav.

8. Diskuze

Vliv antibiotické terapie na výsledný in vivo MR spektroskopický nálezní mozkového abscesu není dosud dostatečně prozkoumán (pouze kazuistická sdělení) a má řadu medicíně dosud nejasných úskalí, jejichž jednotlivé body budou diskutovány níže. V druhé části diskuze jsme se zaměřili na diskusi zjištěných rizikových (a tím možných prognostických faktorů) tohoto onemocnění a možných limitací této studie.

8.1 Mozkový absces jako specifický kompartment

Hematoencefalická bariéra a pouzdro abscesu představují překážku pro penetraci antibiotik. Zda antibiotika standardně dobře prostupující do CNS pronikají dobře i tuhým, avaskulárním pouzdem abscesu není in vivo u člověka zcela prokázáno. Experiment u myši prokázal dobrou prostupnost pro řadu testovaných ATB s jistým klesajícím gradientem oproti koncentraci v séru [13]. Korelace velikosti dávky a možné rozdíly ve způsobu podání (p.o./i.v.) s koncentrací antibiotika v abscesu k dosažení minimální inhibiční koncentrace (MIC) k eradikaci mikroorganismů není ujasněna. Specifické prostředí uvnitř abscesu může způsobit, že i při dosažení minimální inhibiční koncentrace (MIC) nepůsobí léky baktericidně vlivem nízkého pH a nízké koncentrace O₂ [14,15]. Calprotectin uvolněný neutrofilů cestou vyvážení zinku (zinc binding efekt) inhibuje růst bakterií ale také antimikrobiální účinek některých antibiotik, zejména B-laktamů [16,17]. Účinnost aminoglykosidů může být snížena vyvážáním v sedimentu hnisavého obsahu [18]. Možný pozitivní přínos v terapii mozkového abscesu může představovat vystavení nemocného hyperbaroxii. Její bezpečnost a vliv na outcome a menší četnost relapsů v terapii mozkové abscesu prezentují Bartek et al. a doporučují v časně fázi léčby 5-10 sezení v hyperbarické komoře [19]. Vyšší parciální tlak kyslíku stimuluje neutrofilů vázanou fagocytózu, kterou anaerobní prostředí abscesu snižuje [20]. Dále působí vazokonstrikci cév, redukuje perifokální edém a ovlivňuje pozitivně intrakraniální tlak [21,22] a tímto podporuje terapeutický efekt antibiotik, zejména u anaerobů [23].

8.2 Penetrace antibiotik

V roce 1977 prokázali Ingham et al dobrý průnik do abscesu metronidazolem u čtyř pacientů, nezávisle na přijetí *per os* či i. v. aplikaci [24]. V souboru šesti pacientů testovali Black et al v roce 1973 penetraci chloramfenikolu, meticillinu a penicilinu s pozitivním výsledkem, nafcilin neprocházel a jevil se v terapii nevhodným. Hladiny antibiotik v séru byly vždy vyšší než v abscesu a byl patrný zjevný klesající gradient koncentrací. Nekonstatně pronikal chloramfenikol, nejlépe penicilin [25]. PNC a chloramfenikol v terapii není považován za vhodnou kombinaci pro možný antagonistický účinek léků [26]. Dobrou penetraci a

terapeutický efekt prokázali Sjöllin et al u cefotaximu a jeho metabolitů. Se vzrůstající dobou podání stoupala i hladina antibiotik v abscesu. Dávkování probíhalo formou bolusového podání 3 g i. v. co 8 hod v kombinaci 0,5 g metronidazolu [27]. Prostupnost do abscesu u imipenemu v dávce 1 g co 6-8 hodin v 5 týdenní i. v. monoterapii s minimem nežádoucích účinku prokázali Asensi et al. u tří pacientů. Imipenem má ale vyšší epileptogenní potenciál a v tomto ohledu se lépe jeví užití meronemu, u kterého se očekávají podobné farmakokinetické vlastnosti a širokospektrální účinek. Pacienti léčení klasicky metronidazolem a cefalosporiny křeče neměli [28]. Na dobrou penetraci ceftazidimu se dá usuzovat v souboru devíti pacientů publikovaných Greenem et al. Rozličné dávkování (0,5-2 g co 8 hodin) stačilo k dosažení MIC v abscesu. V práci chybí uvedení celkové doby podávání léků před odběrem hnisu a porovnání hladin s koncentrací v séru [29]. Kazuisticky byl jednou prokázán i vstup vancomycinu do mozkového abscesu [30].

8.3 MR spektroskopie v diferenciálně diagnostické rozvaze

Z pohledu MR spektroskopie nekróza buněčných membrán způsobí uvolnění lipidů (0,8 - 1,3 ppm) a laktátu (1,3 ppm). Jedná se o nespecifické markery vyplývající z glykolýzy a nekrózy mozkové tkáně. Lze detekovat i u nekrotických mozkových tumorů. Charakteristická pro absces je detekce aminokyselin (0,90 ppm), acetátu (1,92 ppm), sukcinátu (2,4 ppm), alaninu (1,48 ppm) [3-7,31-33]. Za typický znak abscesu jsou považovány aminokyseliny (valin, leucin a isoleucin) [3-7,31-33]. V první skupině pacientů neléčených či krátce zaléčených abscesů jsme je detekovali vždy a jejich nálezy při vyšetření silně podporují diagnózu pyogenního zánětu. Základní metabolity mozkové tkáně - neuronální marker N - acetyl aspartát (NAA, 2,01 ppm), cholin jako marker integrity buněčných membrán (3,20 ppm) a marker energetického metabolismu kreatin (3,03 ppm) při korektní lokalizaci objemu zájmu nedetekujeme. Garg et al považují detekci NAA u abscesu za kontaminaci signálu [6]. Případně se může jednat o tzv. efekt částečného objemu (partial volume effect), který obecně limituje spektroskopii [34]. V našem souboru jsme detekovali NAA a cholin 5x a ve všech případech se jednalo o velikosti o malé léze. Význam spektroskopie v diferenciální diagnostice cystických lézí je potvrzen celou řadou prací [4,5,34,35]. V kombinaci s dalšími modalitami a zejména difuzně váženým obrazem a zobrazením tensorů difuze (DTI) je senzitivita i specifita MR vyšetření vysoká. Všichni pacienti v našem souboru měli restrikcí difuzně váženého obrazu, i když užívali antibiotika delší dobu. Odlišnou zkušenost udávají Mishra et al. v souboru celkem 8 z 29 případů abscesu kde neprokazuje typickou restrikcí difuze DWI signálu. Kultivační vyšetření u 5 z těchto 8 pacientů mělo negativní nálezy a před vyšetřením užívalo antibiotika. Autor předpokládá, že tyto změny pravděpodobně indikují vymizení purulentního obsahu po léčbě. DWI sekvence pro rozlišení cystické a abscesové léze má senzitivitu 72 % a specifitu 100 %. S využitím spektroskopie stoupá senzitivita na 96 % a specifita je 100 % [36]. Dvě mozkové metastázy s restrikcí difuze prezentují Park et al. U těchto ložisek byl peroperačně zjištěn nekrotický střed s obsahem připomínající konzistencí absces a autor tím vysvětluje zjištěnou restrikcí difuze. V práci je dále dokumentováno 12 případů neurocysticerkózy s velmi variabilní intenzitou DWI signálu, kterou bohužel nebylo možné porovnat s histologickým či peroperačním nálezem [37]. Holtas et al. prezentují kazuistiku metastazujícího tumoru, zpočátku hodnoceného jako absces pro restrikcí difuze, příčinu přisuzují časné nekroze tumoru s intracelulárním edémem, zatím bez proběhlého zkapalnění [38]. Lai et al. stanovili u konvenční MR k rozlišení cystických lézí senzitivitu, resp. specifitu 60,9 % a 61,9 %. S využitím DWI stoupá senzitivita na 95,2 % a specifita 95,7 %. Spektroskopie samotná má senzitivitu 85,7 % a specifitu 100 %. Kombinací obou technik udávají autoři senzitivitu 95,2 % a specifitu 100 % [39].

Odlišení aerobní či anerobní etiologie abscesu na základě detekovaných metabolitů zkoumají Bajpai et al. v souboru 35 pacientů. Vyšetření bylo prováděno na 3T MR přístroji, kultivační a molekulární (PCR, 16S rRNA sekvenace) vyšetření hnisu bylo provedeno u všech pacientů. Pozitivní kultivace mělo 22 případů, zbylých 13 mělo sterilní půdy. U těchto kultivačně negativních pacientů molekulární vyšetření prokázalo 16 mikroorganismů (tříkát smíšenou infekci). Spektroskopicky autoři rozlišili dvě charakteristické skupiny – lipidy-laktát-AA u aerobů/fakultativních anaerobů. U obligatorních aneaeerobů detekovali lipidy-laktát-AA-sukcinát s/bez přítomnosti acetátu. Výsledky považují autoři za slibné, za nezbytné považují potvrzení dalším výzkumem [35]. V našem souboru je vysoký počet sterilních nálezů a relativně vysoká četnost polybakteriálních nálezů. Naše výsledky proto nepovažujeme za signifikantní s ohledem na možné rozlišení původce i vzhledem k častému smíšenému charakteru infekce (zejména u etiologie per continuitatem).

8.4 Efekt terapie dle MRS nálezu + limitace studie

Efekt terapie (chirurgie, farmakologická léčba) v čase na spektroskopický obraz abscesu není obecně dostatečně prozkoumán a není jasné kdy dochází k vymizení specifických metabolitů. Absces se v čase vyvíjí, centrum tvoří nekrotická tkáň, okraje jsou infiltrovány polymorfonukleáry a bakteriemi [40]. SVS technika vyšetření u velkých a zralých abscesů ze středu léze nemusí tímto poskytnout odpovídající informaci. Vhodnější se jeví do budoucna vyšetřování technikou chemical shift imaging (CSI) z více míst abscesu, jak se někdy provádí u heterogenních mozkových tumorů centrálního nervového systému [41]. Negativním faktorem tohoto postupu je vyšší časová i technická náročnost celého vyšetření, kterého u této diagnózy někdy nelze dosáhnout.

Časový interval mezi podáním ATB a sterilizací abscesu tedy bude závislý na řadě faktorů od typu a dávkování ATB přes vyvolávající agens, zralost i velikost abscesu. S podobnými výsledky jako naše práce formou kazuistických sdělení prezentují Burtscher et al. u nechirurgicky léčeného pacienta s mozkovým abcesem vymizení vstupní detekce sukcinátu, acetátu, alaninu, aminokyselin a přetrvávající zvýšenou koncentrací laktátu [32]. U chirurgicky léčeného pacienta prezentují Akutsu et al vymizení sukcinátu, acetátu a AA na pooperační kontrole. Přetrvával pouze laktát. U dalšího prezentovaného pacienta léčeného konzervativně nízkými dávkami antibiotik (chybí specifikace dávky a druhu ATB k posouzení baktericidního efektu léčbu) byl devět dní po zahájení léčby rozličný nález ze dvou rozdílně lokalizovaných SVS voxelů. V centru kavity pouze prokázán laktát, zatímco VOI z oblasti kapsuly ukázal Gly, Ala, Lac a AA [42]. Toto zjištění částečně podporuje naše výsledky a teorii uvedenou výše a představuje pravděpodobně směr budoucího výzkumu.

Vyšetření bylo prováděno pouze ve středním echo čase (TE 135 ms) pro lepší odlišení laktátového a alaninového píku od píku lipidů (tyto píky jsou zobrazovány inverzně) a menší distorzí základní čáry v porovnání s krátkými echo časy [7]. Fyziologický i nechtěný pohyb lidského těla může řadou mechanismů způsobit degradaci a snížení signálu a výsledná spektra nemusí být hodnotitelná jako v našem případě u čtyř pacientů.

Určitou limitací souboru je i nepřítomnost atypického agens, které představuje specifickou podkapitolu MR diagnostiky obecně. V uvedeném období jsme žádný absces podobného typu neléčili. Tuberkulózní absces v MRS obraze je nejčastěji popisován samostatným píkem lipidů a/nebo laktátu. Charakter MR nálezu ale bude jistě závislý na stáří a maturaci zánětlivého ložiska (stupni zkapalnění mozkového abscesu) [43]. Fungální či parazitární

absces je demonstrován v literatuře omezenou formou MRS kazuistik s rozličně nespecifickými nálezy umožňující rozlišení pyogenního a atypického agens [44].

8.5 Faktory ovlivňující *outcome* léčby

Mozkový absces je stále diagnóza s velmi nejistou prognózou a i v současnosti, kdy máme k dispozici lepší možnosti grafického zobrazení a můžeme volit cílenou či velmi šetrnou metodu chirurgické ošetření v závislosti na lokalizaci léze. Velký vliv na prognózu jistě hraje celková kondice, věk i přidružené komorbidity. Námi zjištěná incidence mortality i morbidity v léčbě mozkového abscesu odpovídá soudobým zkušenostem. Statistický vliv pyocefalu a imunosuprese na *outcome* jsme neprokázali. Taktéž jsme neprokázali vliv imunosuprese na incidenci pyocefalu. Nejčastější komorbiditou v souboru byla hypertenze (36 %) a diabetes mellitus (12 %) jejichž vliv na výsledný stav jsme taktéž neprokázali. Xiao et al. v souboru 178 pacientů léčených v letech 1986-2002 uvádějí pouze čtyři pacienty s pyocefalem, s nichž dva zemřeli. Pyocefalus, diabetes či cirhóza jater nemají vliv na *outcome*. Za výrazné faktory ovlivňující výsledek považují vstupní GCS, imunosupresi a přítomnost současně probíhajícího onemocnění [1]. Rozmanitost v základních charakteristikách souborů z jiných populačních rizik mozkového abscesu lze poukázat na práci Amornpojnimmana et al. v retrospektivní analýze z let 2002-2017 v Thajsku. Imunosupresi považují autoři za výrazný rizikový faktor vzniku abscesu. Zmatenost jako projev septické encefalopatie je statisticky spojena se špatným *outcomem* (GOS 1). V souboru je vysoké procento imunosuprimovaných (42 %) mezi které jsou ale řazeni i pacienti s diabetem (16 %). Oproti našemu souboru kde nemáme žádného, zde je uvedeno deset HIV pozitivních pacientů (12,3 %). Spontánní pyocefalus byl diagnostikován pouze jednou (1,2 %). Nejčastější komplikací léčby byl hydrocefalus s četností 17,3 % bez detailnějšího zhodnocení léčby a případné nutnosti akutní/chronické komorové drenáže [45]. Kao et al spojují špatný *outcome* u 53 léčených do souvislosti s diabetem, cirhózou a krátkou dobou trvání příznaků [46]. Jiná práce thajských autorů identifikovala za predictor špatného *outcome* právě provalení do komorového systému a fungální absces [47]. Řada starších kazuistických sdělení považuje pyocefalus za maligní příznak a prediktor nedobrého *outcome* [48,49,12]. Lee at al. identifikovali v souboru 179 pacientů léčených v rozmezí 1986 - 2005 za rizikové faktory vzniku ventrikulární ruptury velikost abscesu, multilokulární absces a lokalizaci v těsné blízkosti komorového system. Práce má vysokou incidenci spontánního provalení do komor (34,6 %), jak vstupně diagnostikovaného (25,2 %), tak vzniklého v průběhu léčby (9,4 %). Tříměsíční mortalita těchto nemocných byla 26,7 %. Chirurgická terapie v souboru zahrnovala ošetření stereotaktickou punkcí či excizí, případná drenáž komor systému či komplikace ve smyslu hydrocefalu nejsou v práci zmiňovány [2].

8.5.1 Pyocefalus – terapeutické možnosti

Zavádění komorové drenáže u pyocefalu zůstává možností volby v závislosti na klinickém stavu, grafickém nálezu a léčebné odpovědi na standardní antibiotickou léčbu. U pacienta v dobrém stavu, u kterého pyocefalus vznikl s odstupem 3 týdnů po léčbě purulentní meningitidy s projevem náhlých, prudkých bolestí hlavy a febrilií včetně recidivy meningeálního dráždění jsme drenáž neindikovali. Zbývající pacienti zavedení drenáže vyžadovali pro zánětlivý unilaterální hydrocefalus pravděpodobně na podkladě obstrukce foramen monroi. Podobnou zkušenost ale až jako pozdní komplikaci za 5 týdnů od zahájení léčby provaleného thalamického abscesu uvádějí Black at al [50]. Již v roce 1975 drenáž

komor jako standard terapie doporučovali Brewer et al [51]. Formou starších kazuistik je prezentována jak úspěšná léčba pyocefalu s pomocí intraventrikulární aplikace vankomycinu [52,53]. Tak i neúspěšné případy s aplikací gentamycinu [54]. V našem souboru dva pacienti časně zemřeli na probíhající septický stav a multiorgánové selhání, příčinou umrtví nebyl hydrocephalus a ani agresivní antibiotická léčba nepomohla. Zlepšit outcome těchto pacientů i v budoucnu bude jistě velmi obtížné, časná a agresivní ATB terapie se nám jeví nejvhodnějším doporučením. Typ chirurgického zákroku podléhá lokalizaci a charakteru nálezu. Všichni tito pacienti měli pozitivní kultivace a tedy předpokládáme aktivní zánětlivý proces a možný nedostatečný efekt ATB léčby. Prostupnost antibiotik do vyzrálého, opouzdřeného abscesu in vivo u člověka je nadále nejasná a nepřímo na ni usuzujeme terapeutickým efektem. Přímo prokázanou penetraci pouzdrem abscesu in vivo má pouze cefotaxim, ceftazidim, imipenem a metronidazol jak diskutujeme výše [16-19]. Minimálně invazivní raritní ošetření pyocefalu vyvolaného drobným periventrikulárním abscesem pomocí neuroendoskopu prezentují Nishizaki et al. Ponechanou drenáží byl následně po 9 dní aplikován gentamycin v kombinaci s i.v. terapií cefotaximem po dobu 14 dní. Pacient se zotavil bez následků [55]. Intraventrikulární aplikace antibiotik je nejvíce prozkoumána u vankomycinu. Jeho aplikace je považována za bezpečnou v širokém rozmezí dávkování od velmi nízkého 0,075 mg až po 50 mg/den. Nejčastěji doporučované dávkování k dosažení sterilního likvoru je 5-20 mg/den. [11]. Je zaznamenáno pouze několik případů nežádoucích účinků jako leukocytóza [56] a výrazné bolesti hlavy při aplikaci do Ommaya rezervoáru [57]. Farmakokinetika vankomycinu v komorovém systému je nejasná, předpokládá se několik možných modelů s řadou limitací (těžký zánět, vliv obstrukce likvorových cest při hydrocephalu, přítomnost drenáže) [11].

8.5.2 Laboratorní markery

Elevace zánětlivých markerů u abscesu bývá často nespecifická a neodpovídá závažnosti onemocnění. Zánět v izolovaném kompartmentu jakým je CNS pod ochranou hematoencefalické bariéry vyvolává jen minimální či lehké systémové změny detekovatelné v séru. Tomuto odpovídá naše zjištění. Fyziologické CRP mělo v našem souboru až 44,1 % pacientů. Helweg-Larsen et al. v retrospektivní analýze souboru 102 pacientů dokumentují nízké CRP do 20 mg/l u 26 % pacientů a 49 % nemělo leukocytózu. Hladina CRP neměla vliv na outcome [58]. Podobně Ko et al v retrospektivním souboru uvádějí 39% pacientů vstupně s fyziologickým CRP [59]. Prokázali jsme statisticky vyšší hladinu CRP v den operačního zákroku u pacienta s pyocefalem. Toto zjištění nelze porovnat s jinou prací, podobná práce dosud nebyla publikována. Těžká ventrikulitida a rezultující septický stav jako systémová reakce na inzult zvýší akutní zánětlivé parametry v séru a naše zjištění tomuto odpovídá. Hladinu CRP proto nelze spolehlivě brát jako ukazatel vyléčené infekce k ukončení antibiotické terapie ale pouze jako doplněk ke zobrazovacímu nálezu a klinickému stavu.

8.5.3 Epilepsie

Výskyt epileptického záchvatu v akutní fázi je poměrně častý a kolísá mezi 13-50 % [1,2,46,60-63]. Vznik pozdních záchvatů či chronické epilepsie je rizikem pro 30-50 % pacientů [60,64]. Buonaguro et al uvádějí ve tříletém sledování u 7 z 29 dětí (24 %) pozdní křeče – *late seizures* [65]. V našem souboru pouze jediný pacient po dobu 6 měsíčního sledování trpěl opakovanými záchvaty a vyžadoval dvojkombinaci antiepileptik. Zbývající iniciálně symptomatictí pacienti dostávali antikonvulziva do ukončení ATB léčby, maximálně po dobu 3 měsíců. Rizikovým faktorem záchvatu by mohla být lokalizace abscesu ve F-P oblasti [66]. V našem souboru jsme toto neprokázali. U incidence křečí je nutno pomýšlet i

na vliv podané medikace. Martin-Canal et al dokumentují signifikantně vyšší výskyt záchvatů u pacientů léčených pro mozkový absces imipenemem oproti meronemu a doporučují případnou léčbu tímto karbapenemem. Farmakokinetika a antimikrobiální účinek se předpokládá velmi podobný až identický. Navíc ve skupině léčené jen metronidazolem a cefalosporiny záchvat vůbec nebyl zachycen [67]. Doba podávání antikonvulsiv u dětí by měla být individualizována a ve shodě s EEG sledováním [63]. Profylaktické podávání medikace po dobu 3 měsíců doporučuje většina autorů [68].

9. Závěry

Léčba antibiotiky ovlivní při delším podávání spektroskopický nálezní u mozkového abscesu. Tato zjištění je jistě nutné brát v potaz v diferenciálně diagnostické rozvaze patologických intrakraniálních lézí, a to zejména cystického charakteru. Vymizení typických metabolitů abscesu lze interpretovat jako nepřímou známku úspěšné ATB léčby. Význam pro terapii je přínosem v situacích, kdy nelze chirurgicky zasáhnout. Výsledky práce je nutné potvrdit dalším výzkumem v této oblasti.

Posouzením rizikových faktorů jsme statisticky prokázali, že výskyt epileptického záchvatu v akutní fázi léčby mozkového abscesu je prognosticky nepříznivý stran trvalých následků po vyléčení onemocnění. Imunosuprese či chronická onemocnění (diabetes mellitus, hypertenze) statisticky neovlivňují prognózu nemocného. Taktéž u pyocefalu jsme neprokázali jeho vliv na *outcome*, i když představuje závažnou komplikaci léčby. Iniciálně v terapii je nezbytná časná a agresivní antibiotická léčba a chirurgické ošetření abscesu. Zavedení komorové drenáže se nám jeví vhodné k derivaci hnisavého obsahu komory, prevenci vzniku akutního hydrocefalu a možné aplikaci antibiotika intrathékálně. Tito pacienti mají statisticky prokazatelně vyšší hladinu CRP v den operace.

10. Literatura

1. Xiao F, Tseng MY, Teng LJ, Tseng HM, Tsai JC. Brain abscess: clinical experience and analysis of prognostic factors. *Surg Neurol* 2005;63:442–9.
2. Lee TH, Chang WN, Su TM, Chang HW, Lui CC, Ho JT, et al. Clinical features and predictive factors of intraventricular rupture in patients who have bacterial brain abscesses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:303–9.
3. Chang KH, Song IC, Kim SH, Han MH, Kim HD, Seong SO, et al. In vivo single voxel proton MR spectroscopy in intracranial cystic masses. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:401–405.
4. Poptani H, Gupta RK, Jain VK, Roy R, Pandey R. Cystic intracranial mass lesions: possible role of in vivo MR spectroscopy in its differential diagnosis. *Magn Reson Imaging* 1995;13: 1019–1029.
5. Nath K, Agarwal M, Ramola M, Husain M, Prasad KN, Rathore RKS, et al. Role of diffusion tensor imaging matrices and in vivo proton magnetic resonance spectroscopy in the differential diagnosis of cystic intracranial mass lesions. *Magn Reson Imaging* 2009;27: 198–206.
6. Garg M, Gupta RK, Husain N, Chawla S, Chawla J, Kumar R, et al. Brain abscesses: etiologic categorization with in vivo proton MR spectroscopy. *Radiology* 2004;230:519–527.
7. Gupta RK, Jobanputra KJ, Yadav A. MR spectroscopy in brain infections. *Neuroimaging Clin N Am* 2013;23(3):475-98.
8. Ferre C, Ariza J, Viladrich PF, Acebes JJ, Tubau F, López L, et al. Brain abscess rupturing into the ventricles or subarachnoid space. *Am J Med* 1999;106:254–7.
9. Takeshita M, Kawamata T, Izawa M, Hori T. Prodromal signs and clinical factors influencing outcome in patients with intraventricular rupture of purulent brain abscess. *Neurosurgery* 2001;48:310–6.
10. Yang SY and Zhao CS. Review of 140 patients with brain abscess. *Surg Neurol* 1993;39:290-6.
11. Ng K, Mabasa VH, Chow I, Ensom MH. Systematic Review of Efficacy, Pharmacokinetics, and Administration of Intraventricular Vancomycin in Adults. *Neurocrit Care* 2014;20:158. <https://doi.org/10.1007/s12028-012-9784-z>
12. Doan N, Nguyen H, Luyuan L, Shabani S, Gelsomino M, Johnson V. Good Outcomes with the Intraventricular Vancomycin Therapy in a Patient with Ruptured Brain Abscesses. *Asian J Neurosurg* 2018;13:396-399. doi:10.4103/1793-5482.185065
13. Joiner KA, Lowe BR, Dzink JL, Bartlett JG. Antibiotic levels in infected and sterile subcutaneous abscesses in mice. *J Infect Dis* 1981;143:487-94.
14. Bryant RE, Fox K, Oh G, Morthland VH. B-Lactam enhancement of aminoglycoside activity under conditions of reduced pH and oxygen tension that may exist in infected tissues. *J Infect Dis* 1992;165:676-82.

15. Park MK, Myers RA, Marzella L. Oxygen tensions and infections: modulation of microbial growth, activity of antimicrobial agents, and immunologic responses. *Clin Infect Dis* 1992;14:720–740.
16. Bamberger DM, Herndon BL, Suvarna Pro. The effect of zinc on micro-bial growth and bacterial killing by cefazolin in a *Staphylococcus aureus* abscess milieu. *J Infect Dis* 1993;168:893-6.
17. Sohnle PG, Hahn BL. Effect of Zinc-Reversible Growth-Inhibitory Activity in Human Empyema Fluid on Antibiotic Microbicidal Activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:139-142.
18. Wispelway B, Scheld WM. Review brain abscess. *Clin. Neuropharm* 1987;10: 483-51.
19. Bartek J, Jakola AS, Skyrman S, Förander P, Alpkvist P, Schechtmann G, et al. Hyperbaric oxygen therapy in spontaneous brain abscess patients: a population-based comparative cohort study. *Acta Neurochir* 2016;158:1259
20. Park MK, Myers RA, Marzella L. Oxygen tensions and infections: modulation of microbial growth, activity of antimicrobial agents, and immunologic responses. *Clin Infect Dis* 1992;14:720–740.
21. Thom SR. Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. *J Appl Physiol* 2009;106:988–995.
22. Miller JD, Ledingham IM, Jennett WB. Effects of hyperbaric oxygen on intracranial pressure and cerebral blood flow in experimental cerebral oedema. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970;33:745–755.
23. Mader JT, Brown GL, Guckian JC, Wells CH, Reinartz JA. A mechanism for the amelioration by hyperbaric oxygen of experimental staphylococcal osteomyelitis in rabbits. *J Infect Dis* 1980;142:915–922.
24. Ingham MR, Selkon JB, Roxby CM. Bacteriological study of otogenic cerebral abscesses: chemotherapeutic role of metronidazole. *Br. Med. J.* 1977;2:991-993.
25. Black P, Greybili JR, Carache P. Penetration of brain abscess by systemically administered antibiotics. *J. Neurosurg.* 1973;38:705-709.
26. Wallace JF, Smith RH, Garcia M, Petersdorff RG. Studies in pathogenesis of meningitis. VI. Antagonism between penicillin and chloramphenicol combined in the treatment of bacterial meningitis. *J. Trop. Med. Hyg.* 1972;75:154-157.
27. Sjolín J, Eriksson N, Arneborn P, Cars O. Penetration of cefotaxime and desacetylcefotaxime into brain abscesses in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2606–10.
28. Asensi V, Carton JA, Maradona JA, Asensi JM, Perez F, Redondo P, et al. Therapy of brain abscess with imipenem-a safe therapeutic choice? *J Antimicrob Chemother* 1996;137:200–3.
29. Green HT, O'Donoghue MA, Shaw MD, Dowling C. Penetration of ceftazidime into intracranial abscess. *J Antimicrob Chemother* 1989;24:431–6.
30. Levy RM, Gutin PH, Baskin DS, Pons VG. Vancomycin penetration of a brain abscess: case report and review of the literature. *Neurosurgery* 1986;18:632-6.

31. Rémy C, Grand S, Lai ES, Belle V, Hoffmann D, Berger et al. 1H MRS of human brain abscess in vivo and in vitro. *Magn Reson Med* 1995;34:508–514.
32. Burtscher IM, Holtas S. In vivo proton MR spectroscopy of untreated and treated brain abscesses. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:1049–1053.
33. Shukla-Dave A, Gupta RK, Roy R, Husain N, Paul L, Venkatesh SK, et al. Prospective evaluation of in vivo proton MR spectroscopy in differentiation of similar appearing intracranial cystic lesions. *Magn Reson Imaging* 2001;19:103–10.
34. Lai PH, Li KT, Hsu SS, Hsiao CC, Yip CW, Ding S et al. Pyogenic Brain Abscess: Findings from In Vivo 1.5-T and 11.7-T In Vitro Proton MR Spectroscopy *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:279-288.
35. Bajpai A, Prasad KN, Mishra P, Gupta RK, Singh AK, Ojha BK. Multimodal approach for diagnosis of bacterial etiology in brain abscess. *Magn Reson Imaging* 2014;32:491–496.
36. Mishra AM, Gupta RK, Jaggi RS, Reddy JS, Jha D, Husain N, et al. Role of diffusion-weighted imaging and in vivo proton magnetic resonance spectroscopy in the differential diagnosis of ring-enhancing intracranial cystic mass lesions. *J Comput Assist Tomog* 2004;28:540–7
37. Park SH, Chang KH, Song IC, Kim YJ, Kim SH, Han MH. Diffusion-weighted MRI in cystic or necrotic intracranial lesions. *Neuroradiology* 2000;42:716–721.
38. Holtas S, Geijer B, Stromblad LG, Maly-Sundgren P, Burtscher IM. A ring-enhancing metastasis with central high signal on diffusionweighted imaging and low apparent diffusion coefficients. *Neuroradiology* 2000;42:824–827.
39. Lai PH, Ho JT, Chen WL, Hsu SS, Wang JS, Pan HB, et al: Brain abscess and necrotic brain tumors: discrimination with proton MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging. *Am J Neuroradiol* 2002;23: 1369–77.
40. Bothe HW, Paschen W. Regional morphology and biochemistry in experimental brain abscesses. *Acta Neuropathol* 1986;69:17–22.
41. Horská A, Barker PB. Imaging of brain tumors: MR spectroscopy and metabolic imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2010;20:293–310.
42. Akutsu H, Matsumura A, Isobe T, Anno I, Takano S, Itai Y, et al. Chronological change of brain abscess in 1H magnetic resonance spectroscopy. *Neuroradiology* 2002;44: 574–78
43. Gupta RK, Pandey R, Khan EM, Mittal P, Gujral RB, Chhabra DK. Intracranial tuberculomas: MRI signal intensity correlation with histopathology and localized proton spectroscopy. *Magn Reson Imaging* 1993;11: 443–9.
44. Luthra G, Parihar A, Nath K, Jaiswal S, Prasad KN, Husain N, et al. Comparative evaluation of fungal, tubercular, and pyogenic brain abscesses with conventional and diffusion MR imaging and proton MR Spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28: 1332–8.
45. Amornpojnimman T, Korathanakhun P. Predictors of clinical outcomes among patients with brain abscess in Thailand. *J Clin Neurosci* 2018;53:135–9
46. Kao PT, Tseng HK, Liu CP, Su SC, Lee CM. Brain abscess: clinical analysis of 53 cases. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36:129–6.

47. Tunthanathip T, Kanjanapradit K, Sae-Heng S, Oearsakul T, Sakarunchai I. Predictive factors of the outcome and intraventricular rupture of brain abscess. *J Med Assoc Thai* 2015;98:170-180.
48. Ferre C, Ariza J, Viladrich PF, Acebes JJ, Tubau F, López L, et al. Brain abscess rupturing into the ventricles or subarachnoid space. *Am J Med* 1999;106:254–7.
49. Takeshita M, Kawamata T, Izawa M, Hori T. Prodromal signs and clinical factors influencing outcome in patients with intraventricular rupture of purulent brain abscess. *Neurosurgery* 2001;48:310–6.
50. Black PM, Levine BW, Picard EH, Nirmel K. Asymmetrical hydrocephalus following ventriculitis from rupture of a thalamic abscess. *Surg Neurol* 1983;19:524–527.
51. Brewer NS, MacCarty CS, Wellman WE. Brain abscess: a review of recent experience. *Ann Intern Med* 1975;82:571–6.
52. Isono M, Wakabayashi Y, Nakano T, Fujiki M, Mori T, Hori S. Treatment of brain abscess associated with ventricular rupture: three case reports. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1997;37:630–6.
53. Zeidman SM, Geisler FH, Olivi A. Intraventricular rupture of a purulent brain abscess: case report. *Neurosurgery* 1995;36:189–93.
54. Maeda K, Sanada M, Kawai H, Fujino H, Morita Y, Itoh Y. Pyogenic ventriculitis with ruptured brain abscess. *Intern Med* 2006;45:835-836.
55. Nishizaki T, Ikeda N, Nakano S, Sakakura T, Abiko M, Okamura T. Successful neuroendoscopic treatment of intraventricular brain abscess rupture. *Clin Pract* 2011; 1(3):e52. doi:10.4081/cp.2011.e52
56. Hirsch BE, Amodio M, Einzig AI, Halevy R, Soeiro R. Instillation of vancomycin into a cerebrospinal fluid reservoir to clear infection: pharmacokinetic considerations. *J Infect Dis* 1991;163(1):197–200.
57. Sutherland GE, Palitang EG, Marr JJ, Luedke SL. Sterilization of ommaya reservoir by instillation of vancomycin. *Am J Med* 1981;71:1068–70.
58. Helweg-Larsen J, Astradsson A, Richhall H, Erdal J, Laursen A, Brennum J. Pyogenic brain abscess, a 15 year survey. *BMC Infect Dis* 2012;12:332.
59. Ko SJ, Park KJ, Park DH, Kang SH, Park JY, Chung YG. Risk Factors Associated with Poor Outcomes in Patients with Brain Abscesses. *J Korean Neurosurg Soc* 2014;56(1):34-41. doi:10.3340/jkns.2014.56.1.34
60. Carpenter J, Stapleton S, Holliman R. Retrospective analysis of 49 cases of brain abscess and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:1–11.
61. Goodkin HP, Harper MB, Pomeroy SL. Intracerebral abscess in children: historical trends at Children’s Hospital Boston. *Pediatrics* 2004;113:1765–1770.
62. Lee CG, Kang SH, Kim YJ, Shin HJ, Choi HS, Lee JH, et al. Brain abscess in Korean children: A 15-year single center study. *Korean J Pediatr.* 2010;53(5):648-52.
63. Saez-Llorens X, Nieto-Guevara J. Brain abscess. *Handb Clin Neurol.* 2013;112:1127-34. doi: 10.1016/B978-0-444-52910-7.00032-5.

64. Osenbach RK, Loftus CM. Diagnosis and management of brain abscess. *Neurosurg Clin N Am* 1992;3:403–420.
65. Buonaguro A, Colangelo M, Daniele B, Cantone G, Ambrosio A. Neurological and behavioral sequelae in children operated on for brain abscess. *Childs Nerv Syst* 1989;5:153–155.
66. Chuang MJ, Chang WN, Chang HW, Lin WC, Tsai NW, Hsieh MJ, et al. Predictors and long-term outcome of seizures after bacterial brain abscess. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(8):913-7. doi: 10.1136/jnnp.2009.195073.
67. Martin-Canal G, Saavedra A, Asensi JM, Suarez-Zarracina T, Rodriguez-Guardado A, Bustillo E, et al. Meropenem monotherapy is as effective as and safer than imipenem to treat brain abscesses. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35(3):301-4.
68. Cochrane DD. Consultation with the specialist. Brain abscess. *Pediatr Rev* 1999;20(6):209–215.

11. Přehled publikační činnosti autora

PŮVODNÍ VĚDECKÉ PRÁCE V IMPAKTOVANÉM ČASOPISE

Krejčí T., Potičný S., Hrbáč T., Lipina R., **Večeřa Z.**, Dvořáčková J., Paleček T. Extrakraniálně metastazující meningeomy. *Cesk Slov Neurol N* 2013; 76/109(3):322- 328. **IF 0,159**

Večeřa Z., Krejčí O, Houdek M, Lipina R, Kanta M. Rekonstrukce durálních defektů xenogenním implantátem. *Cesk Slov Neurol N* 2018; 81/114(6): 1–5. **IF 0,508**

Večeřa Z., Krejčí O, Krajča J, Lipina R, Kanta M. Effect of antibiotic therapy on proton MR spectroscopy findings in human pyogenic brain abscesses. *J Neurosurg Sci.* 2019 Jul 11. doi: 10.23736/S0390-5616.19.04699-X. [Epub ahead of print] **IF 1,883**

Večeřa Z., Krejčí O, Krejčí T, Krajča J, Lipina R, Kanta M. Brain abscess and pyocephalus: our experience with treatment. *Neurol Neurochir Pol.* 2019;53(2):162-168. doi: 10.5603/PJNNS.a2019.0017. Epub 2019 Apr 25 **IF 1,006**

Krejčí T, **Večeřa Z.**, Krejčí O, Salounova D, Houdek M, Lipina R. Comparing endoscopic and open decompression of the ulnar nerve in cubital tunnel syndrome: a prospective randomized study. *Acta Neurochir (Wien).* 2018;160(10):2011-2017. doi: 10.1007/s00701-018-3647-0. Epub 2018 Aug 15. **IF 1,834**

Krejčí T, Krejčí O, **Večeřa Z.**, Chlachula M, Salounova D, Lipina R. The role of third ventricle bowing in the success of endoscopic third ventriculostomy in pediatric and adult patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019;187:105554. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.105554. Epub 2019 Oct 10. **IF 1,672**

OSTATNÍ VĚDECKÉ PRÁCE V IMPAKTOVANÉM ČASOPISE

Krejčí T, Mrůzek M, **Večeřa Z.**, et al. Předpověď úspěšnosti a selhání endoskopické ventrikulocisternostomie III. komory, *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(4): 413-422. **IF 0,209**

Krejčí T, Paleček T, Buzrla P, Křen L, **Večeřa Z.**, Potičný S, Krejčí O, Lipina R. Calcifying pseudoneoplasm of neural axis (brain stone) – case report and literature review. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(5): 568-575. **IF 0,209**

Večeřa Z., Hanzlíková P, Krejčí T, Lipina R, Kanta M. Současné možnosti in vivo protonové (1H) MR spektroskopie v diagnostice mozkového abscesu. *Cesk Slov Neurol N* 2016; 79/112(3): 294-298. **IF 0,209**

PŮVODNÍ VĚDECKÉ PRÁCE V RECENZOVANÉM ČASOPISE

Večeřa Z., Paleček T., Podstatová R. Integuseal v prevenci chirurgických infekcí rány. *Nozokomiálne nákazy.* 2009, **8**(4), 19-26.

OSTATNÍ VĚDECKÉ PRÁCE V RECENZOVANÉM ČASOPISE

Večeřa Z, Reguli Š, Houdek M, Lipina R. Možnosti ošetření durálních defektů v neurochirurgii. Rozhl Chir 2018;97:455–458.

KAPITOLY V UČEBNÍCÍCH

Večeřa Z, kapitoly Cévní Neurochirurgie, Funkční Neurochirurgie, Poranění periferních nervů, Záněty mozku. In Lipina R, Reguli M. Základy neurochirurgie, Ostravská univerzita, Lékařská fakulta 2019. ISBN 978-80-7599-102-7

přednášky a plakátová sdělení - přednášky na řadě odborných kongresů na republikové i regionální úrovni

- přednášky v rámci výuky na LF Ostravské Univerzity

plakátová sdělení – zahraničí - LncRNA expression pattern in GBM patients (Kongres Evropské neurochirurgické společnosti - EANS Atény 2016)