

Doktorský studijní program

Chirurgie

Mozkový absces a MR spektroskopie

Brain abscess and MR spectroscopy

MUDr. Zdeněk Večeřa

Školitel: MUDr. Martin Kanta, Ph.D.

Školitel konzultant: Doc. MUDr. Radim Lipina, Ph.D.

Ostrava, 2020

Prohlášení autora

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

Ostrava, 2020

podpis autora

Poděkování

Děkuji vedení Neurochirurgické kliniky Fakultní nemocnice v Ostravě za možnost tvorby této dizertační práce a podporu v mém rozvoji a prohlubování praxe v neurochirurgické problematice a operativě.

Velmi děkuji školitelům MUDr. Martinu Kantovi, Ph.D. a doc. MUDr. Radimu Lipinovi, Ph.D. za laskavou podporu a cenné rady v celém průběhu studia.

MUDr. Janu Krajčovi děkuji za pomoc při provádění MR spektroskopíí.

Zvláštní poděkování patří manželce Pavle a dětem Adéle a Vojtěchovi za pochopení, trpělivost a plnou podporu.

Seznam zkratek

Ac - acetát

ADC – koeficient zjevné difuze

Ala - alanin

ATB - antibiotika

CNS – centrální nervový systém

Cr - kreatinin

CRP – C reaktivní protein

CT - počítačová tomografie

DWI – difuzně vážený obraz

DTI – zobrazení tensorů difuze

FNO – Fakultní nemocnice Ostrava

GCS – Glasgow Coma Scale

Gly - glycin

Cho – cholin

KPCR - kardiopulmocerebrální resuscitace

Lac - laktát

MIC – minimální inhibiční koncentace

MR – magnetická resonance

mRS – modifikované Rankinovo skóre

MRS - spektroskopie

NAA – N acetyl aspartát

PNC - penicilin

PRESS – point-resolved spectroscopy

Succ - sukcinyl

TE – relaxační čas

TR – opakovací čas

VOI – volume of interest, oblast zájmu

Obsah

Poděkování	3
Seznam zkratk.....	4
Obsah.....	6
1. Úvod.....	8
1.1 Etiopatogeneze mozkového abscesu.....	8
1.2 Diagnostický algoritmus.....	9
1.2.1 MR spektroskopie.....	13
1.2.1.1 Spektroskopický obraz mozkového abscesu.....	14
1.3 Terapeutický algoritmus.....	17
1.3.1 Léčba antibiotiky.....	17
1.3.2 Chirurgická léčba.....	17
1.3.3 Identifikace zdroje zánětu.....	18
2. Cíl práce a pracovní hypotéza.....	19
3. Soubor pacientů.....	21
3.1. Metodika práce.....	21
3.1.1 Radiologické vyšetření.....	23
3.2 Výsledky a statistická analýza.....	24
3.2.1 Demografická charakteristika souboru.....	24
3.2.2 Stanovení morbidity a mortality.....	25
3.2.3 Chirurgická terapie.....	27
3.2.4 Spektroskopický a kulturační nález u mozkového abscesu.....	28
3.2.5 Léčba antibiotiky a komplikace.....	33
3.2.6 Zdroj infekce.....	34
3.2.7 Rizikové faktory, laboratorní markery.....	35
3.2.7.1 C-reaktivní protein.....	36
3.2.7.2 Pyocefalus.....	37
3.2.7.3 Imunosuprese a komorbidita.....	39
3.2.7.4 Lokalizace abscesu, epilepsie.....	40

4. Shrnutí výsledků.....	41
5. Diskuze.....	43
5.1 Mozkový absces jako specifický kompartment.....	43
5.2 Penetrace antibiotik.....	44
5.3 MR spektroskopie v diferencially diagnostické rozvaze.....	44
5.4 Efekt terapie na MRS nález + limitace studie.....	46
5.5 Faktory ovlivňující outcome léčby.....	47
5.5.1 <i>Pyocefalus</i> – terapeutické možnosti.....	48
5.5.2 <i>Laboratorní markery</i>	49
5.5.3 <i>Epilepsie</i>	50
6. Odpověď na pracovní hypotézy.....	51
7. Závěr.....	53
8. Literatura.....	54

1. Úvod

Mozkový absces představuje ohraničené zánětlivé onemocnění mozku. Zmínky o této závažné diagnostické jednotce lze dohledat již z dob starověku a středověku, kdy převažovala pouřazová etiologie. V současnosti incidence kolísá mezi 1 – 8 % všech intrakraniálních lézí a nadále se jedná o onemocnění s významnou morbiditou (až 50 % postižených) a možnou vysokou mortalitou přesahující 20 % [1,2]. Za rizikové faktory a prognosticky nepříznivé markery bývá považována přítomnost pyocefalu (provalení hnisu do mozkové komory), výrazně zvyšující mortalitu, která pak kolísá mezi 40- 85 % [3-5]. Dále nepříznivě prognózu ovlivňuje imunoprese, vstupní nízké GCS score, fungální abscesy, diabetes mellitus a chronický abúsus alkoholu [1,6-8].

Klinické projevy jsou často nespecifické. Zahrnují febrilie, symptomy akutní nitrolební hypertenze (bolesti hlavy, nausea, zvracení až po různě vyjádřenou kvalitativně-quantitativní poruchu vědomí). Bývá přítomno meningeální dráždění, incidence epilepsie v akutní fázi dosahuje až 50 % nemocných [9-12] s možným opožděným rozvojem záchvatů s odstupem několika let, a to zejména u dětí [13]. Fokální neurologické postižení závisí na lokalizaci léze. Průvodní příznaky často imitují prostou purulentní meningitidu pouze febriliemi, známkami meningeálního dráždění a pozitivním likvorologickým nálezem. Při progresi klinického stavu či v rámci pátrání po origu je pak zjištěn mozkový absces. Bouřlivý průběh onemocnění s rychlou poruchou vědomí a těžkým septickým stavem je často spojen s provalením hnisu do komorového systému.

1.1. Etiopatogeneze mozkové abscesu

Absces mozku může vzniknout přestupem z okolí (záněty středouší či paranasálních dutin), hematogenním rozsevem (záněty plic, zubů), následkem penetrujícího poranění neurokrania (zlomeniny přední či střední jámy lebny s poraněním tvrdé pleny) či vzácně jako iatrogenní komplikace neurochirurgických postupů. V menším procentu pacientů se origo nepodaří identifikovat. Diseminace infekce krevní cestou vyvolá často mnohočetný rozsev, typicky v oblasti hranice bílé a šedé hmoty.

Bakteriální původce velmi často koresponduje se zdrojem místa infekce. Směsné infekce fakultativních a obligatorních anaerobů či pouze anaerobní floru detekujeme při přestupu per

continuitatem (Streptococcus sp., Bactroides sp.). Fakultativní anaeroby (Staphylococcus aureus) či aeroby při zánětlivých fokusech (Nocardia sp. Klebsiella sp.). Streptococcus intermedius je typickým původcem charakterizujícím zubní záněty. Iatrogenní absces odráží nozokomiální situaci pracoviště a často bývá vyvolán multiresistentními kmeny (MRSA, Kl.pneumoniae ESBL,atd.). Až ve 25-40 % případů se původce nepodaří kultivačně zjistit. Vzácně zjistíme atypické agens u polymorbidních a imunokompromitovaných pacientů (např. Mycobacterium sp., Cryptococcus sp., Candida albicans).

Formace mozkového abscesu probíhá cestou inciální cerebritidy s postupným změknutím a zkapalněním mozkové tkáně a postupnou formací tuhého kolagenního pouzdra abscesu do 14 dní a tím ohraničením infekce vůči okolí. Výsledný patologický obraz abscesu, který vidíme, tvoří nekrotické centrum se zánětlivou hranicí obsahující polymorfonukleáry, fibroblasty, zánětlivé buňky a bakterie, bohatě vaskularizované kolagenní pouzdro s přiléhající zónou neovaskularizace a pokračující cerebritidy. Nejvíce zevně je pásmo reaktivní gliózy a perifokálního edému. Uvedený koncept byl popsán Brittem et al. v roce 1981 formou experimentu prováděném na psech, histopatologické vyšetření korelovalo s CT nálezem [14].

Imunopatogeneze mozkového abscesu se jeví důležitá pro rozsah a velikost abscesu a edému mozku v experimentu, který často výrazně přesahuje místo vzniku infekce a představuje „*nadměrnou aktivizaci*“ imunitního systému a vyvolává nadměrné poškození přilehlé zdravé tkáně a zvětšuje rozsah poškození. Ovlivnění této reakce protizánětlivou léčbou (minocyklin) v kombinaci s antibakteriální léčbou by mohlo představovat efektivní strategii budoucnosti v terapii abscesu se zlepšením outcome [15,16].

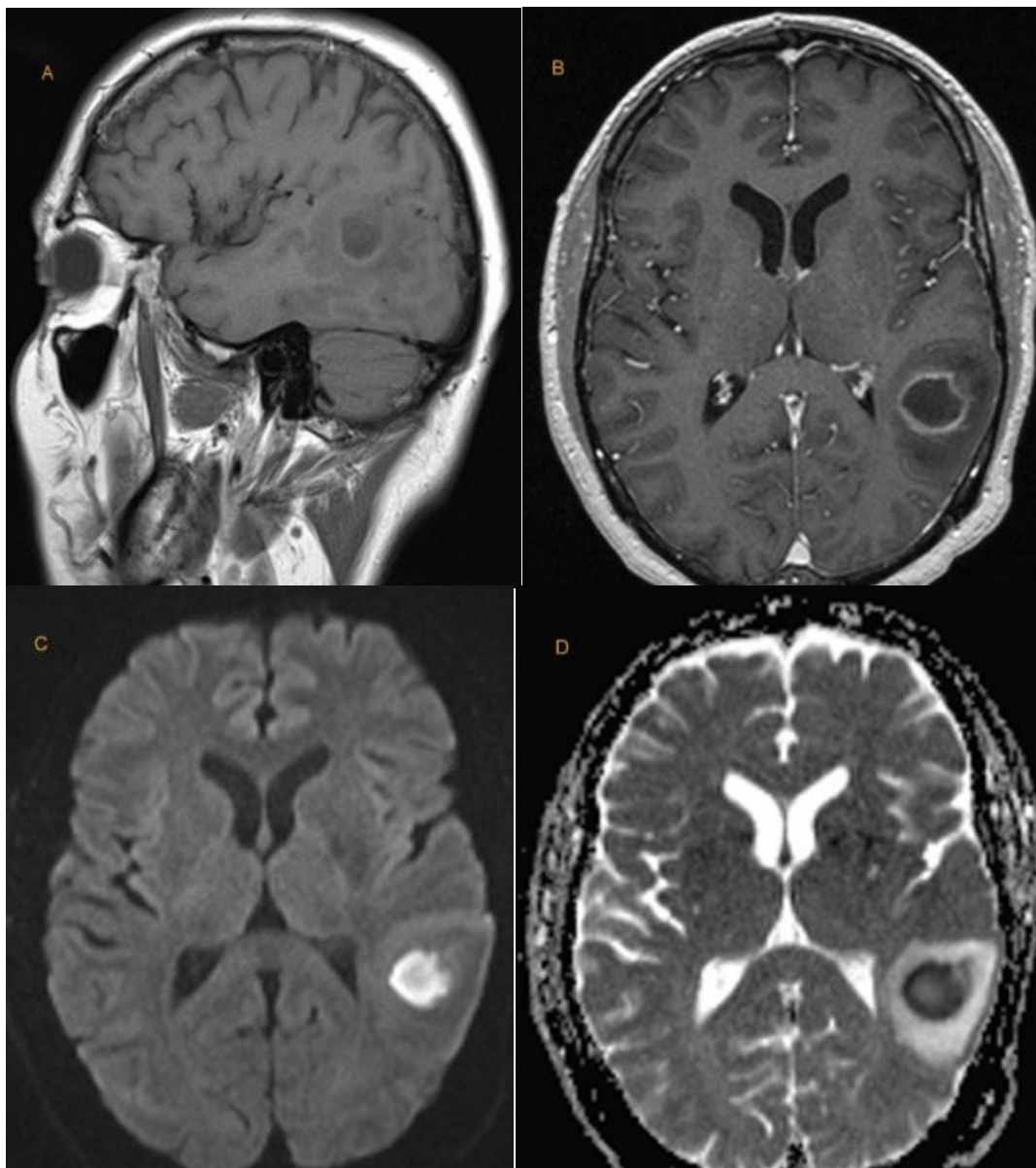
1.2 Diagnostický algoritmus

Standardní vyšetřovací protokol začíná odebráním anamnézy a klinickým vyšetřením nemocného. Vstupní paraklinické vyšetření představuje laboratorní rozbor krve dle zvyklostí pracoviště. Vyšetřuje se krevní obraz, koagulační parametry, základní markery vnitřního prostředí včetně zánětlivých parametrů – C reaktivní protein (CRP), prokalcitonin, jaterních enzymů, renálních parametrů. U mozkového abscesu mohou být hodnoty zánětlivých parametrů (leukocytoza, CRP) paradoxně velmi nízké až negativní a v rámci diferenciální diagnostiky mozkových lézí je nutné na toto pomýšlet [17,18]. Vyšetření mozkomíšního moku lumbální punkcí bývá často provedeno v inciální fázi onemocnění kdy klinický obraz odpovídá meningitidě a doplňujeme jej vždy, pokud nehrozí konusový stav při nitrolební hypertenzi. Ve stanovení diagnózy ale

hrají dominantní roli neurovizuální metody. Základním vstupním vyšetřením bývá CT mozku s prakticky 100 % senzitivitou, ale nízkou specificitou. Při následném MR vyšetření mozku – typicky v T1, T2 vážených sekvencích nativně, posléze s aplikací kontrastní látky - se zobrazuje v T1 váženém obraze mozkový absces jako tenkostěnnou hyperintenzní prstenčitou lézi s hypointenzním centrem a perifokální edémem (obr. 1). Součástí standardního vyšetřovacího protokolu cystických lézí je vyšetření difuzně váženého obrazu (DWI, diffusion weighted imaging), který absces zobrazuje s vysokou intenzitou signálu a nízkou hodnotou zdánlivého koeficientu difuze (ADC, apparent diffusion coefficient) – takový nálezn popisujeme jako restrikci difuze, jejíž podstatou může být cytotoxický edém (přesun vody z extra do intracelulárního prostoru) či zvýšená celularita. Přínos pro neurochirurga spočívá zejména v diferenciální diagnostické rozvaze oproti jiným cystickým lézím intrakraniálně (např. cystický gliom, poúrazové či jiné cysty), které tuto restrikci difuze nemívají (obr. 2) [19].

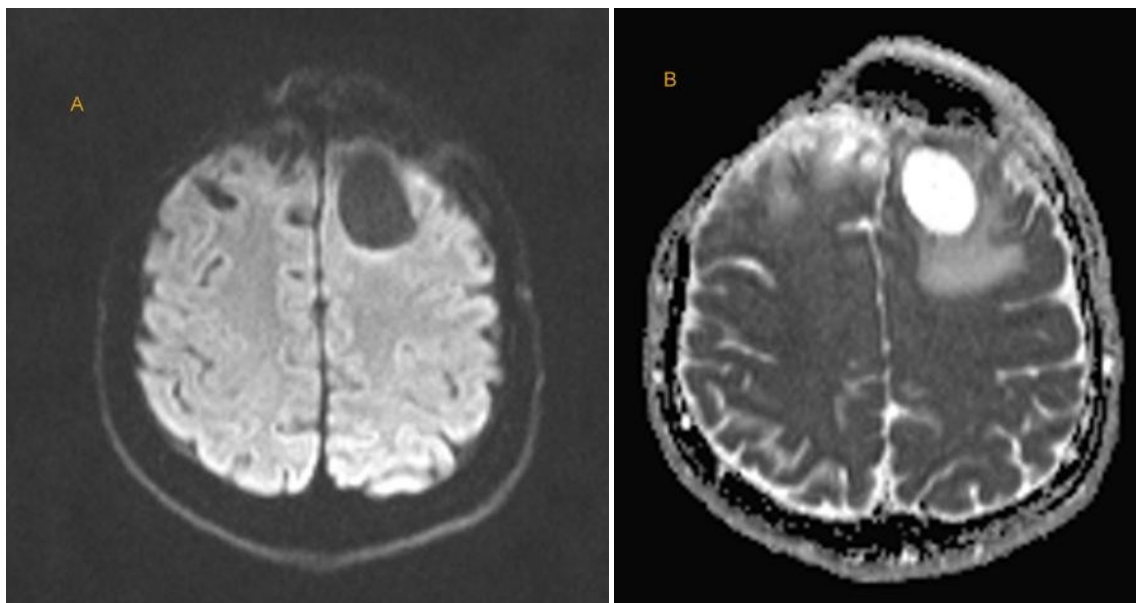
Obrázek č. 1: Typický MR obraz mozkového abscesu.

1A - MR zobrazení v T1 váženém obraze nativně, 1B - T1 zobrazení abscesu po aplikaci kontrastní látky, 1C - difuzně vážený obraz (b=1000), 1D - zobrazení ADC mapy s restrikcí



Obrázek č. 2: MR obraz posttraumatické cysty F vlevo bez známek restrikce difuze

2A – difuzně vážený obraz ($b=1000$), 2B – vypočtená ADC mapa, nejsou známky restrikce



1.2.1 MR spektroskopie

Jedná se o analytickou modalitu magnetické rezonance měřící neinvazivně koncentrace metabolitů v mozku na základě odlišných rezonančních vlastností protonů jednotlivých metabolitů (odlišují se v rezonanční frekvenci, chemical shift, CS). Identifikujeme je pomocí chemických posunů jejich rezonančních čar, vztahovaných ke zvolenému standardu – tetrametylsilanu (TMS) a udáváme v relativních jednotkách ppm (miliontinách rezonančního kmitočtu) [20]. Patologické stavy mozku se pak projevují kvantitativními změnami signálů, změnami jejich poměrů, event. přítomností signálů, které v normálním mozku nedetekujeme. V současné době se neustále rozšiřují možnosti jejího využití od zkoumání biochemických změn normálně se vyvíjejícího mozku až po rozmanité klinické aplikace v neurologii (traumatologie, epilepsie, neurodegenerativní postižení, demyelinizační onemocnění, onkologická problematika, ischemie/mozková hypoxie, vrozené metabolické choroby) [21].

Zmínky o užití v experimentu a diagnostice mozkového abscesu se poprvé objevují na počátku 90. let 20. století [22-25]. Od té doby její využití a počet klinických a experimentálních prací neustále vzrůstá v součinnosti s pokrokem a vývojem spektroskopické metodologie (pulsní sekvence), hardwaru (např. aktivně stíněné gradienty, digitální detekce) a narůstajícími zkušenostmi radiologů [20-27].

Předpokladem kvalitní spektroskopické analýzy je dostatečná velikost léze (min. velikost 1,5-2cm³), přesná lokalizace studovaného voxelu (VOI, volume of interest), čímž se vyhneme akvizici nechtěných signálů z objemu mimo oblast zájmu a kvalitnímu potlačení signálu vody (in vivo signál vody rezonuje při 4,7ppm a dosahuje několik tisíc násobně vyšších hodnot než další zkoumané metabolity, čímž je silně zastiňuje). Nezbytnou podmínkou vyšetření je spolupracující pacient. Ve většině dosud publikovaných studií zkoumajících mozkový absces jsou vyšetřována spektra metodou jednovoxelové spektroskopie (singel voxel spectroscopy, SVS) z jednoho určeného místa. Další možností je technika spektroskopického zobrazování (chemical shift imaging, CSI), kterou postihneme určitý objem mozku, kterou následně rozdělíme na větší množství voxelů, přičemž z každého získáme spektrum. Vyšetřením tak získáme neurochemický profil z více voxelů lokalizovaných v různých částech mozku (př. centrum a stěna abscesu, perifokální edém, kontralaterální hemisféra). Metoda se jeví v diagnostice abscesu příhodnější [26]. Nevýhodou je horší kvalita spekter, větší časová a technická náročnost. S rostoucím pokrokem a vývojem softwaru a MR technik lze předpokládat větší využití v budoucích letech [20]. Lze shrnout, že SVS je metoda, která díky

většímu voxelu a dobrému poměru signál/šum poskytne detailní neurochemickou informaci, zatímco CSI s větším prostorovým rozlišením charakterizuje heterogenní povahu léze [20,26].

Vyšetření probíhá jako součást konvenčního MR zobrazení s jasným vyznačením anatomické polohy voxelu, k jehož lokalizaci je u techniky SVS možné užít metody STEAM (stimulated-echo acquisition mode, vhodné pro velmi krátké relaxační časy) nebo PRESS (point-resolved spectroscopy, doporučeno pro delší relaxační časy). Mezi nejdůležitější parametry snímání patří repetiční čas (time of repetition, TR) a čas relaxační (time of echo, TE). Relaxační čas může být delší (135-270 ms), který dobře zobrazuje jednoduché signály (např. NAA, cholin, kreatinin, laktát). U krátkých časů TE (pod 30 ms) je možný větší počet detekovatelných signálů, které můžeme kvantifikovat. Jedná se o metabolity s krátkým relaxačním časem T2 (např. myoinositol, taurin) ale interpretace dat spekter je složitější pro signál makromolekul - tento u delších časů zaniká [27].

Zpracovaná spektroskopická data jsou prezentována formou 2D grafu se spektrem zachycených metabolitů. Horizontální osa představuje frekvenci, vertikální odráží intenzitu signálu (obr. 3). Zpracování technikou CSI navíc umožňuje také vytvoření prostorových map intenzit jednotlivých metabolitů, příp poměrů integrálních intenzit dvou metabolitů (využití vhodnější u mozkových tumorů, neurodegenerativních či demyelinizačních onemocnění) [28].

1.2.1.1 Spektroskopický obraz mozkového abscesu

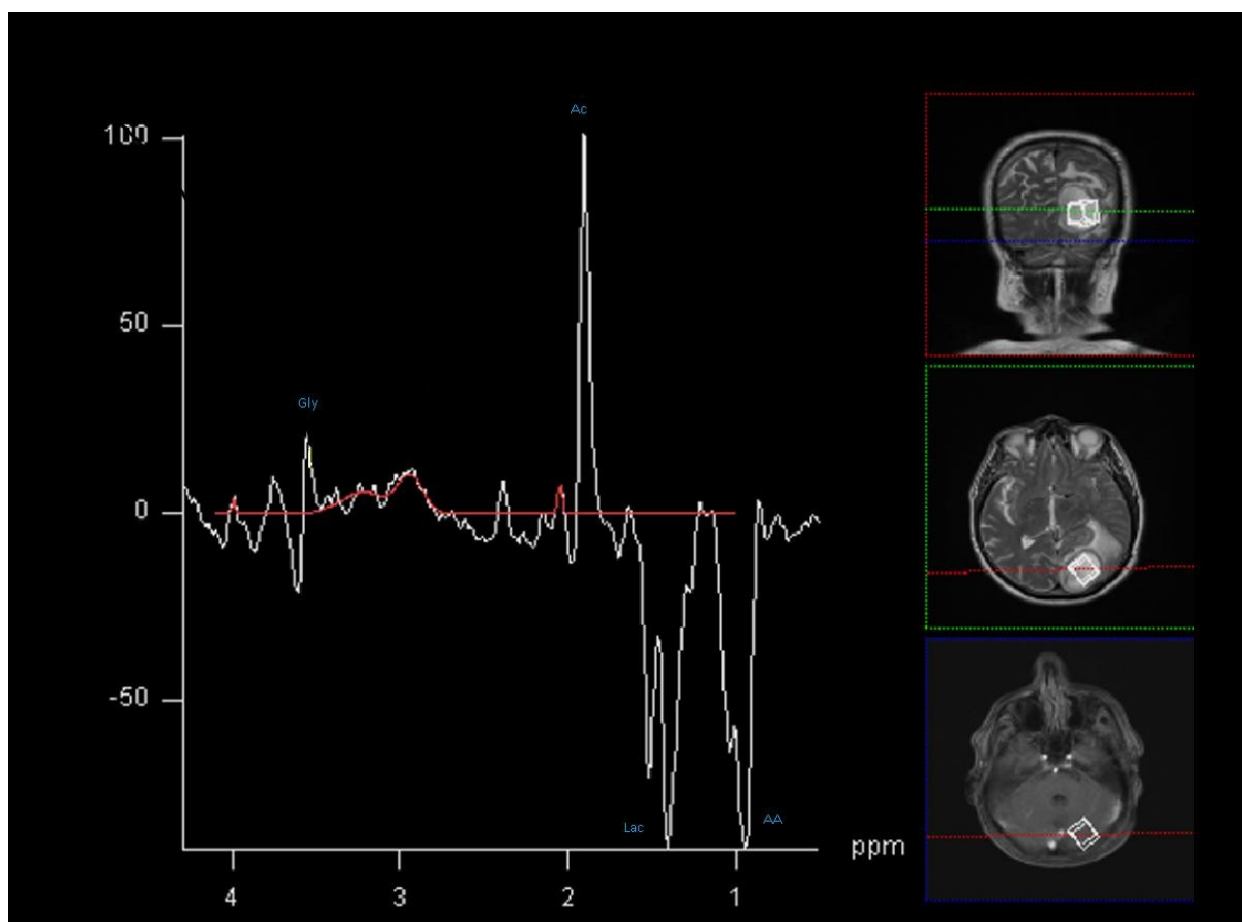
Mozkový absces je v čase se vyvíjející léze se specifickým obrazem – centrum obsahuje nekrotickou mozkovou tkáň, bakterie a zánětlivé buňky. Nekróza buněčných membrán způsobí uvolnění lipidů (0,8 - 1,3 ppm) a laktátu (1,33 ppm). Jedná se o nespecifické markery vyplývající z glykolýzy a nekrózy mozkové tkáně. Lze je pozorovat u nekrotických mozkových tumorů [29-31]. Charakteristická pro absces je pak detekce aminokyselin (AA, 0,90 ppm), acetátu (1,9 ppm), sukcinátu (2,4 ppm), alaninu (1,46 ppm), glycinu (3,56 ppm) [29-35]. Při korektní lokalizaci objemu zájmu nelze v nekrotické tkáni detekovat 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). Stručný přehled metabolitů shrnuje tabulka č. 1.

Tabulka č. 1: Stručný přehled spektroskopicky detekovatelných metabolitů mozkového abscesu

Metabolit	Resonanční frekvence (ppm)	Poznámky
Aminokyseliny (AA)	0,9	inverzní pík při středním TE, typický pro zánět, nebyl detekován u tumorů
Lipidy	0,8 a 1,3	Nespecifický
Laktát	1,33	inverzní pík rezonuje dvojitým vrcholem (doublet) při středním TE. Nespecifický.
Alanin	1,46	inverzní pík při středním TE
Acetát	1,92	zmiňován u infekcí fakultativními anaeroby, marker abscesu
Sukcinát	2,4	vysoké hodnoty jsou spojovány s parazitární infekcí
Glycin	3,56	pozorován u pyogenních abscesů

Obrázek č. 3: In vivo protonová MRS (TR, TE 1600/135 ms) dosud neléčeného abscesu

Detekce inverzního píku aminokyselin (AA), inverzní laktátový doublet (Lac), vysoký pík acetátu (Ac) a malý glycinový pík (Gly). Kultivační vyšetření prokázalo smíšenou bakteriální etiologii: Parvimonas micra, Fusobacterium nucleatum a Streptococcus intermedius.



1.3 Terapeutický algoritmus

Standardní léčba mozkového abscesu zahrnuje tři zásadní kroky:

- Léčba antibiotiky
- Chirurgické ošetření
- Došetření origa abscesu

1.3.1 Léčba antibiotiky

Léčba antibiotiky by měla být zahájena co nejdříve při suspekci na mozkový absces. Doporučovaná je empirická dvoukombinace k širokospektrému bakteriálnímu pokrytí představuje cefalosporin III. generace (ceftriaxon, cefotaxim) s nitroimidazolovým antibiotikem (metronidazol). V případě iatrogenního abscesu jsou doporučovány glykopeptidy (vankomycin) samostatně nebo v kombinaci s karbapenemy (meronem). Doba trvání léčby nemá jasné doporučení ale většina autorů či infektologických společností doporučuje u chirurgicky léčených pacientů i. v. aplikaci po dobu 4-6 týdnů s následnou per os terapií až do maximální doby 3 měsíců. Konzervativně léčení pacienti bez možnosti chirurgického zásahu by měli užívat antibiotika i. v. cestou 6-8 týdnů. Ukončení terapie by mělo být podloženo dobrým klinickým stavem, negativitou zánětlivých markerů a regresí nálezu na kontrolní MR mozku.

1.3.2 Chirurgická terapie

Časně chirurgické ošetření abscesu nadále patří k základům terapie a nadále platí a je respektováno pravidlo *“ubi pus, ibi e vacua“*. Volba operačního přístupu (exstirpace z kraniotomie či navigovaná punkce ložiska) závisí na klinickém stavu nemocného a lokalizaci abscesu. Hluboko uložené léze či eloquentní oblasti punktujeme, zbylé exstirpujeme. Peroperačně provádíme odběr hnisu na kultivační a v současnosti již standardní molekulárně-biologické vyšetření. Dle kultivačních výsledků a citlivosti na ATB případně upravujeme již cíleně terapii. Při provalení abscesu do komorového systému (pyocefalus) je terapeutickou možností zanoření zevní komorové drenáže k derivaci zkaleného likvoru a prevenci rozvoje obstrukčního hydrocefalu. V tomto případě standardní doporučení neexistuje a rozhodnutí podléhá empirickým zkušenostem a klinickému vývoji. Dostupná

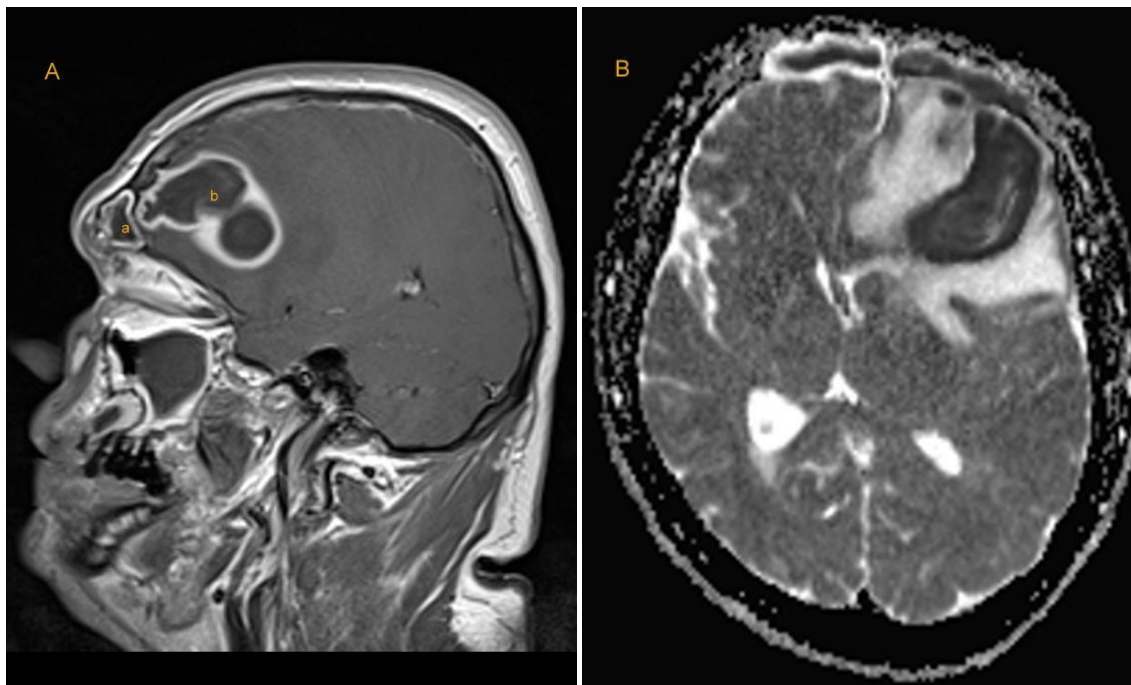
doporučení čerpají z kazustických sdělení a incidence hydrocefalu u těchto pacientů není jasná a v terapii abscesu dosud chybí [3-5].

1.3.3. Identifikace zdroje zánětu

Došetření a ošetření případného zdroje abscesu je nezbytné. V řadě případů je origo zjevné již od počátku a po ošetření abscesu následuje ošetření daného fokusu (zánět středouší či paranasálních dutin, kariézní chrup). Pokud origo neznáme, následuje komplexní přešetření. V případě zjištění atypického agens u mladých, rizikových jedinců je nutné myslet na poruchu imunity (HIV+).

Obrázek č. 4: MR obraz mozkového abscesu levého frontálního laloku, origem zánět paranasálních dutin.

4A - T1 vážený obraz s podáním k. l. (a – zánět paranasálních dutin, b- absces mozku). 4B - ADC mapa s restrikcí difuze abscesového ložiska a rozsáhlým edémem perifokálně (hnis patrný i ve frontálním sinu).



2. Cíl práce a pracovní hypotéza

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 kultivačními 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 kultivačních 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 kultivační nález

Hypotéza je rozšířením předchozí formulace o kultivační 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 imunosuprese rizikový faktor mozkového abscesu s ohledem na mortalitu a morbiditu ?

Imunosuprese 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.

3. Soubor pacientů

3.1 Metodika práce

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); 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 difuzně váženém obraze a sytící se vaskularizovanou kolagenní membranou 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 (tab. 1).

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 kultivační 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).

Tabulka č. 2: Modifikované Rankinovo skóre

modifikované Rankinovo skóre	postižení nemocného
0	bez příznaků onemocnění
1	bez zjevného omezení, soběstačnost
2	lehké omezení, soběstačný ale nezvládá všechny dřívější aktivity
3	střední omezení, vyžaduje pomoc, samostatná chůze
4	těžké omezení, pomoc při chůzi a sebeobsluze
5	upoután na lůžko, trvalá ošetrovatelská pomoc
6	Smrt

3.1.1 Radiologické vyšetření

Standardní MR vyšetřovací protokol vždy zahrnoval zobrazení v T1 a T2 váženém obraze (T1W a T2W), FLAIR sekvence (selektivní potlačení signálu tekutiny). Difuzně 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 píků metabolitů. Postakvizitní zpracování dat bylo následně provedeno vždy programem LCModel (Linear combination model, Version 6.1).

3.1.2 Statistická analýza

Byl vyhodnocen počet dní podávání antibiotik, charakter MR a spektrálního nálezu a výsledek kultivačního vyšetření. Dále byla stanovena incidence morbidity, mortality a vyhodnoceny rizikové faktory onemocnění (pyocefalus, epilepsie, imunosuprese a hladina CRP u pyocefalu a prostého abscesu). Statistické srovnání provedl statistik programem IBM SPSS, verze 25 (IBM Corp. 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

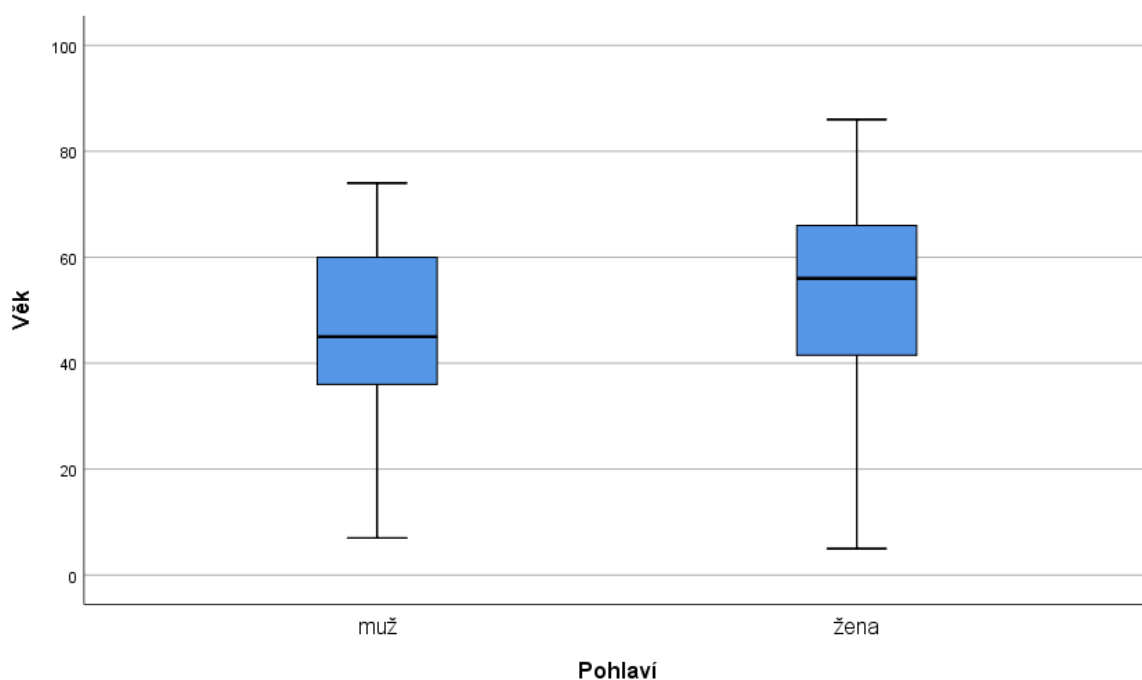
3.2 Výsledky práce

3.2.1 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.

Graf č. 1 : Porovnání věku podle pohlaví.

Statisticky nevýznamný rozdíl ($p=0,309$, t -test).



3.2.2 Stanovení morbidity a mortality

Šestiměsíční mortalita v souboru dosáhla 23,3 %, trvalá morbidita 48,8 % (mRS 2-5).

Tabulka č. 3: stanovení mortality v souboru

Úmrtí na diagnózu do 6 měsíců	N	%
Ne	33	76,7
Ano	10	23,3
Celkem	43	100

Tabulka č. 4: stanovení morbidity v souboru

Trvalé následky	N	%
Ne	22	51,2
Ano	21	48,8
Celkem	43	100

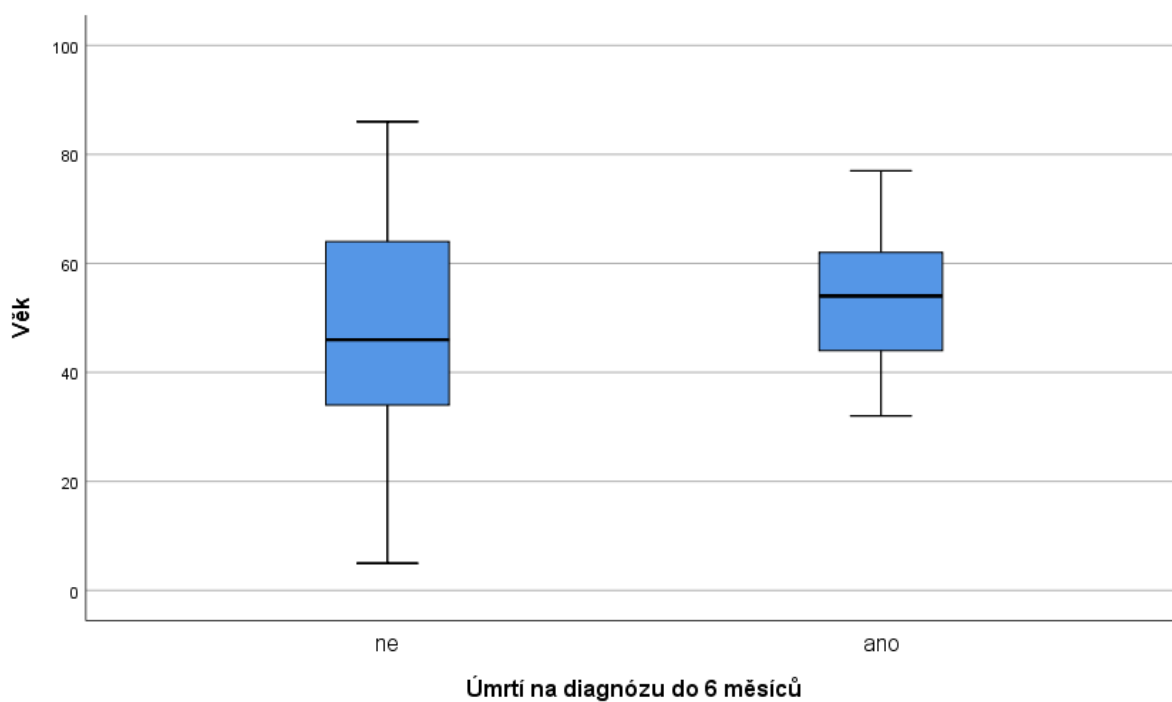
Příčinou úmrtí byla 4x rychle progredující kraniokaudální deteriorace při progresi edematózních změn, 1x masivní prokrvácení v trajektorii punkčního kanálu, 4x progredující septický stav (z toho 2x u pyocefalu) a 1x kardiorespirační selhání. Nejčastější komorbiditou byla hemiparéza různého stupně a organický psychosyndrom; detailnější rozlišení dle soběstačnosti a schopnosti chůze v tabulce č. 5. Zcela bez zjevných známek prodělaného onemocnění bylo **pouze 41,9 %** pacientů.

Tabulka č. 5: Outcome po 6 měsících, rozdělení dle mRs

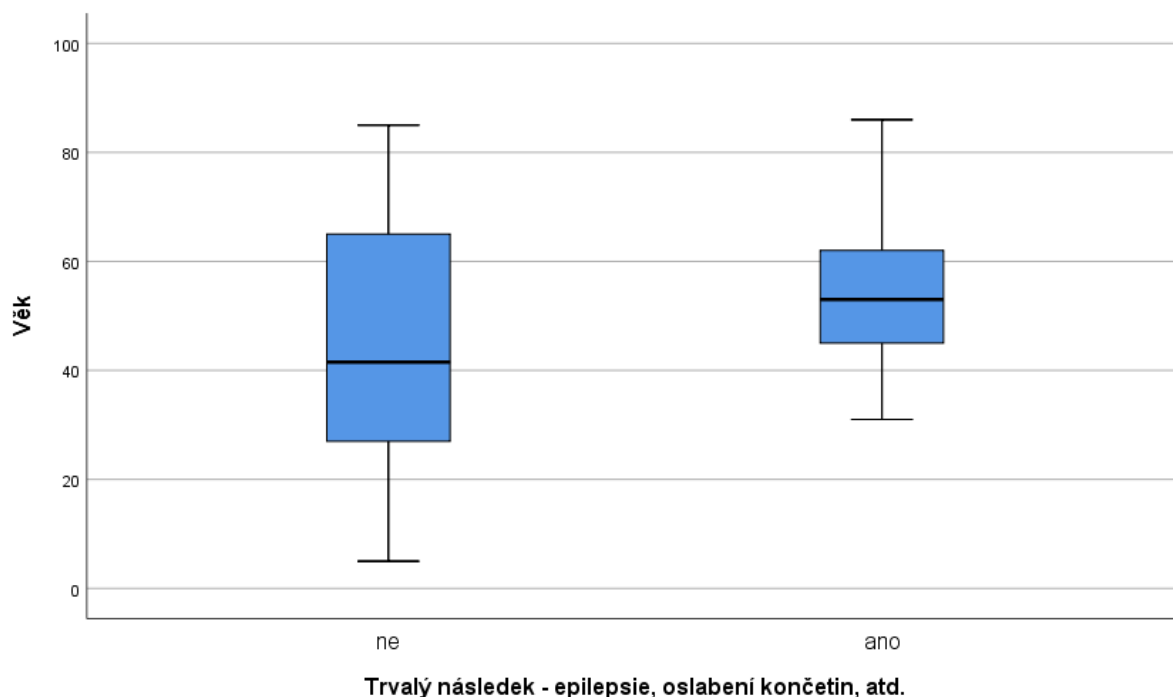
mRS	n=43	%
0	18	41,9
1	4	9,3
2	0	0
3	4	9,3
4	5	11,6
5	2	4,6
6	10	23,3

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 (graf č. 2,3).

Graf č. 2: Mortalita s ohledem na věk pacienta.



Graf č. 3: Trvalá morbidita s ohledem na věk pacienta.



3.2.3 Chirurgické terapie

Navigovaná punkce ložiska byla provedena vstupně v **51,2 %** (22/43) případů. V této podskupině bylo šest reoperací. Tříkrát 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 hematom 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 hematom v operačním poli s počínajícím konusovým stavem.

3.2.4 Spektroskopický a kultivační nález u mozkového abscesu

Předoperační podávání antibiotik bylo sledováno v řádu hodin před vyšetřením MR spektroskopii. Jedenáct pacientů (25,5 %) ATB vůbec neužívalo, nejdelší léčba před vyšetřením byla 1104 hodin (46dní) 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 dostávaly antibiotika maximálně 72 hodin včetně (**průměrně 17,8 hodin, 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.

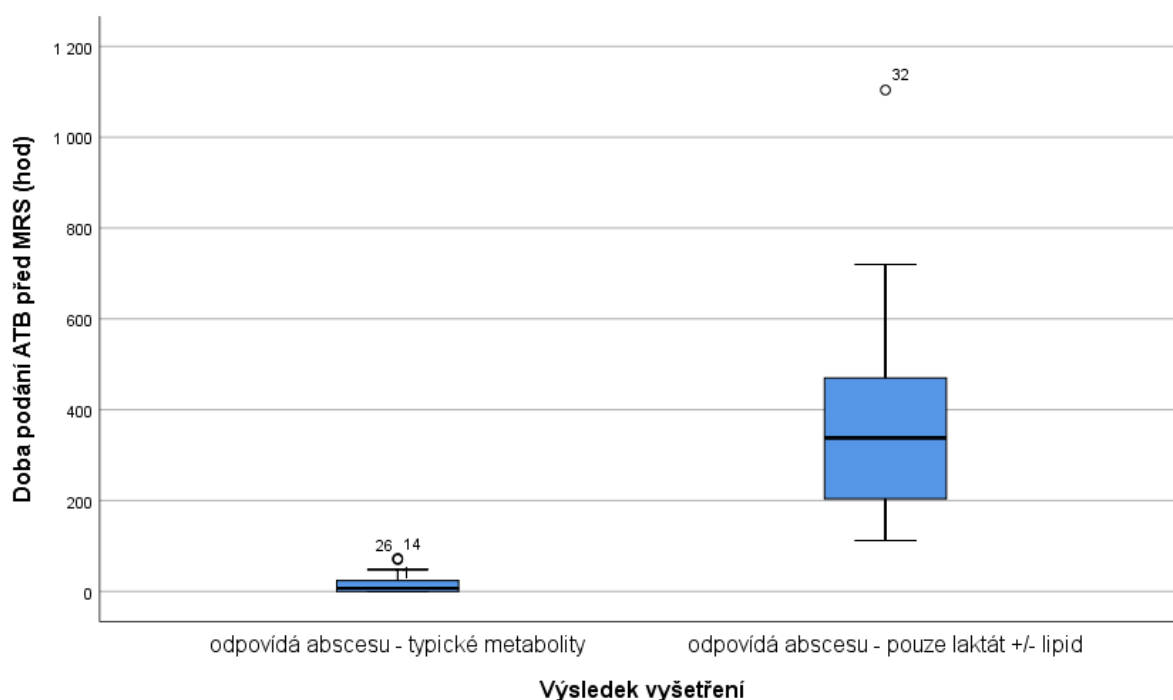
Tabulka č. 6.: Kompletní shrnutí spektroskopického a kultivačního nálezu.

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 beta-hemolytický 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. 4.

Graf č. 4: 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).**

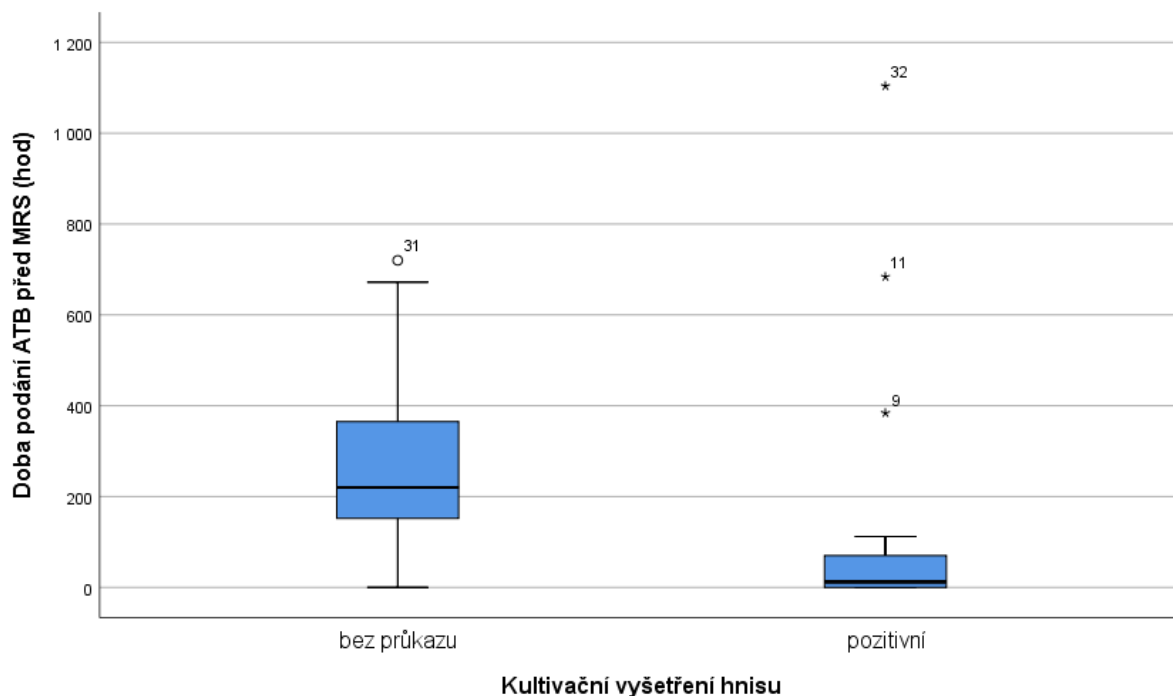
Výsledek zobrazuje graf č 5. a tabulka č.7.

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.

Graf č. 5: Graficky vyjádřené srovnání doby podávání ATB a kultivačního nálezu.

Existuje statisticky významný rozdíl mezi skupinami /bez průkazu-pozitivní kultivační nález/ v době podávání ATB před MRS vyšetřením ($p < 0,0005$, mediánový test).



Tabulka č. 7: Přehledné tabulkové shrnutí výsledků kultivace peroperačně získaného hnisu a porovnání se spektroskopickými nálezy.

Statisticky významný rozdíl ($p < 0,0005$, exaktní test) pro podávání ATB do 72 hodin zjišťujeme 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 %).

Fungální či parazitární absces jsme neléčili (přehledně viz tabulka č. 1 včetně popisu etiologického agens).

Tabulka č. 8: Shrnutí kultivačního nálezu

Kultivační nález - agens	n=43 (100 %)
Aerobní	7 (16,3 %)
Anaerobní	6 (14 %)
Smíšená	9 (18,6 %)
Atypická	0
bez průkazu	21 (51,1 %)

3.2.5 Léčba antibiotiky a komplikace

Průměrná doba antibiotické léčby činila **7 týdnů** (rozsahem 4-15 týdnů) s přihlédnutím ke klinickému stavu, laboratornímu a paraklinickému vyšetření (kontrolní MR mozku). Všichni pacienti měli v úvodu intra venózní léčbu minimálně 4 týdny, s event. převedením na per os formu či ukončením léčby. Komplikací této léčby byla třikrát prokázaná klostridiová enterokolitida s průjmy, 1x těžká neutropenie (cefalosporin) a 1x alergická reakce na cefalosporiny (těžký svědivý exantém trupu) s výměnou za chloramfenikol, který vyvolal u pacienta další komplikaci ve smyslu leukopenie.

3.2.6 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 (tab. 9).

Tabulka č. 9: Přehledně zjištěné origo mozkového abscesu

Origo	n=43 (100 %)
Nejasné	11 (25,6 %)
Záněty paranasálních dutin	6 (14 %)
Zánět středouší	4 (9 %)
Hematogenní	9 (21 %)
Iatrogenní/komplikace léčby	7 (16,3 %)
Chrup	6 (14 %)

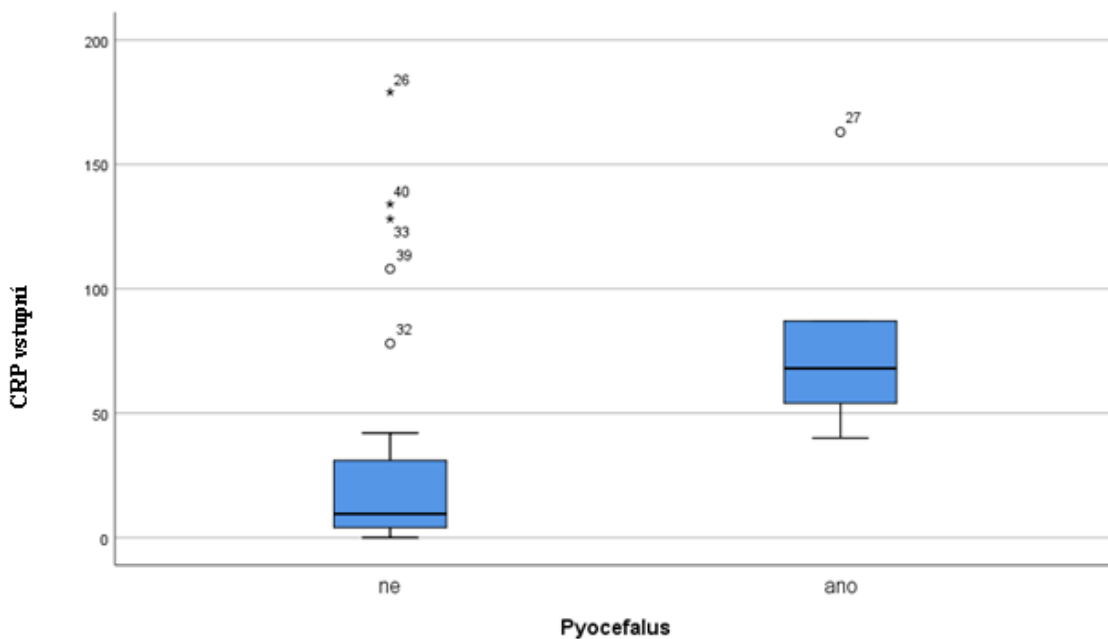
3.2.7 Rizikové faktory, laboratorní markery

3.2.7.1 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).

Tabulka č. 10: Vstupní CRP u prostého mozkového abscesu a prokázaným pyocefalem



3.2.7.2 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 %.

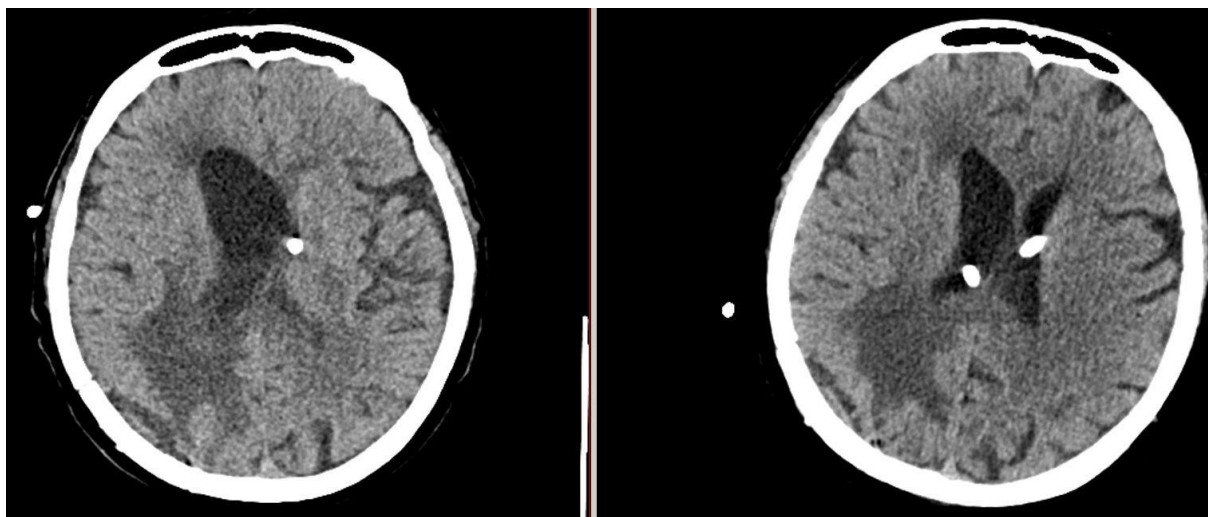
Přítomnost pyocefalu není v našem souboru statisticky významný prediktor morbidity ($p=0,575$, exaktní test) a mortality ($p=0,664$, exaktní test). Dva pacienti s pyocefalem zemřeli do 14 dní na obraz trvajících septického stavu s progredujícím multiorgánovým selháváním. Jeden vyléčený pacient v průběhu 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).

Tabulka č. 11: Charakteristika podskupiny pacientů s pyocefalem včetně typu operace a kultivačního nálezu

Věk/ pohlaví	Vstupní projevy	Zdroj infekce	Lokalizace	Chirurgická léčba	ZKD	Kultivace	Rizikové faktory
44/M	sopor, opozice šíje	Zánět středouší	Pravý T lalok	Exstirpace	Ano	Prevotella sp., Bacteroides sp.	Alkoholismus
53/M	horečka	Nejasný	Levá basální ganglia	Punkce	Ano	Streptococcus intermedius	Hypertenze
77/Ž	Somnolence, hemiparéza	Nejasný	pravý P lalok	Exstirpace	Ano	Streptococcus intermedius	Hypertenze
39/M	koma	Chrup	P thalamus, mozeček, P parietální lalok	punkce 3x	Ano	Fusobacterium nucleatum	Alkoholismus diabetes
5/M	Horečka, opozice šíje	Opakované respirační infekce	F vlevo	punkce	Ne	Negativní	Žádné

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 primo operace před exstirpací abscesu, u zbývajících dvou s odstupem na základě grafické progresse komorového systému. V jednom případě jsme postupně drénovali obě komory pro oboustrannou obstrukci for. Monroi (obr. 5), tato pacientka ale časně zemřela.

Obrázek č. 5: Oboustranná drenáž komorového systému pro pyocefalus s izolovanými postranními komorami



Zbývající pacient byl drenován s odstupem dvou dní po operaci pro rozvoj unilaterálního hydrocefalu postižené levé postranní komory (obr. 6). 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.

Obrázek č. 6: Pacient s unilaterálním hydrocefalem levé postranní komory mozkové, pravděpodobně na podkladě pozánětlivé obstrukce foramen Monroi.



3.2.7.3 Imunosuprese a komorbidita

Imunosuprimovaných pacientů bylo v souboru sedm (16,3 %), ani jeden z nich neměl diagnostikován pyocefalus. Příčinou suprese imunity byla jednou transplantace ledviny, 4x chronická léčba u revmatoidní artritidy, 2x probíhající RT + chemoterapie po 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.

Tabulka č. 12: Vliv imunosuprese na *outcome*

	Mortalita do 6 měsíců		Celkem	Permanentní morbidita		Celkem
	Ne	Ano		Ne	ano	
Imunosuprese						
ne	28	8	36	20	16	36
ano	5	2	7	2	5	7
Celkem	33	10	43	22	21	43

3.2.7.4 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 72hodin od stanovení diagnózy. Po залечení 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 epilepsií 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).**

Tabulka č. 13: Vliv epilepsie na výsledný stav

	Mortalita do 6 měsíců		Celkem	Permanentní morbidita		Celkem
	Ne	ano		Ne	Ano	
Epilepsie Ne	22	7	29	18	11	29
akutní Ano	11	3	14	4	10	14
Celkem	33	10	43	22	21	43

4. 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 difuzně váženého obrazu a jednovoxelové protonové spektroskopie s užitím středního relaxačního času. Byl vyhodnocen počet dní podávání antibiotik, charakter MR a spektrálního nálezu a výsledek kultivačního 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 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). 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 %**, **morbidity 48,8 %**. U pěti pacientů byl grafickým vyšetřením (CT, MR mozku) jasně prokázán **pyocefalus (incidence 11,6 %)**.

Mortalita pouze pacientů s **pyocéfalem činila 40 %**, **morbidity 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 pyocéfalem (**$p=0,038$, mediánový test**). Iničiální 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 morbidity (**$p=0,240$, exaktní test**), ani na mortality (**$p=1,000$, exaktní test**). Nejčastější komorbidity byla arteriální hypertenze (36 %) a diabetes mellitus (12 %), když tyto diagnózy neměly vliv na výsledný klinický stav.

5. Diskuze

Vliv antibiotické terapie na výsledný in vivo MR spektroskopický nález 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 diskuzi zjištěných rizikových (a tím možných prognostických faktorů) tohoto onemocnění a možných limitací této studie.

5.1 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 [36]. Korelace velikosti dávky a možné rozdíly ve způsobu podání (per os/ 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 [37, 38]. Calprotectin uvolněný neutrofilů cestou vyvázání zinku (zinc binding efekt) inhibuje růst bakterií ale také antimikrobiální účinek některých antibiotik, zejména B-laktamů [39, 40]. Účinnost aminoglykosidů může být snížena vyvázáním v sedimentu hnisavého obsahu [41]. 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 [42]. Vyšší parciální tlak kyslíku stimuluje neutrofilů vázanou fagocytózu, kterou anaerobní prostředí abscesu snižuje [43]. Dále působí vazokonstrikci cév, redukuje perifokální edém a ovlivňuje pozitivně intrakraniální tlak [44, 45] a tímto podporuje terapeutický efekt antibiotik, zejména u anaerobů [46].

5.2 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 [47]. 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 [48]. PNC a chloramfenikol v terapii není považován za vhodnou kombinaci pro možný antagonistický účinek léků [49]. 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 [50]. Prostupnost do abscesu u imipenemu v dávce 1 g co 6-8 hodin v 5 týdenní i. v. monoterapii s minimem nežádoucích účinků 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 [51]. Na dobrou penetraci ceftazidimu se dá usuzovat v souboru devíti pacientů publikovaných Greenem et al. Rozličné dávkování (0,5 - 2 g co 8hodin) stačilo k dosažení MIC v abscesu. V práci chybí uvedení celkové doby podávání léků před odběrem hnisu a porovnání hladin s koncentrací v séru [52]. Kazuisticky byl jednou prokázán i vstup vancomycinu do mozkového abscesu [53].

5.3 MR spektroskopie v diferencially 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) [29-35,54-56]. Za typický znak abscesu jsou považovány aminokyseliny (valin, leucin a isoleucin) [29-35,54-56]. V první skupině pacientů neléčených či krátce zaléčených abscesů jsme jej 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 [34]. Případně se může jednat o tzv. efekt částečného objemu (partial volume effect), který obecně limituje spektroskopii [55]. V našem souboru jsme detekovali NAA a cholin 5x a ve všech případech se jednalo velikostí o malé léze. Význam spektroskopie v diferenciální diagnostice cystických lézí je potvrzen celou řadou prací [19,30,54-56]. V kombinaci s dalšími modalitami a zejména difuzně váženým obrazem a zobrazením tensorů difuze (DTI) je senzitivita i specifická 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 nález 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 specifickou 100 %. S využitím spektroskopie stoupá senzitivita na 96 % a specifická je 100 % [57]. 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 [58]. Holtas et al. prezentují kazuistiku metastazujícího tumoru, zpočátku hodnoceného jako absces pro restrikcí difuze, příčinu přisuzují časně nekroze tumoru s intracelulárním edémem, zatím bez proběhlého zkapalnění [59] Lai et al. stanovili u konvenční MR k rozlišení cystických lézí senzitivitu, resp. specifickou 60,9 % a 61,9 %. S využitím DWI stoupá senzitivita na 95,2 % a specifická 95,7 %. Spektroskopie samotná má senzitivitu 85,7 % a specifickou 100 %. Kombinací obou technik udávají autoři senzitivitu 95,2 % a specifickou 100 % [19].

Odlišení aerobní či anaerobní 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 anaerobů detekovali lipidy-laktát-AA-sukcinát s/bez přítomnosti acetátu. Výsledky považují autoři za slibné, za nezbytné považují

potvrzení dalším výzkumem [56]. 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).

5.4 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 [60]. 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 [61]. 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 léčby) 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 [62]. 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 zobrazeny inverzně, viz obr. 3) a menší distorzí základní čáry v porovnání s krátkými echo časy [33]. Fyziologický i nechtěný

pohyb lidského těla může řadou mechanismů způsobit degravaci a snížení signalu 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) [63]. Fungální či parazitární absces je demonstrován v literatuře omezenou formou MRS kazuistik s rozličně nespecifickými nálezy umožňující rozlišení pyogenního a atypického agens [64].

5.5 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 [6]. Kao et al. spojují špatný *outcome* u 53

lčených do souvislosti s diabetem, cirhózou a krátkou dobou trvání příznaků [7]. Jiná práce thajských autorů identifikovala za predictor špatného outcome právě provalení do komorového systému a fungální absces [8]. Řada starších kazuistických sdělení považuje pyocefalus za maligní příznak a prediktor nedobrého outcome [3,4,65]. Lee at al. identifikovali v souboru 179 pacientů lčených 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 %. Chirugická terapie v souboru zahrnovala ošetření stereotaktickou punkcí či excizí, případná drenáž komor systému či komplikace ve smyslu hydrocefalu nejsou v práci zmiňovány [2].

5.5.1 Pyocefalus – terapeutické možnosti

Zavádění komorové drenáže u pyocefalu zůstává možností volby v závislosti na klinickém stavu, grafickém nálezů 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. [66]. Již v roce 1975 drenáž komor jako standard terapie doporučovali Brewer et al. [67]. Formou starších kazuistik je prezentována jak úspěšná léčba pyocefalu s pomocí intraventrikulární aplikace vankomycinu [65,68,69]. Tak i neúspěšné případy s aplikací gentamycinu [70]. V našem souboru dva pacienti časně zemřeli na probíhající septický stav a multiorgánové selhání, příčinou umrtí 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 nálezů. Všichni tito pacienti měli pozitivní kultivace a tedy předpokládáme aktivní zánětlivý proces a možný nedostatečný efekt ATB léčby. Prostupnost antibiotik do vyvrátého, opouzdřeného abscesu in vivo u člověka je nadále nejasná a nepřímou na ni usuzujeme terapeutickým efektem. Přímou prokázanou penetraci pouzdrům 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 [71]. 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. [72]. Je zaznamenáno pouze několik případů nežádoucích účinků jako leukocytóza [73] a výrazné bolesti hlavy při aplikaci do Ommaya rezervoáru [74]. 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) [72].

5.5.2 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 [17]. Podobně Ko et al. v retrospektivním souboru uvádějí 39 % pacientů vstupně s fyziologickým CRP [18]. 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.

5.5.3 Epilepsie

Výskyt epileptického záchvatu v akutní fázi je poměrně častý a kolísá mezi 13-50 % [1,2,7,9-12]. Vznik pozdních záchvatů či chronické epilepsie je rizikem pro 30-50 % pacientů [9,75]. Buonaguro et al. uvádějí ve tříletém sledování u 7 z 29 dětí (24 %) pozdní křeče – “*late seizures*” [13]. 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 [76]. 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 [77]. Doba podávání antikonvulsiv u dětí by měla být individualizována a ve shodě s EEG sledováním [12]. Profylaktické podávání medikace po dobu 3 měsíců doporučuje většina autorů [78].

6. Odpověď na pracovní hypotézy

1/ Podávání antibiotik více jak 72 hodin včetně před MRS vyšetřením ovlivňuje spektroskopický nález

Prokázali jsme statisticky významnou souvislost ($p < 0,0005$) mezi dobou podávání antibiotik a výsledným spektroskopickým nálezem v centru mozkového abscesu. Podávání antibiotik více jak 72 hodin ovlivní výsledek vyšetření.

2/ Podávání antibiotik více jak 72 hodin včetně před MRS vyšetřením ovlivňuje výsledný spektroskopický i kultivační nález

Zjištěné výsledky jsme dále srovnali s kultivačním vyšetřením hnisu odebraného peroperačně a prokázali statisticky významnou souvislost negativního kultivačního vyšetření s vymizením detekovatelných metabolitů odpovídajících spektroskopicky mozkovému abscesu ($p < 0,0005$). Uvedené zjištění je nutné brát v potaz při posuzování patologických cystických lézí CNS.

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

Pyocefalus není v našem souboru statisticky spojen s vyšší morbiditou ($p = 0,575$) či mortalitou ($p = 0,664$).

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

Epilepsie v akutní fázi onemocnění představuje statisticky nepříznivý faktor s vysokým rizikem reziduální morbidity po vyléčení onemocnění ($p = 0,039$). Vliv na mortalitu nebyl prokázán ($p = 1,000$).

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

Imunosuprese pacienta není statisticky spojena s vyšší morbiditou ($p=0,240$) či mortalitou ($p=1,000$) v našem souboru.

6/ Vliv pyocefalu na výši C- reaktivního proteinu ?

Prokázali jsme statisticky vyšší vstupní hladinu CRP u pacienta s pyocefalem ($p=0,038$) oproti prostému abscesu.

7. Závěr

Léčba antibiotiky ovlivní při delším podávání spektroskopický nálezn 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.

8. 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. 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.
4. 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.
5. Yang SY and Zhao CS. Review of 140 patients with brain abscess. *Surg Neurol* 1993;39:290-6.
6. Amornpojnimman T, Korathanakhun P. Predictors of clinical outcomes among patients with brain abscess in Thailand. *J Clin Neurosci* 2018;53:135–9.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Goodkin HP, Harper MB, Pomeroy SL. Intracerebral abscess in children: historical trends at Children’s Hospital Boston. *Pediatrics* 2004;113:1765–1770.
11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. Britt RH, Enzmann DR, Placone RC Jr, Obana WG, Yeager AS. Experimental anaerobic brain abscess. Computerized tomographic and neuropathological correlations. *J Neurosurg* 1984;60:1148–1159.
15. Kielian T. Immunopathogenesis of brain abscess. *J Neuroinflamm* 2004;1:16.
16. Kielian T, Esen N, Liu S, Phulwani NK, Syed MM, Phillips N, et al. Minocycline modulates neuroinflammation independently of its antimicrobial activity in staphylococcus aureus-induced brain abscess. *Am J Pathol* 2007;171:1199–1214.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Starčuk Z, Krupa P, Starčuk Z jr, Horký J. 1H in vivo MR spektroskopie v klinické neurologii. *Neurol. prax* 2005;6(3):113-139.
21. Oz G, Alger JR, Barker PB, Bartha R, Bizzi A, Boesch C. Clinical Proton MR Spectroscopy in Central Nervous System Disorders. *Radiology* 2014;270:658-679.
22. Demaerel P, Van Hecke P, Van Oostende S, Baert AL, Jaeken J, Declercq PE, et al. Bacterial metabolism shown by magnetic resonance spectroscopy. *Lancet* 1994;344:1234–1235.
23. Otto D, Henning J, Ernst T. Human brain tumors: assessment with in vivo proton MR spectroscopy. *Radiology* 1993;186:745–752.

24. Schumacher DJ, Nelson TR, Van Sonnenberg E, Meng TC, Hlavín P. Quantification of amino acids in human body fluids by ¹H magnetic resonance spectroscopy: a specific test for the identification of abscess. *Invest Radiol* 1992;27: 999–1004.
25. Harada M, Tanouchi M, Miyoshi H, Nishitani H, Kannuki S. Brain abscess observed by localized proton magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Imaging* 1994;12: 1269–1274.
26. Hsu SH, Chou MC, Ko CW, Hsu SS, Lin HS, Fu JH et al. Proton MR spectroscopy in patients with pyogenic brain abscess: MR spectroscopic imaging versus single-voxel spectroscopy *Eur J Radiol* 2013;82:1299-307.
27. Verma A, Kumar I, Verma N, Aggarwal P, Ojha R. Magnetic resonance spectroscopy- Revisiting the biochemical and molecular milieu of brain tumors. *BBA Clin.* 2016;5:170–178.
28. Brandão LA, Castillo M. Adult brain tumors: clinical applications of magnetic resonance spectroscopy. *Neuroimag Clin N Am* 2013;23:527–555.
29. 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.
30. 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.
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. Gupta RK, Jobanputra KJ, Yadav A. MR spectroscopy in brain infections. *Neuroimaging Clin N Am* 2013;23:475-98. doi: 10.1016/j.nic.2013.03.004.
34. 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.

35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Bamberger DM, Herndon BL, Suvarna Pro. The effect of zinc on microbial growth and bacterial killing by cefazolin in a *Staphylococcus aureus* abscess milieu. *J Infect Dis* 1993;168:893-6.
40. 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.
41. Wispelway B, Scheld WM. Review brain abscess. *Clin. Neuropharm* 1987;10: 483-51.
42. 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
43. 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.
44. Thom SR. Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. *J Appl Physiol* 2009;106:988–995.
45. 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.

46. 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.
47. Ingham MR, Selkon JB, Roxby CM. Bacteriological study of otogenic cerebral abscesses: chemotherapeutic role of metronidazole. *Br. Med. J.* 1977;2:991-993.
48. Black P, Greybili JR, Carache P. Penetration of brain abscess by systemically administered antibiotics. *J. Neurosurg.* 1973;38:705-709.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Green HT, O’Donoghue MA, Shaw MD, Dowling C. Penetration of ceftazidime into intracranial abscess. *J Antimicrob Chemother* 1989;24:431–6.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.

57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Bothe HW, Paschen W. Regional morphology and biochemistry in experimental brain abscesses. *Acta Neuropathol* 1986;69:17–22.
61. Horská A, Barker PB. Imaging of brain tumors: MR spectroscopy and metabolic imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2010;20:293–310.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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
66. Black PM, Levine BW, Picard EH, Nirmel K. Asymmetrical hydrocephalus following ventriculitis from rupture of a thalamic abscess. *Surg Neurol* 1983;19:524–527.
67. Brewer NS, MacCarty CS, Wellman WE. Brain abscess: a review of recent experience. *Ann Intern Med* 1975;82:571–6.

68. 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.
69. Zeidman SM, Geisler FH, Olivi A. Intraventricular rupture of a purulent brain abscess: case report. *Neurosurgery* 1995;36:189–93.
70. Maeda K, Sanada M, Kawai H, Fujino H, Morita Y, Itoh Y. Pyogenic ventriculitis with ruptured brain abscess. *Intern Med* 2006;45:835-836.
71. 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.
72. 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>
73. 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.
74. Sutherland GE, Palitang EG, Marr JJ, Luedke SL. Sterilization of ommaya reservoir by instillation of vancomycin. *Am J Med* 1981;71:1068–70.
75. Osenbach RK, Loftus CM. Diagnosis and management of brain abscess. *Neurosurg Clin N Am* 1992;3:403–420.
76. 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.
77. 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.
78. Cochrane DD. Consultation with the specialist. Brain abscess. *Pediatr Rev* 1999;20(6): 209–215.