

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové



Metabolické změny mozku u pacientů po subarachnoidálním krvácení.

Jaroslav Adamkov

Autoreferát dizertační práce

Doktorský studijní program chirurgie.

Hradec Králové

2017

Dizertační práce byla vypracována v rámci *prezenčního* studia doktorského studijního programu chirurgie na Neurochirurgické klinice FN Hradec Králové a Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Jaroslav Adamkov, Neurochirurgická klinika FN Hradec Králové a Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Školitel: doc. MUDr. Jiří Náhlovský CSc., Neurochirurgická klinika FN Hradec Králové a Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Oponenti:

prof. MUDr. Martin Smrčka PhD.,MBA, Neurochirurgická klinika FN Brno a Lékařské fakulty MU v Brně.

doc. MUDr. David Krahulík PhD., Neurochirurgická klinika FN Olomouc a Lékařské fakulty UP v Olomouci.

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

(bude doplněno po vyhlášení termínu, místa a času)

S dizertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děk-
nátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze,
Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

Doc.MUDr.RNDr.Kaška Milan Ph.D.

Předseda komise pro obhajoby dizertačních prací

v doktorském studijním programu chirurgie

Garant studijního programu

Obsah

Souhrn.....	5
Úvod do problematiky.....	9
Cíle studie.....	10
Hypotézy.....	12
Materiál a metodika.....	12
Statistika.....	16
Výsledky.....	17
Diskuze.....	35
Závěr.....	46
Použita literatura.....	48
Přehled publikací	51
Přednášková činnost.....	56

1. Souhrn

Cíl studie: Cílem této studie bylo ověřit dále stanovené hypotézy, tj. stanovení koncentrací energetických metabolitů v akutní fázi po SAK a definování jejich vztahu ke vstupním klinickým a zobrazovacími parametry a výslednému klinickému stavu pacientů 1 měsíc po krvácení. Dále jsme studovali vztah poměru L/P (> 30) a ICP resp. CPP a souvislost mezi koncentracemi glycerolu ve 2 kompartmentech (mozkové intersticiu a sérum).

Typ studie: Retrospektivní klinická studie

Soubor a metodika: V období od 2012 do 2015 jsme zavedli katetr mikrodiálýzy a čidlo pro měření ICP v rámci multimodální monitorace celkem 15 pacientům po subarachnoidálním krvácení. Multimodální monitoraci jsme celkem prováděli 84 dnů a zpracovali z ní souhrnně 10080 číselných údajů. U 7 pacientů jsme současně s multimodálním monitoringem stanovili také sérové koncentrace glycerolu. Zahájení monitorace vždy navazovalo na obliteraci zdroje krvácení a to buď chirurgickou nebo endovaskulární technikou.

Výsledky: Koncentrace pyruvátu v průběhu prvních 24 hodin monitorace byla nižší ve skupině pacientů s globálním edémem mozku (GEM) ($p = 0,01$). Hodnoty poměru L/P v průběhu prvních 24 hodin monitorace byly vyšší ve skupině pacientů s globálním edémem mozku ($p = 0,004$). Ve skupině pacientů Hunt-Hess st.4 byly naměřeny vyšší hodnoty poměru laktát/pyruvát ve srovnání se skupinou pacientů Hunt-Hess st.1-3 ($p = 0,04$). Ve skupině pacientů

s minimálně jednou epizodou metabolické krize ($L/P > 40$, glukóza $< 0,7$ mmol/l.) v průběhu celého monitorovaného období jsme prokázali horší klinický výsledek 1 měsíc po SAK (modifikovaná Rankin škála- mRS 4-6, $p = 0,01$). Z 832 hodin monitorace při kterých byl poměr laktát/pyruvát > 30 jsme zaznamenali ve 193 případech $ICP > 20$ torrů což činilo 23 %. Ze 193 hodin monitorace, při které jsme zaznamenali $ICP > 20$ byla simultánní hodnota poměru $L/P > 30$ ve 170 hodinách což činilo 88 %. Vyšší hodnoty poměru L/P byly spojeny s nižšími hodnotami CPP ($p = 0,04$). U 4 pacientů ze 7 se potvrdil statisticky významný vztah mezi koncentrací glycerolu v séru a mozковém intersticiu.

Závěr: Globální edém mozku a vstupní klinický stav po SAK lze definovat vybranými parametry měření mozkovou mikrodialýzou. Přítomnost metabolické krize představuje negativní prognostický znak neuspokojivého klinického výsledku 1 měsíc po SAK. Vyšší hodnoty poměru L/P souvisí více s perfuzním tlakem nežli s tlakem nitrolebním. U části pacientů po SAK lze vystopovat korelaci mezi koncentrací glycerolu v séru a mozkovém intersticiu.

Metabolic changes in the brain after subarachnoid haemorrhage.

Summary

The goal of the study: The goal of this study is to set concentrations of energetic metabolites in the acute phase (first 24 hours of monitoring) after subarachnoid haemorrhage (SAH) and to define the relation of these concentrations to the clinical and imaging parameters on admission and final clinical state of the patient one month after the bleeding. Throughout the period of monitoring, in all patients we observed episodes of lactate/pyruvate (L/P) ratio > 30 and their relation to actual readings of intracranial pressure (ICP) and perfuse pressure (CPP). We also monitored concentrations of glycerol in two compartments (brain interstitium and serum).

Type of the study: Retrospective clinical study

The set and methodology: From 2012 to 2015 we introduced a microdialysis catheter and a sensor for measuring ICP within a multimodal monitoring in 15 patients after subarachnoid bleeding. We performed this multimodal monitoring for a period of 84 days and processed in aggregate 10,080 readings. In 7 patients, together with multimodal monitoring, we also determined the serum concentration of glycerol. The onset of monitoring was always connected with obliteration of the source of bleeding either via surgery or endovascular procedure.

Results: Concentration of pyruvate during the first 24 hours of monitoring was lower in the group of patients with global edema of

the brain (GEM) ($p = 0,01$). The readings of L/P ratio during the first 24 hours of monitoring were higher in the group of patients with global edema of the brain ($p = 0,004$). In the group of patients with grade 4 Hunt-Hess we measured higher readings of lactate pyruvate ratio compared to the group of patients with Hunt-Hess grades 1-3 ($p = 0,04$). In the group of patients with a minimum of one episode of metabolic crisis (L/P > 40, glucose < 0,7mmol/l) during the whole monitoring period we demonstrated worse clinical result one month after SAH (modified Rankin scale – mRS 4-6, $p = 0,01$). Out of 832 hours of monitoring with a lactate/pyruvate ratio > 30 we recorded in 193 cases ICP > 20 torr, which makes up 23% of cases. Out of 193 hours of monitoring during which we recorded ICP > 20, the simultaneous value of L/P ratio was > 30 during 170 hours, constituting 88% . Higher readings of L/P ratio were connected with higher readings of CPP ($p = 0,04$). In 4 of 7 patients we demonstrated a statistically significant relation between concentrations of glycerol in serum and brain interstitium.

Conclusion: Global edema of brain and admission clinical state after SAH can be defined by chosen parameters measured by brain microdialysis. The presence of metabolite crisis represents a negative prognostic marker of unsatisfactory clinical result one month after SAH. Higher readings of L/P ratio are related more with perfusion pressure than with intracranial pressure. In a certain group of patients after SAH we may track a correlation between glycerol concentration in serum and brain interstitium.

2. Úvod do problematiky

Subarachnoidální krvácení (SAK) aneuryzmatického původu patří i v dnešní době spolehlivých diagnostických modalit, ověřených terapeutických postupů a pokročilých možností monitorace k onemocněním s vážnou prognózou. Bezprostředně po krvácení umírá asi třetina nemocných, do 30 dnů dalších 45-50% pacientů (10). U poloviny přeživších pak lze vystopovat v různé míře vyjádřený neurologický deficit (10, 2). Obliterace zdroje krvácení se díky propracovaným operačním a endovaskulárním technikám stala pro pacienta bezpečnější a frekvence procedurálních komplikací výrazně poklesla. Do centra pozornosti se tak dostává období po krvácení, ve kterém jsou pacienti ohroženi sekundárními mozkovými infarkty, které se v zásadní míře podílí na vysoké morbiditě a letalitě. Tyto děje jsou výsledkem reakce mozkových buněk a cév nejenom na čerstvou krev a její rozpadové produkty v subarachnoidálním prostoru, ale také na náhle vzniklou nitrolební hypertenzi s hypoperfuzí. Pochopení těchto procesů představuje základní kámen při hledání prevence, časně detekce a účinné léčby s cílem minimalizovat jejich ničivý potenciál a zlepšit vyhlídky nemocných po SAK. Být připraven na tyto situace znamená umět rozpoznat hrozící ischemický infarkt s dostatečným předstihem tak, aby se zabránilo vzniku ireverzibilních strukturálních změn v mozku. Časový faktor je při detekci incipientní hypoxie mozku zcela zásadní. Proto je potřebné u pacientů po SAK s poruchou vědomí sledovat metabolické vlastnosti mozkové tkáně za pomoci invazivních technik. Jednou z nich je mozková

mikrodialýza. Spolehlivost této metody při detekci časných ischemických změn u pacientů po SAK byla prokázána řadou studií. Současné poznatky však ukazují, že mozková mikrodialýza má daleko širší využití - např. při detekci lehčích metabolických abnormalit nebo při stanovení prognózy nemocných po SAK (7, 22). Důležitým aspektem s velkým potenciálem je hledání metabolického korelátu (parametry mikrodialýzy) vstupních zobrazovacích vyšetření (počítačová tomografie) a klinického stavu (Hunt-Hess škála) u pacientů po subarachnoidálním krvácení. Vzhledem k tomu, že v současnosti nejsou názory na tato témata jednotné, rozhodli jsme se věnovat pozornost právě této méně probádané problematice.

3. Cíle studie

Cílem této studie bylo ověřit dále stanovené hypotézy, tj. stanovení koncentrací energetických metabolitů v akutní fázi po SAK a definování jejich vztahu ke vstupním klinickým a zobrazovacím parametřům a výslednému klinickému stavu pacientů 1 měsíc po krvácení. Dále jsme studovali vztah poměru L/P (> 30) a ICP resp. CPP a souvislost mezi koncentracemi glycerolu ve 2 kompartmentech (mozkové intersticiium a sérum).

Naše cíle jsme formulovali s ohledem na literární nejednotnost rozebíraných témat. Jejich zpracováním jsme se snažili o vytvoření vlastního pohledu na danou problematiku. Vycházeli jsme z následujících předpokladů:

1. Při SAK z ruptury aneuryzmatu dochází ke dramatické změně tlakových, perfuzních a metabolických poměrů v mozku. Vstupní CT nález prokazuje stupeň krvácení v subarachnoidálním prostoru, komorách nebo v mozkovém parenchymu. U části pacientů (20-60 %) nacházíme při prvním CT vyšetření také známky globálního edému mozku (GEM). *Jen málo literárních pramenů odhaluje metabolickou charakteristiku globálního edému mozku.*
2. Škála podle Hunt-Hesse odráží klinický stav pacientů po SAK. Mikrodialýza mapuje metabolickou situaci mozkové tkáně. *Nejasným zůstává vztah mezi vstupním klinickým stavem a metabolickým obrazem v prvních hodinách monitorace.*
3. Metabolická krize, která je definovaná vysokou hodnotou poměru laktát/pyruvát a nízkou koncentrací glukózy, je alarmujícím příznakem. *Jsou k dispozici ojedinělá literární data popisující vztah metabolické krize a výsledného „outcome“.*
4. Konvenční způsob sledování pacientů po SAK s poruchou vědomí a nutností umělé plicní ventilace představuje měření ICP a CPP. Monitorace metabolismu mozku po SAK pomocí mikrodialýzy má potenciál odhalit epizody metabolické krize i při současně normálních hodnotách ICP. *Předmětem diskuzí zůstává vztah mezi vysokými hodnotami poměru L/P a ICP resp. CPP.*
5. Zvýšená koncentrace glycerolu v mikrodialyzátu je známkou rozpadu buněčných membrán. Zvýšená koncentrace glycerolu v séru může být následkem tzv. katecholaminové bouře po SAK.

Možná souvislost koncentrací glycerolu v těchto dvou kompartmentech není jasně definována.

4. Hypotézy

1. Koncentrace energetických metabolitů měřených mozkovou mikrodialýzou v prvních 24 hodinách monitorace se liší u pacientů s a bez GEM na vstupním CT po SAK.
2. Koncentrace energetických metabolitů v prvních 24 hodinách monitorace se liší u pacientů v dobrém (Hunt Hess st.1-3) a těžkém (Hunt-Hess st.4) klinickém stavu.
3. Přítomnost metabolických krizí v průběhu celého monitorovaného období
koreluje s hodnotami energetických metabolitů a výsledným klinickým stavem hodnoceným modifikovanou Rankin škálou (mRS) 1 měsíc po SAK.
4. Přítomnost epizod poměru L/P > 30 je doprovázena nárůstem ICP a poklesem CPP.
5. Intersticiální (mozková) koncentrace glycerolu koreluje se sérovou koncentrací glycerolu u pacientů po SAK.

5. Materiál a metodika

V období od února 2012 do prosince 2015 jsme implantovali katétr mikrodialýzy a čidlo pro měření nitrolebního tlaku v rámci multimodálního monitoringu (MMM) u 15 pacientů po SAK. Jednalo se o pacienty, u kterých nebyl po ošetření aneuryzmatu předpoklad časně extubace a tedy klinické monitorace. V případě symetrické distribuce

krve v subarachnoidálních prostorech na vstupním CT jsme implan- tovali katétr mikrodialýzy do bílé hmoty F laloku nedominantní hemisféry. Při distribuci krve v bazálních cisternách a Sylviovské fisuře byl katetr umístěn do bílé hmoty F laloku, ipsilaterálně ke straně s dominantním krevním depem. Multimodální monitoraci jsme zahájili 1. - 3. den po SAK. V hodinových intervalech byly odebírány vzorky s mikrodialyzátem, které se okamžitě zpracovaly v analyzátoru Iscus (*CMA Microdialysis AB, Sweden*) umístěným vedle lůžka nemocného. Tímto způsobem jsme stanovili intersticiální (mozkovou) koncentraci laktátu, pyruvátu, poměru L/P, glukózy a glycerolu. Zahájení MMM vždy navazovalo na obliteraci zdroje krvácení, a to buď chirurgickou nebo endovaskulární technikou. Operační výkon (klip) podstoupilo v našem souboru 6 pacientů, endovaskulárně (koil resp. koil + stent) bylo ošetřeno 8 pacientů. U jednoho nemocného jsme zdroj krvácení ošetřili kombinovaně. U 7 pacientů z našeho souboru jsme v průběhu MMM odebírali každých 12 hodin malé množství krve ke stanovení sérových hladin glycerolu. Multimodální monitoraci jsme celkem prováděli 84 dnů a zpracovali souhrnně 10 080 číselných údajů z mikrodialýzy. Studie byla realizována se souhlasem etické komise FNHK. Základní charakteristiku souboru zobrazuje Tab. 6.

pohlaví	M 8x	Ž 7x				
průměrný věk	49,9					
lokalizace aneuryzmatu	ACoA 7x	ACM 6x	ACI 2x			
Fisher stupeň	4(14x)	3(1x)				
GEM	10x					
metabolická krize	7x					
vstupní Hunt-Hess	1(1x)	2(1x)	3(6x)	4(7x)		
výstupní mRS po 1 měs.	1(3x)	2(2x)	3(1x)	4(2x)	5(3x)	6(4x)

Tab. 6. Charakteristika souboru.

1. Na vstupním CT jsme identifikovali známky globálního edému mozku (GEM) podle Classena (3).

Patří mezi ně:

- vyhlazení subarachnoidálních prostorů na konvexitě mozku
- setření hranice mezi šedou a bílou hmotou mozku v úrovni *centrum semiovale*.

Na základě přítomnosti/nepřítomnosti GEM jsme rozdělili pacienty do 2 skupin.

2. Klinický stav byl hodnocen pomocí Hunt-Hessovy škály. Na základě této škály jsme rozdělili pacienty do 2 skupin na lehčí a těžší klinický stav (Hunt-Hess st.1-3 a Hunt-Hess st.4).

3. a,b,c) Z dat mozkové mikrodialýzy jsme u jednotlivých pacientů v celém monitorovaném období identifikovali epizody metabolické krize (poměr L/P > 40 a koncentrace glukózy < 0,7 mmol/l.). Tímto kritériem jsme rozdělili náš soubor na 2 skupiny (skupina pacientů, u

kterých byla nalezena minimálně jedna epizoda metabolické krize a skupina nemocných bez této epizody).

Všechny uvedené skupiny pacientů byly konfrontovány s hodnotami laktátu, pyruvátu a poměru L/P.

d) Výsledný klinický stav pacientů byl hodnocen mRS 1 měsíc po SAK. Na základě mRS jsme pacienty rozdělili do 2 skupin (mRS 1-3 a mRS 4-6). Sledovali jsme vztah mezi výsledným klinickým stavem a přítomností epizod metabolické krize v průběhu celého monitorovaného období.

4. Sledovali jsme vztah epizod poměru L/P > 30 a simultánních hodnot ICP a CPP. Hodnota poměru L/P > 30 představuje již dominanci anaerobního metabolismu. Zajímaly nás současné hodnoty ICP/ CPP a tedy jejich potenciál při detekci hypoxicko-ischemických změn.

5. Sledovali jsme vztah mozkových a sérových koncentrací glycerolu. Mozkové koncentrace glycerolu jsme stanovovali každou hodinu, zatímco sérové koncentrace glycerolu každých 12 hodin.

Standardním cílem léčby u všech monitorovaných pacientů bylo ICP < 20 torrů a CPP > 60.

6. Statistika

Statistické hodnocení bylo provedeno v programovém prostředí R (*R Development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. R Foundation for Statistical Computing; 2016. p. 3503. <http://www.r-project.org>*).

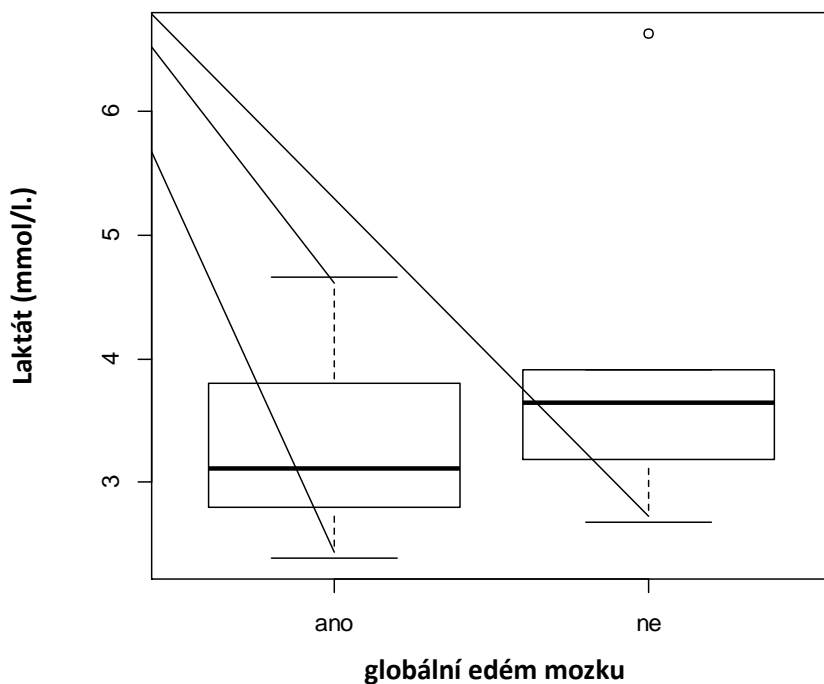
Při testování hypotéz byla považována pravděpodobnost chyby prvního řádu menší než 0,05 za hranici statistické významnosti.

Rozložení získaných data bylo analyzováno prostřednictvím Anderson-Darling testu. Normální rozložení nebylo mezi sledovanými parametry potvrzeno a v další statistické analýze byly použity následující neparametrické testy: pro srovnání skupin Wilcoxonův test a pro hodnocení korelací Spearmanův rank test. Popisné charakteristiky sledovaných parametrů jsou vyjádřeny mediány a percentily.

7. Výsledky

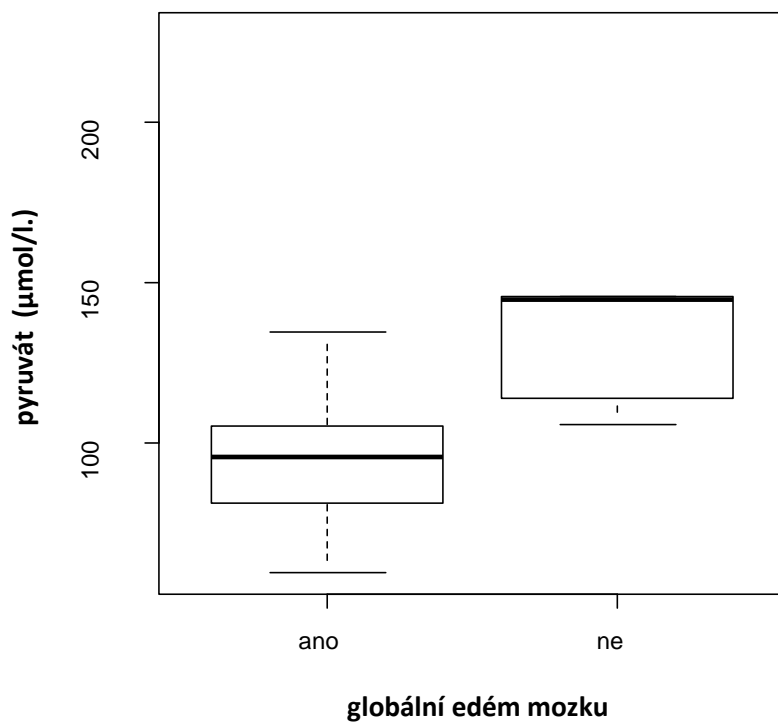
1. Globální edém mozku a mozkové metabolismy.

- a) Koncentrace laktátu v průběhu prvních 24 hodin monitorace je nižší ve skupině pacientů s GEM ($p = 0,39$, Graf 1a.) – hypotéza 1 pro laktát je zamítnuta.



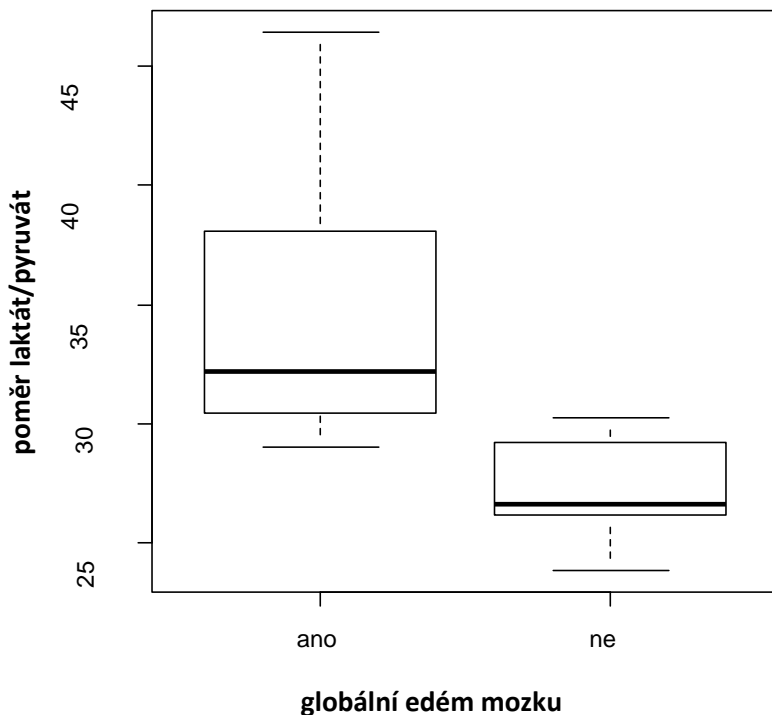
Graf 1a.

- b) Koncentrace pyruvátu v průběhu prvních 24 hodin monitorace je nižší ve skupině pacientů s GEM ($p = 0,01$, Graf 1b.) – hypotéza 1 pro pyruvát je potvrzena.



Graf 1b.

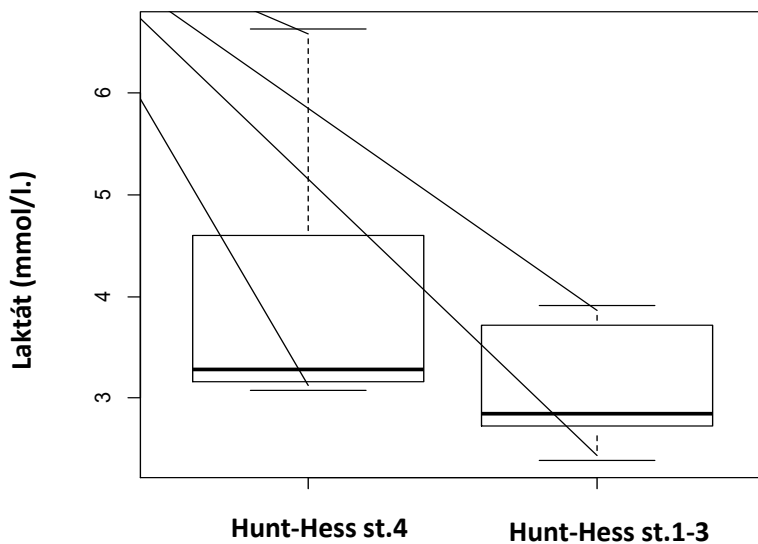
- c) Hodnoty poměru L/P v průběhu prvních 24 hodin monitorace jsou vyšší ve skupině pacientů s GEM ($p = 0,004$, Graf 1c.)
- hypotéza 1 pro poměr L/P je potvrzena.



Graf 1c.

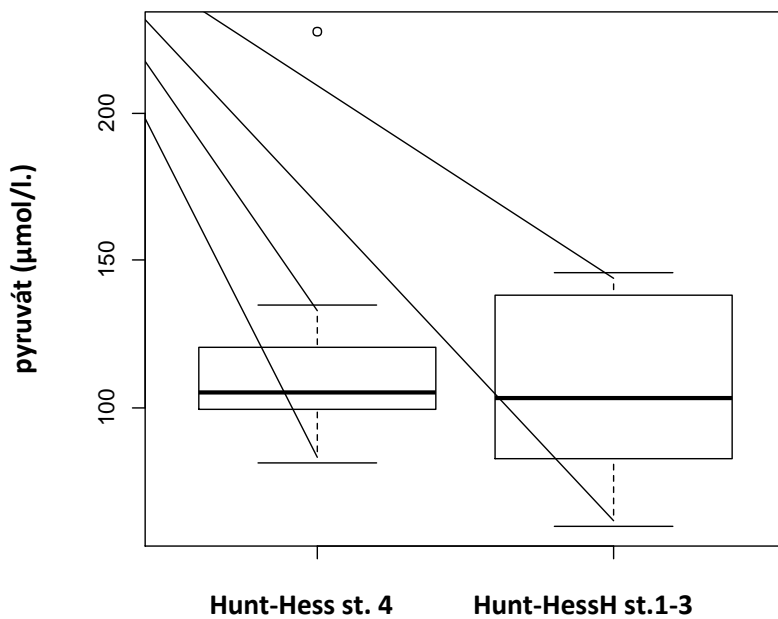
2. Klinický stav pacienta při přijetí a mozkové metabolity.

- a) Ve skupině pacientů Hunt-Hess st.4 jsou naměřeny vyšší koncentrace laktátu ve srovnání se skupinou pacientů Hunt-Hess st.1-3 ($p = 0,06$, Graf 2a.) – hypotéza 2 pro laktát je zamítnuta.



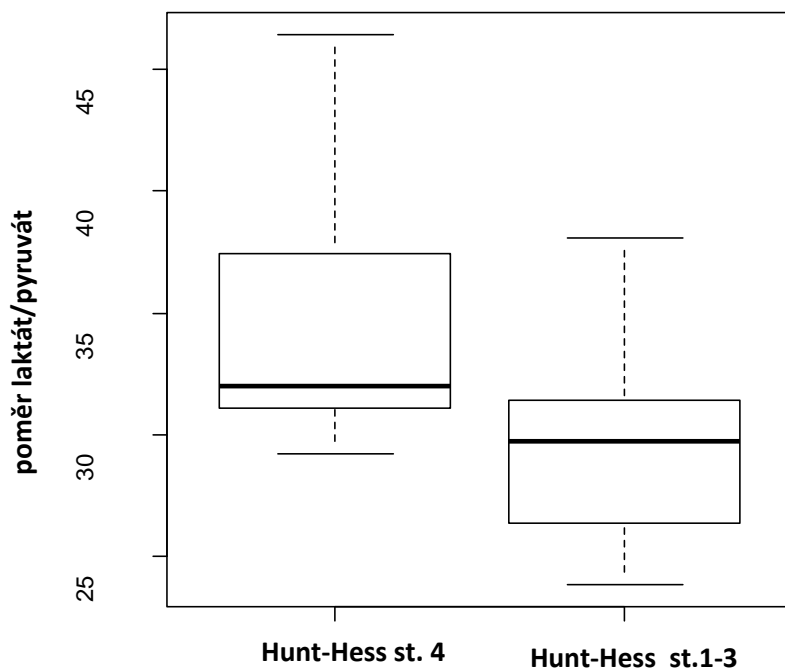
Graf 2a.

- b) Ve skupině pacientů Hunt-Hess st. 4 jsou naměřeny vyšší koncentrace pyruvátu ve srovnání se skupinou pacientů Hunt-Hess st.1-3 ($p = 0,64$, Graf 2b.) – hypotéza 2 pro pyruvát je zamítnuta.



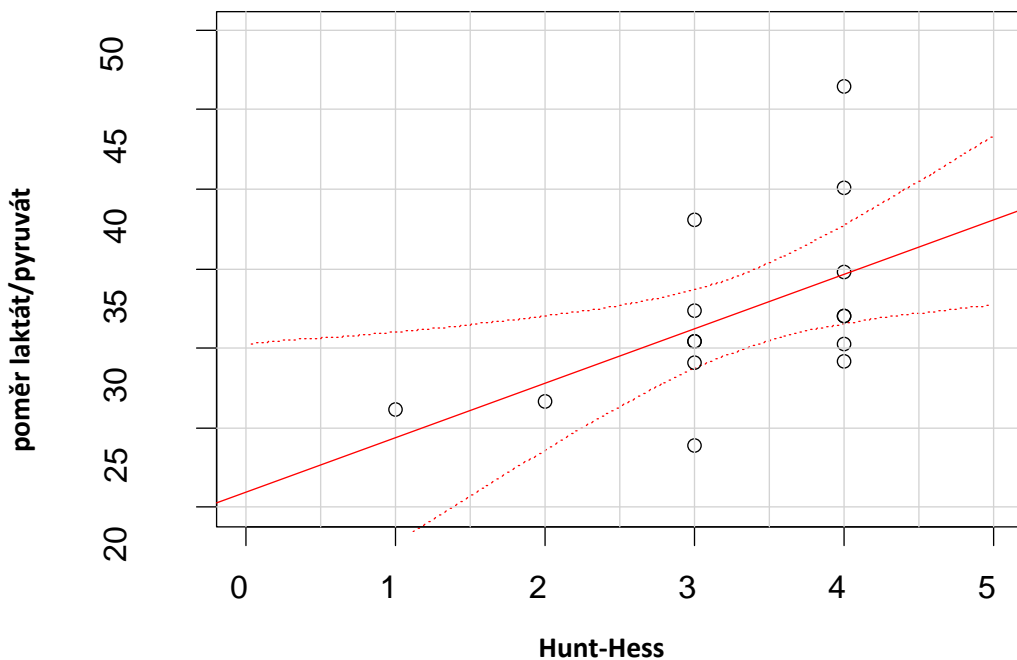
Graf 2b.

- c) Ve skupině pacientů Hunt-Hess st.4 jsou naměřeny vyšší hodnoty poměru laktát/pyruvát ve srovnání se skupinou pacientů Hunt-Hess st.1-3 ($p = 0,04$, Graf 2c.) – hypotéza 2 pro poměr L/P je potvrzena.



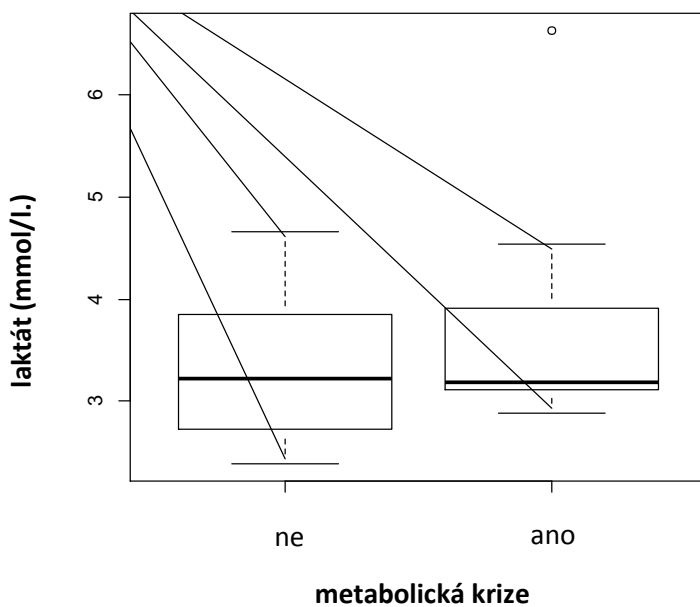
Graf 2c.

- d) Test korelace: Je potvrzen vztah mezi hodnotou poměru laktát/pyruvát a škálou dle Hunta-Hesse. Čím těžší klinický stav (Hunt- Hess st.4) tím vyšší hodnota poměru laktát/pyruvát ($p = 0,03$, Graf 2d.) - hypotéza 2 je potvrzena.



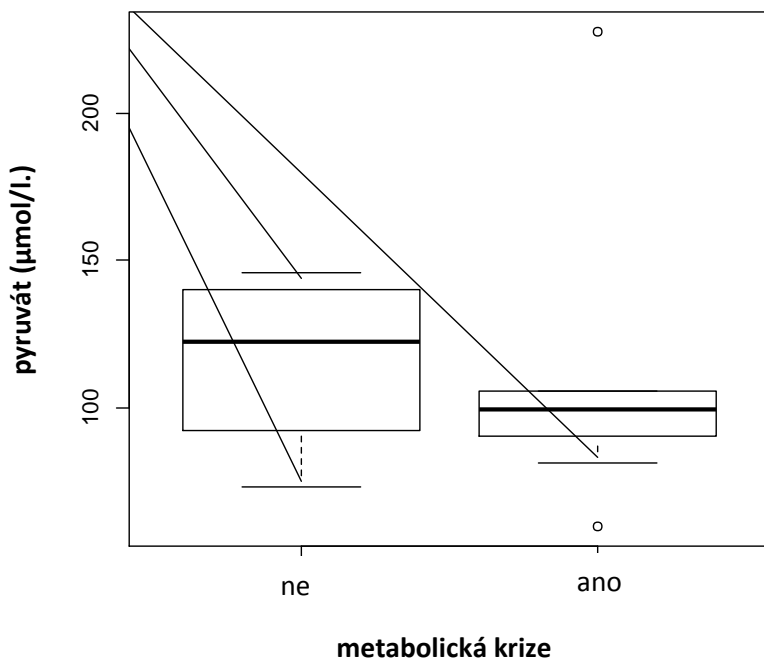
3. Metabolická krize a mozkový metabolismus/výsledný stav.

- a) Ve skupině pacientů s alespoň jednou epizodou metabolické krize (n = 7) v průběhu celé monitorace jsou vyšší hodnoty laktátu v průběhu iniciální 24 hodinové monitorace ($p = 0,41$, Graf 3a.) - hypotéza 3 pro laktát je zamítnuta.



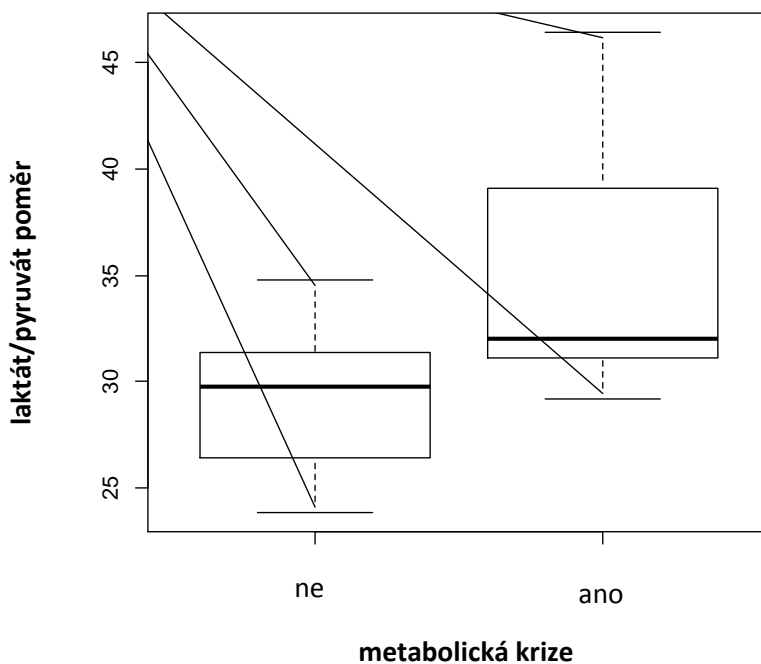
Graf 3a.

- b) Ve skupině pacientů s alespoň jednou epizodou metabolické krize v průběhu celé monitorace jsou nižší hodnoty pyruvátu v průběhu iniciální 24 hodinové monitorace ($p = 0,41$, Graf 3b.) – hypotéza 3 pro pyruvát je zamítnuta.



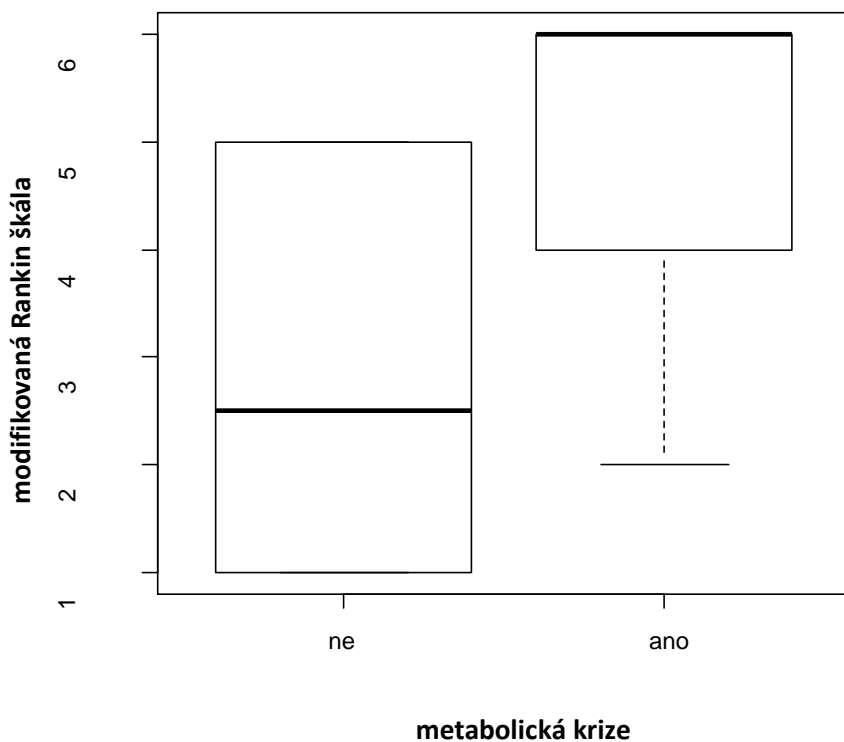
Graf 3b.

- b) Ve skupině pacientů s alespoň jednou epizodou metabolické krize v průběhu celé monitorace jsou hodnoty poměru L/P vyšší v průběhu iniciační 24 hodinové monitorace ($p = 0,06$, Graf 3c.) - hypotéza 3 pro poměr L/P je zamítnuta.



Graf 3c.

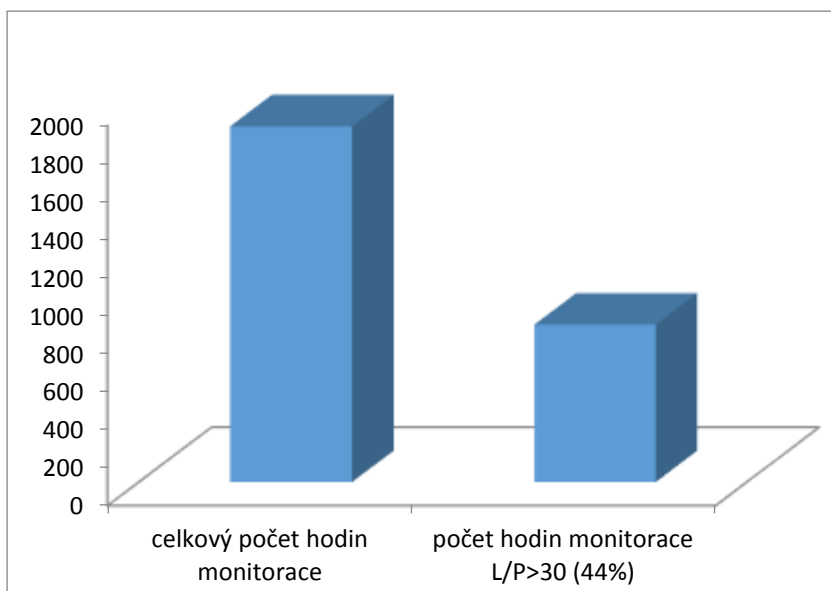
- d) Ve skupině pacientů s minimálně jednou epizodou metabolické krize v průběhu celého monitorovaného období jsme prokázali horší klinický výsledek 1 měsíc po SAK (modifikovaná Rankin škála st.4-6, $p = 0,01$, Graf 3d.) – hypotéza 3 pro modifikovanou Rankin škálu je potvrzena.



Graf 3d.

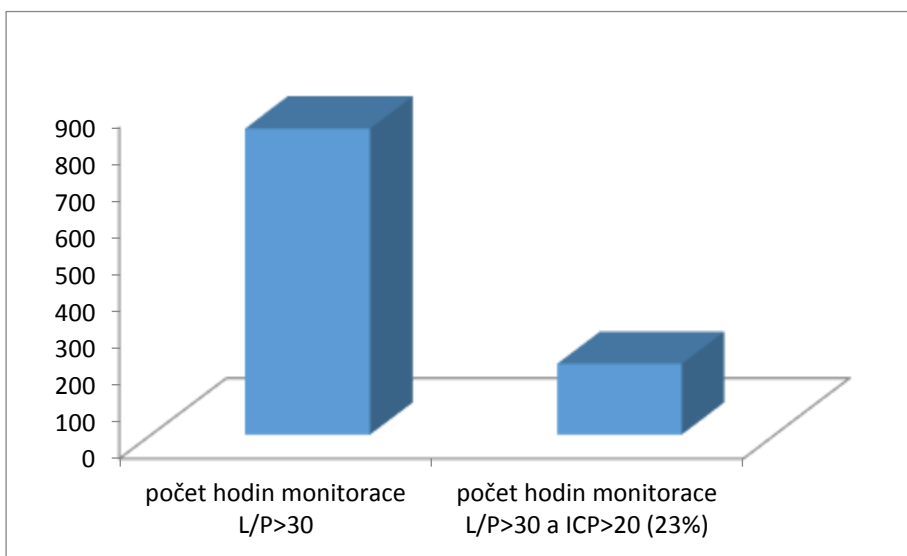
3. Poměr laktát/pyruvát a ICP/PPP.

- 4a) Z celkového počtu 1873 monitorovaných hodin jsme zaznamenali v 832 případech zvýšenou hodnotu poměru laktát/pyruvát (> 30), což procentuálně činí 44 % (Graf 4a.).



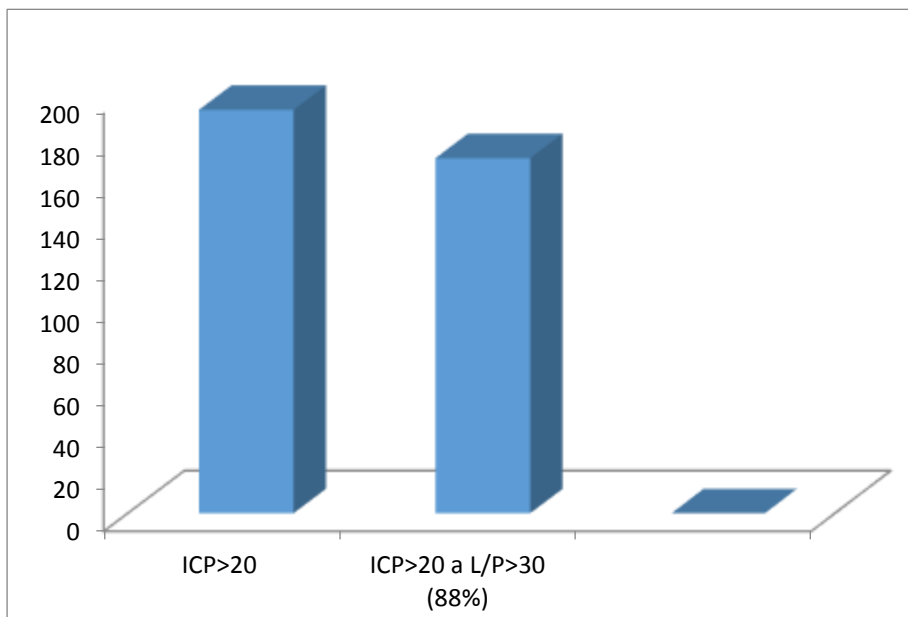
Graf 4a.

4b) Z 832 hodin monitorace při kterých byl poměr laktát/pyruvát 30 jsme zaznamenali ve 193 případech ICP > 20 torrů, což činí 23 % (Graf 4b.).



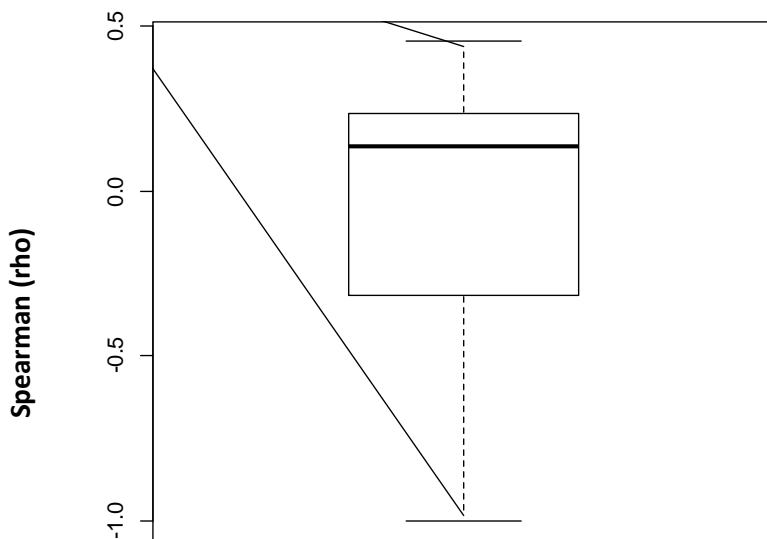
Graf 4b.

4c) Ze 193 hodin monitorace při které jsme zaznamenali $ICP > 20$ je simultánní hodnota poměru $L/P > 30$ ve 170 hodinách, což činí 88 % (Graf 4c.).



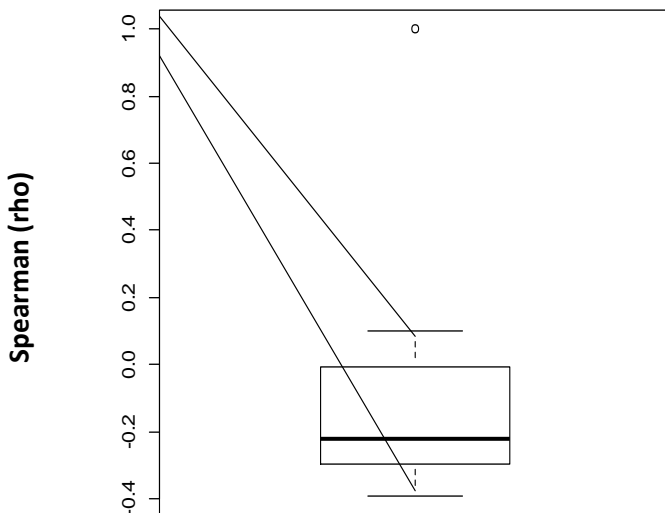
Graf 4c.

- 4d) Při zkoumání vztahu poměru L/P (> 30) a ICP jsme porovnali významný vztah u 4 z celkového počtu 15 pacientů. Celkově nejsou korelační koeficienty významně odlišné od 0 (Graf 4d., $p = 0,79$) – hypotéza 4 pro ICP je zamítnuta.



Graf 4d.

4e) Při zkoumání vztahu poměru L/P (> 30) a CPP jsme potvrdili významný vztah u 4 z celkového počtu 15 pacientů. Celkově jsou korelační koeficienty významně odlišné od 0 (Graf 4e., $p = 0,04$). Medián individuálních korelací, Spearman $\rho = -0,22$, ukazuje, že vyšší hodnoty poměru L/P jsou spojeny s nižšími hodnotami CPP - hypotéza 4 pro CPP je potvrzena.



Graf 4e.

4. Simultánní koncentrace glycerolu v mozkovém intersticiu a séru.

Korelační analýza prokázala, že mezi hladinami glycerolu v séru a mozku (všechny osoby dohromady) není pozitivní souvztažnost ($p = 0,49$).

Po normalizaci se prokázalo, že mezi hladinami glycerolu v séru a mozku je pozitivní souvztažnost – korelace – hypotéza 5 je potvrzena (Tab. 7.).

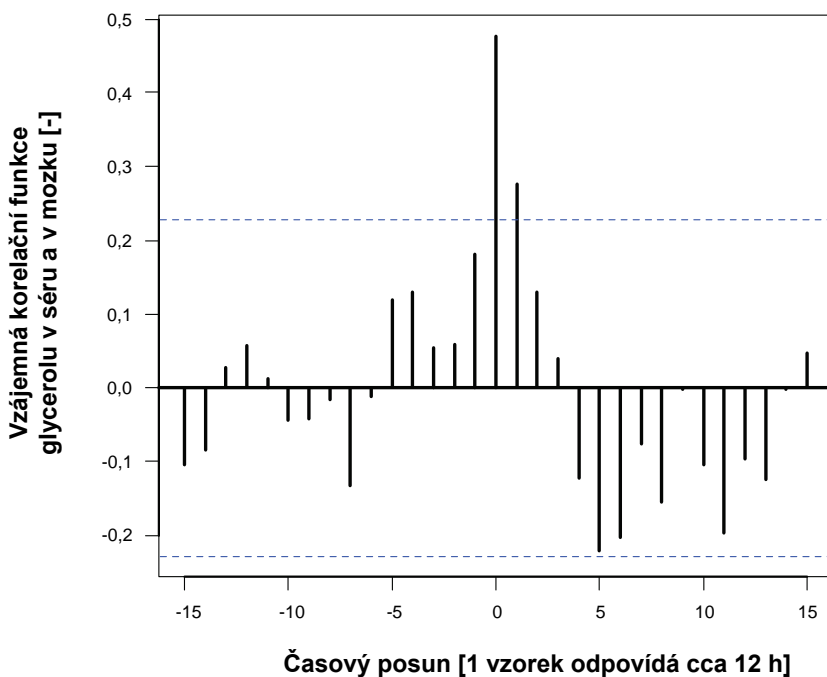
jednotlivé osoby

pacient č.	1	2	3	4	5	6	7
P [-]	0,01	0,04	0,37	0,07	0,007	0,88	0,004

Tab. 7.

Vzájemná korelační analýza

Při hodnocení celého souboru analýza potvrdila, že mezi hladinami glycerolu v mozku a séru existuje významný vztah bez vazby na časový posun - tento údaj je ale poplatný měřítku, které je dáno vzorkováním - 12 h. (Graf 6.).



Graf 6. Vzájemná korelační funkce mezi glycerolem v mozku a v séru ukazuje, že nejvýznamnější vazba je mezi vzorky odečtenými ve stejný čas a přetrvává ve zmenšené míře ještě i po cca 12 hodinách.

8. Diskuze

Ad hypotéza č.1.

Subarachnoidální krvácení způsobené rupturou aneuryzmatu je příčinou náhlého nárůstu nitrolebního tlaku s následným poklesem mozkové perfuze (7). I když hodnoty nitrolebního tlaku v následujících minutách klesají a často se vrací k normálu, vzniká porucha v mikro-cirkulaci mozkového řečiště. V případě, že tato hypoperfuze postihne větší část mozku, vzniká globální tranzientní ischemie, kterou zpravidla doprovází porucha vědomí. Tuto fázi střídá krátkodobá hyperemie, na kterou navazuje prolongovaná hypoperfuze, jejíž příčinou je porucha autoregulace mozkových cév a s ní spojená vazokonstrikce (1). Ta přispívá k nedostatečnému přísunu substrátů a kyslíku mozkovým buňkám. V hypoxickém prostředí vzniká metabolický stres s následným posunem v redox stavu nervových buněk (5). Převládající anaerobní pochody již nejsou tak energeticky výhodné a tímto způsobem alterovaný buněčný metabolismus není schopný udržet homeostázu vnitřního prostředí (10, 18). Vzniká cytotoxický edém, který můžeme detekovat časně po SAK vstupním CT vyšetřením - globální edém mozku (10). Studie na zvířatech poukazují na fakt, že vyšší intracelulární koncentrace Ca^{2+} , excitotoxicita a mitochondriální dysfunkce představují další faktory, které přispívají k alteraci buňčného metabolismu, která ústí do globálního edému mozku (11, 21). V období vzniku ireverzibilních změn na buněčné úrovni ztrácí hematoencefalická bariéra svojí integritu a vzniká vazogenní edém. Tyto nevratné změny vznikají mezi

3. a 7. dnem po SAK (4). Zetterling et al. uvádí, že ve skupině pacientů s globálním edémem mozku zaznamenali vyšší koncentraci laktátu a pyruvátu při normálních hodnotách poměru L/P v časovém intervalu 60-90 hodin po SAK. Tyto výsledky interpretují jako zvýšený glukózový metabolismus s posunem do hyperglykolytického stavu, který představuje reparační proces při zvýšené energetické spotřebě (22). Helbok et al. zaznamenali nižší hladiny pyruvátu a vyšší hodnoty poměru L/P ve skupině pacientů s GEM po SAK a svoje nálezy popisují jako obraz metabolického stresu (7). Obě srovnávané skupiny (s GEM a bez něj) totiž nevykazovaly rozdíly v hodnotách tkáňového (mozkového) kyslíku, mozkové perfuze, rychlostech toků v ACM a v testu cévní autoregulace (7). Stacionární koncentraci O_2 v mozkovém intersticiu ve skupině pacientů s GEM vysvětlují autoři poruchou jeho utilizace v dysfunkčních mitochondriích (7).

Závěry citovaných studií přinášejí dvě odlišné metabolické situace u pacientů s časným GEM. Výsledkem první studie je popis akcelerovaného metabolismu s vyšší utilizací glukózy, zatímco druhá práce interpretuje své výsledky jako metabolický stres s mitochondriální poruchou (7, 22). Tyto odlišné výsledky mohou být způsobeny dvěma faktory. Prvním je rozdílné zastoupení pacientů v těžkém klinickém stavu v obou studiích (19 % *World Federation of Neurological Surgeons*, WFNS 5 vs 33 % Hunt-Hess st.5). Druhým je časově rozdílná monitorovaná perioda po SAK (60-80 hod. po SAK vs 1-3 dny po SAK).

Koncentrace pyruvátu ve skupině s GEM byla nižší také v našem souboru ($p = 0,01$). Rozdíl v koncentracích laktátu se ve skupině pacientů s GEM nepotvrdil ($p = 0,39$). L/P poměr byl naopak ve skupině pacientů s GEM vyšší ($p = 0,004$). Elevace poměru L/P byla tedy způsobena poklesem koncentrace pyruvátu, nikoliv vzestupem hladin laktátu jak je to obvyklé při hypoxii nebo ischemii. Nižší dostupnost pyruvátu při nezměněné hladině laktátu svědčí o „neischemické“ povaze sledovaných změn. I když jsme v našem souboru neprováděli monitoraci $PbtO_2$, na základě našich výsledků se kloníme k názoru, že GEM je odrazem celulárního distresu při mitochondriální dysfunkci, tedy jemnější metabolické abnormality. V naší sestavě nebyli pacienti v nejtěžším klinickém stavu (Hunt-Hess st.5) a začátek monitorace byl v intervalu 1.-3. den po SAK.

Helbok uvádí, že ve skupině pacientů s GEM, u kterých byla vyšší mozková perfuze, za-znamenal nižší hodnoty poměru L/P (7). Je tedy předpoklad, že u pacientů po SAK s GEM v terénu porušené autoregulace se augmentací CPP zlepši přísun energetických substrátů. Na základě svých pozorování doporučují zvýšení perfuzního tlaku jako cílený terapeutický zásah u pacientů s GEM (7).

Schmidt et al. zkoumali vztah perfuzních poměrů a koncentrace energetických metabolitů s cílem identifikovat perfuzní práh, za kterým hrozí hypoxicko/ischemické poškození. Zjistili, že minimální hodnota CPP potřebná k zamezení vzniku mozkové hypoxie a metabolické krize u pacientů po SAK je 70 mmHg. Při hodnotách CPP

v rozmezí 60-70 mmHg je pak riziko vzniku ischemie až dvouú-
sobné (16).

Na základě uvedených skutečností se v naší klinické praxi snažíme
udržovat perfuzní tlak u pacientů po obliteraci aneuryzmatu > 70
mmHg.

Ad hypotéza č.2, 3.

Nedílnou součástí hodnocení klinického stavu pacientů po SAK je
stupnice podle Hunt- Hesse (HH). *V naší studii jsme sledovali kon-
centrace energetických metabolitů u pacientů v lehčím (HH st.1-3) a
těžkém (HH st.4) klinickém stavu. Pacienti v těžkém klinickém stavu
(HH st.4) měli vyšší úvodní 24 hodinové hodnoty poměru L/P ve
srovnání s pacienty v lepší klinické kondici (HH st.1-3) ($p = 0,04$).
Stejně tak jsme zaznamenali na hranici statistické významnosti vyšší
koncentrace laktátu ve skupině pacientů v těžším klinickém stavu (p
 $= 0,06$). Ve shodě s našimi výsledky jsou závěry studie Helboka et
al., přičemž autoři popisují největší rozdíly mezi pacienty s nízkým a
vyšším gradingem SAK dle Hunta-Hesse v koncentracích laktátu a
poměru L/P. Rozdíly v koncentracích glutamátu již nebyly tak mar-
kantní (13). Můžeme tedy konstatovat, že parametry sledované mi-
krodialýzou (zejména poměr L/P a laktát) reflektují vážnost klinické-
ho stavu časně po SAK. Korelace mezi klinickým stavem a hodnotou
poměru L/P nabízí určitou spojitost od monitorace klinického stavu
spontánně ventilujícího, neurologicky vyšetřitelného pacienta až po
sedovaného, ventilovaného a tudíž neurologicky již nehodnotitelného
nemocného. Tato kontinuita potvrzuje opodstatněnost sledování*

ventilovaného pacienta po SAK za pomoci mozkové mikrodialýzy. Sarrafzadeh et al. zkoumali vztah mezi akutně vzniklým fokálním neurologickým deficitem vzniklým při SAK (intracerebrální hematom) nebo po chirurgické obliteraci aneuryzmatu (stenóza cévy způsobená klipem, tromboembolie) a mozkovým metabolizmem. Infarkt detekovaný CT vyšetřením byl doprovázen patologickými hodnotami parametrů mikrodialýzy (elevace laktátu, poměru L/P a glutamátu). Při intracerebrálním hematomu byly hodnoty metabolitů mikrodialýzy zvýšené pouze mírně, reprezentující pouze lehkou energetickou dysbalanci mozkové tkáně v okolí krevního koagula. V případě, že se patologické koncentrace metabolitů zvýšily dvojnásobně, představovala tato změna vznik mozkového infarktu s vysokým rizikem permanentního deficitu (14).

Dalším zkoumaným jevem byla přítomnost epizod metabolické krize. Ta je definována hodnotou poměru L/P nad 40 a kritickou hladinou mozkové glukózy pod 0,7 mmol/l (20). *V naší sestavě pacientů s GEM byla tato epizoda zaznamenána minimálně jednou u 50 % pacientů (versus 40 % ve skupině bez GEM). Pacienti s minimálně jednou epizodou metabolické krize v celém monitorovaném období vykazovali v našem souboru vyšší hodnoty poměru L/P v prvních 24 hodinách měření ($p = 0,06$) a horší klinický výsledek (hodnoceno modifikovanou Rankin škálou) 1 měsíc po SAK ($p = 0,01$). Tato data poukazují na určitou kontinuitu v metabolickém obraze pacientů po SAK. Iniciálně po krvácení je u části pacientů přítomen časný GEM, který jak už bylo zmíněno, může souviset s globální transientní ischemií a metabolickým stresem (7). Tato změna by mohla představovat*

vat iniciální energetickou poruchu, která může progredovat do metabolické krize, která je již obrazem dominance anaerobního metabolismu a akutní hrozbou ireverzibilního ischemického poškození. Přítomnost metabolické krize může být známkou vážnější energetické alterace s následným klinickým dopadem. Identifikace epizod metabolické krize v průběhu monitorace může být tak jedním z důležitých prediktivních znaků neuspokojivého klinického výsledku.

Schmidt et al. potvrdili, že přítomnost metabolické krize v průběhu monitorace signifikantně koreluje s těžkým neurologickým postižením, nebo smrtí 3 měsíce po SAK (16). Metabolická krize má signifikantní spojitost se vstupním Hunt-Hess st.5, intracerebrálním nebo intraventriculárním hematomem, hydrocefalem a nízkou systémovou hladinou glukózy (16).

Ad hypotéza č.4.

Intrakraniální hypertenze (ICH) po SAK je častým jevem nejenom u pacientů v těžkém klinickém stavu, ale taky u nižších stupňů dle Hunta-Hesse. Nejčastější příčinou ICH je expanzivně se chovající intracerebrální hematoma, porucha cirkulace likvoru způsobená krevním koagulem a mozkový edém (6). Nárůst nitrolebního tlaku je často doprovázen opožděným neurologickým deficitem, změnami v mozkovém průtoku a vysokými hladinami excitotoxických mediátorů (15). Mozkový edém jako jedna z častých příčin ICH po SAK je jedním z prognostických znaků neuspokojivého klinického výsledku (6).

Měření ICP je stále zlatým standardem monitorace mozkových inzultů. Mozková perfuze je stanovena rozdílem MAP a ICP. Vzhledem k tomu, že CPP determinuje mozkový průtok, je nárůst ICP resp. pokles MAP hlavním ukazatelem mozkové ischemie. Některé studie využívající jugulární oxymetrii a měření PbtO₂ v mozkové tkáni poukazují na skutečnost, že mozková ischemie může vzniknout i při fyziologických hodnotách ICP a CPP (17, 19). Fakt, že elevace poměru L/P v perikontuzní mozkové tkáni u pacientů po kranioce-rebrálním poranění nekoreluje se změnami CPP, vysvětluje, proč terapie založená na CPP není u všech pacientů úspěšná (17).

Chen a spol. ve své práci studovali vztah energetické krize ($L/P > 40$), těžké hypoxie ($P_{bto2} < 10\text{mmHg}$) a ICP resp. CPP u pacientů po těžkém SAK. Zjistili, že senzitivita ICP a CPP při detekci energetické krize a těžké hypoxie je pouze 21,2 % (9). V mnoha případech, kdy poměr L/P a PbtO₂ byly patologické, se hodnoty ICP a CPP pohybovaly v mezích normy. U pacientů s nitrolební hypertenzí po SAK se prokázaly v průběhu prvních 7 dnů po krvácení zvýšené hodnoty poměru L/P jako obraz anaerobního metabolismu. Výsledkem membranózní degradace byla také zvýšená koncentrace glycerolu. Pacienti po SAK bez elevace ICP vykazovali signifikantně nižší hodnoty uvedených parametrů (12). Zajímavým a v praxi důležitým poznatkem je, že v 83 % případů se patologická elevace sledovaných metabolitů mikrodialýzy objevuje již 6 hodin před nárůstem ICP (12).

V naší práci jsme se také zaměřili na zkoumání vztahu epizod poměru $L/P > 30$ a ICP resp. CPP. Z celkového počtu epizod poměru $L/P > 30$ jsme zaznamenali pouze ve 23 % simultánní elevaci ICP > 20 . Skutečnost, že pouze ve čtvrtině případů probíhá metabolická dysbalance za doprovodu zvýšeného ICP, ukazuje na variabilitu možných příčin vysokého poměru L/P . Tato situace může nastat při procesech, které doprovází alterace cirkulace v periférii mozkového řečiště. Hypoxie tak postihne rozsahem menší, okrajový okresek mozkové tkáně. Takové postižení nemusí být doprovázeno zvýšením nitrolebního tlaku. Může se jednat o poruchu cévní autoregulace, spazmy nebo dilatace s hyperémií periferních arteriol nebo trombotizaci v mikrocirkulaci. Častou příčinou, která může ústít do hypoperfúze, hypoxie a ischémie periférie mozkové tkáně, je také mozkovou kůrou se šířící vlna depolarizace (cortical spreading depolarisation- CSD). CSD představuje rozsáhlou vlnu depolarizace membrán neuronů šířící se kortexem, kterou doprovází influx kationů a vody intracelulárně. Cévní odpověď na vlnu depolarizace se odvíjí od kondice mozkové tkáně. V případě SAK reagují cévy vazokonstrikcí se snížením regionální perfúze, která může vyústit do hypoxie a ischemie. Další možnou příčinou elevace poměru L/P při nezměněném ICP a dokonce i $P_{bt}iO_2$ je porucha utilizace O_2 . Předpokládá se, že v těchto případech může být příčinou tzv. mitochondriální dysfunkce (vysoký poměr L/P , nízký pyruvát, O_2 beze změny).

V našem souboru jsme dále sledovali růst poměru $L/P (> 30)$ ve vztahu k ICP a CPP. Na základě zpracovaných údajů můžeme konstatovat, že nárůst poměru L/P více koreluje s poklesem CPP nežli

s elevací ICP ($p = 0,04$). Toto konstatování je v souladu s pozorováním Helboka a spol, kteří uvádějí ve svém souboru nižší hodnoty poměru L/P při vyšším CPP (7). Stejná práce hodnotila ICP u pacientů s globálním edémem mozku a bez něj. I když byly zaznamenány signifikantně vyšší hodnoty ICP u pacientů s GEM, tyto hodnoty nedosahovaly hranice 20 torrů (7). Také v tomto případě platí, že od monitorace ICP nelze očekávat detekci varovných metabolických situací, jakou bezesporu GEM je.

Ad hypotéza č.5.

Glycerol je základní strukturální kámen fosfolipidů všech buněčných membrán. Sloučeniny glycerolu – estery - nacházející se také v adipocytech jako součást tukových rezerv organismu jsou důležitým energetickým substrátem. Hypoxie a ischemie představují častou komplikaci doprovázející SAK. Energetická dysfunkce membranóz- ních transportních systémů je příčinou influxu Ca^{2+} do buněk. Zvý- šená koncentrace Ca^{2+} tak způsobuje aktivaci fosfolipáz s následnou degradací membranóz- ních fosfolipidů, čímž se zvyšuje lokální do- stupnost volného koncového produktu těchto reakcí- glycerolu. Dal- ším faktorem spolupodílejícím se na rozpadu membrán jsou volné kyslíkové radikály. Koncentrace glycerolu v místě ischemického poškození narůstá až 15 násobně a normalizace jeho hladin se pozo- ruje s poměrně velkým časovým odstupem (96 hodin po SAK) (8). Tato „úprava“ je způsobená difuzí a naředěním glycerolu v mozkovém intersticiu (8).

Depotní tuky, jako energetická zásoba, jsou pod přímým vlivem hormonů. Stresová reakce organismu na SAK aktivuje katecholami-ny indukovanou lipolýzu v tukové tkáni. S rostoucí koncentrací glycerolu v séru tak dostává organismus k dispozici další energetický substrát. Glycerol se poté transportuje přes hematoencefalickou bariéru (HEB) přes tzv. *tight junctions*, které se nachází mezi buňkami endotelu (8).

V naší studii jsme zkoumali vztah mezi dynamikou koncentrací intersticiálního (mozkového) a sérového glycerolu. Z celkového počtu 7 pacientů se potvrdil statisticky významně vztah mezi koncentracemi glycerolu ve 2 kompartmentech u 4 pacientů. Předpokládáme, že u části pacientů po SAK může nastat vlivem hypoxicko-ischemických změn disrupce HEB s následným průnikem sérového glycerolu do mozkového intersticia. Mikrodialýzou naměřená koncentrace glycerolu by pak nevyovídala o rozsahu membranózní lipolýzy v rámci ischemického poškození, nýbrž o koncentraci, která je výsledkem průniku glycerolu přes porušenou HEB a lokálních hypoxicko/ischemických změn v mozkové tkáni po SAK. Zajímavou vlastností alkylovaných forem glycerolu je jejich schopnost přechodně narušit integritu HEB. Ta se využívá v onkologii pro zlepšení účinnosti některých cytostatik (nutnost porušení HEB s cílem vyšší prostupnosti cytostatik přes HEB v léčbě maligních tumorů mozku). Glycerol tedy sám o sobě má potenciál porušit HEB a otázkou zůstává, jestli stresová reakce s katecholaminovou odpovědí vedoucí k hyperglycerolémii nezpůsobuje nebo přinejmenším neparticipuje na disrupci této bariéry.

9. Závěr

Subarachnoidální krvácení z prasklého aneuryzmatu je devastující onemocnění. Prvním velkým pokrokem, jenž výrazně snížil letalitu, bylo zavedení časné obliterace zdroje krvácení (do 24 hodin). Mozková mikrodialýza a ostatní metody invazivní multimodální monitorace mají potenciál stát se druhým milníkem ovlivňujícím morbiditu pacientů po SAK. Metabolický „alarm“ nejenom časně signalizuje hrozící nebezpečí, ale stejně neprodleně informuje o efektivitě léčebných kroků. Mozková mikrodialýza má ovšem i další využití, kterému jsme věnovali pozornost v naší práci.

Novým poznatkem naší studie je potvrzení vztahu mezi parametry měřeními mikrodialýzou (pyruvát, poměr L/P) a přítomnosti globálního edému mozku na vstupním CT u pacientů po SAK. Tyto poznatky nejsou v souladu s prací Zetterling et al., která interpretuje své nálezy jako hyperglykolytický stav při akcelerovaném metabolismu (22). Námi dosažené výsledky, které poukazují na jemnější metabolickou odchylku, jsou ve shodě se studií Helboka et al. (7). Dále naše práce potvrdila korelaci mezi poměrem L/P a vstupním klinickým stavem hodnoceným stupnicí dle Hunta-Hesse. Dalším důležitým, v praxi využitelným zjištěním je prognostický potenciál získaných informací - přítomnost metabolických krizí ve vztahu k výslednému klinickému stavu. Ověřili jsme si, že elevace poměru L/P (> 30) je doprovázena zvýšeným nitrolebním tlakem pouze ve čtvrtině případů a má vazbu na mozkový perfuzní tlak, nikoli na

tlak nitrolební. Posledním zjištěním je korelace hladin glycerolu v mozkovém intersticiu a séru u části zkoumaných pacientů.

Informace, jež nám metody MMM nabízejí, lze chápat jako další střípky do mozaiky monitorace ventilovaného pacienta. V optimálním případě mají komplementární postavení. Kombinace jednotlivých metod invazivní MMM jsou ve vyspělých zemích samozřejmostí. Pokud máme ambici držet krok s nejlepšími, je jejich zavádění do center, která pečují o pacienty po SAK, nutností. V opačném případě budeme svědky frustrace a zmařeného úsilí neurochirurgů a intervenčních radiologů, o lidských a ekonomických ztrátách ani nemluvě.

Použita literatura

1. Anderson, CS, Feigin, V, Bennett, D, et al. Active and passive smoking and the risk of subarachnoid hemorrhage: an international population-based case-control study. *Stroke* 2004;35:633-6.
2. Backes D, Rinkel GJ, Kemperman H, Linn FH, Vergouwen M. Time dependent test characteristics of head CT in patients suspected of nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2012;43:2115–9.
3. Claassen J, Carhuapoma JR, Kreiter KT, Du EY, Connolly ES, Mayer SA: Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome. *Stroke* 2002;33:1225-32.
4. Coats TJ, Loffhagen R. Diagnosis of subarachnoid haemorrhage following a negative computed tomography for acute headache: a Bayesian analysis. *Eur J Emerg Med* 2006;13(2):80–3.
5. Feigin, VL, Rinkel, GJ, Lawes, CM, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 2005;36:2773-6.
6. Hazell AS. Excitotoxic mechanisms in stroke: an update of concepts and treatment strategies. *Neurochem Int* 2007;50:941-53.
7. Helbok R, Ko SB, Schmidt M, et al. Global Cerebral Edema and Brain Metabolism

- After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 2011;42:1534-9.
8. Hillered L, Valtysson J, Enblad P, Persson L. Interstitial glycerol as a marker for membrane phospholipid degradation in the acutely injured human brain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:486–91.
 9. Chen I.J, Stiefel M, Oddo M, Milby A, Maloney E, Frangos S, Levine J, Kofke W, LeRoux P. Detection of cerebral compromise with multimodality monitoring in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2011;69:53–63.
 10. Jonathan A. Edlow and Jonathan Fisher. Diagnosis of Subarachnoid Hemorrhage: Time to Change the Guidelines? *Stroke*. 2012;43:2031-2.
 11. MacGregor DG, Avshalumov MV, Rice ME. Brain edema induced by in vitro ischemia: causal factors and neuroprotection. *J Neurochem* 2003;85:1402–11.
 12. Nagel A, Graetz D, Schink T, Frieler K, Sakowitz O, Vajkoczy P, Sarrafzadeh A. Relevance of intracranial hypertension for cerebral metabolism in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2009;111:94-01.
 13. Sarrafzadeh A, Haux D, Kuchler I, Lanksch WR, Unterberg AW. Poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relationship of cerebral metabolism to outcome. *J Neurosurg* 2004;100:400–6.

14. Sarrafzadeh A, Haux D, Kuchler I, Unterberg AW et al. Acute focal neurological deficit in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Relation of clinical course, CT findings, and metabolite abnormalities monitored with bedside microdialysis. *Stroke* 2003;34:1382-8.
15. Sarrafzadeh AS, Thomale UW, Haux D, Unterberg AW. Cerebral metabolism and intracranial hypertension in high grade aneurysmal subarachnoid haemorrhage patients. *Acta Neurochir Suppl* 2005;95:89-92.
16. Schmidt JM, Ko SB, Helbok R, Kurtz P et al. cerebral perfusion pressure thresholds for brain tissue hypoxia and metabolic crisis after poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2011;42:1351-6.
17. Stiefel MF, Udoetuk JD, Spiotta AM, et al. Conventional neurocritical care and cerebral oxygenation after traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2006;105(4):568-75.
18. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2007;369(9558): 306–18.
19. van Santbrink H, vd Brink WA, Steyerberg EW, Carmona Suazo JA, Avezaat CJ, Maas AI. Brain tissue oxygen response in severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)* 2003;145(6):429-38.
20. Vespa P, Bergsneider M, Hattori N, et al. Metabolic crisis without brain ischemia is common after traumatic brain injury: a combined microdialysis and positron emission to-

mography study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005;25:763–74.

21. Wagner M, Jurcoane A, Hildebrand C, Guresir E, Vatter H, Zanella FE, Berkefeld J, Pilatus U, and Hattingen E. Metabolic Changes in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Apart from Perfusion Deficits: Neuronal Mitochondrial Injury? *AJNR* 2013;34:1535–41.
22. Zetterling M, Hallberg L, Hillered L, et al. Brain energy metabolism in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage and global cerebral edema. *Neurosurg* 2010; 66:1102–10.

Publikační činnost autora

ADAMKOV, J.- NÁHLOVSKÝ, J.- ČESÁK, T.- HABALOVÁ, J.
– KANTA, M. – KREMLÁČEK, J. – KRAJINA, A. - ŘEHÁK, S.
Vztah časných metabolických změn mozku a vybraných vstupních
parametrů u pacientů po subarachnoidálním krvácení z prasklého
aneuryzmatu. Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie, 2017.
ISSN 1210-7859. IF=0.209 – v tisku.

ADAMKOV, Jaroslav - NÁHLOVSKÝ, Jiří - HABALOVÁ, Jiřina -
KRAJINA, Antonín - ŘEHÁK, Svatopluk - KANTA, Martin - ČE-
SÁK, Tomáš. Cerebrální vazospazmy po subarachnoidálním krvá-
cení - možnosti diagnostiky, monitorace a léčby. Česká a slovenská
neurologie a neurochirurgie, 2014, 77(2), 158-167. ISSN 1210-7859.
IF=0.165

ADAMKOV, Jaroslav. Komentář ke článku autorů Mrliana, Ďuriše,
Neumana, Vybíhala a Smrčky Možnosti kontinuálního monitoringu
průtoku krve mozkiem v detekci vazospazmů u pacientů po těžkém
subarachnoidálním krvácení. Česká a slovenská neurologie a neu-
rochirurgie, 2014, 77(3), 332-333. ISSN 1210-7859. IF=0.165

ADAMKOV, Jaroslav - KAŠPAROVÁ, Petra - ČESÁK, Tomáš.
Zánětlivý pseudotumor imitující intrakraniální, konvexitární menin-
geom - kazuistika. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie,
2015, 78(2), 233-236. ISSN 1210-7859. IF=0.209

KANTA, M.- KRAJINA, A.- EHLER, E.- HABALOVÁ, J.- ADAMKOV, J.- ČESÁK, T. – HERZIG, R. – VALIŠ, M.- ŘEHÁK, S. Low flow extra-intracranial bypass with endovascular deconstruction in the treatment of giant aneurysm after failure of endovascular and surgical reconstruction. Journal of Neurosurgical Sciences, 2016, 60(2), 281-283. ISSN: 0390-5616. IF=1.651

KESTŘÁNEK, Jan - ŠPAČEK, Jiří - RYŠKA, Pavel - MATULA, Vojtěch - ADAMKOV, Jaroslav - BUCHTA, Vladimír. Radio-frequency Therapy for Severe Idiopathic Vulvodinia. Journal of Lower Genital Tract Disease, 2013, 17(4), E1-E4. ISSN 1089-2591. IF=1.110

KANTA, Martin - EHLER, Edvard - KREMLÁČEK, Jan - LAŠTOVIČKA, David - ADAMKOV, Jaroslav - ŘEHÁK, Svatopluk - HABALOVÁ, Jiřina - BARTOŠ, Michael. Efekt endoskopické a klasické operace pro syndrom karpálního tunelu. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, 2008, 71(2), 173-179. ISSN 1210-7859. IF=0.319

ŘEHÁK, Svatopluk - KRAJINA, Antonín - NÁHLOVSKÝ, Jiří - MALEC, Rudolf - ŠTEŇO, Juraj - ADAMKOV, Jaroslav - ČESÁK, Tomáš - KANTA, Martin - HOSSZÚ, Tomáš - RYŠKA, Pavel. Klinické projevy, strategie a výsledky léčby přímých karotidokavernózních píštělí. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, 2005, 68(6), 382-388. ISSN 1210-7859. IF=0.070

RYŠKA, Pavel - MÁLEK, Václav - KLZO, Ludovít - KALTOFEN, Kurt - ADAMKOV, Jaroslav - RAUPACH, Jan - ČESÁK, Tomáš - ŘEHÁK, Svatopluk - JEBAVÁ, Alena. Předběžné zkušenosti s percutánními vertebroplastikami u osteoporotických fraktur. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, 2006, 69(1), 52-56. ISSN 1210-7859. IF=0.045

ADAMKOV, Jaroslav - MÁLEK, Václav - ŘEHÁK, Svatopluk - ČESÁK, Tomáš - KALTOFEN, Kurt - NÁHLOVSKÝ, Jiří. Naše zkušenosti při řešení výhřezu hrudní meziobratlové ploténky transpedikulárním přístupem. Acta Spondylologica, 2004, 3(2), 5-9. ISSN: 1336-121X

ADAMKOV, Jaroslav - MÁLEK, Václav - KANTA, Martin - HABALOVÁ, Jiřina - RYŠKA, Pavel - ŘEHÁK, Svatopluk. Chirurgická léčba abscesu mozku - retrospektivní analýza souboru nemocných s diagnózou abscesu mozku, léčených na našem pracovišti za posledních 12 let. Acta Medica (Hradec Králové) Supplementum, 2005, 48(1), 45-50. ISSN: 1211-247X.

ADAMKOV, Jaroslav - MÁLEK, Václav - RYŠKA, Pavel - KANTA, Martin - ŘEHÁK, Svatopluk. Současný pohled na problematiku páteřního hemangiomu. Časopis lékařů českých, 2007, 146(5), 445-450. ISSN 0008-7335.

ŘEHÁK, Svatopluk - MÁLEK, Václav - NÁHLOVSKÝ, Jiří - ODŘÁŽKA, Karel - RYŠKA, Pavel - KALTOFEN, Kurt - ČESÁK,

Tomáš - MELICHAR, Bohuslav - KANTA, Martin - ADAMKOV, Jaroslav. Chirurgická léčba metastatického onemocnění páteře. Acta Spondylogica, 2004, 3(2), 15-23. ISSN: 1336-121X

KANTA, Martin - EHLER, Edvard - HOSSZÚ, Tomáš - DAŇKOVÁ, Carmen - LAŠTOVIČKA, David - ADAMKOV, Jaroslav - HOBZA, Vladimír - ŘEHÁK, Svatopluk. Měření tlaků v karpálním tunelu při operacích syndromu karpálního tunelu. Rozhledy v chirurgii, 2005, 84(5), 253-257. ISSN 0035-9951.

ŘEHÁK, Svatopluk - MAISNAR, Vladimír - MÁLEK, Václav - NÁHLOVSKÝ, Jiří - RYŠKA, Pavel - KALTOFEN, Kurt - ČESÁK, Tomáš - KANTA, Martin - ADAMKOV, Jaroslav - HOSSZÚ, Tomáš. Pozdní diagnostika páteřního postižení u myelomu. Neurologie pro praxi, 2005, 6(3), 171-174. ISSN 1213-1814.

KANTA, Martin - EHLER, Edvard - LAŠTOVIČKA, David - KAJZROVÁ, Carmen - ADAMKOV, Jaroslav - ŘEHÁK, Svatopluk. Možnosti chirurgické léčby syndromu karpálního tunelu. Neurologie pro praxi, 2006, 7(3), 153-157. ISSN 1213-1814.

RYŠKA, Pavel - ELIÁŠ, Pavel - MÁLEK, Václav - KLZO, Ludovít - UNGERMANN, Leoš - KALTOFEN, Kurt - ADAMKOV, Jaroslav - RENC, Ondřej - ŘEHÁK, Svatopluk. Perkutánní vertebroplastika u pacientů s agresivními hemangiomy obratlů. Česká radiologie, 2006, 60(6), 446-452. ISSN 1210-7883.

RYŠKA, Pavel - MÁLEK, Václav - KLZO, Ludovít - KALTOFEN, Kurt - ČESÁK, Tomáš - MICHL, Antonín - RENC, Ondřej - ADAMKOV, Jaroslav. Perkutánní vertebroplastika v léčbě akutních fraktur hrudní a bederní páteře. Česká radiologie, 2007, 61(2), 180-183. ISSN 1210-7883.

JANDURA, Jiří - RYŠKA, Pavel - ŽIŽKA, Jan - KLZO, Ludovít - ELIÁŠ, Pavel - ŠTĚPÁN, Petr - ADAMKOV, Jaroslav. Paraneoplastická limbická encefalitida. Česká radiologie, 2011, 65(4), 317-320. ISSN 1210-7883.

KANTA, Martin - EHLER, Edvard - ŘEHÁK, Svatopluk - LAŠTOVIČKA, David - ADAMKOV, Jaroslav. Současné možnosti chirurgické léčby poranění periferních nervů. Neurologie pro praxi, 2008, 9(1), 35-37. ISSN 1213-1814.

KANTA, Martin - EHLER, Edvard - KREMLÁČEK, Jan - ŘEHÁK, Svatopluk - LAŠTOVIČKA, David - ADAMKOV, Jaroslav - HABALOVÁ, Jiřina - BARTOŠ, Michael. The potential benefit of intracarpal pressure measurement in endoscopic carpal tunnel syndrome surgery - an analysis of EMG findings and pressure values. Acta Medica (Hradec Králové), 2009, 52(2), 63-68. ISSN 1211-4286.

KANTA, Martin - EHLER, Edvard - LAŠTOVIČKA, David - HABALOVÁ, Jiřina - ADAMKOV, Jaroslav - ŘEHÁK, Svatopluk. Kompresivní syndromy n.suprascapularis - zkušenosti s chirurgickou léčbou. Rozhledy v chirurgii, 2009, 88(9), 497-501. ISSN 0035-9351.

KANTA, Martin - EHLER, Edvard - KREMLÁČEK, Jan - LAŠTOVIČKA, David - ADAMKOV, Jaroslav - ŘEHÁK, Svatopluk - HABALOVÁ, Jiřina. Využití měření tlaků v karpálním tunelu během operace syndromu karpálního tunelu. Rozhledy v chirurgii, 2007, 86(11), 588-592. ISSN 0035-9351.

MÁLEK, Václav - ADAMKOV, Jaroslav - RYŠKA, Pavel. Syndrom neúspěšné chirurgické léčby degenerativního onemocnění bederní páteře (Failed back surgery syndrom - FBSS). Neurologie pro praxi, 2008, 9(3), 149-154. ISSN 1213-1814.

Přednášky-první autor

Adamkov J., Náhlovský J., Habalová J. Kraniocerebrální trauma při snowboardingu Kuncův memoriál, 18.-19.3.2004, Praha.

Adamkov J., Málek V., Česák T. Výhřez hrudní meziobratlové ploténky – naše zkušenosti Pracovní dny České neurochirurgické společnosti 2.-4.12.2004, Liberec.

Adamkov J., Málek V., Kanta M., Habalová J., Ryška P., Řehák S. Chirurgická léčba abscesu mozku – retrospektivní analýza souboru

nemocných s diagnózou abscesu mozku, léčených na našem pracovišti za posledních 12 let Neuro-Ski, 17.-19.3. 2005, Harrachov.

Adamkov J., Málek V., Krajina A., Ryška P., Česák T. Páteřní hemangiom – naše zkušenosti s diagnostikou a léčbou. Spondylo sjezd ČS, 13.-14.10.2005, Praha.

Adamkov J., Málek V., Kanta M., Ryška P., Řehák S. Mozkový absces a ventrikulitida – vývojová stádia, diagnostika a léčba. Postgraduální kurz v neurochirurgii 5.-7.4.2006, Hradec Králové.

Adamkov J., Málek V., Kanta M. Osifikace předního podélného vazy krční páteře jako příčina dysfagie – kazuistika VII. Neuro-Ski, 16.,18.3.2006.

Adamkov J., Málek V., Morávková M., Kanta M., Řehák S. MODIC změny – degenerace VS zánět. Onemocnění páteře a míchy, 14.-15.9.2006, Ostrava.

Adamkov J., Málek V., Morávková M., Kanta M., Řehák S. Modicovy změny – degenerace vs zánět. 35.Šerclovy dny, 20.-21.10.2006, Harrachov.

Adamkov J., Málek V., Kanta M., Habalová J., Řehák S. Meningeom zadní jámy lební – zhodnocení souboru a výsledky naší léčby. Neuro-Ski 15.-17.3.2007, Harrachov.

Adamkov J., Kanta M., Habalová J. Patofyziologie cirkulace likvoru Postgraduální kurz v neurochirurgii, 11.-13.4.2007, Hradec Králové.

Adamkov J., Kanta M., Česák T. Chirurgická léčba benigních a maligních nádorů periferních nervů. Postgraduální kurz v neurochirurgii, 2.-4.4.2008, Hradec Králové.

Adamkov J. Difuzní axonální poranění. Postgraduální kurz v neurotraumatologii, 1.-3.4.2009, Hradec Králové.

Adamkov J., Česák T., Náhlovský J. Variace Willisova okruhu. Postgraduální kurz v neurochirurgii, 31.3.-2.4.2010, Hradec Králové.

Adamkov J., Hosszú T., Česák T., Hanáček R., Kanta M., Kostyšyn R. Extradurální metastáza karcinomu prsu manifestující se náhle vzniklou amaurózou v kombinaci s aspergilovou infekcí maxilární dutiny – kazuistika. Výroční kongres České neurochirurgické společnosti, 2.-4.11.2011, Frymburk.

Adamkov J., Česák T., Krajina A., Habalová J. Vazospazmy po SAK – aktuální problém. V. Žilinské neurochirurgické dny, 7.-9.3.2012, Žilina.

Adamkov J., Česák T., Habalová J., Krajina A., Řehák S., Kanta M. Cerebrální vazospazmy po SAK – aktuální problém. Výroční kongres České neurochirurgické společnosti ČLS, 17.-19.10.2012, Špindlerův Mlýn.

Adamkov J., Pavolko M., Cihlo M., Česák T. Lze využít EKG pacientů po subarachnoidálním krvácení k predikci cerebrálních vazo-

spazmů? Výroční kongres České neurochirurgické společnosti ČLS JEP, 14.-16.10.2013, Brno.

Adamkov J. Notes of the new user. Microdialysis symposium, 13.6.2013, Praha.

Adamkov J., Česák T., Habalová J., Kanta M. Využití mikrodiálýzy při monitoraci pacientů po subarachnoidálním krvácení. VI. Žilinské neurochirurgické dny, 12. – 14. 3. 2014, Terchová, SR.

Adamkov J. Poranění žilních splavů. Přehled a technické řešení. Postgraduální kurz v neurochirurgii, 23.4. – 25.4. 2014, Hradec Králové.

Adamkov J. Cerebrální vasospazmy po SAK. Diagnosticko-terapeutické možnosti. XXII. Postgraduální kurz v neurochirurgii., 22.-24.4.2015, Hradec Králové.

Adamkov J., Česák T., Kašparová P. Intrakraniální zánětlivý pseudotumor imitující meningeom. Výroční kongres České neurochirurgické společnosti, 10.-12.6.2015, Olomouc.

Adamkov J, Habalová J, Kajzrová C, Fric M. Možnosti využití mikrodiálýzy u pacientů po SAK. Mikrodiálizační sympóziium. 14.9.2016 Praha.

Adamkov J, Česák T, Habalová J, Fric M. Poměr L/P vs ICP/ CPP u pacientů po subarachnoidálním krvácení. Výroční kongres České neurochirurgické společnosti. 11/2016, Plzeň.

