

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Neurochirurgická klinika
Fakultní nemocnice Hradec Králové

Dizertační práce

Téma

Metabolické změny mozku u pacientů po subarachnoidálním krvácení

Autor: MUDr. Jaroslav Adamkov

Školitel: doc. MUDr. Jiří Náhlovský CSc.

Hradec Králové 2017

Prohlášení autora.

Prohlašuji, že jsem doktorskou dizertační 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 UK v Hradci Králové a 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.

V Hradci Králové, 24.1.2017

Jaroslav Adamkov

Poděkování

Touto cestou bych rád poděkoval mému školiteli doc. MUDr. Jiřímu Náhlovskému, CSc., za lidský přístup a cenné rady a doc. Ing. Janu Kremláčkovi, Ph.D., z Ústavu patologické fyziologie LF v Hradci Králové za pomoc při statistickém zpracování.

Seznam zkratek

ACoA	<i>arteria communicans anterior</i>
ACM	<i>arteria cerebri media</i>
ACI	<i>arteria carotis interna</i>
ACoP	<i>arteria communicans posterior</i>
AN	aneuryzma
ATP	adenosintrifosfát
BPAV	<i>balloon prophylaxis of aneurysmal vasospasm study</i>
CBF	<i>cerebral blood flow</i>
rCBF	<i>regional cerebral blood flow</i>
CGRP	<i>calcitonin gene related peptid</i>
CPP	<i>cerebral perfusion pressure</i>
cAMP	cyklický adenosin monofosfát
CT	<i>computer tomography</i>
CTA	<i>computer tomography angiography</i>
CVS	cerebrovaskulární spasmy
CSD	<i>cortical spreading depolarisation</i>
DCI	<i>delayed cerebral ischaemia</i>
DSA	<i>digital subtraction angiography</i>
ET-1	endotelin 1
GEM	globální edém mozku
HEB	hematoencefalická bariéra
ICP	<i>intracranial pressure</i>
KL	kontrastní látka

L/P	laktát/pyruvát
MD	mikrodialýza
MMM	multimodální monitorace
MMP	matrixmetaloproteináza
MR	magnetická rezonance
MRA	<i>magnetic resonance angiography</i>
NAA	N-acetyl aspartát
NIRS	<i>near infrared spectroscopy</i>
NMDA	N-metyl-D-aspartát
NO	oxid dusnatý
NPY	neuropeptid Y
PbtO ₂	parciální tlak kyslíku
SAK	subarachnoidální krvácení
TCD	<i>transcranial doppler</i>
WFNS	<i>World Federation of Neurological Surgeons</i>
ZKD	zevní komorová drenáž

Obsah

1. Úvod do problematiky	8
2. Výskyt	9
3. Rizikové faktory	9
3.1. Nikotinismus	9
3.2. Arteriální hypertenze	9
3.3. Alkoholismus	10
3.4. Genetická predispozice	10
3.5. Pohlaví	10
3.6. Lokalizace, velikost aneuryzmat, riziko ruptury	11
4. Ošetření incidentálních aneuryzmat	12
5. Klinický obraz SAK	12
6. Diagnostika	14
6.1. Diagnostika SAK	14
6.2. Diagnostika zdroje SAK	15
7. Patofyziologie vzniku aneuryzmat	15
7.1. Hemodynamické faktory a dysfunkce endotelu	16
7.2. Zánětlivá reakce	16
8. Časné změny v mozku po SAK	16
8.1. Časné metabolické změny po SAK na zvířecím modelu	18
8.2. Časné metabolické změny po SAK	18
8.3. Časné metabolické změny v obraze MR spektroskopie	19
8.4. Ischemie	19
8.5. Kortikální depolarizace	20

8.6. Zánět	21
8.7. Apoptóza	21
8.8. Globální edém mozku po SAK	21
9. Cerebrální vazospazmy po SAK	25
9.1. Klasifikace CVS	25
9.2. Patogeneze cerebrálních vazospazmů	25
9.2.1. Oxid dusnatý (NO)	25
9.2.2. Zánět	26
9.2.3. Neuropeptidy	26
9.2.4. Oxidativní stres	27
9.3. Klinický obraz	27
9.4. Diagnostika a monitorace	27
9.5. Léčba CVS	31
9.5.1. Zlepšení mozkové perfuze	31
9.5.1.1 Mechanická dilatace	32
9.5.1.2. Farmakologická dilatace	32
9.5.2. Prevence CVS	33
9.5.2.1. Odstranění krve ze subarachnoidálních prostor	33
9.5.2.2. Blokáda svalové kontrakce v cévní stěně	34
9.5.2.3. Inhibice zánětlivé odpovědi	34
10. Metabolismus mozkových buněk	34
11. Možnosti neuromonitorace	37
11.1. ICP monitoring	37
11.2. měření parciálního tlaku O ₂ v mozku	37
11.3. Regionální krevní průtok (rCBF)	37

11.4. Optická spektrometrie (NIRS)	38
11.5. Mozková mikrodialýza	39
11.5.1. Mikrodialýzou sledované metabolity	43
11.5.2. Markery mozkové ischemie	44
11.5.3. Markery globálního edému mozku	44
11.5.4. Markery mitochondriální dysfunkce	44
11.5.5. Poznámky k mikrodialýze	44
12. Cíl studie	47
13. Hypotézy	48
14. Materiál a metodika	48
15. Statistika	50
16. Výsledky	51
17. Diskuze	69
18. Závěr	76
19. Použita literatura	77

1. 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 (43). U poloviny přeživších pak lze vystopovat v různé míře vyjádřený neurologický deficit (43). 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- metoda, jejíž spolehlivost při detekci 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 (161, 51). 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.

2. Výskyt aneuryzmat a SAK

Na základě radiologických a autoptických studií se prevalence intrakraniálních aneuryzmat v populaci odhaduje na 3,2 % (155). Aneuryzmata jsou častější u osob ženského pohlaví (5:1), při 3 a více aneuryzmatech narůstá poměr v neprospěch ženského pohlaví na 11:1 (13, 24). Ve 20-30 % se jedná o vícečetné léze (135). Incidence SAK je 5,5-14/100 000 osob/rok (155, 13). Dvojnásobně vyšším výskytem SAK je postižena populace Finska a Japonska. Zatímco muži jsou postiženi v mladších věkových kategoriích, u žen probíhá krvácení častěji po 55 roku života (155, 24). Jako zdroj SAK je v 85 % identifikováno aneuryzma mozkové tepny (AN), v 10 % se jedná o perimezencefalické krvácení (nejčastěji žilního původu) a v 5 % pochází krvácení z arteriovenózní malformace, durální arteriovenózní píštěle, septického aneuryzmatu nebo arteriální disekce (155). Intrakraniální aneuryzmata rozdělujeme na sakulární a fuziformní.

3. Rizikové faktory SAK

Vzhledem k tomu, že většina SAK je způsobena rupturou sakulárního aneuryzmatu, se rizikové faktory SAK a formování aneuryzmatu prolínají.

3.1. Nikotinismus

Představuje nejdůležitější rizikový faktor ovlivňující tvorbu aneuryzmatu a tedy i SAK. Studie zkoumající 432 pacientů po SAK potvrdila vyšší riziko krvácení u aktivních kuřáků, přičemž odhalila souvislost mezi dávkou nikotinu, dobou kouření a rizikem ruptury AN (6). Analýza *Asia pacific cohort studies collaboration* zahrnující data z 26 studií také potvrdila signifikantní souvislost mezi nikotinismem a SAK (38). Tento vztah je výraznější u osob s určitými genetickými variantami, které byly identifikovány na chromozomech 8q a 9p (38). Vliv kouření na tvorbu AN a SAK je na více úrovních. Mezi nejdůležitější mechanismy patří indukce zánětlivé reakce v cévní stěně s endoteliální dysfunkcí a apoptózou, zvýšení hemodynamického stresu na stěnu cévy a její oslabení vlivem volných kyslíkových radikálů (58). Pacientům s prokázaným AN primárně indikovaným k observaci se doporučuje přestat kouřit (6, 38).

3.2. Arteriální hypertenze

Arteriální hypertenzi jako rizikový faktor zvyšující riziko vzniku SAK 2,5násobně potvrdila analýza 3936 pacientů (39). Korekce vysokého krevního tlaku tak představuje jednoduchý

krok ke snížení rizika vzniku SAK. Podle jiných autorů má hypertenze vliv na tvorbu AN, nezvyšuje však riziko ruptury (38).

3.3. Akoholizmus

Středně těžký a těžký stupeň abúzu alkoholu vede k vyššímu riziku SAK vlivem přechodné elevace systolického krevního tlaku (39, 84). Excesivní požívání alkoholu (>150 g týdně) vede k 2násobnému zvýšení rizika SAK. Tato souvislost je více vyjádřena u osob ženského pohlaví (39).

3.4. Genetická predispozice

Některá geneticky podmíněná onemocnění pojiva a extracelulární matrix představují vyšší riziko vzniku aneuryzmat a SAK. Patří mezi ně především autozomálně dominantní polycystické onemocnění ledvin, které je nejčastějším hereditárním onemocněním spojeným s novotvorbou AN a se vznikem SAK (10-13 %) (148). Častější spojitost se SAK je také u Ehlers-Danlosova syndromu typu IV, fibromuskulární dysplázie a Marfanova syndromu (148). U Ehlers-Danlosova syndromu nastává abnormální syntéza kolagenu III s vyšším rizikem vzniku nejenom AN a SAK, ale také cévní disekce nebo karotido-kavernózní píštěle (148). Prvotupňový příbuzný pacientů po SAK vykazuje 3–5x vyšší riziko vzniku krvácení ve srovnání s běžnou populací (148). V současnosti se provádí *screening* u pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou (148). Doporučuje se také pátrat po AN v případě pozitivní rodinné zátěže u dvou prvotupňových příbuzných (148). Opodstatněný je také *screening* v případě pacienta vystaveného rizikovým faktorům (nikotinizmus, hypertenze, věk, pohlaví) a pozitivní zátěže u jednoho prvotupňového příbuzného (148).

3.5. Pohlaví

Ženy jsou postiženy častějším výskytem AN zejména v perimenopauzální a postmenopauzální periodě (24). Estrogen redukuje zánětlivou infiltraci v cévní stěně a stabilizuje endoteliální vrstvu (25). Hormonální substituce tak působí protektivně při formování AN (25).

3.6. Lokalizace, velikost aneuryzmat a riziko ruptury

Roční riziko ruptury AN je 0,95 %. Japonská studie prokázala, že větší aneuryzmata, AN na *a. communicans anterior* (ACoA), *a. communicans posterior* (ACoP) a AN se sekundárním vakem mají větší riziko ruptury (94). Pro paraklinoidní AN je riziko ruptury 0,26 %, pro AN na *a. cerebri media* (ACM) 0,67 %, pro AN na ACoA 1,31 %, pro AN na ACoP 1,72 % a pro

AN na *a. basilaris* je to 1,90 %. Roční riziko ruptury podle velikosti je 0,36 % pro 3-4 mm velká AN, 0,50 % pro 5-6 mm AN, 1,67 % pro 7-9 mm AN, 4,37 % pro 10-24 mm AN a 33,4 % pro gigantická aneuryzmata (≥ 25 mm) (94). Podobný vztah mezi velikostí AN a rizikem ruptury byl sledován i ve studii ISUIA (*The international study of unruptured intracranial aneurysms*) (64).

Růst incidentálních AN všech velikostí je poměrně častý a je spojen s vyšším rizikem ruptury. Roční riziko ruptury u AN, která se progresivně zvětšují, je 2,4 %, zatímco u velikostně stacionárních lézí pouze 0,2 % (154). Vzhledem k tomu, že ruptury AN menších než 7 mm jsou poměrně časté, je na místě všechna incidentální aneuryzmata v čase sledovat a při potvrzení růstové progresse zvážit adekvátní způsob ošetření (154).

3.7. Geometrie aneuryzmat

Technologický pokrok využívající 3D zobrazení umožňuje zkoumat vztah mezi geometrií AN a rizikem ruptury. V klinické praxi jsou použitelné zejména jednoduché matematické modely, které lze využít při indikační nejistotě.

Nejčastěji používaným je poměr stran (*aspect ratio*). Jedná se o jednoduchý poměr výšky aneuryzmatu a šířky jeho krčku. Podle některých autorů má až 80 % prasklých aneuryzmat poměr stran $> 1,6$, zatímco u 90 % neprasklých je to $< 1,6$ (144). Kritická, plošně akceptovaná hodnota poměru stran, od které lze označit AN s vysokým rizikem ruptury, zatím nebyla stanovena. Předpokládá se, že u AN s větším poměrem stran krev stagnuje ve vaku aneuryzmatu a střížné síly na cévní stěnu jsou malé (dlouhý fundus + krátký krček). Tato anatomická situace vede k aktivaci apoptózy endoteliálních buněk a remodelaci cévní stěny s jejím následným oslabením a tvorbou AN (144).

Druhý použitelný model je poměr velikosti aneuryzma-céva, tzv. poměr velikostí (*size ratio*). Využívá se často při hodnocení rizika ruptury malých aneuryzmat. Malé 3 mm aneuryzma na ACoA představuje větší riziko ruptury než stejně veliké AN na *a. carotis interna* (ACI) (144).

4. Ošetření incidentálních aneuryzmat

Pro vysoké riziko ruptury se doporučuje ošetřit AN > 7 mm. Konzervativní postup u aneuryzmat > 7 mm je indikován pouze při vyšším věku pacienta, těžkých komorbiditách a očekávané krátké době přežití. Při nízkém věku pacienta, změnách ve velikosti nebo konfiguraci AN, při mnohočetných AN, symptomatických AN a AN se sekundárním váčkem se doporu-

čuje tyto léze obliterovat (59). Mezi další faktory, které zvyšují riziko ruptury AN, a tudíž by měly vést k aktivnímu přístupu, patří kouření, hypertenze, AN v zadní cirkulaci, AN na ACoA, anamnéza SAK, pozitivní rodinná anamnéza a vysoká hodnota poměru stran (*aspect ratio*) (59). Vzhledem k tomu, že v klinické praxi jsou zaznamenány jako nejčastější ruptury AN na ACoA, PCoA a v zadní cirkulaci < 7 mm, doporučuje se ošetřit i menší incidentální AN v těchto lokalizacích (59)

Prof. Niemelä (Helsinki) doporučuje ošetřit incidentální aneuryzma > 3 mm u osob s pozitivním rizikovým faktorem (ženské pohlaví, kouření, arteriální hypertenze) (osobní sdělení).

I když je snaha o stanovení kritérií usnadňujících rozhodování kdy, jakým způsobem a jestli vůbec intervenovat neprasklé aneuryzma, vždy je finální verdikt výsledkem konsenzu mezi samotným pacientem, neurochirurgem a intervenčním radiologem.

5. Klinický obraz SAK

U 17 % pacientů se SAK lze vystopovat před krvácením (dny až týdny) tzv. sentinelové (výstražné) bolesti hlavy způsobené mikroskopickým prosakováním krve stěnou aneuryzmatu nebo morfologickými změnami vznikajícími v jeho stěně (11). Vznik prvních symptomů SAK přímo souvisí s rupturou AN a náhlým zvýšením nitrolebního tlaku (*intracranial pressure-ICP*). Příznaky se objevují ve 30 % v nočních hodinách. Téměř u všech pacientů se objevuje cefalea (97 %), která bývá typicky popisována nemocným jako „nejhorší bolest hlavy mého života“. Cefalea při SAK dosahuje maxima v průběhu několika minut a trvá déle než hodinu (149). U třetiny pacientů je tato bolest lokalizována predominantně na straně aneuryzmatu (149). Může být přítomna porucha vědomí (kvalitativní, kvantitativní), nebo vegetativní doprovod (nauzea, vomitus). U 10 % pacientů se vyskytují křeče, které jsou negativním prognostickým znakem (14). U třetiny pacientů nacházíme fokální neurologický deficit a nejtěžší stavy doprovázejí poruchy dýchání a srdeční činnosti (11). U 17,3 % pacientů se SAK nastane opakované krvácení (*rebleeding*) ještě před obliterací aneuryzmatu (11). Mezi rizikové faktory opakovaného krvácení patří sentinelové bolesti hlavy, větší a vícečetná aneuryzmata (11). Pacient se sentinelovou bolestí hlavy je 10x více ohrožen opakovaným krvácením před ošetřením AN než pacient bez ní (11). Až 10-15 % pacientů umírá před transportem do nemocničního zařízení (14, 11). Klinický stav pacientů po SAK nejčastěji hodnotíme škálou podle Hunta-Hesse (Tab. 1.) nebo WFNS škálou (*World Federation of Neurological Surgeons*) (Tab. 2.).

stupeň	popis
0	neprasklé, náhodně zjištěné aneuryzma
1	lucidní bez neurologického deficitu lehká opozice šíje/lehká bolest hlavy
2	lucidní ev. paréza hlavových nervů středně těžká až těžká bolest hlavy, meningeální syndrom
3	somnolence, zmatenost lehký až středně těžký fokální deficit
4	sopor střední až těžká hemiparéza
5	koma decerebrace

Tab. 1. Hunt- Hess škála

stupeň	GCS	motorický deficit
1	15	ne, kromě parézy hl.nn.
2	14-13	ne
3	14-13	ano
4	12-7	ano/ne
5	6-3	koma s/bez extenze končetin

Tab. 2. WFNS škála

stupeň	popis
0	žádné symptomy
1	bez zřetelného omezení, schopen běžných aktivit
2	lehké omezení, pacient není schopen zvládnout všechny předchozí aktivity, je však plně soběstačný bez cizí pomoci
3	středně těžká nemohoucnost, pacient vyžaduje pomoc, ale je schopen chůze bez pomoci
4	středně těžká až těžká nemohoucnost, pacient je schopen chůze jen s pomocí, není schopen bez cizí pomoci zvládnout své tělesné potřeby
5	bezmocnost, pacient je inkontinentní, upoután na lůžko a vyžaduje trvalou péči
6	smrt

Tab. 3. Modifikovaná Rankin škála

6. Diagnostika

6.1. Diagnostika SAK

Počítačová tomografie (CT) mozku je při podezření na SAK nejčastěji volenou diagnostickou metodou. Čerstvá krev se na nativním CT mozku zobrazuje jako hyperdenzní náplň, která nahrazuje hypodenzní likvor. Senzitivita CT vyšetření je v prvních 12 hodinách po SAK 98 %. Je-li vyšetření provedeno do 24 hodin, senzitivita klesá na 93 % (10, 149). U pacientů s podezřením na SAK a negativním CT je indikována lumbální punkce (149, 22). Ta se doporučuje provést nejdříve po 6, lépe pak po 12 hodinách od začátku příznaků. Důvodem pro tento časový interval je fakt, že při spektrofotometrické analýze se stanovuje přítomnost bilirubinu, nikoliv nález erytrocytů, které se mohou dostat do likvoru arteficiálně po lumbální punkci. V současnosti však sílí názor, že další došetřování při negativním CT vyšetření mozku do 6 hodin od cefaley není nutné (34).

Z distribuce krve v likvorových cisternách lze předpovědět lokalizaci prasklého AN. Tato skutečnost je důležitá při nálezu vícečetných aneuryzmat (20 %) a následném rozhodování, které z nich bylo zdrojem krváčení, tudíž, které má být přednostně ošetřeno. Na aneuryzma na ACoA je podezření v případě, že je krev ve ventrální části bazálních cisteren, interhemisferálně, nebo když je přítomen hematoma v *gyrus rectus*. V Sylviovské cisterně je predilekčně krev při SAK z AN na ACM. Distribuce krve v zadní jámě lební je patrná při krváčení z AN v zadní cirkulaci. Nativní CT mozku u pacientů po SAK má i prognostický význam. Množství krve a přítomnost koagula ve subarachnoidálních prostorech koreluje s incidencí symptomatických cerebrálních vazospazmů (40). Rozsah SAK na nativním CT je hodnocen Fisherovou škálou (Tab. 4.).

stupeň	popis
1	bez detekce krve
2	krev difuzně/vertikální tloušťka krve < 1mm
3	hematom/vertikální tloušťka krve > 1mm
4	intracerebrální/intraventriculární hematoma

Tab. 4. Fisherova škála

6.2. Diagnostika zdroje SAK

CT angiografie (CTA) je v současnosti nejčastější diagnostickou metodou, která může přímo navázat na vstupní nativní CT mozku (149, 3). Výhodou CTA je neinvazivita, dostupnost a rychlá proveditelnost. Nevýhodou je radiační zátěž a nutnost podávání kontrastní látky (KL). Součástí vyšetření je trojrozměrná rekonstrukce cévního řečiště se zobrazením aneuryzmatu. Pečlivé studium těchto rekonstrukcí je důležité před rozhodováním o způsobu a taktice ošetření. CTA vykazuje vysokou senzitivitu a specifitu při identifikaci aneuryzmat jako zdroje SAK (87).

Magnetická rezonance (MR) angiografie (MRA) představuje druhou alternativu, která má ovšem výrazné limitace. Patří mezi ně především menší dostupnost vyšetření, větší procento kontraindikací a obtížnost provedení u ventilovaných pacientů (nutnost použití nemagnetických komponent ventilátoru). Na druhé straně je výhodou vyšetření absence podávání KL.

Digitální subtrakční angiografie (DSA) představuje stále zlatý standard, se kterým jsou ostatní metody srovnávány. Je to metoda spolehlivá a nejpřesnější, zejména při detekci drobných aneuryzmat mozkové cirkulace (87). Proto se DSA provádí při negativním nebo nekonkluzivním nálezu na CTA nebo MRA. Velkou výhodou DSA je možnost posouzení dynamiky vyšetřované cévní patologie a trojrozměrná rekonstrukce. Nevýhodou je invazivita vyšetření, nutnost podávání KL a nezanedbatelná radiační zátěž.

7. Patofyziologie vzniku aneuryzmat

Mozková aneuryzmata vznikají jako následek strukturálních změn v cévní stěně se ztrátou *lamina elastica interna* a disrupcí *tunica media*. Tyto změny nepředstavují pasivní proces v cévní stěně, která již není schopna odolávat intraluminálnímu tlaku, ale jsou výsledkem závažných a degenerativních pochodů, které sekundárně mění její lokální mechanické vlastnosti.

7.1. Hemodynamické faktory a dysfunkce endotelu

Hemodynamický stres představuje iniciální faktor při formování mozkových aneuryzmat. Potvrzuje to lokalizace aneuryzmat v místě cévních větvení, spojek nebo v místech náhlých změn směru cév. Existuje korelace mezi stupněm destruktivní remodelace stěny cévy a velikostí na ní působících střížných sil (58). Dynamické průtokové studie prokázaly, že na vrcholu fundu aneuryzmatu, tedy v místě nejčastější ruptury, jsou střížné síly působící na stěnu re-

lativně malé. Předpokládá se, že právě nízká intenzita střížných sil aktivuje apoptózu endoteliálních buněk, která pak odstartuje přestavbu vedoucí k oslabení cévní stěny (58). Endoteliální buňky pod vlivem hemodynamického stresu a střížných sil produkují cytokiny, které indukují infiltraci cévní stěny makrofágy a dalšími leukocyty. Předpokládá se, že právě disrupce těsných spojení mezi jednotlivými endoteliálními buňkami a makrofágová infiltrace představují první známky remodelace cévní stěny při formování AN (134).

7.2. Zánětlivá reakce

Hemodynamický inzult cévní stěny je spouštěčem degenerace extracelulárního matrixu a impulzem pro apoptózu buněk hladkých svalů v *tunica media*. Klíčovou roli v těchto procesech hrají enzymy matrixmetaloproteinázy (MMP), které postupně oslabují cévní stěnu. Důležitou funkci zde mají makrofágy a buňky hladké svaloviny. Makrofágy uvolňováním cytokinů způsobují lokální infiltraci dalších zánětlivých buněčných elementů. Produkují také MMP, které rozpouštějí extracelulární adhezivní proteiny a aktivují i další proteinázy. Inhibitory makrofágů tak můžou zastavit i růst aneuryzmatu (8). Další důležitou celulární komponentou jsou buňky hladké svaloviny produkující extracelulární matrix. Tyto buňky pronikají do trhlín v intimě, kde proliferují a účastní se na myointimální hyperplázii. Proliferované myocyty ztrácejí schopnost kontrakce a přestávají tvořit extracelulární matrix. Tyto změny dále oslabují cévní stěnu a přispívají k tvorbě AN (8).

8. Časné změny v mozku po SAK

Poslední dekáda přinesla velký rozmach na poli výzkumu metabolické odpovědi mozkové tkáně na SAK, zejména pak výzkum těchto změn v časně fázi po krvácení. Tyto procesy jsou odrazem nejenom samotného krvácení (elevace nitrolebního tlaku a redukce mozkové perfuze), ale také následných sekundárních dějů, které jsou příčinou vysoké morbiditě a mortality pacientů po SAK.

Při SAK nastává rychlý přesun krve z prasklého aneuryzmatu do subarachnoidálního prostoru doprovázený okamžitým nárůstem nitrolebního tlaku a poklesem mozkové perfuze (*cerebral perfusion pressure*- CPP). V případě malého krvácení nemusí dojít k vzestupu ICP a celá epizoda může proběhnout pod obrazem bolestí hlavy. V případě masivního krvácení dochází k nárůstu ICP, který může dosáhnout hodnot mezi systolickým a diastolickým tlakem a spolu s trombocytovou zátkou a depozity fibrinu v místě ruptury je jedním z důležitých faktorů přispívajícím ke kontrole krvácení (45). U části pacientů zůstává ICP vysoké. Tito pacienti zpra-

vidla umírají okamžitě, nebo krátce po krvácení na nitrolební hypertenzi a srdeční selhání. U většiny pacientů hodnoty nitrolebního tlaku v následujících minutách v různém rozsahu klesají a často se vrací k normálu (45). Vzniká porucha v mikrocirkulaci mozkového řečiště s následnou hypoperfuzí. V případě, že tato hypoperfuze postihne větší část mozku nebo mozek celý, vzniká **globální tranzientní ischemie (GTI)**, kterou zpravidla doprovází porucha vědomí. U pacientů, u kterých vznikne po krvácení přechodně porucha vědomí, je větší riziko vzniku opožděného neurologického deficitu (*delayed cerebral ischemia- DCI*) (57). Bezprostředně po SAK vzniká akutní ischemie jenom u 3 % pacientů (127). Fázi hypoperfuze následně střídá krátkodobá hyperemie, na kterou navazuje další prolongovaná hypoperfuze, jejíž příčinou je porucha autoregulace mozkových cév a s ní spojená vazokonstrikce (48). Ta přispívá k nedostatečnému přísunu substrátů a kyslíku mozkovým buňkám. V hypoxickém prostředí vzniká metabolický stres s následným posunem v redox stavu nervových buněk (153). Převládající anaerobní pochody již nejsou tak energeticky výhodné a tímto způsobem alterovaný buněčný metabolismus není schopen udržet homeostázu vnitřního prostředí (111). Vzniká cytotoxický edém, který můžeme detekovat časně po SAK vstupním CT vyšetřením- **globální edém mozku (GEM)** (111). V době vzniku ireverzibilních změn na buněčné úrovni ztrácí hematoencefalická bariéra svoji integritu a vzniká vazogenní edém (138).

I když hlavním mechanismem časně smrti buněk po SAK je nekróza, GTI může aktivovat také buněčnou apoptózu, která je jedním z důležitých mechanismů časně mozku poranění po SAK (7, 16). Aktivace apoptózy se potvrdila v buňkách endotelu velkých mozkových artérií u pacientů po SAK (7, 16). Aktivace neuronální apoptózy byla identifikována u pacientů po SAK v kortexu a také v oblasti hipokampu (42).

SAK je silným impulzem hormonálních změn a spouštěčem stresové reakce, při které se vyplavují adrenokortikotropní hormon, kortizol a katecholaminy (160). Výsledkem těchto změn je zvýšení systémového tlaku krve s částečnou restitucí mozkové perfuze. Na druhé straně může být hormonální posun příčinou srdečního selhání a neurogenního plicního edému. Z buněk myokardu se ve zvýšené míře uvolňuje natriuretický peptid, který vede ke zvýšeným ztrátám Na^+ a vody, což může být příčinou hypovolémie a další oběhové nedostatečnosti (93).

8.1. Časné metabolické změny po SAK na zvířecím modelu

Nyberg et al. (100) instilovali 11 prasatům do oblasti baze přední jámy lební 13-25 ml čerstvé venózní krve a sledovali systémový tlak krve (TK), ICP, CPP a koncentraci energetických metabolitů za pomoci mozkové mikrodialýzy. Vzhledem k tomu, že vzorky z mikrodialýzy hodnotili každých 5 minut, byli autoři schopni zaznamenat změny metabolismu bezprostředně a v krátkých časových intervalech po SAK. Nárůst ICP zaznamenali záhy po začátku injekce krve s kulminací na jejím konci. ICP následně pomalu klesalo, nevrátilo se ovšem do výchozích hodnot, ale zůstalo zvýšené. U 2 prasat zůstalo ICP vysoké a CPP dosahovalo dokonce záporných hodnot. Analýzou vzorků z mikrodialýzy byly identifikovány 2 metabolické varianty. U 9 prasat zaznamenali variantu transientní ischemie s rychlým poklesem CPP, která byla doprovázená poklesem hladin glukózy a pyruvátu. Následně vzrostl laktát a opožděně také koncentrace pyruvátu, což vedlo k elevaci poměru L/P. Tato změna koresponduje pravděpodobně s poischemickou hyperémií s hyperglykolytickým stavem, který má za cíl tvorbu energie k znovunastolení iontové rovnováhy na buněčné membráně. Hladiny glukózy, pyruvátu, laktátu a poměru L/P se následně vrátily do normy. U zbylých 2 zvířat (stejná zvířata u kterých po injekci krve přetrvávalo vysoké ICP) našli těžkou metabolickou reakci s poklesem glukózy a pyruvátu na nehodnotitelnou úroveň, zatímco koncentrace laktátu narostla a zůstala vysoká i v dalším průběhu. Tato varianta představuje obraz fulminantního průběhu SAK neslučitelného se životem.

8.2. Časné metabolické změny po SAK

Zetterlig et al. (161) na začátku monitorace zaznamenali v mikrodialyzátu poměrně vysoké hladiny glukózy a nízké koncentrace pyruvátu. V dalším průběhu klesaly hladiny glukózy za současného nárůstu koncentrací pyruvátu a laktátu při neměnném poměru L/P. U pacientů s poruchou vědomí zůstávaly hladiny pyruvátu nízké. Autoři interpretují vzestup hladin pyruvátu a laktátu při neměnném poměru L/P jako přechod do hyperglykolytického stavu (ve shodě se zvířecím modelem). Zvýšená spotřeba glukózy se tady odráží v její klesající koncentraci. Nízké hladiny pyruvátu u pacientů s poruchou vědomí můžou být jednou z příčin omezené restituce mozkového metabolismu po inzultu. Nízký pyruvát může být výsledkem limitované substrátové nabídky glukózy při redukováném průtoku nebo při alteraci glukózového transportu přes hematoencefalickou bariéru.

8.3. Časné metabolické změny v obraze MR spektroskopie

Metabolické změny po SAK jsou detekovatelné také v obraze MR spektroskopie. Je zajímavé, že tyto změny nevznikají pouze v případě hypoperfuze a ischemie, ale také při nezměněných perfuzních poměrech (157).

N-acetyl aspartát (NAA) je senzitivní marker funkční a strukturální integrity. Jeho pokles je vždy znakem neuronální léze (114, 113). U pacientů po SAK klesá nejen NAA, ale také poměr NAA/cholin (90). Vzhledem k tomu, že uvedené změny vznikají i při neporušené perfuzi, je pravděpodobné, že jsou výsledkem i jiných faktorů než jenom porušené cévní autoregulace, dysfunkce v mikrocirkulaci nebo cerebrálních vazospasmů. Neuronální léze vznikající po SAK je multifaktoriální a na jejím vzniku se účastní celá řada lokálních a globálních vlivů (toxický efekt hemoglobinu, zánětlivá reakce, porucha cévní autoregulace, mikrotrombotizace, kortikální depolarizace apod.). Tyto poruchy nejsou detekovatelné při DSA ani TCD. Nízká koncentrace NAA může být také výsledkem dysfunkce na úrovni mitochondrií (113, 9). NAA vzniká z acetyl Co-A a aspartátu právě v mitochondriích. Další metabolity, jejichž syntéza probíhá v mitochondriích, jsou glutamát/glutamin (Gx). Pokles Gx po SAK u pacientů bez perfuzních změn je také patrný při MR spektroskopii (157). Na pokles Gx má vliv fakt, že glutamát představuje náhradní energetický zdroj v případě nedostatku glukózy (92). Naopak u pacientů s poruchou perfuze a ischemií je glutamát detekován ve vyšších koncentracích (91). Je tomu tak proto, že glutamát je ve zvýšené míře vyplavován na synapsích jakožto excitatorní neurotransmitter v rámci stresové reakce (91). V obraze MR spektroskopie je také vyšší koncentrace cholinu (157). Cholin je součástí buněčných membrán a jeho koncentrace stoupá při anabolických nebo katabolických procesech membranózních lipidů (57). Předpokládá se, že elevace cholinu u pacientů po SAK je výsledkem degradace a reparačních procesů buněčných membrán (157). Nárůst koncentrace cholinu pozitivně koreluje se stoupajícím gradientem dle Hunt-Hesse (157).

8.4. Ischemie

Ischemie je definovaná jako snížení mozkové perfuze, která může vést ke strukturálnímu poškození mozkové tkáně. Globální mozková ischemie postihuje celý mozek nebo jeho větší část. V případě, že tato ischemie trvá několik minut (< 5 minut) mluvíme o globální tranzitní ischemii, která je doprovázena poruchou vědomí. Globální ischemie trvající delší dobu je příčinou ireverzibilního poškození mozku. V případě, že hypoperfuze zasáhne menší okrsek mozkové tkáně, vzniká buď tranzitorní nebo permanentní poškození postižené části mozku se

ztrátou příslušné neurologické funkce. Pokles lokální perfuze vede k sekundárním změnám na buněčné úrovni. Mezi nejdůležitější patří zvýšení intracelulární koncentrace Ca^{2+} , vznik acidózy a volných kyslíkových radikálů (129). Hypoxie, která je příčinou snížené dostupnosti adenosintrifosfátu (ATP), způsobuje selhávání důležitých mechanismů udržujících homeostázu buněk. Následkem tohoto děje je zvýšení intracelulární koncentrace Ca^{2+} a aktivace smrtících reakcí ovlivňujících syntézu proteinů a genovou expresi (121). Jedním z nejdůležitějších mechanismů vedoucích k elevaci intracelulární koncentrace Ca^{2+} je glutamátem aktivovaný N-metyl D-aspartátový receptor (NMDA) (129). Masivní uvolňování glutamátu z depolarizovaných nervových zakončení při ischemii vede k aktivaci NMDA receptoru ústící do vyšší propustnosti buněčné membrány pro Ca^{2+} . Při ischemii je zablokována oxidativní fosforylace a naopak se aktivuje anaerobní glykolýza s následnou akumulací laktátu a poklesem pH. Je prokázáno, že stupeň acidózy při ischemii je závislý na plazmatické dostupnosti glukózy před ischemickou epizodou (129). Kombinace acidózy, ischemie a reperfuze aktivuje kaskádu, na jejímž konci vznikají volné kyslíkové radikály, které svým destrukčním potenciálem přispívají k dalšímu poškození mozku (129).

8.5. Kortikální depolarizace

Poslední výzkumy popisují také přítomnost tzv. kortikální depolarizace (*cortical spreading depolarisation- CSD*), která představuje depolarizační vlnu šířící se rychlostí 2-5 mm/min. mozkovou kůrou jako odpověď na mechanické či elektrické podráždění (81, 128). V průběhu této depolarizace nastává přesun kationů a vody intracelulárně za vzniku cytotoxického edému. I když jsou tyto změny ve zdravé tkáni plně reverzibilní, vzniká přechodná energetická dysbalance s nižší dostupností ATP – až o 50 %. Snaha kompenzovat nízkou dostupnost O_2 a glukózy vede k vazodilataci se zvýšením regionálního mozkového průtoku. Poté nastává fáze repolarizace s mírnou vazokonstrikcí a oligémií. CSD spontánně odeznívá a evokovaná a spontánní synaptická aktivita se obnovuje po 5-15 minutách (28, 81). Reakce patologicky změněné mozkové tkáně (např. po SAK) je ovšem zcela odlišná. Porucha vazoreaktivity v patologicky změněném prostředí způsobí, že cévní odpověď na podráždění – depolarizace je inverzní. V průběhu depolarizace vzniká místo vazodilatace vazokonstrikce a tímto způsobem vznikající perfuzní porucha prodlužuje trvání a rozsah CSD. Vzhledem k tomu, že se CSD v tomto případě šíří mozkovým parenchymem po těžkém inzultu, přítomná hypoperfuze je dostatečně silná pro vznik klinicky manifestní ischemie. Tímto mechanismem může vzniknout rozsáhlá morfologická léze (28).

Incidenci a časové souvislosti CSD hodnotila prospektivní multicentrická studie, která čítala 18 pacientů po SAK, kteří byli ošetřeni klipem. Na konci operace se všem pacientům zavedla subdurálně stripová elektroda za účelem elektrokortikografie. V průběhu 10denní monitorace byla CSD detekována u 72 % pacientů. U všech pacientů, u kterých byla CSD zachycena, se následně na CT nebo MR potvrdila DCI. Tito pacienti měli navíc prolongovanou CSD v trvání > 60 minut. Právě prodloužení trvání CSD bylo hlavní příčinou progresivních ischemických změn (28).

8.6. Zánět

V důsledku porušené hematoencefalické bariéry nastává po SAK migrace lymfocytů do CNS. Fakt, že se potvrdila vyšší koncentrace zánětlivých mediátorů (cytokiny, adhezivní molekuly, imunoglobuliny, součásti komplementu) v plazmě, mozkomíšním moku a cévní stěně po SAK a v průběhu cerebrálních vazospasmů, také poukazuje na důležitou roli imunitního systému v patogenezi procesů krátce po SAK (31).

8.7. Apoptóza

Po SAK se aktivují procesy vedoucí k programové smrti buněk. Důležitou roli v nich hrají TNF- α , p 53 a různé podtypy kaspáz. Předpokládá se, že tyto děje úzce souvisí s rozvojem časného poranění mozku, cerebrálními vazospazmy a porušenou hematoencefalickou bariérou (HEB) u pacientů po SAK (17).

8.8. Globální edém mozku po SAK

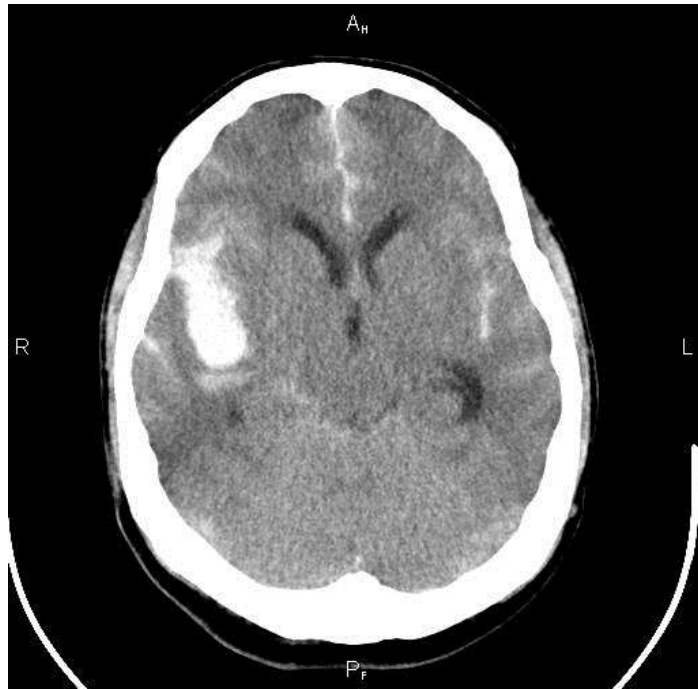
Claassen et al. zaznamenali u 8 % pacientů časně po SAK známky globálního edému mozku (GEM). Patří mezi ně částečné, nebo úplné vymizení hemisferálních sulků a bazálních cisteren a difuzní „smazání“ kortiko-subkortikální hranice v úrovni *centrum semiovale* (Obr 1, 2) (18).

Počátečným impulzem pro vznik GEM je náhlý vzestup ICP po SAK. Příčinou nitrolební hypertenze může být samotné krevní depo, porucha cirkulace likvoru nebo vazoparalýza se zvýšením objemu krve v dilatovaných cévách (16, 17). Elevaci ICP doprovází pokles mozkové perfuze. Tato náhlá změna (tranzientní globální ischemie) způsobuje selhání membranózních mechanismů za vzniku cytotoxického edému mozku (globální edém mozku). Tuto teorii pod-

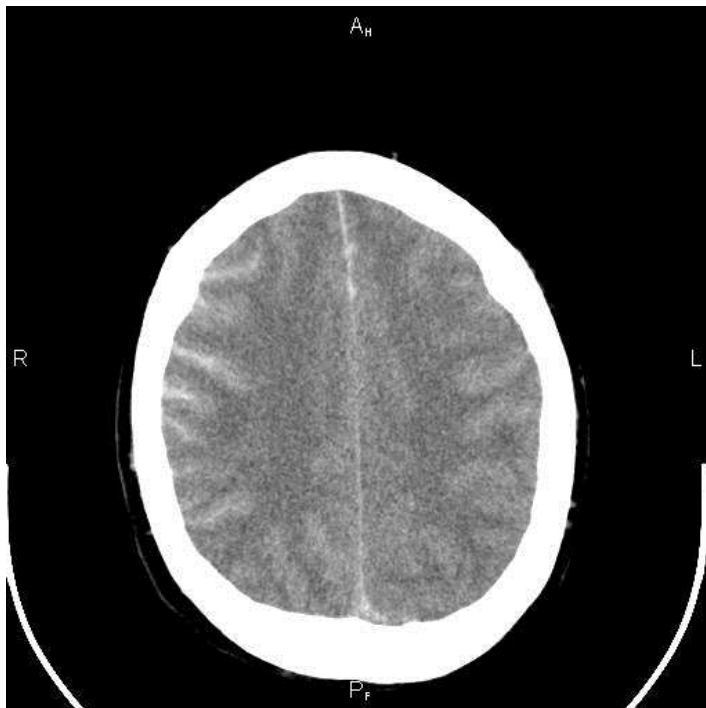
poruje asociace mezi poruchou vědomí po SAK a vznikem GEM. Porucha vědomí časně po SAK je způsobena právě tranzientní globální ischemií. Následná zánětlivá reakce a aktivace apoptózy vede k disrupci hematoencefalické bariéry s tvorbou vazogenního edému (17). Tyto poznatky byly podpořeny pozorováním na zvířecím modelu, kdy podání inhibitorů kaspázy 3 a p53 před a po indukovaném SAK vedlo k útlumu apoptózy a redukci edému (105). Aktivace trombinu v koagulační kaskádě 24-48 hodin po SAK také přispívá ke vzniku edematózních změn (140). Experimenty na zvířatech prokázaly, že blokáda jednoho z mediátorů zánětu, bradykininu, napomáhá regresi edému po SAK (139).

Na základě uvedených poznatků můžeme konstatovat, že formování edému u pacientů po SAK má bifázický charakter (cytotoxický a vazogenní edém, Obr. 3). Claassen et al. potvrdili asociaci mezi iktální poruchou vědomí, časným (cytotoxický) a opožděným (vazogenní) edémem mozku (18). Přítomnost GEM taky koreluje s těžším vstupním klinickým stavem a celkově horším výsledným stavem po léčbě (79, 161).

Vazogenní edém mozku může vzniknout i z jiných důvodů, jako jsou například porucha HEB při systémové hypertenzi, mikrovaskulární dysfunkce, cytotoxický efekt rozpadových produktů hemoglobinu, nebo vodní dysregulace způsobená alterací aquaporinových receptorů (18). Porucha cévní autoregulace po SAK a udržování vyšších hodnot MAP v rámci terapie vazospazmů mohou být příčinou intracerebrální tekutinové extravazace s následnou klinickou deteriorací (4). Je proto důležité vybalancování řízené hypertenze, která by měla být nastavena tak aby zamezila vzniku ischemie a současně edému z extravazace.

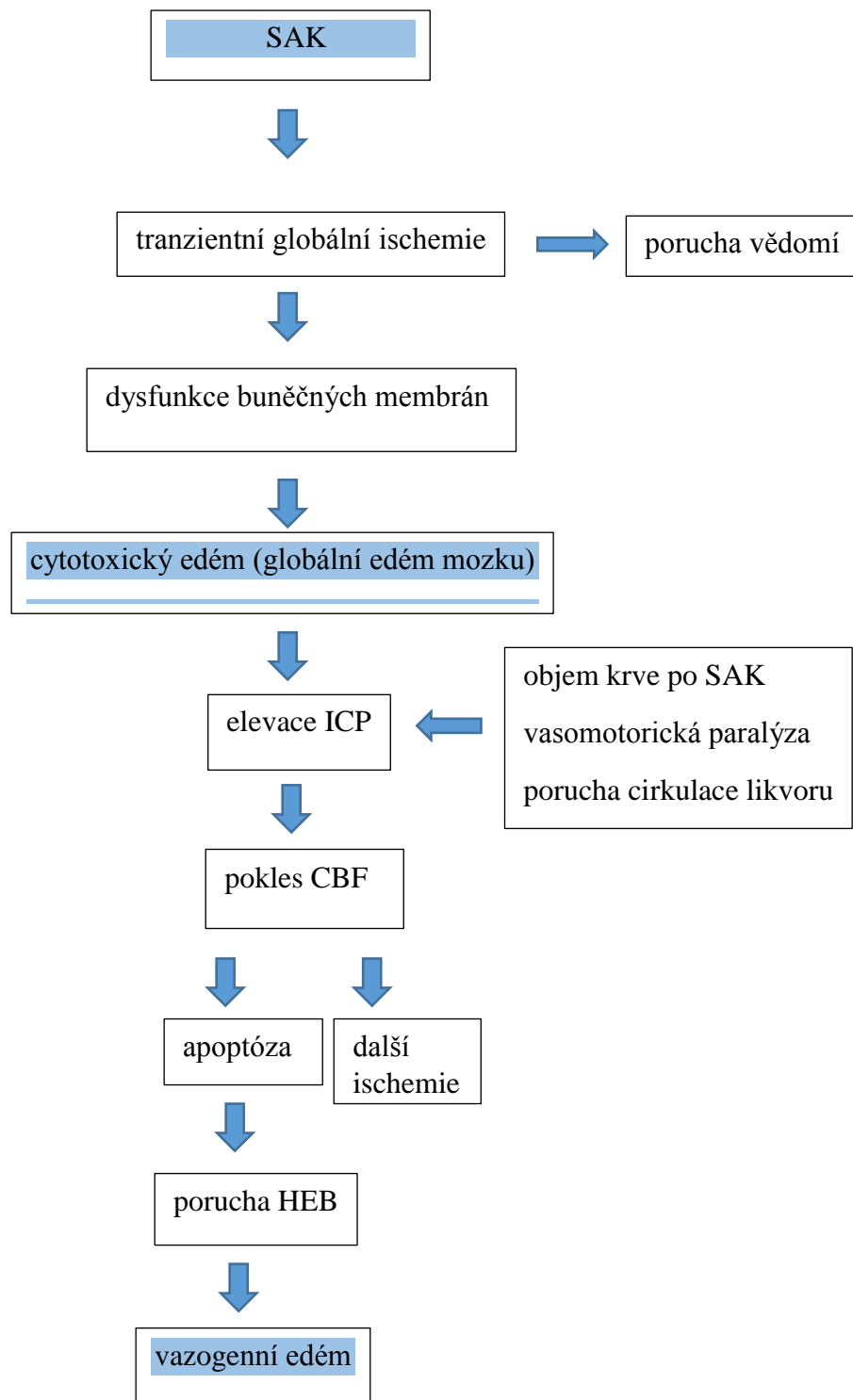


Obr. 1.



Obr. 2.

Obr. 1, 2. Vstupní CT pacienta po SAK, Hunt- Hesss st.3, Fisher st.4. Je přítomný globální edém mozku.



Obr. 3. Schéma znázorňující potenciální mechanismus vzniku globálního edému mozku.

9. Cerebrální vazospazmy po SAK

Cerebrální vazospazmy (CVS) po SAK jsou izolované nebo difuzní spazmy magistrálních mozkových tepen nebo arteriol způsobující v různé míře hypoperfuzi mozku.

9.1. Klasifikace CVS

Cerebrální vazospazmy po subarachnoidálním krvácení rozdělujeme na angiografické a symptomatické. Při angiografických spazmech arterií Willisova okruhu, jeho větvení nebo periferních arteriol nacházíme segmentální stenózy se sníženou regionální perfuzí. CVS projevující se kromě angiografického nálezu také klinickou manifestací označujeme jako symptomatické. Podle lokalizace rozlišujeme:

1. proximální vazospazmy – postižení cév Willisova okruhu a jeho větvení (např. *a. cerebri media*, *a. cerebri anterior* apod.)
2. periferní vazospazmy – stenotizace subkortikálních nebo kortikálních arteriol.

Podle rozsahu mohou být vazospazmy fokální nebo difuzní. Mezi nezávislé faktory předpokládající vznik CVS patří množství krve v subarachnoidálním prostoru, časný nárůst rychlosti toku krve v ACM při vyšetření transkraniálním dopplerovským ultrazvukem (TCD), *Glasgow Coma Scale* (GCS) 14 a méně v době přijetí, SAK z AN na *a. cerebri anterior* (ACA) nebo *a. carotis interna* (ICA) (110).

9.2. Patogeneze cerebrálních vazospazmů

9.2.1. Oxid dusnatý (NO)

Důležitým faktorem v patogenezi CVS je nižší biologická dostupnost NO po SAK. Deplece tohoto silného vazodilatans je způsobena několika faktory:

1. NO má silnou afinitu k hemoglobinu, který se po krvácení hromadí v subarachnoidálním prostoru (63).
2. K nízké hladině NO přispívá inhibice endoteliální a neuronální NO syntetázy (109). Toto tvrzení podporují nálezy nižší aktivity těchto enzymů ve spastických cévách po SAK (67).
3. Nižší koncentrací NO ztrácí vazokonstriktor endotelin-1 (ET-1) přirozeného antagonistu (141).

Endotelin 1 je extrémně silná vazokonstrikční substance produkovaná cévním endotelem (62). Jeho sérová a likvorová koncentrace stoupá v přítomnosti CVS a naopak je nízká při jejich absenci (70, 123). ET-1 indukuje expresi nikotinamidadeninukleotidfosfát oxidázy, která zesiluje oxidační stres v lidských endoteliálních buňkách (29).

9.2.2. Zánět

Vyšší sérové koncentrace leukocytů a neutrofilů ukazují na možnou roli zánětu v patogenezi CVS a sekundárního mozkového poškození (31). Spouštěčem zánětlivé reakce s leukocytární infiltrací cévní stěny je přítomnost krve v subarachnoidálním prostoru (31). Shlukování leukocytů v endotelu potencují tzv. adhezivní molekuly (např. e-selektin). Koncentrace těchto molekul v likvoru stoupá právě v období CVS (31). Leukocyty participují na rozvoji cévního spazmu několika způsoby. Indukují vznik volných kyslíkových radikálů, které poškozují endotel a způsobují influx Ca^{2+} do buněk (44). Dále produkují molekuly se silným vazokonstrikčním účinkem (ET-1) a snižují koncentraci NO (37). Na spoluúčast zánětu v patogenezi ukazuje také vyšší koncentrace IL-6 v likvoru pacientů v období vazospazmů (97). Produktem leukocytů-neutrofilů je rovněž matrixmetaloproteináza-9, jež způsobuje disrupci extracelulární matrix a rozpad endotelinu-1 na aktivní vazokonstrikční fragmenty (104). Aktivace MMP-9 je spojena s endoteliální apoptózou a degradací kolagenu IV (hlavní složka *lamina basalis* mozkových cév) s následnou poruchou hematoencefalické bariéry (104, 122). Nárůst počtu neutrofilů je doprovázen vyšší koncentrací MMP-9 v séru a likvoru (61). Vyšší koncentrace MMP-9 v likvoru korelují s neuspokojivým klinickým výsledkem tři měsíce po SAK, nikoliv však s CVS. Je tedy předpoklad, že se MMP-9 spíše účastní řetězce dějů způsobujících sekundární mozkový infarkt, než samotných vazospazmů (61).

9.2.3. Neuropeptidy

Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) je molekula se silným vazodilatačním účinkem zprostředkovaným přes NO a cyklický adenosinmonofosfát (cAMP) (68). Cerebrální vazospazmy jsou doprovázeny úbytkem CGRP v perivaskulárních nervových vláknech a naopak, koncentrace této molekuly stoupá v krvi uvnitř cév postižených spazmy (68, 35). Recentní studie potvrzuje určitou roli neuropeptidu Y (NPY) v patogenezi CVS (125). NPY je akumulován v nervových vláknech periadventicie mozkových arterií a účastní se regulace mozkového průtoku ovlivňováním velikosti cévního lumina. Jeví se jako nadějný marker predikce CVS (senzitivita 82 %, specificita 72 %) (124).

9.2.4. Oxidativní stres

Přítomnost oxyhemoglobinu může iniciovat tvorbu volných kyslíkových radikálů, které prostřednictvím procesu lipidové peroxidace destruuji cévní stěnu a způsobují hromadění vazokonstrikčně působících substancí (85). Dalším faktorem potencujícím již přítomné CVS jsou metabolity vznikající oxidací bilirubinu. Jejich koncentrace dosahuje maxima právě mezi 4. až 11. dnem po SAK (19).

9.3. Klinický obraz

V případě, že jsou CVS detekovány do tří dnů po SAK, lze předpokládat vícedobé krvácení s dřívější epizodou extravazace krve (158). Kulminace CVS nastává mezi 7. a 10. dnem po krvácení s pozvolným ústupem v dalších dvou týdnech. Většina CVS po SAK se projevuje pouze nálezy při angiografickém vyšetření nebo zrychlenými toky při vyšetření TCD. V tomto období jsou detekovány rychlosti častokrát překračující fyziologické hodnoty 2 až 4 násobně. Při těžkých CVS jsou registrovány rychlosti toků nad 200 cm/s. Pro klinickou manifestaci CVS je důležitý nepoměr mezi poptávkou a nabídkou regionálního mozkového průtoku (*regional cerebral blood flow- rCBF*). Nezanedbatelnou roli hrají individuální rozdíly ve vulnerabilitě mozkové tkáně na hypoxii a sníženou regionální perfuzí. Asi u poloviny pacientů se symptomatickými CVS lze prokázat mozkovou ischemii pomocí CT či MR (152). Symptomatické CVS se nejčastěji projeví jako neočekávané změny kvality/kvantity vědomí nebo nově přítomný neurologický deficit v kombinaci s pozitivním nálezem stenózy na DSA (popř. zrychlenými toky při vyšetření TCD). Vždy musí být vyloučena jiná příčina změny klinického stavu (nová ataka SAK, hydrocefalus apod.). Na přítomnost CVS mohou upozornit také „nevysvětlitelné“ elevace středního arteriálního tlaku (*medial arterial pressure- MAP*) jako autonomní odpověď na porušenou cévní autoregulaci.

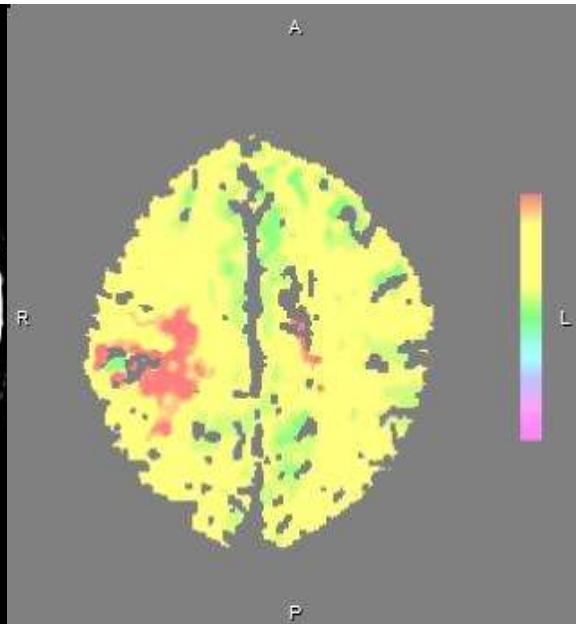
9.4. Diagnostika CVS

Pacient s dobrou kvalitou vědomí a s CVS musí být pečlivě klinicky sledován. Transkraniální dopplerovský ultrazvuk nebo duplexní sonografie jsou v diagnostice a monitoringu CVS nejrozšířenější. Senzitivita a specificita vyšetření se mění v závislosti na měřené cévě (nejčastěji uváděné hodnoty 84, resp. 89 %) (103). Přes temporální kost (tzv. temporální okno) lze detekovat rychlost krevního průtoku v cévách Willisova okruhu (např. ACM, bifurkace ACI/ACM, ACA). Výhodou TCD je jeho neinvazivita a možnost vyšetření u lůžka pacienta.

Nevýhodou je závislost dosažených výsledků na zkušenosti lékaře provádějícího ultrazvukové vyšetření. V 5–10 % případů nelze vyšetření provést pro nepříznivé anatomické poměry (mohutná temporální kost) (103). Stupeň CVS můžeme stanovit na základě poměru rychlostí v místě stenózy a před ní nebo za ní (*peak systolic velocity*- PSV). Rychlost toku překračující 120 cm/s je přítomna u lehkých až středně těžkých vazospazmů, těžké stupně CVS se projeví rychlostí nad 200 cm/s. Pacienti s těžkými CVS mohou být asymptomatictí, proto může být predikce symptomatických CVS na základě TCD nespolehlivá (falešná pozitivita) (80). Někteří autoři zastávají názor, že pouze hodnoty rychlosti toků pod 120 cm/s a nad 200 cm/s negativně (94 %) nebo pozitivně (87 %) předpovídají klinickou manifestaci. Rychlosti v rozmezí 120- 200 cm/s mají podle nich nízkou prediktivní hodnotu (156). Studie, jež retrospektivně srovnává rychlosti proudění krve v cévách Willisova okruhu a regionální průtok pomocí perfuzního CT vyšetření ve skupině pacientů po SAK, zpochybnila předpoklad, že vyšší rychlosti toků musí nutně vést k redukci rCBF. Vyšší rychlosti toků na proximálních cévách byly doprovázeny v této studii vyšším rCBF. Podle autorů se jedná pravděpodobně o kompenzační mechanismus při porušené periferní vazoreaktivitě. V případě přítomnosti vazospazmů na periférii a proximálně nebyla pozorována žádná kompenzační akcelerace regionálního průtoku (21). Další skutečnost upozorňující na limity TCD je měření rychlostí toků v mozkových cévách v průběhu 3H terapie (hypertenze, hypervolémie, hemodiluce). V těchto situacích je užitečné stanovení Lindegaardova indexu, což je poměr rychlostí proudění krve ve stenotizované cévě a v krčním úseku ACI. Hodnoty indexu nad 3 potvrzují přítomnost CVS (86). I když senzitivita a specifita vyšetření závisí na vyšetřované cévě, podle Americké neurologické akademie je detekce těžkých CVS za pomoci TCD spolehlivá (131). Data získaná pomocí TCD je nutno interpretovat v kontextu dalších monitorovacích modalit. Terapie CVS založená pouze na sledování jednoho parametru (rychlost krevního toku) je postup, který nelze doporučit (21).



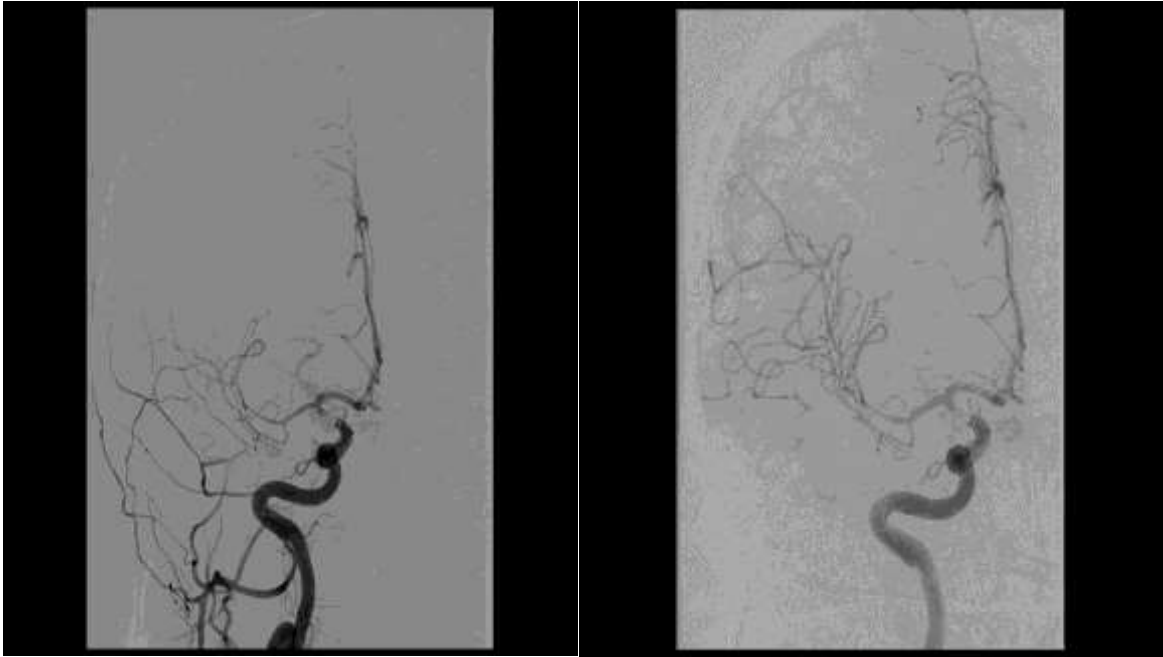
Obr. 4a.



Obr. 4b.

Obr. 4a. CT mozku u pacientky 7. den po endovaskulárním ošetření AN na ACI I.dx (Hunt-Hess st.1, Fisher st.2). V klinickém obraze náhle vzniklá těžká hemiparéza vlevo.

Obr. 4b. Perfuzní CT u stejné pacientky prokazuje hypoperfuzi parietálně vpravo.



Obr. 4c.

Obr. 4d.

Obr. 4c. DSA u stejné pacientky prokazuje těžké CVS ACM l.dx.-M1,M2 a M3 úsek.

Obr. 4d. Po podání 8 mg milrinonu regrese CVS zejména v M1 a M2 úseku ACM l.dx.

V klinickém obraze nastalo zlepšení neurodeficitu do frustní levostranné hemiparézy.

Digitální subtrakční angiografie (DSA) je považována za „zlatý standard“ v diagnostice CVS. Hodnocení CVS při DSA je založeno na identifikaci zúženého arteriálního lumen a jeho srovnání se vstupním vyšetřením bezprostředně po SAK (období bez CVS). Limitujícím faktorem DSA zůstává hlavně detekce vazospazmů kortikálních a subkortikálních arteriol (26). Ve srovnání s TCD má DSA vyšší specifitu pro predikci DCI (*delayed cerebral ischaemia*- DCI) na podkladě CVS (0,63 vs 0,53) (145).

Monitoring cerebrálních vazospazmů u pacientů s poruchou vědomí zaznamenal v poslední dekádě velký rozvoj. Jedná se o invazivní sledování vlastností mozkové tkáně v období alterovaných perfuzních poměrů na podkladě CVS. Sledují se parametry potenciálně související se zúženým cévním lumen (intrakraniální tlak, rCBF, parciální tlak O₂ a energetické metabolismy).

9.5. Léčba CVS

Cílem léčby pacientů s CVS je navodit podmínky, které minimalizují riziko vzniku sekundárního mozkového poškození. Snahou je zlepšit mozkovou perfuzi a snížit vulnerabilitu mozkové tkáně k ischemickému infarktu.

9.5.1. Zlepšení mozkové perfuze

V průběhu CVS se přesouvá cerebrovaskulární rezistence z periferních arteriol na cévy Willi-sonova okruhu a jeho větvení. Narušení cévní autoregulace způsobí závislost krevního průtoku na arteriálním tlaku a viskozitě (hematokrit). V této situaci je udržování tlakového gradientu (arteriální tlak) jediný způsob, jak zachovat potřebnou mozkovou perfuzi. Zjevná škodlivost hypovolémie, hypotenze a hemokoncentrace u pacientů s CVS měla vliv na poměrně rozšířené využití hypertenzní a hypervolemické léčby v klinické praxi. Práce srovnávající dopad profylaktické hypervolémie s postupy upřednostňující normovolémii neprokázaly rozdíly v regionálním a globálním mozkovém průtoku (75, 12). Ve shodě s tímto tvrzením jsou další studie, které nepotvrdily rozdíl v četnosti výskytu, průběhu a klinickém dopadu CVS po obou typech profylaktické léčby (137, 41). V současnosti tedy platí, že benefit profylaktické hypervolémie u pacientů po SAK není prokázán. I když byl efekt řízené hypertenze u pacientů s DCI na podkladě CVS opakovaně klinicky ověřen, nejsou zatím k dispozici relevantní data potvrzující opodstatněnost této léčby při profylaxi CVS. Dankbaar shrnul výsledky 11 studií hodnotících vliv 3H terapie a jejich jednotlivých komponent (indukovaná hypertenze, hypervolémie, hemodiluce) na mozkový průtok u pacientů po SAK. Vzhledem k heterogenitě hodnocených souborů a použitých technik měření CBF nebylo možné provést metaanalýzu. Nejdůležitější informace lze shrnout do 2 bodů: 1. nejsou důkazy, že v iniciální fázi po SAK (do 24 hod.) izovolemická hemodiluce nebo hypervolémie zvyšuje CBF, 2. indukovaná hypertenze sama nebo v kombinaci s hypervolémií zlepšuje CBF ve srovnání s výchozími hodnotami (83, 159). I když tato kombinace vychází jako nejslibnější, výsledky nebyly srovnány s kontrolní skupinou. Nelze tedy s jistotou vyloučit, že sledované změny reflektují přirozený vývoj mozkového průtoku po SAK (133). Tyto studie hledaly souvislosti mezi 3H terapií a CBF. V současnosti však není jasné, jestli elevace CBF má pozitivní vliv na konečný klinický stav pacientů po SAK. Studium vlivu indukované hypertenze u pacientů s DCI by mohlo odpovédět na tuto otázku.

Endovaskulární léčba by měla být rezervována pro případy rezistentní ke konzervativní léčbě. Podle dostupných dat je konzervativní léčba pro asi 40 % pacientů se symptomatickými CVS nedostatečná (47). Zlepšení mozkové perfuze lze dosáhnout mechanicky nebo farmakologicky.

9.5.1.1 Mechanická dilatace

Podle původních představ, dilatace transluminální balónkovou angioplastikou (TBA) způsobí disrupci a dysfunkci buněk hladké svaloviny cévní stěny a jejich bazálních membrán (56). MacDonald et al. uvádějí, že mozkové cévy po TBA ztrácejí autoregulaci a stávají se méně citlivé na vazokonstrikční a vazodilatační stimuly (88). TBA je použitelná pouze v případě proximálních CVS (supraklinoidní úsek ACI, ACM1, ACA1, intrakraniální segment VA, AB a P1). Nelze ji doporučit pro vysoké riziko hemoragické reperfuční příhody při dokonané ischemii většího rozsahu (96). Účinnost TBA v léčbě CVS zkoumala prospektivní studie BPAV (*Balloon Prophylaxis of Aneurysmal Vasospasm study*). Soubor čítal 29 pacientů, u kterých bylo ošetřeno 109 spastických cév. Angiografické zlepšení bylo dosaženo v 97 %, klinické zlepšení ve 38 %. Kontroly TCD prokázaly v 80 % případů nižší rychlosti toků, ve 13 % byly toky paradoxně rychlejší (162). K těmto poměrně optimistickým výsledkům se nekloní práce Jestaedta et al. Autoři hodnotili skupinu pacientů s CVS, kteří podstoupili TBA. Procedurální komplikace zaznamenali u více než poloviny případů (66). Častý výskyt závažných komplikací je hlavní limitací širšího použití TBA v léčbě CVS.

9.5.1.2. Farmakologická dilatace

V případě periferně lokalizovaných (distálních) CVS nebo vazospazmů refrakterních ke konzervativní léčbě je alternativou intraarteriální podávání vazodilatancií. Historicky první látkou, která byla použita za tímto účelem v klinické praxi, byl papaverin. Toto silné vazodilatans s krátkým biologickým poločasem má ale závažné nedostatky- vyvolává těžkou systémovou hypotenzi, v roztoku s heparinem precipituje a je příčinou mikroembolizací (20). Dalším závažným průvodním jevem je nárůst nitrolebního tlaku (5). Papaverin se v současnosti v této indikaci již nepoužívá. Skutečnost, že Ca^{2+} ionty hrají důležitou roli v patogenezi CVS, vedla k léčebnému využití blokátorů kalciových kanálů. Předpokládá se, že kromě vazodilatačního efektu mají také neuroprotektivní účinek (75). Biondi et al. zaznamenali po intraarteriálním podání nimodipinu klinické zlepšení v 76 % a angiograficky potvrzenou vazodilataci ve 43 %. Systémová hypotenze byla krátkodobá a neklesla o víc než 40 mmHg (12). Vliv bolusu vysokých dávek verapamilu (rozpětí 15–55 mg) na CVS, systémovou a lokální hemodynamiku mozku byl předmětem další studie. I když po podání verapamilu byla pozorována regrese CVS (DSA), důležitým zjištěním byl signifikantní pokles MAP s nutností podpory oběhu vazopresory (137). První práce hodnotící intraarteriální podávání inhibitoru fosfodiesterázy milrinonu u pacientů s těžkými CVS uvádí regresi vazospazmů při vyšetření DSA se současným dobrým klinickým výsledkem. Výhodou milrinonu, jenž se používá v terapii kardiálního selhání, je jeho inotropní účinek na myokard a výrazně nižší výskyt systémové hypotenze po intraarteriálním podání ve srovnání s kalciovými blokátory (41). S intraarteriální instilací milrinonu v terapii CVS máme zkušenosti také na našem pracovišti (Obr. 4a., b., c., d.). Přehled výhod a nevýhod jednotlivých léčebných modalit CVS nabízí tab. 3.

terapie	výhody	nevýhody
3H terapie	relativně nenáročná	opakované krvácení z AN, diluční hyponatrémie, koagulopatie, plicní edém
mechanická dilatace (balónek)	opakovatelnost	vysoké% fatálních procedurálních komplikací, častá recidiva CVS s nutností opakované intervence
farmakologická dilatace (inhibitory fosfodiesterázy, Ca blokátory, papaverin)	inhibitory fosfodiesterázy: pozitivní inotropní účinek na myokard, menší vliv na systémový TK	Ca blokátory: systémová hypotenze, papaverin: precipitace na mikrokrytaly, embolizace do periferie, systémová hypotenze

Tab. 3. Přehled výhod a nevýhod nejčastěji užívaných modalit v léčbě CVS

9.5.2. Prevence CVS

9.5.2.1. Odstranění krve ze subarachnoidálních prostor

Na preventivní účinek redukce krevního depa v subarachnoidálním (SA) prostoru není jednotný názor. Podle některých autorů se snižuje incidence vazospasmů derivací CSF (lumbální drenáž) (74) nebo instilací rekombinantního tkáňového aktivátoru plazminogenu do SA prostor (73). Hypoteticky by po endovaskulárním ošetření krvácejícího aneuryzmatu (nemožnost odstranění krve ze SA prostoru) mělo být vyšší riziko CVS. Studie srovnávající frekvenci angiografických a symptomatických CVS po ošetření zdroje krvácení chirurgicky nebo endovaskulárně tyto rozdíly nepotvrdila (55). Jiní autoři paradoxně uvádějí nižší incidenci CVS po endovaskulárním ošetření (32). V současnosti nelze tedy jednoznačně najít souvislost mezi způsobem ošetření a vznikem CVS.

9.5.2.2. Blokáda svalové kontrakce v cévní stěně

Nimodipin (blokátor Ca kanálů) patří v současnosti mezi akceptované medikace v prevenci a léčbě CVS. Jeho podávání po dobu 21 dnů po iniciálním SAK zlepšuje klinické výsledky (56). Předpokládá se jeho neuroprotektivní účinek na úrovni mikrocirkulace (nepotvrdila se nižší incidence CVS po podávání nimodipinu) (2). V roce 2002 Kasuya et al. jako první publikovali výsledky preventivního použití nikardipinových pelet po chirurgickém ošetření aneuryzmatu. Peletami obložili cévní kmeny nebo je uložili do bazálních cisteren (71). Účinek preventivního lokálního podávání nikardipinu byl pak prokázán také dalšími autory (142). V České republice není tato forma kalciových blokátorů k dispozici. Van der Bergh uvádí snížení rizika vzniku DCI o 34 % při současném podávání magnezia (147). I když další studie tento závěr nepotvrdily (143), je udržování vyšších hladin magnezia u pacientů po SAK akceptováno na mnoha pracovištích (1).

9.5.2.3. Inhibice zánětlivé odpovědi

Předpokládá se vliv statinů na sníženou produkci zánětlivých substancí a podpora produkce NO. Tseng et al. ve své randomizované, kontrolované studii uvádějí nižší frekvenci CVS a DCI po podávání statinů (143). Naproti tomu Kramer et al. efekt statinů na CVS neshledali (78). Validní závěry zatím nelze na základě dostupných dat stanovit.

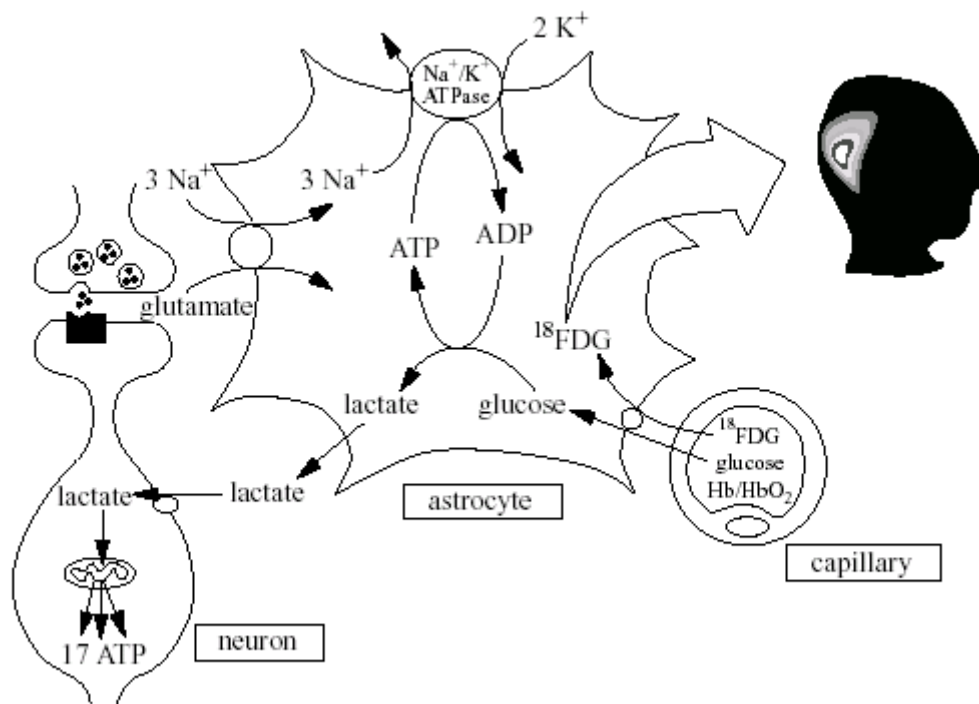
10. Metabolismus mozkových buněk

I když mozek představuje jenom 2 % z hmotnosti celého těla, jeho energetická spotřeba je 20 % celkové spotřeby (15). Hodnota respiračního koeficientu (podíl vyprodukovaného CO₂ a spotřebovaného O₂) se blíží 1. To znamená, že pro mozek jsou nejdůležitější jako energetický substrát sacharidové zdroje- hlavně glukóza (15). Denní spotřeba glukózy mozkem je 120 g. Za určitých specifických situací mohou být využívány i jiné, náhradní substráty, např. ketolátky při hladovění. Mozek je nejcitlivějším orgánem na deficit glukózy a kyslíku. Po zástavě dodávky kyslíku a glukózy nastává po několika sekundách porucha vědomí a přibližně po 5 minutách ireverzibilní poškození buněk nervové tkáně. Časový interval do nevratného poškození je prodloužen například při hypotermii.

Kontinuální přísun glukózy je potřebný pro energetické pokrytí funkce iontových pump udržujících excitabilitu buněčné membrány, pro metabolismus neurotransmiterů a biosyntézu součástí membrány a enzymových systémů (106). Za aerobních podmínek se oxidací glukózy získá 36 molekul ATP (adenozintrifosfát). Začátek oxidace glukózy probíhá v cytoplasmě za vzniku 2 molekul ATP. Sledem následných reakcí vzniká pyruvát, který vstupuje za aerobních podmínek v mitochondriích do Krebsova cyklu, kde se každá molekula pyruvátu převede na CO₂ a acetylovou skupinu. Z acetylové skupiny vzniká na energii bohatý acetylkoenzym A. Ten vstupuje do citrátového cyklu a v řetězci reakcí zvaném oxidativní fosforylace se uvolňuje velké množství energie ve formě ATP. V případě nedostatku O₂ vzniká z pyruvátu molekula laktátu (anaerobní glykolýza) a energetický zisk z jedné molekuly glukózy činí jenom 2 molekuly ATP.

Jak už bylo zmíněno, hlavním energetickým substrátem pro mozek je glukóza. Poslední výzkumy odhalily, že pro neurony může být nejdůležitější energetickou molekulou laktát vytvořený v astrocytu. Vznik laktátu v astrocytu je spojen s aktivitou neuronu tím, že zpracovává glutamát vytvořený neuronem na synapsi. Glutamát je do astrocytu transportován

symportem spolu s ionty Na^+ . Vyšší koncentrace Na^+ v astrocytu aktivuje Na-K ATPázu, která přesouvá Na^+ z buňky. Glutamát se v astrocytu transformuje za spotřeby ATP na glutamin, který se poté přesouvá k další utilizaci do neuronu. V případě, že je přilehlý neuron aktivní (potřeba velkého přísunu energie - laktátu), secernuje do místa synapse větší množství glutamátu, která se následně přesouvá do astrocytu. Vzniká tak větší konverze na glutamin s následnou vyšší aktivitou Na-K ATPázy. Tímto mechanismem klesající množství ATP v astrocytu způsobuje aktivaci glykolýzy, což vede k vyššímu přísunu glukózy z krve a současně k vyšší tvorbě ATP. Současně je vytvořeno více laktátu pro utilizaci v neuronu. V astrocytech se nachází také malé množství glykogenu, který pravděpodobně slouží jako krátkodobá zásoba energie v kritických situacích (Obr. 5.).



Obr. 5. Metabolismus neuronu a astrocytu (Magistretti PJ, Pellerin L. Phil Trans R Soc Lond B,1999)

11. Možnosti neuromonitorace

Monitorace pacienta po SAK má za cíl časnou detekci sekundárních inzultů (CVS, kortikální depolarizace, recidiva SAK, hydrocefalus apod.). Zatímco u pacientů při vědomí je postačující pravidelné neurologické vyšetření, nemocné s poruchou vědomí je potřeba sledovat za pomoci invazivní multimodální monitorace (MMM) (Obr 6.).

11.1. ICP monitoring

Měření nitrolebního tlaku zastává důležitou roli v invazivní neuromonitoraci pacientů po SAK a kraniocerebrálním poranění. Mozkový perfuzní tlak je výsledkem rozdílu středního arteriálního tlaku a tlaku nitrolebního. Vzhledem k tomu, že CPP je hlavním determinantem mozkového průtoku, je pokles CPP považován za důležitý ukazatel potenciální mozkové ischemie (150, 136).

11.2. Měření parciálního tlaku O₂ v mozku (PbtO₂)

Invazivní měření parciálního tlaku kyslíku v mozku (PbtO₂) je další způsob sledování možného ischemického poškození u pacientů po SAK. Základem této metody je polarografická elektroda skládající se z katody a anody. Kyslík difunduje přes propustnou membránu ke katodě a mění se na vodu. Principem je měření proudu mezi katodou a anodou.

Práce Vähä et al. popisuje silnou korelaci hladin PbtO₂ a rizika vzniku ischemického inzultu (151). Zajímavá je souvislost mezi nižší koncentrací hemoglobinu (< 90 g/l) a vyšším rizikem vzniku mozkové ischemie a dysfunkce energetického metabolismu u pacientů po SAK v období CVS (101). Ďuriš et al. prokázali, že při zvyšování inhalované frakce kyslíku (FiO₂) je nárůst PbtO₂ menší ve skupině pacientů s CVS než ve skupině pacientů bez CVS. Určité terapeutické kroky (zvyšování FiO₂) tak mohou být neúčinné právě v nejvíce ohrožené skupině pacientů (33). Smrčka et al. konstatují, že monitoring PbtO₂ je spolehlivý ukazatel hrozící ischemie u pacientů se SAK (Hunt-Hess st. 3- 5), při respektování vlastností místa inserce (132).

11.3. Regionální krevní průtok

Invazivní měření rCBF (*regional cerebral blood flow- rCBF*) je další možnost monitorace využívající konduktivity mozkové tkáně (měření teplotního gradientu mezi dvěma termistory).

Vajkoczy et al. ověřili spolehlivost měření rCBF pro predikci vazospazmů, přičemž po-

stupnou redukcí rCBF zaznamenali již 2–3 dny před konvenčním způsobem jejich detekce (TCD). Index vaskulární rezistence (CPP/rCBF) koreloval se začátkem a koncem periody CVS (146). Studie od Jaegera, čítající menší počet pacientů, prokázala silnou korelaci (90 %) mezi rCBF a PbtO₂ (65).

11.4. Optická spektrometrie

Optická spektrometrie (*near infrared spectroscopy*- NIRS) představuje neinvazivní metodu měření saturace hemoglobinu kyslíkem v mozковém parenchymu (rSO₂) frontálních oblastí pomocí emitovaných světelných paprsků o vlnové délce 730-810 nm. Tyto paprsky pronikají asi 4 cm do mozkového parenchymu a částečně se odráží. Intenzitu odražených paprsků pak detekuje fotodioda (46).

Ohmae et al. potvrdili spolehlivost této metody při detekci sníženého CBF (102). Habalová et al. uvádějí, že i když dochází při řízené hypertenzi k významnému vzestupu rSO₂ (o 27 %), tyto hodnoty nelze využít k predikci výsledného stavu po léčbě CVS (46). Nevýhodou metody je, že získaná hodnota představuje saturaci kyslíkem nejenom mozkového parenchymu (venózní i arteriální složky), ale také kůže a podkoží v místě pod sondou.



Obr. 6. Multimodální monitorace pacienta po těžkém subarachnoidálním krvácení. Vstupní Hunt-Hess st.4, Fisher st.4. DSA potvrzeno aneurysma na ACM l.dx. 18 hodin po krvácení byl zdroj krvácení ošetřen klipem. Na konci výkonu zavedeno čidlo pro měření ICP a katetr mikrodialýzy.

11.5. Mozková mikrodialýza

Objev mozkové mikrodialýzy (MD) spadá do začátku 70. let 20. století, kdy Ungersted a Pycocock využili technologické možnosti své doby při hledání způsobu sledování metabolismu nervového systému na zvířecím modelu. Základem byla dutá vlákna, která měla imitovat kapiláry ve tkáních. Pomocí těchto vláken se pokoušeli odebírat metabolity z extracelulárního prostoru a následně stanovovat jejich koncentrace. Širšího využití zejména v experimentu se dočkala mikrodialýza začátkem 90. let 20. století a první klinické aplikace o několik let později. V současnosti se mikrodialýza používá k monitoraci kondice mozkové tkáně u pacientů především po SAK a po úrazech mozku. Jsou ale i jiné lokalizace, kde má mikrodialýza své zastoupení (např. játra, střevo, kůže) především při studiu metabolické odezvy na hypoperfuzi nebo při stanovování koncentrací léčiv v jednotlivých orgánech v rámci farmakokinetiky.

Základem mikrodialýzy je katetr s dvojitým lumen a semipermeabilní membránou na jeho konci. Jeden konec katetru je napojen na pumpu, zatímco druhý je zakončen drobnou jehlou s držákem na mikroskopu. V případě monitorace pacienta po SAK s hrozícími CVS se katetr zavádí před koronární suturu cca 1,5-3 cm od střední čáry. Katetr je zaveden do mozkové tkáně separátním trepanačním návrtem. V případě použití stejného návrtu s ICP nebo zevní komorovou drenáží (ZKD) je riziko, že měření bude nespolehlivé, protože vlastnosti nejbližší přilehlé mozkové tkáně mohou být změněny právě přítomností ICP čidla nebo katetru ZKD. Katetr je inzerován do místa, které odpovídá rozhraní 2 cévních teritorií - přední a střední mozkové tepny (Obr. 7.). Tato lokalizace je nejvíce ohrožena hypoperfuzí při CVS. Katetr je poté napojen na pumpu, pomocí níž se konstantní rychlostí 0,3 $\mu\text{l}/\text{min}$ plní roztokem složením podobným Ringerovu (Obr. 10.). V místě semipermeabilní membrány nastává změna ve složení tohoto roztoku (Obr. 8.). Tato změna je závislá na koncentračním gradientu metabolitů, které difundují přes póry v membráně. Standardní velikost pórů, tzv. „cut-off“, je 20 kD. K dispozici jsou také katetry propouštějící molekuly větších rozměrů - až 100 kD. Koncentrace metabolitů v roztoku představuje asi 70 % z jejich skutečné koncentrace v mozkovém intersticiu v místě zavedeného katetru (tzv. *recovery*) (54). Tato hodnota je závislá na velikosti pórů v membráně, délce membrány a rychlosti perfuze roztoku

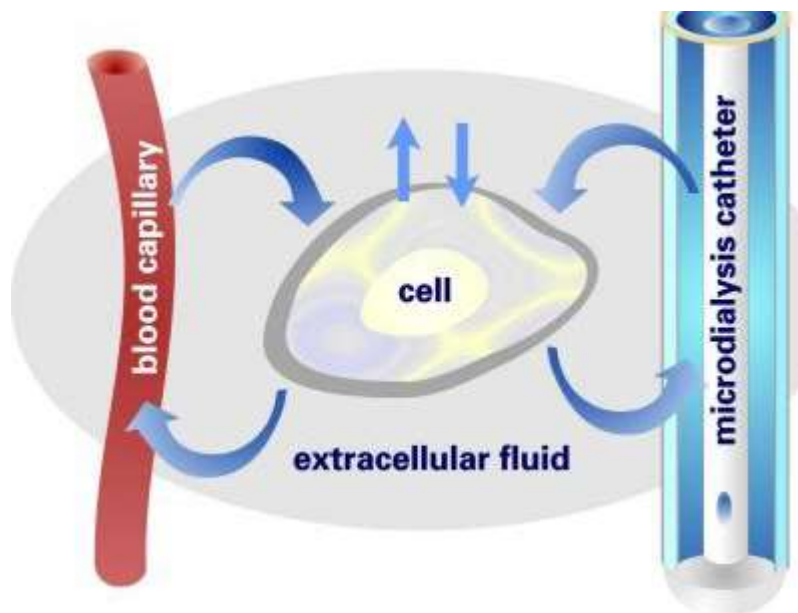
v mikrodialyzačním katetru. Roztok je sbírán do mikrozkuřavky, která je zasunutá do držáku na konci katetru (při zasunutí do držáku perforuje jehla katetru dno mikrozkuřavky) (Obr. 9.). Při konstantní rychlosti 0,3 $\mu\text{l}/\text{min.}$ je v mikrozkuřavce každou hodinu přibližně 18 μl dialyzátu. Mikrozkuřavka s roztokem se v hodinových intervalech vysune z držáku (vymění se za prázdnou mikrozkuřavku) a vloží do analyzátoru (*Iscus, CMA Microdialysis AB, Sweden*, Obr. 11.), který se nachází vedle lůžka nemocného. V analyzátoru proběhne stanovení koncentrace laktátu, pyruvátu, glukózy a glycerolu (některé sety umožňují stanovení také glutamátu) a poměru laktát/pyruvát pomocí komerčně dodávaných setů (monitorace na 5 dní). Tímto způsobem získáváme v hodinových intervalech informaci o koncentracích těchto substancí. Na obrazovce analyzátoru jsou pak zobrazeny křivky vypovídající o dynamice koncentrací monitorovaných metabolitů.

Implantace katetru mikrodialýzy do mozkové tkáně způsobí přechodné lokální biochemické změny, které se normalizují do 30 minut. Právě proto se doporučuje obsah první získané mikrozkuřavky neanalyzovat (54).

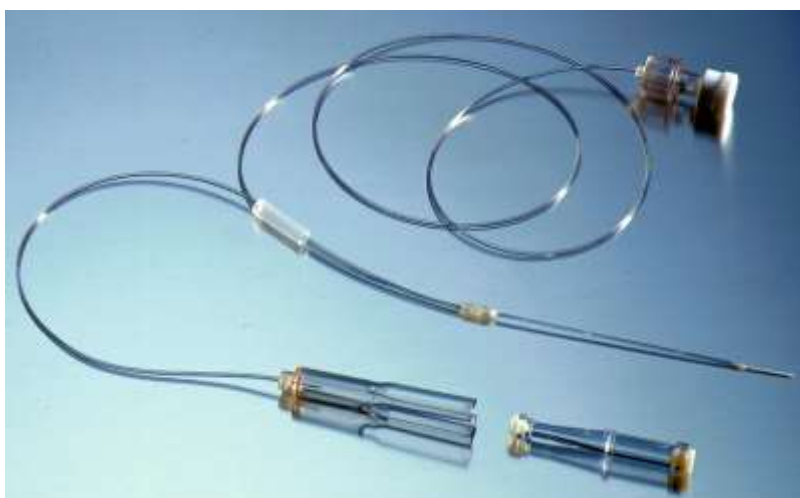
Zajímavým způsobem byly stanoveny fyziologické hodnoty metabolitů měřených mikrodialýzou. U 9 pacientů s benigním nádorem v zadní jámě lební, u kterých byl v plánu operační výkon se zavedením zevní komorové drenáže (ZKD), se do frontálního laloku současně zavedl také katetr mikrodialýzy a ponechal se „*in situ*“ v průběhu operačního výkonu, v pooperačním období při buzení a v bdělém stavu. V průběhu této časové periody se sbírala data, která slouží jako podklad pro fyziologické hodnoty sledovaných metabolitů (112).



Obr. 7. SAK, Hunt-Hess st.3, Fisher st.4. Vpravo frontálně je zaveden katetr mikrodiálýzy a ICP čidlo. Ve frontálním rohu levé postranní komory je zavedena zevní komorová drenáž.



Obr. 8. Základní princip mozkové mikrodiálýzy - dvoulumenový katetr imitující kapiláru.



Obr. 9. Katetr mikrodialýzy s držákem a mikrozkumavka.



Obr. 10. Pumpa pro perfuzi roztoku v katetru rychlostí 0,3 $\mu\text{l}/\text{min}$.



Obr. 11. Analyzátor Iscus.

11.5.1. Mikrodialýzou sledované metabolity

Standardně dodávané sety umožňují analýzu laktátu, pyruvátu, glukózy, glycerolu a glutamátu. Glukóza je základní energetický substrát pro mozek. Pyruvát představuje důležitý metabolit glukózy, který vstupuje za aerobních podmínek do Krebsova cyklu za současného zisku 36 molekul ATP. V anaerobních podmínkách se glukóza metabolizuje na pyruvát a ten následně na laktát, který se akumuluje ve tkáni a způsobuje pokles pH. Vysoká hodnota poměru laktát/pyruvát (L/P) je proto indikátorem probíhající ischemie. Poměr $L/P > 25$ koreluje u pacientů po SAK s horším klinickým výsledkem (117). Energetický zisk anaerobního zpracování glukózy je značně limitovaný a nestačí k udržení homeostázy na buněčné membráně a intracelulárně. Vysoká koncentrace Ca^{2+} v buňkách vede k aktivaci fosfolipáz a k následné degradaci membrán. Tímto procesem se uvolňuje velké množství glycerolu. Vysoké koncentrace glycerolu v mikrodialyzátu jsou tedy projevem těžší morfologické léze s rozpadem buněčných membrán. Glutamát je excitační neurotransmiter, jehož koncentrace stoupá při ischemii a je tedy markrem buněčného poškození. Ovlivňuje také influx Ca^{2+} do buňky.

11.5.2. Markery mozkové ischemie

Typický obraz mozkové ischemie při monitoraci mikrodialýzou je elevace poměru laktát/pyruvát (L/P) > 40 v kombinaci s nízkou koncentrací glukózy. Nárůst poměru L/P je výsledkem vzestupu koncentrace laktátu při stejné, nebo nižší koncentraci pyruvátu (52). I když koncentrace laktátu a glutamátu představují citlivý ukazatel hrozící ischemie, vysoký poměr L/P je nejspolehlivější a nejspecifičtější marker ischemického poškození mozku (99, 119). Kombinace poměru L/P > 40 z důvodu nízké koncentrace pyruvátu a nízkého poměru glutamin/glutamát je kombinace ischemie s těžkým metabolickým dopadem (116). Podle *Consensus meeting 2014* (symposium uživatelů mikrodialýzy) se považují hodnoty poměru L/P a koncentrace glukózy za užitečnější při monitoraci pacientů po SAK nežli koncentrace glycerolu a glutamátu (23). Ke správné interpretaci zvýšených hodnot poměru L/P se doporučuje zohlednit i další faktory jako ICP, CPP, *pressure reactivity index* eventuálně *PbtiO₂* (23). Na Obr. 11. je zobrazena křivka poměru L/P u pacienta s CVS před a po intraarteriální aplikaci milrinonu.

11.5.3. Markery globálního edému mozku

Podle Zetterlig et al. je globální edém mozku po SAK dáván do spojitosti s akcelerovaným glukózovým metabolismem a s posunem do hyperglykolytického stavu. Svoje tvrzení opírá o vyšší intersticiální mozkové hladiny laktátu a pyruvátu měřené mikrodialýzou. Hodnoty poměru L/P zůstaly v normálním rozmezí (161). Helbok et al. zaznamenali nižší hladiny pyruvátu a vyšší hodnoty poměru L/P ve skupině pacientů s GEM po SAK a tyto nálezy popisují jako obraz metabolického stresu (51).

11.5.4. Markery mitochondriální dysfunkce

Mitochondriální dysfunkce je charakterizována elevací poměru L/P při normálním nebo zvýšeném *PbtiO₂*. Elevace L/P je výsledkem zvýšené koncentrace laktátu při normální nebo lehce zvýšené koncentraci pyruvátu (98).

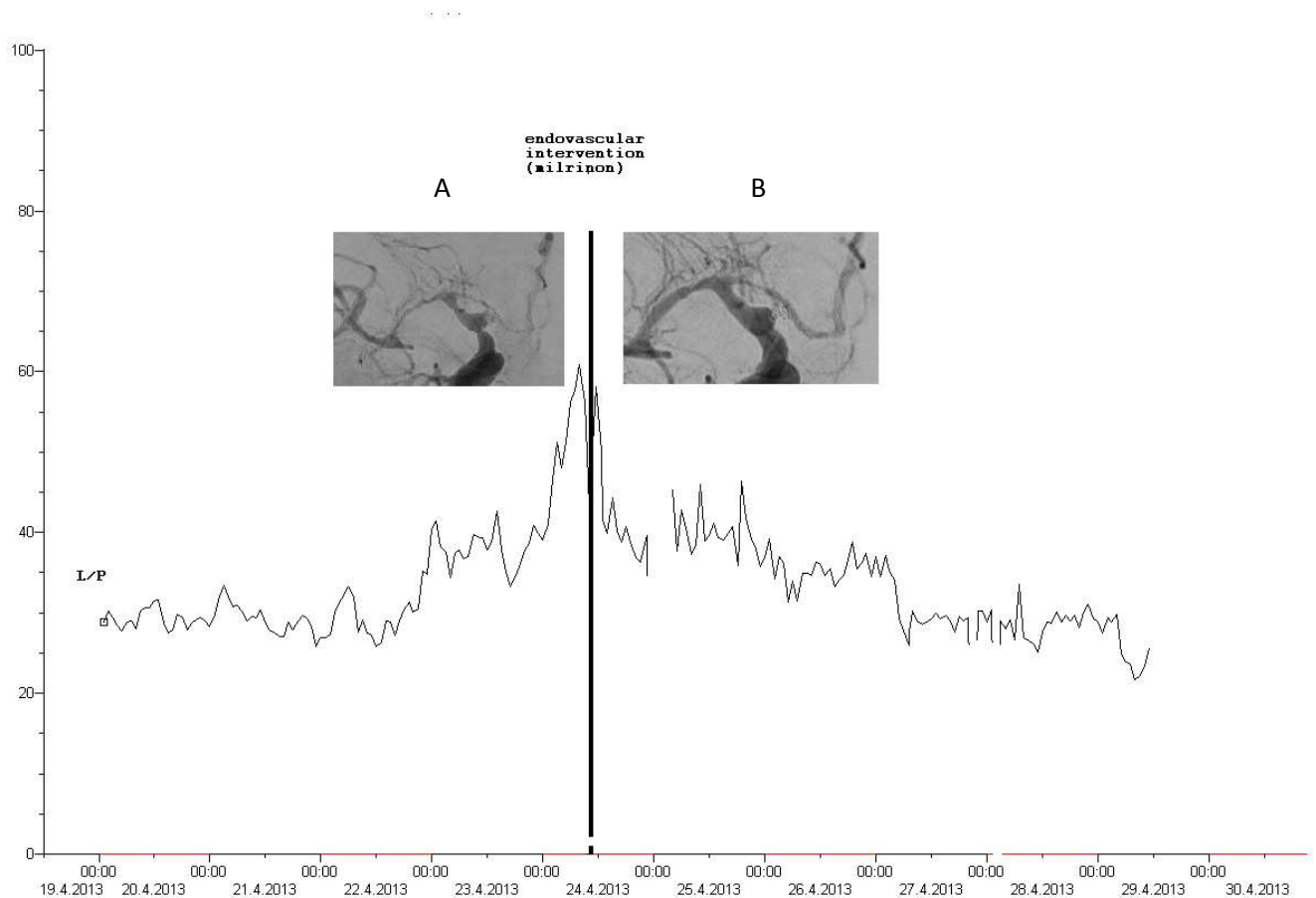
11.5.5. Poznámky k mikrodialýze

Nejdůležitějším poznatkem jedné z prvních prací byla korelace mezi poměrem laktát/pyruvát a hladinou glutamátu s hrozícím ischemickým inzultem na podkladě CVS (107). Autoři upozornili na fakt, že hladiny energetických metabolitů a excitatorních aminokyselin mohou od-

rážet různou etiologií energetické dysfunkce mozku (hypoxie, různé stupně ischemie, mitochondriální dysfunkce) (107).

Nilsson et al. potvrdili souvislost zvýšených hladin glycerolu v mikrodialyzátu a těžkého ischemického postižení mozku (99). Unterberg et al. sledovali metabolické změny u 60 pacientů po SAK z prasklého aneuryzmatu. U 30 % z nich se rozvinula DCI. S časovým předstihem byla touto metodou detekována hrozící ischemie v 55 % případů. Autoři uvádějí, že mikrodialýza má vyšší specifitu pro detekci DCI nežli DSA a TCD (0,89 vs 0,63 vs 0,53) a nejvyšší pozitivní prediktivní hodnotu pro rozvoj DCI u pacientů po SAK (145). S tímto závěrem se ztotožňují i další studie (130, 128). Mozková mikrodialýza představuje v současnosti metodu s nejvyšší specifitou detekce hrozícího DCI na podkladě CVS po SAK. Tento „metabolický alarm“ většinou předchází klinické manifestaci o 8–12 hod (107). V tuzemské literatuře se objevují první zmínky o využití mozkové mikrodialýzy u pacientů po SAK z neurochirurgického pracoviště v Ústí nad Labem (50).

Všechny zmíněné metody měření tkáňové kondice mozku (rCBF, Pbt_iO₂, mozková mikrodialýza) nabízejí, kromě nových možností monitorování, také prostor pro lepší pochopení metabolismu a perfuzních poměrů v mozku za patologických podmínek. Jsou to metody lokální, jež monitorují malý okresek mozkové tkáně. Správné umístění katetrů, čidel a senzorů je pro spolehlivost těchto metod naprosto zásadní. Data z mikrodialýzy nelze zpracovat a interpretovat izolovaně. Je to součást mozaiky, která je složená ze všech informací, jež nám monitorovací techniky nabízejí. Ty by měly mít, v ideálním případě, komplementární postavení. Případná změna léčebné strategie musí být proto výsledkem komplexního posouzení dané situace.



Obr. 11. Křivka hodnot poměru laktát/pyruvát v období cerebrálních vazospazmů. V období kulminace byla zaznamenána hodnota 60 (norma < 25). Svislá čára označuje čas intraarteriální aplikace milrinonu. Je patrný pokles hodnot poměru L/P po této intervenci. Obrázek „A“ znázorňuje CVS v M1 úseku ACM před podáním milrinonu. Obrázek „B“ prokazuje regresi CVS v M1 úseku ACM po podání milrinonu. V průběhu celé monitorace byly hodnoty ICP < 20 torrů.

12. 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 zobrazovacím parametrům 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).

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. *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.*

13. 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.

14. 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 implantovali katétr mikrodialýzy do bílé hmoty F laloku nedominantní hemisféry. Při distribuci krve v bazálních cisternách a Sylviovské řísuře 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					
lokalisace 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 GEM podle Classena (18).

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.

15. 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>*).

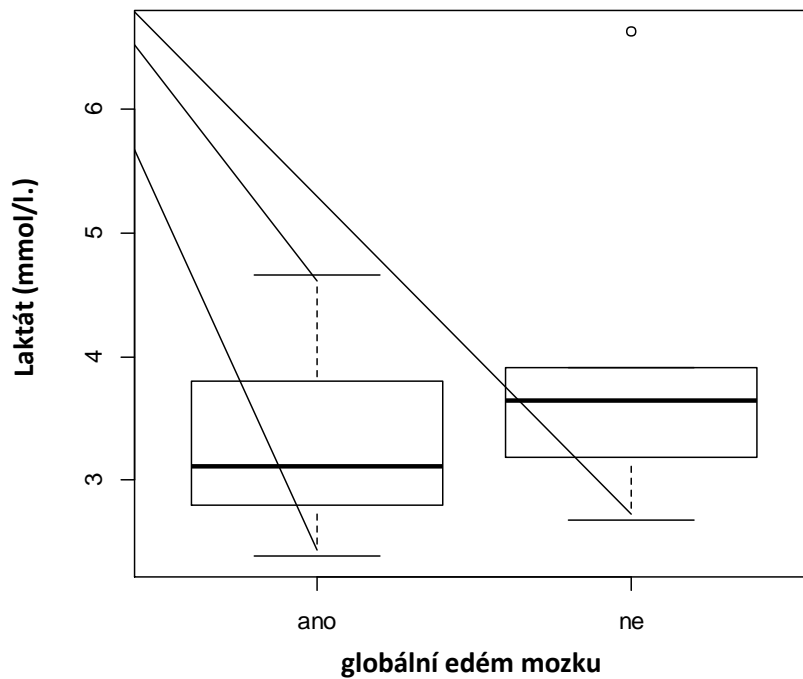
Při testování hypotéz byla považována pravděpodobnost chyby prvního řádu menší než 0,05 za hranici statistické významnosti.

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.

16. Výsledky

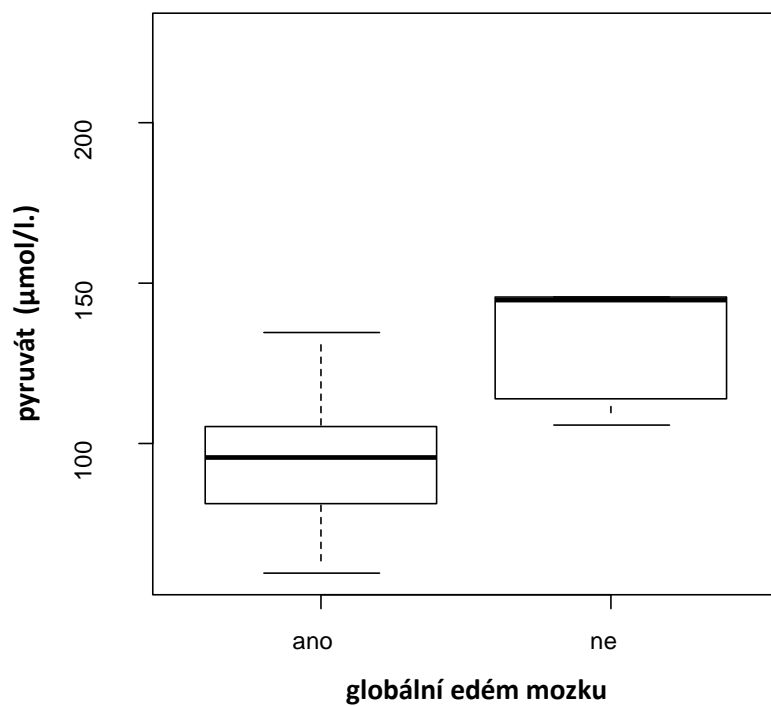
1. Globální edém mozku a mozkové metabolity.

- 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.



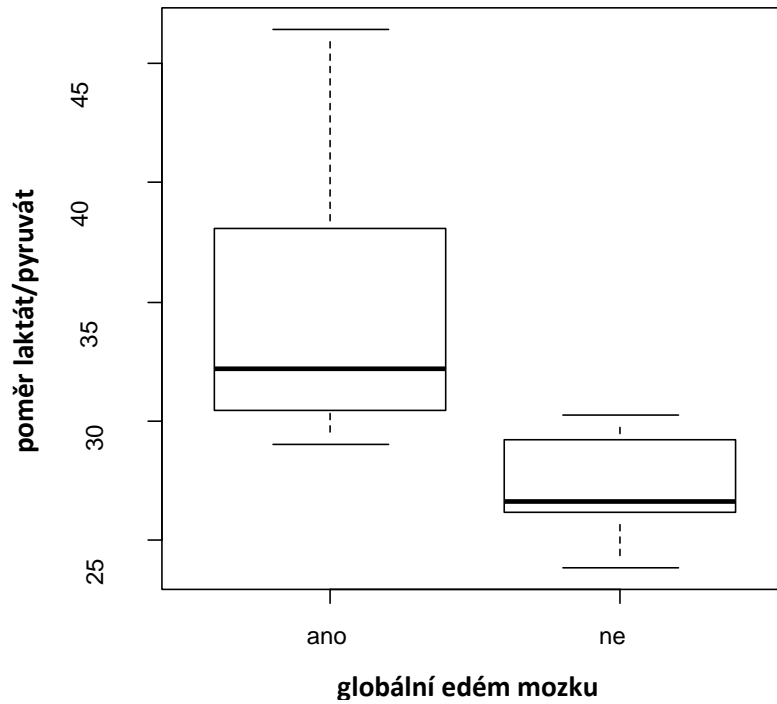
Graf 1a. Globální edém mozku vs laktát ($p = 0,39$).

- 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. Globální edém mozku vs pyruvát ($p = 0,01$).

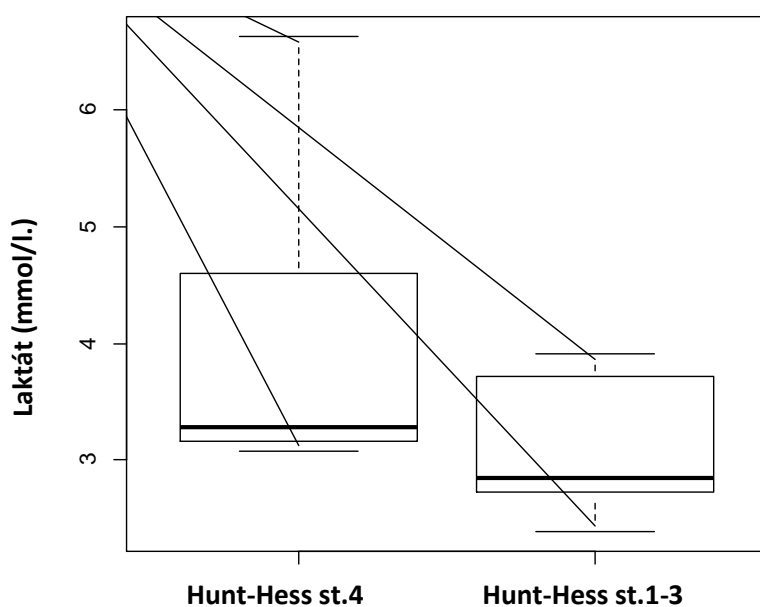
- c) Hodnoty poměru L/P v průběhu prvních 24 hodin monitorace jsou vyšší ve skupině pacientů s GEM ($p = 0,004$, Graf 1c.) – hypotéza 1 pro poměr L/P je potvrzena.



Graf 1c. Globální edém mozku vs poměr laktát/pyruvát ($p = 0,004$).

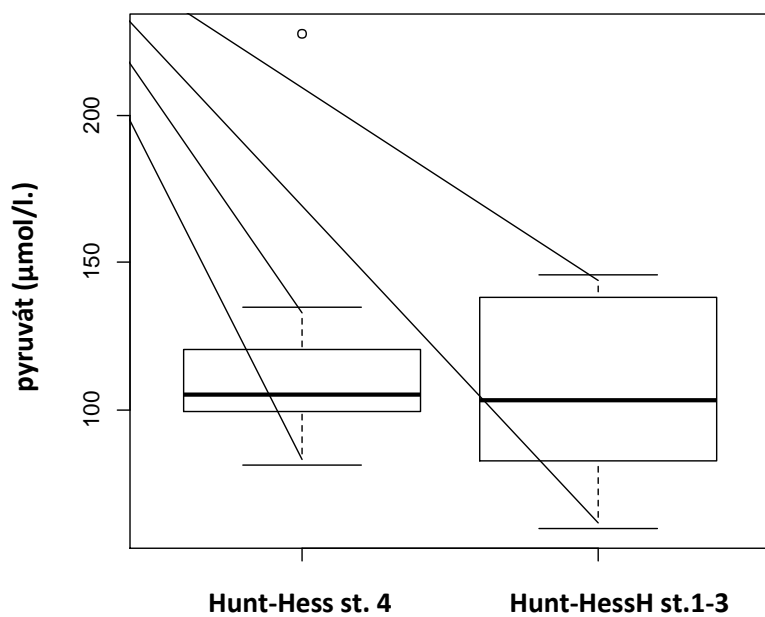
2. Klinický stav pacienta při přijetí a mozkové metabolismy.

- 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.



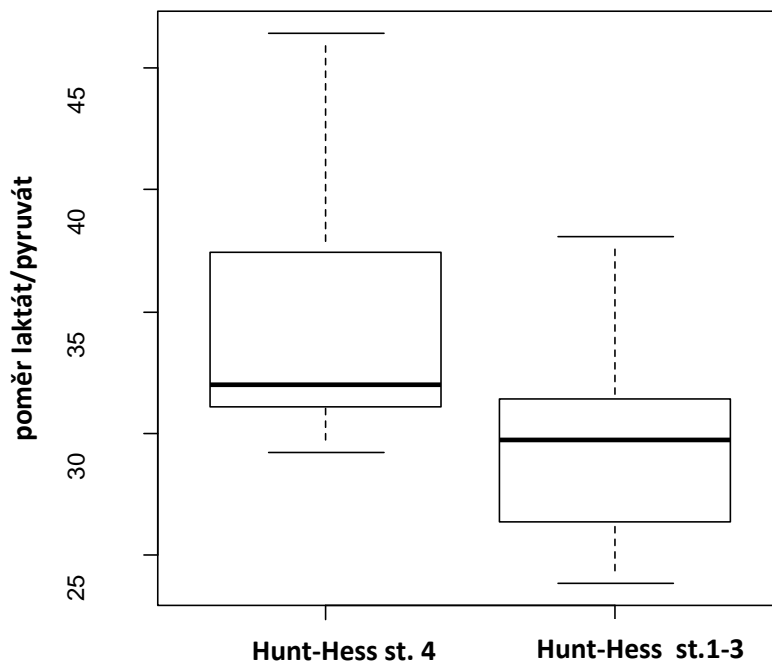
Graf 2a. Hunt-Hess vs laktát ($p = 0,06$).

- 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.



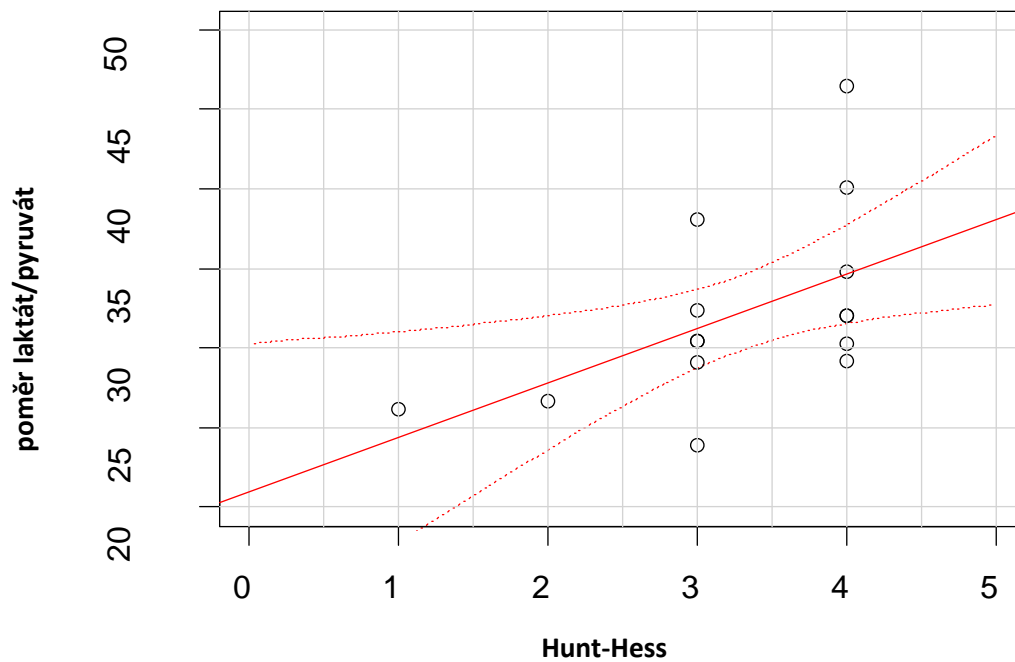
Graf 2b. Hunt-Hess vs pyruvát ($p = 0,64$).

- 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. Hunt-Hess vs poměr laktát/pyruvát ($p = 0,04$).

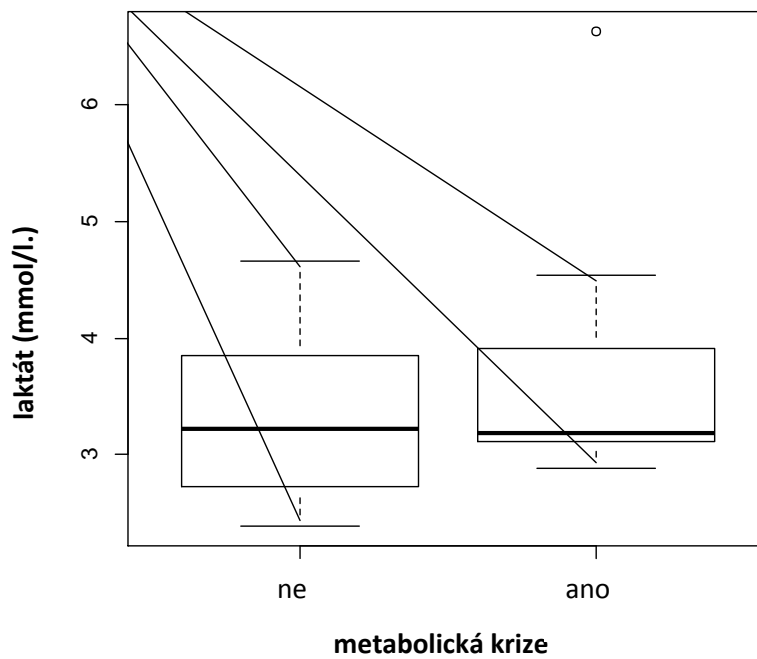
- d) Test korelace: Je potvrzen vztah mezi hodnotou poměru laktát/pyruvát a škálou dle Hunta-Hesse. Čím těžší klinický stav (Hunt-Hess st.4) tím vyšší hodnota poměru laktát/pyruvát ($p = 0,03$, Graf 2d.) - hypotéza 2 je potvrzena.



Graf 2d. Test korelace. Hunt-Hess škála a poměr laktát/pyruvát. Souhlasná korelace (vyšší Hunt-Hess st. - vyšší hodnota poměru L/P) ($p = 0,03$). Vztah je zakreslený v grafu červenou přímkou, dvě červené přerušované křivky vyznačují 90 % interval spolehlivosti odhadu určitého lineární regresí.

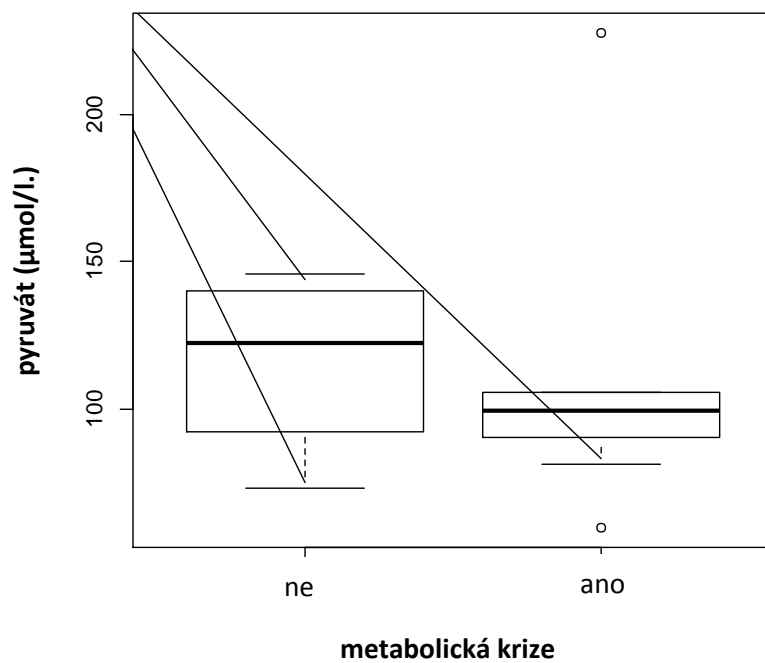
3. Metabolická krize a mozkový metabolismus/výsledný stav.

- 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.



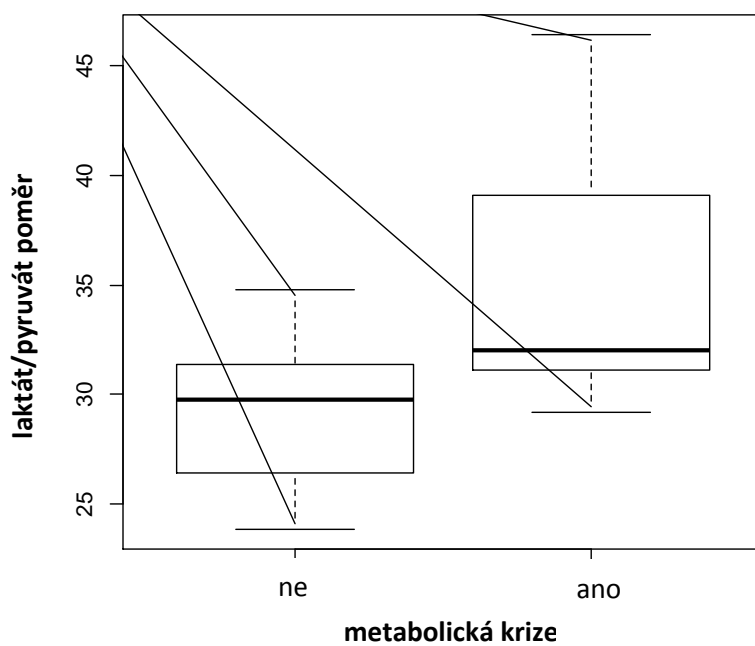
Graf 3a. Metabolická krize vs laktát ($p = 0,41$).

- 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.



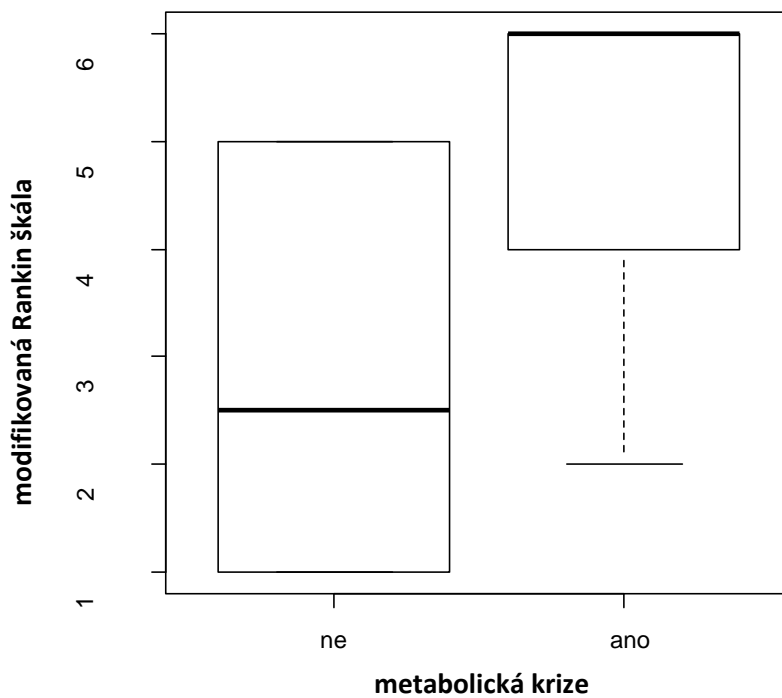
Graf 3b. Metabolická krize vs pyruvát ($p = 0,41$).

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



Graf 3c. Metabolická krize vs poměr laktát/pyruvát ($p = 0,06$).

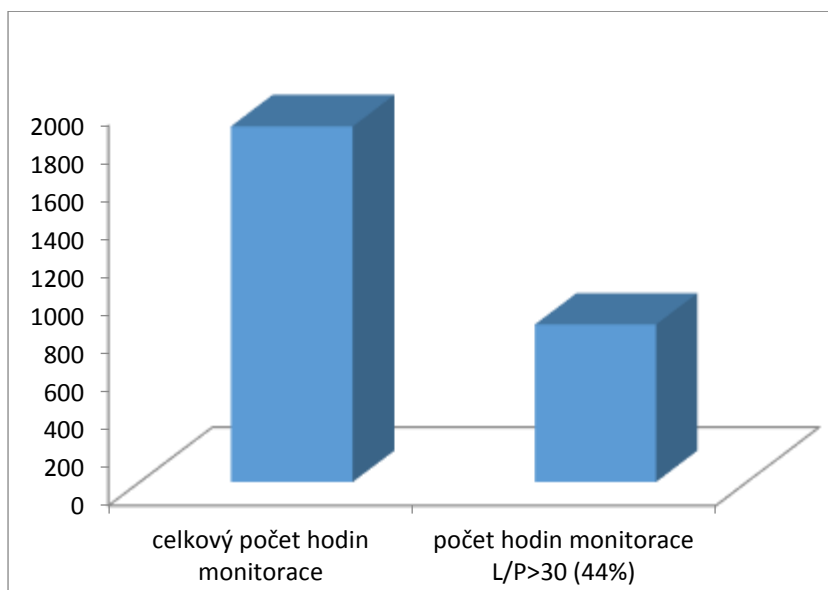
- d) Ve skupině pacientů s minimálně jednou epizodou metabolické krize v průběhu celého monitorovaného období jsme prokázali horší klinický výsledek 1 měsíc po SAK (modifikovaná Rankin škála st.4-6, $p = 0,01$, Graf 3d.) – hypotéza 3 pro modifikovanou Rankin škálu je potvrzena.



Graf 3d. Metabolická krize vs modifikovaná Rankin škála ($p = 0,01$).

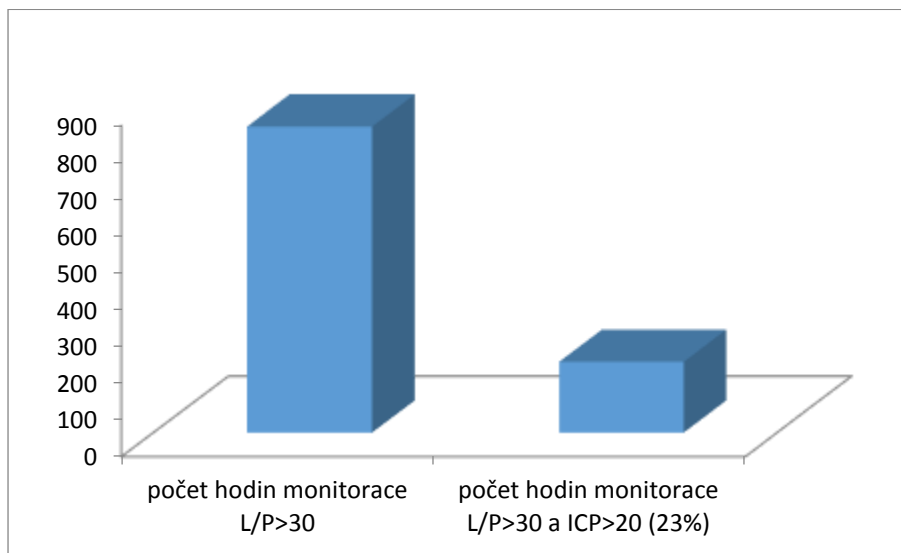
4. Poměr laktát/pyruvát a ICP/PPP.

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



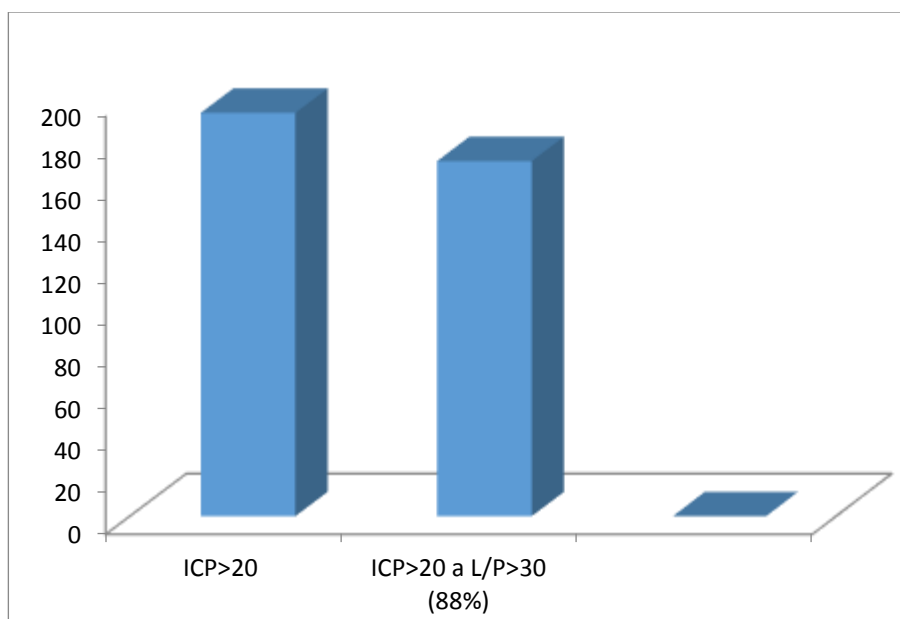
Graf 4a.

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.).



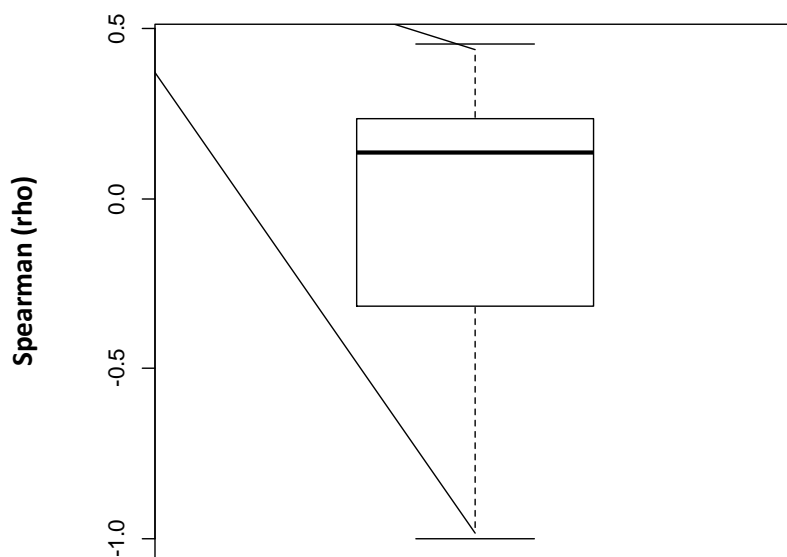
Graf 4b.

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.).



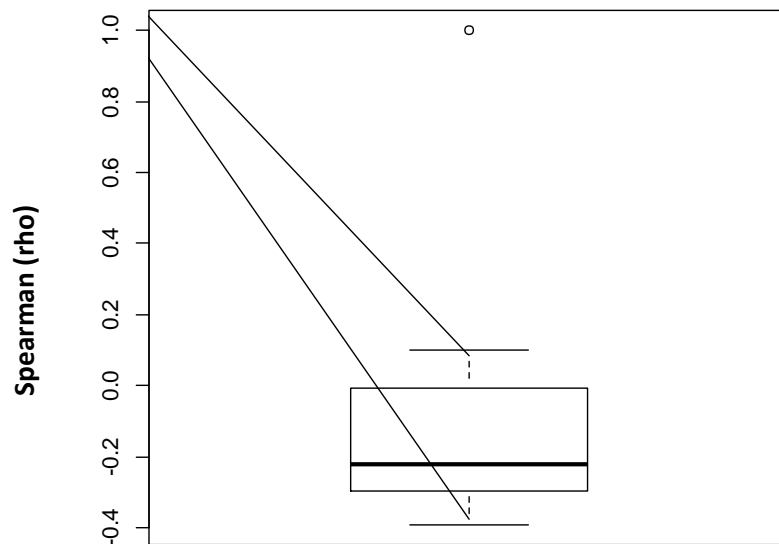
Graf 4c.

4d) Při zkoumání vztahu poměru L/P (> 30) a ICP jsme potvrdili 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. Test korelace. Vztah poměru L/P a ICP.

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. Test korelace. Vztah poměru L/P a CPP.

5. Simultánní koncentrace glycerolu v mozgovém intersticiu a séru.

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

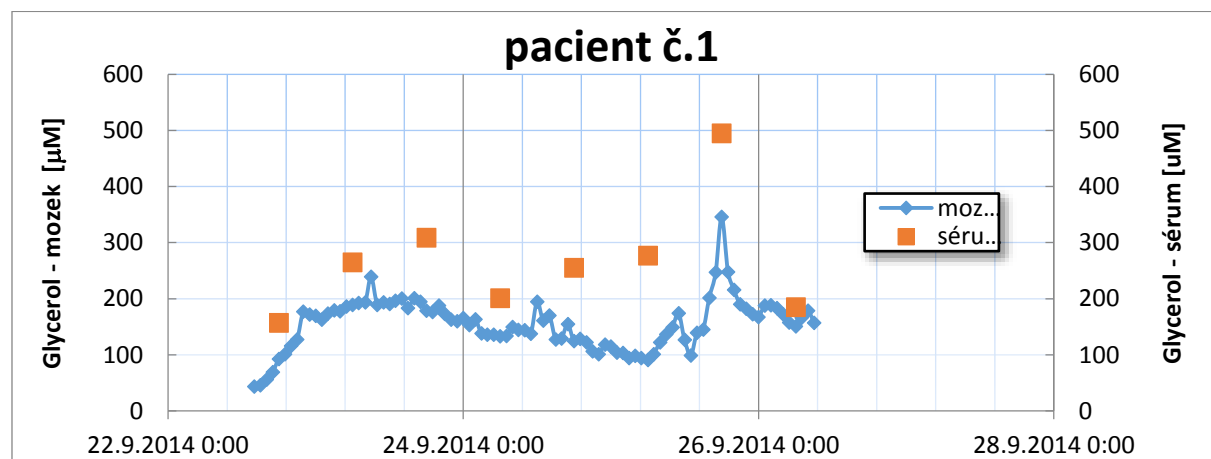
Po normalizaci se prokázalo, že mezi hladinami glycerolu v séru a mozku je pozitivní souvztažnost – korelace – hypotéza 5 je potvrzena (Tab. 7.).

Pacient, u kterého se potvrdila korelace koncentrací glycerolu v séru a mozgovém intersticiu (Graf 5a.). Pacient, u kterého se nepotvrdila korelace koncentrací glycerolu v séru a mozgovém intersticiu (Graf 5b.).

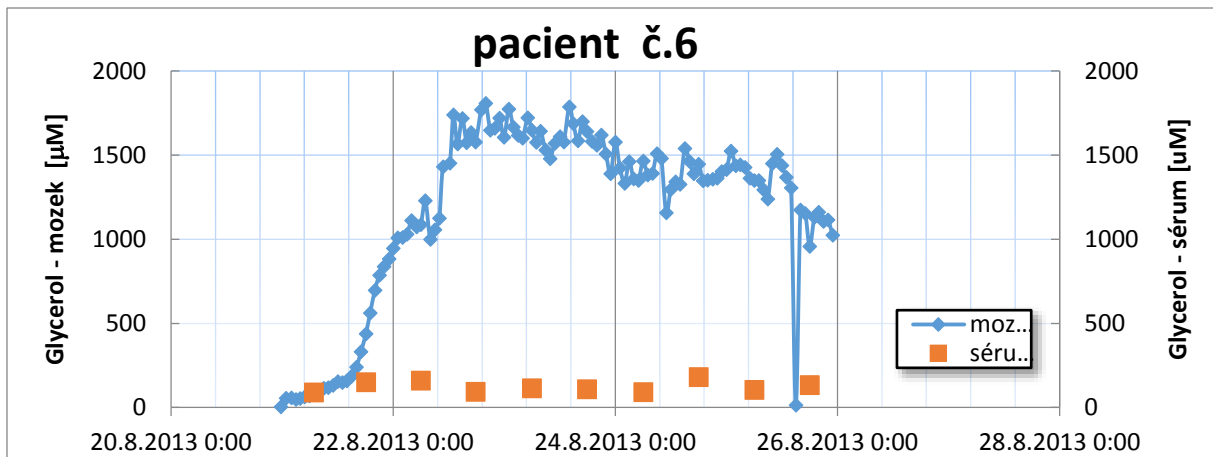
jednotlivé osoby

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.



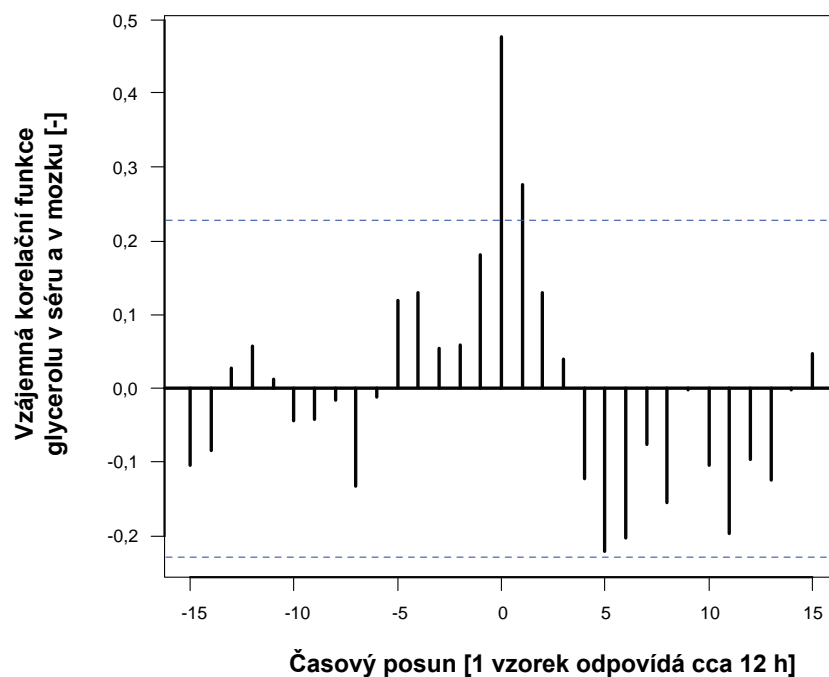
Graf 5a. Pacient č.1, u kterého se potvrdila korelace hladin glycerolu v mozgovém intersticiu a séru ($p = 0,01$).



Graf 5b. Pacient č.6, u kterého se nepotvrdila korelace hladin glycerolu v mozkovém intersticiu a séru ($p = 0,88$).

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.

17. Diskuze

Ad hypotéza č.1

Subarachnoidální krvácení způsobené rupturou aneuryzmatu je příčinou náhlého nárůstu nitrolebního tlaku s následným poklesem mozkové perfuze (6). I když hodnoty nitrolebního tlaku v následujících minutách klesají a často se vrací k normálu, vzniká porucha v mikrocirkulaci 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 (10). Ta přispívá k nedostatečnému přísunu substrátů a kyslíku mozkovým buňkám. V hypoxickém prostředí vzniká metabolický stres s následným posunem v redox stavu nervových buněk (39). Převládající anaerobní pochody již nejsou tak energeticky výhodné a tímto způsobem alterovaný buněčný metabolismus není schopný udržet homeostázu vnitřního prostředí (34, 149). Vzniká cytotoxický edém, který můžeme detekovat časně po SAK vstupním CT vyšetřením- globální edém mozku (34). 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 (89). 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 (22). 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 (161). 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 (51). 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 (51). Stacionární koncentraci O_2 v mozkovém intersticiu ve skupině pacientů s GEM vysvětlují autoři poruchou jeho utilizace v dysfunkčních mitochondriích (51).

Závěry citovaných studií přinášejí dvě odlišné metabolické situace u pacientů s časným GEM. Výsledkem první studie je popis akcelerovaného metabolismu s vyšší utilizací glukózy, za-

tímco druhá práce interpretuje své výsledky jako metabolický stres s mitochondriální poruchou (161, 51). 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, znamenal nižší hodnoty poměru L/P (51). Je tedy předpoklad, že u pacientů po SAK s GEM v terénu porušené autoregulace se augmentací CPP zlepšil přísun energetických substrátů. Na základě svých pozorování doporučují zvýšení perfuzního tlaku jako cílený terapeutický zásah u pacientů s GEM (51).

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 dvounásobné (126). 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 koncentrace 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 markantní (117). Můžeme tedy konstatovat, že parametry sledované mikrodialýzou (zejména poměr L/P a laktát) reflektují vážnost klinického 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 metabolismem. Infarkt detekovaný CT vyšetřením byl doprovázen elevací laktátu, poměru L/P a glutamátu. Při intracerebrálním hematomu byly hodnoty metabolitů mikrodialýzy zvýšené pouze mírně, reprezentujíc pouze lehkou energetickou dysbalanci mozkové tkáně v okolí krevního koagula. V případě, že se patologické koncentrace metabolitů zvýšily dvojnásobně, představovala tato změna vznik infarktu s vysokým rizikem permanentního deficitu (118).

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 (3). *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 me-*

tabolickým stresem (51). Tato změna by mohla představovat iniciální energetickou poruchu, která může progredovat do metabolické krize. Ta 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 (126). Metabolická krize má signifikantní spojitost se vstupním Hunt-Hess st.5, intracerebrálním nebo intraventriculárním hematomem, hydrocefalem a nízkou systémovou hladinou glukózy (126).

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. Nejčastějšími příčinami ICH jsou expanzivně se chovající intracerebrální hematom, porucha cirkulace likvoru způsobená krvním koagulem a mozkový edém. Nárůst nitrolebního tlaku je často doprovázen opožděným neurologickým deficitem, změnami v mozkovém průtoku a vysokými hladinami excitotoxických mediátorů (120). Mozkový edém jako jedna z častých příčin ICH po SAK je jedním z prognostických znaků neuspokojivého klinického výsledku (49).

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 (150, 136). Fakt, že elevace poměru L/P v perikontuzní mozkové tkáni u pacientů po kraniocerebrálním poranění nekoreluje se změnami CPP, vysvětluje, proč terapie založená na CPP není u všech pacientů úspěšná (150).

Chen et al. ve své práci studovali vztah energetické krize (L/P > 40), těžké hypoxie (PbtO₂ < 10mmHg) 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 % (60). V mnoha případech, kdy L/P poměr 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 membránové degradace byla také zvýšená koncentrace glycerolu. Pacienti po SAK bez elevace ICP vykazovali signifikantně nižší hodnoty uvedených parametrů (95). Zajímavým a v praxi důležitým poznatkem je, že v 83 % případů se patologická elevace sledovaných metabolitů mikrodialýzy objevuje již 6 hodin před nárůstem ICP (95).

V naší práci jsme se také zaměřili na zkoumání vztahu epizod L/P poměru > 30 a ICP resp. CPP. Z celkového počtu epizod L/P poměru > 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 okrsek mozkové tkáně. Tako-

vé 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 hypoperfuze, hypoxie a ischemie periferie mozkové tkáně, je také mozkovou kůrou se šířící vlna depolarizace. 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 perfuze, která může vyústit do hypoxie a ischemie. Další možnou příčinou elevace poměru L/P při nezměněném ICP a dokonce i $P_{bt}O_2$ 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 L/P poměru (> 30) ve vztahu k ICP a CPP. Na základě zpracovaných údajů můžeme konstatovat, že nárůst L/P poměru více koreluje s poklesem CPP nežli s elevací ICP ($p = 0,04$). Toto konstatování je v souladu s pozorováním Helboka et al., kteří uvádějí ve svém souboru nižší hodnoty poměru L/P při vyšším CPP (51). 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 (51). 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 membranózních transportních systémů je příčinou influxu Ca^{2+} do buněk. Zvýšená koncentrace Ca^{2+} tak způsobuje aktivaci fosfolipáz s následnou degradací membranózních fosfolipidů, čímž se zvyšuje lokální dostupnost volného koncového produktu těchto reakcí glycerolu. Dalším 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 pozoruje s poměrně velkým časovým odstupem (96 hodin po SAK) (53). Tato „úprava“ je způsobena difuzí a naředěním glycerolu v mozковém intersticiu (53).

Depotní tuky, jako energetická zásoba, jsou pod přímým vlivem hormonů. Stresová reakce organismu na SAK aktivuje katecholaminy 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 (53).

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 disrupci této bariéry nebo na ní přinejmenším neparticipuje.

18. Závěr

Subarachnoidální krvácení z prasklého aneuryzmatu je devastující onemocnění. Prvním velkým pokrokem, jenž výrazně snížil letalitu, bylo zavedení časně 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 měřenými 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 (161). Naše výsledky, které ukazují na jemnější metabolickou odchylku, jsou ve shodě se studií Helboka et al. (51). Dále jsme potvrdili korelaci mezi poměrem L/P a vstupním klinickým stavem hodnoceným stupnicí dle Hunta-Hesse. Dalším důležitým a v praxi využitelným zjištěním je prognostický potenciál získaných informací- přítomnost metabolických krizí ve vztahu k výslednému klinickému stavu. Ověřili jsme, 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 sledovaných 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.

19. Použita literatura

1. Akdemir H, Kulakszoğlu E, Tucer B, Menkü A, Postalç L, Günald Ö. Magnesium sulfate therapy for cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Q* 2009;19(1):35–39.
2. Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, Battye R, Boone SC, Boone SC et al. Cerebral arterial spasm – a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 1983;308(11):619–24.
3. Al-Shahi R, White PM, Davenport RJ, Lindsay KW. Subarachnoid haemorrhage. *BMJ* 2006;333(7561):235–40.
4. Amin-Hanjani S, Schwartz RB, Sathi S, Stieg PE. Hypertensive encephalopathy as a complication of hyperdynamic therapy for vasospasm: report of two cases. *Neurosurgery* 1999;44:1113-6.
5. Andaluz N, Tomsick TA, Tew JM jr, van Loveren HR, Yeh HS, Zuccarello M. Indications for endovascular therapy for refractory vasospasm after aneurysmal subarrachnoid hemorrhage: experience at the University of Cincinnati. *Surg Neurol* 2002;58(2):131–8.
6. 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;35:633-5.
7. Aoki K, Zubkov AY, Ross YB and Zhang JH. Therapeutic effect of caspase inhibitors in the prevention of apoptosis and reversal of chronic cerebral vasospasm. *Journal of Clinical Neuroscience* 2002;9(6):672–7.
8. Aoki T, Kataoka H, Morimoto M, Nozaki K, Hashimoto N. Macrophage derived matrix metalloproteinase-2 and -9 promote the progression of cerebral aneurysms in rats. *Stroke* 2007;38:162–9.

9. Arun P, Moffett JR, Namboodiri AM. Evidence for mitochondrial and cytoplasmic N-acetylaspartate synthesis in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Neurochem Int* 2009;55:219-25.
10. 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.
11. Beck J, Raabe A, Szelenyi A, Berkefeld J et al. Sentinel Headache and the Risk of Re-bleeding After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 2006;37:2733-7.
12. Biondi A, Ricciardi GK, Puybasset L, Abdenmour L, Longo M, Chiras J et al. Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results. *Am J Neuroradiol* 2004;25(6):1067–76.
13. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med* 2006; 355(9):928-39.
14. Butzkueven H, Evans AH, Pitman A, et al. Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2000;55:1315-8.
15. Byrne JH, Roberts JL: From molecules to networks: an introduction to cellular and molecular neuroscience, in: Amsterdam; Boston: Elsevier Academic Press 2004;67-6.
16. Cahill J, Calvert JW, Solaroglu I, Zhang JH et al. Vasospasm and p53-induced apoptosis in an experimental model of subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2006;37(7):1868–74.
17. Cahill J, Calvert JW, Zhang JH et al. Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006;26:1341-53.

18. Claassen J, Carhuapoma JR, Kreiter KT, Du EY, Connolly ES, Mayer SA et al. Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome. *Stroke* 2002;33:1225-32.
19. Clark JF, Sharp FR. Bilirubin oxidation products (BOXes) and their role in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006;26(10):1223–33.
20. Clyde BL, Firlik AD, Kaufmann AM, Spearman MP, Yonas H. Paradoxical aggravation of vasospasm with papaverine infusion following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Case report. *J Neurosurg* 1996;84(4): 690–5.
21. Clyde BL, Resnick DK, Yonas H, Smith HA, Kaufmann AM. The relationship of blood velocity as measured by transcranial Doppler ultrasonography to cerebral blood flow as determined by stable xenon computed topographic studies after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1996;38(5):896–05.
22. 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.
23. Consensus statement from the 2014 International Microdialysis Forum. *Intensive Care Med*. 2015;41(9):1517-28.
24. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1365–72.
25. Ding C, Toll V, Ouyang B, Chen M. Younger age of menopause in women with cerebral aneurysms. *J Neurointerv Surg* 2013;5:327–31.
26. Dorsch NW. Therapeutic approaches to vasospasm in subarachnoid hemorrhage. Review. *Curr Opin Crit Care* 2002;8(2):128–33.

27. Dreier JP, Windmuller O, Petzold G, Lindauer U, Einhaupl KM, Dirnagl U. Ischemia triggered by red blood cell products in the subarachnoid space is inhibited by nimodipine administration or moderate volume expansion/hemodilution in rats. *Neurosurgery* 2002;51:1457–65.
28. Dreier JP, Woitzik J, Fabricius M, Bhatia R, Major S, Drenckhahn C, Lehmann TN, Sarrafzadeh A, Willumsen L, Hartings JA, Sakowitz OW, Seemann JH, Thieme A, Lauritzen M, Strong AJ. Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations. *Brain* 2002;129:3224–37.
29. Duerrschmidt N, Wippich N, Goettsch W, Broemme HJ, Morawietz H. Endothelin-1 induces NAD(P)H oxidase in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;269(3):713–17.
30. Dumont AS, Crowley RW, Monteith SJ, Ilodigwe D, Kassel NF, Mayer S et al. Endovascular treatment or neurosurgical clipping of ruptured intracranial aneurysms: effect on angiographic vasospasm, delayed ischemic neurological deficit, cerebral infarction, and clinical outcome. *Stroke* 2010;41(11):2519–24.
31. Dumont AS, Dumont RJ, Chow MM, Lin CL, Calisaneller T, Ley KF et al. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: putative role of inflammation. *Neurosurgery* 2003;53(1):123–35.
32. Dumont AS, Dumont RJ, Chow MM, Lin CL, Calisaneller T, Ley KF, et al: Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: putative role of inflammation. *Neurosurgery* 2003;53(1):123-33.
33. Ďuriš K, Smrčka M, Ševčík P, Gál R, Jurán V, Neuman E et al. Možnosti využití mozkové tkáňové oxymetrie v detekci vazospazmů u pacientů po subarachnoideálním krvácení. *Anest Intenziv Med* 2009;20(2):102–6.

34. Edlow J, Fisher J. Diagnosis of Subarachnoid Hemorrhage: Time to Change the Guidelines? *Stroke* 2012;43:2031-2.
35. Edvinsson L, Ekman R, Jansen I, McCulloch J, Mortensen A, Uddman R. Reduced levels of calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivity in human brain vessels after subarachnoid haemorrhage. *Neurosci Lett* 1991;121(1-2):151-4.
36. Fabricius M, Akgoren N, Lauritzen M. Argininenitric oxide pathway and cerebrovascular regulation in cortical spreading depression. *Am J Physiol* 1995;269:23-9.
37. Fassbender K, Hodapp B, Rossol S, Bertsch T, Schmeck J, Schütt S et al. Endothelin-1 in subarachnoid hemorrhage: An acute-phase reactant produced by cerebrospinal fluid leukocytes. *Stroke* 2000;31(12):2971-5.
38. Feigin, V, Parag, V, Lawes, CM, et al. Smoking and elevated blood pressure are the most important risk factors for subarachnoid hemorrhage in the Asia-pacific region: an overview of 26 cohorts involving 306,620 participants. *Stroke* 2005;36:1360-4.
39. Feigin, VL, Rinkel, GJ, Lawes, CM, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 2005;36:2773-5.
40. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980;6(1):1-9.
41. Fraticelli AT, Cholley BP, Losser BP, Saint Maurice JP, Payen D. Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2008;39(3):893-8.
42. Güresir E, A. Raabe, A. Jaiimsin et al. Histological evidence of delayed ischemic brain tissue damage in the rat double hemorrhage model. *Journal of the Neurological Sciences* 2010;293(1-2):18-22.

43. Graves EJ. Detailed diagnoses and procedures, national hospital discharge survey, 1990. *Vital Health Stat* 13 1992;113(113):1–225.
44. Grisham MB, Granger DN, Lefer DJ. Modulation of leukocyte-endothelial interactions by reactive metabolites of oxygen and nitrogen: relevance to ischemic heart disease. *Free Radic Biol Med* 1998;25(4–5):404–33.
45. Grote E, Hassler W: The critical first minutes after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1988;22:654–61.
46. Habalová J, Kanta M, Ehler E, Náhlovský J, Bartoš M. Využití regionální mozkové oxymetrie jako neinvazivní metody ke sledování pacientů v neurointenzivní péči. *Cesk Slov Neurol N* 2010;73/106(3):285–93.
47. Haley EC jr, Kassell NF, Torner JC, Truskowski LL, Germanson TP. A randomised trial of two doses of nicardipin in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg* 1994;80(5):788–96.
48. Harukuni I, Bhardwaj A. Mechanisms of brain injury after global cerebral ischemia. *Neurol Clin* 2006;24(1):1– 21.
49. Hazell AS. Excitotoxic mechanisms in stroke: an update of concepts and treatment strategies. *Neurochem Int* 2007;50:941–53.
50. Hejčl A, Bolcha M, Procházka J, Sameš M. Multimodální monitorování mozku u pacientů s těžkým kraniocerebrálním traumatem a subarachnoidálním krvácením v neurointenzivní péči. *Cesk Slov Neurol N* 2009;72/105(4):383–7.
51. Helbok R, Ko SB, Schmidt M, et al. Global Cerebral Edema and Brain Metabolism After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 2011;42:1534–9.

52. Hillered L, Persson L, Nilsson P, Ronne-Engstrom E, Enblad P: Continuous monitoring of cerebral metabolism in traumatic brain injury: a focus on cerebral microdialysis. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:112–8.
53. 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.
54. Hillered L, Vespa PM, Hovda DA: Translational neurochemical research in acute human brain injury: the current status and potential future for cerebral microdialysis. *J Neurotrauma* 2005;22:3-41.
55. Hoh BL, Topcuoglu MA, Singhal AB, Pryor JC, Rabinov JD, Rordorf GA et al. Effect of clipping, craniotomy, or intravascular coiling on cerebral vasospasm and patient outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2004;55(4):779–86.
56. Honma Y, Fujiwara T, Irie K, Ohkawa M, Nagao S. Morphological changes in human cerebral arteries after percutaneous transluminal angioplasty for vasospasm caused by subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1995;36(6):1073–80.
57. Hop JW, Rinkel GJE, Algra A, and Van Gijn J. Initial loss of consciousness and risk of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1999;30(11):2268–71.
58. Chalouhi N, Ali MS, Starke RM, Jabbour PM, Tjoumakaris SI, Gonzalez LF, et al. Cigarette smoke and inflammation: role in cerebral aneurysm formation and rupture. *Mediators Inflamm*. 2012; doi: 10.1155/2012/271582. Epub.
59. Chalouhi N, Hoh B, Hasan D. Review of Cerebral Aneurysm Formation, Growth, and Rupture. *Stroke* 2013;44:3613–22.
60. Chen IJ, 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.

61. Chou SH, Feske SK, Simmons SL. Elevated peripheral neutrophils and matrix metalloproteinase 9 as biomarkers of functional outcome following subarachnoid hemorrhage. *Transl Stroke Res* 2011;2(4):600–7.
62. Chow M, Dumont AS, Kassell NF. Endothelin receptor antagonists and cerebral vasospasm: an update. *Neurosurgery* 2002;51(6):1333–41.
63. Ignarro LJ. Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1990;30:535–60.
64. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators Unruptured intracranial aneurysms—risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med* 1998;339(24):1725–33.
65. Jaeger M, Soehle M, Schuhmann MU, Winkler D, Meixensberger J. Correlation of continuously monitored regional cerebral blood flow and brain tissue oxygen. *Acta Neurochir (Wien)* 2005;147(1):51–6.
66. Jestaedt L, Pham M, Bartsch AJ, Kunze E, Roosen K, Solymosi L et al. The impact of balloon angioplasty on the evolution of vasospasm-related infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2008;62(3):610–17.
67. Jung CS, Iuliano BA, Harvey-White J, Espey MG, Oldfield EH, Pluta RM. Association between cerebrospinal fluid levels of asymmetric dimethyl-L-arginine, an endogenous inhibitor of endothelial nitric oxide synthase, and cerebral vasospasm in a primate model of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2004;101(5):836–42.
68. Juul R, Hara H, Gisvold SE, Brubakk AO, Fredriksen TA, Waldemar G et al. Alterations in perivascular dilatory neuropeptides (CGRP, SP, VIP) in the external jugular vein and in the cerebrospinal fluid following subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir* 1995;132(1–3):32–41.

69. Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg* 2000;93(3):379–87.
70. Juvela S. Plasma endothelin concentrations after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2000;92(3):390–00.
71. Kasuya H, Hideaki O, Mikihiro T, Yoshikazu O, Tomokatsu O. Efficacy and safety of nicardipine prolonged-release implants for preventing vasospasm in humans. *Stroke* 2002;33(4):1011–5.
72. Kinoshita M, McDannold N, Jolesz F, Hynynen K. Noninvasive localized delivery of Herceptin to the mouse brain by MRI-guided focused ultrasound-induced blood–brain barrier disruption. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(31):719–23.
73. Kinouchi H, Ogasawara K, Shimizu H, Mizoi K, Yoshimoto T. Prevention of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage by intraoperative cisternal fibrinolysis using tissue-type plasminogen activator combined with continuous cisternal drainage. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2004;44(11):569–77.
74. Klimo P jr, Kestle JR, MacDonald JD, Schmidt RH. Marked reduction of cerebral vasospasm with lumbar drainage of cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2004;100(2):215–24.
75. Korenkov AI, Pahnke J, Frei K, Warzok R, Schroeder HW, Frick R et al. Treatment with nimodipine or mannitol reduces programmed cell death and infarct size following focal cerebral ischemia. *Neurosurg Rev* 2000;23(3):145–50.
76. Korenkov AI, Pahnke J, Frei K, Warzok R, Schroeder HW, Frick R et al. Treatment with nimodipine or mannitol reduces programmed cell death and infarct size following focal cerebral ischemia. *Neurosurg Rev* 2000;23(3):142–50.
77. Kraig RP, Nicholson C. Extracellular ionic variations during spreading depression. *Neuroscience* 1978;3:1045–59.

78. Kramer AH, Gurka MJ, Nathan B, Dumont AS, Kassel NF, Bleck TP. Statins use was not associated with less vasospasm or improved outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2008;62(2):422–7.
79. Kreiter KT, Copeland D, Bernardini GL, Bates JE, Peery S, Claassen J, et al: Predictors of cognitive dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2002;33:200–8.
80. Laumer R, Steinmeier R, Gonner F, Vogtmann T, Priem R, Fahlbusch R. Cerebral hemodynamics in subarachnoid hemorrhage evaluated by transcranial Doppler sonography: Part 1. Reliability of flow velocities in clinical management. *Neurosurgery* 1993;33(1):1–9.
81. Lauritzen M, Dreier JP, Fabricius M, Hartings J, Graf R and Strong AJ. Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2011;31:17–35.
82. Leao AAP (1944) Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944;7:359–90.
83. Lennihan L, Mayer SA, Fink ME, Beckford A, Paik MC, Zhang H et al. Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke* 2000;31(2):383–91.
84. Leppala, JM, Paunio, M, Virtamo, J et al. Alcohol consumption and stroke incidence in male smokers. *Circulation* 1999;100:1209–12.
85. Lin CL, Hsu YT, Lin TK, Morrow JD, Hsu JC, Hsu YH et al. Increased levels of F2-isoprostanes following aneurysmal subarachnoid hemorrhage in humans. *Free Radic Biol Med* 2006;40(8):1466–1473.
86. Lindegaard KF, Nornes H, Bakke SJ et al. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage investigated by means of transcranial Doppler ultrasound. *Acta Neurochir*

Suppl (Wien) 1988;42:81–84.

87. Lu L, Zhang LJ, Poon CS, Wu SY, Zhou CS, Luo S, Wang M, Lu GM. Digital subtraction CT angiography for detection of intracranial aneurysms: comparison with three-dimensional digital subtraction angiography. *Radiology* 2012;262(2):605–12.
88. MacDonald RL, Zhang J, Han H. Angioplasty reduces pharmacologically mediated vasoconstriction in rabbit carotid arteries with and without vasospasm. *Stroke* 1995;26(6):1053–1060.
89. MacGregor DG, Avshalumov MV, Rice ME. Brain edema induced by in vitro ischemia: causal factors and neuroprotection. *J Neurochem* 2003;85:1402–1411.
90. Macmillan CS, Wild JM, Wardlaw JM, et al. Traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage: in vivo occult pathology demonstrated by magnetic resonance spectroscopy may not be “ischaemic”. A primary study and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 2002;144:853–62.
91. Martinez-Hernandez A, Bell KP, Norenberg MD. Glutamine synthetase:glial localization in brain. *Science* 1977;195:1356–58.
92. Moffett JR, Ross B, Arun P et al. N-Acetylaspartate in the CNS:from neurodiagnostics to neurobiology. *Prog Neurobiol* 2007;81:89–131.
93. Mollmann H, Nef HM, Kostin S, Dragu A, Maack C. Ischemia triggers BNP expression in the human myocardium independent from mechanical stress. *Int J Cardiol* 2010;143:289–97.
94. Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, Hashimoto N, et al. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med* 2012;366:2474–82.

95. 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;111:94–101.
96. Newell DW, Elliott JP, Eskridge JM, Aaslid R. Current indications and results of cerebral angioplasty. *Acta Neurochir Suppl* 2001;77:181–3.
97. Ni W, Gu XY, Song DL, Leng B, Li PL, Mao Y. The relationship between IL-6 in CSF and occurrence of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 2011;110(1):203–8.
98. Nielsen TH¹, Olsen NV, Toft P, Nordström CH. Cerebral energy metabolism during mitochondrial dysfunction induced by cyanide in piglets. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57(6):793–801.
99. Nilsson OG, Brandt L, Ungerstedt U, Saveland H: Bedside detection of brain ischemia using intracerebral microdialysis: subarachnoid hemorrhage and delayed ischemic deterioration. *Neurosurgery* 1999;45:1176–84.
100. Nyberg C, Karlsson T, Hillered L, Engstrom ER. Metabolic Pattern of the Acute Phase of Subarachnoid Hemorrhage in a Novel Porcine Model: Studies with Cerebral Microdialysis with High Temporal Resolution. *PLoS ONE* 2014;9(6):e99904.
doi:10.1371/journal.pone.0099904.
101. Oddo M, Milby A, Chen, Frangos S, MacMurtrie E, Maloney-Wilensky E et al. Hemoglobin concentration and cerebral metabolism in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2009;40(4):1275–81.
102. Ohmae E, Ouchi Y, Oda M, Suzuki T, Nobesawa S, Kanno T et al. Cerebral hemodynamic evaluation by near-infrared time-resolved spectroscopy: correlation with simultaneous positron emission tomography measurements. *Neuroimage* 2006;29(3):697–05.
103. Okada Y, Shima T, Nishida M, Yamane K, Hatayama T, Yamanaka C, Yoshida A.

- Comparison of transcranial Doppler investigation of aneurysma vasospasm with digital subtraction angiographic and clinical findings. *Neurosurgery* 1999;45(3):443–50.
104. Ostrowski RP, Colohan AR, Zhang JH. Molecular mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 2006;28(4):399–14.
105. Park S, Yamaguchi M, Zhou C, Calvert JW. Neurovascular protection reduces early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2004;35:2412–7.
106. Pasqualin A: Cerebral Metabolism, in Youmans JR (ed): *Neurological surgery*, ed Fourth. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1996;1:455–8.
107. Persson L, Valtysson J, Enblad P, Warne PE, Cesarini K, Lewen A et al. Neurochemical monitoring using intracerebral microdialysis in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1996;84(4):606–16.
108. Piilgaard H, Lauritzen M. Persistent increase in oxygen consumption and impaired neurovascular coupling after spreading depression in rat neocortex. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009;29:1517–27.
109. Pluta RM. Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and proposed treatment. *Pharmacol Ther* 2005;105(1):23–56.
110. Qureshi AI, Sung GY, Razumovsky AY, Lane K, Straw RN, Ulatowski JA. Early identification of patients at risk for symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Crit Care Med* 2000;28(4):984–90.
111. Qureshi AI, Sung GY, Suri MA, et al. Prognostic value and determinants of ultraearly angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg* 1999;44:967–73.
112. Reinstrup P, Ståhl N, Mellergård P, Uski T, Ungerstedt P, Nordström CH. Intracerebral microdialysis in clinical practice: baseline values for chemical markers

- during wakefulness, anesthesia, and neurosurgery. *Neurosurg* 2000;47(3):701–10.
113. Rigotti DJ, Kirov II, Djavadi B, et al. Longitudinal whole-brain N-acetylaspartate concentration in healthy adults. *Am J Neuroradiol* 2011;32:1011–5.
 114. Rigotti DJ, Inglese M, Gonen O. Whole-brain N-acetylaspartate as a surrogate marker of neuronal damage in diffuse neurologic disorders. *Am J Neuroradiol* 2007;28:1843–9.
 115. Rowland MJ, Hadjipavlou G, Kelly M, Westbrook J, Pattinson KTS. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm. *Br J Anaesth* 2012;109(3):315–29.
 116. Samuelsson C, Hillered L, Zetterling M, Enblad P, Hesselager G, Ryttefors M, et al: Cerebral glutamine and glutamate levels in relation to compromised energy metabolism: a microdialysis study in subarachnoid hemorrhage patients. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27:1309–17.
 117. 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.
 118. 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.
 119. Sarrafzadeh A, Haux D, Ludemann L, Amthauer H, Plotkin M, Kuchler I, et al: Cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a correlative microdialysis-PET study. *Stroke* 2004;35:638–43.
 120. 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.

121. Sehba FA, Bederson JB: Mechanisms of acute brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 2006;28:381–98.
122. Sehba FA, Mostafa G, Knopman J, Friedrich V jr, Bederson JB. Acute alterations in microvascular basal lamina after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2004;101(4):633–40.
123. Seifert V, Löffler BM, Zimmermann M, Roux S, Stolke D. Endothelin concentrations in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Correlation with cerebral vasospasm, delayed ischemic neurological deficits, and volume of hematoma. *J Neurosurg* 1995;82(1):55–62.
124. Schebesch KM, Brawanski A, Bele S, Schödel P, Herbst A, Bründl E et al. Neuropeptide Y – an early biomarker for cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 2013;35(10):1038–43.
125. Schebesch KM, Brawanski A, Kagerbauer SM, Martin J, Bele S, Herbst A et al. The possible role of neuropeptide Y after spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir* 2011;153(8):1663–8.
126. 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.
127. Schmidt JM, Rincon F, Fernandezetal A. Cerebral infarction associated with acute subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical Care* 2007;7(1):10–7.
128. Schulz MK, Wang LP, Tange M, Bjerre P. Cerebral microdialysis monitoring: determination of normal and ischemic cerebral metabolism in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2000;93(5):808–14.
129. Siesjo BK: Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part II:

- Mechanisms of damage and treatment. *J Neurosurg* 1992;77:337–54.
130. Skjøth-Rasmussen J, Schulz M, Kristensen SR, Bjerre P. Delayed neurological deficits detected by an ischemic pattern in the extracellular cerebral metabolites in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2004;100(1):8–15.
131. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CV, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E et al. Transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004;62(9):1468–81.
132. Smrčka M, Neuman E, Ďuriš K, Svoboda T, Duba M. Monitoring PtiO₂ a změny frakce kyslíku ve vdechované směsi u pacientů po těžkém subarachnoideálním krvácení. *Cesk Slov Neurol N* 2010;73/106(6):694–00.
133. Solomon RA, Fink ME, Lennihan L. Prophylactic volume expansion therapy for the prevention of delayed cerebral ischemia after early aneurysm surgery. Results of a preliminary trial. *Arch Neurol* 1988;45(3):325–32.
134. Starke RM, Chalouhi N, Ali MS, Jabbour PM, Tjoumakaris SI, Gonzalez LF, et al. The role of oxidative stress in cerebral aneurysm formation and rupture. *Curr Neurovasc Res.* 2013;10:247–55.
135. Stehbens WE. Aneurysms and anatomical variation of cerebral arteries. *Arch Pathol* 1963;5:45-8.
136. 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.
137. Stuart RM, Helbok R, Kurtz P, Schmidt M, Fernandez L, Lee K et al. High-dose intra-arterial verapamil for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: prolonged effects on hemodynamic parameters and brain metabolism.

- Neurosurgery 2011;68(2):337–45.
138. Thal SC, Sporer S, Klopotoski M, Brain edema formation and neurological impairment after subarachnoid hemorrhage in rats. Laboratory investigation. *J Neurosurg* 2009;111:988–94.
 139. Thal SC, Sporer S, Schmid-Elsaesser R, Plesnila N, Zausinger S: Inhibition of bradykinin B2 receptors before, not after onset of experimental subarachnoid hemorrhage prevents brain edema formation and improves functional outcome. *Crit Care Med* 2009;37:2228–34.
 140. Thiex R, Tsirka SE: Brain edema after intracerebral hemorrhage: mechanisms, treatment options, management strategies, and operative indications. *Neurosurg Focus* 2007;22:6–8.
 141. Thomas JE, Nemirovsky A, Zelman V, Giannotta SL. Rapid reversal of endothelin-1-induced cerebral vasoconstriction by intrathecal administration of nitric oxide donors. *Neurosurgery* 1997;40(6):1245–9.
 142. Thomé C, Seiz M, Schubert A, Barth M, Vajkoczy P, Kasuya H et al. Nicardipine pellets for the prevention of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir Suppl* 2011;110(2): 209–11.
 143. Tseng MY, Czosnyka M, Richards H, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Effects of acute treatment with pravastatin on cerebral vasospasm, autoregulation, and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a phase II randomised placebo-controlled trial. *Stroke* 2005;36(8):1627–32.
 144. Ujiie H, Tamano Y, Sasaki K, Hori T. Is the aspect ratio a reliable index for predicting the rupture of a saccular aneurysm? *Neurosurgery* 2001;48:495–02.
 145. Unterberg AW, Sakowitz OW, Sarrafzadeh AS, Benndorf G, Lanksch WR. Role of bedside microdialysis in the diagnosis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2001;94(5):740–49.

146. Vajkoczy P, Horn P, Thome C, Munch E, Schmiedek P. Regional cerebral blood flow monitoring in diagnosis of delayed ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2003;98(6):1227–34.
147. van den Bergh WM, Algra A, van Kooten F, Dirven CM, van Gijn J, Vermeulen M. Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a randomised controlled trial. *Stroke* 2005;36(5):1011–15.
148. van der Jagt, M, Hasan, D, Bijvoet, HW, et al. Validity of prediction of the site of ruptured intracranial aneurysms with CT. *Neurology* 1999;52:34–6.
149. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2007;369(9558):306–18.
150. 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.
151. Vähä A, Kunze E, Roosen K, Meixensberger J. Therapeutic aspects of brain tissue pO₂ monitoring after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 2002;81:307–9.
152. Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJ, Wijdicks EF, Muizelaar JP et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke* 2010;41(10):2391–5.
153. 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 tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005;(25):763–774.
154. Villablanca P, Jahan R, Tateshima S et al. Natural history of asymptomatic

- Unruptured cerebral aneurysms evaluated at CT angiography: Growth and Rupture Incidence and Correlation with Epidemiologic Risk Factors. *Radiology* 2013;(1):269.
155. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2011;10:626.
156. Vora YY, Suarez-Almazor M, Steinke DE, Martin ML, Findlay JM. Role of transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1999;44(6):1237–1248.
157. 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;34:1535–1541
158. Weir B. Aneurysms affecting the nervous system. Baltimore: Williams & Wilkins 1987:323–324.
159. Yamakami I, Isobe K, Yamaura A. Effects of intravascular volume expansion on cerebral blood flow in patients with ruptured cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 1987; 21(3):303–309.
160. Zetterling M, Engstrom BE, Hallberg L, Hillered L, Enblad P, et al. Cortisol and adrenocorticotrophic hormone dynamics in the acute phase of subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg* 2011;25:684–692.
161. Zetterling M, Hallberg L, Hillered L, et al. Brain energy metabolism in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage and global cerebral edema. *Neurosurg* 2010;66:1102–1110.
162. Zwienenberg-Lee M, Hartman J, Rudisill N, Kennedy LM, Smith K, Eskridge J et al. Effect of prophylactic transluminal balloon angioplasty on cerebral vasospasm and outcome in patients with Fisher grade III subarachnoid hemorrhage: results of a phase II

multicenter, randomized, clinical trial. *Stroke* 2008;39(6):1759–1765.