

Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Hradci Králové



Principy neurochirurgické a neurointenzivistické likvorologie

The principles of neurosurgical and neurointensive care liquorology

RNDr. Ing. Petr Kelbich

školitel: **Prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.**

školitel konzultant: **MUDr. Aleš Hejčl, Ph.D.**

Doktorský studijní program

Lékařská imunologie

Hradec Králové

2015

Prohlášení

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

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

Hradec Králové, 28.2.2015

Motto

Člověk jako biologický druh není nic víc než integrovaná součást komplexní ekologické soustavy na Zemi.

Prof. RNDr. Vladimír Srb, DrSc.

Poděkování

Můj velký dík patří mému školiteli Prof. RNDr. Janu Krejskovi, CSc. za výbornou péči a podporu během celého studia, MUDr. Petrovi Vachatovi, Ph.D. za přivedení k problematice neurochirurgické likvorologie, MUDr. Alešovi Hejčlovi, Ph.D. a MUDr. Janu Procházkovi, Ph.D. za dlouhodobě výbornou spolupráci, užitečné rady a nezištnou pomoc na poli neurochirurgické a neurointenzivistické likvorologie a multimodální monitorace mozku, MUDr. Heleně Hálové, MUDr. Janu Špičkovi, MBA, Ing. Pavle Eliášové, MUDr. Martinovi Čeganovi a Editě Třešňákové za podporu a pomoc při budování a provozování specializovaného pracoviště pro vyšetřování likvoru a dalších extravaskulárních tělních tekutin na oddělení klinické biochemie Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, MUDr. Ondřejovi Sobkovi, CSc. a MUDr. Martině Koudelkové za obohacující spolupráci v oblasti následné neurologické likvorologie, spolupracovnicím Jitce Peruthové, Evě Hanuljakové a Aleně Markové za dlouholetou trpělivou pracovní podporu, Mgr. Ivě Selke Krulichové, Ph.D. za nesmírně cenné rady v oblasti statistické analýzy dat a koncipování publikací, Gregovi Evansovi za korekci anglického textu, mému synovi Ing. Petrovi Kelbichovi za technickou pomoc při zpracování dat, manželce Vladěce Kelbichové a dcerám Ing. Vendule Kelbichové, Aleně Kelbichové a Kateřině Kelbichové za výborné rodinné zázemí nezbytné pro psychickou pohodu a navození tvůrčího stavu mysli a dalším nejmenovaným kolegyním a kolegům s nimiž jsem měl tu čest se během řady let své odborné praxe setkat a jejichž spolupráce pro mě byla a je potěšením a velkým přínosem.

Práce byla podpořena projektem Univerzity Karlovy v Praze, Lékařské fakulty v Hradci Králové, "PRVOUK P37/10" a grantem IGA MZČR NT 13883/4-2012.

Seznam zkratek

ADP	adenosindifosfát
AST	aspartátaminotransferasa
ATP	adenosintrifosfát
AVM	arteriovenózní malformace
BBB	hematoncefalická bariera (z angl. blood-brain barrier)
BCB	hematolikvorová bariera (z angl. blood-cerebrospinal fluid barrier)
CC	z angl. C-C motif chemokine
CCL2	z angl. chemokine (C-C motif) ligand
CD	z angl. cluster of differentiation
CK	kreatinfosfokinasa
CK-BB	mozkový isoenzym kreatinfosfokinasy
CNS	centrální nervový systém
CRP	C-reaktivní protein
CT	počítačová tomografie (z angl. computed tomography)
CTA	CT angiografie (z angl. computed tomography angiography)
CXC	z angl. C-X-C motif chemokine
CXCL	z angl. chemokine (C-X-C motif) ligand
DSA	mozková panangiografie (digitální substrakční angiografie)
GOD-POD	enzymatická metoda s glukosaoxidasou a peroxidasou pro měření koncentrace glukosy v tělních tekutinách
HH	klasifikace dle Hunta-Hesse
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
IFN- γ	interferon γ
ICH	krvácení do mozkové tkáně (z angl. intracranial hemorrhage)
IL-1	interleukin 1

IL-1 β	interleukin 1 β
IL-6	interleukin 6
IL-8	interleukin 8
IL-12	interleukin 12
iNOS	inducibilní NO synthasa
JAM(s)	z angl. junction adhesion molecules
KEB	koeficient energetické bilance
LD	laktátdehydrogenasa
LOD-POD	enzymatická metoda s glukosaoxidasa a peroxidasa pro měření koncentrace laktátu v tělních tekutinách
MAPKs	mitogeny aktivované protein kinasy (z angl. mitogen-activated protein kinases)
MHC gpI	hlavní histokompatibilní komplex (z angl. major histocompatibility complex), glykoproteiny I. třídy
MMP9	matrix-metaloproteinasa 9
MRA	MR angiografie (magnetická rezonance, angiografie)
MRI	magnetická rezonance (z angl. magnetic resonance imaging)
NADPH-oxidasa	nikotinamidadenindinukleotidoxidasa
NK buňky	přirození zabíječi (z angl. natural killers)
NO	oxid dusnatý
NSE	neuron-specifická enolasa
PARs	proteasou aktivované receptory (z angl. protease-activated receptors)
PCR	polymerázová řetězová reakce (z angl. polymerase chain reaction)
Q _{alb}	albuminový kvocient
ROS	reaktivní kyslíkové radikály (z angl. reactive oxygen species)
SAH	subarachnoidální krvácení (z angl. subarachnoid hemorrhage)

TCD	transkraniální dopplerovská sonografie (z angl. z angl. transcranial dopplerometry)
TGF- β	transformující růstový faktor β (z angl. transforming growth factor β)
TNF- α	tumor nekrotizující faktor α
VEGFA	vaskulární endoteliální růstový faktor (z angl. vascular endothelial growth factor)
ZLD	zevní likvorová drenáž

Obsah

1 Úvod	1
1.1 Detekce systémové zánětlivé odpovědi.....	1
1.2 Vyšetření likvoru.....	1
1.2.1 Základní vyšetření likvoru.....	2
1.2.1.1 Cytologické vyšetření likvoru.....	3
1.2.1.1.1 Buněčnost likvoru.....	3
1.2.1.1.2 Buněčná skladba likvoru.....	3
1.2.1.1.2.1 Lymfocytární elementy v likvoru.....	4
1.2.1.1.2.2 Monocytárně-makrofagické elementy v likvoru.....	4
1.2.1.1.2.3 Neutrofilní granulocyty v likvoru	5
1.2.1.1.2.4 Eosinofilní granulocyty v likvoru.....	6
1.2.1.2 Energetické poměry v likvorovém kompartmentu.....	6
1.2.1.2.1 Odvození KEB.....	6
1.2.1.2.2 Tři energetické úrovně likvorového kompartmentu.....	8
1.2.1.3 Permeabilita hematolikvorové bariery.....	9
1.2.1.3.1 Dvě cesty vzniku likvoru.....	9
1.2.1.3.2 Způsob a význam vyšetření permeability hematolikvorové bariery.....	10
1.2.1.4 Likvorová detekce strukturálního poškození tkáně CNS.....	10
1.2.1.4.1 Katalytická aktivita aspartátaminotransferasy v likvoru jako vhodný ukazatel strukturálního poškození tkáně CNS.....	11
1.2.2 Rozšířené základní vyšetření likvoru.....	12
1.2.3 Speciální vyšetření likvoru.....	12
1.3 Neurochirurgičtí pacienti a pacienti v neurointenzivní péči.....	13
1.4 Krvácení v CNS.....	13
1.4.1 Diagnostika krvácení v CNS.....	14
1.4.2 Laboratorní detekce krvácení v CNS.....	15
1.4.3 Terapie krvácení v CNS.....	15
1.4.4 Vasospasmy po atace krvácení v CNS.....	16
1.4.5 Hematoencefalická bariera v posttraumatické a posthemoragické reakci CNS.....	17

1.4.6 Hematolikvorová bariera v posttraumatické a posthemoragické reakci CNS.....	19
1.4.7 Alterace likvorového obrazu u neurochirurgických pacientů a pacientů v neurointenzivní péči.....	19
1.4.7.1 Vyšetřování likvoru u neurochirurgických a neurointenzivistických pacientů vyžaduje specifické přístupy.....	20
1.4.7.1.1 Koncentrace „celkové bílkoviny“ v likvoru neurochirurgických a neurointenzivistických pacientů.....	20
1.4.7.1.2 Buněčnost likvoru neurochirurgických a neurointenzivistických pacientů.....	21
1.4.7.1.3 Buněčná skladba likvoru neurochirurgických a neurointenzivistických pacientů.....	22
1.4.7.1.4 Proteinové frakce likvoru neurochirurgických a neurointenzivistických pacientů.....	22
1.4.7.1.5 Energetické poměry v likvorovém kompartmentu neurochirurgických a neurointenzivistických pacientů.....	23
1.4.7.1.6 Optimalizace vyšetření likvoru u neurochirurgických a neurointenzivistických pacientů.....	24
2 Cíle.....	25
3 Materiál a metody.....	26
3.1 Rozdělení pacientů do skupin podle věku.....	26
3.2 Rozdělení pacientů do skupin podle finálního klinického výstupu.....	26
3.3 Rozdělení pacientů do skupin podle způsobu neurochirurgického řešení.....	26
3.4 Rozdělení pacientů do skupin podle počátečního klinického obrazu vyjádřeného klasifikací dle Hunta-Hesse.....	26
3.5 Rozdělení pacientů do skupin podle výskytu vasospasmů.....	27
3.6 Rozdělení pacientů do skupin podle přítomnosti bakteriální neuroinfekce.....	27
3.7 Preanalytická fáze.....	27
3.8 Vyšetření buněčnosti likvoru.....	27
3.9 Cytologické vyšetření likvoru.....	27
3.10 Vyšetření humorálních parametrů v likvoru.....	28
3.11 Koeficient energetické bilance.....	28

3.12 Postanalytická fáze vyšetření likvoru, databáze výsledků a statistické zpracování.....	28
4 Výsledky a diskuse.....	29
4.1 Vývoj likvorového obrazu pacientů rozdělených do skupin podle věku v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS.....	29
4.1.1 Vývoj likvorového obrazu pacientů rozdělených do skupin podle věku v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS – výsledky.....	29
4.1.2 Vývoj likvorového obrazu pacientů rozdělených do skupin podle věku v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS – diskuse.....	37
4.2 Vývoj likvorového obrazu v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS s ohledem na finální klinický stav pacientů.....	40
4.2.1 Vývoj likvorového obrazu v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS s ohledem na finální klinický stav pacientů – výsledky.....	40
4.2.2 Vývoj likvorového obrazu v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS s ohledem na finální klinický stav pacientů – diskuse.....	49
4.3 Vývoj likvorového obrazu pacientů v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS rozdělených do skupin podle charakteru neurochirurgického řešení.....	53
4.3.1 Vývoj likvorového obrazu pacientů v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS rozdělených do skupin podle charakteru neurochirurgického řešení – výsledky.....	53
4.3.2 Vývoj likvorového obrazu pacientů v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS rozdělených do skupin podle charakteru neurochirurgického řešení – diskuse.....	77
4.4 Vývoj likvorového obrazu pacientů v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS rozdělených do skupin v souladu s klasifikací dle Hunta-Hesse.....	83
4.4.1 Vývoj likvorového obrazu pacientů v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS rozdělených do skupin v souladu s klasifikací dle Hunta-Hesse – výsledky.....	83
4.4.2 Vývoj likvorového obrazu pacientů v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS rozdělených do skupin v souladu s klasifikací dle Hunta-Hesse – diskuse.....	91

4.5 Vývoj likvorového obrazu pacientů v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS rozdělených do skupin podle výskytu vasospasmů.....	94
4.5.1 Vývoj likvorového obrazu pacientů v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS rozdělených do skupin podle výskytu vasospasmů – výsledky....	94
4.5.2 Vývoj likvorového obrazu pacientů v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS rozdělených do skupin podle výskytu vasospasmů – diskuse.....	102
4.6 Vývoj likvorového obrazu pacientů v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS rozdělených do skupin podle průkazu bakterií v likvoru.....	105
4.6.1 Vývoj likvorového obrazu pacientů v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS rozdělených do skupin podle průkazu bakterií v likvoru – výsledky.....	105
4.6.2 Vývoj likvorového obrazu pacientů v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS rozdělených do skupin podle průkazu bakterií v likvoru – diskuse.....	113
5 Závěr.....	116
6 Použitá literatura.....	118

1 Úvod

Likvorový kompartment lze považovat za permanentní extravaskulární prostor vyplněný likvorem. Za fyziologických podmínek likvor vzniká z cca 60 až 75% ultrafiltrací krevní plasmu v choroidálních plexech, zbývajících cca 25 až 40% je doplněno přestupem extracelulární tekutiny mozku do komorového systému. Lze tudíž předpokládat, že výsledné složení likvoru bude ovlivněno především přísunem potřebných látek z krve a procesy probíhajícími v mozkové tkáni (1-10).

Základní princip vyšetřování likvoru spočívá v představě vystavení centrálního nervového systému (CNS) působení vnějších a vnitřních faktorů, které mohou vést k porušení jeho integrity. Proti těmto tendencím působí imunitní systém. Pokud intenzita působení imunitního systému překročí určitou mez, lze hovořit o zánětlivé odpovědi. Zánětlivá odpověď v CNS se zpravidla promítá do složení likvoru. Analýzou likvoru pak sledujeme především odhalení tohoto zánětlivého procesu a také určení jeho charakteru (10-15).

1.1 Detekce systémové zánětlivé odpovědi

Složení likvoru nebývá ovlivněno pouze procesy v samotném CNS, ale také procesy systémovými. Podstatou vyšetření je pak diferenciací lokální zánětlivé odpovědi v CNS a systémového zánětu. Z toho důvodu je vhodné zahájit vyšetřovací proceduru detekcí ukazatelů systémové zánětlivé odpovědi. Obvykle sledujeme parametry obecně dostupné s dostatečnou informační hodnotou. Na úrovni základního vyšetření jsou jimi počet imunokompetentních buněk (leukocytů) a koncentrace C-reaktivního proteinu (CRP) v krvi (obr. 1) (13, 14, 16-18).

1.2 Vyšetření likvoru

Existuje značný počet rozmanitých parametrů, které lze v likvoru vyšetřovat a s rozvojem laboratorních technik a s novými biomedicínskými objevy další stále přibývají. Pro omezení iracionálních indikací vyšetření likvoru je vhodné zavedení určitého systému. Za optimální z hlediska současného pojetí lze akceptovat rozdělení na základní úroveň vyšetření likvoru, rozšířené základní vyšetření likvoru a speciální vyšetření likvoru. Toto členění respektuje logickou posloupnost likvorové podpory diagnostiky postižení CNS. Ta spočívá v postupných krocích vedoucích od detekce postižení CNS, přes určení charakteru, až po odhalení jeho příčiny (13, 14, 18, 20-24).

Systémová zánětlivá aktivita:		krev			
CRP [mg.l ⁻¹]		≤ 5,0			
leukocyty [10 ⁹ .l ⁻¹]		4 – 10			
Cytologické vyšetření likvoru:		likvor			
buněčnost	[leukocyty/3 μl]	≤ 10			
	[erytrocyty/3 μl]	0			
cytologický obraz		lymfocyty : monocyty = 7 : 3			
Energetický metabolismus:		likvor			
glukosa [mmol.l ⁻¹]		2,20 – 4,20			
laktát [mmol.l ⁻¹]		1,20 – 2,10			
KEB	normální úroveň	„serosní“ zánět	razantní zánět		
	28,0 – 38,0	10,0 příp. 15,0 – 28,0	< 10,0		
Destrukce tkáně CNS:		likvor			
AST [μkat.l ⁻¹]		< 0,30			
Permeabilita hematolikorové bariery a cirkulace likvoru:					
věk		proteinorachie [mg.l⁻¹]		albuminový kvocient	
		průměr	rozsah	průměr	rozsah
0 až 2	týdny	770,0	450,0 - 1 090,0	12,6	5,6 - 23,2
1 až 4	týdny	660,0	510,0 - 1 010,0	10,2	7,6 - 16,4
1 až 3	měsíce	450,0	240,0 - 650,0	5,3	2,3 - 10,6
3 až 6	měsíců	290,0	230,0 - 370,0	3,1	2,0 - 4,8
6 až 12	měsíců	270,0	170,0 - 350,0	2,5	1,4 - 4,5
1 až 10	roků	220,0	160,0 - 310,0	1,9	1,0 - 4,5
11 až 18	roků	250,0	160,0 - 400,0	2,3	1,0 - 5,0
18 až 30	roků	360,0	240,0 - 490,0	3,7	1,7 - 5,7
31 až 40	roků	360,0	240,0 - 490,0	4,0	1,8 - 6,2
41 až 50	roků	430,0	270,0 - 600,0	4,6	2,0 - 7,2
51 až 60	roků	480,0	290,0 - 670,0	5,5	2,1 - 8,9
61 až 70	roků	530,0	260,0 - 790,0	5,6	2,2 - 9,9

Obr. 1: Normální hodnoty parametrů systémové zánětlivé aktivity a základního vyšetření likvoru používané na oddělení klinické biochemie Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem (13, 14, 18, 19, 20)

1.2.1 Základní vyšetření likvoru

Zánětlivý proces v extravaskulárním prostoru lze obecně považovat za příčinu či důsledek patologických změn v příslušné lokalitě. Jak již bylo uvedeno, zánět se promítá do složení tekutiny vyplňující příslušný extravaskulární kompartment. V případě likvorového kompartmentu je primárně sledovaným procesem lokální zánětlivá odpověď v CNS. Za účelem detekce a specifikace jejího charakteru provádíme na úrovni základního vyšetření likvoru především cytologické vyšetření a vyšetření parametrů energetického metabolismu

glukosy v likvorovém kompartmentu. Tato vyšetření doplňujeme o hodnocení permeability hematolikorové bariery či poruchy cirkulace likvoru a vyšetření úrovně katalytické aktivity aspartátaminotransferasy (AST) v likvoru coby vhodného ukazatele strukturálního poškození tkáně CNS (13, 14, 18-20, 22-30).

1.2.1.1 Cytologické vyšetření likvoru

Potencionálními či faktickými nositelkami zánětlivé odpovědi v likvorovém kompartmentu, resp. v CNS, jsou imunokompetentní buňky. Proto při vyšetřování likvoru věnujeme prvořadou pozornost právě jim. Jejich detekci provádíme na úrovni kvantitativní a kvalitativní. Kvantitativní vyšetření spočívá ve stanovení buněčnosti nativního vzorku likvoru s diferenciací přítomných buněk na jaderné elementy a erytrocyty. Kvalitativní vyšetření buněčné skladby likvoru provádíme odečtením trvalého cytologického preparátu, ve kterém sledujeme a hodnotíme přítomnost jednotlivých typů imunokompetentních buněk, morfologické ukazatele míry jejich aktivace, výskyt elementů jiného charakteru, zejména výstelky, příp. nádorových buněk, přítomnost mikrobiálních patogenních agens a další (9-15, 22-32).

1.2.1.1.1 Buněčnost likvoru

Za normálního stavu se imunokompetentní buňky v likvoru vyskytují pouze ve velice omezeném počtu postačujícím k zajištění nezbytného imunitního dohledu. Jejich výskyt je limitován úrovní 10 elementů na 3 μ l likvoru, příp. 4 elementů na 1 μ l likvoru. Erytrocyty se za normálního stavu v likvoru nevyskytují vůbec (obr. 1).

Zmnožení imunokompetentních buněk v likvoru obvykle signalizuje stav zvýšených nároků na imunitní systém při ohrožení CNS patologickým procesem nebo v případě již probíhajícího postižení CNS. Tento stav označujeme jako pleiocytosu s přívlastkem vyjadřujícím převažující buněčnou linii, s výjimkou nádorových elementů, v jejichž případě hovoříme o tumorosní pleiocytose ať už je jejich přítomnost v likvoru jakákoliv (9, 10, 13-15, 18, 20, 21, 25-27, 31).

1.2.1.1.2 Buněčná skladba likvoru

Za normální buněčnou skladbu likvoru považujeme převahu lymfocytárních elementů a méně četné zastoupení monocytárních elementů, přibližně v poměru 7 : 3, s tolerancí do 10% mírně aktivovaných lymfocytů (obr. 1). Každou významnější odchylku od tohoto stavu považujeme i v případě zachování normální buněčnosti likvoru za anomálii a označujeme jí jako patologickou oligocytosu s přívlastkem vyjadřujícím převažující buněčnou linii, opět

s výjimkou nádorových elementů, v jejichž případě hovoříme o tumorosní oligocytose ať už je jejich přítomnost v likvoru jakákoliv (9, 10, 13-15, 18, 25-27, 31).

1.2.1.1.2.1 Lymfocytární elementy v likvoru

Na základě morfologických znaků detekovaných při standardně prováděném cytologickém vyšetření likvoru označujeme typově variabilní skupinu buněk jednotně jako lymfocytární elementy. Pod tento termín vesměs zahrnujeme buňky specifické imunity plnicí řadu regulačních i efektorových funkcí (B buňky a T lymfocyty). Patří sem ale též NK („natural killer“) buňky, které jsou součástí nespecifické imunity. Při standardním cytologickém vyšetření likvoru jsme schopni v rámci této skupiny buněk dále specifikovat aktivované a neaktivované formy a především vyšší aktivační stadium B buněk, kterým jsou producenti imunoglobulinů plasmatické buňky (11, 12, 33-36).

Za normálního stavu lymfocytární elementy cytologické skladbě likvoru dominují (obr. 1) (25-27).

Lymfocytární elementy též zpravidla významně převažují při zánětech v oblastech souvisejících s likvorovým kompartmentem, příp. přímo v CNS, se zásadním zapojením složek specifické imunity, ať už ve smyslu protilátkové odpovědi nebo cytotoxicity. Tyto záněty označujeme jako serosní a jejich příčina může být infekční i neinfekční. V praxi nejčastěji detekujeme serosní záněty s účastí virů, *Borrelia sp.* či *Treponema pallidum* v patogenezi, dále pak záněty autoimunitního charakteru, včetně paraneoplastických zánětlivých postižení nervového systému u onkologických pacientů, sekundárně indukované zánětlivé neuropatie a také záněty žádoucí ve smyslu úklidových reakcí a reparačních a regeneračních procesů (14, 15, 26, 37-39).

Významné zastoupení lymfocytárních elementů v likvoru je též charakteristické pro časná stadium razantního zánětu v CNS s aktivací makrofágů. Podstatou tohoto zánětu je zvýšená makrofágová produkce prozánětlivých cytokinů interleukinu 1 (IL-1) a tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF- α), produkce oxidu dusnatého (NO) a oxidační vzplanutí stimulovaných interferonem γ (IFN- γ) z Th1 a Tc1 lymfocytů. Příčina tohoto zánětlivého procesu může být infekční v podobě intracelulárních bakterií, kvasinek či plísní nebo neinfekční, indukovaná nádorovým procesem (10-12, 14, 15, 31, 33, 40-44).

1.2.1.1.2.2 Monocytárně-makrofagické elementy v likvoru

Monocytárně-makrofagické elementy představují rozhraní mezi nespecifickou a specifickou imunitou a udržují imunitní systém v neustálé pohotovosti. Jejich zvýšená

přítomnost v likvoru bývá detekována v souvislosti s rozmanitými procesy odehrávajícími se v CNS i periferně a obvykle jí komentujeme jako projev sekundárně indukované reakce v likvorovém kompartmentu. Ta může probíhat v rozsahu od nevýznamných reaktivních změn až po závažné a život ohrožující zánětlivé polyneuropatie (např. syndrom Guillain-Barré).

Dominující zastoupení monocytárně-makrofagických elementů v likvoru lze dále registrovat v souvislosti s již zmíněným razantním zánětem s makrofágovou produkcí prozánětlivých cytokinů, NO a jejich oxidačním vzplanutím. Jejich přítomnost v likvoru se obvykle zvyšuje s dobou probíhající zánětlivé odpovědi v CNS, zřejmě v důsledku jejich postupného vyplavování z postižené tkáně do likvorového kompartmentu. Proto jsou spíše typické pro zánětlivou odpověď na dlouhodoběji se vyvíjející nádorový proces nežli pro akutně probíhající zánět infekční příčiny.

O charakteru a dynamice změn v CNS může mnohé prozradit substrát fagocytovaný monocytárně-makrofagickými elementy. Nález lipofágů s fagocytovanými lipoproteinovými částicemi obvykle koreluje se strukturálním poškozením tkáně. Na základě pozorování různých stadií metabolické přeměny hemoglobinu v erytrofázích lze také určit stáří a průběh krvácení v CNS. Za zásadní lze též považovat nález makrofágové fagocytosy infekčních agens atd. (10, 11,12, 14, 15, 25-27, 31, 40-45).

1.2.1.1.2.3 Neutrofilní granulocyty v likvoru

Neutrofilní granulocyty tvoří hlavní buněčnou součást nespecifické imunity a v případě potřeby jsou organismu téměř okamžitě k dispozici. Svoji zásadní roli plní především v časných stadiích postižení před plnohodnotným zapojením složek specifické imunity do obranných reakcí. V extravaskulárním prostoru, včetně likvorového kompartmentu, lze zvýšenou přítomnost neutrofilních granulocytů pozorovat ještě před iniciací samotného zánětlivého procesu. Tento stav obvykle označujeme jako „preventivní protekci“, resp. „preventivní neuroprotekcí“ v případě procesů odehrávajících se v CNS (14, 18).

Významnou přítomnost neutrofilních granulocytů v likvoru lze tedy zaznamenat při systémové zánětlivé odpovědi neurotrofní podstaty, při změnách v CNS vedoucích k bezprostřední lokální mobilizaci imunitního systému, v časných stadiích zánětlivých postižení CNS, v případě potřeby razantní zánětlivé odpovědi v CNS a také v souvislosti s arteficiální příměsí krve v likvoru.

Z hlediska hodnocení charakteru zánětlivých změn v CNS je důležitý potenciál neutrofilních fagocytů oxidačně vzplanout. Podstatou tohoto procesu je aktivace nikotinamidadenindinukleotidfosfát oxidasy (NADPH-oxidasy) vedoucí k produkci vysoce reaktivních sloučenin, které neutrofilní granulocyty zpravidla využívají k likvidaci patogenních agens. Působení těchto látek je ale nespecifické a představuje značné riziko poškození samotné tkáně CNS. Proces, při kterém dochází k oxidačnímu vzplanutí neutrofilních granulocytů, označujeme jako zánět purulentního charakteru (10-15, 18, 25-27, 31, 34).

1.2.1.1.2.4 Eosinofilní granulocyty v likvoru

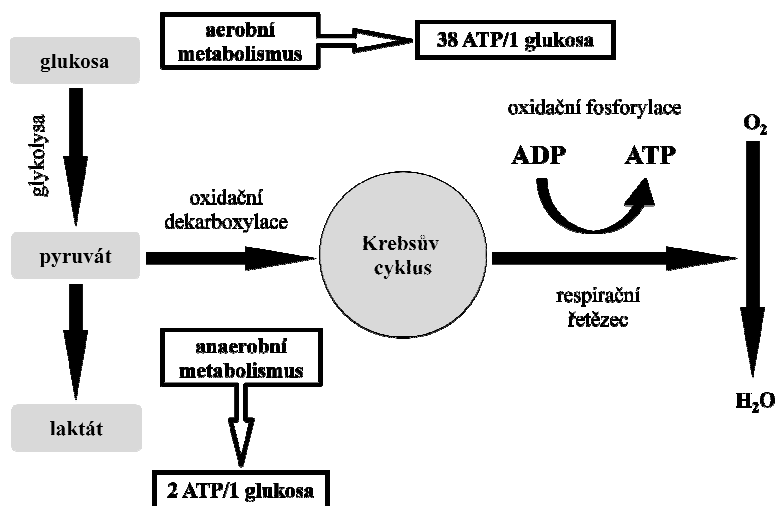
Eosinofilní granulocyty se v porovnání s výše uvedenými typy imunokompetentních buněk vyskytují v likvoru podstatně méně často. Jejich zvýšenou přítomnost zpravidla registrujeme až s jistým odstupem od začátku postižení CNS a především s ohledem na produkci transformujícího růstového faktoru β (TGF- β) bývají známkou probíhající reparační a regenerace poškozené tkáně (11-14, 25, 27).

1.2.1.2 Energetické poměry v likvorovém kompartmentu

Samotné morfologické parametry zpravidla neposkytují plnohodnotnou informaci pro detekci a správné určení charakteru zánětlivého procesu v extravaskulárním prostoru, v našem případě v likvorovém kompartmentu. Důležitá je také znalost úrovně aktivace imunitního systému v oblasti související s likvorovým kompartmentem, resp. v CNS. Pro její specifikaci je třeba použít vhodný funkční parametr. Tím je na úrovni základního vyšetření likvoru koeficient energetické bilance (KEB) vypočtený z látkových koncentrací glukosy a laktátu v likvoru a vyjadřující průměrný počet molekul adenosin trifosfátu (ATP) vyprodukovaných za aktuálních energetických poměrů v likvorovém kompartmentu z 1 molekuly glukosy (9, 10, 13-15, 18, 24, 29-31, 46, 47).

1.2.1.2.1 Odvození KEB

Model pro odvození KEB uvažuje s množstvím laktátu vyprodukovaného v likvorovém kompartmentu. Jeho příspěvek z mozkového parenchymu a z krve tvoří přirozené pozadí, které je zahrnuto do celkové koncentrace laktátu v likvoru (2, 5, 7, 29, 31, 48). Pro potřeby základního vyšetření likvoru přijatelné zjednodušení spočívá v představě dynamické rovnováhy mezi přísunem glukosy a průběžnou produkcí laktátu v likvorovém kompartmentu.



Obr. 2: Zjednodušené schéma metabolické přeměny glukosy

Výpočet KEB vychází z 3 axiomů vyplývajících ze schématu metabolické přeměny glukosy (obr. 2) (49-51):

1. Aerobní produkce 38 molekul ATP u 1 molekuly glukosy.
2. Anaerobní produkce 2 molekul ATP z 1 molekuly glukosy.
3. Anaerobní produkce 2 molekul laktátu z 1 molekuly glukosy.

$$x = [\text{glukosa}] [\text{mmol.l}^{-1}]; y = [\text{laktát}] [\text{mmol.l}^{-1}]$$

Co do počtu molekul odpovídá množství anaerobně přeměněné glukosy (s 6 atomy uhlíku) polovičnímu množství vyprodukovaného laktátu (se 3 atomy uhlíku):

$$x_{\text{anaerobní}} = \frac{y}{2}$$

Z uvedeného modelu vyplývá, že z konkrétního podílu z celkového látkového množství glukosy v likvorovém kompartmentu se anaerobně vyprodukuje dvojnásobné látkové množství laktátu, které je identické s vyprodukovaným ATP:

$$[\text{ATP}_{\text{anaerobní}}] = y$$

Zbývající množství glukosy v likvorovém kompartmentu je přeměněno aerobně, tedy s produkcí 38 ATP na každou její molekulu:

$$x_{\text{aerobní}} = x - x_{\text{anaerobní}} = x - \frac{y}{2}$$

$$[\text{ATP}_{\text{aerobní}}] = 38(x - \frac{y}{2})$$

Celková produkce ATP odpovídá součtu produkce anaerobní a aerobní:

$$[\text{ATP}] = [\text{ATP}_{\text{anaerobní}}] + [\text{ATP}_{\text{aerobní}}]$$

$$[\text{ATP}] = y + 38\left(x - \frac{y}{2}\right)$$

Průměrná produkce ATP z 1 molekuly glukosy pak představuje výslednou hodnotu KEB (10, 29, 33):

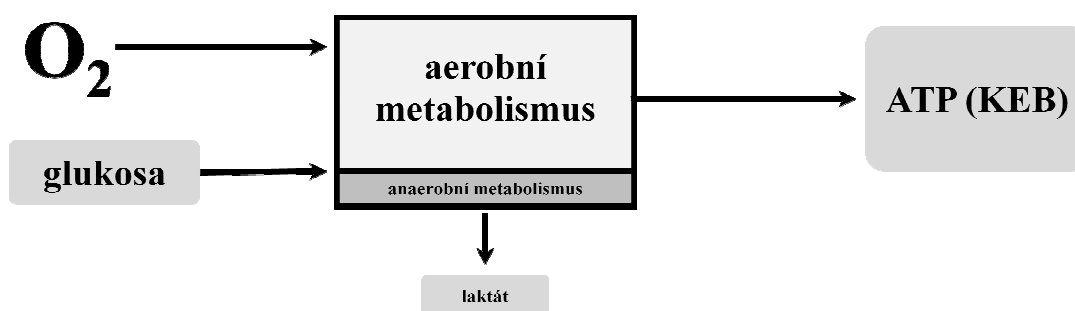
$$\text{KEB} = \frac{[\text{ATP}]}{x}$$

$$\text{KEB} = \frac{y + 38\left(x - \frac{y}{2}\right)}{x} = 38 - 18\frac{y}{x}$$

$$\text{KEB} = 38 - 18\frac{[\text{laktát}]}{[\text{glukosa}]}$$

1.2.1.2.2 Tři energetické úrovně likvorového kompartmentu

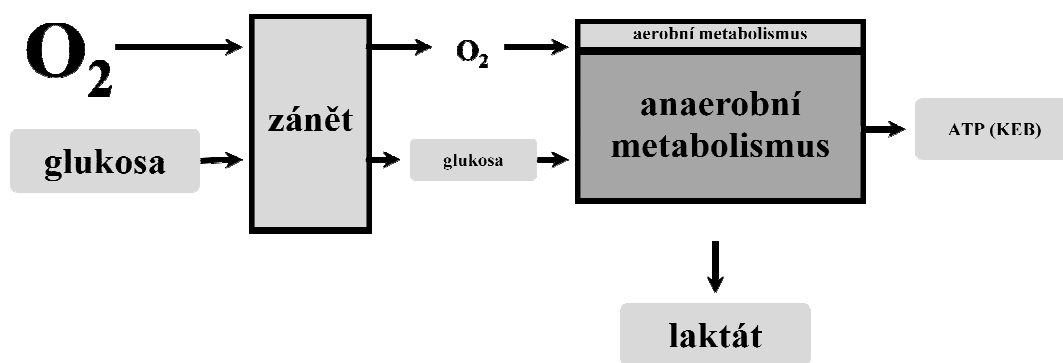
Za normálního stavu je v likvorovém kompartmentu rozpuštěno dostatečné množství kyslíku, a tudíž metabolické procesy zde mohou probíhat převážně aerobním způsobem s hojnou produkcí ATP vyjádřenou vysokou hodnotou KEB (obr. 3a).



Obr. 3a: Schéma energetických poměrů v likvorovém kompartmentu za normálního stavu

Naproti tomu zánětlivý proces v CNS představuje lokální zmnožení a zvýšenou aktivaci imunokompetentních buněk. Se zvyšující se aktivací imunokompetentních buněk se zvyšuje jejich energetická náročnost projevující se zvýšenou spotřebou energetického substrátu, čili glukosy, která je doprovázena zvýšenou spotřebou kyslíku. Za této situace množství kyslíku v likvorovém kompartmentu ubývá a dochází ke zvýšení rozsahu anaerobního metabolismu. Anaerobní metabolismus je značně neefektivní, tzn., že produkce energie v podobě ATP klesá, což se projevuje současným poklesem hodnoty KEB (obr. 3b).

Hodnoty $\text{KEB} > 28,0$ představují normální energetické poměry v likvorovém kompartmentu a zpravidla je registrujeme při absenci postižení CNS nebo v souvislosti s mírnými serosními zánětlivými změnami v CNS.



Obr. 3b: Schéma energetických poměrů v likvorovém kompartmentu při zánětlivém postižení CNS

Hodnoty KEB v rozmezí od 10,0, příp. 15,0, do 28,0 představují zvýšený rozsah anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu na úrovni odpovídající zvýšeným energetickým nárokům aktivovaného imunitního systému při serosním zánětlivém postižení CNS.

Hodnoty KEB nižší než 10,0, příp. 15,0, představují vysoký rozsah anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu a obvykle bývají známkou přítomnosti razantního zánětlivého procesu s oxidačním vzplanutím profesionálních fagocytů v CNS, které je velmi náročné na spotřebu kyslíku (obr. 1) (10, 15, 31, 49, 52).

1.2.1.3 Permeabilita hematolikvorové bariery

Hematolikvorovou bariéru nelze chápat jako mechanický předěl mezi krevním oběhem a likvorovým kompartmentem, ale jako transportní systém (53-58).

1.2.1.3.1 Dvě cesty vzniku likvoru

Jak již bylo uvedeno (kap. 1), za normálních poměrů vzniká cca 60 až 75% likvoru ultrafiltrací krevní plasmy v choroidálních plexech komorového systému mozku. Podstatou produkce zbývajících objemu likvoru je látková výměna mezi krví a tkání CNS, jejíž klíčovou roli hraje endotel mozkových kapilár. Tímto způsobem dochází ke vzniku extracelulární tekutiny mozku, která po přestupu přes stěny komorového systému doplňuje zbývajících cca 25 až 40% likvoru (1, 4, 6). Lze předpokládat, že část likvoru produkovaná v choroidálních plexech obsahuje především energetický substrát a také humorální a buněčné složky imunitního systému. Extracelulární tekutina pak spíše doplňuje likvor produkty metabolismu mozku.

1.2.1.3.2 Způsob a význam vyšetření permeability hematolikvorové bariery

Humorální složky imunitního systému jsou vesměs proteinového charakteru a v extravaskulárním prostoru, včetně likvorového kompartmentu, jsou distribuovány dle aktuální potřeby. Tzn., že pro průběh plnohodnotného zánětu v CNS je nezbytné tyto látky do likvorového kompartmentu dodat, a to zpravidla ještě v době před jeho iniciací. Tato tendence vede ke zvýšené přítomnosti proteinů v likvoru a je označovaná jako zvýšená permeabilita hematolikvorové bariery. Podstatou její laboratorní detekce je vyšetření koncentrace „celkové bílkoviny“ v likvoru, příp. paralelní vyšetření koncentrací albuminu v likvoru a v krvi a výpočet albuminového kvocientu (Q_{alb}) (obr. 1) (18, 20, 21, 26, 59):

$$Q_{alb} = \frac{[\text{albumin}]_{\text{likvor}}}{[\text{albumin}]_{\text{krv}}} * 1000$$

Jenomže výsledná koncentrace proteinů v likvoru též bývá ovlivňována jeho cirkulací. Při poruše cirkulace likvoru tak dochází k hyperproteinorachii i bez přítomnosti zánětlivého postižení CNS (46, 60, 61).

1.2.1.4 Likvorová detekce strukturálního poškození tkáně CNS

Úroveň trvalého neurologického deficitu se zpravidla odvíjí od lokalizace a rozsahu ireverzibilního poškození tkáně nervového systému. Zcela nezastupitelnou úlohu v jejich identifikaci hrají zobrazovací techniky. Pro detekci proběhlého či probíhajícího tkáňového rozpadu v CNS ale existuje též řada více či méně spolehlivých likvorových parametrů. Historicky se jednalo o enzymy kreatinfosfokinasy (CK), zejména její mozkový isoenzym (CK-BB), o laktátdehydrogenasu (LD) a o aspartátaminotransferasu (AST). Jistý význam se v tomto ohledu přisuzoval též apolipoproteinům AI, AII a B (19, 59, 62-65).

V současnosti je pozornost věnována rozmanitým funkčním či strukturním složkám buněk CNS, které se při mechanickém porušení tkáně uvolňují do extracelulárního prostředí a následně je lze ve zvýšené míře nalézt v příslušných tělních tekutinách, zejména v likvoru. Obecnému zájmu se těší především stanovení likvorových koncentrací neuron-specifické enolasy (NSE) a proteinu S100. Obě tyto látky jsou ale též využívány jako ukazatele nádorového procesu. Systémově zvýšené hladiny proteinu S100 jsou obvykle asociovány s maligním melanomem a zvýšená úroveň NSE doprovází malobuněčný karcinom plic. Přesto v případě proteinu S100 existují studie podporující jeho význam nejen coby likvorového, ale též krevního ukazatele strukturálního poškození tkáně CNS. Zároveň je zřejmé, že spolehlivost úrovně proteinu S100 v likvoru coby výhradního markeru destrukce tkáně nervového systému je limitována. Příčinou je zřejmě jeho protektivní funkce v buňkách

nervového systému i v buňkách nádorových. Zvýšené koncentrace proteinu S100 v likvoru tak zřejmě nelze přisuzovat výhradně jeho uvolnění z rozpadlých buněk, ale také jeho zvýšené produkci při ohrožení tkáně nervového systému či rostoucího nádoru (66-79).

Mezi ukazatele strukturálního poškození tkáně CNS dále náleží τ -protein coby součást cytoskeletu neuronů a jeho více či méně fosforylační degenerované formy, které jsou součástí tzv. likvorového tripletu využívaného pro detekci neurodegenerativních změn při diagnostice Alzheimerovy demence *intra vitam*. Pro podporu diagnostiky prionových postižení nervového systému je pak rutinně využíván především protein 14-3-3, který je rovněž součástí cytoskeletu neuronů. Se zvyšující se citlivostí laboratorních metod se do oblasti zájmu dostávají neurofilamenta jako další součást cytoskeletu neuronů, jejichž význam tkví zejména v příslibu specifitějšího hodnocení rozsahu nevratného poškození CNS při autoimunitních zánětech (80-92).

Na úrovni cytologického vyšetření likvoru považujeme za ukazatele tkáňové destrukce makrofagické elementy s fagocytovanými lipidy uvolněnými při strukturálním poškození tkáně CNS. Při použití specifického cytologického barvení na lipidy, tzn. Sudanové černě nebo olejové červeně, tyto elementy označujeme jako lipofágy, v základním barvení dle Maye-Grünwalda se jeví jako pěníte buňky (25, 27).

V rámci multimodální monitorace mozku u pacientů s kraniotraumaty a po subarachnoidálním krvácení využíváme jako poměrně spolehlivý ukazatel strukturálního poškození tkáně CNS koncentrace glycerolu v extracelulární tekutině mozku coby produkt metabolické degradace lipidů uvolňovaných z rozpadajících se buněk (7, 8, 93, 94).

1.2.1.4.1 Katalytická aktivita aspartátaminotransferasy v likvoru jako vhodný ukazatel strukturálního poškození tkáně CNS

Původní zmínky o měření katalytických aktivit aspartátaminotransferasy (AST) v likvoru za účelem detekce strukturálního poškození tkáně CNS jsou již poměrně letité (19, 65). Význam tohoto parametru byl převážen hledáním ukazatelů specifitějších pro tkáň CNS. Širší praktické využití těchto parametrů je ale zejména pro potřeby urgentního vyšetřování likvoru limitované horší obecnou dostupností a poměrně vysokou ekonomickou náročností. Pokusem o renesanci AST v likvoru coby ukazatele strukturálního poškození tkáně CNS je zmínka v několika recentních publikacích a především pak ucelená studie I. Matuchové (28). Autorka vyvrátila pomocí cílených experimentů obavy z výraznějšího vlivu v praxi běžně dosahované hemolýzy na falešné zvyšování úrovně katalytické aktivity AST v likvoru,

vyloučila vliv AST z krve na jeho přítomnost v likvoru a provedla porovnání úrovně katalytických aktivit AST v likvoru s likvorovými koncentracemi některých v praxi používaných ukazatelů destrukce tkáně CNS. Nejlepší shody dosáhla při porovnání likvorových hodnot AST a NSE. Porovnáním katalytických aktivit AST v likvoru a likvorových koncentrací proteinu S100 ale dospěla k podstatně horším výsledkům. Hodnocením koncentrací apolipoproteinů AI a B v likvoru pak potvrdila skepsi vůči dalšímu používání těchto parametrů pro hodnocení destrukce tkáně CNS (13, 14, 18, 28).

1.2.2 Rozšířené základní vyšetření likvoru

Pokud základní vyšetření likvoru neposkytne dostatečné informace o stavu CNS, lze pro jejich doplnění využít ukazatelů „rozšířeného základního vyšetření likvoru“. Na této úrovni je k dispozici řada nespecifických zánětlivých parametrů proteinového charakteru a vyjma AST také výše zmiňované ukazatele strukturálního poškození tkáně CNS. Některé parametry s prohlubujícím se poznáním procesů v likvorovém kompartmentu ve vztahu k CNS pozbývají svůj původně předpokládaný význam. Zmíněny již byly apolipoproteiny AI a B. Za přežití lze ale též považovat vyšetřování koncentrací dalších plasmatických proteinů v likvoru, včetně proteinů akutní fáze, složek komplementu a inhibitorů proteináz, které nelze hodnotit jinak nežli jako projev systémové zánětlivé odpovědi a tudíž pro detekci lokální zánětlivé odpovědi v CNS postrádají smysl. Naproti tomu se v likvorové praxi stále více uplatňují parametry související s lokálními procesy v likvorovém kompartmentu, resp. v CNS. Těmi jsou některé cytokiny a také β_2 -mikroglobulin vyskytující se jako součást MHC gpI (major histocompatibility komplex, glykoproteiny I. třídy) na všech jaderných buňkách a představující ukazatel buněčné proliferace, nikoliv však výhradně ve smyslu nádorové proliferace, ale též zvýšené proliferační aktivity imunokompetentních buněk (11, 12, 23, 59, 95, 96).

1.2.3 Speciální vyšetření likvoru

Mezi metody speciální likvorologie zahrnujeme detekci intrathekální syntézy imunoglobulinů isoelektrickou fokusací likvoru a krve, vyšetření specifických protilátek proti vybraným infekčním agens v likvoru a v krvi, přímý průkaz genomu vybraných infekčních agens v likvoru polymerázovou řetězovou reakcí (PCR), vyšetření likvorového tripletu, tzn. koncentrací β -amyloidu, τ -proteinu a fosforylovaného τ -proteinu v likvoru pacientů s podezřením na Alzheimerovu demenci, detekci leukemické infiltrace mening průtokovou cytometrií likvoru, detekci vybraných neuronálních autoprotilátek v krvi u pacientů s podezřením na paraneoplastické zánětlivé postižení nervového systému, vyšetření

specifických protilátek proti gangliosidům v krvi u pacientů s podezřením na zánětlivé neuropatie, ale také vyšetření úniku likvoru atd. (20, 21, 23, 26, 37-39, 95, 97-108). Z hlediska frekvence požadavků na provedení, analytické náročnosti i klinických interpretací je žádoucí, aby speciální vyšetření likvoru náležela výhradně do repertoáru specializovaných pracovišť (24).

1.3 Neurochirurgičtí pacienti a pacienti v neurointenzivní péči

Pacienti s postižením centrálního či periferního nervového systému, jehož efektivní léčbu neumožňuje konzervativní přístup, jsou zpravidla indikováni k neurochirurgické intervenci. V závažnějších případech ohrožení základních životních funkcí následuje jejich observace a doléčení na jednotce intenzivní péče.

1.4 Krvácení v CNS

Cílem studie je zhodnotit význam vyšetřování likvoru u neurochirurgických pacientů a u pacientů v neurointenzivní péči. Primárně však nejde o diagnostiku samotného postižení, ale o sledování vývoje likvorového kompartmentu a CNS v čase po atace choroby spolu s hodnocením faktorů, které tento vývoj mohou ovlivnit. Pro naplnění záměru byl jako optimální zvolen soubor pacientů s krvácením v CNS. Důvodem této volby bylo především jednoznačné určení přítomnosti krvácení v CNS a čas jeho vzniku, od kterého bylo možné datovat sled následných událostí v likvorovém kompartmentu.

Krvácení v CNS lze rozdělit na krvácení do subarachnoidálního prostoru (SAH – z angl. subarachnoid hemorrhage) a do mozkové tkáně (ICH – z angl. intracranial hemorrhage). Z cca 80% je příčinou SAH prasknutí aneurysmatu a z cca 5% arteriovenózní malformace (AVM). V cca 15% případů zůstává příčina neobjasněna. Obvyklou příčinou ICH bývá neléčená hypertenze (109).

Medicínský význam krvácení v CNS umocňuje jeho velký význam společenský. Např. incidence SAH z ruptury aneurysmatu je v České republice 6 až 8 případů na 100 000 obyvatel za rok, z nichž cca 20% umírá ještě před převozem do nemocnice. SAH se vyskytuje prakticky ve všech věkových skupinách, s maximem od 40. do 60. roku života, tzn. především u pacientů v produktivním věku. Krvácení z AVM se nejčastěji projevuje u pacientů mezi 15. a 20. rokem života a jeho mortalita je cca 10%, u 30 až 50% pacientů přetrvává neurologický ložiskový deficit. Incidence ICH je v České republice 12 až 15 případů na 100 000 obyvatel za rok. Signifikantně vzrůstá po 55. roku života a zdvojnásobuje se s každou dekádou věku (109).

Klinický obraz pacientů s krvácením v CNS závisí na rozsahu krvácení a jeho lokalizaci. Typicky se jedná o doposud nepoznanou náhlou prudkou intenzivní bolest hlavy, světlolachost, nauzeu, zvracení, meningeální příznaky a různý stupeň poruchy vědomí. Klinický stav se klasifikuje podle Hunta a Hesse (obr. 4). Prognóza stavu koreluje s touto klasifikací. Pacienti klasifikovaní stupněm 4 a 5 mají pouze mizivou šanci na přežití (109, 110).

Huntova a Hessova klasifikace	charakteristika
0	neprasklé aneurysma
1	malá bolest hlavy, lehká opozice šíje
2	těžká bolest hlavy a opozice šíje, paréza hlavových nervů
3	lehký ložiskový deficit, útlum nebo zmatenost
4	bezvědomí s těžkým ložiskovým deficitem nebo decerebrací
5	areflektorické bezvědomí

Obr. 4: Huntova a Hessova klasifikace

1.4.1 Diagnostika krvácení v CNS

Naprosto zásadní význam v diagnostice krvácení v CNS představují zobrazovací metody. Na prvním místě při podezření na SAH stojí vyšetření CNS počítačovou tomografií (CT – z angl. computed tomography). Zlatým standardem pro průkaz aneurysmat je mozková panangiografie (DSA – digitální substrakční angiografie) s intraarteriální aplikací kontrastní látky. Tato metoda je nahrazována CT angiografií (CTA – z angl. computed tomography angiography) s intravenózní aplikací kontrastní látky. Rychlý rozvoj zaznamenává neinvazivní MR angiografie (MRA – magnetická rezonance, angiografie) bez aplikace kontrastní látky.

Diagnostika AVM spočívá v zobrazení patologického konvolutu mozkových cév MRA nebo DSA. Detekce samotného krvácení se provádí CT.

První volbou pro diagnostiku ICH je CT. Magnetická rezonance mozku (MRI – z angl. magnetic resonance imaging) je užitečná v pozdějších stádiích postižení k diagnostice a zpřesnění lokalizace prokázaných cévních malformací. Při podezření na aneurysma či AVM se provádí vyšetření cév DSA, MRA a CTA. Přítomnost kavernózního angiomu lze odhalit MRI (109).

1.4.2 Laboratorní detekce krvácení v CNS

Laboratorní detekce krvácení v CNS se provádí spektrofotometrickým a cytologickým vyšetřením likvoru.

Podstatou průkazu čerstvého krvácení v CNS bývá odhalení přítomnosti oxyhemoglobinu ve spektrofotometrickém obraze likvoru s majoritním absorpčním maximem na 415 nm a dvěma minoritními maximy na 540 a 580 nm a nálezem erytrofágů s čerstvě fagocytovanými erytrocyty v cytologickém obraze likvoru.

Pro krvácení v CNS staršího data bývá charakteristickým nález metabolických produktů hemoglobinu ve spektrofotometrickém i cytologickém obraze likvoru. Přítomnost bilirubinu v likvoru odhaluje přítomnost širšího absorpčního maxima v oblasti kolem 455 nm. V cytologickém obraze likvoru lze registrovat přítomnost erytrofágů s různě dekolorovanými fagocytovanými erytrocyty, makrofágů s obsahem hemosiderinu, tzv. siderofágů a krystalů bilirubinu, tzv. hematoidinu.

Spektrofotometrický obraz likvoru má ale jistá omezení, která nutí k jeho obezřetné interpretaci. Zejména při výraznější arteficiální příměsi krve se oxyhemoglobin uvolňuje do extracelulárního prostředí likvoru z rozpadajících se erytrocytů, což vede ke zvýšení jeho absorbance na 415 nm, aniž by ke krvácení v CNS skutečně došlo. Obraz staršího krvácení v CNS se zvýšenou absorbancí likvoru na 455 nm pak může imitovat hyperbilirubinemie se zvýšeným průnikem bilirubinu přes hematolikvorovou bariéru nebo výraznější hyperproteinurie, ať už následkem zvýšené permeability hematolikvorové bariéry či poruchy cirkulace likvoru (18, 24, 25, 27, 110-112).

1.4.3 Terapie krvácení v CNS

Při SAH existují v zásadě 3 základní strategie terapeutické intervence (109):

1. Vyřazení aneurysmatu z krevního oběhu zaklípováním jeho krčku titanovou svorkou. Jedná se o chirurgické řešení s vyšší zátěží pacienta. Z dlouhodobého hlediska je ale spolehlivé s velmi nízkým rizikem rebleedingu (113).
2. Vyřazení aneurysmatu z krevního oběhu endovaskulárně jeho vyplněním platinovou spirálkou, tzv. koiling. Jedná se o elegantní řešení bez chirurgické intervence. Nevýhodou tohoto způsobu řešení je nestabilita uzávěru po více letech a vyšší riziko rebleedingu (113).
3. Zavedení zevní likvorové drenáže při zvýšení nitrolebního tlaku následkem hyporesorpčního hydrocefalu po SAH.

Vyřazení AVM z krevního oběhu se provádí následujícími způsoby (109):

1. V případě menších a povrchově lokalizovaných malformací chirurgickou resekcí.
2. Ozářením gama nožem v případě průměru AVM do 2,5 a 3,0 cm.
3. Endovaskulární embolizací nidu AVM.

V případě ICH se způsob chirurgického řešení odvíjí od jejího charakteru (114):

1. Typické krvácení hypertoniků do bazálních ganglií a thalamu. Chirurgická léčba je neefektivní u velkých tříštivých krvácení s provalením do komorového systému. Lze jí aplikovat pouze u ohraničených krvácení při zachování vědomí pacienta.
2. Atypické krvácení hypertoniků do bílé hmoty mozkových laloků s propagací směrem k mozkové kůře. Nedochází k primárnímu poškození bazálních ganglií a chirurgická intervence má tudíž příznivější efekt.
3. Mozečkové krvácení způsobuje zvýšený sekundární tlak na mozkový kmen a žádá si urgentní chirurgické řešení.
4. Pontinní krvácení s primárním poškozením mozkového kmene bez možnosti efektivního chirurgického řešení.

1.4.4 Vasospasmy po atace krvácení v CNS

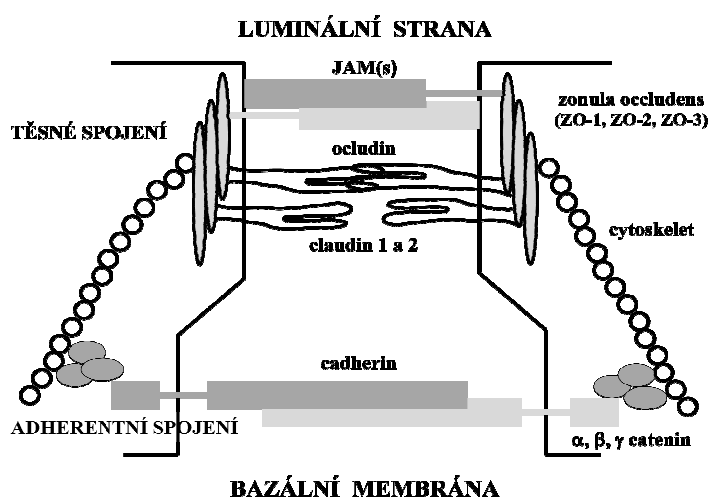
V cca 20% případů dochází zpravidla od 3. až 10. dne po atace krvácení v CNS k vasospasmům. Jedná se o obrannou reakci organismu sledující omezení průtoku krve oblastí s porušenou integritou cévního řečiště. Za příčinu vasospasmů jsou považovány katecholaminy, oxyhemoglobin, jeho degradační produkty a metabolity kyseliny arachidonové. Omezení průtoku krve s sebou nese též nežádoucí zhoršení výživy a snížení okysličení příslušné oblasti, což může vést k ischemizaci až nekrotizaci tkáně a k ireverzibilnímu poškození CNS.

Po obnovení průtoku krve zpravidla dochází v postižené oblasti k iniciaci zánětlivého procesu ve smyslu úklidové reakce a reparace a regenerace tkáně. Ten ale může přerůst až v razantní zánětlivou odpověď purulentního charakteru s dalším devastujícím účinkem na tkáň CNS. Možnou příčinou přemrštěné zánětlivé odpovědi může být přítomnost C5a složky komplementu a prozánětlivých cytokinů, včetně interleukinu 8 (IL-8), v postižené lokalitě s chemotaktickým působením na neutrofilní granulocyty a s možností aktivovat NADPH-oxidasu a tím pádem iniciovat jejich oxidační vzplanutí (115-119).

Detekce vasospasmů je založena na zrychleném průtoku krve v příslušné lokalitě a provádí se transkraniální dopplerovskou sonografií (TCD – z angl. transcranial dopplerometry) velkých mozkových arterií (109, 112).

1.4.5 Hematoencefalická bariéra v posttraumatické a posthemoragické reakci CNS

O významu hematoencefalické bariéry (BBB – z angl. blood-brain barrier) v patogenezi posthemoragických změn v CNS nelze pochybovat. BBB je tvořena endotelovými buňkami mozkových kapilár, pericyty, astroglie a bazální membránou zúčastněných buněčných komponent. Samotný endotel mozkových kapilár představují endotelové buňky a mezibuněčné prostory (obr. 5).



Obr. 5: Schéma hematoencefalické bariéry

Mezibuněčné prostory jsou vyplněny adhezivními výběžky transmembránových proteinů, které tvoří část adherentní a část těsných spojů. Adherentní části jsou představovány extracelulárními výběžky proteinu cadherinu, zakotveného intracelulárně a prostřednictvím intracelulárních proteinových struktur α , β a γ -cateninů komunikujícího s cytoskeletem endotelií. Samotné těsné spoje jsou tvořeny smyčkami transmembránových proteinů JAM(s) (z angl. junction adhesion molecules), occludinu a claudinu. Ty zajišťují spojení endotelových buněk, zvyšují rezistenci BBB vůči difúzi rozpustných látek, přispívají ke kontrole její permeability a tím se významně podílejí na zajišťování homeostázy CNS. Tyto proteiny intracelulárně interagují s proteinovými strukturami zonula occludens 1, 2 a 3 a jejich prostřednictvím s cytoskeletem endotelií. Popsaná konstrukce zajišťuje integritu BBB a zároveň umožňuje extracelulárním faktorům ovlivňovat uspořádání cytoskeletu endotelií a tím také úroveň permeability BBB. Těmito faktory jsou např. interleukin 1 (IL-1), interferon γ (IFN- γ), tumor nekrotizující faktor α (TNF- α), transformující růstový faktor β (TGF- β –

z angl. transforming growth factor), protilátky proti JAM(s), matrixové metaloproteinasy, bakteriální proteinasy a dále pak hypoxie, kyslíkové radikály, lipopolysacharidy, trombin, histamin, bradykinin, leukotrien₄, vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFA – z angl. vascular endothelial growth factor), aktivační faktor trombocytů a prostaglandiny (12, 57, 58, 120-123).

Buňky mozkového parenchymu jsou před vlivem periferních faktorů chráněny selektivitou BBB. Mechanické poškození cévní stěny při krvácení v CNS ale vede ke zvýšení permeability BBB a k neselektivnímu přísunu některých faktorů z krve, např. protrombinu, fibrinogenu a albuminu. Porušení integrity stěny mozkových cév má za následek rychlou aktivaci koagulační kaskády. Ta je spuštěna rozštěpením neaktivního protrombinu z krve faktorem X na aktivní trombin. Působení trombinu je ale komplexní. Váže se na proteasou aktivované receptory (PARs – z angl. protease-activated receptors) exprimované na povrchu buněk CNS, iniciuje apoptosu astrocytů a neuronů a zároveň stimuluje proliferaci astrocytů. Má významný vliv na funkce mikroglíí. Zvyšuje jejich proliferační aktivitu, stimuluje syntézu prozánětlivých cytokinů TNF- α , interleukinu 6 (IL-6), interleukinu 12 (IL-12) a neutrofilních chemoatraktantů CXCL1. Také zvyšuje oxidační stres zvýšením exprese indukibilní NO synthasy (iNOS) a tím pádem produkci NO. Trombin též indukuje kontrakci mozkového endotelu a má vliv na zvýšení permeability endoteliální bariery (58).

Fibrinogen významně ovlivňuje uspořádání cytoskeletu mikroglíí a zvyšuje jejich buněčnou a fagocytární aktivitu. Váže se na receptor CD11b/CD18 neutrofilních granulocytů a monocytů, čímž podporuje iniciaci posttraumatické zánětlivé reakce a stimuluje makrofágovou produkci chemokinů CXC a CC regulující migraci imunokompetentních buněk (58).

Albumin je iniciátorem posttraumatické zánětlivé odpovědi, stimuluje proliferaci mikroglíí, aktivuje mitogeny aktivované protein kinasy (MAPKs – z angl. mitogen-activated protein kinases) mikroglíí a astrocytů, což vede ke zvýšení produkce interleukinu 1 β (IL-1 β), zvyšuje produkci TNF- α , podílí se na regulaci řady genů asociovaných se zánětlivou odpovědí, indukuje expresi iNOS mikroglíí a také produkci reaktivních kyslíkových radikálů (ROS – z angl. reactive oxygen species) (58).

Po traumatickém poškození mozku existuje bifázické zvýšení permeability BBB pro albumin a další vysokomolekulární látky, a to po 4 až 6 hodinách a následně po 2 až 3 dnech. První zvýšení souvisí s přísunem neutrofilních granulocytů, význam druhého je nejasný (58).

Možná se při něm uplatňují antioxidační vlastnosti albuminu při protekci mozkového parenchymu vystavenému oxidačnímu stresu (124, 125).

Krátce po kraniotraumatu začnou buňky mozkového parenchymu produkovat prozánětlivé cytokiny, zejména TNF- α a IL-1 β , následuje syntéza chemokinů a exprese adhezivních molekul na povrchu cerebrovaskulárního endotelu, což má za následek přísun leukocytů z krve do mozku. K invazi neutrofilních granulocytů dochází řádově během hodin, monocytárně-makrofagické elementy infiltrují postiženou tkáň až během několika dní. Neutrofilní granulocyty jsou pro neurony vysoce toxické, neboť je stresují hypoxií a deprivací glukosy. Produkují nejen prozánětlivé cytokiny jako TNF- α , ale také ROS a jsou nositeli různých proteolytických enzymů, včetně neutrofilní elastázy a MMP9 (matrix-metaloproteinasa 9). Tyto látky hrají roli v posttraumatické poruše BBB. Neutrofilní granulocyty mohou zvýšit permeabilitu BBB uvolněním VEGFA, což vede k další invazi zánětlivých buněk do traumatizovaného mozkového parenchymu (58).

1.4.6 Hematolivorová bariera v posttraumatické a posthemoragické reakci CNS

BBB je hlavní cestou vstupu leukocytů do poškozeného mozkového parenchymu. V patofyziologických procesech ale hraje též roli hematolivorová bariera (BCB – z angl. blood-cerebrospinal fluid barrier). Primárně je BCB lokalizována v choroidálních plexech a je stejně jako BBB tvořena těsnými spoji mezi sousedními endoteliemi. Epitelie choroidálních plexů stimulované prozánětlivými cytokiny jsou schopné po traumatu produkovat CXC a CC chemokiny a rychle zvýšit produkci CXCL1–3 a CCL2. Chemokiny jsou choroidálním epitelem syntetizovány oboustranně, tzn. apikálně (směrem do likvoru) i basolaterálně (směrem do choroidálního stromatu či krve), což je nutné pro transport leukocytů přes epiteliální bariery. Je tak umožněna migrace imunokompetentních buněk do traumatizovaného mozkového parenchymu z likvorového kompartmentu (58).

1.4.7 Alterace likvorového obrazu u neurochirurgických pacientů a pacientů v neurointenzivní péči

Vývoj likvorového obrazu u neurochirurgických pacientů a pacientů v neurointenzivní péči může mít některé zvláštnosti, kterými se vymyká obvyklým zkušenostem z neurologie či infektologie. Změny v likvorovém kompartmentu u neurochirurgických a neurointenzivistických pacientů bývají zpravidla zásadně ovlivněny primárním postižením CNS, polymorbiditou, neurochirurgickou intervencí, antibiotickou profylaxí, stresem a s tím související sekundární imunitní insuficiencí, nepatogenní mikrobiální flórou atd.

Lze předpokládat, že průběh zánětlivé odpovědi v CNS neurochirurgických a neurointenzivistických pacientů je též významně ovlivněn již samotným vstupem infekčních agens do likvorového kompartmentu, resp. CNS. V případě primárních postižení vstupuje infekční agens do CNS přes periferii zajištěnou dostatečným imunitním dozorem. Jeho přítomnost je zaregistrována, což vede k systémové mobilizaci složek imunitního systému, včetně přípravy likvorového kompartmentu. Likvorový kompartment vybavený potřebnými složkami imunitního systému pak může reagovat prakticky bezprostředně na vstup infekčního agens plnohodnotnou zánětlivou reakcí.

U neurochirurgických a neurointenzivistických pacientů lze ale obvykle pozorovat vstup infekčního agens přímo do imunitně privilegovaného CNS bez okamžité zánětlivé odpovědi. To umožňuje infekčnímu agens neomezený růst a množení. Ani po zaregistrování jeho přítomnosti ale často nedochází k okamžité zánětlivé odpovědi. Informace o neuroinfekci totiž musí nejprve proniknout na periferii. Teprve poté dochází k mobilizaci složek imunitního systému, k jejich transportu do likvorového kompartmentu a k iniciaci lokálního zánětu. Ten ale bývá opožděný a obvykle neplnohodnotný (14, 18, 46, 126, 127).

1.4.7.1 Vyšetřování likvoru u neurochirurgických a neurointenzivistických pacientů vyžaduje specifické přístupy

1.4.7.1.1 Koncentrace „celkové bílkoviny“ v likvoru neurochirurgických a neurointenzivistických pacientů

Běžnou součástí vyšetření likvoru je stanovení koncentrace „celkové bílkoviny“, jejíž zvýšená úroveň vyjadřuje „poruchu“, příp. „poruchu funkce“ hematolikvorové bariery (21, 26, 59, 128). Jenomže, termín „porucha“ hematolikvorové bariery neodpovídá podstatě problému. Hematolikvorovou bariéru totiž nelze považovat za prostý mechanický předěl oddělující krev a likvor, ale o transportní systém, jehož podstatou je endotel kapilár choroidálního plexu zprostředkávající regulovaný transport látek mezi intravaskulárním prostorem a extravaskulárním prostorem likvorového kompartmentu (57, 58). Z toho důvodu lze za daleko vhodnější označení jevů vedoucích ke zvýšení přítomnosti látek proteinového charakteru v likvorovém kompartmentu považovat termín „permeabilita hematolikvorové bariery“ (13, 20, 23, 59). Ta je ale ovlivňována jak lokálním zánětlivým procesem v likvorovém kompartmentu, resp. v CNS, tak také systémovým zánětem, takže je její význam pro detekci patologického procesu v CNS značně omezen.

Za nevhodný termín pro interpretaci hyperproteinorachie lze pak považovat některými autory používanou „poruchu“ či zvýšenou permeabilitu hematoencefalické bariery (18, 129, 130). Hematoencefalická bariéra je realizována endotelem mozkových kapilár a zásadně se podílí na látkové výměně mezi krví a buňkami mozku a homeostáze mozkového parenchymu a má zásadní vliv na složení extravaskulární tekutiny mozku (57, 58), nikoliv ale likvoru.

Výsledná koncentrace „celkové bílkoviny“ v likvoru nepodléhá výhradně permeabilitě endotelu kapilár choroidálního plexu, ale zvyšuje se také při poruše cirkulace likvoru (14, 21, 46, 60, 61, 128, 131). Právě porucha cirkulace likvoru vedoucí k progresi sekundárního hydrocefalu bývá u neurochirurgických pacientů běžnou komplikací (109, 112).

Zejména u pacientů s krvácením v CNS, potažmo do likvorových cest, dochází též k ovlivnění proteinorachie přísunem hojných plasmatických bílkovin při porušení integrity příslušné cévy (58).

Výsledná úroveň proteinorachie u neurochirurgických a neurointenzivistických pacientů je tedy výsledkem společného působení lokálního zánětlivého procesu v CNS, systémového zánětu, poruchy cirkulace likvoru a přísunu plasmatických proteinů při porušení integrity cévní stěny v CNS a je tudíž pro bližší určení podstaty a charakteru patologického procesu nedostačující.

1.4.7.1.2 Buněčnost likvoru neurochirurgických a neurointenzivistických pacientů

Stanovení koncentrace „celkové bílkoviny“ v likvoru sleduje zjištění aktuální úrovně permeability hematolikvorové bariéry pro humorální složky imunitního systému coby výsledné snahy organismu dostat v potřebný okamžik do extravaskulárního prostoru likvorového kompartmentu látky nutné pro realizaci příslušných biologických funkcí, včetně zánětlivého procesu (13, 14).

Podobně stanovení buněčnosti likvoru představuje průkaz permeability hematolikvorové bariéry pro buněčné složky imunitního systému (58). Jenomže jak již bylo zmíněno, permeabilita hematolikvorové bariéry obecně je ovlivněna jak lokálním stavem likvorového kompartmentu, tak také stavem organismu jako celku, resp. systémovou zánětlivou odpovědí. Z toho plyne, že buněčnost likvoru u neurochirurgických a neurointenzivistických pacientů, pro něž jsou charakteristické polymorbidita, stres a systémový zánět, nepodléhá výhradně vlivu lokálních dějů v likvorovém kompartmentu a pro potřeby detekce zánětu v CNS a určení jeho charakteru poskytuje informace velmi omezeného významu.

Je také nutné mít na paměti skutečnost, že buňky infiltruující tkáň v oblasti související s likvorovým kompartmentem zůstávají naší pozornosti utajeny.

1.4.7.1.3 Buněčná skladba likvoru neurochirurgických a neurointenzivistických pacientů

Specifikace elementů v likvoru neurochirurgických a neurointenzivistických pacientů na úrovni, kterou poskytují možnosti světelné mikroskopie, nepochybně zvyšuje informační výtěžnost likvorové analýzy. Poskytuje informace o tendenci k navození potřebného imunitního stavu v likvorovém kompartmentu, na jehož základě lze usuzovat o přítomnosti a charakteru vyvolávajícího podnětu. Na otázku zdali je tento podnět lokalizován v oblasti související s likvorovým kompartmentem, však nemusí vždy dát zcela uspokojující odpověď. V každém případě ale poukáže na mobilizaci složek nespecifické imunity v likvorovém kompartmentu (preventivní neuroprotektce) a upozorní na rizika z toho vyplývající. Umožňuje poměrně spolehlivou detekci protilátkové serosní zánětlivé odpovědi v likvorovém kompartmentu, detekci krvácení do likvorových cest a získání údajů o jeho dynamice, získání informací o případném výskytu nádorových buněk a v některých případech též patogenních agens v likvoru (18, 23, 25-27, 32).

Na druhou stranu ale samotná přítomnost imunokompetentních buněk, vyjma nálezu plasmocytů, nic nevyovídá o úrovni aktivace imunitního systému v oblasti související s likvorovým kompartmentem, a tak ani na základě morfologické typizace imunokompetentních buněk na úrovni světelné mikroskopie nejsme schopni charakterizovat stav imunitního systému v příslušné lokalitě (10, 13, 14).

1.4.7.1.4 Proteinové frakce likvoru neurochirurgických a neurointenzivistických pacientů

Podobně jako v případě buněk v likvorovém kompartmentu byla a stále ještě přetrvává snaha o typizaci humorálních složek imunitního systému v likvoru (20, 23, 24, 26, 59, 131, 132). Intrathekálně produkované proteiny v tomto smyslu mohou poskytnout užitečnou informaci, vůči měření původem plasmatických proteinů v likvoru však existuje oprávněná skepse. Vesměs se totiž jedná o proteiny akutní fáze, jejichž koncentrace v likvoru by měly vést k odhalení lokální zánětlivé odpovědi v CNS. Majoritně jsou tyto proteiny produkovány v rámci systémové zánětlivé odpovědi hepatocyty a následně jsou distribuovány v organismu, včetně likvorového kompartmentu, ať už byla jejich produkce stimulována zánětlivým podnětem kdekoliv (12, 17). Především z tohoto důvodu nelze u neurochirurgických a

neurointenzivistických pacientů přijmout koncentrace proteinů akutní fáze v likvoru za ukazatele lokální zánětlivé odpovědi v CNS.

1.4.7.1.5 Energetické poměry v likvorovém kompartmentu neurochirurgických a neurointenzivistických pacientů

Jak z výše uvedeného textu vyplývá, samotná přítomnost imunokompetentních buněk v likvoru coby nositelů imunitní zánětlivé reakce neposkytuje dostatečnou informaci o úrovni jejich aktivace a tím pádem o přítomnosti, intenzitě a charakteru lokální zánětlivé reakce v oblasti související s likvorovým kompartmentem. Pro získání plnohodnotné informace je proto nutné doplnit cytologické vyšetření likvoru o vyšetření funkčních parametrů. Tradičním funkčním parametrem je koncentrace glukosy v likvoru coby energetického substrátu pro imunokompetentní buňky. Jelikož jsou ale koncentrace glukosy v likvoru silně závislé na koncentracích glukosy v krvi, je využití tohoto parametru zásadně limitováno hypoglykemickými a hyperglykemickými stavy. V případě systémově zvýšené hladiny glukosy může být její patologický úbytek v likvoru eliminován zvýšenou nabídkou z krve a naopak, v případě systémově snížené hladiny glukosy může dojít ke zdání patologického procesu v likvorovém kompartmentu i při jeho naprosté absenci. Z důvodu zkomplikování odběru a preanalytické fáze situaci uspokojivě neřeší ani proklamované paralelní vyšetření koncentrací glukosy v likvoru a v krvi a výpočet glukosového kvocientu (9, 10, 20, 26, 31, 128).

Dalším používaným parametrem je koncentrace laktátu coby produktu anaerobní glykolysy v likvoru. Sám o sobě tento parametr poskytuje spolehlivější výsledky lépe odpovídající stavu likvorového kompartmentu (9, 33, 128, 133). Také on má ale své limity spočívající ve skutečnosti, že výsledné likvorové koncentrace nejsou ovlivněny pouze rozsahem anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu, ale také množstvím energetického substrátu, tedy glukosy, která do metabolických procesů vstupuje (49, 50).

Za účelem eliminace těchto nepříznivých vlivů jsme na základě obecně přijatého principu metabolické přeměny glukosy odvodili vzorec pro výpočet produkce adenosintrifosfátu za aktuálních energetických poměrů v likvorovém kompartmentu, tzv. koeficient energetické bilance (KEB). Jeho účinnost pro detekci metabolických změn plynoucích z iniciace příslušné zánětlivé odpovědi v likvorovém kompartmentu byla testována na velkých souborech pacientů s velice dobrými výsledky (31, 47).

1.4.7.1.6 Optimalizace vyšetření likvoru u neurochirurgických a neurointenzivistických pacientů

Základními požadavky na vyšetření likvoru u neurochirurgických a neurointenzivistických pacientů je rychlá dostupnost analýzy vybraných parametrů a jejich vysoká výpovědní hodnota. Těmto požadavkům plně odpovídá cytologicko-energetický princip vyšetření likvoru spočívající ve společném hodnocení přítomnosti příslušných imunokompetentních buněk coby nositelek imunitní reakce a KEB postihujícím úroveň jejich aktivace a tím pádem umožňujícím specifikaci charakteru zánětlivé odpovědi v likvorovém kompartmentu (9, 10, 31). Součástí vyšetřovacího schématu je též časově dostupný a spolehlivý ukazatel strukturálního poškození tkáně v oblasti související s likvorovým kompartmentem, příp. v CNS. Pro tento účel se výborně osvědčilo měření katalytické aktivity AST v likvoru (28).

2 Cíle

Podstatou této studie je využití vlastního cytologicko-energetického principu vyšetření likvoru (31) při monitorování vývoje stavu centrálního nervového systému (CNS) u neurochirurgických a neurointenzivistických pacientů po atace krvácení do likvorových cest a její cíle jsou následující:

1. Zhodnocení významu cytologicko-energetického principu vyšetření likvoru pro monitorování vývoje stavu CNS za účelem zrychlení a zpřesnění terapeutické intervence, sledování účinnosti léčby a predikce klinického stavu pacienta.
2. Zhodnocení vlivu věku pacientů na vývoj likvorového obrazu po atace krvácení v CNS.
3. Zhodnocení vlivu způsobu neurochirurgického řešení na vývoj likvorového obrazu po atace krvácení v CNS.
4. Zhodnocení významu počátečního stavu pacientů na vývoj likvorového obrazu po atace krvácení v CNS.
5. Zhodnocení vlivu vasospasmů na vývoj likvorového obrazu po atace krvácení v CNS.
6. Zhodnocení vlivu bakteriální neuroinfekce na vývoj likvorového obrazu po atace krvácení v CNS.

3 Materiál a metody

Pro potřeby této studie jsme použili 1 453 vzorků likvoru od 120 pacientů s krvácením v CNS z Neurochirurgické kliniky a Kliniky anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny Univerzity J. E. Purkyně a Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem vyšetřených cytologicko-energetickým principem. Laboratorní výsledky jsme rozdělili podle počtu dní uplynulých od ataky krvácení v CNS (0. den) do konce sledovaného období (21. den).

Pro zpracování tématu „Principy neurochirurgické a neurointenzivistické likvorologie“ byli vybráni pacienti s krvácením v CNS. Naším prvořadým zájmem nebylo správně diagnostikovat přítomnost krvácení v CNS, ale především prostřednictvím změn likvorového obrazu sledovat následný vývoj CNS a vyhodnocovat faktory, které jej ovlivňují. V rámci studie jsme se tak zaměřili na zhodnocení vlivu věku pacienta, na finální klinický výstup, na způsob neurochirurgického řešení, na vstupní klinický stav pacienta, na vliv vasospasmů a na vliv bakteriální neuroinfekce.

3.1 Rozdělení pacientů do skupin podle věku

Pro zhodnocení vlivu věku na vývoj likvorového obrazu po atace krvácení v CNS byli pacienti rozděleni do 2 věkových skupin, do 60 let a nad 60 let.

3.2 Rozdělení pacientů do skupin podle finálního klinického výstupu

Pro zhodnocení vlivu finálního klinického výstupu na vývoj likvorového obrazu po atace krvácení v CNS byli pacienti rozděleni do 2 skupin na pacienty přeživší s menším či větším neurologickým deficitem a pacienty s vyústěním ve vigilní koma či úmrtí.

3.3 Rozdělení pacientů do skupin podle způsobu neurochirurgického řešení

Pro zhodnocení vlivu charakteru neurochirurgické intervence na vývoj likvorového obrazu po atace krvácení v CNS byli pacienti rozděleni do 3 skupin na pacienty řešené endovaskulárně coilem, pacienty řešené klipem aneurysmatu a pacienty řešené semikonzervativně zevní likvorovou drenáží.

3.4 Rozdělení pacientů do skupin podle počátečního klinického obrazu vyjádřeného klasifikací dle Hunta-Hesse

Pro zhodnocení vlivu počátečního klinického stavu na vývoj likvorového obrazu po atace krvácení v CNS byli pacienti rozděleni do 2 skupin, na pacienty se vstupní klasifikací dle Hunta-Hesse (HH) 1 až 3 a pacienty s HH 4 a 5.

3.5 Rozdělení pacientů do skupin podle výskytu vasospasmů

Pro zhodnocení vlivu vasospasmů na vývoj likvorového obrazu po atace krvácení v CNS byli pacienti rozděleni do 2 skupin, na pacienty s vasospasmy prokázanými transkraniální dopplerovskou sonografií (TCD) a pacienty bez diagnostikovaných vasospasmů.

Kritériem pro diagnostiku vasospasmů TCD byla střední průtoková rychlost krve nad $120 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$. Při klinických obtížích a neprůkazném TCD byly vasospasmy diagnostikovány pomocí CT angiografie (CTA) či digitální subtrakční angiografie (DSA).

3.6 Rozdělení pacientů do skupin podle přítomnosti bakteriální neuroinfekce

Pro zhodnocení vlivu bakteriální neuroinfekce na vývoj likvorového obrazu po atace krvácení v CNS byli pacienti rozděleni do 2 skupin, na pacienty s mikroskopickým či kultivačním průkazem přítomnosti bakterií v likvoru a pacienty bez mikroskopického či kultivačního průkazu bakterií v likvoru.

3.7 Preanalytická fáze

Vzorek likvoru odebraný pacientovi do čisté zkumavky bez aditiva byl vždy neprodleně dopraven na oddělení klinické biochemie Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem k laboratornímu zpracování. Cca 500 μl vzorku bylo použito k vyšetření buněčnosti likvoru a k přípravě trvalého cytologického preparátu. Zbytek likvoru byl zcentrifugován. Část supernatantu jsme použili k vyšetření humorálních parametrů a část uložili na dobu cca 2 týdnů do lednice při teplotě 4 až 8°C .

3.7 Vyšetření buněčnosti likvoru

Ve všech případech jsme nejdříve provedli kvantitativní vyšetření buněčnosti nativního vzorku likvoru ve Fuchsově-Rosenthalově komůrce se základní diferenciací na imunokompetentní buňky a erytrocyty.

3.9 Cytologické vyšetření likvoru

Pro přípravu cytologického preparátu likvoru jsme použili buď cytosedimentační komůrku dle Doc. Němečkové (Micropur; Česká republika) nebo cytocentrifugu StatSpin Cytofuge 2 (Iris Sample Processing; USA). Pro vizualizaci cytologických preparátů jsme ve všech případech použili modifikaci barvení dle Maye-Grünwalda Hemacolor (Merck; Německo). Po obarvení a zamontování do média Entellan (Merck; Německo) byly cytologické preparáty použity pro odečtení ve světelném mikroskopu Olympus BX40 (Japonsko).

3.10 Vyšetření humorálních parametrů v likvoru

Pro potřeby studie byly veškeré humorální parametry likvoru vyšetřeny na analytickém systému Cobas 6000 (Japonsko). Jednalo se o vyšetření koncentrací glukosy, laktátu a „celkové bílkoviny“ a katalytické aktivity aspartátaminotransferasy (AST) v likvoru.

Koncentrace glukosy v likvoru byly měřeny enzymatickou metodou s glukosaoxidasou a peroxidasou (GOD-POD), koncentrace laktátu v likvoru byly měřeny enzymatickou metodou s laktát oxidasou a peroxidasou (LOD-POD), koncentrace „celkové bílkoviny“ v likvoru byly měřeny pyrogallolovou červení a úroveň katalytické aktivity AST v likvoru byla měřena metodou IFCC spočívající v konverzi L-aspartátu a 2-oxoglutarátu na oxalacetát a L-glutamát při 37°C.

3.11 Koeficient energetické bilance

Pro hodnocení energetických poměrů v likvorovém kompartmentu jsme ve všech případech použili koeficient energetické bilance (KEB). Jedná se o parametr vypočtený z látkových koncentrací glukosy a laktátu v likvoru a představuje průměrný počet molekul adenosintrifosfátu (ATP) vyprodukovaných za aktuálních energetických poměrů v likvorovém kompartmentu z 1 molekuly glukosy (viz kap. 1.2.1.2.1.).

3.12 Postanalytická fáze vyšetření likvoru, databáze výsledků a statistické zpracování

Výsledky vyšetření všech vzorků likvoru byly použity pro monitorování vývoje stavu pacientů po atace krvácení v CNS a dále pak pro souhrnnou analýzu v rámci této práce a jako základ pro přípravu dalších studií. Pro tyto účely jsme vytvořili databázi v programu Excel (Microsoft; USA) zahrnující dostupné klinické a laboratorní údaje a výpočty parametrů popisné statistiky. Těmi jsou medián, minimum, maximum a počet členů hodnoceného souboru. Další statistické hodnocení jsme provedli Mannovým-Whitneyovým U testem dvou nezávislých výběrů v programu Statistica 12 (StatSoft; USA).

Počty erytrocytů a leukocytů v likvoru, buněčné skladby likvoru, hodnoty KEB a úrovně katalytických aktivit AST a v jednom případě též koncentrace „celkové bílkoviny“ v likvoru příslušných skupin pacientů jsme uvedli v přehledných tabulkách v podobě mediánů s rozmezími doplněných grafy.

Pro vyhodnocení výsledků vyšetření vzorků likvoru v rámci této studie jsme postulovali přijatelně zjednodušený předpoklad homogenního likvorového kompartmentu s likvorovým obrazem vztahujícím se výhradně k procesům v CNS, tzn. bez ohledu na přesnou lokalizaci postižení CNS a způsob a místo odběru likvoru.

4 Výsledky a diskuse

4.1 Vývoj likvorového obrazu pacientů rozdělených do skupin podle věku v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS

4.1.1 Vývoj likvorového obrazu pacientů rozdělených do skupin podle věku v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS - výsledky

Při porovnání vývoje hodnot KEB je ve skupině pacientů do 60 let věku patrná od 9. do 15. dne po atace krvácení v CNS jejich statisticky významně vyšší úroveň oproti skupině pacientů nad 60 let věku. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 1).

Při porovnání vývoje počtu erytrocytů je ve skupině pacientů do 60 let věku patrná 9. den po atace krvácení v CNS jejich statisticky významně nižší úroveň oproti skupině pacientů nad 60 let věku. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 2).

Při porovnání vývoje počtu imunokompetentních buněk v likvoru není ve skupině pacientů do 60 let věku patrný ve sledovaném období 21 dnů po atace krvácení v CNS jeho statisticky významný rozdíl oproti skupině pacientů nad 60 let věku (tab. a graf 3).

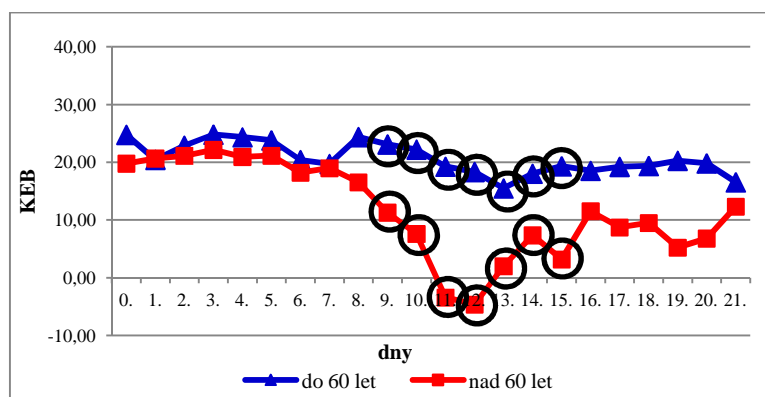
Při porovnání vývoje četnosti neutrofilních granulocytů v likvoru není ve skupině pacientů do 60 let věku patrný ve sledovaném období 21 dnů po atace krvácení v CNS její statisticky významný rozdíl oproti skupině pacientů nad 60 let věku (tab. a graf 4).

Při porovnání vývoje četnosti lymfocytárních elementů je ve skupině pacientů do 60 let věku patrná 1. den po atace krvácení v CNS její statisticky významně vyšší úroveň oproti skupině pacientů nad 60 let věku (tab. a graf 5).

Při porovnání vývoje katalytických aktivit AST v likvoru je ve skupině pacientů do 60 let věku patrná od 8. do 12. dne po atace krvácení v CNS jejich statisticky významně nižší úroveň oproti skupině pacientů nad 60 let věku. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 6).

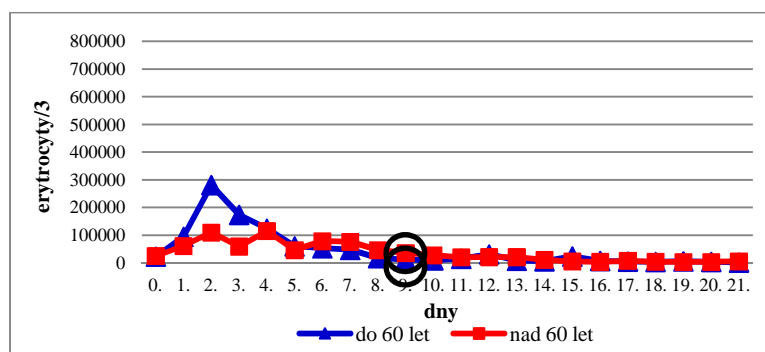
Při porovnání vývoje četnosti monocytárních elementů je ve skupině pacientů do 60 let věku patrná 6., 11. a 15. den po atace krvácení v CNS její statisticky významně nižší úroveň a 20. den po atace krvácení v CNS její statisticky významně vyšší úroveň oproti skupině pacientů nad 60 let věku. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 7).

věk	do 60 let		nad 60 let		Mann-Whitney (p)
KEB	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	9	24,78 (2,24 – 28,65)	9	19,80 (10,06 – 29,90)	0,791082
1.	25	20,45 (-67,21 – 31,61)	33	20,69 (-50,72 – 30,60)	0,850550
2.	33	22,91 (-12,92 – 33,57)	39	21,14 (-51,03 – 31,56)	0,209669
3.	33	24,81 (-19,27 – 32,52)	42	22,18 (-20,17 – 33,32)	0,281029
4.	33	24,37 (-18,12 – 32,38)	50	20,96 (-1 393,00 – 33,72)	0,162798
5.	34	23,83 (-38,53 – 32,98)	47	21,16 (-510,10 – 32,81)	0,565848
6.	37	20,41 (-268,00 – 32,74)	54	18,22 (-204,86 – 32,43)	0,412162
7.	37	19,74 (-158,71 – 31,06)	56	19,01 (-360,06 – 31,97)	0,590800
8.	34	24,40 (-398,80 – 31,58)	51	16,54 (-140,63 – 31,85)	0,060202
9.	36	23,11 (-293,65 – 32,33)	48	11,32 (-183,59 – 31,09)	0,016405
10.	40	22,25 (-140,43 – 30,64)	42	7,60 (-320,20 – 29,93)	0,010596
11.	31	19,26 (-92,68 – 31,53)	43	-3,40 (-2 366,80 – 31,18)	0,002496
12.	27	18,36 (-110,60 – 31,79)	40	-4,62 (-2 041,00 – 30,39)	0,001194
13.	30	15,50 (-153,52 – 31,93)	41	2,00 (-614,32 – 29,43)	0,006802
14.	26	18,04 (-248,56 – 32,99)	34	7,38 (-1 816,00 – 30,06)	0,038821
15.	28	19,32 (-1 715,20 – 32,29)	36	3,21 (-2 253,40 – 31,76)	0,009412
16.	28	18,55 (-183,70 – 30,89)	35	11,54 (-2 584,60 – 30,80)	0,172450
17.	29	19,23 (-588,40 – 30,80)	27	8,72 (-2 401,00 – 32,00)	0,167352
18.	23	19,38 (-50,20 – 30,15)	26	9,50 (-1 731,40 – 32,17)	0,321188
19.	19	20,31 (-1 505,09 – 29,97)	25	5,23 (- 922,20 – 30,74)	0,108198
20.	19	19,82 (-607,27 – 30,66)	21	6,82 (-925,00 – 26,34)	0,346490
21.	15	16,56 (-22,36 – 30,33)	17	12,34 (-2 163,40 – 23,98)	0,702770



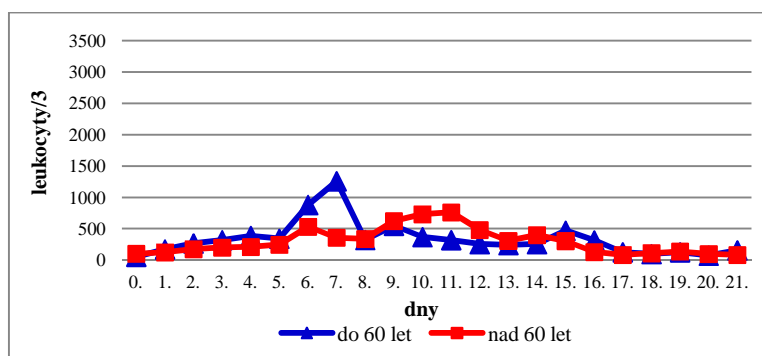
Tab. a graf 1: Vývoj KEB po atace krvácení v CNS s ohledem na věk pacientů

<u>věk</u> erythrocyty/3	do 60 let		nad 60 let		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	9	23 040,0 (16 – 9 216 000)	9	25 088,0 (6 272 – 122 880)	1,000000
1.	25	94 720,0 (2 992 – 20 480 000)	33	61 440,0 (2 500 – 2 560 000)	0,278634
2.	33	281 600,0 (6 400 – 6 400 000)	39	110 080,0 (29 – 10 240 000)	0,169708
3.	33	174 080,0 (2 560,00 – 7 680 000,00)	42	59 648,0 (92 – 3 891 200)	0,117901
4.	33	123 904,0 (1 472 – 1 920 000)	49	115 200,0 (359 – 52 480 000)	0,954757
5.	34	60 160,0 (12 – 3 328 000)	47	46 080,0 (104 – 1 720 320)	0,840728
6.	37	53 248,0 (2 816 – 4 300 800)	54	78 720,0 (6 – 3 328 000)	0,821020
7.	37	47 360,0 (1 280 – 3 531 264)	56	76 544,0 (68 – 1 536 000)	0,507160
8.	34	17 920,0 (192 – 2 880 768)	51	46 080,0 (37 – 4 608 000)	0,293926
9.	36	12 280,0 (48 – 998 400)	48	35 840,0 (104 – 1 433 600)	0,024696
10.	40	10 080,0 (24 – 706 560)	42	28 160,0 (144 – 608 256)	0,068322
11.	31	15 360,0 (12 – 360 596)	43	20 480,0 (52 – 4 838 400)	0,436650
12.	27	31 040,0 (268 – 152 064)	40	21 512,0 (1 – 2 688 000)	0,903346
13.	30	8 193,5 (23 – 822 272)	41	21 440,0 (1 – 332 800)	0,271321
14.	25	6 656,0 (12 – 270 336)	34	11 232,0 (6 – 460 800)	0,684382
15.	28	23 424,0 (1 – 622 080)	36	5 376,0 (2 – 640 000)	0,244480
16.	28	7 424,0 (64 – 107 520)	35	4 160,0 (22 – 133 120)	0,841039
17.	29	5 376,0 (21 – 256 000)	27	7 680,0 (46 – 276 480)	0,329244
18.	23	4 192,0 (2 – 81 920)	26	4 352,0 (128 – 652 800)	0,378064
19.	19	5 760,0 (2 – 378 880)	25	3 584,0 (4 – 409 600)	0,455451
20.	19	4 096,0 (1 – 394 240)	21	3 648,0 (35 – 53 248)	0,839034
21.	15	2 048,0 (5 – 416 768)	17	5 632,0 (35 – 67 584)	0,385098



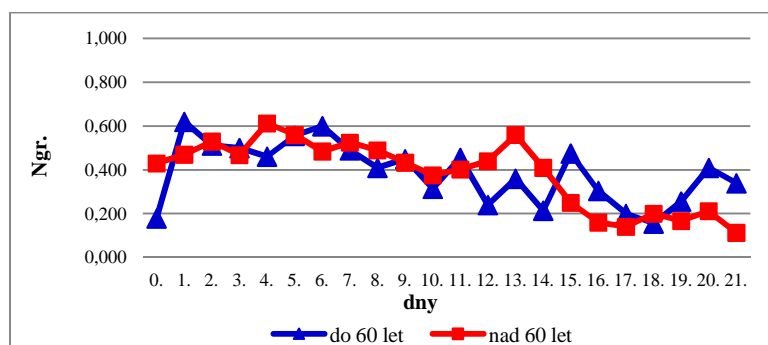
Tab. a graf 2: Vývoj počtu erythrocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na věk pacientů

věk leukocyty/3	do 60 let		nad 60 let		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	9	53,0 (13 – 8 800)	9	100,0 (1 – 300)	0,859819
1.	25	171,0 (5 – 23 000)	33	124,0 (1 – 16 000)	0,137868
2.	33	266,0 (6 – 9 100)	39	175,0 (1 – 75 200)	0,178662
3.	33	320,0 (7 – 8 000)	42	200,0 (1 – 4 900)	0,126938
4.	33	384,0 (7 – 10 240)	49	210,0 (1 – 15 616)	0,663588
5.	34	341,0 (9 – 7 000)	47	244,0 (1 – 71 680)	0,559391
6.	37	880,0 (8 – 9 472)	54	532,0 (2 – 19 360)	0,241372
7.	37	1 260,0 (12 – 10 240)	56	356,0 (1 – 53 760)	0,185966
8.	34	322,0 (5 – 12 960)	51	336,0 (1 – 15 360)	0,489736
9.	36	548,0 (10 – 12 688)	47	624,0 (5 – 45 056)	0,861407
10.	40	368,5 (1 – 47 600)	42	732,0 (1 – 74 240)	0,279812
11.	31	320,0 (6 – 6 912)	43	760,0 (6 – 79 112)	0,395840
12.	27	256,0 (7 – 4 082)	39	480,0 (2 – 35 840)	0,235304
13.	30	240,0 (16 – 21 824)	41	307,0 (1 – 51 200)	0,649844
14.	25	256,0 (3 – 4 864)	33	400,0 (9 – 5 632)	0,400896
15.	28	470,5 (11 – 48 640)	36	304,0 (4 – 23 040)	0,578987
16.	28	314,0 (1 – 3 072)	35	128,0 (2 – 16 374)	0,154244
17.	29	124,0 (2 – 1 480)	27	82,0 (1 – 3 360)	0,189594
18.	23	96,0 (2 – 3 060)	26	109,0 (2 – 832)	0,872671
19.	19	124,0 (3 – 13 568)	25	136,0 (3 – 2 816)	0,821907
20.	19	72,0 (4 – 3 243)	21	96,0 (12 – 2 368)	0,755447
21.	15	156,0 (9 – 6 272)	17	82,0 (5 – 14 592)	0,969877



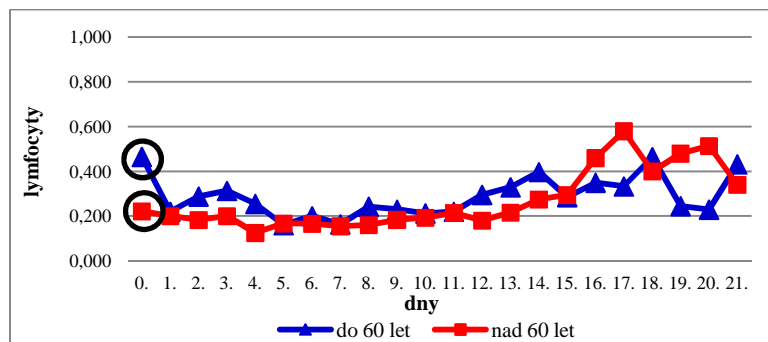
Tab. a graf 3: Vývoj počtu leukocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na věk pacientů

věk N.granulocyty	do 60 let		nad 60 let		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	9	0,179 (0,000 – 0,571)	9	0,430 (0,031 – 0,804)	0,093399
1.	23	0,620 (0,160 – 0,916)	33	0,470 (0,000 – 0,950)	0,334064
2.	33	0,512 (0,000 – 0,940)	39	0,530 (0,100 – 0,910)	0,333901
3.	33	0,500 (0,033 – 0,950)	42	0,468 (0,000 – 0,980)	0,915000
4.	33	0,461 (0,000 – 0,980)	50	0,613 (0,000 – 0,960)	0,158634
5.	33	0,556 (0,000 – 0,940)	47	0,560 (0,063 – 1,000)	0,754474
6.	37	0,600 (0,065 – 1,000)	52	0,485 (0,000 – 0,914)	0,116602
7.	36	0,490 (0,000 – 0,940)	56	0,525 (0,000 – 0,860)	0,532615
8.	34	0,410 (0,020 – 0,926)	51	0,490 (0,000 – 0,870)	0,953503
9.	35	0,450 (0,000 – 0,900)	48	0,434 (0,000 – 0,874)	0,654704
10.	38	0,315 (0,000 – 0,970)	42	0,376 (0,000 – 0,913)	0,372825
11.	30	0,455 (0,000 – 0,970)	43	0,402 (0,000 – 0,834)	0,707215
12.	26	0,240 (0,013 – 0,900)	39	0,440 (0,000 – 0,880)	0,163735
13.	30	0,360 (0,000 – 0,762)	40	0,560 (0,000 – 0,940)	0,163177
14.	24	0,214 (0,000 – 0,902)	34	0,410 (0,000 – 0,759)	0,553824
15.	28	0,475 (0,000 – 0,950)	36	0,250 (0,000 – 0,765)	0,397648
16.	28	0,305 (0,000 – 0,952)	35	0,160 (0,000 – 0,858)	0,168732
17.	29	0,200 (0,000 – 0,970)	27	0,140 (0,000 – 1,000)	0,724432
18.	22	0,156 (0,000 – 0,817)	26	0,200 (0,000 – 0,868)	0,701872
19.	18	0,256 (0,000 – 0,840)	25	0,167 (0,000 – 0,960)	0,657672
20.	18	0,410 (0,000 – 0,908)	20	0,212 (0,000 – 1,000)	0,539255
21.	15	0,339 (0,000 – 0,908)	17	0,113 (0,000 – 0,970)	0,316966



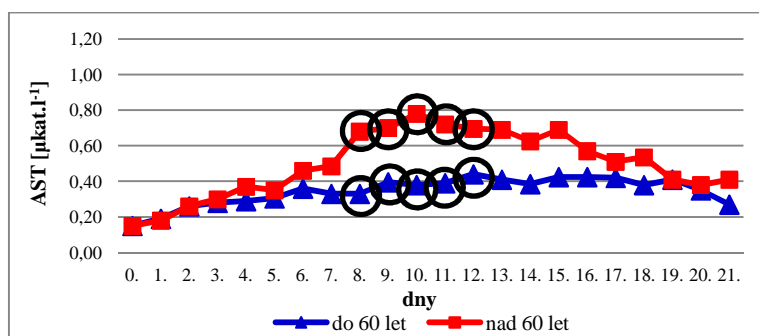
Tab. a graf 4: Vývoj četnosti neutrofilních granulocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na věk pacientů

věk lymfocyty	do 60 let		nad 60 let		Mann- Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	9	0,465 (0,143 – 0,950)	9	0,222 (0,076 – 0,580)	0,042261
1.	23	0,220 (0,012 – 0,790)	33	0,200 (0,000 – 1,000)	0,933635
2.	33	0,288 (0,010 – 0,949)	39	0,183 (0,022 – 0,720)	0,125680
3.	33	0,313 (0,020 – 0,700)	42	0,200 (0,000 – 1,000)	0,143673
4.	33	0,255 (0,010 – 0,833)	50	0,125 (0,000 – 1,000)	0,150549
5.	33	0,160 (0,008 – 0,600)	47	0,167 (0,000 – 0,792)	0,898898
6.	37	0,200 (0,000 – 0,883)	52	0,166 (0,000 – 0,833)	0,629216
7.	36	0,164 (0,020 – 0,820)	56	0,155 (0,000 – 0,850)	0,561903
8.	34	0,242 (0,011 – 0,894)	51	0,160 (0,000 – 1,000)	0,116454
9.	35	0,230 (0,000 – 0,967)	48	0,184 (0,000 – 0,818)	0,539730
10.	38	0,213 (0,010 – 1,000)	42	0,193 (0,000 – 1,000)	0,309418
11.	30	0,220 (0,010 – 1,000)	43	0,214 (0,000 – 1,000)	0,479971
12.	26	0,295 (0,000 – 0,890)	39	0,180 (0,000 – 0,800)	0,155783
13.	30	0,329 (0,012 – 0,865)	40	0,216 (0,000 – 0,840)	0,199940
14.	24	0,398 (0,011 – 1,000)	34	0,275 (0,000 – 0,988)	0,157656
15.	28	0,285 (0,012 – 0,990)	36	0,295 (0,000 – 0,930)	0,967615
16.	28	0,350 (0,000 – 0,970)	35	0,460 (0,030 – 0,957)	0,489186
17.	29	0,333 (0,030 – 0,830)	27	0,580 (0,000 – 0,906)	0,254449
18.	22	0,464 (0,019 – 0,960)	26	0,400 (0,000 – 1,000)	0,934037
19.	18	0,246 (0,031 – 0,900)	25	0,480 (0,000 – 0,889)	0,931336
20.	18	0,230 (0,006 – 0,960)	20	0,514 (0,000 – 0,939)	0,429907
21.	15	0,432 (0,011 – 0,895)	17	0,340 (0,000 – 0,934)	0,623486



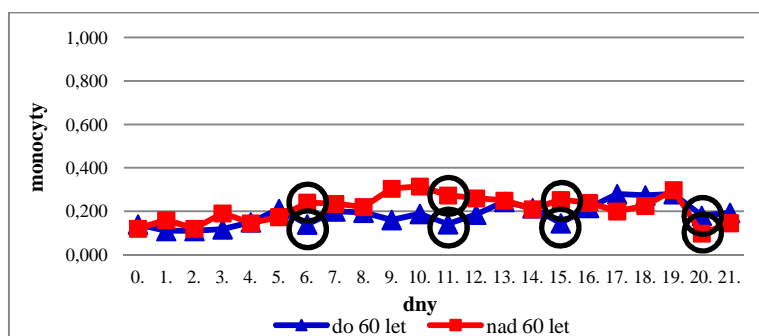
Tab. a graf 5: Vývoj četnosti lymfocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na věk pacientů

věk AST	do 60 let		nad 60 let		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	9	0,15 (0,08 – 0,64)	9	0,15 (0,02 – 1,65)	0,859819
1.	25	0,19 (0,05 – 3,96)	33	0,18 (0,04 – 1,31)	0,875234
2.	33	0,26 (0,05 – 1,68)	39	0,26 (0,01 – 37,49)	0,709184
3.	33	0,28 (0,07 – 3,71)	42	0,30 (0,04 – 4,79)	0,571605
4.	33	0,29 (0,02 – 2,96)	50	0,37 (0,03 – 3,79)	0,520851
5.	34	0,31 (0,09 – 3,25)	47	0,35 (0,03 – 4,29)	0,241085
6.	37	0,36 (0,07 – 3,80)	53	0,46 (0,04 – 6,72)	0,389220
7.	37	0,33 (0,06 – 11,19)	56	0,49 (0,05 – 20,90)	0,156542
8.	34	0,33 (0,11 – 4,41)	51	0,68 (0,03 – 4,43)	0,027333
9.	36	0,40 (0,11 – 9,94)	47	0,70 (0,04 – 1,48)	0,025560
10.	40	0,38 (0,08 – 6,40)	42	0,78 (0,07 – 3,88)	0,012913
11.	31	0,39 (0,15 – 4,79)	43	0,72 (0,11 – 4,63)	0,004244
12.	27	0,44 (0,14 – 2,14)	40	0,70 (0,08 – 2,71)	0,010768
13.	30	0,41 (0,11 – 4,43)	41	0,69 (0,08 – 4,11)	0,073032
14.	26	0,39 (0,11 – 2,57)	34	0,63 (0,07 – 4,72)	0,083552
15.	28	0,43 (0,13 – 3,06)	36	0,69 (0,08 – 4,63)	0,090711
16.	28	0,43 (0,11 – 3,29)	35	0,57 (0,04 – 2,40)	0,678170
17.	29	0,42 (0,13 – 3,51)	27	0,51 (0,07 – 2,77)	0,279155
18.	23	0,38 (0,11 – 2,60)	26	0,54 (0,06 – 3,20)	0,225505
19.	19	0,41 (0,12 – 1,04)	25	0,41 (0,06 – 3,46)	0,420477
20.	19	0,35 (0,09 – 1,48)	21	0,38 (0,10 – 4,36)	0,506974
21.	15	0,27 (0,15 – 0,94)	17	0,41 (0,14 – 5,89)	0,121558



Tab. a graf 6: Vývoj katalytických aktivit AST v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na věk pacientů

věk	do 60 let		nad 60 let		Mann-Whitney (p)
monocyty	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	9	0,120 (0,040 – 0,750)	9	0,140 (0,030 – 0,560)	0,691102
1.	23	0,110 (0,012 – 0,560)	33	0,160 (0,000 – 0,880)	0,576895
2.	33	0,110 (0,010 – 0,603)	39	0,183 (0,022 – 0,720)	0,422314
3.	33	0,118 (0,000 – 0,637)	42	0,192 (0,000 – 0,759)	0,062533
4.	33	0,150 (0,000 – 0,750)	50	0,145 (0,000 – 0,800)	0,892675
5.	33	0,211 (0,020 – 0,972)	47	0,174 (0,000 – 0,800)	0,773107
6.	37	0,140 (0,000 – 0,848)	52	0,241 (0,040 – 1,000)	0,020884
7.	36	0,200 (0,031 – 0,980)	56	0,236 (0,030 – 0,850)	0,131543
8.	34	0,195 (0,000 – 0,560)	51	0,220 (0,000 – 0,857)	0,196444
9.	35	0,161 (0,022 – 1,000)	48	0,305 (0,000 – 1,000)	0,050050
10.	38	0,189 (0,000 – 0,820)	42	0,315 (0,000 – 0,857)	0,105533
11.	30	0,142 (0,000 – 0,540)	43	0,274 (0,000 – 0,846)	0,000681
12.	26	0,185 (0,020 – 0,829)	39	0,260 (0,000 – 0,806)	0,511735
13.	30	0,244 (0,060 – 0,819)	40	0,250 (0,000 – 0,849)	0,803188
14.	24	0,215 (0,000 – 0,680)	34	0,210 (0,012 – 0,890)	0,462871
15.	28	0,146 (0,010 – 0,689)	36	0,253 (0,000 – 0,920)	0,009553
16.	28	0,217 (0,030 – 0,750)	35	0,240 (0,030 – 0,928)	0,693423
17.	29	0,280 (0,000 – 0,700)	27	0,200 (0,000 – 0,890)	0,115456
18.	22	0,274 (0,040 – 0,800)	26	0,225 (0,000 – 0,910)	0,341192
19.	18	0,280 (0,079 – 0,900)	25	0,299 (0,010 – 1,000)	0,613787
20.	18	0,181 (0,020 – 0,617)	20	0,099 (0,000 – 0,880)	0,022588
21.	15	0,193 (0,010 – 0,593)	17	0,146 (0,030 – 0,960)	0,677857



Tab. a graf 7: Vývoj četnosti monocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na věk pacientů

4.1.2 Vývoj likvorového obrazu pacientů rozdělených do skupin podle věku v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS - diskuse

Cílem této části studie je porovnat třítydenní vývoj likvorového obrazu mezi 2 skupinami pacientů ve věku do 60 let a nad 60 let po prodělané atace krvácení v CNS. Příznivější stav a méně komplikujících projevů předpokládáme ve skupině mladších pacientů do 60 let.

Bezprostředně po atace krvácení v CNS (0. den) je u mladších i starších pacientů patrný zvýšený rozsah anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu na úrovni obvykle odpovídající zvýšeným energetickým nárokům aktivovaného imunitního systému při serosní zánětlivé reakci v CNS (tab. 1 a graf 1). V počátečním stadiu lze zřejmě považovat za spolupůsobící faktory zvýšeného anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu též kyslíkovou nedostatečnost jako následek dechových obtíží či zhoršené výživy postiženého mozku, projev anaerobní glykolysy krevní masy či akutní mikrovaskulární změny (20, 134).

V tomto období je také patrné uvolňování krve z postiženého parenchymu mozku do likvorového prostoru a tím pádem nárůst počtu erytrocytů v likvoru, který v obou skupinách pacientů kulminuje 2. den po atace krvácení v CNS. Vyšší úroveň byla zaznamenána ve skupině pacientů do 60 let věku. Od 6. do 11. dne po atace krvácení v CNS lze pozorovat úbytek erytrocytů v likvorovém kompartmentu především u mladších pacientů do 60 let věku. U pacientů nad 60 let věku je úbytek erytrocytů pomalejší (tab. 2 a graf 2). Pozorovaný jev přisuzujeme lepší schopnosti hemostáze u mladších pacientů.

Do 6. až 7. dne po atace krvácení v CNS je v obou skupinách pacientů patrný nárůst počtu imunokompetentních buněk v likvoru. Jeho vyšší úroveň je patrná ve skupině pacientů do 60 let věku, zřejmě jako projev flexibilnější reakce imunitního systému v CNS u mladších pacientů (tab. 3 a graf 3).

Až do 8. dne po atace krvácení v CNS se v obou věkových skupinách pacientů pohybují energetické poměry v likvorovém kompartmentu téměř shodně na úrovni odpovídající pokračující serosní zánětlivé odpovědi v CNS. Zatímco ve skupině pacientů do 60 let věku pokračují neinfekční serosní zánětlivé změny v likvorovém kompartmentu ve smyslu úklidové reakce a reparačních a regeneračních změn i nadále, počínaje 9. dnem lze ve skupině pacientů nad 60 let věku pozorovat zvýšení anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu až na úroveň odpovídající razantnímu zánětu s oxidačním vzplanutím profesionálních fagocytů v CNS (10, 31). Ty přetrvávají do konce sledovaného období 3 týdnů po atace krvácení v CNS (tab. 1 a graf 1).

Zvýšenou přítomnost imunokompetentních buněk v likvoru u mladších pacientů do 60 let věku záhy po atace krvácení v CNS tedy hodnotíme jako projev rychlejší reaktivity imunitního systému v CNS. Významnější rozdíl v četnostech neutrofilních granulocytů a lymfocytárních elementů v likvoru mezi oběma věkovými skupinami pacientů patrný není. Z dosažených výsledků lze usuzovat, že u starších pacientů dochází k reakci imunitního systému v CNS se zpožděním (9. den po atace krvácení v CNS) a jeho nižší flexibilita je eliminována vyšší intenzitou zánětlivé odpovědi v likvorovém kompartmentu (tab. 1 a graf 1). Zatímco ve skupině mladších pacientů do 60 let věku odpovídají změny v likvorovém kompartmentu stavu preventivní neuroprotektce s pouhým zvýšeným rizikem vzplanutí purulentního zánětu, ve skupině starších pacientů nad 60 let věku je razantní zánět s oxidačním vzplanutím profesionálních fagocytů, zpravidla ve smyslu purulentního zánětu, již plně rozvinut.

Razantní charakter zánětlivého procesu v likvorovém kompartmentu se pak spolu s vyšší labilitou CNS u starších pacientů nad 60 let věku podílí na destrukci tkáně CNS. Tento jev lze při porovnání se skupinou mladších pacientů do 60 let věku pozorovat ve skupině starších pacientů nad 60 let věku na významně zvýšené úrovni katalytické aktivity AST v likvoru počínaje 8. a konče 12. dnem po atace krvácení v CNS (tab. 6 a graf 6).

Tkáňové léze v CNS vedou k úklidové reakci. Tento fenomén je patrný rovněž v našem souboru pacientů. Dominujícími imunokompetentními buňkami úklidové reakce jsou monocytárně-makrofagické elementy (25, 27). Právě významně zvýšenou přítomnost monocytárně-makrofagických elementů v likvoru u starších pacientů nad 60 let věku 6., 11. a 15. den po atace krvácení v CNS při porovnání se skupinou mladších pacientů do 60 let věku považujeme za projev úklidové reakce v likvorovém kompartmentu v návaznosti na proběhlou destrukci tkáně CNS (tab. 7 a graf 7).

Souhrn

Z jevů pozorovaných při sledování vývoje likvorového obrazu pacientů ve věku do 60 let věku a nad 60 let věku usuzujeme:

1. Vedle zvýšených energetických nároků aktivovaného imunitního systému při bezprostřední zánětlivé reakci též podíl kyslíkové nedostatečnosti, zvýšených energetických nároků krevní masy a mikrovaskulárních změn na zvýšeném rozsahu anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu v nejčasnější fázi krvácení v CNS, a to v obou věkových skupinách pacientů.
2. Lepší schopnost hemostáze u mladších pacientů.
3. Lepší flexibilitu imunitního systému u mladších pacientů, naproti tomu se zvyšujícím se věkem tendenci ke kompenzaci zhoršené imunitní reakce neadekvátně vyšší razancí imunitní zánětlivé odpovědi s negativním dopadem na vlastní tkáňové struktury.
4. Větší labilitu staršího organismu s tendencí k rozsáhlejšímu strukturálnímu poškození tkáně CNS.

4.2 Vývoj likvorového obrazu v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS s ohledem na finální klinický stav pacientů

4.2.1 Vývoj likvorového obrazu v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS s ohledem na finální klinický stav pacientů - výsledky

Při porovnání vývoje počtu erytrocytů v likvoru není ve skupině přeživších pacientů ve sledovaném období 21 dnů po atace krvácení v CNS jeho statisticky významný rozdíl oproti skupině pacientů s vyústěním ve vigilní koma či úmrtí (tab. a graf 8).

Při porovnání vývoje koncentrace „celkové bílkoviny“ v likvoru je ve skupině přeživších pacientů patrný 2. až 4. den po atace krvácení v CNS její statisticky významně vyšší výskyt oproti skupině pacientů s vyústěním ve vigilní koma či úmrtí. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 9).

Při porovnání vývoje počtu imunokompetentních buněk v likvoru je ve skupině přeživších pacientů patrný 15. den po atace krvácení v CNS jejich statisticky významně vyšší výskyt oproti skupině pacientů s vyústěním ve vigilní koma či úmrtí (tab. a graf 10).

Při porovnání vývoje četnosti neutrofilních granulocytů v likvoru je ve skupině přeživších pacientů patrná 2., 3. a 13. den po atace krvácení v CNS její statisticky nižší úroveň oproti skupině pacientů s vyústěním ve vigilní koma či úmrtí. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 11).

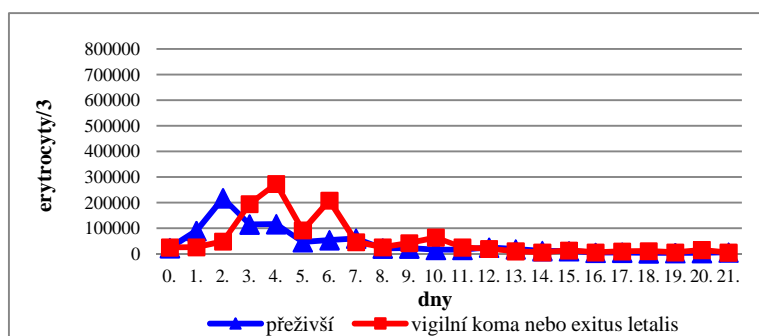
Při porovnání vývoje četnosti lymfocytárních elementů v likvoru je ve skupině přeživších pacientů patrná 2. den po atace krvácení v CNS její statisticky vyšší úroveň oproti skupině pacientů s vyústěním ve vigilní koma či úmrtí (tab. a graf 12).

Při porovnání vývoje četnosti monocytárních elementů v likvoru nebyly mezi skupinou přeživších pacientů a skupinou pacientů s vyústěním ve vigilní koma či úmrtí zjištěny statisticky významné rozdíly (tab. a graf 13).

Při porovnání vývoje hodnot KEB nebyly mezi skupinou přeživších pacientů a skupinou pacientů s vyústěním ve vigilní koma či úmrtí zjištěny ve sledovaném období 21 dnů po atace krvácení v CNS zjištěny statisticky významné rozdíly (tab. a graf 14).

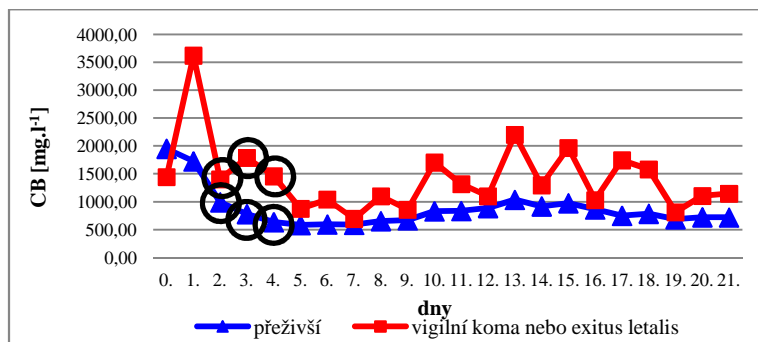
Při porovnání vývoje katalytických aktivit AST v likvoru je ve skupině přeživších pacientů patrná 3., 4., 5. a 17. den po atace krvácení v CNS její statisticky nižší úroveň oproti skupině pacientů s vyústěním ve vigilní koma či úmrtí. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 15).

<u>klin. stav</u> erythrocyty/3	přeživší		vigilní koma nebo exitus letalis		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	15	23 040,0 (16 – 9 216 000)	3	25 088,0 (17 280 – 122 880)	0,722283
1.	50	89 600,0 (2 500 – 7 500 000)	9	25 600,0 (2 864 – 20 480 000)	0,590862
2.	55	217 600,0 (29 – 10 240 000)	17	48 640,0 (1 200 – 6 400 000)	0,157914
3.	63	115 200,0 (92 – 5 875 200)	13	194 560,0 (1 536 – 7 680 000)	0,950503
4.	66	116 480,0 (359 – 2 560 000)	16	273 280,0 (1 472 – 52 480 000)	0,340275
5.	67	46 080,0 (12 – 1 792 000)	16	91 648,0 (3 824 – 3 328 000)	0,432462
6.	75	53 760,0 (6 – 3 993 600)	17	208 384,0 (1 104 – 4 300 800)	0,096939
7.	77	60 320,0 (68 – 3 020 800)	17	46 080,0 (1 3760 – 3 531 264)	0,426213
8.	68	21 504,0 (37 – 4 608 000)	15	25 600,0 (3 072 – 2 880 768)	0,481337
9.	73	21 760,0 (48 – 1 433 600)	16	42 240,0 (960 – 998 400)	0,380967
10.	66	15 872,0 (24 – 706 560)	15	64 000,0 (380 – 489 265)	0,140139
11.	58	15 968,0 (12 – 4 838 400)	16	25 216,0 (1 920 – 360 596)	0,154252
12.	54	24 576,0 (1 – 1 475 584)	13	19 721,0 (1 408 – 2 688 000)	0,949432
13.	58	18 240,0 (1 – 822 272)	13	10 240,0 (1 984 – 58 880)	0,760531
14.	49	11 200,0 (6 – 460 800)	10	5 632,0 (336 – 281 600)	0,951671
15.	56	10 624,0 (1 – 640 000)	8	13 508,0 (172 – 291 840)	0,959525
16.	50	4 480,0 (22 – 133 120)	13	5 504,0 (232 – 126 720)	0,702355
17.	44	5 392,0 (21 – 256 000)	12	9 440,0 (36 – 276 480)	0,529353
18.	40	3 040,0 (2 – 81 920)	9	10 720,0 (128 – 652 800)	0,614622
19.	35	3 584,0 (2 – 378 880)	9	5 760,0 (96 – 409 600)	0,466986
20.	32	3 360,0 (1 – 394 240)	8	15 232,0 (35 – 81 920)	0,488211
21.	24	5 632,0 (5 – 416 768)	8	5 120,0 (35 – 191 488)	0,878936



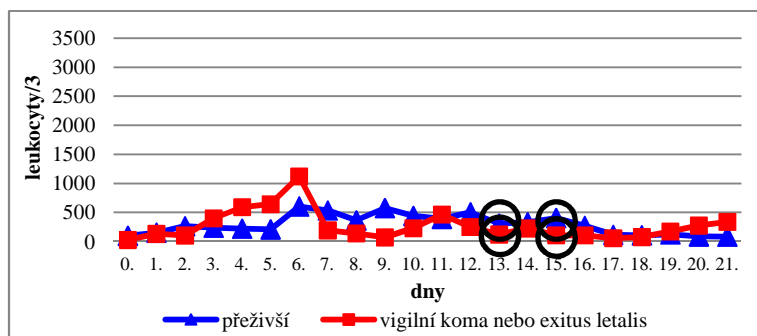
Tab. a graf 8: Vývoj počtu erythrocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na finální klinický stav pacientů

<u>klin. stav</u> „CB“	přeživší		vigilní koma nebo exitus letalis		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	15	1 950,00 (150,00 – 18 300,00)	3	1 444,00 (270,00 – 13 219,00)	0,343253
1.	50	1 725,00 (160,00 – 16 000,00)	9	3 620,00 (60,00 – 14 235,00)	0,187633
2.	55	994,00 (40,00 – 12 246,00)	17	1 403,00 (407,00 – 14 200,00)	0,014699
3.	63	780,00 (40,00 – 8 110,00)	13	1 789,00 (400,00 – 6 263,00)	0,000978
4.	67	635,00 (40,00 – 3 760,00)	16	1 457,50 (292,00 – 30 548,00)	0,004433
5.	67	584,00 (40,00 – 12 200,00)	16	877,50 (170,00 – 4 170,00)	0,130470
6.	74	594,00 (40,00 – 10 000,00)	17	1 040,00 (55,00 – 6 300,00)	0,146777
7.	77	590,00 (40,00 – 36 200,00)	17	695,00 (60,00 – 16 500,00)	0,269106
8.	68	654,50 (30,00 – 5 000,00)	15	1 100,00 (82,00 – 12 800,00)	0,234295
9.	72	670,00 (40,00 – 5 250,00)	16	859,50 (240,00 – 26 300)	0,704948
10.	66	830,00 (120,00 – 47 271,00)	15	1 704,00 (180,00 – 9 200,00)	0,296723
11.	58	835,00 (140,00 – 23 318,00)	16	1 317,00 (180,00 – 4 830,00)	0,576809
12.	54	890,00 (100,00 – 4 714,00)	13	1 099,00 (141,00 – 12 400,00)	0,606351
13.	58	1 035,00 (86,00 – 42 750,00)	13	2 200,00 (140,00 – 8 000,00)	0,231371
14.	50	918,50 (63,00 – 10 480,00)	10	1 297,50 (180,00 – 7 700,00)	0,262417
15.	56	977,00 (60,00 – 21 160,00)	8	1 965,00 (150,00 – 3 700,00)	0,295817
16.	50	865,50 (64,00 – 4 468,00)	13	1 030,00 (80,00 – 3 810,00)	0,205758
17.	44	750,00 (116,00 – 4 062,00)	12	1 745,00 (100,00 – 6 660,00)	0,053991
18.	40	788,00 (120,00 – 5 000,00)	9	1 582,00 (150,00 – 7 600,00)	0,183610
19.	35	690,00 (110,00 – 2 804,00)	9	812,00 (450,00 – 6 730,00)	0,200472
20.	32	725,00 (140,00 – 2 502,00)	8	1 105,00 (170,00 – 15 500,00)	0,279252
21.	24	720,00 (205,00 – 3 290,00)	8	1 146,00 (170,00 – 36 410,00)	0,556860



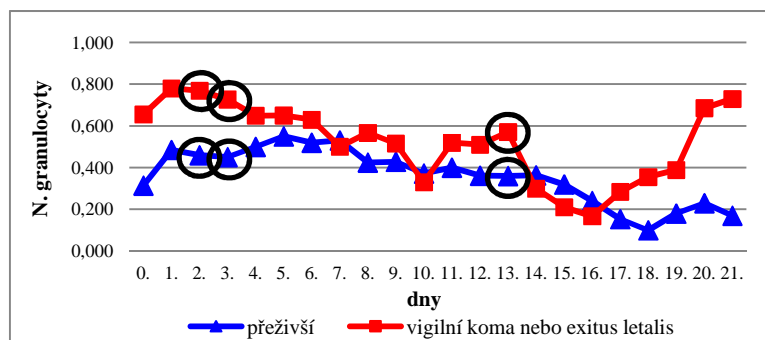
Tab. a graf 9: Vývoj koncentrací „celkové bílkoviny“ v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na finální klinický stav pacientů

<u>klin. stav</u> leukocyty/3	přeživší		vigilní koma nebo exitus letalis		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	14	100,0 (1 – 8 800)	3	27,0 (14 – 144)	0,343253
1.	50	152,0 (1 – 23 000)	9	132,0 (5 – 17 920)	0,841264
2.	55	264,0 (1 – 75200)	17	104,0 (9 – 1 254)	0,377913
3.	63	240,0 (1 – 8 000)	13	400,0 (7 – 3 680)	0,468939
4.	66	222,0 (1 – 15616)	16	592,0 (9 – 8 320)	0,660818
5.	67	208,0 (1 – 71 680)	16	643,0 (9 – 15 360)	0,173141
6.	75	604,0 (2 – 19360)	17	1120,0 (2 – 11040)	0,459663
7.	77	536,0 (1 – 53 760)	17	192,0 (2 – 8 320)	0,330797
8.	68	362,0 (1 – 15 360)	15	140,0 (6 – 7 040)	0,334789
9.	73	576,0 (0 – 45 056)	16	71,0 (10 – 11 680)	0,115040
10.	66	440,0 (1 – 74 240)	15	230,0 (6 – 10 752)	0,589380
11.	58	392,0 (6 – 79 112)	16	464,0 (6 – 8 238)	0,703360
12.	54	504,0 (2 – 35 840)	13	248,0 (0 – 4 080)	0,068254
13.	58	309,5 (1 – 51 200)	13	120,0 (8 – 632)	0,009274
14.	50	331,0 (0 – 5 632)	10	225,0 (3 – 4 864)	0,481336
15.	56	404,0 (4 – 48 640)	8	106,5 (11 – 736)	0,037458
16.	50	270,0 (2 – 16 374)	13	108,0 (1 – 1 408)	0,116176
17.	44	114,5 (1 – 3 360)	12	58,0 (2 – 552)	0,060519
18.	40	108,0 (2 – 3 060)	9	76,0 (2 – 468)	0,587669
19.	35	124,0 (3 – 13 568)	9	172,0 (3 – 2 800)	0,458124
20.	32	88,0 (4 – 3 216)	8	275,0 (21 – 3 243)	0,397935
21.	24	85,0 (8 – 4 736)	8	338,0 (5 – 14 592)	0,327488



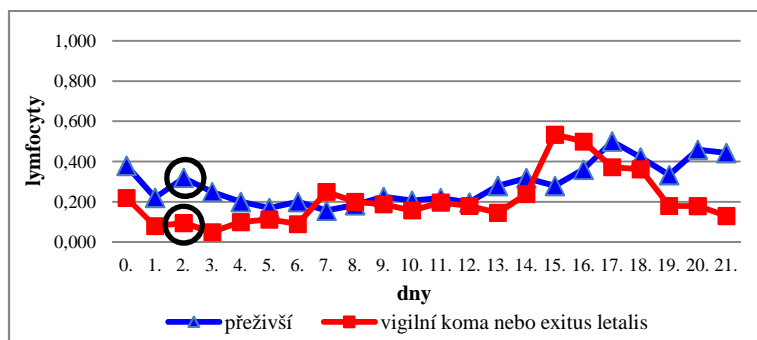
Tab. a graf 10: Vývoj počtu leukocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na finální klinický stav pacientů

<u>klin. stav</u> N.granulocyty	přeživší		vigilní koma nebo exitus letalis		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	15	0,314 (0,000 – 0,804)	3	0,655 (0,240 – 0,730)	0,192519
1.	48	0,485 (0,000 – 0,898)	9	0,780 (0,233 – 0,950)	0,054127
2.	55	0,460 (0,000 – 0,940)	17	0,769 (0,190 – 0,910)	0,009354
3.	63	0,451 (0,000 – 0,980)	13	0,727 (0,000 – 0,914)	0,046230
4.	67	0,500 (0,000 – 0,960)	16	0,650 (0,046 – 0,980)	0,415733
5.	65	0,550 (0,000 – 1,000)	16	0,650 (0,257 – 0,980)	0,206472
6.	73	0,520 (0,000 – 1,000)	17	0,630 (0,000 – 0,914)	0,259004
7.	76	0,531 (0,000 – 0,940)	17	0,500 (0,000 – 0,927)	0,742892
8.	68	0,425 (0,000 – 0,890)	15	0,567 (0,000 – 0,875)	0,526638
9.	72	0,429 (0,000 – 0,900)	16	0,516 (0,000 – 0,864)	0,363478
10.	65	0,372 (0,000 – 0,970)	15	0,330 (0,070 – 0,913)	0,617618
11.	57	0,400 (0,000 – 0,970)	16	0,520 (0,056 – 0,834)	0,500698
12.	52	0,362 (0,000 – 0,900)	13	0,510 (0,140 – 0,833)	0,218696
13.	57	0,360 (0,000 – 0,940)	13	0,571 (0,103 – 0,762)	0,031988
14.	48	0,363 (0,000 – 0,902)	10	0,299 (0,000 – 0,900)	0,804896
15.	56	0,320 (0,000 – 0,950)	8	0,210 (0,000 – 0,726)	0,502923
16.	50	0,240 (0,000 – 0,952)	13	0,167 (0,000 – 0,891)	0,368036
17.	44	0,154 (0,000 – 1,000)	12	0,284 (0,000 – 1,000)	0,250902
18.	39	0,100 (0,000 – 0,868)	9	0,355 (0,000 – 0,755)	0,256035
19.	34	0,180 (0,000 – 0,960)	9	0,389 (0,012 – 0,950)	0,362534
20.	30	0,230 (0,000 – 1,000)	8	0,686 (0,000 – 0,880)	0,103280
21.	24	0,170 (0,000 – 0,856)	8	0,730 (0,011 – 0,970)	0,102685



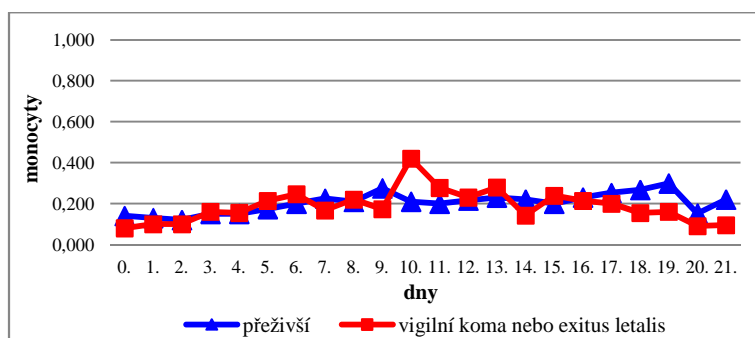
Tab. a graf 11: Vývoj četnosti neutrofilních granulocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na finální klinický stav pacientů

<u>klin. stav</u> lymfocyty		přeživší		vigilní koma nebo exitus letalis		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)		
0.	15	0,380 (0,076 – 0,950)	3	0,220 (0,160 – 0,276)	0,123535	
1.	48	0,221 (0,000 – 1,000)	9	0,080 (0,020 – 0,599)	0,112600	
2.	55	0,320 (0,010 – 0,949)	17	0,095 (0,022 – 0,656)	0,000758	
3.	63	0,250 (0,000 – 0,840)	13	0,050 (0,000 – 1,000)	0,062569	
4.	67	0,200 (0,000 – 1,000)	16	0,100 (0,000 – 0,636)	0,216757	
5.	65	0,170 (0,000 – 0,792)	16	0,113 (0,000 – 0,686)	0,054646	
6.	73	0,200 (0,000 – 0,883)	17	0,090 (0,000 – 0,378)	0,062072	
7.	76	0,157 (0,000 – 0,850)	17	0,250 (0,000 – 0,678)	0,846306	
8.	68	0,184 (0,000 – 1,000)	15	0,200 (0,034 – 0,817)	0,971678	
9.	72	0,225 (0,000 – 0,967)	16	0,188 (0,017 – 0,818)	0,952552	
10.	65	0,206 (0,000 – 1,000)	15	0,158 (0,010 – 0,660)	0,381469	
11.	57	0,220 (0,000 – 1,000)	16	0,197 (0,010 – 0,600)	0,361025	
12.	52	0,197 (0,000 – 0,890)	13	0,180 (0,000 – 0,370)	0,345680	
13.	57	0,280 (0,010 – 0,865)	13	0,146 (0,000 – 0,603)	0,057051	
14.	48	0,319 (0,000 – 1,000)	10	0,239 (0,036 – 0,857)	0,909860	
15.	56	0,280 (0,000 – 0,990)	8	0,534 (0,027 – 0,857)	0,452594	
16.	50	0,360 (0,000 – 0,970)	13	0,500 (0,008 – 0,957)	0,689799	
17.	44	0,500 (0,000 – 0,906)	12	0,372 (0,000 – 0,857)	0,764543	
18.	39	0,421 (0,019 – 1,000)	9	0,362 (0,000 – 0,902)	0,853308	
19.	34	0,334 (0,000 – 0,900)	9	0,180 (0,000 – 0,889)	0,420209	
20.	30	0,460 (0,000 – 0,960)	8	0,180 (0,006 – 0,927)	0,299100	
21.	24	0,444 (0,020 – 0,895)	8	0,130 (0,000 – 0,934)	0,338352	



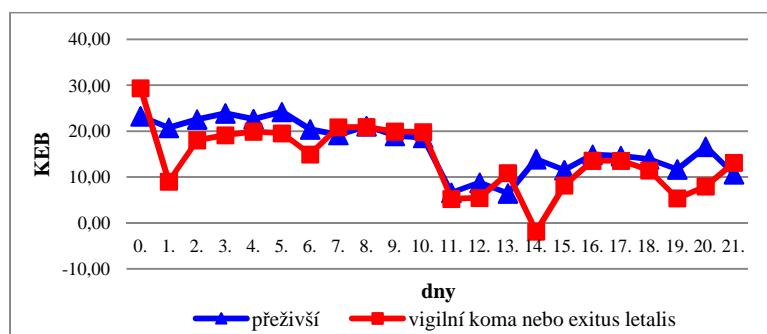
Tab. a graf 12: Vývoj četnosti lymfocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na finální klinický stav pacientů

<u>klin. stav</u> monocyty		preživši	vigilní koma nebo exitus letalis		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	15	0,140 (0,030 – 0,750)	3	0,080 (0,069 – 0,540)	0,812704
1.	48	0,130 (0,000 – 0,880)	9	0,100 (0,021 – 0,490)	0,584303
2.	55	0,120 (0,010 – 0,539)	17	0,100 (0,030 – 0,603)	0,498896
3.	63	0,150 (0,000 – 0,759)	13	0,160 (0,000 – 0,490)	0,456334
4.	67	0,150 (0,000 – 0,750)	16	0,155 (0,000 – 0,800)	0,953972
5.	65	0,174 (0,000 – 0,972)	16	0,214 (0,020 – 0,603)	0,952704
6.	73	0,200 (0,000 – 0,909)	17	0,246 (0,021 – 1,000)	0,921989
7.	76	0,157 (0,000 – 0,850)	17	0,500 (0,000 – 0,927)	0,669067
8.	68	0,209 (0,000 – 0,857)	15	0,220 (0,000 – 0,680)	0,905794
9.	72	0,275 (0,000 – 1,000)	16	0,174 (0,057 – 0,783)	0,369218
10.	64	0,210 (0,000 – 0,857)	15	0,420 (0,031 – 0,800)	0,183098
11.	57	0,200 (0,000 – 0,846)	16	0,277 (0,083 – 0,660)	0,083010
12.	52	0,216 (0,020 – 0,829)	13	0,230 (0,000 – 0,600)	0,934647
13.	57	0,230 (0,021 – 0,849)	13	0,279 (0,000 – 0,481)	0,672388
14.	48	0,220 (0,000 – 0,890)	10	0,142 (0,030 – 0,786)	0,530114
15.	56	0,200 (0,010 – 0,920)	8	0,239 (0,000 – 0,444)	0,878990
16.	50	0,230 (0,030 – 0,928)	13	0,214 (0,032 – 0,750)	0,945836
17.	44	0,253 (0,000 – 0,890)	12	0,200 (0,000 – 0,700)	0,313269
18.	39	0,267 (0,000 – 0,910)	9	0,154 (0,075 – 0,611)	0,362142
19.	34	0,299 (0,010 – 1,000)	9	0,160 (0,010 – 0,957)	0,347011
20.	30	0,152 (0,000 – 0,880)	8	0,090 (0,050 – 0,261)	0,197397
21.	24	0,220 (0,010 – 0,960)	8	0,095 (0,030 – 0,228)	0,055512



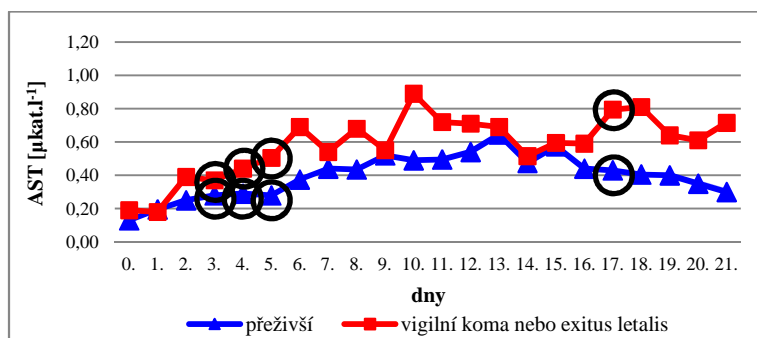
Tab. a graf 13: Vývoj četnosti monocyty v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na finální klinický stav pacientů

klin. stav KEB		přeživší		vigilní koma nebo exitus letalis		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)		
0.	15	23,29 (2,24 – 28,65)	3	29,40 (17,99 – 29,90)	0,155133	
1.	50	20,79 (-25,16 – 31,61)	9	9,05 (-67,21 – 30,60)	0,250573	
2.	55	22,59 (-51,03 – 33,23)	17	18,06 (-9,16 – 33,57)	0,790865	
3.	63	23,90 (-20,17 – 32,52)	13	19,15 (-19,27 – 33,32)	0,348235	
4.	67	22,66 (-1393,00 – 32,38)	16	19,94 (-33,13 – 33,72)	0,510536	
5.	67	24,22 (-510,10 – 32,98)	16	19,56 (-71,32 – 32,81)	0,464776	
6.	75	20,41 (-268,00 – 32,74)	17	14,97 (-52,38 – 32,43)	0,519683	
7.	77	19,21 (-158,71 – 31,00)	17	20,90 (-360,06 – 31,97)	0,701638	
8.	68	21,13 (-398,80 – 31,85)	15	20,92 (-57,89 – 31,58)	0,976397	
9.	73	19,02 (-293,65 – 31,01)	16	19,93 (-48,73 – 32,33)	0,860065	
10.	66	18,58 (-320,20 – 30,64)	15	19,83 (-85,61 – 29,53)	0,838432	
11.	58	6,63 (-2366,80 – 31,53)	16	5,25 (-78,91 – 31,18)	0,828477	
12.	54	8,81 (-2041,00 – 30,39)	13	5,47 (-61,00 – 31,79)	0,981026	
13.	58	6,46 (-614,32 – 30,47)	13	10,89 (-33,44 – 31,93)	0,587361	
14.	50	13,95 (-1816,00 – 30,06)	10	-1,86 (-11,47 – 32,99)	0,944652	
15.	56	11,53 (-2253,40 – 31,76)	8	8,18 (-16,84 – 32,29)	0,722403	
16.	50	14,92 (-2584,60 – 30,89)	13	13,59 (-59,75 – 30,71)	0,858461	
17.	44	14,63 (-2401,00 – 32,00)	12	13,55 (-16,79 – 30,80)	0,596699	
18.	40	13,93 (-1731,40 – 32,17)	9	11,49 (3,10 – 29,66)	0,766521	
19.	35	11,72 (-1922,20 – 30,74)	9	5,38 (-473,20 – 29,28)	0,221701	
20.	32	16,67 (-925,00 – 29,16)	8	8,01 (-607,27 – 30,66)	0,467244	
21.	24	10,66 (-2163,40 – 27,88)	8	13,12 (-668,50 – 30,33)	0,810829	



Tab. a graf 14: Vývoj hodnot KEB po atace krvácení v CNS s ohledem na finální klinický stav pacientů

klin. stav AST [$\mu\text{kat.l}^{-1}$]	přeživší		vigilní koma nebo exitus letalis		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	15	0,13 (0,02 – 1,65)	3	0,19 (0,15 – 0,22)	0,678403
1.	50	0,20 (0,04 – 1,31)	9	0,18 (0,11 – 3,96)	0,348172
2.	55	0,25 (0,01 – 37,49)	17	0,39 (0,06 – 1,68)	0,169957
3.	63	0,28 (0,04 – 4,79)	13	0,37 (0,14 – 3,71)	0,029294
4.	67	0,29 (0,02 – 1,49)	16	0,44 (0,10 – 3,79)	0,028283
5.	67	0,28 (0,03 – 3,25)	16	0,51 (0,07 – 4,29)	0,013716
6.	74	0,38 (0,04 – 5,35)	17	0,69 (0,06 – 6,72)	0,062406
7.	77	0,44 (0,05 – 11,19)	17	0,54 (0,06 – 20,90)	0,429074
8.	68	0,44 (0,03 – 4,43)	15	0,68 (0,06 – 3,07)	0,518940
9.	72	0,52 (0,04 – 9,94)	16	0,55 (0,09 – 8,07)	0,596036
10.	66	0,49 (0,07 – 5,00)	15	0,89 (0,15 – 6,40)	0,143391
11.	58	0,50 (0,15 – 4,63)	16	0,72 (0,11 – 4,79)	0,242555
12.	54	0,54 (0,08 – 2,31)	13	0,71 (0,14 – 2,71)	0,302739
13.	58	0,65 (0,08 – 4,43)	13	0,69 (0,19 – 2,71)	0,231371
14.	50	0,48 (0,07 – 4,72)	10	0,52 (0,24 – 1,66)	0,469071
15.	56	0,58 (0,08 – 4,63)	8	0,60 (0,24 – 1,75)	0,669890
16.	50	0,44 (0,04 – 1,40)	13	0,59 (0,12 – 3,29)	0,231158
17.	44	0,43 (0,07 – 1,76)	12	0,80 (0,13 – 3,51)	0,045847
18.	40	0,41 (0,06 – 1,07)	9	0,81 (0,17 – 3,20)	0,112305
19.	35	0,40 (0,06 – 1,04)	9	0,64 (0,17 – 3,46)	0,088738
20.	32	0,35 (0,09 – 1,39)	8	0,61 (0,11 – 4,36)	0,279252
21.	24	0,30 (0,17 – 1,48)	8	0,72 (0,14 – 5,89)	0,199205



Tab. a graf 15: Vývoj katalytických aktivit AST v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na finální klinický stav pacientů

4.2.2 Vývoj likvorového obrazu v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS s ohledem na finální klinický stav pacientů - diskuse

Předmětem této části studie je porovnání vývoje likvorového obrazu ve skupině pacientů, kteří ataku krvácení v CNS a následný vývoj překonali s větším či menším neurologickým deficitem a ve skupině pacientů, u kterých postižení vyústilo buď ve vigilní koma, nebo v úmrtí.

U pacientů s vyústěním do vigilního komatu či úmrtí v porovnání s pacienty přeživšími předpokládáme celkově nepříznivější vývoj likvorového obrazu. Tzn. především vyšší rozsah krvácení do likvorových cest, intenzivnější zánětlivou odpověď v likvorovém kompartmentu s dominujícím zastoupením složek nespecifické imunity, s tím související vyšší rozsah anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu a známky rozsáhlejšího ireverzibilního poškození tkáně CNS.

Mezi oběma skupinami pacientů lze skutečně pozorovat jistý rozdíl v počtech erytrocytů v likvoru. Odlišnost spočívá spíše v časovém posunu kulminace výskytu erytrocytů v likvoru nežli v jejich absolutních počtech. Ve skupině přeživších pacientů kulminuje počet erytrocytů 2. den a u pacientů s vyústěním ve vigilní koma či úmrtí až 4. a 6. den po atace krvácení v CNS (tab. 8 a graf 8). S ohledem na současný vývoj koncentrací „celkové bílkoviny“ v likvoru (tab. 9 a graf 9) ve sledovaných skupinách pacientů považujeme za pravděpodobnou příčinu tohoto jevu sklon k horší cirkulaci likvoru u pacientů s vyústěním ve vigilní koma či úmrtí. Následkem může být pomalejší uvolňování krve z mozkového parenchymu do likvorového kompartmentu a pomalejší homogenizace hemoragické příměsi v likvoru.

Při porovnání počtů imunokompetentních buněk v likvoru lze konstatovat od 3. dne po atace krvácení v CNS poněkud strmější nárůst počtu leukocytů v likvoru u pacientů s vyústěním ve vigilní koma či úmrtí. Od 7. do 16. dne po atace krvácení v CNS je ale zřejmý vyšší počet leukocytů v likvoru u pacientů přeživších. Tento jev opět přisuzujeme lepší dlouhodobější flexibilitě imunitního systému u pacientů s příznivějším klinickým vývojem (tab. 10 a graf 10). Z hlediska rozvoje zánětlivé odpovědi ale poskytuje zásadní informaci především buněčná skladba likvoru. Po většinu sledovaného období po atace krvácení v CNS převažují dle očekávání v likvoru pacientů s vyústěním ve vigilní koma či úmrtí neutrofilní granulocyty (tab. 11 a graf 11). Naopak, převažující výskyt lymfocytárních elementů je charakteristický pro skupinu pacientů přeživších (tab. 12 a graf 12). V případě výskytu monocytárních elementů nebyly mezi oběma skupinami zjištěny podstatnější rozdíly (tab. 13 a graf 13).

Dlouhodobější přítomnost neutrofilních granulocytů coby elementů nespecifické imunity v likvorovém kompartmentu hodnotíme jako jev nepříznivý (11, 12). Za její příčinu považujeme přetrvávání rizikových podnětů, které neuroprotektivní přítomnost neutrofilních granulocytů vyžadují. Těmi může být perzistující krvácení, ischemizace tkáně CNS, bakteriální neuroinfekce atd. Vliv ale může mít zřejmě též snížená schopnost pacientů s horší prognózou mobilizovat složky specifické imunity. Samotná přítomnost neutrofilních granulocytů v likvorovém kompartmentu znamená bezprostřední riziko jejich oxidačního vzplanutí, jehož produkty mohou být příčinou významného poškození tkáně CNS. Dominující přítomnost neutrofilních granulocytů v příslušné lokalitě představuje přetrvávání či dokonce progresi patologického procesu. Naproti tomu převažující přítomnost lymfocytárních elementů coby buněčných představitelů specifické imunity pak spíše doprovází ústup patologického procesu s tendencí k navození původního stavu.

Při porovnání vývoje rozsahu anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu pomocí KEB ve skupině přeživších pacientů a ve skupině pacientů s vyústěním ve vigilní koma či úmrtí jsme po celé sledované období nezaznamenali statisticky významný rozdíl (tab. 14 a graf 14). Přesto je důležité některé jevy okomentovat. Ode dne ataky krvácení v CNS do 10. dne po této události lze ve skupině přeživších pacientů pozorovat rozsahy anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu vesměs na úrovni odpovídající zvýšeným energetickým nárokům aktivovaného imunitního systému při serosní zánětlivé odpovědi v CNS (10, 31). Ve skupině pacientů s vyústěním ve vigilní koma či úmrtí je ale 1. den po atace krvácení v CNS patrné nápadné zvýšení anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu. Popsaný stav v této fázi však nepřisuzujeme výhradně zánětlivé reakci, ale jak již bylo uvedeno, také kyslíkové nedostatečnosti, zvýšeným energetickým nárokům krevní masy a mikrovaskulárním změnám v nejčasnějším stadiu postižení (20, 135).

11. den po atace krvácení v CNS je v obou skupinách pacientů patrné zvýšení rozsahu anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu na úroveň, kdy se ve větší míře projevují razantní zánětlivé změny s oxidačním vzplanutím profesionálních fagocytů. Těmi mohou být bakteriální neuroinfekce či ischemizace tkáně CNS (9,10, 14, 18, 30, 31, 116, 117). Zatímco je ve skupině přeživších pacientů od 14. dne po atace krvácení v CNS patrný trend opětovného navození mírnějších serosních zánětlivých změn, ve skupině pacientů s vyústěním ve vigilní koma či úmrtí dochází k dočasnému prohloubení rozsahu anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu na úroveň odpovídající dalšímu zvýšení intenzity razantního zánětu s oxidačním vzplanutím profesionálních fagocytů v CNS. V následných

dnech je ale i v této skupině pacientů patrné snížení intenzity zánětlivých změn v CNS. Vývoj buněčné skladby likvoru v druhé polovině sledovaného období však poukazuje na zásadní odlišnost porovnávaných skupin. Ve skupině přeživších pacientů je zřejmý trend ke specifické serosní zánětlivé odpovědi s dominující účastí lymfocytárních elementů v CNS ve smyslu úklidové reakce a reparace a regenerace tkáně. Naproti tomu ve skupině pacientů s vyústěním ve vigilní koma či úmrtí přetrvává dominující přítomnost neutrofilních granulocytů svědčící o přetrvávajícím stavu preventivní neuroprotektce s občasným vzplanutím purulentního zánětu v CNS (tab. a graf 11, 12 a 14) (14, 18).

Po celé sledované období 3 týdnů po atace krvácení v CNS převyšuje medián katalytických aktivit AST v likvoru ve skupině pacientů s vyústěním do vigilního komatu či úmrtí medián katalytických aktivit AST ve skupině pacientů přeživších (tab. 15 a graf 15). Tyto výsledky nasvědčují většímu rozsahu ireverzibilního strukturálního poškození tkáně CNS u pacientů s horším klinickým vyústěním (28). Významné odchylky 3., 4. a 5. den po atace krvácení v CNS korelují s kulminací počtu erytrocytů v likvoru. Pozorovaný jev zřejmě nasvědčuje společnému vyplavování krve a produktů buněčného rozpadu z tkáně CNS do likvorového kompartmentu v bezprostřední návaznosti na akutně vzniklou hemoragii.

Zvýšenou úroveň katalytických aktivit AST v likvoru u pacientů s vyústěním ve vigilní koma či úmrtí počínaje 17. dnem po atace SAH pak dáváme do souvislosti s rozpadem tkáně při již zmíněných následných komplikacích ve smyslu ischemizace tkáně CNS, bakteriální neuroinfekce a purulentních zánětlivých změn v CNS.

Souhrn

Na základě porovnání vývoje likvorových obrazů po atace krvácení v CNS předpokládáme ve skupině pacientů s vyústěním ve vigilní koma či úmrtí v porovnání s pacienty přeživšími následující nepříznivé jevy:

1. Horší cirkulaci likvoru v časném stadiu krvácení v CNS a tím pádem vyšší riziko rozvoje hydrocefalu.
2. Vyšší rozsah ireverzibilního poškození tkáně CNS v časném stadiu krvácení v CNS.
3. Četnější zastoupení neutrofilních granulocytů v likvoru zejména v časném stadiu krvácení v CNS s vyšší frekvencí vzplanutí purulentního zánětu ireverzibilně poškozujícího tkáň CNS.
4. Přetrvávající zvýšenou přítomnost neutrofilních granulocytů v likvoru i po odeznění akutního stadia krvácení v CNS s občasným vzplanutím purulentního zánětu představující vyšší rizikový potenciál pro CNS a současně nasvědčující perzistující přítomnosti rizikových faktorů zejména ve smyslu ischemizace tkáně CNS a bakteriální neuroinfekce.
5. Přetrvávající vyšší rozsah ireverzibilního strukturálního poškození tkáně CNS v pozdějším stadiu postižení po odeznění bezprostředních projevů ataky krvácení v CNS.

Oproti původnímu očekávání jsme mezi porovnávanými skupinami pacientů nezaznamenali rozdíl v rozsahu krvácení v CNS.

4.3 Vývoj likvorového obrazu pacientů v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS rozdělených do skupin podle charakteru neurochirurgického řešení

4.3.1 Vývoj likvorového obrazu pacientů v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS rozdělených do skupin podle charakteru neurochirurgického řešení - výsledky

Při porovnání vývoje počtu erytrocytů v likvoru je ve skupině pacientů řešených endovaskulárně coilem patrný 1., 3., 9., 10., 11. a 12. den po atace krvácení v CNS jejich statisticky významně nižší výskyt oproti skupině pacientů řešených klipem aneurysmatu. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 16).

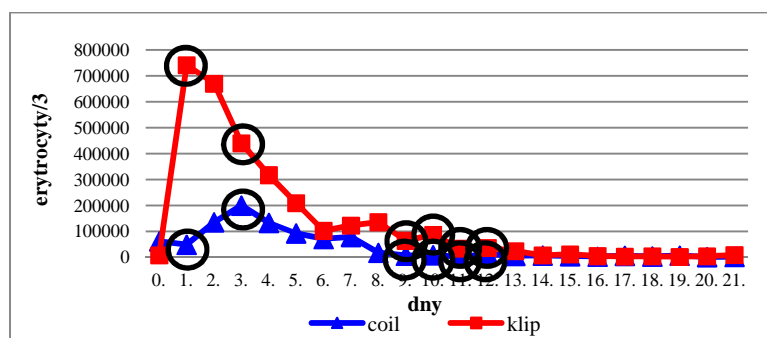
Při porovnání vývoje počtu erytrocytů v likvoru je ve skupině pacientů řešených endovaskulárně coilem patrný 12., 20. a 21. den po atace krvácení v CNS jejich statisticky významně nižší výskyt oproti skupině pacientů řešených semikonzervativně zevní likvorovou drenáží (ZLD). Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 17).

Při porovnání vývoje počtu erytrocytů v likvoru je ve skupině pacientů řešených klipem aneurysmatu patrný 2., 3. a 5. den po atace krvácení v CNS jejich statisticky významně vyšší výskyt oproti skupině pacientů řešených semikonzervativně ZLD. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 18).

Při porovnání vývoje počtu imunokompetentních buněk v likvoru je ve skupině pacientů řešených endovaskulárně coilem patrný 1., 2., 3., 10. a 11. den po atace krvácení v CNS jejich statisticky významně nižší výskyt oproti skupině pacientů řešených klipem aneurysmatu. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 19).

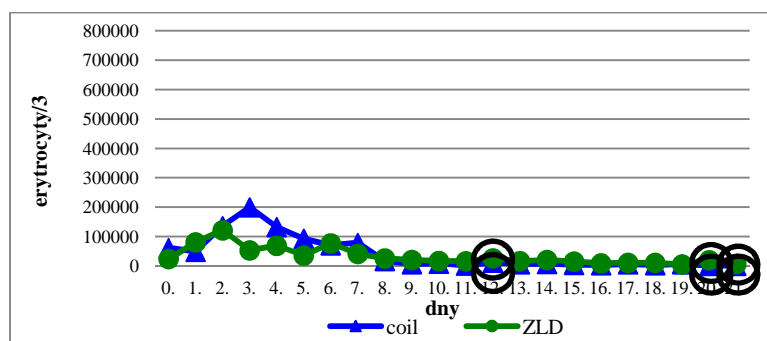
Při porovnání vývoje počtu imunokompetentních buněk v likvoru je ve skupině pacientů řešených endovaskulárně coilem patrný 4., 5. a 7. den po atace krvácení v CNS jejich statisticky významně vyšší výskyt a 21. den po atace krvácení v CNS statisticky významně nižší výskyt oproti skupině pacientů řešených semikonzervativně ZLD. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 20).

nech řešení erythrocyty/3		coil		klip		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)		
0.	1	61 440,0 (61 440 – 61 440)	2	7 816,0 (16 - 15 616)	x	
1.	16	48 640,0 (5 760 – 20 480 000)	9	742 400,0 (14 080 – 2 560 000)	0,044454	
2.	19	135 680,0 (9 728 – 1 894 400)	10	670 720,5 (6 400 – 10 240 000)	0,056891	
3.	18	199 680,0 (6 656 – 7 680 000)	14	440 320,0 (43 520 – 5 875 200)	0,031853	
4.	19	133 120,0 (16 640 – 1 689 600)	16	317 440,0 (1 472 – 52 480 000)	0,094482	
5.	20	92 672,0 (1 248 – 1 280 000)	16	209 130,0 (12 – 3 328 000)	0,208569	
6.	24	71 040,0 (1 104 – 1 049 600)	21	102 400,0 (1 536 – 4 300 800)	0,640936	
7.	25	78 848,0 (1 280 – 3 531 264)	23	122 800,0 (3 072 – 3 020 800)	0,283203	
8.	19	17 408,0 (192 – 2 880 768)	23	135 680,0 (400 – 4 608 000)	0,051675	
9.	22	6 592,00 (208 – 998 400)	24	63 968,0 (48 – 1 239 040)	0,016045	
10.	17	8 192,0 (76 – 422 400)	27	87 040,0 (75 – 706 560)	0,018171	
11.	16	1 984,0 (114 – 4 838 400)	25	33 280,0 (124 – 642 560)	0,027461	
12.	18	11 776,0 (32 – 1 331 200)	23	36 096,0 (268 – 2 688 000)	0,019385	
13.	13	5 952,0 (23 – 89 600)	28	23 552,0 (220 – 822 272)	0,075232	
14.	14	6 912,0 (6 – 56 320)	22	7 360,0 (12 – 460 800)	0,407969	
15.	14	4 496,0 (1 – 147 030)	25	11 520,0 (104 – 622 080)	0,120740	
16.	13	2 560,0 (64 – 22 784)	24	4 768,0 (22 – 107 520)	0,232857	
17.	14	5 904,0 (21 – 43 264)	23	2 560,0 (24 – 256 000)	0,826483	
18.	12	3 120,0 (21 – 38 912)	21	3 584,0 (2 – 81 920)	0,925459	
19.	11	6 656,0 (104 – 122 880)	18	1 776,0 (2 – 378 880)	0,458318	
20.	12	796,0 (1 – 20 480)	17	4 096,0 (35 – 394 240)	0,115959	
21.	12	1 324,0 (5 – 67 584)	12	8 576,0 (35 – 416 768)	0,099878	



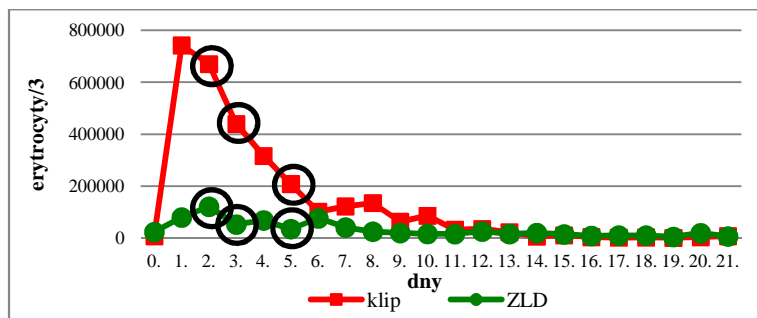
Tab. a graf 16: Vývoj počtu erythrocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na způsob neurochirurgického řešení (coil v. klip)

nech řešení erythrocyty/3		coil		ZLD		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)		
0.	1	61 440,0 (61 440 – 61 440)	14	24 064,0 (1 536 – 9 216 000)	x	
1.	16	48 640,0 (5 760 – 20 480 000)	32	80 384,0 (2 500 – 7 500 000)	0,669763	
2.	19	135 680,0 (9 728 – 1 894 400)	40	121 600,0 (29 – 2 816 000)	0,745603	
3.	18	199 680,0 (6 656 – 7 680 000)	39	53 248,0 (92 – 3 891 200)	0,151719	
4.	19	133 120,0 (16 640 – 1 689 600)	43	69 120,0 (359 – 2 688 000)	0,181539	
5.	20	92 672,0 (1 248 – 1 280 000)	39	35 840,0 (104 – 1 536 000)	0,132272	
6.	24	71 040,0 (1 104 – 1 049 600)	39	76 800,0 (6 – 3 328 000)	0,787995	
7.	25	78 848,0 (1 280 – 3 531 264)	35	41 600,0 (68 – 1 536 000)	0,392737	
8.	19	17 408,0 (192 – 2 880 768)	33	25 600,0 (37 – 844 800)	0,430336	
9.	22	6 592,00 (208 – 998 400)	33	20 480,0 (104 – 1 433 600)	0,090599	
10.	17	8 192,0 (76 – 422 400)	30	16 896,0 (24 – 608 256)	0,369888	
11.	16	1 984,0 (114 – 4 838 400)	23	16 384,0 (12 – 524 800)	0,153408	
12.	18	11 776,0 (32 – 1 331 200)	18	26 240,0 (1 – 1 475 584)	0,047996	
13.	13	5 952,0 (23 – 89 600)	23	16 640,0 (1 – 186 880)	0,229319	
14.	14	6 912,0 (6 – 56 320)	17	20 480,0 (512 – 281 600)	0,107920	
15.	14	4 496,0 (1 – 147 030)	20	15 104,0 (172 – 640 000)	0,111348	
16.	13	2 560,0 (64 – 22 784)	22	9 216,0 (272 – 133 120)	0,067782	
17.	14	5 904,0 (21 – 43 264)	16	10 752,0 (36 – 276 480)	0,157540	
18.	12	3 120,0 (21 – 38 912)	14	10 864,0 (14 – 652 800)	0,142681	
19.	11	6 656,0 (104 – 122 880)	12	5 312,0 (512 – 180 224)	0,423657	
20.	12	796,0 (1 – 20 480)	10	19 968,0 (288 – 81 920)	0,002169	
21.	12	1 324,0 (5 – 67 584)	8	7 168,0 (516 – 191 488)	0,049142	



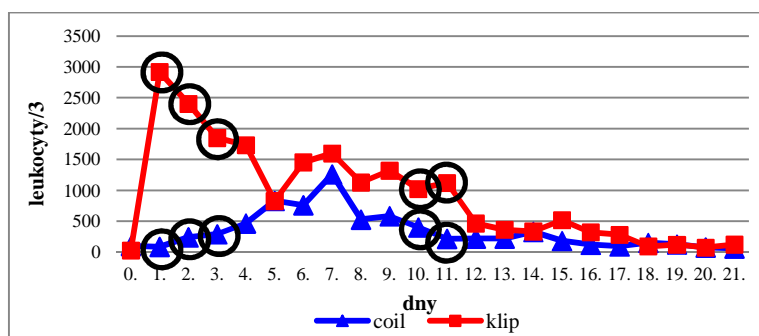
Tab. a graf 17: Vývoj počtu erythrocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na způsob neurochirurgického řešení (coil v. ZLD)

nech řešení erythrocyty/3		klip		ZLD		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)		
0.	2	7 816,0 (16 - 15 616)	14	24 064,0 (1 536 - 9 216 000)	0,095484	
1.	9	742 400,0 (14 080 - 2 560 000)	32	80 384,0 (2 500 - 7 500 000)	0,108198	
2.	10	670 720,5 (6 400 - 10 240 000)	40	121 600,0 (29 - 2 816 000)	0,030885	
3.	14	440 320,0 (43 520 - 5 875 200)	39	53 248,0 (92 - 3 891 200)	0,001338	
4.	16	317 440,0 (1 472 - 52 480 000)	43	69 120,0 (359 - 2 688 000)	0,089800	
5.	16	209 130,0 (12 - 3 328 000)	39	35 840,0 (104 - 1 536 000)	0,034639	
6.	21	102 400,0 (1 536 - 4 300 800)	39	76 800,0 (6 - 3 328 000)	0,485539	
7.	23	122 800,0 (3 072 - 3 020 800)	35	41 600,0 (68 - 1 536 000)	0,093554	
8.	23	135 680,0 (400 - 4 608 000)	33	25 600,0 (37 - 844 800)	0,069472	
9.	24	63 968,0 (48 - 1 239 040)	33	20 480,0 (104 - 1 433 600)	0,216293	
10.	27	87 040,0 (75 - 706 560)	30	16 896,0 (24 - 608 256)	0,078743	
11.	25	33 280,0 (124 - 642 560)	23	16 384,0 (12 - 524 800)	0,190032	
12.	23	36 096,0 (268 - 2 688 000)	18	26 240,0 (1 - 1 475 584)	0,581170	
13.	28	23 552,0 (220 - 822 272)	23	16 640,0 (1 - 186 880)	0,602667	
14.	22	7 360,0 (12 - 460 800)	17	20 480,0 (512 - 281 600)	0,263260	
15.	25	11 520,0 (104 - 622 080)	20	15 104,0 (172 - 640 000)	0,819323	
16.	24	4 768,0 (22 - 107 520)	22	9 216,0 (272 - 133 120)	0,454666	
17.	23	2 560,0 (24 - 256 000)	16	10 752,0 (36 - 276 480)	0,383844	
18.	21	3 584,0 (2 - 81 920)	14	10 864,0 (14 - 652 800)	0,162301	
19.	18	1 776,0 (2 - 378 880)	12	5 312,0 (512 - 180 224)	0,078947	
20.	17	4 096,0 (35 - 394 240)	10	19 968,0 (288 - 81 920)	0,102720	
21.	12	8 576,0 (35 - 416 768)	8	7 168,0 (516 - 191 488)	0,699676	



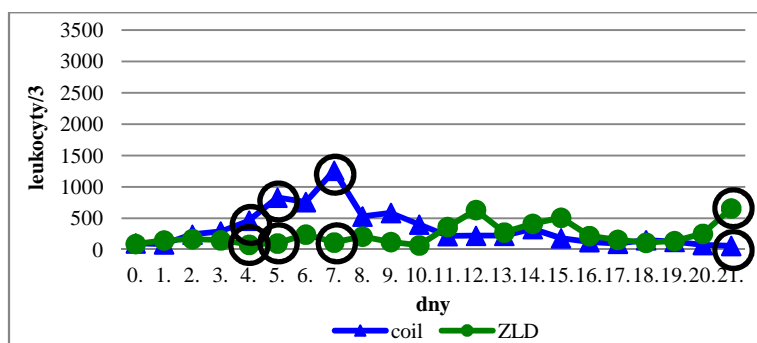
Tab. a graf 18: Vývoj počtu erythrocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na způsob neurochirurgického řešení (klip v. ZLD)

nch řešení leukocyty/3		coil		klip		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)		
0.	1	100,0 (100 – 100)	2	27,0 (22 – 32)	x	
1.	16	85,5 (5 – 17 920)	9	2 920,0 (70 – 11 360)	0,025336	
2.	19	240,0 (15 – 5 920)	10	2 404,0 (55 – 9 100)	0,018129	
3.	18	290,0 (17 – 4 320)	14	1 850,0 (240 – 8 000)	0,002374	
4.	19	464,0 (19 – 5 680)	16	1 732,0 (8 – 15 616)	0,202359	
5.	20	831,0 (19 – 11 840)	16	828,0 (38 – 71 680)	0,836063	
6.	24	760,0 (2 – 11 040)	21	1 456,0 (12 – 19 360)	0,236794	
7.	25	1 260,0 (2 – 7 840)	23	1 600,0 (40 – 53 760)	0,426878	
8.	19	528,0 (6 – 8 960)	23	1 128,0 (112 – 15 360)	0,126297	
9.	22	584,0 (12 – 12 688)	24	1 320,0 (16 – 14 849)	0,076696	
10.	17	400,0 (28 – 2 752)	27	1 024,0 (12 – 74 240)	0,025777	
11.	16	216,0 (6 – 79 112)	25	1 120,0 (37 – 5 920)	0,033610	
12.	18	220,0 (8 – 35 840)	23	464,0 (41 – 8 960)	0,176081	
13.	13	220,0 (16 – 2 880)	28	361,5 (16 – 21 824)	0,319937	
14.	15	328,0 (6 – 3 080)	21	334,0 (22 – 5 376)	0,724118	
15.	14	180,5 (13 – 5 376)	25	517,0 (18 – 48 640)	0,218835	
16.	13	120,0 (14 – 3 072)	24	320,0 (11 – 1 536)	0,181486	
17.	14	94,0 (10 – 1 480)	23	280,0 (7 – 1 024)	0,227942	
18.	12	149,5 (36 – 3 060)	21	92,0 (6 – 1 152)	0,177895	
19.	11	124,0 (21 – 1 120)	18	120,0 (11 – 13 568)	0,500185	
20.	12	75,5 (20 – 1 962)	17	72,0 (4 – 3 216)	0,894318	
21.	12	60,5 (8 – 4 736)	12	122,0 (5 – 1 040)	0,312322	



Tab. a graf 19: Vývoj počtu leukocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na způsob neurochirurgického řešení (coil v. klip)

nech řešení leukocyty/3		coil		ZLD		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)		
0.	1	100,0 (100 – 100)	14	90,0 (1 – 8 800)	x	
1.	16	85,5 (5 – 17 920)	32	146,0 (1 – 23 000)	0,622660	
2.	19	240,0 (15 – 5 920)	40	168,0 (1 – 17 600)	0,291683	
3.	18	290,0 (17 – 4 320)	39	148,0 (1 – 4 900)	0,075595	
4.	19	464,0 (19 – 5 680)	43	77,0 (1 – 10 240)	0,022002	
5.	20	831,0 (19 – 11 840)	39	98,0 (1 – 10 720)	0,001120	
6.	24	760,0 (2 – 11 040)	39	240,0 (2 – 11 200)	0,185720	
7.	25	1 260,0 (2 – 7 840)	35	113,0 (1 – 8 480)	0,004185	
8.	19	528,0 (6 – 8 960)	33	208,0 (1 – 12 960)	0,196291	
9.	22	584,0 (12 – 12 688)	32	121,0 (5 – 41 760)	0,148862	
10.	17	400,0 (28 – 2 752)	30	67,5 (1 – 14 800)	0,129365	
11.	16	216,0 (6 – 79 112)	23	360,0 (6 – 16 960)	0,841587	
12.	18	220,0 (8 – 35 840)	17	632,0 (2 – 14 080)	0,457718	
13.	13	220,0 (16 – 2 880)	23	272,0 (1 – 51 200)	0,575555	
14.	15	328,0 (6 – 3 080)	16	412,0 (3 – 5 632)	0,782011	
15.	14	180,5 (13 – 5 376)	20	508,0 (4 – 23 040)	0,227337	
16.	13	120,0 (14 – 3 072)	22	216,0 (1 – 16 374)	0,383997	
17.	14	94,0 (10 – 1 480)	16	156,0 (1 – 3 360)	0,318429	
18.	12	149,5 (36 – 3 060)	14	109,0 (2 – 832)	0,520270	
19.	11	124,0 (21 – 1 120)	12	136,0 (3 – 2 816)	0,479085	
20.	12	75,5 (20 – 1 962)	10	251,0 (42 – 3 243)	0,156289	
21.	12	60,5 (8 – 4 736)	8	656,0 (40 – 14 592)	0,022848	



Tab. a graf 20: Vývoj počtu leukocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na způsob neurochirurgického řešení (coil v. ZLD)

Při porovnání vývoje počtu imunokompetentních buněk v likvoru je ve skupině pacientů řešených klipem aneurysmatu patrný 2. až 11. den po atace krvácení v CNS jejich statisticky významně vyšší výskyt oproti skupině pacientů řešených semikonzervativně ZLD. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 21).

Při porovnání vývoje četnosti neutrofilních granulocytů v likvoru je ve skupině pacientů řešených endovaskulárně coilem patrná 8. a 21. den po atace krvácení v CNS její statisticky významně nižší úroveň oproti skupině pacientů řešených klipem aneurysmatu. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 22).

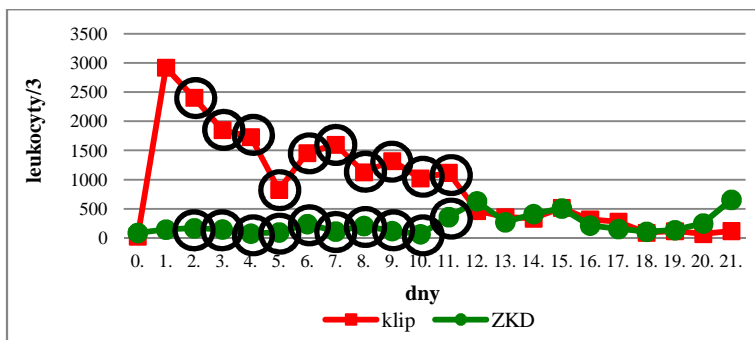
Při porovnání vývoje četnosti lymfocytárních elementů v likvoru je ve skupině pacientů řešených endovaskulárně coilem patrná 1. a 2. den po atace krvácení v CNS její statisticky významně vyšší úroveň oproti skupině pacientů řešených klipem aneurysmatu. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 23).

Při porovnání vývoje četnosti monocytárních elementů v likvoru je ve skupině pacientů řešených endovaskulárně coilem patrná 1. den po atace krvácení v CNS její statisticky významně nižší úroveň oproti skupině pacientů řešených klipem aneurysmatu. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 24).

Při porovnání vývoje četnosti neutrofilních granulocytů v likvoru je ve skupině pacientů řešených endovaskulárně coilem patrná 21. den po atace krvácení v CNS její statisticky významně nižší úroveň oproti skupině pacientů řešených semikonzervativně ZLD. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 25).

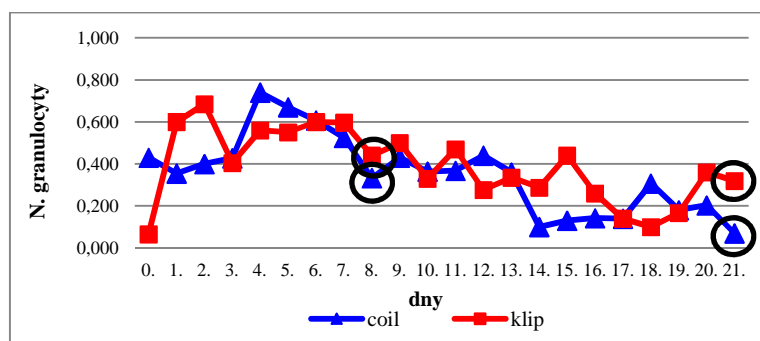
Při porovnání vývoje četnosti lymfocytárních elementů v likvoru je ve skupině pacientů řešených endovaskulárně coilem patrná 4. a 5. den po atace krvácení v CNS její statisticky významně vyšší úroveň a 21. den po atace krvácení v CNS statisticky významně nižší úroveň oproti skupině pacientů řešených semikonzervativně ZLD. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 26).

nech řešení leukocyty/3		klip		ZLD		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)		
0.	2	27,0 (22 – 32)	14	90,0 (1 – 8 800)	0,302050	
1.	9	2 920,0 (70 – 11 360)	32	146,0 (1 – 23 000)	0,075145	
2.	10	2 404,0 (55 – 9 100)	40	168,0 (1 – 17 600)	0,010145	
3.	14	1 850,0 (240 – 8 000)	39	148,0 (1 – 4 900)	0,000084	
4.	16	1 732,0 (8 – 15 616)	43	77,0 (1 – 10 240)	0,003649	
5.	16	828,0 (38 – 71 680)	39	98,0 (1 – 10 720)	0,002033	
6.	21	1 456,0 (12 – 19 360)	39	240,0 (2 – 11 200)	0,024625	
7.	23	1 600,0 (40 – 53 760)	35	113,0 (1 – 8 480)	0,000405	
8.	23	1 128,0 (112 – 15 360)	33	208,0 (1 – 12 960)	0,006308	
9.	24	1 320,0 (16 – 14 849)	32	121,0 (5 – 41 760)	0,008072	
10.	27	1 024,0 (12 – 74 240)	30	67,5 (1 – 14 800)	0,000704	
11.	25	1 120,0 (37 – 5 920)	23	360,0 (6 – 16 960)	0,038073	
12.	23	464,0 (41 – 8 960)	17	632,0 (2 – 14 080)	0,956362	
13.	28	361,5 (16 – 21 824)	23	272,0 (1 – 51 200)	0,495573	
14.	21	334,0 (22 – 5 376)	16	412,0 (3 – 5 632)	0,890275	
15.	25	517,0 (18 – 48 640)	20	508,0 (4 – 23 040)	0,890992	
16.	24	320,0 (11 – 1 536)	22	216,0 (1 – 16 374)	0,758189	
17.	23	280,0 (7 – 1 024)	16	156,0 (1 – 3 360)	0,920398	
18.	21	92,0 (6 – 1 152)	14	109,0 (2 – 832)	1,000000	
19.	18	120,0 (11 – 13 568)	12	136,0 (3 – 2 816)	0,750864	
20.	17	72,0 (4 – 3 216)	10	251,0 (42 – 3 243)	0,138558	
21.	12	122,0 (5 – 1 040)	8	656,0 (40 – 14 592)	0,064078	



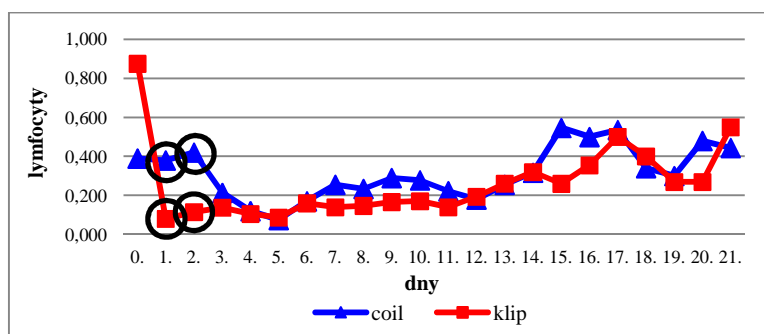
Tab. a graf 21: Vývoj počtu leukocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na způsob neurochirurgického řešení (klip v. ZLD)

nch řešení N.granulocyty	coil		klip		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	1	0,430 (0,430 – 0,430)	2	0,065 (0,010 – 0,120)	x
1.	14	0,355 (0,000 – 0,916)	9	0,600 (0,160 – 0,880)	0,108198
2.	19	0,400 (0,000 – 0,874)	10	0,685 (0,190 – 0,910)	0,124273
3.	18	0,428 (0,033 – 0,914)	14	0,404 (0,037 – 0,910)	0,746780
4.	19	0,740 (0,060 – 0,980)	16	0,560 (0,000 – 0,877)	0,417208
5.	20	0,670 (0,000 – 0,980)	16	0,551 (0,170 – 0,923)	0,545260
6.	24	0,608 (0,000 – 0,914)	21	0,600 (0,060 – 0,843)	0,640936
7.	24	0,525 (0,109 – 0,927)	23	0,597 (0,050 – 0,830)	0,287297
8.	19	0,333 (0,013 – 0,875)	23	0,440 (0,030 – 0,870)	0,043213
9.	21	0,430 (0,053 – 0,870)	24	0,500 (0,120 – 0,874)	0,250592
10.	16	0,364 (0,027 – 0,913)	27	0,330 (0,000 – 0,850)	0,678451
11.	15	0,368 (0,020 – 0,760)	25	0,470 (0,000 – 0,916)	0,409856
12.	17	0,440 (0,013 – 0,880)	23	0,276 (0,000 – 0,795)	0,529172
13.	13	0,360 (0,000 – 0,760)	28	0,335 (0,000 – 0,774)	0,811772
14.	13	0,100 (0,000 – 0,750)	22	0,287 (0,000 – 0,902)	0,238873
15.	14	0,130 (0,000 – 0,950)	25	0,440 (0,000 – 0,820)	0,098098
16.	13	0,142 (0,000 – 0,952)	24	0,260 (0,000 – 0,794)	0,208877
17.	14	0,140 (0,000 – 1,000)	23	0,140 (0,000 – 0,620)	0,627391
18.	12	0,307 (0,000 – 0,817)	21	0,100 (0,000 – 0,580)	0,253690
19.	11	0,180 (0,020 – 0,880)	17	0,167 (0,000 – 0,840)	0,300722
20.	11	0,203 (0,000 – 0,908)	16	0,360 (0,000 – 1,000)	0,711310
21.	12	0,070 (0,000 – 0,856)	12	0,320 (0,000 – 0,759)	0,049648



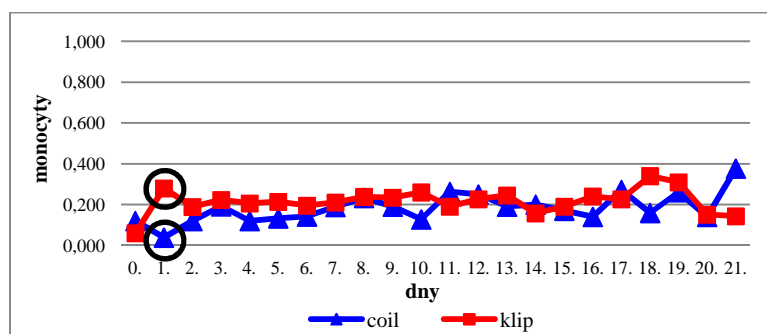
Tab. a graf 22: Vývoj četnosti neutrofilních granulocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na způsob neurochirurgického řešení (coil v. klip)

nch řešení lymfocyty	coil		klip		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	1	0,390 (0,390 – 0,390)	2	0,875 (0,800 – 0,950)	x
1.	14	0,380 (0,000 – 0,790)	9	0,080 (0,020 – 0,280)	0,029759
2.	19	0,420 (0,053 – 0,650)	10	0,115 (0,030 – 0,440)	0,007272
3.	18	0,214 (0,000 – 0,700)	14	0,138 (0,000 – 0,796)	0,372023
4.	19	0,120 (0,000 – 0,640)	16	0,105 (0,000 – 0,451)	0,829583
5.	20	0,075 (0,000 – 0,640)	16	0,088 (0,000 – 0,470)	0,886084
6.	24	0,171 (0,000 – 0,620)	21	0,160 (0,000 – 0,464)	0,793604
7.	24	0,255 (0,031 – 0,820)	23	0,140 (0,000 – 0,739)	0,056822
8.	19	0,234 (0,025 – 0,911)	23	0,147 (0,020 – 0,894)	0,120151
9.	21	0,290 (0,010 – 0,794)	24	0,167 (0,020 – 0,800)	0,202649
10.	16	0,278 (0,012 – 0,880)	27	0,171 (0,000 – 1,000)	0,615303
11.	15	0,222 (0,040 – 0,880)	25	0,140 (0,030 – 0,940)	0,275912
12.	17	0,180 (0,000 – 0,800)	23	0,194 (0,014 – 0,780)	0,427528
13.	13	0,255 (0,000 – 0,865)	28	0,261 (0,026 – 0,860)	0,921886
14.	13	0,317 (0,036 – 1,000)	22	0,320 (0,000 – 0,947)	0,608587
15.	14	0,546 (0,020 – 0,990)	25	0,260 (0,012 – 0,921)	0,131616
16.	13	0,500 (0,000 – 0,970)	24	0,355 (0,040 – 0,886)	0,220633
17.	14	0,536 (0,000 – 0,820)	23	0,500 (0,060 – 0,906)	0,661076
18.	12	0,341 (0,000 – 0,960)	21	0,400 (0,019 – 1,000)	0,613401
19.	11	0,300 (0,000 – 0,900)	17	0,269 (0,000 – 0,889)	0,962481
20.	11	0,480 (0,009 – 0,960)	16	0,270 (0,000 – 0,939)	0,805116
21.	12	0,444 (0,040 – 0,895)	12	0,550 (0,048 – 0,934)	0,686106



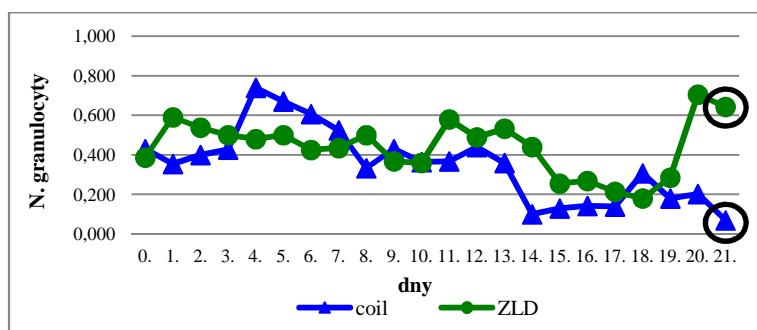
Tab. a graf 23: Vývoj četnosti lymfocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na způsob neurochirurgického řešení (coil v. klip)

nch řešení	coil		klip		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	1	0,120 (0,120 – 0,120)	2	0,060 (0,040 – 0,080)	x
1.	14	0,038 (0,000 – 0,440)	9	0,280 (0,030 – 0,560)	0,025333
2.	19	0,120 (0,030 – 0,579)	10	0,189 (0,030 – 0,603)	0,395972
3.	18	0,192 (0,040 – 0,414)	14	0,224 (0,020 – 0,759)	0,425031
4.	19	0,120 (0,000 – 0,680)	16	0,207 (0,026 – 0,750)	0,436474
5.	20	0,133 (0,020 – 0,972)	16	0,214 (0,060 – 0,800)	0,315946
6.	24	0,142 (0,021 – 1,000)	21	0,195 (0,034 – 0,700)	0,569513
7.	24	0,189 (0,031 – 0,514)	23	0,211 (0,082 – 0,850)	0,449955
8.	19	0,233 (0,000 – 0,680)	23	0,238 (0,036 – 0,840)	0,869527
9.	21	0,190 (0,020 – 0,593)	24	0,234 (0,020 – 0,740)	0,724361
10.	16	0,128 (0,030 – 0,692)	27	0,260 (0,000 – 0,855)	0,242664
11.	15	0,263 (0,090 – 0,600)	25	0,190 (0,020 – 0,810)	0,484909
12.	17	0,250 (0,065 – 0,828)	23	0,226 (0,020 – 0,826)	0,945468
13.	13	0,190 (0,085 – 0,819)	28	0,245 (0,060 – 0,810)	0,594508
14.	13	0,200 (0,000 – 0,890)	22	0,158 (0,013 – 0,706)	0,694613
15.	14	0,171 (0,010 – 0,689)	25	0,190 (0,030 – 0,680)	0,568067
16.	13	0,140 (0,030 – 0,720)	24	0,240 (0,057 – 0,560)	0,143344
17.	14	0,273 (0,000 – 0,890)	23	0,226 (0,070 – 0,800)	0,461772
18.	12	0,160 (0,040 – 0,910)	21	0,340 (0,000 – 0,800)	0,058770
19.	11	0,261 (0,010 – 0,860)	17	0,310 (0,079 – 1,000)	0,300722
20.	11	0,140 (0,020 – 0,880)	16	0,152 (0,000 – 0,617)	0,960643
21.	12	0,377 (0,026 – 0,960)	12	0,143 (0,010 – 0,593)	0,157214



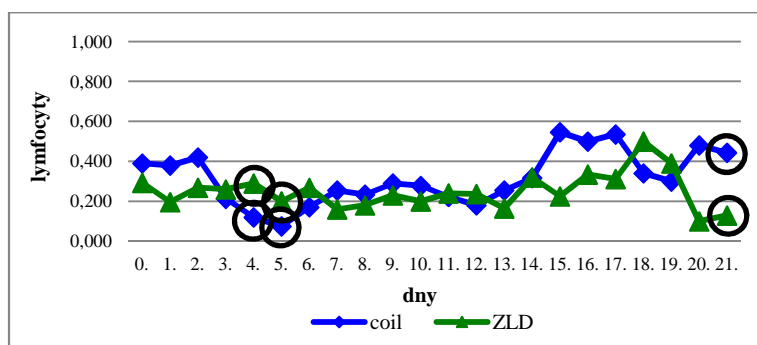
Tab. a graf 24: Vývoj četnosti monocyty v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na způsob neurochirurgického řešení (coil v. klip)

nech řešení N.granulocyty	coil		ZLD		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	1	0,430 (0,430 – 0,430)	14	0,387 (0,000 – 0,804)	x
1.	14	0,355 (0,000 – 0,916)	32	0,590 (0,000 – 0,950)	0,158986
2.	19	0,400 (0,000 – 0,874)	40	0,538 (0,041 – 0,940)	0,310639
3.	18	0,428 (0,033 – 0,914)	39	0,500 (0,000 – 0,980)	0,843494
4.	19	0,740 (0,060 – 0,980)	43	0,480 (0,000 – 0,950)	0,103920
5.	20	0,670 (0,000 – 0,980)	37	0,500 (0,058 – 1,000)	0,104819
6.	24	0,608 (0,000 – 0,914)	38	0,425 (0,000 – 1,000)	0,123776
7.	24	0,525 (0,109 – 0,927)	35	0,435 (0,000 – 0,894)	0,383311
8.	19	0,333 (0,013 – 0,875)	33	0,500 (0,000 – 0,926)	0,123749
9.	21	0,430 (0,053 – 0,870)	33	0,368 (0,000 – 0,900)	0,483382
10.	16	0,364 (0,027 – 0,913)	29	0,360 (0,000 – 0,970)	0,626912
11.	15	0,368 (0,020 – 0,760)	23	0,580 (0,000 – 0,970)	0,346850
12.	17	0,440 (0,013 – 0,880)	17	0,489 (0,030 – 0,900)	0,822849
13.	13	0,360 (0,000 – 0,760)	22	0,533 (0,018 – 0,940)	0,177496
14.	13	0,100 (0,000 – 0,750)	17	0,440 (0,000 – 0,760)	0,102634
15.	14	0,130 (0,000 – 0,950)	20	0,255 (0,000 – 0,869)	0,132406
16.	13	0,142 (0,000 – 0,952)	22	0,269 (0,000 – 0,891)	0,232135
17.	14	0,140 (0,000 – 1,000)	16	0,214 (0,000 – 1,000)	0,532918
18.	12	0,307 (0,000 – 0,817)	13	0,180 (0,000 – 0,868)	0,827763
19.	11	0,180 (0,020 – 0,880)	12	0,285 (0,032 – 0,960)	0,853514
20.	11	0,203 (0,000 – 0,908)	10	0,705 (0,021 – 0,880)	0,139201
21.	12	0,070 (0,000 – 0,856)	8	0,643 (0,113 – 0,970)	0,002308



Tab. a graf 25: Vývoj četnosti neutrofilních granulocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na způsob neurochirurgického řešení (coil v. ZLD)

nch řešení lymfocyty	coil		ZLD		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	1	0,390 (0,390 – 0,390)	14	0,293 (0,076 – 0,833)	x
1.	14	0,380 (0,000 – 0,790)	32	0,197 (0,012 – 1,000)	0,177399
2.	19	0,420 (0,053 – 0,650)	40	0,269 (0,010 – 0,949)	0,350938
3.	18	0,214 (0,000 – 0,700)	39	0,260 (0,000 – 1,000)	0,972610
4.	19	0,120 (0,000 – 0,640)	43	0,290 (0,000 – 1,000)	0,024312
5.	20	0,075 (0,000 – 0,640)	37	0,200 (0,000 – 0,792)	0,013026
6.	24	0,171 (0,000 – 0,620)	38	0,268 (0,000 – 0,883)	0,492422
7.	24	0,255 (0,031 – 0,820)	35	0,160 (0,000 – 0,850)	0,487454
8.	19	0,234 (0,025 – 0,911)	33	0,180 (0,000 – 1,000)	0,223916
9.	21	0,290 (0,010 – 0,794)	33	0,230 (0,000 – 0,967)	0,558185
10.	16	0,278 (0,012 – 0,880)	29	0,200 (0,000 – 1,000)	0,413338
11.	15	0,222 (0,040 – 0,880)	23	0,240 (0,000 – 1,000)	0,622185
12.	17	0,180 (0,000 – 0,800)	17	0,237 (0,000 – 890,00)	0,863267
13.	13	0,255 (0,000 – 0,865)	22	0,165 (0,010 – 0,840)	0,259912
14.	13	0,317 (0,036 – 1,000)	17	0,320 (0,030 – 0,753)	0,615512
15.	14	0,546 (0,020 – 0,990)	20	0,225 (0,000 – 0,750)	0,093026
16.	13	0,500 (0,000 – 0,970)	22	0,335 (0,008 – 0,957)	0,104885
17.	14	0,536 (0,000 – 0,820)	16	0,313 (0,000 – 0,731)	0,212356
18.	12	0,341 (0,000 – 0,960)	13	0,500 (0,060 – 0,860)	0,870378
19.	11	0,300 (0,000 – 0,900)	12	0,390 (0,030 – 0,660)	0,950925
20.	11	0,480 (0,009 – 0,960)	10	0,100 (0,006 – 0,789)	0,204970
21.	12	0,444 (0,040 – 0,895)	8	0,130 (0,000 – 0,676)	0,018617



Tab. a graf 26: Vývoj četnosti lymfocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na způsob neurochirurgického řešení (coil v. ZLD)

Při porovnání vývoje četnosti monocytárních elementů v likvoru není ve skupině pacientů řešených endovaskulárně coilem patrný ve sledovaném období 21 dnů po atace krvácení v CNS statisticky významný rozdíl oproti skupině pacientů řešených semikonzervativně ZLD (tab. a graf 27).

Při porovnání vývoje četnosti neutrofilních granulocytů v likvoru je ve skupině pacientů řešených klipem aneurysmatu patrná 6. den po atace krvácení v CNS její statisticky významně vyšší úroveň a 21. den po atace krvácení v CNS statisticky významně nižší úroveň oproti skupině pacientů řešených semikonzervativně ZLD. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 28).

Při porovnání vývoje četnosti lymfocytárních elementů v likvoru je ve skupině pacientů řešených klipem aneurysmatu patrná 0. a 21. den po atace krvácení v CNS její statisticky významně vyšší úroveň a 5. den po atace krvácení v CNS její statisticky významně nižší úroveň oproti skupině pacientů řešených semikonzervativně ZLD. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 29).

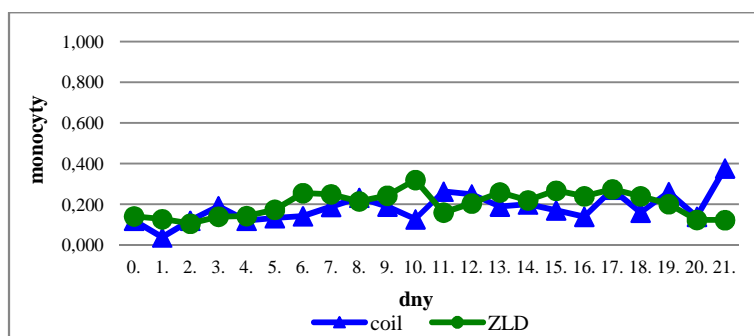
Při porovnání vývoje četnosti monocytárních elementů v likvoru není ve skupině pacientů řešených klipem aneurysmatu patrný ve sledovaném období 21 dnů po atace krvácení v CNS statisticky významný rozdíl oproti skupině pacientů řešených semikonzervativně ZLD (tab. a graf 30).

Při porovnání vývoje hodnot KEB je ve skupině pacientů řešených endovaskulárně coilem patrná 1. den po atace krvácení v CNS jejich statisticky významně vyšší úroveň oproti skupině pacientů řešených klipem aneurysmatu. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 31).

Při porovnání vývoje hodnot KEB je ve skupině pacientů řešených endovaskulárně coilem patrná 3. až 7. den po atace krvácení v CNS jejich statisticky významně nižší úroveň oproti skupině pacientů řešených semikonzervativně ZLD. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 32).

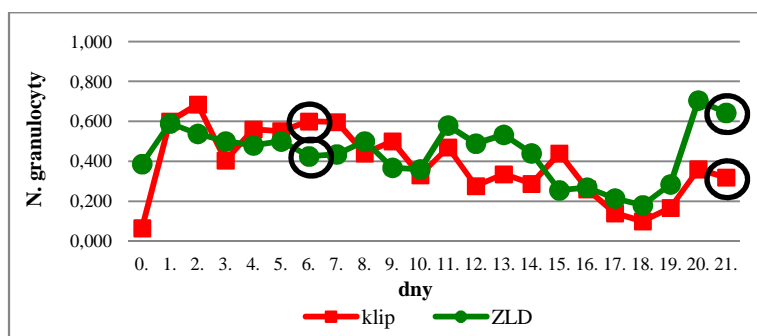
Při porovnání vývoje hodnot KEB je ve skupině pacientů řešených klipem aneurysmatu patrná 1. a dále pak 3. až 10. den po atace krvácení v CNS jejich statisticky významně vyšší úroveň oproti skupině pacientů řešených semikonzervativně ZLD. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 33).

nech řešení monocyty		coil		ZLD		Mann- Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)		
0.	1	0,120 (0,120 – 0,120)	14	0,142 (0,030 – 0,750)	x	
1.	14	0,038 (0,000 – 0,440)	32	0,128 (0,000 – 0,880)	0,177399	
2.	19	0,120 (0,030 – 0,579)	40	0,106 (0,010 – 0,539)	0,542969	
3.	18	0,192 (0,040 – 0,414)	39	0,140 (0,000 – 0,750)	0,169628	
4.	19	0,120 (0,000 – 0,680)	43	0,143 (0,000 – 0,660)	0,317255	
5.	20	0,133 (0,020 – 0,972)	37	0,174 (0,000 – 0,740)	0,336325	
6.	24	0,142 (0,021 – 1,000)	38	0,256 (0,000 – 0,909)	0,198370	
7.	24	0,189 (0,031 – 0,514)	35	0,250 (0,030 – 0,980)	0,205769	
8.	19	0,233 (0,000 – 0,680)	33	0,215 (0,000 – 0,857)	0,804880	
9.	21	0,190 (0,020 – 0,593)	33	0,243 (0,000 – 1,000)	0,424602	
10.	16	0,128 (0,030 – 0,692)	29	0,320 (0,000 – 0,857)	0,250148	
11.	15	0,263 (0,090 – 0,600)	23	0,160 (0,000 – 0,640)	0,147504	
12.	17	0,250 (0,065 – 0,828)	17	0,205 (0,000 – 0,829)	0,945080	
13.	13	0,190 (0,085 – 0,819)	22	0,259 (0,000 – 0,849)	0,837700	
14.	13	0,200 (0,000 – 0,890)	17	0,220 (0,080 – 0,530)	0,586392	
15.	14	0,171 (0,010 – 0,689)	20	0,268 (0,000 – 0,720)	0,189445	
16.	13	0,140 (0,030 – 0,720)	22	0,240 (0,032 – 0,750)	0,146801	
17.	14	0,273 (0,000 – 0,890)	16	0,274 (0,000 – 0,820)	0,349615	
18.	12	0,160 (0,040 – 0,910)	13	0,240 (0,044 – 0,740)	0,567916	
19.	11	0,261 (0,010 – 0,860)	12	0,202 (0,010 – 0,722)	0,622461	
20.	11	0,140 (0,020 – 0,880)	10	0,124 (0,050 – 0,491)	0,888000	
21.	12	0,377 (0,026 – 0,960)	8	0,123 (0,030 – 0,440)	0,113740	



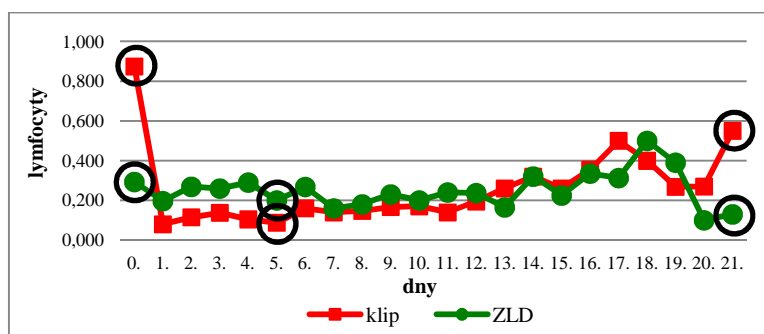
Tab. a graf 27: Vývoj četnosti monocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na způsob neurochirurgického řešení (coil v. ZLD)

nch řešení N.granulocyty	klip		ZLD		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	2	0,065 (0,010 – 0,120)	14	0,387 (0,000 – 0,804)	0,131458
1.	9	0,600 (0,160 – 0,880)	32	0,590 (0,000 – 0,950)	0,636602
2.	10	0,685 (0,190 – 0,910)	40	0,538 (0,041 – 0,940)	0,402735
3.	14	0,404 (0,037 – 0,910)	39	0,500 (0,000 – 0,980)	0,558512
4.	16	0,560 (0,000 – 0,877)	43	0,480 (0,000 – 0,950)	0,302299
5.	16	0,551 (0,170 – 0,923)	37	0,500 (0,058 – 1,000)	0,197604
6.	21	0,600 (0,060 – 0,843)	38	0,425 (0,000 – 1,000)	0,026667
7.	23	0,597 (0,050 – 0,830)	35	0,435 (0,000 – 0,894)	0,117425
8.	23	0,440 (0,030 – 0,870)	33	0,500 (0,000 – 0,926)	0,777080
9.	24	0,500 (0,120 – 0,874)	33	0,368 (0,000 – 0,900)	0,107795
10.	27	0,330 (0,000 – 0,850)	29	0,360 (0,000 – 0,970)	0,895634
11.	25	0,470 (0,000 – 0,916)	23	0,580 (0,000 – 0,970)	0,942418
12.	23	0,276 (0,000 – 0,795)	17	0,489 (0,030 – 0,900)	0,381298
13.	28	0,335 (0,000 – 0,774)	22	0,533 (0,018 – 0,940)	0,090921
14.	22	0,287 (0,000 – 0,902)	17	0,440 (0,000 – 0,760)	0,496676
15.	25	0,440 (0,000 – 0,820)	20	0,255 (0,000 – 0,869)	0,972668
16.	24	0,260 (0,000 – 0,794)	22	0,269 (0,000 – 0,891)	0,834523
17.	23	0,140 (0,000 – 0,620)	16	0,214 (0,000 – 1,000)	0,310776
18.	21	0,100 (0,000 – 0,580)	13	0,180 (0,000 – 0,868)	0,214848
19.	17	0,167 (0,000 – 0,840)	12	0,285 (0,032 – 0,960)	0,215028
20.	16	0,360 (0,000 – 1,000)	10	0,705 (0,021 – 0,880)	0,154730
21.	12	0,320 (0,000 – 0,759)	8	0,643 (0,113 – 0,970)	0,015088



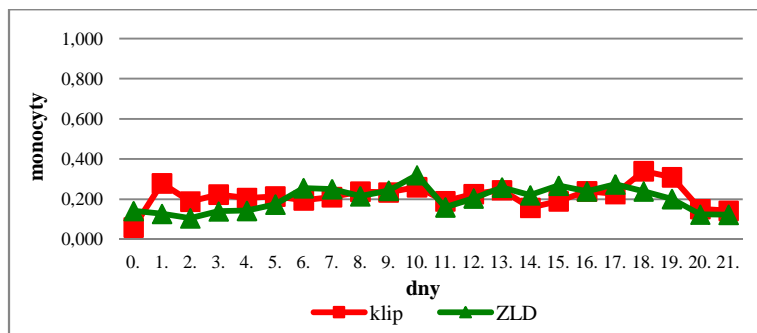
Tab. a graf 28: Vývoj četnosti neutrofilních granulocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na způsob neurochirurgického řešení (klip v. ZLD)

nch řešení lymfocyty	klip		ZLD		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	2	0,875 (0,800 – 0,950)	14	0,293 (0,076 – 0,833)	0,047178
1.	9	0,080 (0,020 – 0,280)	32	0,197 (0,012 – 1,000)	0,111701
2.	10	0,115 (0,030 – 0,440)	40	0,269 (0,010 – 0,949)	0,074646
3.	14	0,138 (0,000 – 0,796)	39	0,260 (0,000 – 1,000)	0,486422
4.	16	0,105 (0,000 – 0,451)	43	0,290 (0,000 – 1,000)	0,054026
5.	16	0,088 (0,000 – 0,470)	37	0,200 (0,000 – 0,792)	0,028574
6.	21	0,160 (0,000 – 0,464)	38	0,268 (0,000 – 0,883)	0,296089
7.	23	0,140 (0,000 – 0,739)	35	0,160 (0,000 – 0,850)	0,245907
8.	23	0,147 (0,020 – 0,894)	33	0,180 (0,000 – 1,000)	0,726530
9.	24	0,167 (0,020 – 0,800)	33	0,230 (0,000 – 0,967)	0,492137
10.	27	0,171 (0,000 – 1,000)	29	0,200 (0,000 – 1,000)	0,767878
11.	25	0,140 (0,030 – 0,940)	23	0,240 (0,000 – 1,000)	0,620387
12.	23	0,194 (0,014 – 0,780)	17	0,237 (0,000 – 890,00)	0,651677
13.	28	0,261 (0,026 – 0,860)	22	0,165 (0,010 – 0,840)	0,104770
14.	22	0,320 (0,000 – 0,947)	17	0,320 (0,030 – 0,753)	0,831783
15.	25	0,260 (0,012 – 0,921)	20	0,225 (0,000 – 0,750)	0,757807
16.	24	0,355 (0,040 – 0,886)	22	0,335 (0,008 – 0,957)	0,448060
17.	23	0,500 (0,060 – 0,906)	16	0,313 (0,000 – 0,731)	0,061463
18.	21	0,400 (0,019 – 1,000)	13	0,500 (0,060 – 0,860)	0,804081
19.	17	0,269 (0,000 – 0,889)	12	0,390 (0,030 – 0,660)	0,756588
20.	16	0,270 (0,000 – 0,939)	10	0,100 (0,006 – 0,789)	0,096876
21.	12	0,550 (0,048 – 0,934)	8	0,130 (0,000 – 0,676)	0,018617



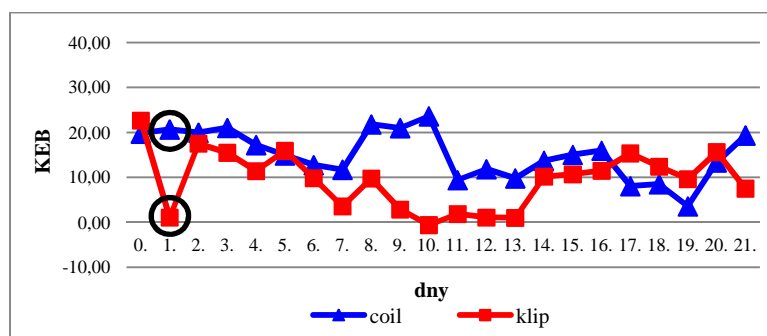
Tab. a graf 29: Vývoj četnosti lymfocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na způsob neurochirurgického řešení (klip v. ZLD)

nech řešení monocyty		klip		ZLD		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)		
0.	2	0,060 (0,040 – 0,080)	14	0,142 (0,030 – 0,750)	0,204009	
1.	9	0,280 (0,030 – 0,560)	32	0,128 (0,000 – 0,880)	0,065392	
2.	10	0,189 (0,030 – 0,603)	40	0,106 (0,010 – 0,539)	0,123537	
3.	14	0,224 (0,020 – 0,759)	39	0,140 (0,000 – 0,750)	0,059256	
4.	16	0,207 (0,026 – 0,750)	43	0,143 (0,000 – 0,660)	0,484525	
5.	16	0,214 (0,060 – 0,800)	37	0,174 (0,000 – 0,740)	0,485499	
6.	21	0,195 (0,034 – 0,700)	38	0,256 (0,000 – 0,909)	0,405897	
7.	23	0,211 (0,082 – 0,850)	35	0,250 (0,030 – 0,980)	0,708748	
8.	23	0,238 (0,036 – 0,840)	33	0,215 (0,000 – 0,857)	0,665002	
9.	24	0,234 (0,020 – 0,740)	33	0,243 (0,000 – 1,000)	0,716112	
10.	27	0,260 (0,000 – 0,855)	29	0,320 (0,000 – 0,857)	0,675852	
11.	25	0,190 (0,020 – 0,810)	23	0,160 (0,000 – 0,640)	0,445112	
12.	23	0,226 (0,020 – 0,826)	17	0,205 (0,000 – 0,829)	0,732355	
13.	28	0,245 (0,060 – 0,810)	22	0,259 (0,000 – 0,849)	0,525310	
14.	22	0,158 (0,013 – 0,706)	17	0,220 (0,080 – 0,530)	0,301251	
15.	25	0,190 (0,030 – 0,680)	20	0,268 (0,000 – 0,720)	0,239459	
16.	24	0,240 (0,057 – 0,560)	22	0,240 (0,032 – 0,750)	0,877665	
17.	23	0,226 (0,070 – 0,800)	16	0,274 (0,000 – 0,820)	0,539303	
18.	21	0,340 (0,000 – 0,800)	13	0,240 (0,044 – 0,740)	0,099376	
19.	17	0,310 (0,079 – 1,000)	12	0,202 (0,010 – 0,722)	0,176837	
20.	16	0,152 (0,000 – 0,617)	10	0,124 (0,050 – 0,491)	0,916051	
21.	12	0,143 (0,010 – 0,593)	8	0,123 (0,030 – 0,440)	0,938503	



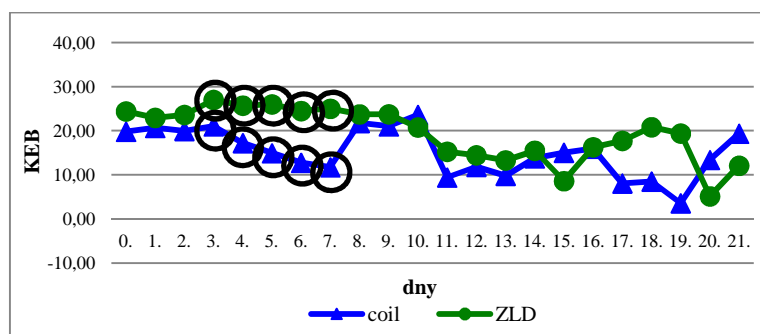
Tab. a graf 30: Vývoj četnosti monocyty v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na způsob neurochirurgického řešení (klip v. ZLD)

nech řešení KEB		coil		klip		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)		
0.	1	19,80 (19,80 – 19,80)	2	22,67 (18,67 – 26,67)	x	
1.	16	20,67 (-67,21 – 31,61)	9	1,07 (-50,72 – 30,70)	0,033753	
2.	19	19,97 (-12,92 – 33,23)	10	17,51 (-19,23 – 33,57)	0,981697	
3.	18	21,02 (-19,27 – 31,73)	14	15,51 (-20,17 – 31,25)	0,177488	
4.	19	17,21 (-64,17 – 29,15)	16	11,40 (-1 393,00 – 32,11)	0,631126	
5.	20	14,92 (-88,89 – 25,38)	16	15,93 (-510,10 – 30,41)	0,473804	
6.	24	12,76 (-102,53 – 28,50)	21	9,82 (-268,00 – 28,21)	0,473591	
7.	25	11,73 (-360,06 – 28,55)	23	3,55 (-158,71 – 30,53)	0,664732	
8.	19	21,80 (-140,63 – 29,83)	23	9,75 (-398,80 – 29,59)	0,164565	
9.	22	21,01 (-183,59 – 28,93)	24	2,89 (-293,65 – 29,79)	0,060090	
10.	17	23,62 (-155,18 – 29,51)	27	-0,60 (-144,83 – 29,58)	0,096287	
11.	16	9,41 (-661,75 – 27,54)	25	1,89 (-92,68 – 29,63)	0,841132	
12.	18	11,83 (-97,69 – 27,50)	23	1,07 (-313,85 – 29,10)	0,486327	
13.	13	9,80 (-49,04 – 28,35)	28	1,00 (-153,52 – 28,43)	0,392825	
14.	15	13,75 (-39,73 – 29,82)	22	10,18 (-248,56 – 29,50)	0,816532	
15.	14	15,04 (-56,98 – 28,63)	25	10,69 (-1 715,20 – 24,12)	0,529051	
16.	13	15,97 (-55,33 – 28,00)	24	11,50 (-183,70 – 26,05)	0,621928	
17.	14	8,06 (-588,40 – 27,10)	23	15,37 (-69,18 – 25,12)	0,766081	
18.	12	8,51 (-47,53 – 27,14)	21	12,40 (-70,36 – 26,37)	0,778956	
19.	11	3,56 (-473,20 – 28,68)	18	9,64 (-1 505,09 – 26,74)	0,982070	
20.	12	13,38 (-91,94 – 29,16)	17	15,64 (-101,05 – 28,10)	0,911853	
21.	12	19,35 (-25,48 – 27,88)	12	7,52 (-22,36 – 23,98)	0,435731	



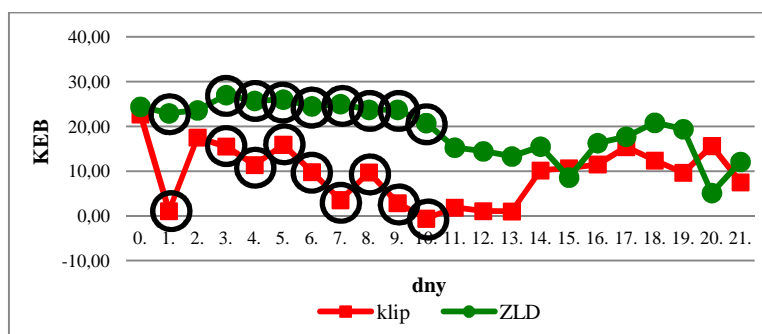
Tab. a graf 31: Vývoj hodnot KEB po atace krvácení v CNS s ohledem na způsob neurochirurgického řešení (coil v. klip)

nech řešení KEB		coil		ZLD		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)		
0.	1	19,80 (19,80 – 19,80)	14	24,39 (2,24 – 29,90)	x	
1.	16	20,67 (-67,21 – 31,61)	32	22,93 (-25,16 – 31,28)	0,375751	
2.	19	19,97 (-12,92 – 33,23)	40	23,60 (-6,48 – 32,14)	0,155772	
3.	18	21,02 (-19,27 – 31,73)	39	27,01 (7,09 – 33,32)	0,015864	
4.	19	17,21 (-64,17 – 29,15)	43	25,72 (-0,19 – 33,72)	0,000220	
5.	20	14,92 (-88,89 – 25,38)	39	26,00 (-38,53 – 32,98)	0,000003	
6.	24	12,76 (-102,53 – 28,50)	39	24,49 (-204,86 – 32,74)	0,002081	
7.	25	11,73 (-360,06 – 28,55)	35	25,00 (-28,60 – 31,97)	0,000477	
8.	19	21,80 (-140,63 – 29,83)	33	23,73 (-21,82 – 31,85)	0,278737	
9.	22	21,01 (-183,59 – 28,93)	33	23,74 (-81,79 – 32,33)	0,206682	
10.	17	23,62 (-155,18 – 29,51)	30	20,76 (-320,20 – 30,64)	0,665933	
11.	16	9,41 (-661,75 – 27,54)	23	15,26 (-2 366,80 – 31,18)	0,449273	
12.	18	11,83 (-97,69 – 27,50)	18	14,45 (-2 041,00 – 31,79)	0,419791	
13.	13	9,80 (-49,04 – 28,35)	23	13,30 (-614,32 – 31,93)	0,817670	
14.	15	13,75 (-39,73 – 29,82)	17	15,48 (-1 816,00 – 32,99)	0,473071	
15.	14	15,04 (-56,98 – 28,63)	20	8,59 (-2 253,40 – 32,29)	0,958139	
16.	13	15,97 (-55,33 – 28,00)	22	16,28 (-2 584,60 – 30,89)	0,931984	
17.	14	8,06 (-588,40 – 27,10)	16	17,72 (-2 401,00 – 32,00)	0,492768	
18.	12	8,51 (-47,53 – 27,14)	14	20,82 (-1 731,40 – 32,17)	0,142681	
19.	11	3,56 (-473,20 – 28,68)	12	19,39 (-1 922,20 – 30,74)	0,309866	
20.	12	13,38 (-91,94 – 29,16)	10	5,13 (-925,00 – 30,66)	0,620928	
21.	12	19,35 (-25,48 – 27,88)	8	12,08 (-2 163,40 – 30,33)	0,417888	



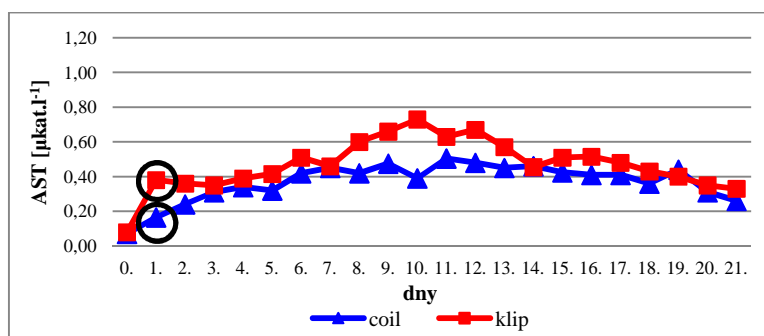
Tab. a graf 32: Vývoj hodnot KEB po atace krvácení v CNS s ohledem na způsob neurochirurgického řešení (coil v. ZLD)

nech řešení KEB		klip		ZLD		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)		
0.	2	22,67 (18,67 – 26,67)	14	24,39 (2,24 – 29,90)	0,811753	
1.	9	1,07 (-50,72 – 30,70)	32	22,93 (-25,16 – 31,28)	0,006440	
2.	10	17,51 (-19,23 – 33,57)	40	23,60 (-6,48 – 32,14)	0,444875	
3.	14	15,51 (-20,17 – 31,25)	39	27,01 (7,09 – 33,32)	0,001204	
4.	16	11,40 (-1 393,00 – 32,11)	43	25,72 (-0,19 – 33,72)	0,000759	
5.	16	15,93 (-510,10 – 30,41)	39	26,00 (-38,53 – 32,98)	0,000512	
6.	21	9,82 (-268,00 – 28,21)	39	24,49 (-204,86 – 32,74)	0,000270	
7.	23	3,55 (-158,71 – 30,53)	35	25,00 (-28,60 – 31,97)	0,000393	
8.	23	9,75 (-398,80 – 29,59)	33	23,73 (-21,82 – 31,85)	0,014357	
9.	24	2,89 (-293,65 – 29,79)	33	23,74 (-81,79 – 32,33)	0,001967	
10.	27	-0,60 (-144,83 – 29,58)	30	20,76 (-320,20 – 30,64)	0,008169	
11.	25	1,89 (-92,68 – 29,63)	23	15,26 (-2 366,80 – 31,18)	0,409087	
12.	23	1,07 (-313,85 – 29,10)	18	14,45 (-2 041,00 – 31,79)	0,176081	
13.	28	1,00 (-153,52 – 28,43)	23	13,30 (-614,32 – 31,93)	0,132346	
14.	22	10,18 (-248,56 – 29,50)	17	15,48 (-1 816,00 – 32,99)	0,288201	
15.	25	10,69 (-1 715,20 – 24,12)	20	8,59 (-2 253,40 – 32,29)	0,689357	
16.	24	11,50 (-183,70 – 26,05)	22	16,28 (-2 584,60 – 30,89)	0,716729	
17.	23	15,37 (-69,18 – 25,12)	16	17,72 (-2 401,00 – 32,00)	0,502239	
18.	21	12,40 (-70,36 – 26,37)	14	20,82 (-1 731,40 – 32,17)	0,102453	
19.	18	9,64 (-1 505,09 – 26,74)	12	19,39 (-1 922,20 – 30,74)	0,280365	
20.	17	15,64 (-101,05 – 28,10)	10	5,13 (-925,00 – 30,66)	0,466590	
21.	12	7,52 (-22,36 – 23,98)	8	12,08 (-2 163,40 – 30,33)	0,969229	



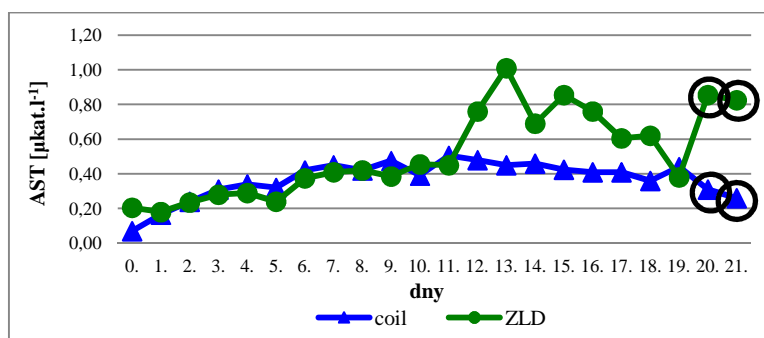
Tab. a graf 33: Vývoj hodnot KEB po atace krvácení v CNS s ohledem na způsob neurochirurgického řešení (klip v. ZLD)

<u>nch řešení</u> AST	coil		klip		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	1	0,07 (0,07 – 0,07)	2	0,08 (0,08 – 0,08)	x
1.	16	0,17 (0,09 – 3,96)	9	0,38 (0,05 – 1,11)	0,047538
2.	19	0,24 (0,05 – 1,68)	10	0,36 (0,17 – 1,38)	0,077313
3.	18	0,31 (0,08 – 3,71)	14	0,35 (0,14 – 1,75)	0,689995
4.	19	0,34 (0,12 – 2,96)	16	0,39 (0,08 – 3,79)	0,703350
5.	20	0,32 (0,13 – 4,29)	16	0,42 (0,09 – 1,55)	0,524311
6.	24	0,42 (0,06 – 3,80)	21	0,51 (0,07 – 5,35)	0,927490
7.	25	0,45 (0,06 – 20,90)	23	0,46 (0,06 – 1,10)	0,885135
8.	19	0,42 (0,06 – 3,07)	23	0,60 (0,13 – 1,84)	0,201898
9.	22	0,48 (0,15 – 8,07)	24	0,66 (0,11 – 1,48)	0,230741
10.	17	0,39 (0,16 – 6,40)	27	0,73 (0,18 – 5,00)	0,089266
11.	16	0,51 (0,15 – 4,63)	25	0,63 (0,18 – 4,79)	0,267373
12.	18	0,48 (0,14 – 2,31)	23	0,67 (0,19 – 2,71)	0,242392
13.	13	0,45 (0,13 – 2,71)	28	0,57 (0,17 – 4,43)	0,674304
14.	15	0,46 (0,12 – 1,45)	22	0,46 (0,11 – 1,66)	0,733647
15.	14	0,43 (0,11 – 1,39)	25	0,51 (0,13 – 2,60)	0,568067
16.	13	0,41 (0,09 – 1,41)	24	0,52 (0,14 – 3,29)	0,524591
17.	14	0,41 (0,10 – 1,82)	23	0,48 (0,13 – 3,51)	0,838700
18.	12	0,36 (0,06 – 1,66)	21	0,43 (0,17 – 2,60)	0,653368
19.	11	0,44 (0,21 – 1,06)	18	0,40 (0,12 – 0,87)	0,242560
20.	12	0,31 (0,12 – 0,67)	17	0,35 (0,09 – 0,80)	0,982336
21.	12	0,26 (0,17 – 1,02)	12	0,33 (0,14 – 0,79)	0,729035



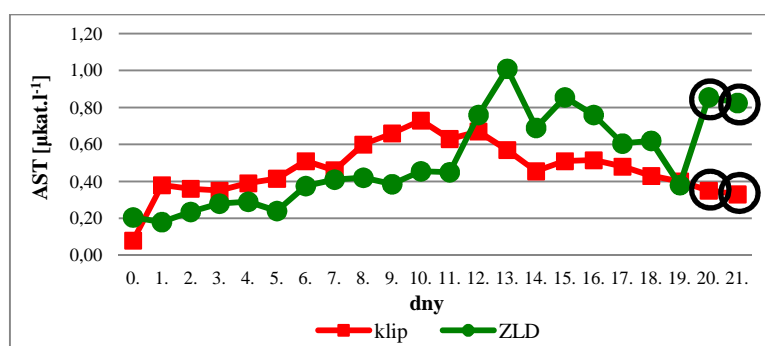
Tab. a graf 34: Vývoj katalytických aktivit AST v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na způsob neurochirurgického řešení (coil v. klip)

nch řešení AST	coil		ZLD		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	1	0,07 (0,07 – 0,07)	14	0,21 (0,02 – 1,65)	x
1.	16	0,17 (0,09 – 3,96)	32	0,18 (0,04 – 1,15)	0,792978
2.	19	0,24 (0,05 – 1,68)	40	0,24 (0,01 – 37,49)	0,655519
3.	18	0,31 (0,08 – 3,71)	39	0,28 (0,04 – 4,79)	0,135287
4.	19	0,34 (0,12 – 2,96)	43	0,29 (0,02 – 1,49)	0,096050
5.	20	0,32 (0,13 – 4,29)	39	0,24 (0,03 – 3,25)	0,091153
6.	24	0,42 (0,06 – 3,80)	38	0,38 (0,04 – 6,72)	0,618070
7.	25	0,45 (0,06 – 20,90)	35	0,41 (0,05 – 11,19)	0,504620
8.	19	0,42 (0,06 – 3,07)	33	0,42 (0,03 – 4,43)	0,797535
9.	22	0,48 (0,15 – 8,07)	32	0,39 (0,04 – 9,94)	0,764730
10.	17	0,39 (0,16 – 6,40)	30	0,46 (0,07 – 3,88)	1,000000
11.	16	0,51 (0,15 – 4,63)	23	0,45 (0,11 – 2,05)	0,954462
12.	18	0,48 (0,14 – 2,31)	18	0,76 (0,08 – 2,14)	0,358871
13.	13	0,45 (0,13 – 2,71)	23	1,01 (0,08 – 4,11)	0,187709
14.	15	0,46 (0,12 – 1,45)	17	0,69 (0,07 – 4,72)	0,664092
15.	14	0,43 (0,11 – 1,39)	20	0,86 (0,08 – 4,63)	0,195414
16.	13	0,41 (0,09 – 1,41)	22	0,76 (0,04 – 2,40)	0,172073
17.	14	0,41 (0,10 – 1,82)	16	0,61 (0,07 – 2,77)	0,723827
18.	12	0,36 (0,06 – 1,66)	14	0,62 (0,10 – 3,20)	0,877371
19.	11	0,44 (0,21 – 1,06)	12	0,38 (0,06 – 3,46)	0,666599
20.	12	0,31 (0,12 – 0,67)	10	0,86 (0,14 – 4,36)	0,021009
21.	12	0,26 (0,17 – 1,02)	8	0,83 (0,15 – 5,89)	0,033866



Tab. a graf 35: Vývoj katalytických aktivit AST v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na způsob neurochirurgického řešení (coil v. ZLD)

nch řešení AST [$\mu\text{kat.l}^{-1}$]	klip		ZLD		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	2	0,08 (0,08 – 0,08)	14	0,21 (0,02 – 1,65)	0,067861
1.	9	0,38 (0,05 – 1,11)	32	0,18 (0,04 – 1,15)	0,098211
2.	10	0,36 (0,17 – 1,38)	40	0,24 (0,01 – 37,49)	0,104166
3.	14	0,35 (0,14 – 1,75)	39	0,28 (0,04 – 4,79)	0,084547
4.	16	0,39 (0,08 – 3,79)	43	0,29 (0,02 – 1,49)	0,207061
5.	16	0,42 (0,09 – 1,55)	39	0,24 (0,03 – 3,25)	0,053950
6.	21	0,51 (0,07 – 5,35)	38	0,38 (0,04 – 6,72)	0,506109
7.	23	0,46 (0,06 – 1,10)	35	0,41 (0,05 – 11,19)	0,474433
8.	23	0,60 (0,13 – 1,84)	33	0,42 (0,03 – 4,43)	0,334064
9.	24	0,66 (0,11 – 1,48)	32	0,39 (0,04 – 9,94)	0,190882
10.	27	0,73 (0,18 – 5,00)	30	0,46 (0,07 – 3,88)	0,152604
11.	25	0,63 (0,18 – 4,79)	23	0,45 (0,11 – 2,05)	0,306990
12.	23	0,67 (0,19 – 2,71)	18	0,76 (0,08 – 2,14)	0,926741
13.	28	0,57 (0,17 – 4,43)	23	1,01 (0,08 – 4,11)	0,120605
14.	22	0,46 (0,11 – 1,66)	17	0,69 (0,07 – 4,72)	0,670960
15.	25	0,51 (0,13 – 2,60)	20	0,86 (0,08 – 4,63)	0,226048
16.	24	0,52 (0,14 – 3,29)	22	0,76 (0,04 – 2,40)	0,344369
17.	23	0,48 (0,13 – 3,51)	16	0,61 (0,07 – 2,77)	0,511377
18.	21	0,43 (0,17 – 2,60)	14	0,62 (0,10 – 3,20)	0,959718
19.	18	0,40 (0,12 – 0,87)	12	0,38 (0,06 – 3,46)	0,718972
20.	17	0,35 (0,09 – 0,80)	10	0,86 (0,14 – 4,36)	0,025462
21.	12	0,33 (0,14 – 0,79)	8	0,83 (0,15 – 5,89)	0,022848



Tab. a graf 36: Vývoj katalytických aktivit AST v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na způsob neurochirurgického řešení (klip v. ZLD)

Při porovnání vývoje katalytických aktivit AST v likvoru je ve skupině pacientů řešených endovaskulárně coilem patrná 1. den po atace krvácení v CNS jejich statisticky významně nižší úroveň oproti skupině pacientů řešených klipem aneurysmatu. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 34).

Při porovnání vývoje katalytických aktivit AST v likvoru je ve skupině pacientů řešených endovaskulárně coilem patrná 20. a 21. den po atace krvácení v CNS jejich statisticky významně nižší úroveň oproti skupině pacientů řešených semikonzervativně ZLD. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 35).

Při porovnání vývoje katalytických aktivit AST v likvoru je ve skupině pacientů řešených klipem aneurysmatu patrná 20. a 21. den po atace krvácení v CNS jejich statisticky významně nižší úroveň oproti skupině pacientů řešených semikonzervativně ZLD. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 36).

4.3.2 Vývoj likvorového obrazu pacientů v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS rozdělených do skupin podle charakteru neurochirurgického řešení - diskuse

Tato část studie je zaměřena na vyhodnocení vývoje likvorového obrazu v období 3 týdnů po atace krvácení v CNS u pacientů rozdělených do 3 skupin podle způsobu neurochirurgické intervence. Tou je endovaskulární řešení coilem, klip krčku aneurysmatu titanovou svorkou, nebo semikonzervativní řešení se zavedením zevní likvorové drenáže (ZLD).

Lze předpokládat, že vývoj likvorového obrazu pacientů jednotlivých skupin bude ovlivněn charakterem, lokalizací a rozsahem postižení, od kterých se odvíjí volba neurochirurgického řešení a také úrovní invaze jednotlivých postupů. Nejvýraznější změny v likvorovém obraze, alespoň v časném období postižení, očekáváme u pacientů řešených nejinvazivnějším způsobem, tedy klipem aneurysmatu. Méně výraznou odezvu předpokládáme v likvorovém obraze pacientů řešených endovaskulárně coilem nebo semikonzervativně ZLD. U těchto pacientů naopak zvažujeme vyšší riziko komplikací až s určitým časovým odstupem po atace krvácení v CNS a neurochirurgickém řešení, např. z důvodu rebleedingu nebo bakteriální neuroinfekce (109, 113).

Vyšší invazivita chirurgického řešení krvácení v CNS klipem aneurysmatu se bezprostředně projevuje především na přítomnosti erytrocytů v likvoru, která je u pacientů této skupiny v porovnání se skupinami pacientů řešených coilem a ZLD vyšší v první polovině sledovaného období. Naopak, přetrvávající krvácení, příp. „rebleeding“, se projevuje až s jistým časovým odstupem zejména u pacientů řešených semikonzervativně ZLD (tab. a grafy 16, 17 a 18).

Imunokompetentní buňky v likvoru představují potenciál k zánětlivé reakci v oblasti související s likvorovým kompartmentem. Podle úrovně jejich výskytu ale nelze bezpečně určit přítomnost ani charakter zánětlivého procesu v CNS. Proto při následujícím hodnocení vývoje buněčnosti likvoru porovnáváme pouze tendenci k zánětlivé odpovědi v CNS ve sledovaných skupinách pacientů a nikoliv zánětlivou odpověď jako takovou.

Záhy po atace krvácení v CNS je ve skupině pacientů řešených klipem aneurysmatu patrný významně vyšší počet imunokompetentních buněk v likvoru nežli ve skupině pacientů řešených endovaskulárně coilem. Mezi pacienty řešenými klipem aneurysmatu a semikonzervativně ZLD je pak tento rozdíl statisticky významný nepřetržitě od 2. do 11. dne po atace krvácení v CNS. Stav do jisté míry koreluje s počtem erytrocytů v likvoru pacientů těchto skupin, a tudíž může jít alespoň částečně na vrub zakrvácení likvorového kompartmentu. Přesto ale nadstandardně vyšší počet leukocytů k počtu erytrocytů v likvoru a především pak vyšší diference v počtu leukocytů v porovnání s počty erytrocytů v likvoru mezi pacienty řešenými klipem aneurysmatu a pacienty řešenými endovaskulárně coilem a semikonzervativně ZLD nasvědčují, že se vedle pasivního „natečení“ leukocytů do likvoru při krvácení v CNS a přirozené reakce na krvácení do likvorových cest jako významný imunogenní podnět uplatňuje invazivnější řešení klipem aneurysmatu (tab. a grafy 19 a 20).

Významu neurochirurgické intervence pro navození zánětlivé odpovědi v likvorovém kompartmentu nasvědčují též výsledky porovnání vývoje likvorového obrazu ve skupinách pacientů řešených endovaskulárně coilem a semikonzervativně ZLD. Co do počtu imunokompetentních buněk v likvoru lze ve skupině pacientů řešených coilem pozorovat v porovnání se skupinou pacientů řešených ZLD jejich významně vyšší přítomnost záhy po atace krvácení v CNS a neurochirurgické intervenci. Tento stav zřejmě koreluje s poněkud vyšší invazivitou endovaskulárního řešení coilem v porovnání se semikonzervativní ZLD. V nejzazší fázi našeho pozorování, tzn. 21. den po atace krvácení v CNS, je patrný významný rozdíl mezi počty leukocytů v těchto skupinách pacientů, tentokrát ale s převahou u pacientů

řešených ZLD (tab. 21 a graf 21). Jev hodnotíme jako podporu původní úvahy o vyšším riziku pozdních komplikací v případech konzervativněji řešených pacientů.

Přesnější představu o potenciaálním charakteru zánětlivého procesu poskytuje teprve skladba imunokompetentních buněk v likvoru (10-14, 25, 27, 31).

Jak již bylo v dřívějším textu uvedeno, výskyt neutrofilních granulocytů v likvorovém kompartmentu je z predikčního hlediska nepříznivější.

Výskyt neutrofilních granulocytů v likvoru se v jednotlivých skupinách pacientů po celou dobu sledování příliš neliší. Jejich významněji zvýšenou přítomnost zjišťujeme pouze 6. den u pacientů řešených klipem aneurysmatu v porovnání s pacienty řešenými ZLD a 8. den v porovnání s pacienty řešenými endovaskulárně coilem. Jev přisuzujeme reakci imunitního systému v CNS na invazivnější neurochirurgické řešení v počátečním období postižení. Výraznější odchylky v četnosti neutrofilních granulocytů v likvoru ve sledovaných skupinách pacientů po krvácení v CNS nacházíme až ke konci sledovaného třítydenního období. Nejvyšší četnost je patrná ve skupině pacientů řešených ZLD, nižší četnost ve skupině pacientů řešených klipem aneurysmatu a nejnižší četnost u pacientů řešených endovaskulárně coilem (tab. 22, 25 a 28 a grafy 22, 25 a 28). Nejnižší četnost neutrofilních granulocytů v likvoru pacientů řešených coilem lze tak zřejmě přisuzovat přirozenému vývoji méně invazivního neurochirurgického řešení bez komunikace likvorového kompartmentu s vnějším prostředím a tudíž s minimalizací vlivu vnějších rizikových faktorů (109). Naproti tomu komunikace CNS s vnějším prostředím u pacientů řešených klipem aneurysmatu či ZLD vede ke kumulaci neutrofilních granulocytů v likvorovém kompartmentu. Významnější difference mezi vyšší četností neutrofilních granulocytů u pacientů těchto skupin pak pravděpodobně souvisí s celkovou kondicí pacientů indikovaných pro ten který způsob řešení. Zatímco u pacientů řešených klipem aneurysmatu předpokládáme lepší celkovou kondici a tudíž větší tendenci k zapojení složek specifické imunity do reparačních a regeneračních změn v CNS, imunitní systém hůře disponovaných pacientů řešených ZLD dlouhodoběji obtížněji vzdoruje vnějším rizikovým faktorům a svojí nedostatečností kompenzuje rozsáhlejším zapojením složek nespecifické imunity do obranných procesů v CNS.

Vývoj výskytu lymfocytárních elementů v likvoru ve sledovaných skupinách pacientů (tab. 23, 26 a 29 a grafy 23, 26 a 29) je pak přibližnou inverzí popsáno vývoje výskytu neutrofilních granulocytů v likvoru (tab. 22, 25 a 28 a grafy 22, 25 a 28).

Završení informací pro zhodnocení vývoje intenzity zánětlivé odpovědi v CNS pacientů sledovaných skupin poskytují teprve údaje o energetických poměrech v likvorovém kompartmentu vyjádřené hodnotami KEB (tab. a grafy 31, 32 a 33) (9, 10, 15, 18, 29, 31). 1. a 2. den po atace krvácení v CNS jsou ve skupinách pacientů řešených endovaskulárně coilem a ZLD patrné téměř stejné intenzity zánětlivé odpovědi ve smyslu neinfekční serosní zánětlivé úklidové reakce v CNS. Skupina pacientů řešených klipem aneurysmatu ale dosahuje v porovnání s oběma skupinami pacientů řešených méně invazivně hned 1. den po atace krvácení podstatně vyšší intenzity zánětlivé odpovědi v CNS, vzhledem k dominující přítomnosti neutrofilních granulocytů, purulentního charakteru. Vysoká razance zánětu u těchto pacientů zřejmě koreluje s výraznějším rozsahem krvácení v CNS (tab. a graf 16 a 18) a invazivnější neurochirurgickou intervencí.

Následně jsme až do konce sledovaného období 3 týdnů po atace krvácení v CNS nezjistili v intenzitě zánětlivé odpovědi v CNS mezi pacienty řešenými endovaskulárně coilem a klipem aneurysmatu významnější rozdíly. Přesto je vhodné okomentovat stav mezi 7. a 13. dnem po atace krvácení s tendencí k serosnímu charakteru zánětlivého procesu v CNS u pacientů řešených endovaskulárně coilem oproti tendenci k rozvoji purulentního zánětu u pacientů řešených klipem aneurysmatu. Sklon k purulentnímu zánětu v CNS pacientů řešených endovaskulárně coilem lze pozorovat s časovým odstupem až cca 19. den po atace krvácení v CNS. V tomto období se ale pravděpodobně již bezprostředně neuplatňuje vliv časné fáze postižení pacienta a způsob jeho neurochirurgického řešení.

U pacientů řešených ZLD je ode dne ataky až po 19. den po krvácení v CNS patrná tendence k zánětu serosního charakteru. Tendence k purulentnímu charakteru zánětu v CNS se u těchto pacientů projevuje až 20. den po atace krvácení a stejně jako v případě pacientů řešených endovaskulárně coilem jsou její pravděpodobnou příčinou sekundární rizikové faktory, včetně bakteriální neuroinfekce.

Při porovnání vývoje katalytických aktivit AST v likvoru (tab. a grafy 34, 35 a 36) je patrná významněji zvýšená úroveň hodnot ve skupině pacientů řešených klipem aneurysmatu oproti skupině pacientů řešených endovaskulárně coilem. Tato tendence přetrvává i ve zbývajícím sledovaném období a jako logické vysvětlení tohoto jevu se nabízí větší rozsah krvácení v CNS (tab. a grafy 16 a 18), invazivnější neurochirurgická intervence a výraznější vliv doprovodných rizikových faktorů, včetně ischemizace a tím pádem i větší rozsah strukturálního poškození tkáně CNS.

Ve skupině pacientů řešených ZLD je až do 11. dne po atace krvácení v CNS patrný téměř identický vývoj katalytických aktivit AST v likvoru jako u pacientů řešených endovaskulárně coilem. Od 12. do 18. dne po atace krvácení v CNS ale narůstají katalytické aktivity AST v likvoru s kulminací 13. dne. Po přechodném poklesu pak 20. až 21. den po atace krvácení v CNS dokonce dosahují v porovnání se skupinami pacientů řešených endovaskulárně coilem a klipem aneurysmatu úrovně významně zvýšené (tab. a grafy 35 a 36). V tomto období již neuvažujeme o bezprostředním vlivu nejčasnější fáze postižení a způsobu neurochirurgického řešení. Spíše předpokládáme, že při nejméně radikálním řešení krvácení přetrvávalo až do spontánního vymizení, poškození tkáně CNS se kumulovalo a jeho produkty se uvolnily do likvorového kompartmentu s jistým zpožděním.

Co se týká vývoje výskytu monocytárních elementů v likvorovém kompartmentu, ten lze považovat ve všech sledovaných skupinách pacientů za přibližně identický (tab. a grafy 24, 27 a 30). Nápadněji zvýšenou přítomnost monocytárních elementů jsme našli pouze 1. den po atace krvácení v CNS a neurochirurgické intervenci u pacientů řešených klipem aneurysmatu oproti pacientům řešených endovaskulárně coilem (tab. a graf 24). Tento jev zřejmě koreluje s bezprostředním uvolněním rozpadových produktů z tkáně při invazivnějším neurochirurgickém zákroku a s časným vystupňováním úklidové reakce v CNS (tab. a graf 34).

Souhrn

1. Klip aneurysmatu se jako nejinvazivnější způsob neurochirurgického řešení projevuje na zvýšené úrovni zakrvácení v likvorovém kompartmentu.
2. Klip aneurysmatu vede k nejintenzivnější zánětlivé reakci se sklonem k purulentnímu charakteru.
3. Klip aneurysmatu je příčinou bezprostředně významně zvýšeného rozpadu tkáně CNS a vystupňované úklidové reakce.
4. Intenzita zánětlivé reakce v CNS v časném období do cca 13. dne po atace krvácení v CNS a terapeutickém řešení koreluje s invazivitou neurochirurgické intervence. Nejintenzivnější zánětlivá reakce tedy následuje po klipu aneurysmatu, méně intenzivní zánět vyvolává endovaskulární řešení coilem a nejmírnější zánětlivou reakci lze pozorovat po semikonzervativním řešení se zavedením ZLD.
5. Méně radikální neurochirurgické řešení krvácení v CNS semikonzervativním zavedením ZLD spolu s jeho indikací u méně zdatných pacientů s sebou nese větší vliv komplikujících faktorů v pozdějším stadiu postižení.
6. U pacientů řešených semikonzervativně zavedením ZLD se projevuje spontánní ústup postižení s pozdějším vyplavováním rozpadových produktů z parenchymu CNS do likvorového kompartmentu.
7. Z výše uvedeného konstatování vyplývá bezprostředně nejméně příznivá reakce v CNS na nejinvazivnější neurochirurgické řešení klipem aneurysmatu a naopak přítomnost pozdních komplikací u nejméně invazivního přístupu se zavedením ZLD. Za nejpříznivější z hlediska změn v likvorovém kompartmentu lze tudíž považovat endovaskulární řešení coilem.

4.4 Vývoj likvorového obrazu pacientů v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS rozdělených do skupin v souladu s klasifikací dle Hunta-Hesse

4.4.1 Vývoj likvorového obrazu pacientů v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS rozdělených do skupin v souladu s klasifikací dle Hunta-Hesse - výsledky

Při porovnání vývoje počtu erytrocytů v likvoru není ve skupině pacientů s klasifikací dle Hunta-Hesse (HH) 1 až 3 patrný ve sledovaném období 21 dnů po atace krvácení v CNS statisticky významný rozdíl oproti skupině s HH 4 a 5 (tab. a graf 37).

Při porovnání vývoje počtu imunokompetentních buněk v likvoru je ve skupině pacientů s HH 1 až 3 patrný 6. až 8. den po atace krvácení v CNS jejich statisticky významně vyšší výskyt oproti skupině pacientů s HH 4 a 5. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 38).

Při porovnání vývoje četnosti neutrofilních granulocytů v likvoru je ve skupině pacientů s HH 1 až 3 patrný 9. a 17. den po atace krvácení v CNS jejich statisticky významně nižší výskyt oproti skupině pacientů s HH 4 a 5. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 39).

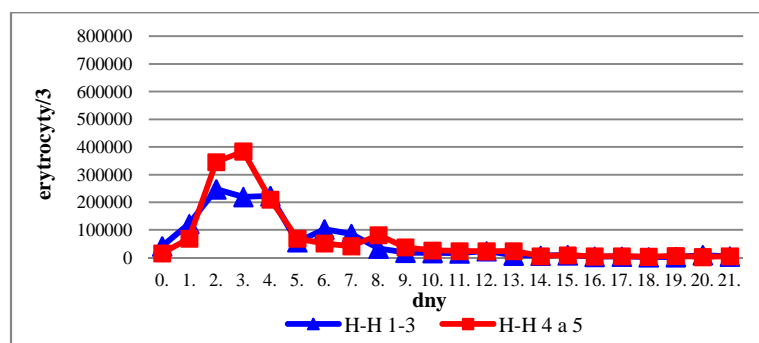
Při porovnání vývoje četnosti lymfocytárních elementů v likvoru je ve skupině pacientů s HH 1 až 3 patrný 9. až 11. den po atace krvácení v CNS jejich statisticky významně vyšší výskyt oproti skupině pacientů s HH 4 a 5. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 40).

Při porovnání vývoje hodnot KEB je ve skupině pacientů s HH 1 až 3 patrný 3. den po atace krvácení v CNS jejich statisticky významně vyšší výskyt oproti skupině pacientů s HH 4 a 5. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 41).

Při porovnání vývoje katalytických aktivit AST v likvoru není ve skupině pacientů s HH 1 až 3 patrný ve sledovaném období 21 dnů po atace krvácení v CNS statisticky významný rozdíl oproti skupině s HH 4 a 5 (tab. a graf 42).

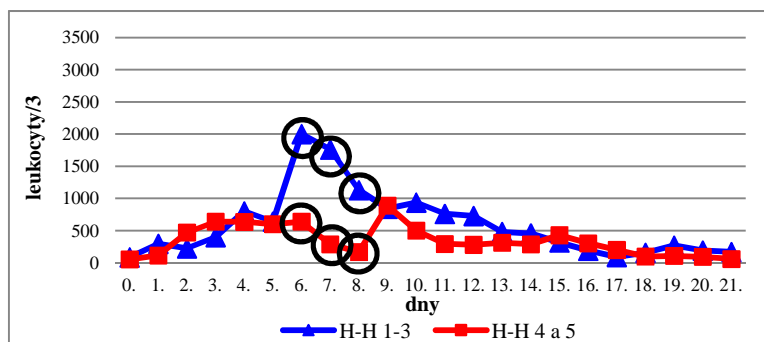
Při porovnání vývoje četnosti monocytárních elementů v likvoru je ve skupině pacientů s HH 1 až 3 patrný 11. den po atace krvácení v CNS jejich statisticky významně nižší výskyt oproti skupině pacientů s HH 4 a 5. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 43).

<u>Hunt-Hess</u> erythrocyty/3	Hunt-Hess 1-3		Hunt-Hess 4-5		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	4	41 344,0 (16 – 273 940)	3	15 616,0 (1 536 – 122 880)	0,859684
1.	12	121 856,0 (14 080 – 2 022 400)	12	69 120,0 (3 904 – 20 480 000)	0,758866
2.	16	247 168,0 (9 728 – 6 400 000)	13	345 600,0 (1 200 – 10 240 000)	0,456751
3.	21	220 160,0 (6 656 – 5 875 200)	13	384 000,0 (1 536 – 7 680 000)	0,456751
4.	21	222 720,0 (1 888 – 52 480 000)	14	209 936,0 (7 360 – 1 689 600)	0,511439
5.	25	56 320,0 (12 – 3 328 000)	15	69 120,0 (1 248 – 1 792 000)	1,000000
6.	27	102 400,0 (1 536 – 4 300 800)	15	51 200,0 (3 360 – 3 993 600)	0,351402
7.	26	85 760,0 (1 280 – 3 020 800)	19	41 600,0 (2 560 – 3 531 264)	0,645805
8.	23	33 280,0 (400 – 1 433 600)	15	81 920,0 (192 – 4 608 000)	0,464371
9.	24	18 560,0 (100 – 294 400)	18	37 376,0 (48 – 998 400)	0,327812
10.	24	17 392,0 (75 – 348 160)	18	26 240,0 (24 – 706 560)	0,989861
11.	23	15 552,0 (124 – 524 800)	16	24 064,0 (114 – 4 838 400)	0,247536
12.	19	23 552,0 (752 – 540 160)	15	23 040,0 (32 – 1 331 200)	0,889658
13.	21	8 448,0 (28 – 110 080)	14	23 680,0 (59 – 332 800)	0,206701
14.	17	7 424,0 (109 – 140 800)	16	6 400,0 (6 – 460 000)	0,564379
15.	16	8 960,0 (1 – 499 200)	16	8 464,0 (2 – 622 080)	0,734459
16.	20	3 712,0 (22 – 107 520)	16	4 608,0 (64 – 102 400)	0,347652
17.	14	3 880,0 (48 – 43 264)	17	5 152,0 (21 – 256 000)	0,551568
18.	15	1 600,0 (2 – 81 920)	15	3 584,0 (144 – 26 880)	0,678303
19.	10	2 664,0 (2 – 122 880)	13	6 646,0 (104 – 409 600)	0,555751
20.	8	9 376,0 (64 – 35 840)	13	2 304,0 (48 – 394 240)	0,538175
21.	7	4 800,0 (49 – 38 144)	11	5 632,0 (5 – 416 768)	0,963881



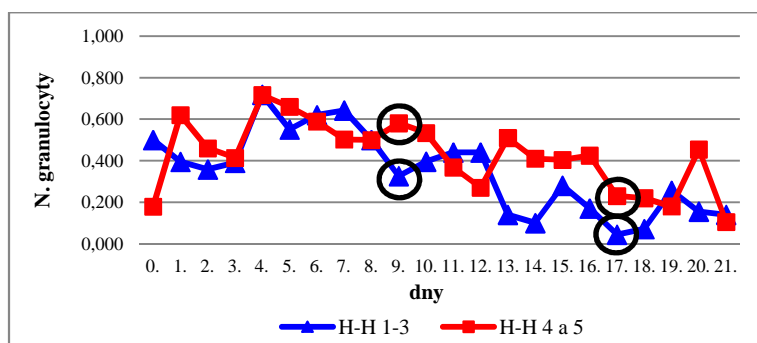
Tab. a graf 37: Vývoj počtu erytrocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na klasifikaci dle Hunt-Hesse

<u>Hunt-Hess</u> leukocyty/3	Hunt-Hess 1-3		Hunt-Hess 4-5		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	4	84,0 (22 – 276)	3	53,00 (32 – 144)	0,859684
1.	12	294,0 (45 – 11 360)	12	114,00 (8 – 17 920)	0,214495
2.	16	224,0 (25 – 9 100)	13	470,00 (48 – 7 216)	0,429907
3.	21	400,0 (17 – 8 000)	13	640,00 (31 – 4 320)	0,338649
4.	21	800,0 (19 – 11 360)	14	636,00 (8 – 15 616)	0,613506
5.	25	640,0 (12 – 15 360)	15	600,00 (62 – 71 680)	0,716468
6.	27	2 000,0 (24 – 10 400)	15	640,00 (12 – 19 360)	0,015178
7.	26	1 760,0 (32 – 13 120)	19	288,00 (40 – 53 760)	0,005238
8.	23	1 128,0 (6 – 12 960)	15	166,00 (90 – 15 360)	0,022337
9.	24	840,0 (16 – 12 688)	18	888,00 (37 – 14 849)	0,878794
10.	24	936,0 (24 – 74 240)	18	500,00 (1 – 9 248)	0,118028
11.	23	760,0 (8 – 16 960)	16	292,50 (27 – 79 112)	0,617315
12.	19	728,0 (35 – 7 840)	15	280,00 (40 – 35 840)	0,176155
13.	21	480,0 (16 – 4 912)	14	311,50 (76 – 3 936)	0,578496
14.	17	468,0 (22 – 4 000)	16	288,00 (6 – 5 376)	0,601450
15.	16	316,0 (51 – 48 640)	16	428,50 (13 – 5 376)	0,692302
16.	20	188,0 (14 – 1 280)	16	4 608,00 (64 – 102 400)	0,390030
17.	14	90,0 (16 – 624)	17	200,00 (7 – 1 480)	0,233723
18.	15	155,0 (6 – 1 152)	15	96,00 (9 – 3 060)	0,372512
19.	10	268,0 (3 – 13 568)	13	108,00 (21 – 1 120)	0,162899
20.	8	190,0 (30 – 3 216)	13	92,00 (4 – 2 464)	0,346465
21.	7	168,0 (8 – 1 040)	11	59,00 (9 – 896)	0,468739



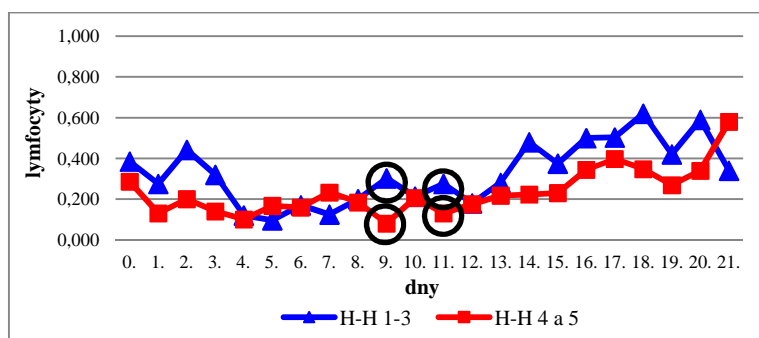
Tab. a graf 38: Vývoj počtu leukocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na klasifikaci dle Hunta-Hesse

Hunt-Hess N.granulocyty	Hunt-Hess 1-3		Hunt-Hess 4-5		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	4	0,500 (0,010 – 0,660)	3	0,179 (0,120 – 0,240)	0,376760
1.	12	0,395 (0,190 – 0,880)	10	0,620 (0,160 – 0,916)	0,468257
2.	16	0,358 (0,000 – 0,910)	13	0,460 (0,300 – 0,874)	0,141814
3.	21	0,390 (0,033 – 0,910)	13	0,414 (0,037 – 0,914)	0,709816
4.	21	0,718 (0,000 – 0,960)	14	0,717 (0,080 – 0,980)	0,800625
5.	24	0,551 (0,170 – 0,970)	15	0,660 (0,357 – 0,940)	0,225347
6.	27	0,620 (0,113 – 0,843)	15	0,589 (0,233 – 0,895)	0,813239
7.	26	0,643 (0,050 – 0,854)	18	0,503 (0,069 – 0,927)	0,079349
8.	23	0,500 (0,013 – 0,890)	15	0,500 (0,100 – 0,875)	0,664994
9.	24	0,327 (0,059 – 0,870)	17	0,581 (0,016 – 0,874)	0,019183
10.	24	0,396 (0,000 – 0,900)	17	0,534 (0,000 – 0,890)	0,375347
11.	23	0,440 (0,000 – 0,920)	15	0,368 (0,056 – 0,860)	0,811174
12.	19	0,440 (0,022 – 0,900)	14	0,271 (0,000 – 0,795)	0,316483
13.	21	0,140 (0,000 – 0,760)	14	0,510 (0,000 – 0,774)	0,544454
14.	17	0,100 (0,000 – 0,902)	14	0,410 (0,000 – 0,840)	0,371794
15.	16	0,405 (0,000 – 0,950)	16	0,280 (0,000 – 0,808)	0,200046
16.	20	0,170 (0,000 – 0,700)	16	0,425 (0,000 – 0,952)	0,186441
17.	14	0,044 (0,000 – 1,000)	17	0,230 (0,060 – 0,970)	0,026225
18.	15	0,071 (0,000 – 0,462)	15	0,220 (0,017 – 0,817)	0,064926
19.	10	0,256 (0,000 – 0,840)	13	0,180 (0,040 – 0,708)	0,925883
20.	8	0,155 (0,000 – 0,821)	12	0,455 (0,000 – 1,000)	0,263269
21.	7	0,140 (0,000 – 0,380)	11	0,105 (0,000 – 0,625)	1,000000



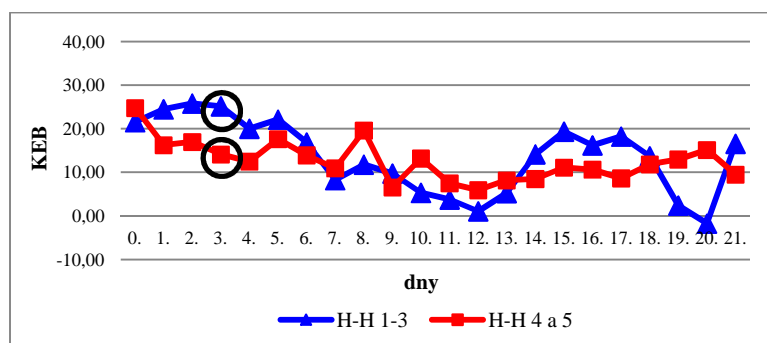
Tab. a graf 39: Vývoj četnosti neutrofilních granulocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na klasifikaci dle Hunta-Hesse

Hunt-Hess lymfocyty		Hunt-Hess 1-3		Hunt-Hess 4-5		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)		
0.	4	0,385 (0,300 – 0,950)	3	0,286 (0,220 – 0,800)	0,376760	
1.	12	0,275 (0,020 – 0,790)	10	0,130 (0,020 – 0,671)	0,210271	
2.	16	0,443 (0,040 – 0,010)	13	0,200 (0,030 – 0,570)	0,100077	
3.	21	0,320 (0,000 – 0,700)	13	0,140 (0,000 – 0,796)	0,070707	
4.	21	0,120 (0,000 – 0,640)	14	0,100 (0,000 – 0,480)	0,399904	
5.	24	0,097 (0,010 – 0,366)	15	0,167 (0,000 – 0,470)	0,435731	
6.	27	0,170 (0,010 – 0,620)	15	0,159 (0,000 – 0,560)	0,854210	
7.	26	0,125 (0,000 – 0,820)	18	0,233 (0,000 – 0,739)	0,370711	
8.	23	0,200 (0,025 – 0,911)	15	0,184 (0,020 – 0,696)	0,765215	
9.	24	0,303 (0,010 – 0,800)	17	0,080 (0,016 – 0,500)	0,037772	
10.	24	0,213 (0,010 – 0,880)	17	0,206 (0,010 – 1,000)	0,957791	
11.	23	0,275 (0,040 – 0,940)	15	0,130 (0,010 – 0,700)	0,047039	
12.	19	0,180 (0,000 – 0,740)	14	0,175 (0,029 – 0,800)	0,715665	
13.	21	0,281 (0,000 – 0,860)	14	0,218 (0,028 – 0,840)	0,419021	
14.	17	0,480 (0,011 – 0,947)	14	0,223 (0,000 – 1,000)	0,765927	
15.	16	0,375 (0,027 – 0,990)	16	0,230 (0,012 – 0,920)	0,093513	
16.	20	0,500 (0,050 – 0,910)	16	0,345 (0,000 – 0,970)	0,226373	
17.	14	0,503 (0,000 – 0,857)	17	0,397 (0,030 – 0,820)	0,164743	
18.	15	0,620 (0,000 – 0,960)	15	0,347 (0,065 – 0,808)	0,061971	
19.	10	0,420 (0,060 – 0,880)	13	0,269 (0,000 – 0,790)	0,306173	
20.	8	0,590 (0,043 – 0,939)	12	0,340 (0,000 – 0,886)	0,816961	
21.	7	0,340 (0,040 – 0,750)	11	0,580 (0,284 – 0,895)	0,051514	



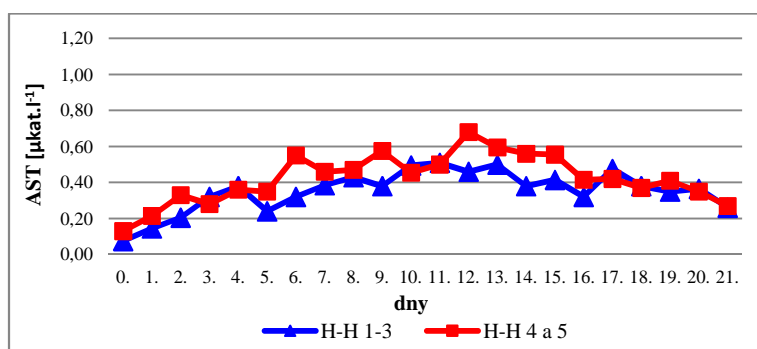
Tab. a graf 40: Vývoj četnosti lymfocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na klasifikaci dle Hunta-Hesse

<u>Hunt-Hess</u> KEB	Hunt-Hess 1-3		Hunt-Hess 4-5		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	4	21,55 (18,67 – 25,35)	3	24,78 (17,99 – 26,67)	0,859684
1.	12	24,49 (-50,72 – 30,00)	12	16,25 (-67,21 – 31,61)	0,435731
2.	16	25,81 (-9,68 – 33,23)	13	16,96 (-19,23 – 31,84)	0,130300
3.	21	25,16 (-0,82 – 31,73)	13	14,13 (-20,17 – 31,25)	0,025574
4.	21	20,04 (-64,17 – 30,75)	14	12,47 (-1 393,00 – 32,11)	0,469101
5.	25	22,12 (-88,89 – 28,65)	15	17,63 (-510,10 – 30,41)	0,654879
6.	27	16,86 (-268,00 – 26,96)	15	13,93 (-16,42 – 28,21)	0,772773
7.	26	8,25 (-158,71 – 28,55)	19	10,93 (-124,00 – 30,53)	0,352017
8.	23	11,80 (-398,80 – 28,17)	15	19,60 (-96,10 – 29,59)	0,295912
9.	24	9,74 (-293,65 – 28,73)	18	6,53 (-60,03 – 29,79)	0,929116
10.	24	5,31 (-320,20 – 29,58)	18	13,19 (-155,18 – 28,42)	0,366907
11.	23	3,80 (-92,68 – 31,53)	16	7,49 (-661,75 – 28,39)	0,721167
12.	19	1,07 (-313,85 – 29,10)	15	5,93 (-97,69 – 27,43)	0,702811
13.	21	5,28 (-614,32 – 28,43)	14	8,16 (-49,04 – 28,35)	0,774718
14.	17	14,16 (-248,56 – 29,82)	16	8,49 (-29,10 – 29,00)	0,438653
15.	16	19,37 (-1 715,20 – 28,63)	16	11,10 (-56,98 – 28,02)	0,101117
16.	20	16,20 (-183,70 – 28,00)	16	10,64 (-55,33 – 29,97)	0,762317
17.	14	18,24 (-67,68 – 27,10)	17	8,65 (-588,40 – 26,76)	0,158793
18.	15	13,72 (-50,20 – 26,37)	15	11,83 (-70,36 – 28,70)	1,000000
19.	10	2,40 (-1 505,09 – 28,16)	13	12,97 (-29,16 – 28,68)	0,128656
20.	8	-1,75 (-67,56 – 26,34)	13	15,15 (-101,05 – 29,16)	0,293673
21.	7	16,56 (-22,36 – 23,55)	11	9,49 (-25,48 – 27,88)	0,717153



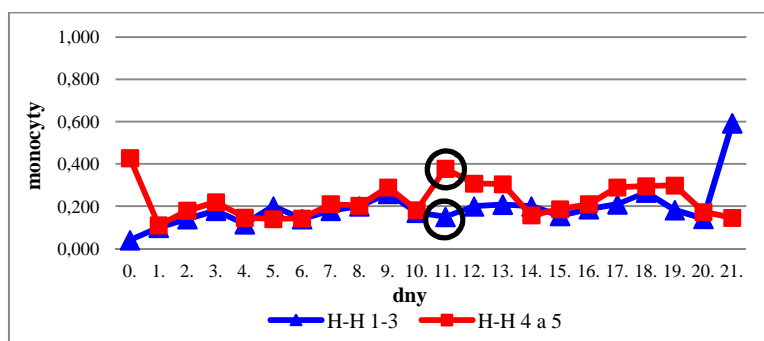
Tab. a graf 41: Vývoj hodnot KEB po atace krvácení v CNS s ohledem na klasifikaci dle Hunta-Hesse

<u>Hunt-Hess</u> AST [$\mu\text{kat.l}^{-1}$]	Hunt-Hess 1-3		Hunt-Hess 4-5		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	4	0,08 (0,02 – 0,30)	3	0,13 (0,08 – 0,15)	0,479501
1.	12	0,22 (0,05 – 3,96)	12	0,15 (0,05 – 1,11)	0,370845
2.	16	0,21 (0,01 – 1,38)	13	0,33 (0,11 – 1,68)	0,141814
3.	21	0,32 (0,05 – 3,56)	13	0,28 (0,08 – 3,71)	0,957606
4.	21	0,38 (0,06 – 3,79)	14	0,36 (0,02 – 2,96)	0,959718
5.	25	0,24 (0,09 – 4,29)	15	0,35 (0,13 – 0,87)	0,282115
6.	27	0,32 (0,11 – 2,68)	15	0,55 (0,07 – 5,35)	0,752762
7.	26	0,39 (0,13 – 3,92)	19	0,46 (0,06 – 2,85)	0,854140
8.	23	0,43 (0,12 – 1,84)	15	0,47 (0,13 – 3,07)	0,928611
9.	24	0,38 (0,15 – 1,26)	18	0,58 (0,11 – 8,07)	0,297378
10.	24	0,50 (0,08 – 5,00)	18	0,46 (0,21 – 6,40)	0,949336
11.	23	0,51 (0,15 – 4,79)	16	0,50 (0,16 – 4,63)	0,819323
12.	19	0,46 (0,19 – 2,71)	15	0,68 (0,18 – 2,31)	0,808168
13.	21	0,50 (0,17 – 2,71)	14	0,60 (0,13 – 1,43)	0,363278
14.	17	0,38 (0,11 – 1,45)	16	0,56 (0,17 – 1,42)	0,200976
15.	16	0,42 (0,11 – 1,43)	16	0,56 (0,13 – 2,02)	0,187133
16.	20	0,32 (0,09 – 3,29)	16	0,42 (0,09 – 1,06)	0,245235
17.	14	0,48 (0,13 – 3,51)	17	0,42 (0,10 – 1,40)	0,750824
18.	15	0,38 (0,06 – 2,60)	15	0,37 (0,23 – 1,07)	0,350688
19.	10	0,35 (0,06 – 0,53)	13	0,41 (0,19 – 0,73)	0,368519
20.	8	0,37 (0,09 – 0,64)	13	0,35 (0,15 – 0,67)	0,717275
21.	7	0,26 (0,17 – 0,54)	11	0,27 (0,23 – 0,54)	0,820877



Tab. a graf 42: Vývoj katalytických aktivit AST v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na klasifikaci dle Hunta-Hesse

<u>Hunt-Hess monocyty</u>	Hunt-Hess 1-3		Hunt-Hess 4-5		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	4	0,040 (0,030 – 0,120)	3	0,428 (0,080 – 0,540)	0,111613
1.	12	0,100 (0,020 – 0,440)	10	0,110 (0,020 – 0,560)	0,869066
2.	16	0,140 (0,010 – 0,579)	13	0,180 (0,030 – 0,480)	0,645190
3.	21	0,180 (0,000 – 0,467)	13	0,220 (0,053 – 0,759)	0,329780
4.	21	0,116 (0,020 – 0,750)	14	0,147 (0,000 – 0,800)	0,853076
5.	24	0,200 (0,020 – 0,800)	15	0,140 (0,020 – 0,500)	0,148916
6.	27	0,140 (0,034 – 0,640)	15	0,143 (0,021 – 0,603)	1,000000
7.	26	0,180 (0,050 – 0,850)	18	0,211 (0,031 – 0,603)	0,152079
8.	23	0,200 (0,036 – 0,840)	15	0,203 (0,000 – 0,680)	0,664994
9.	24	0,260 (0,020 – 0,783)	17	0,290 (0,020 – 0,740)	0,842677
10.	24	0,170 (0,060 – 0,855)	17	0,182 (0,000 – 0,720)	0,466781
11.	23	0,150 (0,020 – 0,695)	15	0,378 (0,086 – 0,810)	0,009373
12.	19	0,200 (0,020 – 0,826)	14	0,308 (0,080 – 0,828)	0,195971
13.	21	0,209 (0,060 – 0,849)	14	0,305 (0,080 – 0,819)	0,567038
14.	17	0,200 (0,013 – 0,890)	14	0,158 (0,000 – 0,576)	0,648043
15.	16	0,156 (0,010 – 0,620)	16	0,187 (0,030 – 0,689)	0,597746
16.	20	0,187 (0,030 – 0,720)	16	0,210 (0,030 – 0,508)	0,738172
17.	14	0,210 (0,000 – 0,890)	17	0,290 (0,000 – 0,800)	0,551568
18.	15	0,266 (0,040 – 0,910)	15	0,296 (0,118 – 0,800)	0,455302
19.	10	0,183 (0,079 – 0,860)	13	0,299 (0,160 – 0,957)	0,162899
20.	8	0,142 (0,060 – 0,880)	12	0,174 (0,000 – 0,415)	0,877371
21.	7	0,593 (0,080 – 0,960)	11	0,146 (0,010 – 0,545)	0,174306



Tab. a graf 43: Vývoj četnosti monocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na klasifikaci dle Hunt-Hesse

4.4.2 Vývoj likvorového obrazu pacientů v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS rozdělených do skupin v souladu s klasifikací dle Hunta-Hesse - diskuse

Z důvodu omezeného počtu sledovaných pacientů byl soubor rozdělen na dvě části, na pacienty s nižší úrovní klasifikace dle Hunta-Hesse (HH) od 1 do 3 a pacienty s vyšší úrovní klasifikace HH 4 a 5 (109).

U pacientů s vyšší úrovní HH předpokládáme po atace krvácení v CNS méně příznivý vývoj likvorového obrazu. Tzn. především významnější zapojení složek nespecifické imunity, vyšší intenzitu zánětlivé odpovědi s přesahem do jejího razantního charakteru s oxidačním vzplanutím profesionálních fagocytů a rozsáhlejší ireverzibilní poškození tkáně CNS vedoucí k významnějšímu neurologickému deficitu.

2. a 3. den po atace krvácení v CNS lze u pacientů s vyšší úrovní HH 4 a 5, v porovnání s pacienty s HH od 1 do 3, pozorovat jeho vyšší rozsah (tab. a graf 37). Tento jev považujeme s ohledem na další vývoj stavu CNS za nepříznivý.

Úroveň reakce imunitního systému v CNS vyjádřená přísunem imunokompetentních buněk do likvorového kompartmentu je až do 5. dne po atace krvácení v CNS v obou skupinách pacientů téměř identická. 6. až 8. den se ale u pacientů s nižší úrovní HH od 1 do 3 významně zvyšuje (tab. a graf 38). Pozorovaný jev přisuzujeme iniciaci reparačních a regeneračních změn v CNS po odeznění nejčasnějšího stadia postižení. U pacientů s vyšší úrovní HH 4 a 5 je ale reaktivita imunitního systému omezena. Pouze 9. den po atace krvácení v CNS pozorujeme jistý náznak její iniciace. Ten ale rychle odeznívá. Naproti tomu ve skupině pacientů s nižší úrovní HH od 1 do 3 je odeznívání reparační a regenerační fáze pozvolné a trvá přibližně do 12. dne po prodělané atace krvácení v CNS. Tento stav hodnotíme jako projev lepší reaktivity imunitního systému pacientů s nižší úrovní HH 1 do 3 vyúsťující v úspěšnou iniciaci žádoucích reparačních a regeneračních změn po odeznění akutní fáze postižení CNS. Ve skupině pacientů s vyšší úrovní HH 4 a 5 je potenciál imunitního systému k navození pozdějších reparačních a regeneračních změn podstatně nižší.

Dle předpokladů je po celé sledované období patrný poněkud větší sklon pacientů s vyšší úrovní HH 4 a 5 k zapojení složek nespecifické imunity, reprezentovaných přítomností neutrofilních granulocytů v likvoru, do posthemoragických procesů v CNS (tab. a graf 39).

Naproti tomu u pacientů s nižší úrovní HH od 1 do 3 v posthemoragických reparačních a regeneračních procesech v CNS spíše mírně dominují specifické složky imunitního systému reprezentované přítomností lymfocytárních elementů v likvoru (tab. a graf 40).

Nižší schopnost imunitního systému u pacientů s vyšší úrovní HH 4 a 5 reagovat na bezprostřední změny v CNS po atace krvácení je v počáteční fázi od 1. do 4. dne zřejmě částečně kompenzována vyšší aktivací zúčastněných imunokompetentních buněk vyjádřenou sníženými hodnotami KEB (tab. a graf 41). Od 6. dne, s kulminací 12. dne po atace krvácení, je pak shodně v obou skupinách pacientů patrný rozvoj anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu, který hodnotíme jako zvýšení intenzity zánětlivé odpovědi v CNS se sklonem k razantnímu charakteru s oxidačním vzplanutím neutrofilních granulocytů. V této fázi již zřejmě není jejich bezprostřední příčinou samotné krvácení v CNS, ale následné komplikující faktory, např. bakteriální neuroinfekce.

Dlouhodobě lepší reaktivita imunitního systému u pacientů s nižší úrovní HH od 1 do 3 se projevuje větší amplitudou KEB v celém sledovaném třítýdenním období vývoje CNS po atace krvácení (tab. a graf 41). Zejména 19. a 20. den je pak v této skupině pacientů zřejmý příklon k razantní zánětlivé reakci s oxidačním vzplanutím profesionálních fagocytů, např. na komplikující bakteriální neuroinfekci. Nižší reaktivitu imunitního systému u pacientů s vyšší úrovní HH 4 a 5 na sekundární rizikové faktory v této fázi vývoje stavu CNS po atace krvácení ale považujeme za jev nepříznivý.

Poněkud větší rozsah krvácení v CNS u pacientů s vyšší úrovní HH 4 a 5 a s tím související předpokládaný větší rozsah strukturálního poškození tkáně CNS a také větší sklon k oxidačnímu vzplanutí imunokompetentních buněk v této skupině pacientů vede k předpokladu vyšších úrovní katalytické aktivity AST v likvoru coby ukazatele strukturálního poškození tkáně CNS (28). Tento fenomén je skutečně pozorovatelný (tab. a graf 42). AST se s mírně převažujícím rozsahem ve skupině pacientů s vyšší úrovní HH 4 a 5 uvolňuje z postižené tkáně CNS až do cca 12. dne po atace krvácení, pak ale shodně v obou skupinách ustupuje. Lze tedy uvažovat, že se na strukturálním poškození tkáně CNS reprezentovaném zvýšeným výskytem AST v likvoru zřejmě projevilo především samotné krvácení v CNS, nikoliv ale následné zánětlivé změny v likvorovém kompartmentu.

Rozpad tkáně CNS vede k úklidové reakci, jejímiž dominujícími efektorovými imunokompetentními buňkami jsou monocyty (25, 27). Diskutovaný zvýšený rozsah krvácení v CNS u pacientů s vyšší úrovní HH 4 a 5 tak měl zřejmě za následek mírně zvýšené uvolňování AST do likvorového kompartmentu s kulminací 12. dne po jeho atace. S tímto úkazem pak pravděpodobně souvisí i nápadněji zvýšený výskyt monocytárně-makrofagických elementů v likvoru těchto pacientů 11. den po atace krvácení v CNS (tab. a graf 43).

Souhrn:

Při porovnání třítýdenního vývoje likvorového obrazu u pacientů s nižší úrovní HH od 1 do 3 a s vyšší úrovní HH 4 a 5 jsme dospěli k závěru, že se na vývoji stavu CNS po atace krvácení zásadním způsobem podílejí rozsah krvácení a reaktivita imunitního systému v CNS. V tomto ohledu hodnotíme vyšší rozsah krvácení a nižší ochotu imunitního systému reagovat na primární i sekundární škodlivé faktory jako nepříznivé pro následný vývoj postiženého CNS.

4.5 Vývoj likvorového obrazu pacientů v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS rozdělených do skupin podle výskytu vasospasmů

4.5.1 Vývoj likvorového obrazu pacientů v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS rozdělených do skupin podle výskytu vasospasmů - výsledky

Při porovnání vývoje počtu erytrocytů v likvoru je ve skupině pacientů bez diagnostikovaných vasospasmů patrný 2. až 4. den a dále pak 6. den po atace krvácení v CNS jejich statisticky významně nižší a 13. a 14. den po atace krvácení v CNS statisticky významně vyšší výskyt oproti skupině pacientů s diagnostikovanými vasospasmy. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 44).

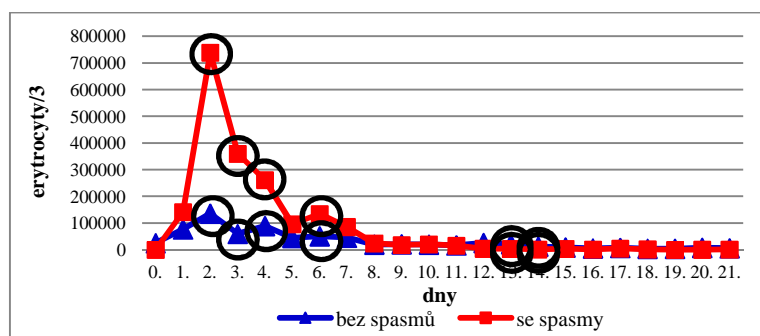
Při porovnání vývoje počtu imunokompetentních buněk v likvoru je ve skupině pacientů bez diagnostikovaných vasospasmů patrný 2. až 8. den a dále pak 10. den po atace krvácení v CNS jejich statisticky významně nižší výskyt oproti skupině pacientů s diagnostikovanými vasospasmy. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 45).

Při porovnání vývoje četnosti neutrofilních granulocytů v likvoru je ve skupině pacientů bez diagnostikovaných vasospasmů patrný 12. až 15. den po atace krvácení v CNS jejich statisticky významně vyšší výskyt oproti skupině pacientů s diagnostikovanými vasospasmy. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 46).

Při porovnání vývoje četnosti lymfocytárních elementů v likvoru je ve skupině pacientů bez diagnostikovaných vasospasmů patrný 4. a 5. den po atace krvácení v CNS jejich statisticky významně vyšší a 13. a 14. den po atace krvácení v CNS jejich statisticky významně nižší výskyt oproti skupině pacientů s diagnostikovanými vasospasmy. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 47).

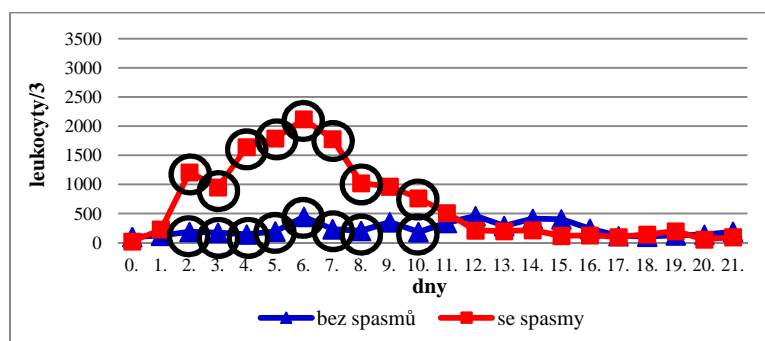
Při porovnání vývoje hodnot KEB je ve skupině pacientů bez diagnostikovaných vasospasmů patrná 1. den po atace krvácení v CNS jejich statisticky významně vyšší úroveň a 21. den po atace krvácení v CNS jejich statisticky významně nižší úroveň oproti skupině pacientů s diagnostikovanými vasospasmy. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 48).

vasospasmy erytrocyty/3	bez spasmů		se spasmy		Mann- Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	17	25 088,0 (1 536 – 9 216 000)	1	16,0 (16 – 16)	x
1.	47	76 800,0 (2 500 – 7 500 000)	12	141 696,0 (8 960 – 20 480 000)	0,231786
2.	57	135 680,0 (29 – 10 240 000)	12	738 560,0 (16 384 – 6 400 000)	0,006167
3.	58	59 648,0 (92 – 3 891 200)	16	359 680,0 (13 568 – 7 680 000)	0,007993
4.	64	89 600,0 (359 – 2 688 000)	13	261 120,0 (19 680 – 52 480 000)	0,006402
5.	64	44 800,0 (104 – 1 720 320)	17	95 744,0 (12 – 3 328 000)	0,117425
6.	69	51 200,0 (6 – 3 328 000)	18	134 400,0 (5 120 – 4 300 800)	0,049453
7.	70	45 568,0 (68 – 1 536 000)	20	85 760,0 (1 280 – 3 531 264)	0,171176
8.	60	19 616,0 (37 – 4 608 000)	21	24 320,0 (192 – 2 880 768)	0,524879
9.	65	21 120,0 (48 – 1 433 600)	20	17 920,0 (100 – 1 239 040)	0,567022
10.	57	19 968,0 (24 – 608 256)	23	20 064,0 (75 – 706 560)	0,749795
11.	52	16 832,0 (12 – 4 838 400)	19	15 552,0 (114 – 348 160)	0,463054
12.	48	25 472,0 (1 – 2 688 000)	15	4 096,0 (32 – 706 560)	0,052808
13.	50	21 600,0 (1 – 332 800)	17	3 328,0 (59 – 48 384)	0,003778
14.	43	12 800,0 (109 – 460 800)	14	1 200,5 (6 – 111 616)	0,019499
15.	46	8 704,0 (1 – 640 000)	12	3 840,0 (2 – 56 320)	0,158288
16.	47	5 504,0 (22 – 133 120)	11	992,0 (64 – 53 760)	0,066554
17.	36	7 168,0 (36 – 276 480)	16	4 624,0 (21 – 25 600)	0,159231
18.	37	4 352,0 (14 – 652 800)	9	1 760,0 (2 – 81 920)	0,353612
19.	30	4 224,0 (4 – 409 600)	9	104,0 (2 – 122 880)	0,064314
20.	27	7 424,0 (1 – 394 240)	9	512,0 (116 – 20 480)	0,182382
21.	22	6 016,0 (24 – 416 768)	6	1 048,5 (5 – 38 144)	0,077790



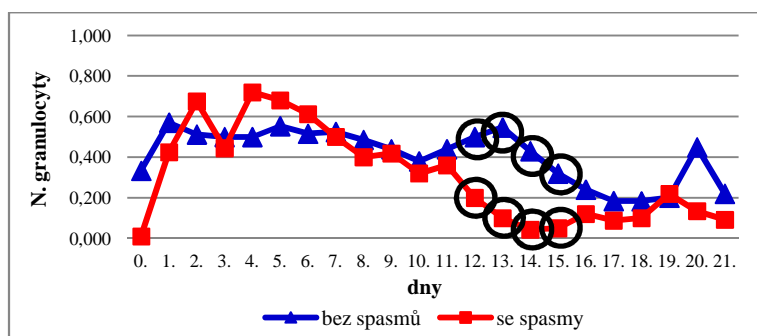
Tab. a graf 44: Vývoj počtu erytrocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na přítomnost vasospasmů

vasospasmy leukocyty/3	bez spasmů		se spasmy		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	17	100,0 (1 – 8 800)	1	22,0 (22 – 22)	x
1.	47	124,0 (1 – 23 000)	12	229,5 (8 – 17 920)	0,197076
2.	57	186,0 (1 – 75 200)	12	1 210,5 (15 – 9 100)	0,020814
3.	58	172,0 (1 – 4 900)	16	952,0 (30 – 8 000)	0,002756
4.	64	144,0 (1 – 15 616)	13	1 644,0 (224 – 8 520)	0,000179
5.	64	194,0 (1 – 71 680)	17	1 792,0 (38 – 15 360)	0,003282
6.	69	448,0 (2 – 19 360)	18	2 120,0 (35 – 11 040)	0,003291
7.	70	234,0 (1 – 53 760)	20	1 780,0 (62 – 10 240)	0,001316
8.	60	204,0 (1 – 15 360)	21	1 024,0 (116 – 8 960)	0,007055
9.	65	356,0 (5 – 45 056)	20	964,0 (12 – 14 849)	0,135733
10.	57	184,0 (1 – 14 800)	23	764,0 (39 – 74 240)	0,001101
11.	52	340,0 (6 – 79 112)	19	512,0 (37 – 8 238)	0,447372
12.	47	460,0 (2 – 35 840)	15	208,0 (50 – 8 960)	0,856518
13.	50	287,5 (1 – 51 200)	17	200,0 (16 – 1 088)	0,316630
14.	42	412,0 (3 – 5 632)	14	216,0 (6 – 768)	0,125357
15.	46	404,0 (4 – 48 640)	12	119,00 (13 – 3 456)	0,166954
16.	47	240,0 (1 – 16 374)	11	128,0 (29 – 1 536)	0,928879
17.	36	114,5 (1 – 3 360)	16	99,5 (16 – 528)	0,648387
18.	37	108,0 (2 – 3 060)	9	144,0 (6 – 1 152)	0,729251
19.	30	130,0 (3 – 2 816)	9	200,0 (20 – 13 568)	0,854537
20.	27	140,0 (12 – 3 243)	9	55,0 (4 – 3 216)	0,194658
21.	22	190,0 (5 – 14 592)	6	96,5 (9 – 1 040)	0,433129



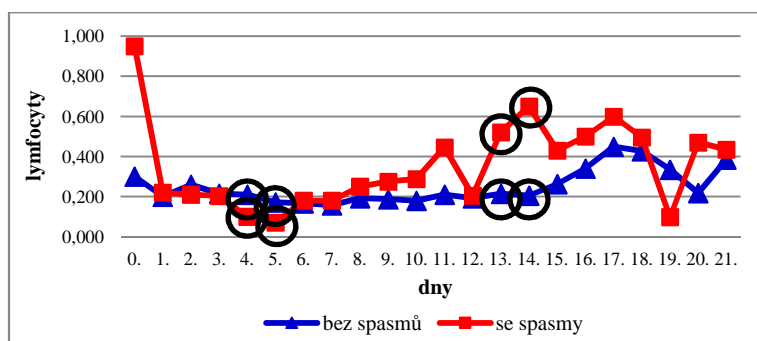
Tab. a graf 45: Vývoj počtu leukocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na přítomnost vasospasmů

vasospasmy N.granulocyty	bez spasmů		se spasmy		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	17	0,333 (0,000 – 0,804)	1	0,010 (0,010 – 0,010)	x
1.	45	0,571 (0,000 – 0,950)	12	0,425 (0,190 – 0,916)	1,000000
2.	57	0,512 (0,000 – 0,940)	12	0,675 (0,100 – 0,910)	0,334194
3.	58	0,500 (0,000 – 0,980)	16	0,445 (0,033 – 0,914)	0,833597
4.	65	0,500 (0,000 – 0,950)	13	0,720 (0,000 – 0,980)	0,243431
5.	62	0,553 (0,000 – 1,000)	17	0,680 (0,170 – 0,980)	0,185443
6.	67	0,516 (0,000 – 1,000)	18	0,613 (0,240 – 0,914)	0,065078
7.	70	0,525 (0,000 – 0,940)	19	0,500 (0,109 – 0,927)	0,541356
8.	60	0,486 (0,000 – 0,926)	21	0,400 (0,020 – 0,875)	0,608716
9.	65	0,440 (0,000 – 0,900)	20	0,419 (0,059 – 0,823)	0,693811
10.	55	0,380 (0,000 – 0,970)	23	0,320 (0,000 – 0,890)	0,430126
11.	51	0,440 (0,000 – 0,970)	19	0,360 (0,000 – 0,910)	0,290718
12.	46	0,500 (0,000 – 0,900)	15	0,200 (0,020 – 0,780)	0,017395
13.	49	0,546 (0,012 – 0,940)	17	0,100 (0,000 – 0,560)	0,000032
14.	42	0,430 (0,000 – 0,902)	14	0,044 (0,000 – 0,840)	0,000993
15.	46	0,320 (0,000 – 0,950)	12	0,050 (0,000 – 0,807)	0,044867
16.	47	0,240 (0,000 – 0,952)	11	0,120 (0,000 – 0,620)	0,142174
17.	36	0,185 (0,000 – 1,000)	16	0,088 (0,000 – 0,590)	0,321533
18.	36	0,183 (0,000 – 0,868)	9	0,100 (0,000 – 0,626)	0,798432
19.	30	0,201 (0,000 – 0,960)	8	0,219 (0,000 – 0,840)	0,886114
20.	26	0,449 (0,000 – 1,000)	8	0,134 (0,000 – 0,821)	0,155319
21.	22	0,220 (0,000 – 0,970)	6	0,092 (0,000 – 0,380)	0,251060



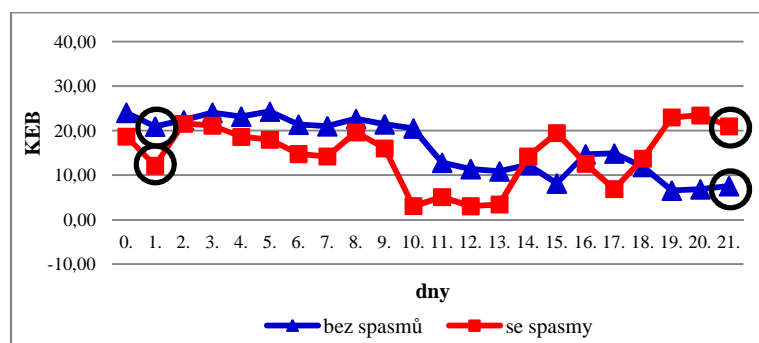
Tab. a graf 46: Vývoj četnosti neutrofilních granulocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na přítomnost vasospasmů

vasospasmy lymfocyty	bez spasmů		se spasmy		Mann- Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	17	0,300 (0,076 – 0,833)	1	0,950 (0,950 – 0,950)	x
1.	45	0,200 (0,000 – 1,000)	12	0,220 (0,020 – 0,790)	0,945380
2.	57	0,260 (0,010 – 0,740)	12	0,210 (0,040 – 0,640)	0,993684
3.	58	0,215 (0,000 – 1,000)	16	0,204 (0,000 – 0,660)	0,885155
4.	65	0,210 (0,000 – 1,000)	13	0,100 (0,000 – 0,400)	0,034714
5.	62	0,172 (0,000 – 0,792)	17	0,070 (0,000 – 0,310)	0,037370
6.	67	0,167 (0,000 – 0,883)	18	0,180 (0,010 – 0,620)	0,961394
7.	70	0,157 (0,000 – 0,850)	19	0,180 (0,000 – 0,820)	0,912300
8.	60	0,192 (0,000 – 1,000)	21	0,250 (0,025 – 0,894)	0,388600
9.	65	0,187 (0,000 – 0,967)	20	0,275 (0,010 – 0,800)	0,755947
10.	55	0,180 (0,000 – 1,000)	23	0,288 (0,010 – 0,880)	0,209591
11.	51	0,210 (0,000 – 1,000)	19	0,446 (0,030 – 0,940)	0,175832
12.	46	0,192 (0,000 – 0,890)	15	0,205 (0,000 – 0,800)	0,206053
13.	49	0,214 (0,000 – 0,865)	17	0,521 (0,060 – 0,860)	0,010071
14.	42	0,206 (0,000 – 0,857)	14	0,650 (0,040 – 1,000)	0,014271
15.	46	0,263 (0,000 – 0,990)	12	0,430 (0,012 – 0,920)	0,104804
16.	47	0,340 (0,000 – 0,957)	11	0,500 (0,040 – 0,970)	0,119471
17.	36	0,449 (0,000 – 0,906)	16	0,599 (0,100 – 0,857)	0,230338
18.	36	0,427 (0,000 – 1,000)	9	0,495 (0,080 – 0,780)	0,691181
19.	30	0,334 (0,000 – 0,900)	8	0,099 (0,060 – 0,815)	0,760862
20.	26	0,219 (0,000 – 0,960)	8	0,470 (0,094 – 0,833)	0,626118
21.	22	0,386 (0,000 – 0,934)	6	0,435 (0,040 – 0,895)	0,866609



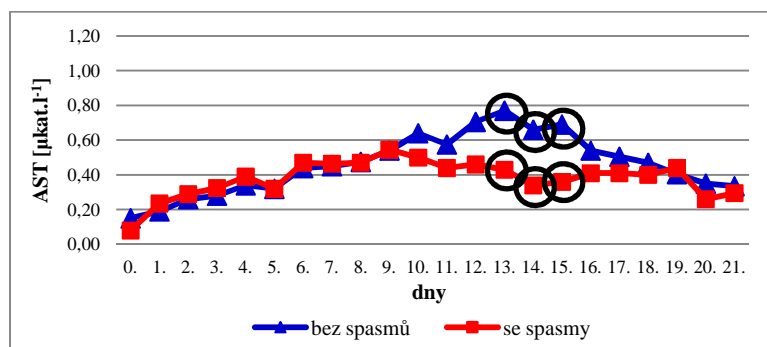
Tab. a graf 47: Vývoj četnosti lymfocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na přítomnost vasospasmů

vasospasmy KEB	bez spasmů		se spasmy		Mann- Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	17	24,01 (2,24 – 29,90)	1	18,67 (18,67 – 18,67)	x
1.	47	20,89 (-25,16 – 31,61)	12	12,13 (-67,21 – 25,09)	0,018114
2.	57	22,34 (-51,03 – 32,14)	12	21,55 (-12,92 – 33,23)	0,552734
3.	58	24,04 (-20,17 – 33,32)	16	21,13 (-19,27 – 31,73)	0,214664
4.	65	23,13 (-1 393,00 – 33,72)	13	18,61 (-33,13 – 28,88)	0,051885
5.	64	24,27 (-510,10 – 32,98)	17	17,97 (-71,32 – 28,44)	0,058704
6.	69	21,34 (-268,00 – 32,74)	18	14,74 (-52,38 – 28,50)	0,069069
7.	70	20,98 (-158,71 – 31,97)	20	14,18 (-360,06 – 28,55)	0,099963
8.	60	22,63 (-398,80 – 31,85)	21	19,60 (-85,87 – 28,17)	0,362476
9.	66	21,40 (-293,65 – 32,33)	20	16,00 (-40,16 – 28,73)	0,778626
10.	57	20,49 (-320,20 – 30,64)	23	3,03 (-144,83 – 29,58)	0,113213
11.	52	12,80 (-2 366,80 – 31,18)	19	5,05 (-46,39 – 31,53)	0,711263
12.	48	11,35 (-2 041,00 – 31,79)	15	3,03 (-47,57 – 29,10)	0,954959
13.	50	10,83 (-614,32 – 31,93)	17	3,40 (-33,44 – 28,43)	0,579075
14.	43	12,26 (-1 816,00 – 32,99)	15	14,16 (-37,13 – 29,50)	0,631615
15.	46	8,13 (-2 253,40 – 32,29)	12	19,44 (-482,20 – 28,02)	0,122293
16.	47	14,67 (-2 584,60 – 30,89)	11	12,57 (-18,51 – 27,59)	0,565158
17.	36	14,85 (-2 401,00 – 32,00)	16	6,84 (-69,18 – 26,76)	0,493971
18.	37	11,83 (-1 731,40 – 32,17)	9	13,72 (-27,71 – 27,14)	0,454687
19.	30	6,52 (-1 922,20 – 30,74)	9	22,96 (-1 505,09 – 28,68)	0,537455
20.	27	6,82 (-925,00 – 30,66)	9	23,43 (-67,56 – 29,16)	0,057471
21.	22	7,52 (-2 163,40 – 30,33)	6	20,95 (-8,76 – 27,88)	0,040993



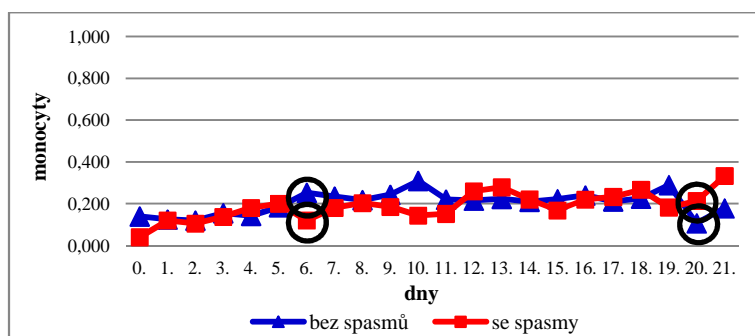
Tab. a graf 48: Vývoj hodnot KEB po atace krvácení v CNS s ohledem na přítomnost vasospasmů

vasospasmy AST [$\mu\text{kat.l}^{-1}$]		bez spasmu		se spasmy		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)		
0.	17	0,15 (0,02 – 1,65)	1	0,08 (0,08 – 0,08)	x	
1.	47	0,19 (0,04 – 1,31)	12	0,24 (0,09 – 3,96)	0,418092	
2.	57	0,26 (0,01 – 37,49)	12	0,29 (0,11 – 1,68)	0,414898	
3.	58	0,28 (0,04 – 4,79)	16	0,33 (0,14 – 3,71)	0,110630	
4.	65	0,34 (0,02 – 2,60)	13	0,39 (0,13 – 3,79)	0,324402	
5.	64	0,32 (0,03 – 4,29)	17	0,32 (0,09 – 1,55)	0,884734	
6.	68	0,44 (0,04 – 6,72)	18	0,47 (0,11 – 5,35)	0,617830	
7.	70	0,45 (0,05 – 11,19)	20	0,47 (0,13 – 20,90)	0,926539	
8.	60	0,48 (0,03 – 4,43)	21	0,47 (0,13 – 3,07)	0,434607	
9.	65	0,54 (0,04 – 9,94)	20	0,55 (0,15 – 8,07)	0,604450	
10.	57	0,64 (0,07 – 3,88)	23	0,50 (0,16 – 6,40)	1,000000	
11.	52	0,58 (0,11 – 4,63)	19	0,44 (0,15 – 4,79)	0,227089	
12.	48	0,71 (0,08 – 2,31)	15	0,46 (0,18 – 2,71)	0,113772	
13.	50	0,77 (0,08 – 4,11)	17	0,43 (0,13 – 1,25)	0,004235	
14.	43	0,66 (0,07 – 4,72)	15	0,34 (0,11 – 0,82)	0,012598	
15.	46	0,69 (0,08 – 4,63)	12	0,36 (0,13 – 0,84)	0,009560	
16.	47	0,54 (0,04 – 2,40)	11	0,41 (0,09 – 3,29)	0,475204	
17.	36	0,51 (0,07 – 2,77)	16	0,41 (0,10 – 3,51)	0,275518	
18.	37	0,47 (0,06 – 3,20)	9	0,40 (0,23 – 2,60)	0,729251	
19.	30	0,41 (0,06 – 3,46)	9	0,44 (0,12 – 0,53)	0,640739	
20.	27	0,35 (0,09 – 4,36)	9	0,26 (0,15 – 0,67)	0,522609	
21.	22	0,34 (0,14 – 5,89)	6	0,30 (0,23 – 0,53)	0,801079	



Tab. a graf 49: Vývoj katalytických aktivit AST v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na přítomnost vasospasmů

vasospasmy monocyty	bez spasmů		se spasmy		Mann- Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	17	0,140 (0,030 – 0,750)	1	0,040 (0,040 – 0,040)	x
1.	45	0,125 (0,000 – 0,880)	12	0,120 (0,020 – 0,480)	0,829523
2.	57	0,120 (0,021 – 0,579)	12	0,105 (0,030 – 0,350)	0,196968
3.	58	0,155 (0,000 – 0,759)	16	0,138 (0,020 – 0,630)	0,843859
4.	65	0,143 (0,000 – 0,800)	13	0,180 (0,000 – 0,750)	0,856366
5.	62	0,184 (0,000 – 0,972)	17	0,200 (0,020 – 0,800)	0,909768
6.	67	0,253 (0,000 – 1,000)	18	0,120 (0,021 – 0,640)	0,012771
7.	70	0,235 (0,030 – 0,980)	19	0,180 (0,031 – 0,500)	0,118300
8.	60	0,218 (0,000 – 0,857)	21	0,203 (0,000 – 0,590)	0,510926
9.	65	0,243 (0,000 – 1,000)	20	0,185 (0,040 – 0,783)	0,641065
10.	55	0,310 (0,000 – 0,857)	23	0,144 (0,030 – 0,855)	0,514400
11.	51	0,220 (0,000 – 0,846)	19	0,152 (0,020 – 0,695)	0,284730
12.	46	0,216 (0,000 – 0,829)	15	0,260 (0,020 – 0,828)	0,348295
13.	49	0,224 (0,000 – 0,849)	17	0,279 (0,060 – 0,819)	0,125447
14.	42	0,210 (0,040 – 0,786)	14	0,221 (0,000 – 0,890)	0,609428
15.	46	0,222 (0,000 – 0,920)	12	0,169 (0,040 – 0,689)	0,577757
16.	47	0,240 (0,030 – 0,928)	11	0,220 (0,030 – 0,429)	0,976265
17.	36	0,212 (0,000 – 0,820)	16	0,233 (0,070 – 0,890)	0,881793
18.	36	0,225 (0,000 – 0,780)	9	0,267 (0,126 – 0,910)	0,250476
19.	30	0,290 (0,010 – 1,000)	8	0,183 (0,079 – 0,900)	0,900270
20.	26	0,107 (0,000 – 0,617)	8	0,214 (0,085 – 0,880)	0,016603
21.	22	0,179 (0,030 – 0,620)	6	0,333 (0,026 – 0,960)	0,634140



Tab. a graf 50: Vývoj četnosti monocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na přítomnost vasospasmů

Při porovnání vývoje katalytických aktivit AST v likvoru je ve skupině pacientů bez diagnostikovaných vasospasmů patrná 13. až 15. den po atace krvácení v CNS jejich statisticky významně vyšší úroveň oproti skupině pacientů s diagnostikovanými vasospasmy. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 49).

Při porovnání vývoje četnosti monocytárních elementů v likvoru je ve skupině pacientů bez diagnostikovaných vasospasmů patrná 6. den po atace krvácení v CNS jejich statisticky významně vyšší úroveň a 20. den po atace krvácení v CNS jejich statisticky významně nižší úroveň oproti skupině pacientů s diagnostikovanými vasospasmy. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 50).

4.5.2 Vývoj likvorového obrazu pacientů v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS rozdělených do skupin podle výskytu vasospasmů - diskuse

U pacientů s vasospasmy lze předpokládat méně příznivý vývoj likvorového obrazu nežli u pacientů bez diagnostikovaných vasospasmů. Ten spočívá v dominujícím zapojení nespecifických složek imunitního systému v zánětlivé odpovědi ve smyslu kumulace neutrofilních granulocytů v likvorovém kompartmentu, ve sklonu k purulentním zánětlivým změnám v CNS, destrukci tkáně CNS a navazující úklidové reakci.

U pacientů s vasospasmy je v porovnání s pacienty bez diagnostikovaných vasospasmů patrný větší rozsah krvácení v CNS vyjádřený statisticky významně vyššími počty erytrocytů v likvoru 2., 3., 4. a 6. den po proběhlé atace krvácení v CNS. Naopak 13. a 14. den po atace krvácení v CNS pozorujeme významně snížený počet erytrocytů u pacientů s diagnostikovanými vasospasmy oproti pacientům bez diagnostikovaných vasospasmů, což lze zřejmě interpretovat jako úspěšný efekt vasospasmů zabránit dalšímu krvácení v CNS za cenu snížení nebo zabránění průtoku krve postiženou lokalitou mozku (tab. a graf 44) (135).

Vyšší rozsah krvácení v CNS představuje uvolnění působků s chemotaktickým účinkem na imunokompetentní buňky v extravaskulárním prostředí (58). Výsledkem je podstatné zvýšení buněčnosti likvoru, a to od 2. do 10. dne po atace krvácení v CNS (tab. a graf 45).

Neutrofilní granulocyty sice v časném stadiu postižení CNS v likvoru pacientů s vasospasmy lehce převažují, oproti očekávání ale nejsou jednoznačně dominujícím typem přítomných imunokompetentních buněk. 12. až 15. den po atace krvácení v CNS dochází dokonce k poklesu jejich výskytu a k významné převaze lymfocytárních elementů v likvoru pacientů s vasospasmy v porovnání s pacienty bez diagnostikovaných vasospasmů (tab. a

grafy 46 a 47). Tento jev odporuje původní představě o kumulaci neutrofilních granulocytů v likvorovém kompartmentu v souvislosti s vasospasmy a ischemizací tkáně CNS (116-118).

Zaměříme-li se na energetické poměry v likvorovém kompartmentu vyjádřené hodnotami KEB, zjišťujeme u pacientů s vasospasmy významně zvýšený rozsah anaerobního metabolismu hned 1. den po atace krvácení v CNS. Tento jev spíše nežli s bezprostřední razantní zánětlivou odpovědí v likvorovém kompartmentu souvisí s krátkodobě zvýšenými energetickými nároky krevní masy při podstatně vyšším rozsahu krvácení v CNS u těchto pacientů (20, 129). Až do 13. dne po atace krvácení v CNS u pacientů s vasospasmy přetrvává zvýšený rozsah anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu, od 10. dne po atace krvácení v CNS s tendencí k úrovni odpovídající oxidačnímu vzplanutí neutrofilních granulocytů při purulentním zánětu v CNS. V následujícím období se energetické poměry v likvorovém kompartmentu u pacientů s vasospasmy i pacientů bez diagnostikovaných vasospasmů vyrovnávají a od 19. do 21. dne po atace krvácení v CNS dokonce u pacientů s vasospasmy dominují energetické poměry na úrovni serosního zánětu a u pacientů bez diagnostikovaných vasospasmů je patrný sklon k zánětlivým změnám purulentního charakteru (tab. a graf 48).

Popsaná situace pravděpodobně odpovídá přítomnosti vasospasmů a ischemizaci mozkového parenchymu. Po následné reperfusi ischemizovaných ložisek zřejmě skutečně dochází ke kumulaci neutrofilních granulocytů, nikoliv však v likvorovém kompartmentu, ale přímo v postižené tkáni. Výsledkem je podstatné snížení výskytu neutrofilních granulocytů v likvoru pacientů s vasospasmy. A jelikož k infiltraci tkáně mozkového parenchymu neutrofilními granulocyty dochází bezprostředně po pozorovatelných energetických změnách v likvorovém kompartmentu, lze předpokládat, že zvýšený rozsah anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu jde především na vrub ischemizace tkáně CNS.

Zmíněné diference energetických poměrů ke konci sledovaného 3 týdenního období po atace krvácení v CNS zřejmě u pacientů s vasospasmy představují neinfekční serosní zánětlivou reakci ve smyslu reparace a regenerace tkáně CNS a u pacientů bez diagnostikovaných vasospasmů jsou známkou purulentních zánětlivých změn při sekundární bakteriální neuroinfekci.

Velkým překvapením je ale vývoj úrovně katalytických aktivit AST v likvoru coby ukazatele destrukce tkáně CNS. U pacientů bez diagnostikovaných vasospasmů se stejně jako v předchozích případech postupně zvyšuje katalytická aktivita AST v likvoru a kulminuje 13. den po atace krvácení v CNS, pak dochází k jejímu snížení. Jenomže ve skupině pacientů

s vasospasmy je od 10. do 17. dne po atace krvácení v CNS oproti očekávání patrné snížení úrovně katalytických aktivit AST v likvoru (tab. a graf 49). Pozorovaný jev vede k úvaze, že AST uvolněné z rozpadlých buněk ischemizované tkáně CNS, ale také AST uvolněné z buněk CNS rozpadlých v časném stadiu krvácení v CNS, je odváděno převážně krví při jejím zrychleném průtoku v mozkovém parenchymu postiženém vasospasmy a v podstatně menší míře se uvolňuje do likvorového kompartmentu (58).

Ani vyšetření úrovně monocytů v likvoru pacientů s vasospasmy nenaplnilo naši původní představu o probíhající úklidové reakci v návaznosti na buněčný rozpad ischemizované tkáně CNS. V porovnání s výskytem monocytů v likvoru u pacientů bez diagnostikovaných vasospasmů je patrná jejich přibližně stejná úroveň, od 6. do 11. dne po atace krvácení v CNS dokonce snížená četnost (tab. a graf 50). Tento obraz opět evokuje úvahu o přítomnosti patologických změn ve smyslu tkáňových lézí v hloubi mozkového parenchymu. Monocytárně-makrofagické elementy pak zřejmě realizují úklidovou reakci v samotném místě poškození a nikoliv v likvorovém kompartmentu. O tom, že se úklidová reakce nakonec do buněčné skladby likvoru promítne se zpožděním, svědčí nárůst četnosti monocytárně makrofagických elementů v likvoru pacientů s vasospasmy až 20. a 21. den po atace krvácení v CNS.

Souhrn

Porovnání vývoje likvorových obrazů u pacientů s vasospasmy a bez diagnostikovaných vasospasmů nás vede k následujícím úvahám:

1. Vasospasmy jsou příčinou patologických změn v hloubi mozkového parenchymu. Imunitní odpověď, kterou vyvolávají, se ale odehrává v samotné tkáni CNS a v likvorovém kompartmentu je podstatně méně patrná.
2. Produkty tkáňového rozpadu v hloubi mozkového parenchymu jsou z příslušné lokality zřejmě odváděny především krví a ve významnějším rozsahu nepřechází do likvorového kompartmentu.
3. Na energetických změnách v likvorovém kompartmentu se u pacientů s vasospasmy spíše podílí zhoršená výživa příslušné oblasti tkáně CNS nežli původně zvažovaná zánětlivá odpověď.
4. Imunitní odpověď ve smyslu úklidové reakce se v souvislosti s vasospasmy a ischemizací tkáně CNS neprojevuje v likvorovém kompartmentu okamžitě, ale až s jistým časovým odstupem.

4.6 Vývoj likvorového obrazu pacientů v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS rozdělených do skupin podle průkazu bakterií v likvoru

4.6.1 Vývoj likvorového obrazu pacientů v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS rozdělených do skupin podle průkazu bakterií v likvoru - výsledky

Při porovnání vývoje počtu imunokompetentních buněk v likvoru je ve skupině pacientů bez průkazu bakterií patrný 9. den po atace krvácení v CNS jejich statisticky významně nižší výskyt oproti skupině pacientů s průkazem bakterií v likvoru. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 51).

Při porovnání vývoje četnosti neutrofilních granulocytů v likvoru je ve skupině pacientů bez průkazu bakterií patrná 1. den po atace krvácení v CNS její statisticky významně vyšší úroveň a 13. a 14. den po atace krvácení v CNS její statisticky významně nižší úroveň oproti skupině pacientů s průkazem bakterií v likvoru. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 52).

Při porovnání vývoje počtu erytrocytů v likvoru není ve skupině pacientů bez průkazu bakterií patrný ve sledovaném období 21 dnů po atace krvácení v CNS statisticky významný rozdíl oproti skupině pacientů s průkazem bakterií v likvoru (tab. a graf 53).

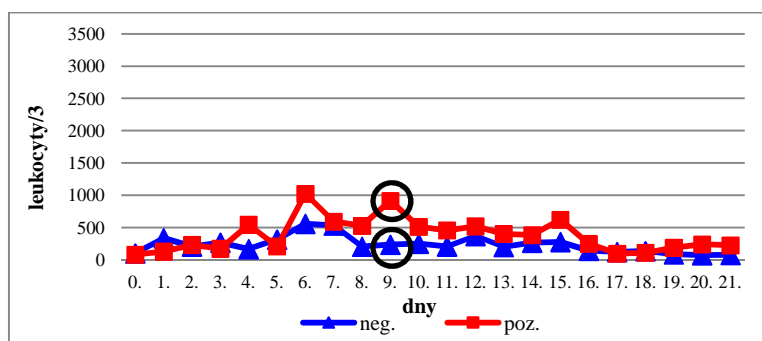
Při porovnání vývoje četnosti lymfocytárních elementů v likvoru je ve skupině pacientů bez průkazu bakterií patrná 13. den po atace krvácení v CNS její statisticky významně vyšší úroveň oproti skupině pacientů s průkazem bakterií v likvoru. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 54).

Při porovnání vývoje hodnot KEB není ve skupině pacientů bez průkazu bakterií patrný ve sledovaném období 21 dnů po atace krvácení v CNS jejich statisticky významný rozdíl oproti skupině pacientů s průkazem bakterií v likvoru (tab. a graf 55).

Při porovnání vývoje katalytických aktivit AST není ve skupině pacientů bez průkazu bakterií patrný ve sledovaném období 21 dnů po atace krvácení v CNS jejich statisticky významný rozdíl oproti skupině pacientů s průkazem bakterií v likvoru (tab. a graf 56).

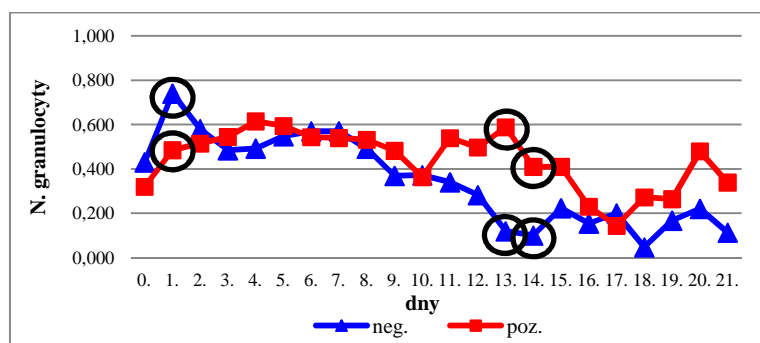
Při porovnání vývoje četnosti monocytárních elementů v likvoru je ve skupině pacientů bez průkazu bakterií patrná 9. den po atace krvácení v CNS její statisticky významně vyšší úroveň oproti skupině pacientů s průkazem bakterií v likvoru. Ve zbývajících dnech sledovaného období je rozdíl mezi oběma skupinami pacientů méně výrazný (tab. a graf 57).

bakterie leukocyty/3	neg.		poz.		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	9	100,0 (14 – 8 800)	6	81,00 (1 – 300)	0,516868
1.	27	336,0 (5 – 23 000)	26	128,00 (1 – 3 100)	0,121646
2.	33	208,0 (11 – 75 200)	30	232,00 (1 – 12 544)	0,804354
3.	38	266,0 (3 – 8 000)	30	173,00 (1 – 4 032)	0,429245
4.	38	166,5 (4 – 8 320)	33	544,00 (1 – 15 616)	0,406507
5.	41	314,0 (4 – 15 360)	33	208,00 (1 – 71 680)	1,000000
6.	45	560,0 (2 – 11 200)	37	1 024,00 (2 – 19 360)	0,779820
7.	43	532,0 (8 – 9 728)	41	592,00 (1 – 53 760)	0,975014
8.	34	204,0 (5 – 8 960)	41	528,00 (2 – 15 360)	0,382826
9.	36	234,0 (6 – 12 688)	42	914,00 (5 – 45 056)	0,028522
10.	32	250,0 (1 – 74 240)	41	512,00 (1 – 14 784)	0,296002
11.	27	208,0 (6 – 16 960)	38	456,00 (6 – 79 112)	0,263477
12.	19	372,0 (42 – 4 082)	36	520,00 (7 – 35 840)	0,512537
13.	27	200,0 (15 – 21 824)	34	402,00 (8 – 51 200)	0,163336
14.	17	268,0 (6 – 5 376)	33	384,00 (3 – 5 632)	0,486235
15.	18	276,0 (9 – 23 040)	36	622,00 (11 48 640)	0,127760
16.	20	143,0 (15 – 2 800)	33	248,00 (1 – 16 374)	0,713628
17.	17	124,0 (46 – 592)	30	95,50 (2 – 3 360)	0,400161
18.	16	135,0 (9 – 1 152)	26	109,00 (2 – 3 060)	0,815680
19.	14	87,0 (3 – 2 800)	24	188,00 (3 – 13 568)	0,142193
20.	12	73,0 (12 – 1 962)	21	240,00 (14 – 3 243)	0,129603
21.	11	77,0 (8 – 4 736)	17	224,00 (9 – 14 592)	0,437651



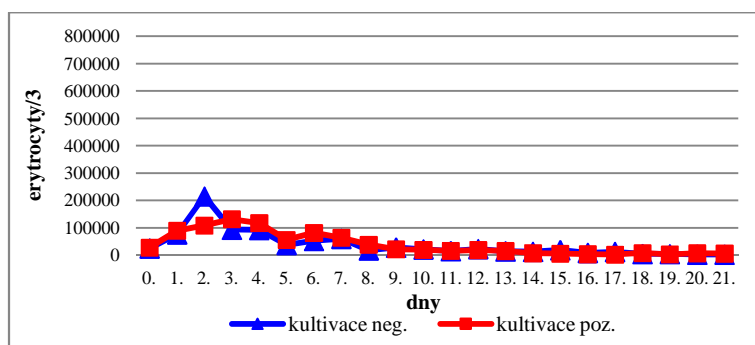
Tab. a graf 51: Vývoj počtu leukocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na přítomnost extracelulárních bakterií

bakterie N.granulocyty	neg.		poz.		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	9	0,430 (0,000 – 0,730)	6	0,320 (0,010 – 0,804)	0,768278
1.	27	0,740 (0,000 – 0,950)	24	0,485 (0,000 – 0,880)	0,033753
2.	33	0,580 (0,000 – 0,940)	30	0,515 (0,100 – 0,910)	0,874249
3.	38	0,485 (0,000 – 0,950)	30	0,545 (0,000 – 0,980)	0,616914
4.	39	0,492 (0,046 – 0,980)	33	0,615 (0,000 – 0,960)	0,317219
5.	40	0,548 (0,063 – 0,980)	32	0,594 (0,125 – 1,000)	0,294523
6.	43	0,570 (0,000 – 1,000)	37	0,544 (0,000 – 0,830)	0,622625
7.	42	0,570 (0,000 – 0,940)	41	0,540 (0,000 – 0,860)	0,920193
8.	34	0,492 (0,013 – 0,926)	41	0,532 (0,000 – 0,890)	0,360049
9.	36	0,369 (0,000 – 0,870)	42	0,482 (0,000 – 0,900)	0,093179
10.	31	0,372 (0,000 – 0,890)	40	0,364 (0,000 – 0,970)	0,359728
11.	27	0,340 (0,020 – 0,910)	37	0,539 (0,000 – 0,970)	0,073837
12.	19	0,282 (0,000 – 0,880)	36	0,497 (0,030 – 0,900)	0,208868
13.	27	0,119 (0,000 – 0,760)	34	0,589 (0,020 – 0,940)	0,000088
14.	17	0,100 (0,000 – 0,759)	32	0,410 (0,000 – 0,902)	0,015267
15.	18	0,223 (0,000 – 0,690)	36	0,410 (0,000 – 0,950)	0,198983
16.	20	0,155 (0,000 – 0,700)	33	0,230 (0,000 – 0,952)	0,354112
17.	17	0,200 (0,000 – 0,590)	30	0,144 (0,000 – 1,000)	0,690242
18.	16	0,047 (0,000 – 0,626)	25	0,272 (0,000 – 0,868)	0,056016
19.	14	0,167 (0,000 – 0,950)	23	0,264 (0,000 – 0,960)	0,240251
20.	11	0,220 (0,000 – 1,000)	20	0,480 (0,000 – 0,830)	0,710209
21.	11	0,113 (0,000 – 0,970)	17	0,339 (0,000 – 0,810)	0,777758



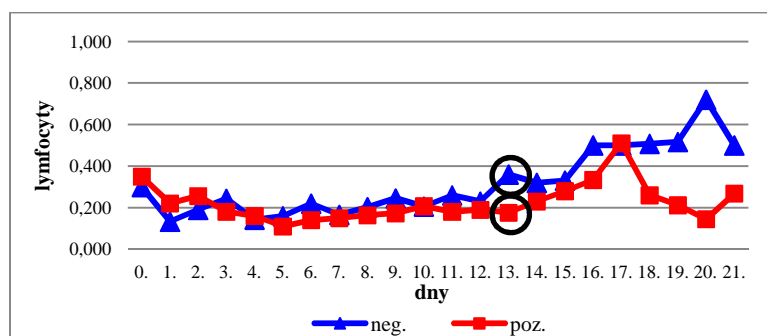
Tab. a graf 52: Vývoj četnosti neutrofilních granulocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na přítomnost extracelulárních bakterií

bakterie erythrocyty/3	neg.		poz.		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	9	25 088,0 (1 536 – 9 216 000)	6	28 160,0 (16 – 79 360)	0,768278
1.	27	76 800,0 (2 864 – 20 480 000)	26	89 600,0 (2 500 – 2 022 400)	0,289771
2.	33	215 040,0 (9 728 – 10 240 000)	30	108 800,0 (29 – 2 681 600)	0,273920
3.	38	93 696,0 (4 352 – 7 680 000)	30	131 840,0 (92 – 3 636 200)	0,630018
4.	38	92 160,0 (359 – 1 689 600)	33	117 760,0 (704 – 52 480 000)	0,636448
5.	41	37 760,0 (140 – 3 328 000)	33	56 320,0 (12 – 1 536 000)	0,671488
6.	45	52 736,0 (3 360 – 4 300 800)	37	81 920,0 (6 – 1 536 000)	1,000000
7.	43	60 320,0 (2 560 – 3 531 264)	41	64 000,0 (68 – 1 536 000)	0,795242
8.	34	18 176,0 (192 – 2 880 768)	41	38 400,0 (37 – 4 608 000)	0,332802
9.	36	28 240,0 (100 – 998 400)	43	21 760,0 (104 – 1 433 600)	0,775285
10.	32	21 552,0 (24 – 422 400)	41	19 968,0 (75 – 588 800)	0,977827
11.	27	15 360,0 (114 – 524 800)	38	15 968,0 (52 – 934 912)	0,684730
12.	19	23 040,0 (32 – 176 640)	37	19 200,0 (256 – 706 560)	0,924173
13.	27	14 336,0 (23 – 822 272)	34	15 680,0 (192 – 138 240)	0,844592
14.	17	12 800,0 (6 – 460 800)	33	7 424,0 (12 – 270 336)	0,910317
15.	18	18 816,0 (1 – 640 000)	36	5 888,0 (23 – 499 200)	0,508883
16.	20	8 944,0 (128 – 126 720)	33	4 096,0 (22 – 133 120)	0,398630
17.	17	12 544,0 (56 – 276 480)	30	2 360,0 (21 – 220 160)	0,054079
18.	16	4 736,0 (21 – 652 800)	26	8 160,0 (2 – 54 272)	0,907215
19.	14	4 544,0 (64 – 180 224)	24	3 048,0 (2 – 122 880)	0,617559
20.	12	2 304,0 (1 – 48 640)	21	7 424,0 (48 – 394 240)	0,600323
21.	11	2 384,0 (5 – 23 808)	17	6 400,0 (24 – 416 768)	0,289870



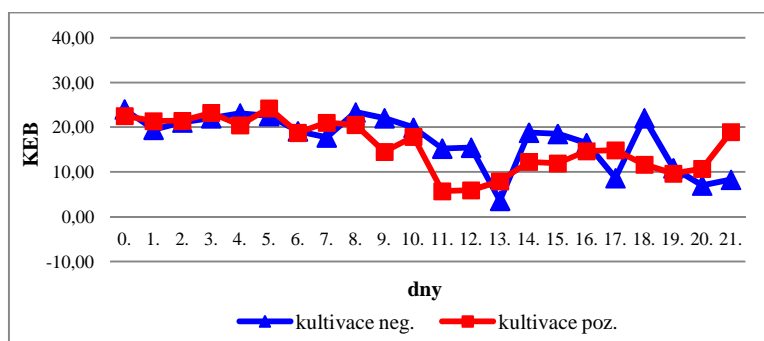
Tab. a graf 53: Vývoj počtu erythrocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na přítomnost extracelulárních bakterií

bakterie lymfocyty	neg.		poz.		Mann- Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	9	0,300 (0,160 – 0,833)	6	0,350 (0,076 – 0,950)	0,953011
1.	27	0,133 (0,000 – 0,812)	24	0,221 (0,050 – 1,000)	0,057886
2.	33	0,190 (0,010 – 0,949)	30	0,257 (0,030 – 0,600)	0,531202
3.	38	0,244 (0,000 – 1,000)	30	0,181 (0,000 – 0,667)	0,238179
4.	39	0,143 (0,000 – 0,767)	33	0,160 (0,000 – 1,000)	0,541673
5.	40	0,160 (0,000 – 0,792)	32	0,110 (0,000 – 0,600)	0,355698
6.	43	0,220 (0,000 – 0,883)	37	0,140 (0,000 – 0,620)	0,170608
7.	42	0,166 (0,000 – 0,850)	41	0,150 (0,000 – 0,820)	0,323034
8.	34	0,203 (0,011 – 0,911)	41	0,164 (0,000 – 0,817)	0,327517
9.	36	0,245 (0,000 – 0,798)	42	0,173 (0,000 – 0,818)	0,976012
10.	31	0,206 (0,010 – 0,900)	40	0,208 (0,000 – 1,000)	0,990750
11.	27	0,260 (0,053 – 0,880)	37	0,180 (0,000 – 1,000)	0,157425
12.	19	0,230 (0,000 – 0,800)	36	0,190 (0,000 – 0,890)	0,831797
13.	27	0,360 (0,012 – 0,865)	34	0,176 (0,000 – 0,820)	0,010602
14.	17	0,320 (0,000 – 0,988)	32	0,230 (0,011 – 1,000)	0,165663
15.	18	0,331 (0,040 – 0,990)	36	0,280 (0,000 – 0,920)	0,229409
16.	20	0,500 (0,036 – 0,910)	33	0,334 (0,000 – 0,970)	0,295601
17.	17	0,500 (0,145 – 0,857)	30	0,510 (0,000 – 0,906)	0,833407
18.	16	0,508 (0,107 – 0,960)	25	0,260 (0,000 – 1,000)	0,051057
19.	14	0,517 (0,000 – 0,840)	23	0,212 (0,000 – 0,900)	0,163446
20.	11	0,720 (0,000 – 0,886)	20	0,145 (0,006 – 0,960)	0,374729
21.	11	0,500 (0,000 – 0,854)	17	0,268 (0,020 – 0,895)	0,204053



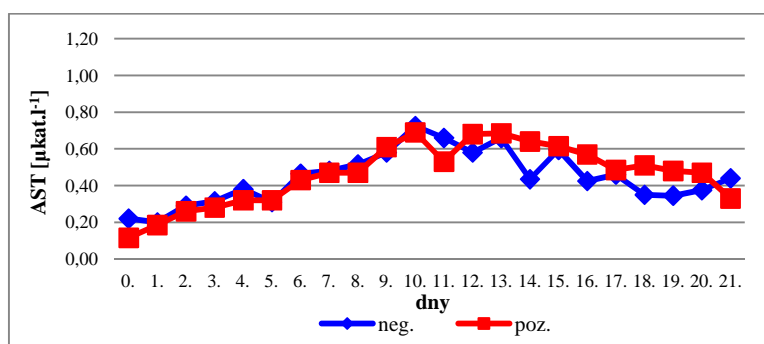
Tab. a graf 54: Vývoj četnosti lymfocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na přítomnost extracelulárních bakterií

bakterie KEB		neg.		poz.		Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)		n	medián (rozmezí)	
0.	9	24,01 (2,24 – 29,90)		6	22,50 (10,06 – 28,65)	0,953011
1.	27	19,47 (-67,21 – 30,60)		26	21,39 (-50,72 – 31,61)	0,236743
2.	33	21,07 (-51,03 – 31,56)		30	21,43 (-12,92 – 33,57)	0,233883
3.	38	22,03 (-19,27 – 33,32)		30	23,21 (-20,17 – 32,52)	0,652117
4.	39	23,13 (-64,17 – 33,72)		33	20,45 (-1 393,00 – 31,38)	0,504904
5.	41	22,53 (-88,89 – 32,81)		33	24,22 (-510,10 – 32,98)	0,752487
6.	45	19,12 (-204,86 – 32,43)		37	18,75 (-268,00 – 32,74)	0,925757
7.	43	17,77 (-360,06 – 31,97)		41	21,00 (-158,71 – 31,06)	0,370863
8.	34	23,35 (-140,63 – 31,14)		41	20,54 (-398,85 – 31,85)	0,613188
9.	36	22,05 (-183,59 – 31,09)		43	14,50 (-293,65 – 32,33)	0,378310
10.	32	19,92 (-320,20 – 30,64)		41	17,85 (-155,18 – 29,93)	0,605181
11.	27	15,26 (-62,20 – 31,18)		38	5,72 (-2 366,80 – 31,53)	0,327860
12.	19	15,48 (-61,00 – 29,67)		37	5,93 (-313,85 – 31,79)	0,253397
13.	27	3,60 (-614,32 – 29,39)		34	7,92 (-167,20 – 31,93)	0,821930
14.	18	18,79 (-34,83 – 29,50)		33	12,26 (-1 816,00 – 32,99)	0,203615
15.	18	18,50 (-50,37 – 29,10)		36	11,93 (-2 253,40 – 32,29)	0,125480
16.	20	16,45 (-18,51 – 30,89)		33	14,67 (-2 584,60 – 30,71)	0,479908
17.	17	8,65 (-67,68 – 29,94)		30	14,85 (-2 401,00 – 30,80)	0,903080
18.	16	22,04 (-47,53 – 30,15)		26	11,66 (-1 731,40 – 29,66)	0,182244
19.	14	10,85 (-24,73 – 29,97)		24	9,64 (-1 922,20 – 29,28)	0,405304
20.	12	7,00 (-91,94 – 29,16)		21	10,73 (-925,00 – 30,66)	0,421041
21.	11	8,29 (-10,32 – 27,88)		17	18,96 (-2 163,40 – 30,33)	0,510175



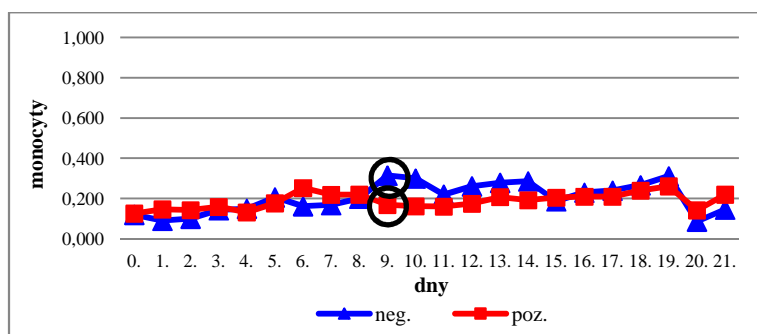
Tab. a graf 55: Vývoj hodnot KEB po atace krvácení v CNS s ohledem na přítomnost extracelulárních bakterií

bakterie AST [$\mu\text{kat.l}^{-1}$]		neg.		poz.	Mann-Whitney (p)
den	n	medián (rozmezí)	n	medián (rozmezí)	
0.	9	0,22 (0,02 – 1,65)	6	0,12 (0,08 – 0,83)	0,555690
1.	27	0,20 (0,04 – 3,96)	26	0,19 (0,06 – 1,11)	0,669373
2.	33	0,29 (0,01 – 37,49)	30	0,26 (0,05 – 1,25)	0,825721
3.	38	0,32 (0,05 – 3,71)	30	0,28 (0,04 – 4,79)	0,504791
4.	39	0,38 (0,02 – 2,96)	33	0,32 (0,04 – 3,79)	0,981967
5.	41	0,31 (0,07 – 3,25)	33	0,32 (0,03 – 4,29)	0,952307
6.	44	0,47 (0,07 – 3,80)	37	0,43 (0,04 – 6,72)	0,431325
7.	43	0,48 (0,09 – 20,90)	41	0,47 (0,05 – 3,92)	0,290999
8.	34	0,52 (0,09 – 4,41)	41	0,47 (0,03 – 4,43)	0,827292
9.	36	0,58 (0,09 – 9,94)	42	0,61 (0,04 – 1,44)	0,655578
10.	32	0,73 (0,15 – 6,40)	41	0,69 (0,07 – 3,88)	0,487153
11.	27	0,66 (0,11 – 4,79)	38	0,53 (0,15 – 2,59)	0,650830
12.	19	0,58 (0,18 – 2,14)	37	0,68 (0,14 – 2,71)	0,671583
13.	27	0,66 (0,13 – 4,43)	34	0,69 (0,11 – 4,11)	0,743891
14.	18	0,44 (0,11 – 2,57)	33	0,64 (0,12 – 4,72)	0,722749
15.	18	0,60 (0,11 – 3,06)	36	0,62 (0,13 – 4,63)	1,000000
16.	20	0,43 (0,09 – 3,29)	33	0,57 (0,11 – 1,41)	0,672999
17.	17	0,46 (0,10 – 3,51)	30	0,49 (0,13 – 1,82)	0,657905
18.	16	0,35 (0,06 – 3,20)	26	0,51 (0,11 – 1,66)	0,407207
19.	14	0,35 (0,06 – 3,46)	24	0,48 (0,12 – 1,06)	0,762184
20.	12	0,38 (0,10 – 4,36)	21	0,47 (0,09 – 1,48)	0,822334
21.	11	0,44 (0,17 – 5,89)	17	0,33 (0,15 – 1,48)	0,510175



Tab. a graf 56: Vývoj katalytických aktivit AST v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na přítomnost extracelulárních bakterií

bakterie monocyty		neg.		poz.		Mann-Whitney (p)	
den	n	medián (rozmezí)		n	medián (rozmezí)		
0.	9	0,120 (0,030 – 0,445)		6	0,126 (0,040 – 0,750)		0,768278
1.	27	0,090 (0,000 – 0,340)		24	0,147 (0,000 – 0,880)		0,282079
2.	33	0,101 (0,010 – 0,539)		30	0,143 (0,021 – 0,603)		0,474223
3.	38	0,143 (0,000 – 0,637)		30	0,159 (0,000 – 0,759)		0,586815
4.	39	0,150 (0,000 – 0,680)		33	0,132 (0,000 – 0,600)		0,399806
5.	40	0,207 (0,020 – 0,800)		32	0,177 (0,000 – 0,740)		0,650334
6.	43	0,163 (0,000 – 0,700)		37	0,253 (0,050 – 1,000)		0,129773
7.	42	0,169 (0,031 – 0,640)		41	0,219 (0,030 – 0,800)		0,127103
8.	34	0,200 (0,044 – 0,740)		41	0,220 (0,000 – 0,857)		0,852251
9.	36	0,315 (0,040 – 1,000)		42	0,168 (0,000 – 1,000)		0,010441
10.	31	0,300 (0,000 – 0,857)		40	0,162 (0,000 – 0,820)		0,050761
11.	27	0,220 (0,020 – 0,846)		37	0,160 (0,000 – 0,810)		0,134823
12.	19	0,261 (0,000 – 0,829)		36	0,175 (0,020 – 0,760)		0,193281
13.	27	0,279 (0,000 – 0,849)		34	0,208 (0,021 – 0,800)		0,060059
14.	17	0,286 (0,012 – 0,750)		32	0,193 (0,000 – 0,890)		0,182281
15.	18	0,188 (0,000 – 0,920)		36	0,205 (0,030 – 0,720)		0,569471
16.	20	0,230 (0,030 – 0,928)		33	0,210 (0,030 – 0,750)		0,544827
17.	17	0,240 (0,070 – 0,625)		30	0,210 (0,000 – 0,890)		0,748184
18.	16	0,267 (0,040 – 0,740)		25	0,240 (0,000 – 0,910)		0,968022
19.	14	0,311 (0,010 – 0,722)		23	0,261 (0,010 – 1,000)		0,802177
20.	11	0,086 (0,000 – 0,240)		20	0,142 (0,020 – 0,880)		0,052326
21.	11	0,146 (0,030 – 0,620)		17	0,220 (0,026 – 0,960)		0,588533



Tab. a graf 57: Vývoj četnosti monocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na přítomnost extracelulárních bakterií

4.6.2 Vývoj likvorového obrazu pacientů v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS rozdělených do skupin podle průkazu bakterií v likvoru - diskuse

Nález extracelulárních bakterií v likvoru obvykle nasvědčuje bakteriální neuroinfekci a vede k očekávání adekvátní baktericidní zánětlivé odpovědi purulentního charakteru v CNS. V likvorovém obraze takto postižených pacientů předpokládáme tendenci ke zvýšené buněčnosti likvoru, k dominujícímu výskytu neutrofilních granulocytů a jejich oxidačnímu vzplanutí s vysokými rozsahy anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu, k poškození tkáně v oblasti související s likvorovým kompartmentem vyjádřeném zvýšenou úrovní katalytické aktivity AST v likvoru a k následnému rozvoji úklidové reakce s významným zastoupením monocytárně-makrofagických elementů v likvoru (11, 12, 25, 27, 28, 30, 31).

Od 6. do 15. dne a dále pak 20. a 21. den po atace krvácení v CNS je dle očekávání ve skupině pacientů s nálezem extracelulárních bakterií v porovnání s pacienty bez nálezu bakterií patrný vyšší výskyt imunokompetentních buněk v likvoru (tab. a graf 51). Tento stav nasvědčuje mobilizaci imunitního systému v likvorovém kompartmentu. Od 11. do 15. a od 18. do 21. dne po atace krvácení v CNS je pak dle předpokladu v likvoru pacientů s nálezem bakterií větší sklon k přítomnosti neutrofilních granulocytů (tab. a graf 52).

Nápadně zvýšenou přítomnost neutrofilních granulocytů v likvoru pacientů bez nálezu bakterií 1. den po atace krvácení v CNS přisuzujeme s ohledem na současně zvýšenou přítomnost erytrocytů i zvýšenou buněčnost likvoru spíše většímu rozsahu zakrvácení likvoru nežli přítomnosti časně výrazné zánětlivé odpovědi v této lokalitě (tab. a graf 51, 52 a 53).

Popsaná situace tedy odpovídá představě zvýšeného přísunu imunokompetentních buněk, zejména neutrofilních granulocytů, do likvorového kompartmentu osídleného bakteriemi (14, 18). Tento trend je patrný zejména od 11. dne po atace krvácení v CNS.

Teprve hodnoty funkčního parametru KEB mohou poskytnout plnohodnotnou informaci o úrovni zánětlivé odpovědi v likvorovém kompartmentu (tab. a graf 55) (9, 10, 31, 46). Mezi hodnotami KEB u pacientů s nálezem bakterií i bez nálezu bakterií v likvoru nebyly po celé sledované období 3 týdnů po atace krvácení v CNS zjištěny statisticky významné rozdíly. Medián hodnot KEB u pacientů s nálezem bakterií v likvoru dosahuje 11. a 12. den úrovně odpovídající tendenci k purulentním zánětlivým změnám. Zejména 13. den a následně 17., 20. a 21. den po atace krvácení v CNS lze ale tento jev pozorovat i u pacientů bez nálezu bakterií v likvoru.

Za pravděpodobné příčiny těchto nejednoznačných výsledků považujeme:

1. Obvykle nedostatečnou připravenost imunitního systému v CNS neurochirurgických a neurointenzivistických pacientů na sekundární bakteriální neuroinfekci a s tím související častou absenci či neplnohodnotný průběh baktericidní zánětlivé odpovědi v likvorovém kompartmentu (14, 18).
2. Antibiotickou profylaxi (14, 126).
3. Mikrobiální osídlení drénů, které sice může vést k nálezům bakterií v likvoru, ale zároveň nemusí být dostatečně silným impulsem k iniciaci adekvátní purulentní zánětlivé reakce v likvorovém kompartmentu in vivo.
4. Značné limity mikroskopického a kultivačního vyšetření likvoru, zejména v případech vysoce baktericidního purulentního zánětu v likvorovém kompartmentu, s vysokým rizikem falešně negativních výsledků.

Průběh úrovní katalytické aktivity AST v likvoru u pacientů s nálezem bakterií i u pacientů bez nálezů bakterií je téměř identický s průběhem pozorovaným též ve skupinách pacientů vyselektovaných podle jiných kritérií. Představuje postupné uvolňování AST z rozpadlých buněk v časném stadiu postižení CNS do likvorového kompartmentu s kulminací 10. dne po atace krvácení v CNS. Poté dochází k jeho pozvolnému ústupu. Přesto v období od 12. do 20. dne po atace krvácení v CNS je úroveň katalytických aktivit AST v likvoru vyšší u pacientů s nálezem bakterií oproti pacientům bez nálezů bakterií v likvoru, což lze zřejmě přičíst tendenci pacientů s prokázanou neuroinfekcí k razantním purulentním zánětlivým změnám v likvorovém kompartmentu (tab. a graf 56).

Výskyt monocytárních elementů ve sledovaném období 3 týdnů po atace krvácení v CNS se ve skupině pacientů s nálezem bakterií i bez nálezů bakterií v likvoru příliš neliší. Poněkud sníženou přítomnost monocytárně-makrofagických elementů v likvoru pacientů s nálezem bakterií v období od 9. do 14. dne připisujeme potlačení projevu probíhající úklidové reakce daleko výraznějšími purulentními zánětlivými změnami v likvorovém kompartmentu popsanými výše (tab. a graf 57).

Souhrn:

Navzdory zažitým představám není termín „bakteriální neuroinfekce“ totožný s termínem „purulentní zánětlivý proces v CNS“ (18, 23, 128). Samotná přítomnost bakterií v likvorovém kompartmentu, příp. v CNS, je silným imunogenním podnětem. Zejména ale ve složitých případech neurochirurgických a neurointenzivistických pacientů nemusí vždy vyústit v plnohodnotnou purulentní zánětlivou odpověď. Naproti tomu u těchto pacientů zaznamenáváme faktory, které se mohou podílet na iniciaci purulentního zánětu i bez přítomnosti bakterií, příp. detekci bakterií podstatně zkomplikovat či dokonce znemožnit (14, 18, 116, 117).

Přesto ve skupině pacientů s nálezem extracelulárních bakterií v likvoru počínaje 11. dnem po atace krvácení v CNS registrujeme zvýšenou mobilizaci imunitního systému a tendenci k navození razantní purulentní zánětlivé odpovědi v likvorovém kompartmentu s cílem bakterie eliminovat.

5 Závěr

Problematicke vyšetřování likvoru u neurochirurgických a neurointenzivistických pacientů obecně není doposud věnována pozornost, která by odpovídala její závažnosti. Tento nedostatek se pokoušíme v rámci rutinní laboratorně-medicínské praxe na našich pracovištích v Masarykově nemocnici v Ústí nad Labem vykryt monitorováním vývoje likvorového obrazu u pacientů po neurochirurgické intervenci. Pro tyto potřeby používáme vyšetřovací schéma vycházející z vlastního cytologicko-energetického principu doplněného o sledování úrovně ukazatele strukturálního poškození tkáně v oblasti související s likvorovým kompartmentem. Předkládaná studie si vzala za cíl zhodnotit vývoj likvorového kompartmentu v čase prostřednictvím používaných likvorových parametrů vystavených působení vybraných faktorů zajímavých z pohledu neurochirurgie a neurointenzivní péče za účelem získání přesnějších informací pro efektivnější terapeutickou intervenci a predikci vývoje stavu pacienta.

Závěry k nimž jsme dospěli, lze shrnout do následujících bodů:

1. Hojnější přítomnost krve v likvoru korelující s vyšším rozsahem krvácení v CNS má podstatný vliv na horší vývoj likvorového obrazu a pravděpodobně též stavu CNS.
2. Horší likvorový obraz představovaný četnější přítomností neutrofilních granulocytů v likvoru, vyšším rozsahem anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu a vyšší úrovní katalytické aktivity AST v likvoru již v časně fázi po atace krvácení v CNS znamená horší predikci vývoje likvorového kompartmentu a pravděpodobně též CNS, resp. celkového stavu pacienta.
3. Vyšší věk, horší počáteční klinický stav a horší reaktivita imunitního systému pacienta po atace krvácení v CNS zhoršují vývoj likvorového obrazu a pravděpodobně též stavu CNS.
4. Příčinou obvyklého zvýšeného rozsahu anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu bezprostředně po atace krvácení v CNS zřejmě není výhradně zánětlivá odpověď, ale též kyslíková insuficience, anaerobní metabolismus krevní masy v likvoru a mikrovaskulární změny v postižené lokalitě.
5. Vývoj likvorového obrazu a zřejmě též stavu CNS je zásadně ovlivněn charakterem neurochirurgické intervence. Invazivnější zákrok ve smyslu klipu aneurysmatu je spojen s horším vývojem likvorového obrazu v časnější fázi postižení, naopak větším rizikem v pozdější fázi je méně invazivní semikonzervativní způsob se zavedením zevní likvorové drenáže. Optimálním řešením se tudíž zdá být endovaskulární řešení coilem.

6. Oproti očekávání nebyl potvrzen výraznější vliv vasospasmů na vývoj likvorového obrazu. Nepřímé indicie spíše nasvědčují procesům v hloubi mozkového parenchymu bez významnějšího vlivu na likvorový kompartment.
7. Extracelulární bakterie v likvoru představují silný imunogenní podnět. Přesto ale navození adekvátní baktericidní purulentní zánětlivé reakce v likvorovém kompartmentu může být komplikováno některými specifickými faktory, např. mikrobiálním osídlením drenáže, způsobem vstupu bakterií do likvorového kompartmentu, antibiotickou profylaxí atd.

Tato retrospektivní studie potvrdila solidní informační potenciál cytologicko-energetického principu vyšetřování likvoru u neurochirurgických a neurointenzivistických pacientů, specifikovala vliv vybraných faktorů na vývoj likvorového obrazu po atace krvácení v CNS a neurochirurgické intervenci a naznačila směr dalšího vývoje v této oblasti.

6 Použitá literatura

1. Šterzl, J. *Imunitní systém a jeho fyziologické funkce*. 1st ed., 1993, Praha: ČIS, 480 stran.
2. Reinstrup, P., Ståhl, N., Mellergård, P., Uski, T., Ungerstedt, U., Nordstöm, C.-H. Intracerebral Microdialysis in Clinical Practice: Baseline Values for Chemical Markers during Wakefulness, Anesthesia, and Neurosurgery. *Neurosurgery*, 2000, 47(3), s. 701-709.
3. 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), s. 383-387.
4. Veening, J. G., Barendregd, H. P. The regulation of brain states by neuroactive substances distributed via the cerebrospinal fluid; a review. *Cerebrospinal Fluid Res.*, 2010, 7, s. 1.
5. Hejčl, A., Bolcha, M., Procházka, J., Hušková, E., Sameš, M. Elevated Intracranial Pressure, and Impaired Brain Metabolism Correlate with Fatal Outcome After Severe Brain Injury. *Cen. Eur. Neurosurg.*, 2011, 72, s. 1-6.
6. Redzic, Z. Molecular biology of the blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers: similarities and differences. *Fluids Barriers CNS*, 2011, 8, s. 3.
7. Hejčl, A., Bolcha, M., Procházka, J., Hušková, E., Sameš, M.: Elevated Intracranial Pressure, and Impaired Brain Metabolism Correlate with Fatal Outcome After Severe Brain Injury. *Journal of neurological surgery*, 2012, 73, s. 10-17.
8. Hejčl, A., Kelbich, P., Bolcha, M., Procházka, J., Hušková, E., Peruthová, J., Sameš, M.: Význam a možnosti vyšetřování metabolismu mozku pomocí mikrodialýzy v neurointenzivní péči. *Klin. Biochem. Metab.*, 2013, 21(42), s. 13-20.
9. Kelbich, P., Hejčl, A., Procházka, J., Selke Krulichová, I., Peruthová, J., Hanuljaková, E., Špička, J.: Buněčnost likvoru, energetické poměry v likvorovém kompartmentu a intenzita zánětlivé odpovědi v centrálním nervovém systému. *Klin. Biochem. Metab.*, 2013, 21(42), s. 6-12.
10. Kelbich, P., Hejčl, A., Procházka, J., Čuchran, P., Hanuljaková, E., Peruthová, J. a Koudelková M.: Koeficient energetické bilance jako užitečný pomocník v likvorové diagnostice zánětlivých postižení centrálního nervového systému. *Neurologia*, 2013, 8(3), s. 123-128.
11. Hořejší, V., Bartůňková, J. *Základy imunologie*. 4th ed., Praha: Triton, 2009, 316 stran. ISBN 978-80-7387-280-9.

12. Krejsek, J., Kopecký, O. *Klinická imunologie*. 1st ed., NUCLEUS HK, 2004, 941 stran. ISBN 80-86225-50-X.
13. Kelbich, P., Adam, P., Sobek, O., Koudelková, M., Procházka, J., Hanuljaková, E., Válková, R., Tomaškovič, M., Krušina, M.: Základní vyšetření likvoru v diagnostice postižení centrálního nervového systému. *Neurologie pro praxi*, 2009, 10(5), s. 285-289.
14. Kelbich, P., Procházka, J., Sameš, M., Hejčl, A., Vachata, P., Hušková, E., Peruthová, J., Hanuljaková, E., Špička, J.: Principy a zvláštnosti neurochirurgické a neurointenzivistické likvorologie (1. část: Úvod do problematiky). *Klin. Biochem. Metab.*, 2011, 19(40), s. 223-228.
15. Kelbich, P., Hejčl, A., Procházka, J., Hanuljaková, E., Peruthová, J., Špička, J.: Cytologie a energetika jako důležité atributy vyšetření likvoru. *Klin. Biochem. Metab.*, 2012, 20(41), s. 17-24.
16. Steel, D. M., Whitehead, A. S.: The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today*, 1994, 15, s. 81-88.
17. Volanakis, J. E.: Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Molecular Immunology*, 2001, 38, s. 189-197.
18. Kelbich, P., Koudelková, M., Machová, H., Tomaškovič, M., Vachata, P., Kotalíková, P., Chmelíková, V., Hanuljaková, E.: Význam urgentního vyšetření mozkomíšního moku pro včasnou diagnostiku neuroinfekcí. *Klin mikrobiol inf lék*, 2007, 13(1), s. 9-20.
19. Pecháň, I.: Perspektivy enzymologie cerebrospinálního likvoru. *Cesk. Slov. Neurol. N*, 1989, 52(84), s. 11-21.
20. Lamers, K. J. B., Wevers, R. A.: Cerebrospinal Fluid Diagnostics: Biochemical and Clinical Aspects. *Klin. Biochem. Metab.*, 1995, 3(24), s. 63-75.
21. Felgenhauer, K. *Laboratory Diagnosis of Neurological Diseases*. In Thomas L (ed.). *Clinical Laboratory Diagnostics. Use and Assessment of Clinical Laboratory Results*. Frankfurt/Main: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, 1998, s. 1308-1326.
22. Adam, P., Andrys, C., Friedecký, B., Kalla, K., Kelbich, P., Král, V., Marečková, H., Mrázová, K., Ženková, J.: Doporučení k vyšetřování mozkomíšního moku. *Klin. Biochem. Metab.*, 2006, 14(35), s. 125-127.
23. Sobek, O., Adam, P., Kelbich, P., Koudelková, M., Doležil, D., Kasík, J., Hajduková, L., Krušina, M., Hybel'ová, M.: Vyšetření likvoru – současné možnosti. *Neurologie pro praxi*, 2009, 10(5), s. 261-265.

24. Sobek, O., Adam, P., Koudelková, M., Štourač, P., Mareš, J.: Algoritmus vyšetření likvoru v návaznosti na doporučení Sekce neuroimunologie a likvorologie České neurologické společnosti JEP. *Cesk. Slov. Neurol. N*, 2012, 75/108(2), s. 159-163.
25. Adam, P. *Cytologie likvoru*. 1st ed., 1995, Pardubice: Stapro, 53 stran.
26. Adam, P., Táborský, L., Sobek, O., Hildebrand, T., Kelbich, P., Průcha, M., Hyánek, J. *Cerebrospinal Fluid*. In Spiegel, H. E. (ed). *Advances in Clinical Chemistry*. San Diego, San Francisco, New York, Boston, London, Sydney, Tokyo: Academic Press, 2001, 36, s. 1-62.
27. Adam, P., Táborský, L., Sobek, O., Kelbich, P. *Cytology of Cerebrospinal Fluid*. 1st ed., 2003, Praha: Medica News Publishers, 218 stran. ISBN: 80-86284-35-2
28. Matuchová, I. *Stanovení aspartátaminotransferasy v likvoru pro detekci destrukce tkáně centrálního nervového systému*. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická. Fakulta potravinářské a biochemické technologie. Ústav biochemie a mikrobiologie, 2014. 59 stran. Vedoucí bakalářské práce Ing. Vojtěch Škop, Ph.D.
29. Kelbich, P., Slavík, S., Jasanská, J., Adam, P., Hanuljaková, E., Jermanová, K., Řepková, E., Šimečková, M., Procházková, J., Gajdošová, R., Sobek, O., Zeman, D., Nekola, P.: Hodnocení energetických poměrů v likvorovém kompartmentu pomocí vyšetřování vybraných parametrů metabolismu glukosy v CSF. *Klin. Biochem. Metab.*, 1998, 6(27), s. 213-225.
30. Kelbich, P., Šimečková, M., Adam, P., Válková, R., Hanuljaková, E., Sobek, O., Táborský, L., Chmelíková, V., Zeman, D., Žáčková, A.: Likvorové nálezy u pacienta s bakteriální meningitidou-kauzistika. *Klin. Biochem. Metab.*, 2002, 10(31), s. 54-68.
31. Kelbich, P., Hejčl, A., Selke Krulichová, I., Procházka, J., Hanuljaková, E., Peruthová, J., Koudelková, M., Sameš, M., Krejsek, J.: Coefficient of energy balance, a new parameter for basic investigation of the cerebrospinal fluid. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2014, 52(7), s. 1009-1017.
32. Glosová, L. *Cytologický atlas mozkomíšního moku*. 1st ed., 1998, Praha: Galén, 89 stran. ISBN 80-85824-70-1
33. Hořejší, V. *T lymfocyty: signalizace a mezibuněčné interakce*. In Tlaskalová-Hogenová, H., Holáň, V., Bilej, M. (eds). *Buněčné a molekulární základy imunologie*. Praha: Česká imunologická společnost, 2007, s. 25-34.
34. Fišerová, A. *Buňky přirozené imunity, cytotoxické buňky a buněčná smrt*. In Tlaskalová-Hogenová, H., Holáň, V., Bilej, M. (eds). *Buněčné a molekulární základy imunologie*. Praha: Česká imunologická společnost, 2013, s. 13-30.

35. Kovář, M. *T lymfocyty*. In: Tlaskalová-Hogenová, H., Holáň, V., Bilej, M. (eds). *Buněčné a molekulární základy imunologie*. Praha: Česká imunologická společnost, 2013, s. 67-79.
36. Šinkora, M. *B buňky*. In Tlaskalová-Hogenová, H., Holáň, V., Bilej, M. (eds). *Buněčné a molekulární základy imunologie*. Praha: Česká imunologická společnost, 2013, s. 81-94.
37. Kelbich, P., Jílek, D., Král, V., Duchková, H., Filipovská, O., Fajkošová, K., Jílková, E., Vachová, M., Kovářová, J., Adam, P., Zeman, D., Sobek, O.: Likvorové nálezy u pacientů s neurosyfilis. *Klin. Biochem. Metab.*, 2000, 8(29), s. 229-239.
38. Štourač, P. Oligoklonální IgG syntéza u autoimunitních neurologických paraneoplastických syndromů. *Klin. Biochem. Metab.*, 2000, 8(29), s. 224-228.
39. Doležil, D., Štourač, P., Hromada, J.: Paraneoplastické syndromy postihující centrální a periferní nervový systém. *Trendy v medicíně*, 2000, 2, s. 57-61.
40. Bhattacharyya, N., Pal, A., Patra, S., Halder, A. K., Roy, S., Ray, M.: Activation of macrophages and lymphocytes by methylglyoxal against tumor cells in the host. *Int Immunopharmacol.*, 2008, 8(11), s. 1503-1512.
41. Van der Ven, B. C., Yates, R. M., Russell, D. G.: Intraphagosomal measurement of the magnitude and duration of the oxidative burst. *Traffic*, 2009, 10(4), s. 372-378.
42. Luo, Y., Han, R., Evanoff, D. P., Chen, X.: Interleukin-10 inhibits *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin (BCG)-induced macrophage cytotoxicity against bladder cancer cells. *Clin Exp Immunol*, 2010, 160(3), s. 359-368.
43. Nordenfelt, P., Tapper, H. Phagosome dynamics during phagocytosis by neutrophils. *J Leukoc Biol.*, 2011; 90(2), s. 271-284.
44. Slauch, J. M.: How does the oxidative burst of macrophages kill bacteria? Still an open question. *Mol Microbiol*, 2011, 80(3): s. 580-583.
45. Švachová, V., Brabcová, E., Sekerová, A., Stríž, I.: Subpopulace lidských monocytů a makrofágů. *Alergie*, 2014, 16(1), s. 42-45.
46. Kelbich, P., Procházka, J., Sameš, M., Hejčl, A., Vachata, P., Hušková, E., Peruthová, J., Hanuljaková, E., Špička, J.: Principy a zvláštnosti neurochirurgické a neurointenzivistické likvorologie (2. Část: Kauzistika). *Klin. Biochem. Metab.*, 2012, 20(41), s. 11-16.
47. Bořecká, K., Adam, P., Sobek, O., Hajduková, L., Lánská, V., Nekola, P.: Coefficient of energy balance: effective tool for early differential diagnosis of CNS diseases. *Bio Med Res Int*, 2013, article ID 745943.
48. Van Cappellen van Walsum, A.-M. *Cerebral metabolism of hypoxic fetal sheep investigated by NMR spectroscopy*. 1st ed., 2000, Nijmegen: Drukkerij SSN, 159 stran. ISBN 90-9014220-7

49. Karlson, P. *Základy biochemie*. 3rd ed., 1981, Praha: Academia, 504 stran.
50. Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A., Rodwell, V. W., editors. *Harperova biochemie*. 23th ed., 1998, Praha: H&H, 872 stran. ISBN 80-85787-38-5
51. Magistretti, P. J., Pellerin, L.: Astrocytes couple synaptic activity to glucose utilization in the brain. *News Physiol Sci*, 1999, 14, s. 177-82.
52. Nejedlý, B., Chyská, A., Kazda, A., Lemon, V. *Vnitřní prostředí, klinická biochemie a praxe*. 2nd ed., 1981, Praha: Avicenum, 592 stran.
53. Banks, W. A.: Physiology and pathology of the blood-brain barrier: implications for microbial pathogenesis, drug delivery and neurodegenerative disorders. *Journal of NeuroVirology*, 1999, 5, s. 538-555.
54. Gendelman, H. E., Rappaport, J., Hickey, W.: The blood-brain barrier: a defensive shield or a perpetrator of microbial invasion? Guest Editorial. *Journal of NeuroVirology*, 1999, 5, s. 533- 537.
55. Miller, D. W.: Immunobiology of the blood-brain barrier. *Journal of Neurovirology*, 1999, 5, s. 570-578.
56. Persidsky, Y.: Model systems for studies of leukocyte migration across the blood-brain barrier. *Journal of NeuroVirology*, 1999, 5, s. 579-590.
57. Gloor, S. M., Wachtel, M., Bolliger, M. F., Ishihara, H., Landmann, R., Frei K.: Molecular and cellular permeability control at the blood-brain barrier. *Brain Research Reviews*, 2001, 36, s. 258-264.
58. Chodobski, A., Zink, B. J., Szmydynger-Chodobska, J.: Blood-brain barrier pathophysiology in traumatic brain injury. *Transl Stroke Res*, 2011, 2(4), s. 492-516.
59. Adam, P., Táborský, L., Sobek, O., Kelbich, P., Průcha, M. *Proteinologie mozkomíšního moku*. 1st ed., 2002, Praha: Medica News Publishers, 124 stran. ISBN 80-86284-22-0
60. Tumani, H., Nau, R., Felgenhauer, K.: β -trace protein in cerebrospinal fluid: A blood-CSF barrier related evaluation in neurological diseases. *Ann. Neurol.*, 1998, 44, s. 885-889.
61. Reiber, H.: Dynamics of brain-derived proteins in cerebrospinal fluid. *Clinica Chimica Acta*, 2001, 310, s. 173- 186.
62. Adam, P., Nekola, P., Havrdová, E., Preiningerová, J., Tyl, D., Cheníčková, M., Tauberová, A., Zeman, D., Sobek, O.: Sledování koncentrací apolipoproteinu A-I v likvoru, korelace s přítomností lipofágů v cytologickém obrazu. *Klin. Biochem. Metab.*, 1997, 5(26), s. 8-12.

63. Bartko, D., Hegedusová, B., Danišová, J., Wagnerová, M.: Zmeny aktivity asparagovej aminotransferázy (SPAAT), alaninovej aminotransferázy (AL AT) a kreatinfosfokinázy (CPK) v spinálnom likvore pri ložiskovej ischemii a tumoroch mozgu. *Cesk. Slov. Neurol. N*, 1980, 43, s. 276-283.
64. Bartko, D. *Neurológia*. 2nd ed., 1985, Martin: Osveta, 661 stran.
65. Masopust, J. (1993): *Vybrané kapitoly z patobiochemie orgánů I*. 1st ed., 1993, Praha: Medprint, 94 stran.
66. Gaynor, R., Herschman, H. R., Irie, R., Jones, P., Morton, D., Cochran, A.: S100 protein: a marker for human malignant melanomas? *Lancet*, 1981, 1, s. 869-871.
67. Scotto, C., Deloulme, J. C., Rousseau, D., Chambaz, E., Baudier, J. (1998): Calcium and S100B Regulation of p53-Dependent Cell Growth Arrest and Apoptosis. *Molecular and Cellular Biology*, 1998, 18, s. 4272-4281.
68. Seregni, E., Massaron, S., Martinetti, A., Illeni, M. T., Rovini, D., Belli, F., Agresti, R., Greco, M., Cascinelli, N., Bombardieri, E.: S100 protein serum levels in cutaneous malignant melanoma. *Oncology Reports*, 1998, 5, s. 601-604.
69. Lin, J., Blake, M., Tanq, C., Rustandi, R. R.: Inhibition of p53 transcriptional activity by the S100B calcium-binding protein. *The Journal of biological chemistry*, 2001, 276, s. 35037-35041.
70. Missler, U., Orłowski, N., Nötzold, A., Dibbelt, L., Steinmeier, E., Wiesmann, M.: Early elevation of S-100B protein in blood after cardiac surgery is not a predictor of ischemic cerebral injury. *Clinica Chimica Acta*, 2002, 321, s. 29-33.
71. Johnsson, P., Bäckström, M., Bergh, C., Jönsson, H., Lührs, C., Alling, C.: Increased S100B in blood after cardiac surgery is a powerful predictor of late mortality. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2003, 75, s. 162-168.
72. Snyder-Ramos, S. A., Gruhlke, T., Bauer, H., Bauer, M., Luntz, A. P., Motsch, J., Martin, E., Vahl, C. F., Missler, U., Wiesmann, M., Böttiger, B. W.: Cerebral and extracerebral release of protein S100B in cardiac surgical patients. *Anaesthesia*, 2004, 59, s. 344-349.
73. Fernandez-Fernandez, R. M., Veprintsev, D. B., Fersht, A. R.: Proteins of the S100 family regulate the oligomerization of p53 tumor suppressor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 102, s. 4735-4740.
74. Townend, W., Ingebrigtsen, T.: Head injury outcome prediction: A role for protein S-100B?. Injury Special Issue: *Trauma Outcomes*, 2006, 37, s. 1098-1108.

75. Ondrkalová, M., Kalnovičová, T., Štofko, J., Traubner, P., Turčáni, P.: Hladiny neurón-špecifickej enolázy pri ložiskovej ischémii mozgu. *Klin. Biochem. Metab.*, 2006, 14(35), s. 202–206.
76. Amiri, M., Astrand, R., Rommer, B.: Can S100B Predict Cerebral Vasospasms in Patients Suffering from Subarachnoid Hemorrhage? *Frontiers in Neurology*, 2013, 4, 65 <http://journal.frontiersin.org/Journal/10.3389/fneur.2013.00065/full>
77. Donato, R., Cannon, B. R., Sorci, G., Riuuzzi, F., Hsu, K., Weber, D. J., Geczy, C. L.: Functions of S100 Proteins. *Current Molecular Medicine*, 2013, 13, s. 24-57.
78. Park, J. W., Suh, G. I., Shin, H. E.: Association between cerebrospinal fluid S100B protein and neuronal damage in patients with central nervous system infections. *Yonsei Medical Journal*, 2013, 54, s. 567-571.
79. Hajduková, L., Sobek, O., Prchalová, D., Bílková, Z., Koudelková, M., Lukášková, J., Matuchová, I.: Biomarkers of Brain Damage: S100B and NSE Concentrations in Cerebrospinal Fluid-A Normative Study. *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International*, 2014, 2014, Article ID 379071.
80. Alonso, A. C., Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K.: Alzheimer's disease hyperphosphorylated tau sequesters normal tau into tangles of filaments and disassembles microtubules. *Nature Medicine*, 1996, 2, s. 783-787.
81. Imahori, K., Uchida, T.: Physiology and pathology of tau protein kinases in relation to Alzheimer's disease. *Journal of biochemistry*, 1997, 121, s. 179-188.
82. Satoh, J., Kurohara, K., Yukitake, M., Kuroda, Y.: The 14-3-3 protein detectable in the cerebrospinal fluid of patients with prion-unrelated neurological diseases is expressed constitutively in neurons and glial cells in culture. *European neurology*, 1999, 41, s. 216-225.
83. Buée, L., Bussièrè, T., Buée-Scherrer, V. R., Delacourte, A., Hof, P. R.: Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Research Reviews*, 2000, 33, s. 95-130.
84. Bitsch, A., Horn, C., Kemmling, Y., Seipelt, M., Hellenbrand, U., Stiefel, M., Ciesielczyk, B., Cepek, L., Bahn, E., Ratzka, P., Prange, H., Otto, M.: Serum tau protein level as a marker of axonal damage in acute ischemic stroke. *European neurology*, 2002, 47, s. 45-51.
85. Bonora, S., Zanusso, G., Raiteri, R., Monaco, S., Rossati, A., Ferrari, S., Boffito, M., Audagnotto, S., Sinicco, A., Rizzuto, N., Concia, E., Di Perri, G.: Clearance of 14-3-3

- protein from cerebrospinal fluid heralds the resolution of bacterial meningitis. *Clinical Infectious Diseases*, 2003, 36, s. 1492-1495.
86. Teunissen, E. Ch., Dijkstra, Ch., Polman, Ch.: Biological markers in CSF and blood for axonal degeneration in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2005, 4, s. 32-41.
87. Van Geel, W. J. A., Rosengren, L. E., Verbeek, M. M. An enzyme immunoassay to quantify neurofilament light chain in cerebrospinal fluid. *Journal of Immunological Methods*, 2005, 296, s. 179-185.
88. Vališ, M., Taláb, R., Andrýs, C., Štourač, P., Masopust, J., Kalnická, D., Weberžinek, G.: Tau-protein, fosforylovaný tau-protein a beta-amyloid₄₂ v likvoru u demencí a roztroušené sklerózy. *Cesk. Slov. Neurol. N*, 2008, 104, s. 329-335.
89. Marklund, N., Blennow, K., Zetterberg, H., Ronne-Engström, E., Enblad, P., Hillered, L.: Monitoring of brain interstitial total tau and beta amyloid proteins by microdialysis in patients with traumatic brain injury. *Journal of neurosurgery*, 2009, 110, s. 1227-1237.
90. Fialová, L., Švarcová, J., Bartoš, A., Ridzoň, P., Malbohan, I., Keller, O., Rusina, R.: Cerebrospinal fluid and serum antibodies against neurofilaments in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *European Journal of Neurology*, 2010, 17, s. 562–566.
91. Rusina, R., Matěj, R.: Prionová onemocnění. *Neurologie pro praxi*, 2012, 13, s. 80-84.
92. Kuhle, J., Plattner, K., Bestwick, J. P., Lindberg, R. L., Ramagopalan, S. V., Norgren, N., Nissim, A., Malaspina, A., Leppert, D., Giovannoni, G., Kappos, L.: *Mult Scler*, 2013, 19(12), s. 1597-1603.
93. Clausen, T., Alves, O. L., Reinert, M., Doppenberg, E., Zauner, A., Bullock, R.: Association between elevated brain tissue glycerol levels and poor outcome following severe traumatic brain injury. *Journal of neurosurgery*, 2005, 103, s. 233-238.
94. Nordström, C. H.: Cerebral energy metabolism and microdialysis in neurocritical care. *Child's nervous system : ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 2010, 26, s. 465-472.
95. Havrdová, E., Jedlička, P., Marečková, H., Kalanin, J., Hána, I.: Cytokiny a lymfocytární subpopulace v likvoru a v periferní krvi u roztroušené sklerózy. *Klin. Biochem. Metab.*, 1997, 5(26), s. 57-65.
96. Svatoňová, J., Bořecká, K., Adam, P., Lánská, V. Beta2-Microglobulin as a Diagnostic Marker in Cerebrospinal Fluid: A Follow-up Study. *Disease Markers Volume*, 2014, Article ID 495402.

97. Kabat, E. A., Moore, D. H., Landow, H.: An electrophoretic study of the proteins components in CSF and their relationship to serum proteins. *J.Clin.Invest.*, 1942, 21, s. 517-577.
98. Havrdová E.: Vztah intrathekální produkce IgG včetně podtříd IgG k hladinám cytokinů v mozkomíšním moku pacientů se sclerosis multiplex. *Klin. Biochem. Metab.*, 1998, 6(27), s. 226-239.
99. Štourač P.: Antineuronální autoprotiilátky vůči antigenům centrálního nervového systému detekované metodou Western blot a imunofluorescencí u pacientů s myasthenia gravis a Lambertovým-Eatonovým myastenickým syndromem. *Klin. Biochem. Metab.*, 1998, 6 (27), s. 207-209.
100. Havrdová, E. *Roztroušená skleróza*. 3th ed., 2002, Praha: Triton, 110 stran. ISBN 80-7254-280-X
101. Zeman, D., Vaníčková, Z., Benáková, H., Havrdová, E.: Volné lehké řetězce typu kappa v likvoru a séru. *Klin. Biochem. Metab.*, 2002, 10(31), s. 98-102.
102. Blennow, K., Hampel, H.: CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 2003, 2, s. 605-613.
103. Kalhous, J., Kelbich, P., Sláma, K. st. Laboratorní průkaz likvorey v ORL oblasti. *Otorinolaryng a Foniatic*, 2004, 53, s. 196-199.
104. Glosová, L., Hort, J., Koukolík, F., Bojar, M., Škoda, D.: Assessment of total tau protein, phospho tau and beta amyloid in cerebrospinal fluid of patients with neurodegenerative disorders, an autopsy correlation study. *Klin. Biochem. Metab.*, 2006, 14(35), s. 14-16.
105. Koudelková, M.: Praktické zkušenosti s laboratorní diagnostikou Alzheimerovy nemoci pomocí tau proteinu, fosfo-tau proteinu a beta amyloidu v likvoru. *Neurologie pro praxi*, 2009, 10(5), s. 261-265.
106. Hort, J., Bartoš, A., Pirttilä, T., Scheltense, P.: Use of cerebrospinal fluid biomarkers in diagnosis of dementia across Europe. *European Journal of Neurology*, 2010, 17, s. 90–96.
107. Zeman, D., Hradílek, P., Švagera, Z., Mojžíšková, E., Woznicová, I., Zapletalová, O.: Detection of oligoclonal IgG kappa and IgG lambda bands in cerebrospinal fluid and serum with Hevylite™ antibodies comparison with the free light chain oligoclonal pattern. *Fluids Barriers CNS*, 2012, 9, s. 5.
108. Ranta, S., Nilsson, F., Harila-Saari, A., Saft, L., Tani, E., Söderhäll, S., Porwit, A., Hultdin, M., Noren-Nyström, U., Heyman, M.: Detection of central nervous system

- involvement in childhood acute lymphoblastic leukemia by cytomorphology and flow cytometry of the cerebrospinal fluid. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 10.1002/pbc.25363.
109. Sameš, M., Bartoš, R., Vachata, P., Vaněk, P. *Neurochirurgie*. 1st ed., 2005, Praha: MAXDORF, 127 stran. ISBN 80-7345-072-0
110. Tyl, D., Adam, P.: Obraz intermeningeálního krvácení v mozkomíšním moku. *Klin. Biochem. Metab.*, 1997, 5(26), s. 24-27.
111. Brož, P., Ženková, J., Řezáčová, K.: Vyšetření mozkomíšního moku v diagnostice subarachnoidálního krvácení. *Klin. Biochem. Metab.*, 2013, 21(42), s. 220-224.
112. Diringer, M. N.: Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*, 2009, 37(2), s. 432-440.
113. Molyneux, A. J., Kerr, R. S., Yu, L. M., Clarke, M., Sneade, M., Yarnold, J. A., Sandercock, P. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*, 2005; 366(9488), s. 809-17.
114. Beneš, V. *Mozkové krvácení hypertoniků. Chirurgické léčení*. 1983, Praha: Avicenum, Praha, 152 stran.
115. Fassbender, K., Schmidt, R., Schreiner, A., Fatar, M., Mühlhauser, F., Daffertshofer, M., Hennerici, M.: Leakage of brain-originated proteins in peripheral blood: temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke. *Journal of the Neurological Sciences*, 1997, 148, s. 101-105.
116. Machová, H., Kelbich, P.: Je laboratorní obraz purulentního zánětu při vyšetření likvoru v souvislosti se SAK? Konference 5. den pro laboratorní aspekty likvorologie a neuroimunologie; 18.-19.11. 2005, Kadaň, Česká republika. *Alergie*, 2006, 8(4), s. 345.
117. Procházka, J., Kelbich, P., Hejčl, A., Vachata, P.: Cerebrospinal Fluid changes in inflammatory affection after subarachnoidal haemorrhage. 22nd Annual Congress of ESICM; 2009 Oct 11-14, Vienna, Austria. *Intens. Care Med.*, 2009, 35, (Suppl 1), s. S254.
118. Provencio, J. J., Fu, X., Siu, A., Rasmussen, P. A., Hazen, S. L., Ransohoff, R. M.: CSF neutrophils are implicated in the development of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit. Care.*, 2010, 12(2), s. 244- 251.
119. Miller, B. A., Turan, N., Chau, M., Pradilla, G.: Inflammation, Vasospasm, and Brain Injury after Subarachnoid Hemorrhage. *Biomed Res Ind.*, 2014, 384342.

120. Zhang, J.-R., Tuomanen, E.: Molecular and cellular mechanisms for microbial entry into the CNS. *Journal of NeuroVirology*, 1999, 5, s. 591-603.
121. Kuneš, P.: Interleukin-6 a zánětlivá odpověď v kardiocirurgii. *Prakt Lék.*, 2000,80, s. 614-616.
122. Kuneš P.: Interleukin-10 a protizánětlivá odpověď v kardiocirurgii. *Prakt Lék.*, 2001, 81, s. 555-560.
123. Myslivec, O., Beneš, J.: Průnik antibiotik do likvoru nemocných s hnisavou meningitidou. *Klin mikrobiol inf lék*, 2001, 7(5), s. 125-130.
124. Votruba, M., Adam, P., Hrbková, M., Hroudová, J., Sobek, O.: Mechanismus účinku volných radikálů na funkční stav hematolivorové bariéry. *Klin. Biochem. Metab.*, 2000, 4(8), s. 240-243.
125. Adam, P., Votruba, M., Hrbková, M., Sobek, O., Turek, S.: The Scavenger Effect of Albumin in CSF of Patients with Damaged Blood Brain Barrier (The big albumin story-part two). *Klin. Biochem. Metab.*, 2002, 10(31), s. 122-125.
126. Vachata, P., Kelbich, P., Sameš, M.: Stálá překvapení v likvorové diagnostice sekundárních purulentních neuroinfekcí u neurochirurgických pacientů. Konference 5. den pro laboratorní aspekty likvorologie a neuroimunologie; 18.-19. 11. 2005, Kadaň, Česká republika. *Alergie*, 2006, 8(4), s. 346.
127. Beer, R., Pfausler, B., Schmutzhard, E.: Infectious intracranial complications in the neuro-ICU patient population. *Curr Opin Crit Care*, 2010, 16, s. 117-122.
128. Racek, P., Zeman, D. *Vyšetření mozkomíšního moku*. In Zima, T. (ed.). Laboratorní diagnostika. Praha: Galén, 2002. 728 stran. ISBN 80-7262-201-3, s. 363-389.
129. Racek, J., Eiselt, J., Friedecký, B., Holeček, V., Nekulová, M., Pittrová, H., Rušavý, Z., Senft, V., Šavlová, M., Těšínský, P., Verner, M. *Klinická biochemie*. 1999, Praha: Galén, 317 stran. ISBN 80-7262-023-1
130. Mrázová, K. *Vyšetření mozkomíšního moku*. In Průša, R. (ed.). Průvodce laboratorními nálezy. Praha: RAABE, 2012. ISBN 978-80-87553-68-8, C 2.14.
131. Adam, P. *Proteinové frakce likvoru*. In Tichý, J. (ed.). Neurologie. Praha: Karolinum, 1997. 322 stran. ISBN 80-7184-492-6, s. 76-77.
132. Zeman, D., Adam, P., Kalistová, H., Sobek, O., Kelbich, P., Anděl, J., Anděl, M.: Transferrin in patients with multiple sclerosis: a comparison among variol subgroups of multiple sclerosis patients. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2000, 101, s. 89-94.

133. Prasad, K., Sahu, J. K.: Cerebrospinal fluid lactate: Is it a reliable and valid marker to distinguish between acute bacterial meningitis and aseptic meningitis? *Crit. Care.*, 2011, 15(1), s. 104.
134. Tso, M. K., Loch Macdonald, R.: Acute Microvascular Changes after Subarachnoid Hemorrhage and Transient Global Cerebral Ischemia. *Stroke Research and Treatment*, 2013, ID425281, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/425281>
135. Kalvach, P., Adam, P., Kalvach, Z., Kalita, Z., Skřivánek, O., Tichý J., Votava, J., Vymazal, J., Zvěřina, E. *Mozkové ischemie a hemoragie*. 1997, Praha: Grada, 440 stran. ISBN 80-7169-109-7