

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



Principy neurochirurgické a neurointenzivistické likvorologie

Petr Kelbich

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program Lékařská imunologie

Hradec Králové

2015

Disertační práce byla vypracována v rámci *kombinovaného* studia doktorského studijního programu Lékařská imunologie na Ústavu klinické imunologie a alergologie Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Autor: RNDr. Ing. Petr Kelbich
Oddělení klinické biochemie
Krajská zdravotní, a.s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.

Školitel: Prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.
Ústav klinické imunologie a alergologie
Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové
a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Školitel konzultant: MUDr. Aleš Hejčl, Ph.D.
Neurochirurgická klinika Univerzity J. E. Purkyně v Ústí nad Labem
Krajská zdravotní, a.s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.

Oponenti: Prof. MUDr. Martin Sameš, CSc.
Neurochirurgická klinika Univerzity J. E. Purkyně v Ústí nad Labem
Krajská zdravotní, a.s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.

Doc. MUDr. Miroslav Průcha, Ph.D.
Oddělení alergologie a klinické imunologie
Nemocnice Na Homolce, Praha

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR Lékařská imunologie
v Hradci Králové, Ústav klinické imunologie a alergologie LF UK a FN, budova číslo 17,
areál FN, seminární místnost 2.NP dne.....odhod.

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

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

Prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu Lékařská imunologie

Obsah

1 Úvod	1
1.1 Cytologicko-energetický princip vyšetřování extravaskulárních tělních tekutin.....	1
1.2 Cytologicko-energetický princip vyšetřování likvoru	1
1.2.1 Cytologické vyšetření likvoru.....	1
1.2.2 Energetické poměry v likvorovém kompartmentu.....	3
1.2.3 Tři energetické úrovně likvorového kompartmentu.....	4
1.2.4 Katalytická aktivita aspartátaminotransferasy v likvoru jako vhodný ukazatel strukturálního poškození tkáně CNS	5
2 Cíle	6
3 Materiál a metody	7
4 Výsledky a diskuse	8
4.1 Vývoj likvorového obrazu pacientů rozdělených do skupin podle věku v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS.....	8
4.2 Vývoj likvorového obrazu v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS s ohledem na finální klinický stav pacientů.....	9
4.3 Vývoj likvorového obrazu pacientů v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS rozdělených do skupin podle charakteru neurochirurgického řešení.....	11
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..	16
4.5 Vývoj likvorového obrazu pacientů v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS rozdělených do skupin podle výskytu vasospasmů	18
4.6 Vývoj likvorového obrazu pacientů v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS rozdělených do skupin podle průkazu bakterií v likvoru.....	21
5 Závěr	23
6 Použitá literatura	24
7 Přehled publikační aktivity	28

Souhrn

V rámci standardního nemocničního provozu Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem jsme monitorovali vývoj likvorového obrazu u 120 pacientů po atace krvácení v centrálním nervovém systému (CNS) a neurochirurgické intervenci. Vlastním cytologicko-energetickým postupem jsme vyšetřili celkem 1453 vzorků likvoru. Princip vyšetření spočívá ve společném hodnocení výskytu imunokompetentních buněk coby potencionálních nositelů imunitní reakce v likvorovém kompartmentu a úrovně jejich aktivace pomocí koeficientu energetické bilance. Dále jsme sledovali počty erytrocytů a leukocytů v likvoru a úroveň katalytické aktivity aspartátaminotransferasy (AST) v likvoru coby ukazatele strukturálního poškození tkáně CNS. Cílem práce bylo zhodnotit třítydenní vývoj likvorového obrazu u pacientů po atace krvácení v CNS a neurochirurgické intervenci za účelem získání přesnějších informací pro efektivnější terapeutickou intervenci a predikci vývoje stavu pacienta.

Dosažené výsledky podporují praktické využití cytologicko-energetického principu vyšetřování likvoru a jako prognosticky nepříznivé specifikují tyto faktory:

- vyšší rozsah krvácení v CNS;
- vyšší četnost neutrofilních granulocytů v likvoru;
- vyšší rozsah anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu;
- vyšší úroveň katalytické aktivity AST v likvoru;
- vyšší věk pacienta;
- horší klinický stav pacienta při atace krvácení v CNS;
- horší reaktivita imunitního systému v likvorovém kompartmentu.

Invazivnější zákrok ve smyslu klipu aneurysmatu se výrazněji projevoval v časném stadiu vývoje likvorového kompartmentu po neurochirurgické intervenci, naopak semikonzervativní řešení zavedením zevní likvorové drenáže mělo tendenci k horšímu stavu likvorového kompartmentu v pozdějším stadiu sledování. Jako nejpříznivější se z hlediska třítydenního vývoje likvorového kompartmentu tedy projevilo endovaskulární řešení coilem. Naproti tomu se nepodařilo prokázat významnější vliv vasospasmů v CNS na vývoj likvorového obrazu pacientů. Přítomnost extracelulárních bakterií v likvoru lze i na základě této studie považovat za nepříznivý faktor pro vývoj likvorového kompartmentu. Byla však naznačena existence některých faktorů, které brání iniciaci adekvátní baktericidní zánětlivé odpovědi.

Summary

The principles of neurosurgical and neurointensive care liquorology

We observed the development of the cerebrospinal fluid (CSF) patterns in 120 patients after bleeding in the CNS (central nervous system). We used our original cytological-energetic principle to investigate 1453 samples of the CSF from these patients. The principal aim of our investigation is the detection of immunocompetitive cells in the CSF and the specification of their activation via the coefficient of energy balance (KEB). Furthermore we evaluated the numbers of erythrocytes and leucocytes in the CSF and also the catalytic activities of the aspartate aminotransferase (AST) in the CSF as biomarkers of structural disorder of the CNS. Our goal was to evaluate a three week long development of the CSF patterns to gain more accurate information for a more effective therapy and for a better prediction of further clinical development of these patients.

We confirmed that following biomarkers were unfavourable for the development of the CSF compartment and probably the CNS as a whole:

- higher extent of bleeding in the CNS;
- higher frequency of the neutrophile granulocytes in the CSF compartment;
- higher extent of anaerobic metabolism in the CSF compartment;
- higher level of the catalytic activity of the AST in the CSF;
- higher age of the patient;
- the severity of the impairment of the patient early after the bleeding in the CNS;
- impaired reactivity of the immunity system in the CSF compartment.

More invasive neurosurgeries such as aneurysm clipping was associated with more pronounced changes in the early development of the CSF compartment after a neurosurgical intervention. Contrary to this, the semiconservative approach with the external CSF drainage was associated with the worst impairment of the CSF compartment later our observation. It could be concluded from our results that the best therapeutical approach is the endovascular treatment with coiling.

We did not prove the significant influence of vasospasms in the CNS on the development of the abnormal CSF patterns. The presence of extracellular bacteria was the biomarker with unfavorable predictive value for further development in the CSF compartment. The presence of some unknown factors which inhibit initiation of the effective bactericidal inflammatory response could be anticipated from our results.

1 Úvod

Podstatou této retrospektivní studie je využití vlastního cytologicko-energetického principu vyšetřování extravaskulárních tělních tekutin při monitorování vývoje likvorového kompartmentu pacientů po atace krvácení v centrálním nervovém systému (CNS) a po neurochirurgické intervenci (1-5).

1.1 Cytologicko-energetický princip vyšetřování extravaskulárních tělních tekutin

Základní princip vyšetřování extravaskulárních tělních tekutin spočívá v představě vystavení příslušného orgánového systému 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 konkrétní lokalitě se pak zpravidla promítá do složení příslušné extravaskulární tekutiny. Její analýzou pak sledujeme především odhalení tohoto zánětlivého procesu a také určení jeho charakteru (1-10).

1.2 Cytologicko-energetický princip vyšetřování likvoru

Aplikací zmíněného vyšetřovacího principu na likvorový kompartment sledujeme především získání informací o změnách v CNS.

1.2.1 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. 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, příp. výskyt elementů jiného charakteru (1-3, 6-17, 19, 20).

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 (2, 3, 6, 9-11, 15-17, 21).

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 (3, 10, 16, 22-24). Významné zastoupení lymfocytárních elementů v likvoru je též charakteristické pro razantní zánět v CNS s oxidačním vzplanutím makrofágů a s makrofágovou produkcí NO, jehož příčinou obvykle bývají intracelulární bakterie, kvasinky či nádorový proces (2, 3, 6-8, 10, 25-30).

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. Dominující zastoupení monocytárně-makrofagických elementů v likvoru lze též registrovat v souvislosti s již zmíněným razantním zánětem s makrofágovou produkcí prozánětlivých cytokinů, NO a jejich oxidačním vzplanutím (2, 3, 6-8, 10, 15-17, 26-31).

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 (3, 21).

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 nikotinamidadeninukleotidfosfát 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 (2, 3, 6-10, 15-17, 21, 32).

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 (3, 7-9, 15, 17).

1.2.2 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 adenosintrifosfátu (ATP) vyprodukovaných za aktuálních energetických poměrů v likvorovém kompartmentu z 1 molekuly glukosy (1-3, 6, 9-11, 14, 19, 21, 33, 34).

Výpočet KEB vychází z 3 axiomů vyplývajících ze schématu metabolické přeměny glukosy (35-37):

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:

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

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

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 (1, 6, 25):

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

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

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

1.2.3 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.

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.

Hodnoty 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.

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) (2, 6, 10, 35, 38).

1.2.4 Katalytická aktivita aspartátaminotransferasy v likvoru jako vhodný ukazatel 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. Jako obecně dostupný, spolehlivý a ekonomicky nenáročný parametr se nám v naší praxi osvědčilo sledování katalytické aktivity aspartátaminotransferasy (AST) v likvoru (3, 9, 18, 21, 39, 40).

2 Cíle

Podstatou této studie je využití vlastního cytologicko-energetického principu vyšetření likvoru (2) 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

Vlastní cytologicko-energetický princip vyšetřování extravaskulárních tělních tekutin jsme aplikovali při třítydenním monitorování vývoje likvorového obrazu u 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.

Naším prvořadým zájmem nebylo správně diagnostikovat přítomnost krvácení v CNS, ale především prostřednictvím změn likvorového obrazu sledovat jeho následný vývoj a vyhodnocovat faktory, které jej ovlivňují.

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.

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.

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 (ZLD).

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.

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.

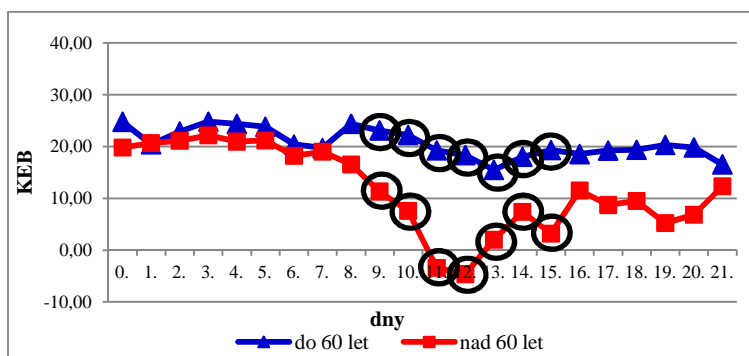
Pro zhodnocení vlivu bakteriální neuroinfekce na vývoj likvorového obrazu po atace krvácení v CNS byli pacienti rozděleni do 2 skupin, na pacienty s mikroskopickým či kultivačním průkazem přítomnosti bakterií v likvoru a pacienty bez mikroskopického či kultivačního průkazu bakterií v likvoru.

Statistické hodnocení jsme provedli Mannovým-Whitneyovým U testem dvou nezávislých výběrů v programu Statistica 12 (StatSoft; USA). Statisticky významné rozdíly mezi porovnávanými soubory laboratorních výsledků ($p < 0,05$) jsme v grafech označili kroužkem (○).

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

Bezprostředně po atace krvácení v CNS (0. den) je u mladších i starších pacientů patrný zvýšený rozsah anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu (graf. 1) zřejmě nikoliv pouze z důvodu lokální zánětlivé odpovědi, ale též jako následek kyslíkové nedostatečnosti, anaerobní glykolysy krve či akutních mikrovaskulárních změn (41, 42).



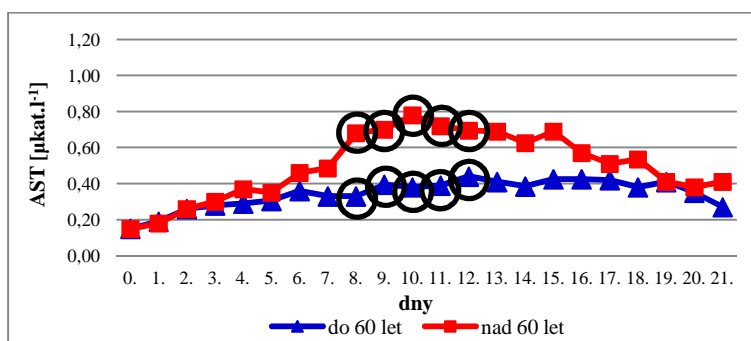
Graf 1: Vývoj KEB po atace krvácení v CNS s ohledem na věk pacientů

U pacientů nad 60 let věku je patrný pomalejší úbytek erytrocytů v likvoru. Pozorovaný jev přisuzujeme horší schopnosti hemostáze u starších pacientů.

Vyšší nárůst počtu imunokompetentních buněk záhy po atace krvácení v CNS u pacientů do 60 let věku přisuzujeme flexibilnější reakci imunitního systému u mladších pacientů.

Horší flexibilita imunitního systému u starších pacientů je eliminována intenzivnější zánětlivou reakcí s tendencí k purulentnímu charakteru (graf. 1).

Razantní charakter zánětu v likvorovém kompartmentu se pak spolu s vyšší labilitou CNS u starších pacientů zřejmě podílí na destrukci tkáně CNS, což má za následek zvýšenou úroveň katalytické aktivity AST v likvoru (graf 2).



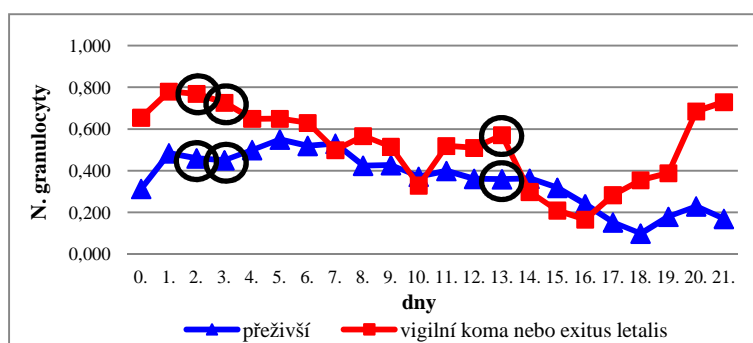
Graf 2: Vývoj katalytických aktivit AST v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na věk

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

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 ve vigilní koma, nebo v úmrtí.

Odlišnost ve vývoji výskytu erytrocytů v likvoru spočívá v jejich pozdější kulminaci u pacientů s vyústěním ve vigilní koma či úmrtí. S ohledem na současný vývoj koncentrací „celkové bílkoviny“ v likvoru považujeme za pravděpodobnou příčinu tohoto jevu sklon k horší cirkulaci likvoru vedoucí k pomalejšímu uvolňování krve z mozkové tkáně a k pomalejší homogenizaci hemoragické příměsi v likvoru.

Po většinu sledovaného období po atace krvácení v CNS převažují v likvoru pacientů s vyústěním ve vigilní koma či úmrtí neutrofilní granulocyty (graf 3). Naopak, převažující výskyt lymfocytárních elementů je charakteristický pro skupinu pacientů přeživších.

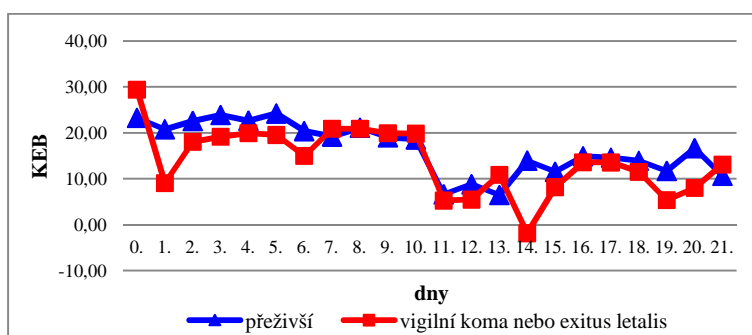


Graf 3: Vývoj četnosti neutrofilních granulocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na finální klinický stav pacientů

Dlouhodobější přítomnost neutrofilních granulocytů vede k předpokladu přetrvávání rizikových podnětů, snížené schopnosti mobilizovat složky specifické imunity a rizika oxidačního vzplanutí s poškozením tkáně CNS. Převaha lymfocytárních elementů coby představitelů specifické imunity je spíše známkou ústupu patologického procesu.

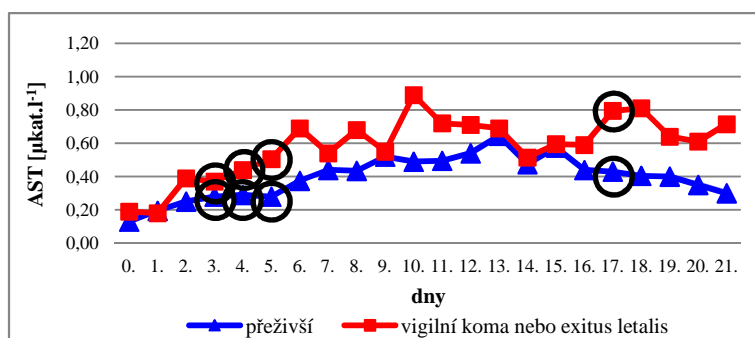
Od 0. do 10. dne po atace krvácení v CNS lze ve skupině přeživších pacientů pozorovat rozsahy anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu na úrovni odpovídající serosní zánětlivé odpovědi (graf 4) (2, 6). Ve skupině pacientů s vyústěním ve vigilní koma či úmrtí je ale 1. den po atace krvácení v CNS patrné nápadné zvýšení anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu. 11. den je v obou skupinách pacientů patrné zvýšení rozsahu anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu odpovídající razantnímu zánětu

s oxidačním vzplanutím profesionálních fagocytů. 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 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 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 (grafy 3 a 4).



Graf 4: Vývoj hodnot KEB po atace krvácení v CNS s ohledem na finální klinický stav pacientů

Porovnání vývoje katalytických aktivit AST v likvoru v obou skupinách pacientů svědčí o jejich vyšší úrovni a tím pádem i větším rozsahu strukturálního poškození tkáně CNS u pacientů s vyústěním do vigilního komatu či úmrtí (graf 5).

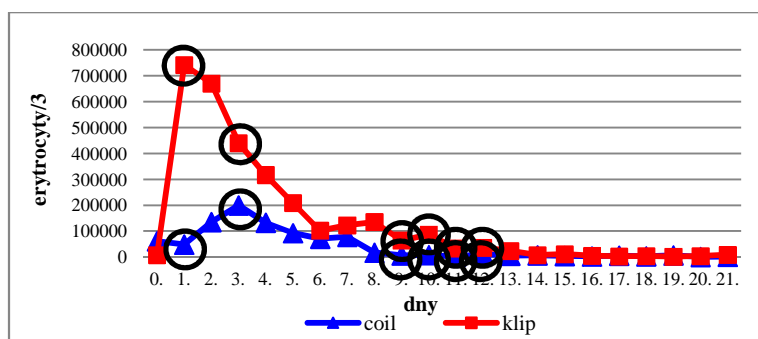


Graf 5: Vývoj katalytických aktivit AST v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na finální klinický stav pacientů

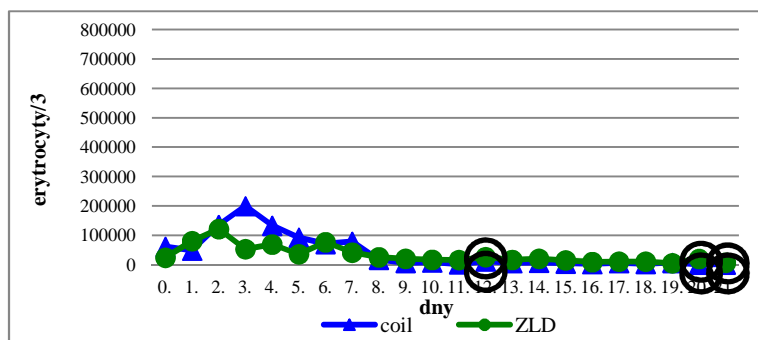
4.3 Vývoj likvorového obrazu pacientů v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS rozdělených do skupin podle charakteru neurochirurgického řešení

Tato část studie je zaměřena na vyhodnocení vývoje likvorového obrazu 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 a semikonzervativní řešení se zavedením zevní likvorové drenáže (ZLD).

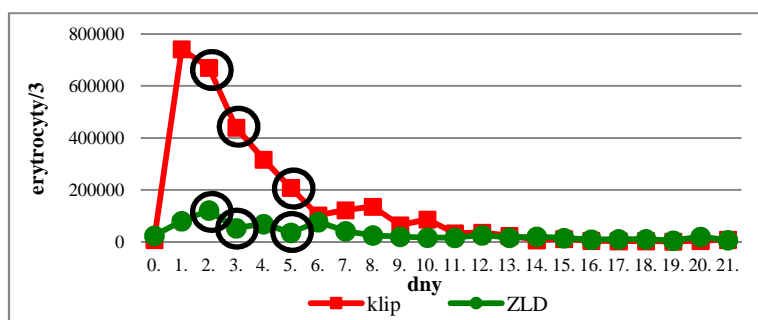
Vyšší invazivita chirurgického řešení krvácení v CNS klipem aneurysmatu se projevuje na přítomnosti erytrocytů v likvoru. Ta je u pacientů této skupiny vyšší v první polovině sledovaného období. Naopak, přetrvávající krvácení, příp. „rebleeding“, se projevuje až s časovým odstupem zejména u pacientů řešených semikonzervativně ZLD (grafy 6, 7 a 8).



Graf 6: Počet erytrocytů v likvoru s ohledem na neurochirurgické řešení (coil v. klip)

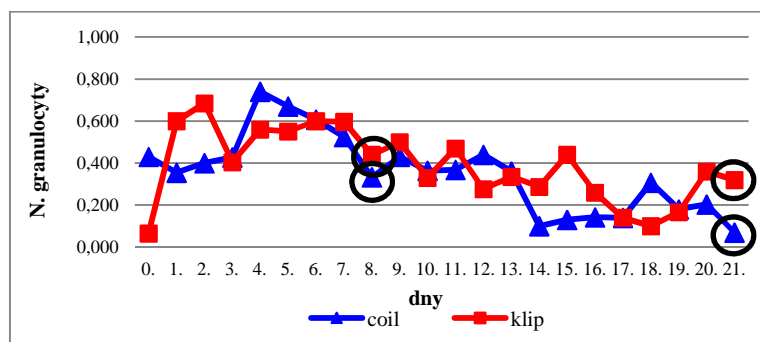


Graf 7: Počet erytrocytů v likvoru s ohledem na neurochirurgické řešení (coil v. ZLD)

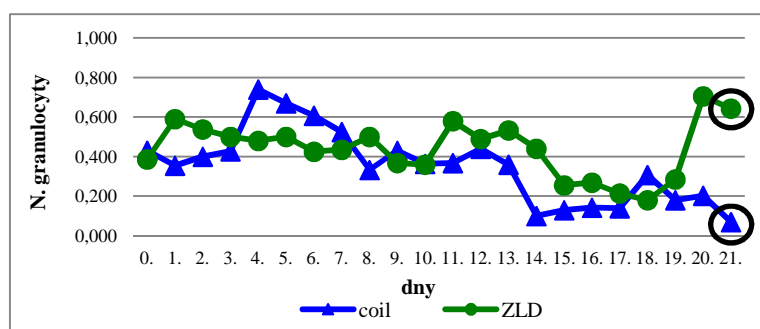


Graf 8: Počet erytrocytů v likvoru s ohledem na neurochirurgické řešení (klip v. ZLD)

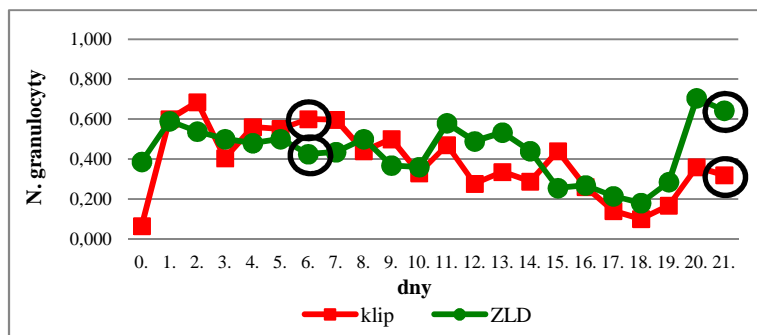
Výskyt „rizikovějších“ neutrofilních granulocytů v likvoru v jednotlivých skupinách pacientů se po celou dobu sledování příliš neliší. Výraznější odchylky nacházíme až ke konci sledovaného období. Nejvyšší četnost je patrná ve skupině pacientů řešených ZLD, nižší četnost ve skupině pacientů řešených klipem aneurysmatu a nejnižší četnost u pacientů řešených endovaskulárně coilem (grafy 9, 10 a 11). Nejnižší četnost neutrofilních granulocytů v likvoru pacientů řešených coilem lze zřejmě přisuzovat přirozenému vývoji méně invazivního neurochirurgického řešení bez komunikace likvorového kompartmentu s vnějším prostředím (43). 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 kondicí pacientů indikovaných pro ten který způsob řešení. Zatímco u pacientů řešených klipem aneurysmatu předpokládáme lepší kondici a tudíž větší tendenci k zapojení složek specifické imunity do reparačních změn v CNS, imunitní systém hůře disponovaných pacientů řešených ZLD vzdoruje obtížněji vnějším rizikovým faktorům a svojí nedostatečností kompenzuje rozsáhlejším zapojením složek nespecifické imunity do obranných procesů v CNS.



Graf 9: Vývoj četnosti neutrofilních granulocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na způsob neurochirurgického řešení (coil v. klip)

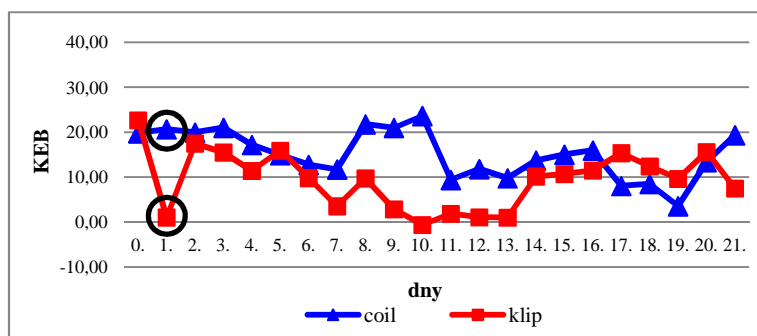


Graf 10: Vývoj četnosti neutrofilních granulocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na způsob neurochirurgického řešení (coil v. ZLD)

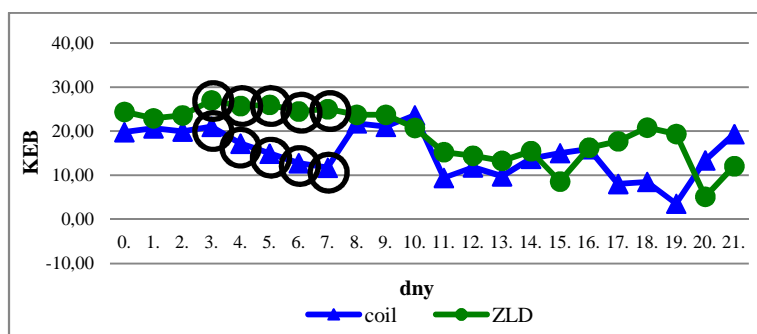


Graf 11: Vývoj četnosti neutrofilních granulocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na způsob neurochirurgického řešení (klip v. ZLD)

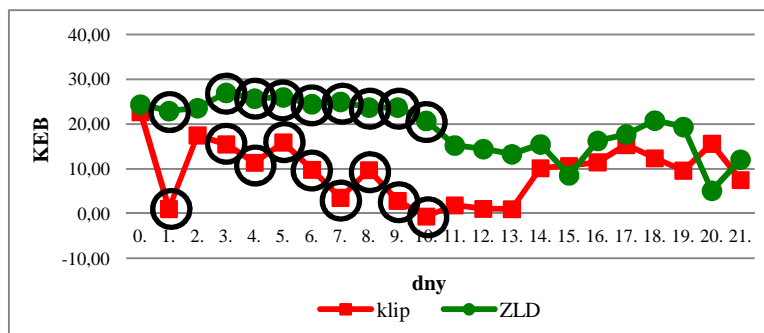
Završení informací pro zhodnocení vývoje intenzity zánětlivé odpovědi v CNS pacientů sledovaných skupin poskytují teprve údaje o energetických poměrech v likvorovém kompartmentu vyjádřené hodnotami KEB (grafy 12, 13 a 14) (1, 2, 6, 10, 11, 21). Skupina pacientů řešených klipem aneurysmatu dosahuje v porovnání s dalšími dvěma skupinami pacientů hned 1. den po atace krvácení podstatně vyšší intenzity zánětlivé odpovědi v CNS. Vysoká razance zánětu u těchto pacientů zřejmě koreluje s výraznějším rozsahem krvácení v CNS (graf 6 a 8) a invazivnější neurochirurgickou intervencí.



Graf 12: Vývoj hodnot KEB po atace krvácení v CNS s ohledem na způsob neurochirurgického řešení (coil v. klip)



Graf 13: Vývoj hodnot KEB po atace krvácení v CNS s ohledem na způsob neurochirurgického řešení (coil v. ZLD)

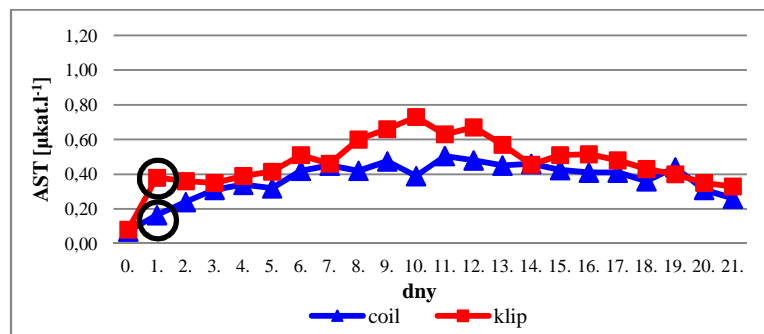


Graf 14: Vývoj hodnot KEB po atace krvácení v CNS s ohledem na způsob neurochirurgického řešení (klip v. ZLD)

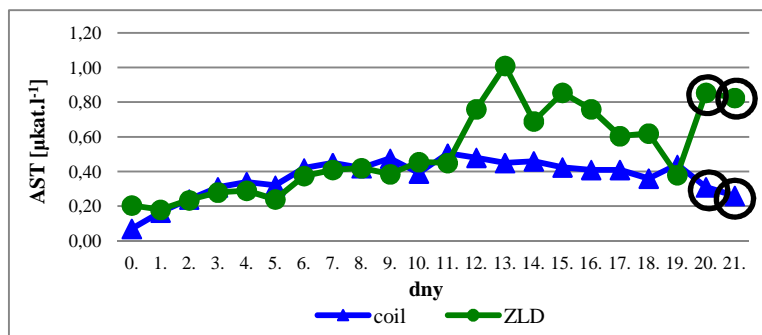
Zejména mezi 7. a 13. dnem po atace krvácení v CNS je u pacientů řešených endovaskulárně coilem patrná tendence k zánětlivé odpovědi serosního charakteru. Sklon k purulentnímu zánětu se u těchto pacientů projevuje až cca 19. den po atace krvácení v CNS. V tomto období se ale pravděpodobně již významněji neuplatňuje vliv primárního 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 její pravděpodobnou příčinou jsou rovněž sekundární rizikové faktory.

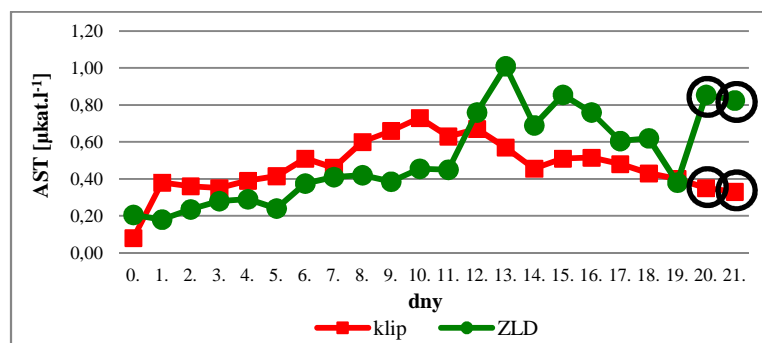
Při porovnání vývoje katalytických aktivit AST v likvoru (grafy 15, 16 a 17) je patrná významněji zvýšená úroveň hodnot ve skupině pacientů řešených klipem aneurysmatu oproti skupině pacientů řešených endovaskulárně coilem. Jako logické vysvětlení tohoto jevu se nabízí větší rozsah krvácení v CNS (grafy 16 a 18), invazivnější neurochirurgická intervence a výraznější vliv doprovodných rizikových faktorů, včetně ischemizace a tím pádem i větší rozsah strukturálního poškození tkáně CNS.



Graf 15: Vývoj katalytických aktivit AST v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na způsob neurochirurgického řešení (coil v. klip)



Graf 16: Vývoj katalytických aktivit AST v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na způsob neurochirurgického řešení (coil v. ZLD)



Graf 17: Vývoj katalytických aktivit AST v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na způsob neurochirurgického řešení (klip v. ZLD)

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. Poté ale dochází k jejich nárůstu a v závěru sledovaného období dosahují v porovnání s dalšími dvěma skupinami pacientů úroveň významně zvýšené (grafy 16 a 17). 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.

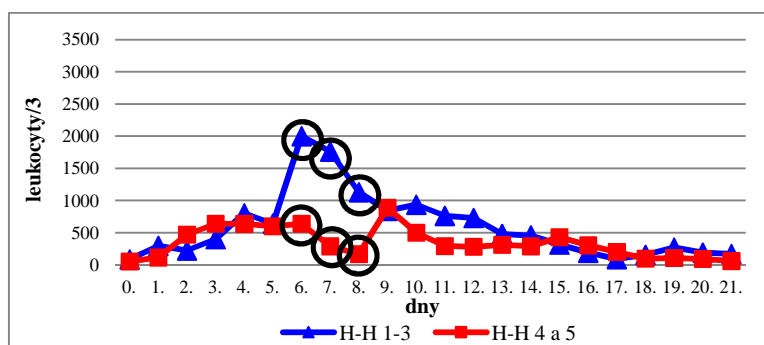
Z výše uvedeného konstatování vyplývá bezprostředně nejméně příznivá reakce v CNS na nejinvasivnější neurochirurgické řešení klipem aneurysmatu a naopak přítomnost pozdních komplikací u nejméně invazivního přístupu se zavedením ZLD. Za nejpříznivější z hlediska změn v likvorovém kompartmentu lze tudíž 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

Z důvodu omezeného počtu sledovaných pacientů byl soubor rozdělen pouze 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 (43).

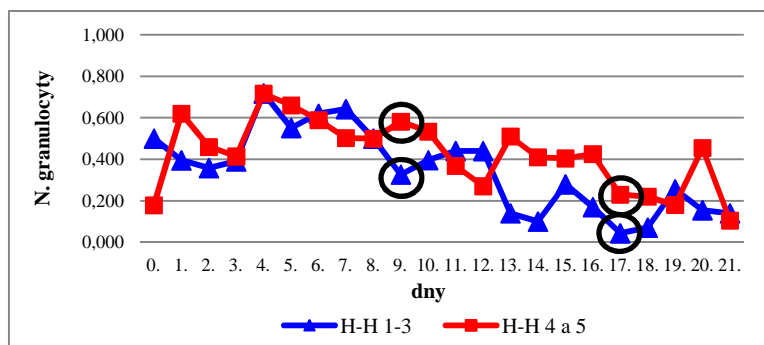
2. a 3. den po atace krvácení v CNS lze u pacientů s vyšší úrovní HH 4 a 5, v porovnání s pacienty s HH od 1 do 3, pozorovat jeho vyšší rozsah.

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 (graf 18). Pozorovaný jev přisuzujeme iniciaci reparačních změn v CNS. U pacientů s HH 4 a 5 je ale reaktivita imunitního systému omezena a tudíž potenciál k navození pozdějších reparačních změn podstatně nižší.



Graf 18: Vývoj počtu leukocytů v likvoru s ohledem na Huntovu a Hessovu klasifikaci

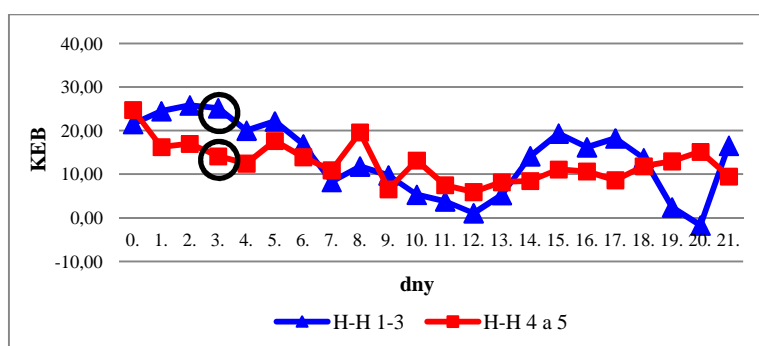
Po celé sledované období je patrný poněkud větší sklon pacientů s vyšší úrovní HH 4 a 5 k zapojení složek nespecifické imunity, reprezentovaných přítomností neutrofilních granulocytů v likvoru, do posthemoragických procesů v CNS (graf 19).



Graf 19: Vývoj četnosti neutrofilních granulocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na Huntovu a Hessovu klasifikaci

Naproti tomu u pacientů s nižší úrovní HH od 1 do 3 v posthemoragických procesech dominují spíše složky specifické imunity reprezentované přítomností lymfocytárních elementů v likvoru.

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 zřejmě částečně kompenzována vyšší aktivací imunokompetentních buněk vyjádřenou sníženými hodnotami KEB (graf 20). Později dochází shodně v obou skupinách pacientů k rozvoji anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu až na úroveň razantního zánětu s oxidačním vzplanutím neutrofilních granulocytů. V této fázi již zřejmě není jejich bezprostřední příčinou samotné krvácení v CNS, ale následné komplikující faktory.

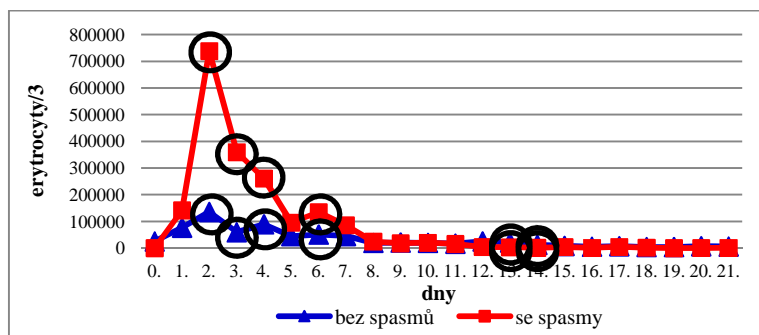


Graf 20: Vývoj hodnot KEB po atace krvácení v CNS s ohledem na Huntovu a Hessovu klasifikaci

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 projevilo především samotné krvácení v CNS, nikoliv ale následné zánětlivé změny v likvorovém kompartmentu.

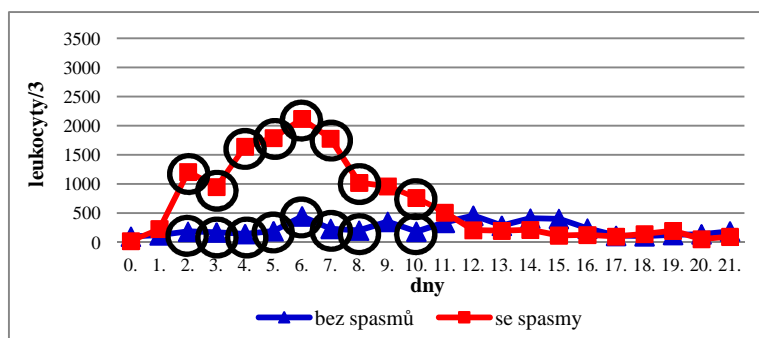
4.5 Vývoj likvorového obrazu pacientů v období 3 týdnů po prodělané atace krvácení v CNS rozdělených do skupin podle výskytu vasospasmů

U pacientů s vasospasmy je v porovnání s pacienty bez diagnostikovaných vasospasmů patrný zejména 2. až 6. den po atace větší rozsah krvácení v CNS. Naopak 13. a 14. den pozorujeme u těchto pacientů významně snížený počet erytrocytů, což lze zřejmě interpretovat jako úspěšný efekt vasospasmů zabránit dalšímu krvácení v CNS za cenu omezeného průtoku krve postiženou lokalitou mozku (graf 21) (44).



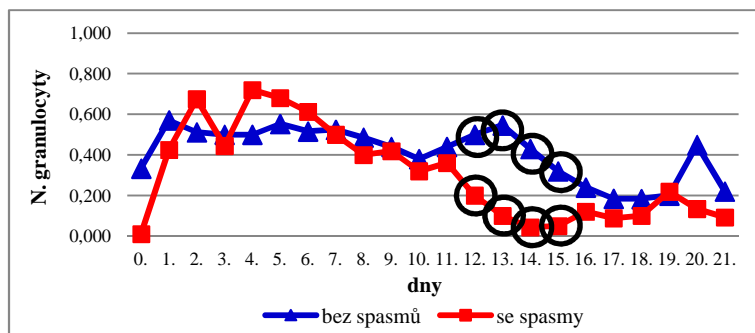
Graf 21: Vývoj počtu erytrocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na přítomnost vasospasmů

Vyšší rozsah krvácení v CNS představuje uvolnění působků s chemotaktickým účinkem na imunokompetentní buňky v extravaskulárním prostředí (45). Výsledkem je podstatné zvýšení buněčnosti likvoru pozorované od 2. do 10. dne po atace krvácení v CNS (graf 22).

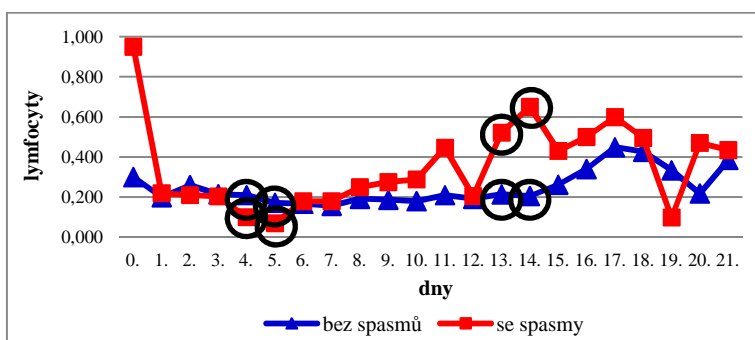


Graf 22: Vývoj počtu leukocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na přítomnost vasospasmů

Oproti původnímu předpokladu (46, 47) nejsou neutrofilní granulocyty jednoznačně dominujícími imunokompetentními buňkami v likvoru pacientů s vasospasmy. V porovnání s pacienty bez diagnostikovaných vasospasmů dokonce 12. až 15. den po atace krvácení v CNS dochází k poklesu jejich výskytu a k významné převaze lymfocytárních elementů (grafy 23 a 24).

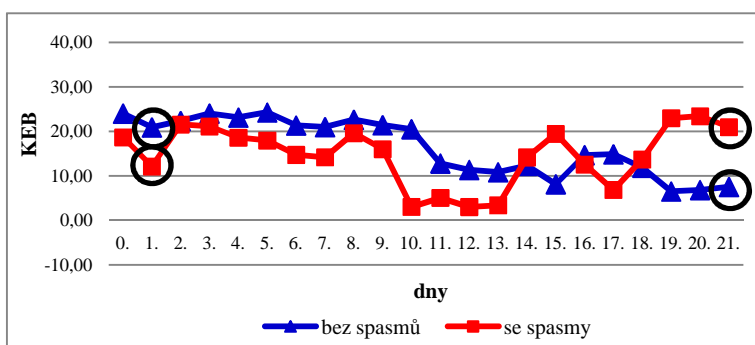


Graf 23: Vývoj četnosti neutrofilních granulocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na přítomnost vasospasmů



Graf 24: Vývoj četnosti lymfocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na přítomnost vasospasmů

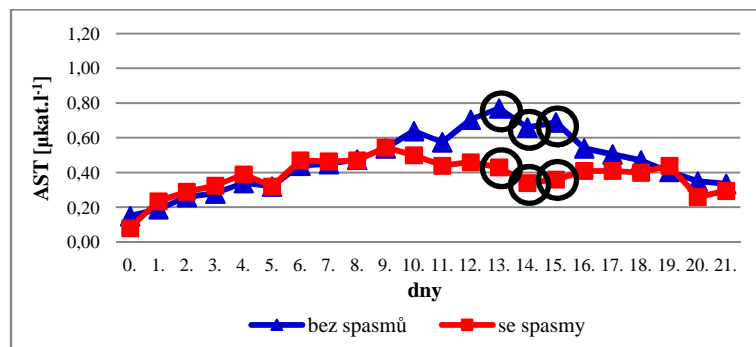
Až do 13. dne po atace krvácení v CNS je u pacientů s vasospasmy patrný zvýšený rozsah anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu, od 10. dne po atace krvácení v CNS s tendencí k úrovni odpovídající oxidačnímu vzplanutí neutrofilních granulocytů. V následujícím období se energetické poměry v likvorovém kompartmentu u pacientů s vasospasmy i pacientů bez diagnostikovaných vasospasmů vyrovnávají a od 19. do 21. dne 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 (graf 25).



Graf 25: Vývoj hodnot KEB po atace krvácení v CNS s ohledem na přítomnost vasospasmů

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.

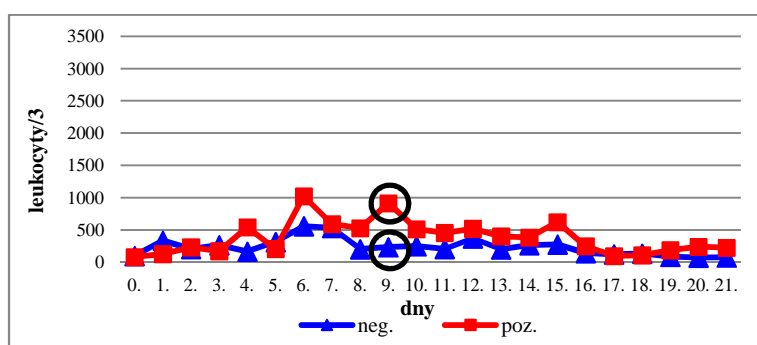
Překvapením je vývoj úrovně katalytických aktivit AST v likvoru. U pacientů bez diagnostikovaných vasospasmů se zvyšuje katalytická aktivita AST v likvoru a kulminuje 13. den po atace krvácení v CNS, pak dochází k jejímu snížení. Jenomže ve skupině pacientů s vasospasmy je od 10. do 17. dne po atace krvácení v CNS oproti očekávání patrné snížení úrovně katalytických aktivit AST v likvoru (graf 26). Pozorovaný jev vede k úvaze, že AST uvolněné z rozpadlých buněk je odváděno převážně krví při jejím zrychleném průtoku v mozkovém parenchymu postiženém vasospasmy a v podstatně menší míře se uvolňuje do likvorového kompartmentu (45).



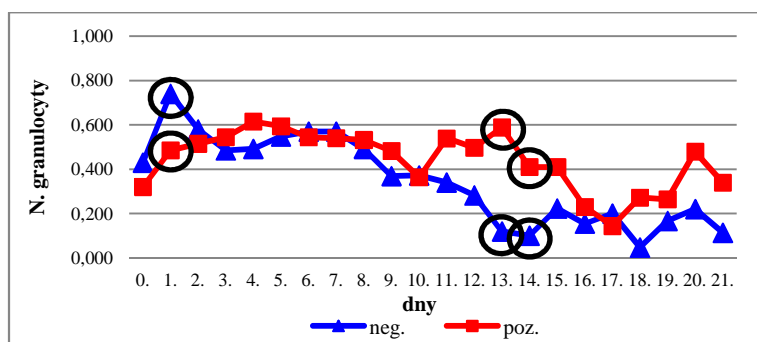
Graf 26: Vývoj katalytických aktivit AST v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na přítomnost vasospasmů

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

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 (graf 27). 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 (graf 28).



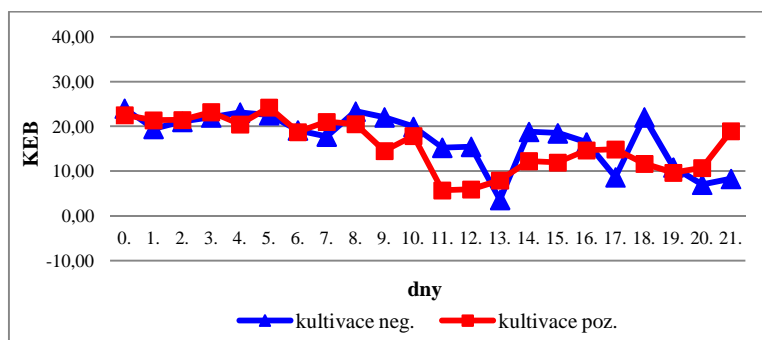
Graf 27: Vývoj počtu leukocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na přítomnost extracelulárních bakterií



Graf 28: Vývoj četnosti neutrofilních granulocytů v likvoru po atace krvácení v CNS s ohledem na přítomnost extracelulárních bakterií

Teprve hodnoty funkčního parametru KEB mohou poskytnout plnohodnotnou informaci o úrovni zánětlivé odpovědi v likvorovém kompartmentu (graf 29) (2, 6, 11, 33). 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.



Graf 29: Vývoj hodnot KEB po atace krvácení v CNS s ohledem na přítomnost extracelulárních bakterií

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 absencí či neplnohodnotný průběh baktericidní zánětlivé odpovědi v likvorovém kompartmentu (3, 21).
2. Antibiotickou profylaxi (3).
3. Mikrobiální osídlení drénů, které sice může vést k nálezu 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 kulturačního vyšetření likvoru, zejména v případech vysoce baktericidního purulentního zánětu v likvorovém kompartmentu, s vysokým rizikem falešně negativních výsledků.

Průběh úrovně katalytické aktivity AST v likvoru u pacientů s nálezem bakterií i u pacientů bez nálezu 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.

5 Závěr

Při aplikaci cytologicko-energetického principu vyšetřování extravaskulárních tělních tekutin v rámci monitorování vývoje likvorového kompartmentu u 120 pacientů po atace krvácení v CNS jsme dospěli k těmto závěrům:

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.
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 klípu 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. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Hejčl, A., Kelbich, P., Bolcha, M., Procházka, J., Hušková, E., Peruthová, J., Sameš, M.: Význam a možnosti vyšetřování metabolismu mozku pomocí mikrodiálýzy v neurointenzivní péči. *Klin. Biochem. Metab.*, 2013, 21(42), s. 13-20.
5. Kelbich, P., Svítlová, E., Bitterová, Z. Cytologicko-energetická detekce lokální zánětlivé odpovědi v břišní dutině u pacientů na peritoneální dialýze. *Aktuality v nefrologii*, Supplementum 1, 2014, 20, s. 18.
6. 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.
7. Hořejší, V., Bartůňková, J. *Základy imunologie*. 4th ed., Praha: Triton, 2009, 316 stran. ISBN 978-80-7387-280-9.
8. Krejsek, J., Kopecký, O. *Klinická imunologie*. 1st ed., NUCLEUS HK, 2004, 941 stran. ISBN 80-86225-50-X.
9. 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.

10. 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.
11. 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.
12. Adam, P., Andrýs, 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.
13. Sobek, O., Adam, P., Kelbich, P., Koudelková, M., Doležil, D., Kasík, J., Hajduková, L., Krušina, M., Hybelřová, M.: Vyšetřování likvoru – současné možnosti. *Neurologie pro praxi*, 2009, 10(5), s. 261-265.
14. Sobek, O., Adam, P., Koudelková, M., Štourač, P., Mareš, J.: Algoritmus vyšetřování likvoru v návaznosti na doporučení Sekce neuroimunologie a likvorologie České neurologické společnosti JEP. *Cesk. Slov. Neurol. N*, 2012, 75/108(2), s. 159-163.
15. Adam, P. *Cytologie likvoru*. 1st ed., 1995, Pardubice: Stapro, 53 stran.
16. 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.
17. 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
18. 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.
19. Kelbich, P., Šimečková, M., Adam, P., Váľková, R., Hanuljaková, E., Sobek, O., Táborský, L., Chmelřková, V., Zeman, D., Žáčková, A.: Likvorové nálezy u pacienta s bakteriální meningitidou-kauzistika. *Klin. Biochem. Metab.*, 2002, 10(31), s. 54-68.
20. Glosová, L. *Cytologický atlas mozkomíšního moku*. 1st ed., 1998, Praha: Galén, 89 stran. ISBN 80-85824-70-1

21. 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.
22. 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.
23. Štourač, P. Oligoklonální IgG syntéza u autoimunitních neurologických paraneoplastických syndromů. *Klin. Biochem. Metab.*, 2000, 8(29), s. 224-228.
24. Doležil, D., Štourač, P., Hromada, J.: Paraneoplastické syndromy postihující centrální a periferní nervový systém. *Trendy v medicíně*, 2000, 2, s. 57-61.
25. 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.
26. Bhattacharyya, N., Pal, A., Patra, S., Haldar, 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.
27. 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.
28. 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.
29. Nordenfelt, P., Tapper, H. Phagosome dynamics during phagocytosis by neutrophils. *J Leukoc Biol.*, 2011; 90(2), s. 271-284.
30. Slauch, J. M.: How does the oxidative burst of macrophages kill bacteria? Still an open question. *Mol Microbiol*, 2011, 80(3): s. 580-583.
31. Švachová, V., Brabcová, E., Sekerová, A., Stříž, I.: Subpopulace lidských monocytů a makrofágů. *Alergie*, 2014, 16(1), s. 42-45.
32. 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.
33. 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.

34. 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.
35. Karlson, P. *Základy biochemie*. 3rd ed., 1981, Praha: Academia, 504 stran.
36. 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
37. Magistretti, P. J., Pellerin, L.: Astrocytes couple synaptic activity to glucose utilization in the brain. *News Physiol Sci*, 1999, 14, s. 177-82.
38. Nejedlý, B., Chyská, A., Kazda, A., Lemon, V. *Vnitřní prostředí, klinická biochemie a praxe*. 2nd ed., 1981, Praha: Avicenum, 592 stran.
39. Pecháň, I.: Perspektivy enzymologie cerebrospinálního likvoru. *Cesk. Slov. Neurol. N*, 1989, 52(84), s. 11-21.
40. Masopust, J. (1993): *Vybrané kapitoly z patobiochemie orgánů I*. 1st ed., 1993, Praha: Medprint, 94 stran.
41. Lamers, K. J. B., Wevers, R. A.: Cerebrospinal Fluid Diagnostics: Biochemical and Clinical Aspects. *Klin. Biochem. Metab.*, 1995, 3(24), s. 63-75.
42. 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>
43. Sameš, M., Bartoš, R., Vachata, P., Vaněk, P. *Neurochirurgie*. 1st ed., 2005, Praha: MAXDORF, 127 stran. ISBN 80-7345-072-0
44. 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
45. 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.
46. 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.
47. Procházková, 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.

7 Přehled publikační aktivity

Původní vědecké publikace v časopisech s impact faktorem

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. **IF 3,009**

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. **IF 2,44**

Ostatní publikace v časopisech s impact faktorem

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. **IF 4,30**

Původní vědecké práce v recenzovaných časopisech bez impact factoru

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.

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.

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.

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.

Monografie

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

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

Ostatní publikace v recenzovaných časopisech bez impact factoru

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.

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.

Kelbich, P. Jsem skeptický vůči výpočtům intrathekální syntézy imunoglobulinů. Editorial. *Klin. Biochem. Metab.*, 2012, 20(41), s. 133.

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.

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.

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.

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.

Kelbich, P., Koudelková, M., Machová, H., Tomaškovič, M., Vachata, P., Kotalíková, P., Chmelf'ová, V., Hanuljaková, E.: Význam urgentního vyšetření mozkomíšního moku pro včasnou diagnostiku neuroinfekcí. *Klin mikrobiol inf lék*, 2007, 13(1), s. 9-20.

Kelbich, P. Zpověď likvorologa. Editorial. *Klin. Biochem. Metab.*, 2006, 14(35), 187-188.

Adam, P., Andrýs, 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.

Kalhous, J., **Kelbich, P.**, Sláma, K. st. Laboratorní průkaz likvorey v ORL oblasti. *Otorinolaryng a Foniatic*, 2004, 53, s. 196-199.

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.

Vybrané přednášky od roku 2011

Kelbich, P., Vachová, M., Kotalová, J., Vondráčková, S., Čujková, O.: Detekce intrathekální syntézy imunoglobulinů – vlastní zkušenosti. 28. Český a slovenský neurologický sjezd, 19. až 22.11.2014, Ostrava, přednáška.

Kelbich, P.: Úvod do cytologie likvoru, preanalytická fáze v cytologii likvoru a principy cytologického hodnocení. IPVZ, Specializační kurz v klinické biochemii, Modul 3, 19.11.2014, přednáška.

Kelbich, P., Hejčl, A., Procházka, J., Sameš, M.: Cytology and energy metabolism in the CSF for detection of the CNS inflammation in neurosurgical patients. 15. kongres EANS 12. až 17.10.2014, Praha, přednáška.

Kelbich, P., Svítlová, E., Bitterová, Z.: Cytologicko-energetická detekce lokální zánětlivé odpovědi v břišní dutině u pacientů na peritoneální dialýze. 35. kongres České nefrologické společnosti, 26.6.2014, Praha, přednáška.

Kelbich, P., Hejčl, A., Čegan, M., Procházka, J., Hušková, E., Hanuljaková, E., Peruthová, J.: Od likvoru k vyšetřování dalších extravaskulárních tekutin. 10. Symposium pro laboratorní a klinické aspekty likvorologie, neuroimunologie a analýzy extravaskulárních tekutin, 11.6.2014, Praha, přednáška.

Hejčl, A., **Kelbich, P.**, Bolcha, M., Procházka, J., Hušková, E., Sameš, M.: Co se děje s oxygenisací a metabolismem mozku u pacientů s mozkovým traumatem a subarachnoidálním krvácením. Symposium pro laboratorní a klinické aspekty likvorologie, neuroimunologie a analýzy extravaskulárních tekutin, 11.6.2014, Praha, přednáška.

Koudelková, M., Szabová, Z., Peterová, K., Sobek, O., **Kelbich, P.**: Likvorologické kazuistiky - PML. Symposium pro laboratorní a klinické aspekty likvorologie, neuroimunologie a analýzy extravaskulárních tekutin, 11.6.2014, Praha, přednáška.

Lukášková, J., **Kelbich, P.**, Sobek, O., Koudelková, M., Hajduková, L.: Izoelektrická fokusace - zlatý standard nerezaví. Symposium pro laboratorní a klinické aspekty likvorologie, neuroimunologie a analýzy extravaskulárních tekutin, 11.6.2014, Praha, přednáška.

Kelbich, P. et al: Stanovení intrathekální syntézy imunoglobulinů ve více třídách aneb Reiberovy vztahy v. isoelektrická fokusace IgG, IgA, IgM a FLC. IV. ročníku Školy sclerosis multiplex, Štrbské pleso, 27. až 28.3.2014, přednáška.

Kelbich, P.: Úvod do cytologie likvoru, preanalytická fáze v cytologii likvoru a principy cytologického hodnocení. IPVZ, Specializační kurz v klinické biochemii, Modul BIOFARM, 6.11.2013, přednáška.

Kelbich, P.: Úvod do cytologie likvoru, preanalytická fáze v cytologii likvoru a principy cytologického hodnocení. IPVZ, Specializační kurz v klinické biochemii, Modul BIOFARM, 23.10.2013, přednáška.

Procházka, J., **Kelbich, P.**, Cihlář, F., Hejčl, A.: Purulentní likvorové nálezy u pacientů po subarachnoidálním krvácení - kazuistiky. Kongres České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Brno, 19. až 21.9.2013, poster.

Kelbich, P. et al.: Od likvoru k vyšetřování extracelulární tekutiny mozku. VII. sympóziu neurologů a neurochirurgů na Zemplínskej Šírave, 13. až 14.6.2013, přednáška.

Kelbich, P., Hejčl, A., Procházka, J., Sameš, M.: From the CSF to investigation of extracellular fluid of the brain. 1st Prague Multimodal Monitoring Workshop, Embassy of Sweden, Praha, 13.6.2013, přednáška.

Kelbich, P. et al.: Od likvoru k vyšetřování dalších extravaskulárních tekutin. Interlab 2013, Ústí nad Labem, 5.6.2013, přednáška.

Kelbich, P. et al.: Od likvoru k vyšetřování dalších extravaskulárních tekutin. 5. Ročník konference Laboratorní rozhledy – věda, škola, praxe, Vyšší odborná škola zdravotnická a Střední škola zdravotnická v Ústí nad Labem, 5.6.2013, přednáška.

Kelbich, P.: Likvor jako cenný zdroj informací o stavu CNS. IPVZ, kurz likvorologie, 31.1.2013, Praha, přednáška.

Kelbich, P. et al.: Úvod do cytologie likvoru. Likvorové proteiny. Isofokusace a diagnostika RS. Vyšetření likvoru u pacienta v akutním stavu. IPVZ, Specializační kurz v klinické biochemii, Modul 3, 9.11.2012, Praha, přednáška.

Hejčl, A., **Kelbich, P.**, Procházka, J., Hušková, E., Bolcha, M., Malucelli, A., Sameš M.: Kreatinfosfát coby alternativní zdroj energie mozku? Výroční kongres České neurochirurgické společnosti ČLS JEP, Špindlerův Mlýn, 17. až 19.10.2012, přednáška.

Kelbich, P. et al.: Principy neurochirurgické a neurointenzivistické likvorologie. Neurologicko-neurochirurgický lékařský krajský seminář ČLK. Most, 2.10.2012, přednáška.

Kelbich, P. et al.: Extravaskulární tekutina jako dobrý zdroj informací aneb likvorem to nekončí. 1. Ostravské likvorové sympozium, Ostrava, 14.9.2012, přednáška.

Kelbich, P. et al.: Likvorologie v neurochirurgické a neurointenzivní péči. 1. Ostravské likvorové sympozium, Ostrava, 14.9.2012, přednáška.

Kelbich, P. et al.: Likvorový kompartment – nekonečná inspirace. Interlab 2012. Ústí nad Labem. 6.6.2012, přednáška.

Kelbich, P.: Úvod do cytologie likvoru, preanalytická fáze v cytologii likvoru a principy cytologického hodnocení. Specializační kurz v klinické biochemii, Modul BIOFARM, 4.4.2012, přednáška.

Kelbich, P. et al.: Likvorologie letem světem. Pracovní konference ČSKB – sekce biochemických laborantů, Vsetín, 15.3.2012, přednáška.

Kelbich, P.: Cytologické vyšetření likvoru. Specializační kurz v klinické biochemii, IPVZ, 8.12.2011, Praha, přednáška.

Kelbich, P., Procházka, J., Hejčl, A., Hanuljaková, E., Peruthová, J.: Cytologie a energetika jako významné atributy likvorové diagnostiky zánětlivého postižení CNS. Český a slovenský neurologický sjezd., Brno, 23.11. až 26.11.2011, přednáška.

Kelbich, P. et al.: Likvorologie letem světem. Pracovní den Sekce laborantů ČSKB, Lékařský dům, Praha, 3.11.2011 přednáška.

Kelbich, P., Holická, M., Procházka, J., Hanuljaková, E., Peruthová, J.: Urgentní likvorové diagnostika zánětlivých postižení CNS. XXIX. Mezikrajské dny klinické biochemie, Jihočeského, Královéhradeckého a Pardubického regionu, Seč, 30.5.2011, přednáška.

Holická, M., **Kelbich, P.**, Kasal, D.: Likvorový obraz dětí se zánětlivým postižením CNS infekční etiologie. XXIX. Mezikrajské dny klinické biochemie, Jihočeského, Královéhradeckého a Pardubického regionu, Seč, 30.5.2011, přednáška.

Kelbich, P. et al.: Likvorová diagnostika zánětlivých postižení centrálního nervového systému u pacientů v intenzivní péči. XV. Žaludovy dny, Ústí nad Labem, 7.4.2011, přednáška.

Hejčl, A., Bolcha, M., **Kelbich, P.**, Malucelli, A., Zolal, A., Procházka, J., Hušková, E., Sameš M.: Impaired brain metabolism correlated with fatal outcome after severe brain injury. Kongres EANS-ICH. Newcastle 2011, poster.