

Univerzita Karlova v Praze

lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce

**BIOLOGICKÉ CHOVÁNÍ
BETA2-MIKROGLOBULINU V LIKVORU
U KLINICKY DEFINOVANÝCH
NOSOLOGICKÝCH JEDNOTEK**

MUDr. Jana Svatoňová

2014

Obsah

Obsah.....	2
1. Úvod.....	3
2. Cíl práce	8
3. Materiál a metodika	9
4. Výsledky:.....	10
5. Diskuze:.....	11
6. Závěr:	12
7. Literatura:.....	12
8. Seznam publikací MUDr. J. Svatoňové:	18

1. ÚVOD

1.1. Popis problematiky

Cílem této práce bylo v základní teoretické části shrnutí základních informací o likvoru / jeho vznik, tvorba, složení, základní a podrobnější vyšetřování v klinické praxi./.

Stručný popis likvorologických cytologických nálezů včetně obrazové dokumentace.

Podrobněji je práce věnována bílkovině beta2-mikroglobulinu.

V úvodu je shrnut základní popis molekuly tohoto proteinu, stručné seznámení s jeho vyšetřováním. Význam jeho vyšetřování.

V další části seznámení s vyšetřováním tohoto proteinu ve světě, význam vyšetřování, závěry publikovaných prací v souvislosti s jeho vyšetřováním u rozličných onemocnění. Jsou shrnuty závěry výzkumů a jejich význam při stanovení diagnózy, léčbě a další prognózy u různých nosologických jednotek – např. u HIV pozitivních pacientů – stanovení léčby, prognózy, u pacientů s degenerativním onemocněním CNS, zánětlivým onemocněním...

Vlastní sledování bylo prováděno u rozsáhlé skupiny pacientů – celkem 26 378 vzorků likvoru v letech 1999 – 2006 ve věkovém rozmezí od 3 do 86 let.

Odběry byly prováděny prakticky po celé republice a vzorky zpracovány v biochemické laboratoři Na Homolce.

Tuto rozsáhlou skupinu pacientů jsem rozdělila podle diagnóz do 4 základních skupin:

Biologické chování beta 2 mikroglobulinu v likvoru u klinicky definovaných
nosologických jednotek

Demyelinizační onemocnění, neuroboreliosa, tumory CNS, ostatní pacienti /normální nálezy a ostatní diagnózy např. degenerativní onemocnění, vertebrogenní onemocnění/.

V jednotlivých skupinách byla spočítána průměrná hodnota beta2-mikroglobulinu a směrodatná odchylka.

Byly porovnány hladiny tohoto proteinu ve skupinách mužů a žen, ve věkových skupinách/pokud bylo možno v jednotlivých věkových skupinách hodnoty porovnávat a statisticky zpracovávat/.

Výsledky byly zpracovány v grafické podobě.

V závěru práce je celkové shrnutí výzkumu – důležitost vyšetřování beta2-mikroglobulinu, porovnání hladin proteinu v jednotlivých skupinách podle diagnóz. Nejvyšších hodnot dosahuje beta2-mikroglobulin u skupiny nádorových onemocnění. Je tedy možné při nápadně vyšších hodnotách rovnou pomýšlet na nádorové onemocnění CNS a další vyšetřovací postupy cílit tímto směrem.

Hladina beta2- mikroglobulinu je u demyelinizačních onemocnění velmi blízká normálním hodnotám.

U fyziologických nálezů nalézáme rozdíl mezi hladinou u mužů a žen.

Velikost souboru dává velkou výpovědní hodnotu – nejedná se tedy o náhodné výsledky.

Závěry této práce tedy nejsou zcela jistě zanedbatelné a otevírají cestu dalším výzkumům a pozorování chování tohoto důležitého proteinu.

1.2. Biologické chování beta2-mikroglobulinu v likvoru u klinicky definovaných nosologických jednotek.

Likvor je za fyziologických podmínek bezbarvou, čirou kapalinou, která se nachází v komorovém systému mozku, v cisternách a v subarachnoidálních prostorech mozku a míchy.

Je produkován v chorioidálních plexech. Dále cirkuluje z obou postranních komor přes foramen Monroi do III komory a Sylviovým kanálkem do

IV. komory. Odtud přes foramina Luschkae do mostomozečkových koutů a přes foramen Magendi do cerebromedulární cisterny. Resorpce likvoru probíhá v Pacchionských granulacích a durálních sinech do venózního oběhu.

Funkce likvoru:

1. mechanická ochrana mozku a míchy před otřesy
2. vyrovnávání tlakových poměrů nitrolebečních a nitropáteřních spolu s venózním systémem
3. regulační a ochranná funkce při změnách teploty a atmosférického tlaku
4. metabolismus neuronů, odstraňování produktů katabolismu
5. imunologické procesy

Průměrné množství likvoru u dospělého člověka je asi 140 ml, průměrná denní produkce je asi 500 ml.

K odběru likvoru se používá nejčastěji lumbální punkce, likvor se odebírá alespoň do 3 zkumavek.

Vyšetření

- akutní - makroskopický popis, celková bílkovina, cytologie, laktát
- základní - makroskopický popis, celková bílkovina, cytologie, laktát a glukóza, albumin, IgA, IgG, IgM, oligoklonální IgG v likvoru a v séru, specifické protilátkové indexy, počet erytrocytů a přítomnost hemoglobinu
- rozšířené - PCR při podezření na HSV encefalitidu, tbc, CMV infekce, tumorový marker, stanovení CNS proteinů

Výměna látek mezi krví, likvorem a nervovou tkání je regulována bariérami, které vytvářejí 4 kompartmenty:

1. intravaskulární
2. intracelulární
3. extracelulární
4. likvorový

Mezi jednotlivými kompartmenty jsou následující bariérové systémy :

1. hematoencefalická bariéra
2. hematolikvorová bariéra
3. intra/extracelulární bariéra

1.3. Biochemické vyšetření likvoru

Spektrum vyšetření neustále narůstá vzhledem k rozvoji laboratorních metodik.

V zásadě by mělo být vyšetřeno:

- hladina celkové bílkoviny
-

- hladina glukózy
- stanovení hladiny imunoglobulinů a albuminu
- stanovení proteinů akutní fáze

V rozšířenějším vyšetření bývají vyšetřovány ještě strukturální proteiny CNS /gama trace protein, bazický protein myelinu, beta trace protein, tau protein/

Imunoglobuliny jsou stanoveny elektroforetickými dělicími metodami – izoelektrická fokuzace.

Na základě konsenzu je navrženo 5 typů možných výsledků při párové analýze likvoru a séra:

1. normální likvor
2. oligoklonální IgG pouze v likvoru
3. oligoklonální IgG v likvoru a jiné identické pásy v séru
4. identické oligoklonální pásy v likovru a v séru
5. monoklonální pásy v likovru a séru

1.4. Spektrofotometrické vyšetření likvoru

Toto vyšetření nás informuje o přítomnosti hematogenních pigmentů v likvoru. Má význam u hemorhagických příhod. Pomůže odlišit přítomnost arteficiálního krvácení.

1.5. Cytologie likvoru

Buňky v likvoru jsou pravděpodobně krevního původu. Za normálních okolností se v likvoru vyskytují 2 buněčné druhy: lymfocyty, monocyty.

Erytrocyty a neutrofilní granulocyty jsou přítomny pouze v důsledku arteficiální krevní příměsi.

Jsou popsány typické cytologické obrazy u různých klinických jednotek.

1.6. Beta2 – mikroglobulin

Beta2 – mikroglobulin je nízkomolekulární protein tvořený 99 aminokyselinami, jejichž sekvence je známa. Má vnitřní disulfidickou vazbu a vytváří tím smyčku. Tvoří lehký nevariabilní řetězec histokompatibilních antigenů / HLA I. třídy/, proti nimž je zaměřena imunologická intervence po transplantaci.

HLA jsou s různou intenzitou syntetizovány všemi živými jadernými buňkami těla a jsou rozmístěny na jejich buněčném povrchu. Nenachází se na erytrocytech.

Beta2- mikroglobulin je k těžkému řetězci HLA nekovalentně vázán, následkem metabolismu a degradace HLA je od těžkých řetězců disociován a poté se objevuje ve volné formě v extracelulární tekutině a ve všech tělních tekutinách, zatímco těžký HLA řetězec je rychle degradován.

V séru se zvyšuje hladina beta2-mikroglobulinu u různých stavů – u nádorů, zánětů, imunologických onemocnění, selhávání ledvin...

Byla publikována celá řada studií, které hodnotí hladinu beta2-mikroglobulinu v likvoru v souvislosti s léčbou HIV pozitivních pacientů, infekčních onemocnění CNS, degenerativních onemocnění...

2. CÍL PRÁCE

Zdůvodnit vyšetřování hladiny beta2- mikroglobulinu v likvoru, ozřejmit podstatu tohoto proteinu v části teoretické i vlastním pozorováním.

Pokusit se zjistit, zda je hladina beta 2- mikroglobulinu závislá na určité nosologické jednotce. Zda je závislá hladina tohoto proteinu na pohlaví a na věku. Podpořit vyšetřování beta2- mikroglobulinu v likvoru u všech odebraných vzorků..

3. MATERIÁL A METODIKA

V biochemické laboratoři Na Homolce bylo v období od r 1999 do r. 2006 vyšetřeno 26 378 vzorků likvoru od pacientů z pracovišť prakticky celé ČR.

Jednalo se o nejrůznější pracovní diagnózy - meningitidy /serózní, bakteriální/, demyelinizační onemocnění, tumory, polyneuropatie, polyradikuloneuritidy.

Jako kontrolní skupina byly použity vzorky u pacientů s vertebrogenním onemocněním/ ,u kterých byly fyziologické nálezy v likvoru/.

Potvrzení diagnózy: imuno elektroforéza likvoru, stanovení protilátek, morfologické vyšetření CNS..

3.1. Metodika

Hladina beta2 – mikroglobulinu byla vyšetřována metodou imunoturbidimetrie, tj. sledování nárůstu zákalu při vazbě protilátky na beta2- mikroglobulin. Sledování bylo prováděno na analyzátoru SYNCHRON LX 20 firmy Beckman. Používány chemikálie od firmy Bio-Vendor ČR.

3.2. Statistické zpracování

Spočívalo ve vypočítávání průměrných hodnot a směrodatných odchylek.

4. VÝSLEDKY:

Soubor sledovaných vzorků tvořilo 26 378 vzorků pacientů ve věku od 3 do 86 let, jejichž likvor byl vyšetřen v biochemické laboratoři Na Homolce v letech 1999 – 2006.

Soubor byl podle diagnóz rozdělen do skupin:

1. demyelinizační onemocnění – RSM
2. neuroboreliosa
3. tumory
4. ostatní

Ve vyšetřovaných skupinách byla vypočítána průměrná hodnota hladiny beta2 – mikroglobulinu, směrodatná odchylka.

Dále byly porovnány výsledky dle věkových skupin a mezi muži a ženami. Jednotlivé skupiny a výsledky byly porovnány rovněž graficky.

4.1. Demyelinizační onemocnění - RSM

Skupina obsahuje 8 652 vyšetřených vzorků.

Průměrná hodnota beta2- mikroglobulinu v likvoru je 1,885, směrodatná odchylka 0,917.

Závislost na pohlaví není prokázána, závislost na věku se zdá být možná.

4.2. Neuroboreliosa

Skupina obsahuje 1 312 vyšetřených vzorků.

Průměrná hodnota beta2 –mikroglobulinu v likvoru je 2,485, směrodatná odchylka 5,580.

Závislost na pohlaví není, u dětí – vyšší průměrná hodnota beta2 – mikroglobulinu.

4.3. Tumory

Skupina obsahuje 186 vyšetřených vzorků.

Průměrná hodnota beta2- mikroglobulinu v likvoru je 3,202, směrodatná odchylka 2,715.

Závislost na pohlaví se zdá být potvrzena, v nižších věkových skupinách nižší průměrná hodnota beta2- mikroglobulinu.

4.4. Normální nálezy

Průměrná hodnota beta2- mikroglobulinu v likvoru 1,720 ,směrodatná odchylka 3,490.

5. DISKUZE:

Výsledky potvrzují rozdílnost hladiny beta2- mikroglobulinu v jednotlivých skupinách.

Nejvyšších hodnot dosahují ve skupině s nádory.

Ve skupině demyelinizačních onemocnění jsou hodnoty velmi blízké normálním hodnotám. Při tomto onemocnění /pokud nejsou zachyceny

plasmocyty v cytologickém preparátu/, je nález rovněž blízký normálu. Definitivní diagnózu stanovujeme až pomocí elektroforézy. Závisí tedy hladina beta2- mikroglobulinu rovněž na stadiu choroby? Bylo by možno úspěšnost léčby RSM hodnotit podle hladin tohoto proteinu /jako je tomu u HIV pozitivních pacientů a hodnocení úspěšnosti léčby/?

V některých skupinách je patrna závislost hladiny beta2 – mikroglobulinu na pohlaví.

6. ZÁVĚR:

Z výše uvedených závěrů vyplývá důležitost a výpovědní hodnota vyšetřování beta2- mikroglobulinu.

Nabízí se další výzkum a zpracování sporných otázek v této oblasti.

Domnívám se, že velikost vyšetřovaného souboru dává vysokou výpovědní hodnotu.

Vyšetření byla prováděna na jednom pracovišti, je tedy vyloučena chyba při zpracování jednotlivých vzorků.

Vyšetření tohoto proteinu je finančně nenáročné a při jeho výpovědní hodnotě by mělo být v budoucnosti považováno za základní vyšetření mozkomíšního moku.

7. LITERATURA:

1. Adam P., Kratochvíla J., Táborský L., Průcha M., Sobek O., Zeman D. Cerebrospinal fluid cytology. Medica News Publishers
2. Adam P. Likvorologie. In: Duniewicz M., Adam P. Neuroinfekce. Maxdorf, Praha **1999**: 21-81

Biologické chování beta 2 mikroglobulinu v likvoru u klinicky definovaných nosologických jednotek

-
3. Adam P., Cheníčková M.
Nové aspekty sledování proteinových frakcí likvoru.
FONS **1984**: 117
 4. Adam P., Kocinová F., Matoušková A.
Jednoduchá metoda přípravy cytologických preparátů z mozkomíšního moku.
Prakt. Lék., 71 **1991**: 258-259
 5. Adam P.
Lipofagocytární aktivita makrofágů.
Čs.Neurol. Neurochir., 56/89, **1993**: 170-171
 6. Adachi N.
Beta – 2 – microglobulin levels in the cerebrospinal fluid: their value as a disease marker. A review of the recent literature.
Eur. Neurol. 31 **1991**: 181-185
 7. Andreasen N., Minthon L., Davidsson P., Vanmechelen E., Vanderstichele H., Winblad K., Blennow K.
Evaluation of CSF – tau and CSF – abeta42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practise.
Arch. Neurol. 58 **2001**: 373-379
 8. Alarcon A., Garcia-Alix A., Cabanas F., Hernanz A., Pascual-Salcedo D., Martin-Ancel A., Cabrera M., Tagarro A., Quero J
Beta-2 microglobulin concentrations in cerebrospinal fluid correlate with neuroimaging findings in newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus infection .
Eur. J Pediatr 165, **2006**: 636-645
 9. Amiel-Tison C., Grenier A.
Neurological assessment during the first year of life.
Oxford University Press, New York **1986**
 10. An S.F., Scaravilli F.
Early HIV-1 infection of the central nervous system.
Arch. Anat. Cytol. Pathol. 45, 1997: 94-105
 11. Abdulle S., Hagberg L., Svennerholm B., Fuchs D., Gisslen M.
Continuing intrathecal immunoactivation despite two years of effective antiretroviral therapy against HIV –1 infection.
AIDS 16, 2002: 2145-2149
 12. Aszkanazy BA
Sarkoidosis of the central nervous system.
J Neuropatol Exp Neurol. 11 1952: 392-400
 13. Baquero-Artigao F., Mendez A., del castillo F., Velazquez R.
-

Biologické chování beta 2 mikroglobulinu v likvoru u klinicky definovaných nosologických jednotek

- Cerebrospinal fluid beta 2- microglobulin values in perinatally acquired cytomegalovirus infection.
Pediatr Infect Dis J 23, 2004: 891-892
14. Brew BJ, Halman M., Catalan J., Sacktor N., Price RW, Brown S, Atkinson H., Clifford DB, Simpson D., Torres G., Hall C., Power CH, Marder K., Mc Arthur JC, Symonds W., Romero C.
Factors in AIDS Dementia Complex Trial Design: results and Lessons from Abacavir Trial.
Plos Clinical Trials 13, 2007: 0001-0010
 15. Brew BJ, Pemberton L., Blennow K., Wallin A., Hagberg L.
Cerebrospinal fluid amyloid beta 42 and tau levels correlate with AIDS dementia complex.
Neurology 65, 2005: 1490-1492
 16. Brian M. Nolen, Lidiya S. Orlichenko, Adele Marrangoni, Liudomila Velikokhatnaya, Denise Prosser, et al.
An Extensive Targeted Proteomic Analysis of Disease-Related Protein Biomarkers in Urine from Healthy Donors
Plos One 2013: Volume 8, Issue 5, e63368
 17. Csuka E., Hans VH, Amman E., et al.
Cell activation and inflammatory response following traumatic axonal injury in the rat.
Neuroreport 11, 2000: 2587-2590
 18. Csuka E., Morganti-Kossmann MC, Lenzlinger PM, et al.
IL – 10 levels in cerebrospinal fluid and serum of patients with severe traumatic brain injury: relationship to IL-6, TNF- α , TGF- β 1 and blood – brain barrier function.
J. Neuroimmunol. 101, 1999: 211-221
 19. Cysique LA, Brew JB, Halman M., Catalan J., Sacktor N., Price RW, Brown S., Atkinson JH, et al.
Undetectable Cerebrospinal Fluid HIV RNA and Beta – 2 Microglobulin Do Not Indicate Inactive AIDS Dementia Complex in Highly Active Antiretroviral Therapy – Treated Patients.
J Acquir Immune Defic Syndr 39, 2005: 426-429
 20. Enting RH, Prins JM, Jurriaans S., Brinkman K., Portegies P., Lemge JMP
Concentrations of Human Immunodeficiency Virus Type 1 / HIV –1/ RNA in Cerebrospinal Fluid after Antiretroviral Treatment Initiated during Primary HIV –1 Infection.
HIV/AIDS 32, 2001: 1095-1099
 21. Enting RH, Foudraine NA, Lange JMA, Jurriaans S., Tom van der Poll, Weverling GJ, Portegies P.
Cerebrospinal fluid beta 2-microglobulin, monocyte chemoattractant protein-1, and soluble tumour necrosis factor α receptors before and after treatment with lamivudine plus zidovudine or stavudine.
-

Biologické chování beta 2 mikroglobulinu v likvoru u klinicky definovaných nosologických jednotek

-
- J of Neuroimmunology 102, 2000: 216-221
22. García-Alix A., Martín Ancel A., Ramos MT, Salas S., Pellicer A., Cabanas F., et al.
Cerebrospinal fluid beta2-microglobulin in neonates with central nervous system infections.
Eur J pediatr 154, 1995: 309-313
 23. Gisslen M., Rosengren L., Hagberg L., Deeks SG, Price RW
Cerebrospinal fluid signs of neuronal damage after antiretroviral treatment interruption in HIV-1 infection.
AIDS Res Ther 2, 2005: 6
 24. Grey HM, Kubo RT, Colon SM, Poulik MD, Cresswell P., Springer T., Turner M., Strominger JL
The small subunit of HLA – antigens is beta 2-microglobulin.
J Exp Med 138, 1973: 1608-1612
 25. Hansson SF, Puchdes M., Blennow K., Sjogren M., Davidsson P.
Validation of a prefractionation method followed by two-dimensional electrophoresis – Applied to cerebrospinal fluid proteins from frontotemporal dementia patients.
Proteome Science 2, 2004: 1-11
 26. Heyes MP, Ellis RJ, Ryan L., Childers ME, Grant I., Wolfson T., Archibald T., Jernigan TL, and HNRC Group
Elevated cerebrospinal fluid quinolinic acid levels are associated with region – specific cerebral volume loss in HIV infection.
Brain 124, 2001: 1033-1042
 27. Holmin S., Soderlund J., Hansbrough JF, et al.
Intracerebral inflammation after human brain contusions.
Neurosurgery 42, 1998: 291-298
 28. Hoyt DB, Ozkan AN, Hansbrough JF, et al.
Head injury: an immunologic deficit in T – cell activation.
J Trauma 30, 1990: 759-766
 29. Jae Ho Kim, Sang Kwang Lee, Yong Cheol Yoo, Nam Hyun Park, et al.
Proteome analysis of human cerebrospinal fluid as a diagnostic biomarker in patients with meningioma
Med Sci Monit, 2012: 450-460
 30. Jaster JH, Dohan FC, Bertorini TE, et al.
Solitary spinal cord sarcoidosis without other manifestations of systemic sarcoidosis.
Clin Imaging 21, 1997: 17-22
 31. Jin-Young Kim, Seong-Cheol Park, Jong-Kook Lee, Sang Joon Choi, Kyung-Soo Hahm, Yoonkyung Park
-

Biologické chování beta 2 mikroglobulinu v likvoru u klinicky definovaných nosologických jednotek

-
- Novel Antibacterial Activity of Beta-2Microglobulin in Human Amniotic Fluid
Plos One 2012:Volume 7,Issue 11,e47642
32. Kawai M., Hirohata S.
Cerebrospinal fluid beta 2-microglobulin in neuro-Behcet's syndrome.
J of neurological Sciences 179, 2000: 132-139
33. Lenzlinger PM, Hans VJH, Joller-Jemelka HI., Trentz O., Morganti-Kossmann MC, Kossmann T.
Markers for Cell-Mediated Immune Response Are Elevated in Cerebrospinal Fluid and serum After Severe Traumatic Brain Injury in Humans.
Journal of Neurotrauma, Vol.18,Number 5,2001:479 -486
34. Lindstrom AM, Hesse C., Rosengren L., Freundman P., Davidsson P., Blennow K.
Normal levels of clusterin in cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease, and no change after acute ischemic stroke.
J Alzheimer's Dis. 3, 2001: 435-442
35. Martinez M., Frank A., Hernanz A.
Relationship of interleukin 1-beta and beta 2-microglobulin with neuropeptides in cerebrospinal fluid of patients with dementia of the Alzheimer type.
J Neuroimmunol. 48, 1993: 235-240
36. Neiryneck N., Sunny Eloit, Griet Glorieux, Daniela V. Barreto et al.
Estimated Glomerular Filtration Rate Is a Poor Predictor of the Concentration of Middle Molecular Weight Uremic Solutes in Chronic Kidney Disease
Plos one 2012:Volume 7,Issue 8,e44201
37. Ott M., Demisch L., Engelhardt W., et al.
Interleukin -2, soluble interleukin 2-receptor, neopterin, L-tryptophan and beta 2 - microglobulin levels in CSF and serum of patients with relapsing-remitting or chronic -progressive multiple sclerosis.
J. Neurol. 241, 1993: 108-114
38. Puchades M., Hansson SF, Nilsson CL, Andreasen N., Blennow K., Davidsson P.
Proteomic study of potential cerebrospinal fluid protein markers for Alzheimer's disease.
Molecular Brain Research 118, 2003: 141-144
39. Racek P., Zeman D.
Vyšetření mozkomíšního moku.
Laboratorní diagnostika 2000: 363-389
40. Reiber H.
-

Biologické chování beta 2 mikroglobulinu v likvoru u klinicky definovaných nosologických jednotek

-
- The discrimination between different blood-CSF barrier dysfunction and inflammatory reactions of the CNS by a recent evaluation graph for the protein profile of cerebrospinal fluid.
J.Neurol 224, 1980: 89-99
41. Sickmann A., Dormeyer W., Wortelkamp S., Woitalla D., Kuhn W., Meyer HE
Towards a high resolution separation of human cerebrospinal fluid.
J of Chromatography B 771, 2002: 167-196
42. Saleh S., Saw Ch., Marzouk K., Sharma O.
Sarcoidosis of the Spinal Cord: Literature Review and report of Eight Cases.
J of the national med Association 98, 2006: 965-975
43. Schwarcz AM, Kohler C.
Differential vulnerability of central neurons of the rat to quinolinic acid.
Neurosci Lett 38, 1983: 85-90
44. Sonnerborg AB, Von Stedingk LV, Hansson LO, et al.
Elevated neopterin and beta 2-microglobulin levels in blood and cerebrospinal fluid occur early in HIV-1 infection.
AIDS 3, 1989: 277-283
45. Starmans JJ, Vos J., Van der Helm HJ
The beta 2-microglobulin content of the cerebrospinal fluid inneurological disease.
J. Neurol Sci 33, 1977: 45-49
46. Štourač P., Ambler Z.
Vyšetření mozkomíšního moku.
In: Ambler Z., Bednařík J., Růžička E. a kol.
Klinická neurologie
Triton 2004: 647-678
47. Tagarro A., Garcia-Alix A., Alarcón A., Hernanz A., Quero J.
Congenital syphilis: beta 2 – microglobulin in cerebrospinal fluid and diagnosis of neurosyphilis in an affected newborn.
J Perinat. Med. 33, 2005: 79-82
48. Takahashi S., Oki J., Miyamoto A., Moriyama T., Asana A., Inyaku F., Okuno A.
Beta – 2 microglobulin and ferritin in cerebrospinal fluid for evaluation of patients with meningitis of different etiologies.
Brain and development 21, 1999: 192-199
49. Tenhunen R., Iivanainen M., Kovanen J.
Cerebrospinal fluid beta 2-microglobulin in neurological disorders.
Acta Neurol.Scand 58, 1978: 366-373
-

Biologické chování beta 2 mikroglobulinu v likvoru u klinicky definovaných nosologických jednotek

50. Vincente V., Gonzáles M., López Borrasca A.
Cerebrospinal fluid levels beta 2 microglobulin and ferritin in lymphoproliferative disorders.
Acta PaediatrScand 71, 1982: 325-326
51. Yilmaz A., Fuchs D., Hagberg L., Nillroth U., Stahle L., Svensson JO, Gisslén M.
Cerebrospinal fluid HIV-I RNA, intrathecal immunoactivation, and drug concentrations after treatment with a combination of saquinavir, nelfinavir, and two nucleoside analogues : the M61022 study.
BMC Infectious Diseases 6, 2006: 1-8
52. Zhang J., Goodlett DR, Montine TJ
Proteomic biomarker discovery in cerebrospinal fluid for neurodegenerative diseases.
J of Alzheimer´s Disease 8, 2005: 377-389

8. SEZNAM PUBLIKACÍ MUDR. J. SVATOŇOVÉ:

1. Critical evaluation of the biological role of IgM in cerebrospinal fluid in inflammatory and other diseases of nervous systém
Folia Microbiol. 51 (5), 485 –491 (2006)
2. O. Sobek, P. Adam, J. Svatoňová
Letter to the editor – Comments on published article by F. Deisenhammer et al.
European Journal of Neurology 2007, 14:e14
P. Adam, O. Sobek, D. Doležil, Z. Lodin, J. Kasík, L. Hajduková, Š. Cihelková,
3. J. Svatoňová, M. Hybelová, D. Adam, V. Melezinková
Cryptococcal meningitis – a follow-up study of a serious clinical entity : Quick cytological and microbiological diagnostic using a special staining procedure in cerebrospinal fluid specimens
Folia microbiol. 54 (6), 567-568 (2009)
4. J. Svatoňová, K. Božecká, P. Adam, V. Lánská
Beta 2-Microglobulin as a Diagnostic Marker in cerebrospinal Fluid : A Follow -Up Study
Disease Markers, Volume 2014, Article ID 495402, 6 pages