



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Neurologická klinika FNKV

Antonín Srp

**Aterosklerotické změny ACI u
neurologicky asymptomatické populace**
*Atherosclerotic changes in internal carotid
artery in neurological
asymptomatic population*

Diplomová práce

Praha, říjen 2007

Autor práce: Antonín Srp

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: Prof. MUDr Pavel Kalvach, CSc.

Pracoviště vedoucího práce: Neurologická klinika FNKV

Datum a rok obhajoby: říjen, 2007

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracoval samostatně a použil jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 25.října 2007

Antonín Srp

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval především svému školiteli, prof. P. Kalvachovi, za jeho vzácný čas, trpělivost a ochotu zodpovídat mé všetečné dotazy. Dále bych chtěl poděkovat pracovníkům Anatomického ústavu za to, že mi dali plně k dispozici prostor k preparaci studijního materiálu a patologům dr. Jakšovi a dr. Šachovi, kteří mi pomáhali s odběrem materiálu a histologickým hodnocením.

Obsah

Úvod.....	6
1. Cévní mozková příhoda	
1.1. Obecný úvod.....	7
1.2. Rozdělení.....	7
2. Arteria carotis interna – anatomické poznámky.....	8
3. Ateroskleróza	
3.1. Současný pohled na patofyziologii aterosklerózy.....	9
3.2. Morfologický obraz aterosklerotického plátu.....	10
4. Rizikové faktory CMP a aterosklerózy.....	15
4.1. Faktory neovlivnitelné.....	15
4.2. Faktory ovlivnitelné, jasně prokázané.....	16
4.3. Faktory ovlivnitelné, nejednoznačně prokázané.....	19
4.4. Závěr k rizikovým faktorům.....	22
5. Současný stav poznání a hypotéza.	23
6. Metodika.....	24
7. Výsledky.....	25
8. Závěr.....	28
9. Souhrn.....	30
10. Summary.....	31
11. Seznam použité literatury.....	32
12. Seznam obrázků, tabulek a grafů.....	39
13. Přílohy	
13.1. Obrázky.....	40
13.2. Tabulky.....	46
13.3. Grafy.....	48

Úvod

Při výběru tématu mé diplomové práce sehrály úlohu dvě skutečnosti. První z nich byl můj zájem o obor neurologie, zejména o rychle se rozvíjející iktovou problematiku. Druhým vkladem byly moje zkušenost ze 3. ročníku, kdy jsem v rámci studentské vědecké aktivity pracoval pod záštitou anatomického ústavu na kadaverózních femorálních tepnách. Při konzultaci se svým školitelem, prof. Kalvachem, jsme se shodli, že by bylo přínosné tyto dvě okolnosti spojit a pokusit se přispět do neustále narůstajících vědomostí o cévní mozkové příhodě v posledních letech zřídka prováděnou studií. V laskavé spolupráci s anatomickým a patologickým ústavem 3. lékařské fakulty jsme pojalí záměr provést observační studii aterosklerotických změn karotických tepen u zemřelých bez neurologické anamnézy v dokumentaci. Cílem nám byla nitrolební část arteria carotis interna, která je v tomto ohledu v zahraničních studiích relativně opomíjena. Studii jsem formou rešerše doplnil o relevantní poznatky k dané problematice.

1. Cévní mozková příhoda

1.1 Obecný úvod

Akutní cévní mozková příhoda (CMP) je druhou nejčastější příčinou úmrtí ve vyspělém světě. V roce 2005 zemřelo v České republice na cévní onemocnění mozku 5808 mužů a 8780 žen. Tento počet je od 70. let poměrně vyrovnaný (Graf 1). Od roku 1985 mírně klesá procentuální zastoupení úmrtí na iktus mezi všemi ostatními příčinami, stále však tvoří 13%. (Graf 2). S cévní nemocí mozku (MKN-10 diagnóza I60-I69) bylo v roce 2006 hospitalizováno 51 327 pacientů, kteří dohromady strávili v nemocnicích po celé ČR téměř 2500 let (Tab. 1). Cévní mozková příhoda je onemocnění starších osob (Graf 3, 4), 20% přeživších pacientů vyžaduje hospitalizaci delší než 3 měsíce a 15-30% zůstává po příhodě trvale postiženo.

V posledních letech se však mění náhled na toto onemocnění: dříve fatalisticky označovaná „mrtvička“ se v stává jednotkou dobře ovlivnitelnou v prevenci i terapeuticky. Dnes již umíme zaměřit pozornost na zvýšeně rizikové pacienty a ovlivnit jejich prognózu specifickou terapií v primární prevenci (terapie hypertenze, endarterektomie..), stejně jako léčit již proběhlou příhodu (trombolýza, neuroprotektivní léčba) a vhodně indikovat prostředky prevence sekundární (aspirin).

1.2 Rozdělení

Dle etiologie rozlišujeme 2 základní typy CMP – ischemickou (85%) a hemoragickou (15%). Ischemickou CMP pak dělíme podle vzoru použitého pro studii TOAST¹ na 5 kategorií: kardioembolismus (četnost 25 %), makroangiopatie (20%), lakunární iktus (20%), souběh etiologií (22%) a jiné etiologie (tj. vaskulitidy, arteriální disekce, mozková žilní trombóza - 7%). Neznámou zůstává příčina u 23% případů.

V naší studii jsme se orientovali na kategorii makroangiopatie, pod kterou rozumíme aterosklerotické změny velkých mozkových tepen, z nichž dominantní úlohu v cerebrální perfúzi zaujímá arteria carotis interna.

2. Arteria carotis interna – anatomické poznámky

Perfúze mozku je zajišťovaná Willisovým okruhem, který je plněn z povodí arteriae vertebrales a arteriae carotides. Společná krkavice odstupuje z truncus brachiocephalicus, respektive přímo z aortálního oblouku a rozdělí se na vnitřní a zevní větev v úrovni horního okraje štítné chrupavky. Mozek zásobující arteria carotis interna (ACI) vstupuje do otvoru v kosti skalní - canalis caroticus, esovitě se stáčí do formy karotického sifonu, prochází tak skrze sinus cavernosus, který kraniálně proráží a zapojuje se do výše zmíněného Willisova okruhu. Za svého průběhu před proražením tvrdé pleny vydává malé větve pro trigeminové ganglion, hypofýzu, sinus cavernosus, vlastní duru mater a jako poslední, v konvexitě karotického sifonu, odstupuje a. ophtalmica vyživující oční bulbus.

Aterosklerotické změny mohou vznikat kdekoli v průběhu karotických tepen. Nejčastěji je vzhledem k tamním fyzikálně hemodynamickým poměrům postižena bifurkace společné krkavice a karotický sifon.

3. Ateroskleróza

3.1. *Současný pohled na patofyziologii aterosklerózy*

Poslední souhrnné studie² zdůrazňují vliv zánětu na rozvoj aterosklerotického plátu.

Endoteliální dysfunkce, přítomnost modifikovaného LDL (oxidovaného – oxLDL), volné radikály, vyšší smykové tření, toxiny z cigaretového kouře a další vedou ke změně prostředí v cévní stěně a následně k reaktivní expresi vazebných molekul (ICAM-1, VCAM-1) a chemokinů (IL-18) na endoteliálním povrchu.

Díky přítomnosti vazebných molekul a chemokinů mohou adherovat a do cévní stěny migrovat T lymfocyty.

Existují 3 možnosti, kudy se lymfocyty do stromatu dostanou. Může to být přímo z lumen hlavní cévy, dále pak z příslušných vasa vasorum, nebo konečně z cév novotvořených pro vlastní plát (neovascularizace). Studie O'Brien et al³ ukazuje, že adhezivní molekuly jsou zvýšeně exprimovány právě v novotvořených cévách. Ať již přicházejí jakoukoli cestou, T buňky produkují zánětlivé cytokiny (TNF- α a IFN- λ). Tyto působky atrahují makrofágy, které jsou hlavním prvkem aterosklerózy. Makrofág ve stěně zvýší expresi úklidových (scavengerových) receptorů, začne fagocytovat extracelulární lipidy (oxLDL) a tak se transformuje v pěnitou buňku. Pěnitá buňka pak vychytává lipidy přímo z krevní plasmy a způsobuje tak nárůst plátu. Navíc makrofág v této formě zvýšeně produkuje tkáňový faktor (TF), cytokiny a matrixové metalloproteinázy (MMP). Všechny tyto působky ovlivňují další rozvoj zánětu v plátu (cytokiny) a jeho destabilizaci. MMP (zvláště MMP-9-gelatináza B, MMP-1-kolagenáza a MMP-3- stromelysin) při překročení rovnováhy se svými inhibitory (TIMPS) a po aktivaci žírnými buňkami⁴ degradují veškerou okolní matrix v plátu. Mohou tak ztenčit až zcela rozvolnit vazivovou čepičku plátu-dochází k destabilizaci, následně ulceraci a ruptuře plátu. Že šířka čepičky je v nepřímé korelaci s tendencí ke způsobování klinických projevů popisuje řada studií, které shrnuje práce Golledge et al⁵.

TF produkovaný pěnitou buňkou je pak zodpovědný za vyšší tendenci k aktivaci zevní cesty koagulační kaskády a trombogenezy při svém obnažení po ruptuře

plátu. Symptomatický plát vykazuje skutečně oproti asymptomatickému zvýšenou přítomnost TF⁶.

Na druhé straně cytokiny a růstové faktory uvolňované v rámci zánětu stimulují také fibroblasty a dochází tak k hromadění kolagenu a proteoglykanů v mezibuněčném prostoru. Navíc do ateromu migrují z medie i buňky hladké svaloviny.

Obé má za následek stabilizaci plátu.

To, na kterou stranu se posune rovnováha stabilizačně-destabilizačních mechanismů a jaký bude další osud plátu (fibrogenese a zpevnění nebo zánět a exulcerace) pak záleží na více faktorech, které jsou rozpracovány dále v textu.

3.2. Morfologický obraz aterosklerotického plátu

Aterosklerotický plát prochází ve svém vývoji šesti histologicky definovatelnými stádii⁷.

K typu I, iniciálnímu stádiu, dochází tehdy, když do cévní intimy přestoupí dostatečné množství aterogenních lipidů (LDL, oxLDL), aby daly vzniknout ojedinělým pěnovým buňkám. K těmto změnám dochází u naší populace zhusta již v dětském věku. Přestup lipidů je uskutečnitelný díky patologickému stavu cévní výstelky, takzvané endoteliální dysfunkci. Jako dysfunkce endotelu se označuje soubor změn vedoucích k zvýšené propustnosti cévní stěny způsobených působením různých rizkových faktorů (kouřením, dyslipoproteinémií, hypertenzí, hyperhomocysteinémií aj.).

Typ II mikroskopicky charakterizuje uspořádání lipidy naplněných makrofágů do souvislých pásů (tzv. fatty streaks). I tyto změny nacházíme u mladší populace. Nevedou stále k zúžení lumen postižené cévy.

Ve stadiu III jsou již přítomny extracelulární kapénky tuku a nekrotických hmot, ovšem zatím jen ojediněle.

Ve větší, souvislé, jádro se spojují až ve stádiu IV. Toto stadium, označované též jako aterom je vlastně první fází pokročilé aterosklerózy. Zatímco v počínajících fázích je vývoj stejnorodý a postupný (nárůst plátu je způsobován toliko průnikem lipidů skrz endotel), v pozdních stádiích (IV, V, VI) je chování plátu nepředvídatelné a náchylné k výskytu komplikací, jak je popsáno dále. Plát typu IV nemusí vůbec omezovat průtok arterií, lipidové jádro naopak častěji roste excentricky a je tedy nemožné zachytit ho např. při angiografii. Přesto je jeho klinický význam nesporný – je to právě toto stadium, kdy nejčastěji dochází k natržení vrstvy nad plátem, vylití lipidových hmot a nasednutí trombózy, což může mít v případě cerebrální cirkulace devastující následky.

Stádium V je charakterizováno organizací plátu – stimulací a proliferací myocytů a fibroblastů, které začínjí tvořit vrstvu kolagenního vaziva, jež překrývá a prorůstá lipidovým jádrem. Vede tak vlastně ke stabilizaci ateromu. Tato fáze bývá označována jako fibroaterom. Ve vazivu se následně může vychytávat kalcium, pak užíváme označení Vb. Pokud dojde k vztřebání lipidových hmot a plát se stane pouze vazivovým, jde o stádium Vc. V mikroskopu však můžeme zachytit i opakovaně se střídající vrstvy lipidových a kolagenních hmot (jak rostl plát i po organizaci), tento stav stanovujeme jako Va. Stádium V je nebezpečné svojí tendencí prorůstat dovnitř lumen a způsobovat stenózy. Tento nárůst je pak už navíc nezávislý na průniku tukových částic do cévní stěny, mechanismem růstu je překotná fibrogenéza.

Jako stadium VI konečně popisujeme aterosklerotický plát, který nese známky již proběhlé komplikace. Do stádia VI může přejít plát ze stádia IV i V. Základní komplikací je, obdobně jako v koronárním řečišti, ulcerace a na ní nasedající trombóza.

Ulcerace aterosklerotického plátu je komplexní proces, jehož průběh závisí na několika okolnostech.

(A) Záleží samozřejmě na kvalitě samotného plátu. Zřejmá je souvislost mezi přítomností aktivního zánětu v plátu – makrofágů, leukocytů a vznikem

ulcerace. Více také dochází k ulceracím u plátu s velkým lipidovým jádrem. V karotickém povodí obé prokazuje Redgrave et al⁸, jejichž práce studovala 526 karotických plátů po endartektomii pro symptomy (TIA a iktus), tedy ve stadiu VI. Makrofágy v ulcerovaném plátu prokázala v 76%, zatímco v neulcerovaných jen v 49%. Přítomnost velkého lipidového jádra pak dokonce u 78% ulcerovaných naproti pouhým 36% u neulcerovaných plátů.

Nitroplátový zánět je tedy známkou vulnerability plátu, jeho klinická identifikace je však obtížná. Novou metodu v tomto směru představila studie Rikin A et al⁹.

Jde o metodu MR zobrazení za použití superparamagnetických oxidů železa (ultra-small superparamagnetic iron oxide) jako látky specificky vychytávané v makrofázích. Metoda USPIO-MRI dokáže lépe identifikovat rizikový plát než konvenční DSA.

I v odhalování lipidového jádra angiografie již ze svého principu selhává. Zde přichází na pomoc ultrazvukové vyšetření, které dokáže popsat i některé změny ve vlastním stromatu aterosklerotického plátu – nízká echogenita odpovídá měkčímu plátu vyšší naopak kalcifikaci, o mnohém vypovídá i hodnocení míry homogenity a nerovnosti povrchu plátu.

(B) Zajímavý je vliv polohy plátu na jeho složení a vulnerabilitu. V místech řečiště, kde je vystaven vyššímu smykovému tření (arteriální bifurkace a odstupy, místa ohybu), dochází k zvýšené expresi adhezivních molekul (VCAM-1, ICAM-1), kumulaci makrofágů, a tím je plát ohroženější. U karotid je to samozřejmě především místo rozdělení na vnitřní a zevní, kde je i manifestní ateroskleróza tepen mozku nejčastější. Pozuruhodná je ovšem skutečnost, že statistiky neuvádějí vliv proudění v karotickém sifonu, kde se, vzhledem k jeho tvaru, dá taktéž předpokládat smykové tření poměrně vysoké. Přínosná by jistě byla fyzikálně modelová studie, která by tuto situaci popsala. K dalším „fyzikálními“ příčinám nestability plátu patří jeho ohebnost, napětí plátu (koncentrické praskají méně často než excentrické), komprese plátu (vliv hypertenze a vazospasmu).

(C) Další vlivy je třeba hledat mimo plát, v jeho okolí, tedy působících krevních.

Studie Redgrave et al⁸ ukázala dvojí odlišné chování plátu po cerebrovaskulární příhodě, v tomto případě po TIA (tranzitorní ischemická ataka-krátkodobý plně reverzibilní výpadek) a po kompletním iktu.

Když byl plát operován bezprostředně po příhodě vypadal mikroskopicky u obou stejně (zánět, lipidové jádro..). Ovšem u plátů starších (operovaných déle po příhodě) se charakteristiky začínaly lišit – po 180 dnech v „iktovém“ plátu klesla přítomnost zánětu (makrofágy/lymfocyty ze 100%/100% v plátu starém do 30 dní na 41%/38% u plátů starších 180 dní), v plátu operovaném pro TIA zánětu časem neubývalo tak výrazně (makrofágy/lymfocyty 67%/50,5% ve 30denním starém a 56%/65% v 180 dní starém plátu). Vyplývá z toho jistá tendence plátu se v případě iktu po velkém inzultu „vyhojit“ a v případě TIA přejít do „chronicity“ a recidivovat. Tomu odpovídá i další pozorování. V době před endarterektomií mělo opakované epizody cerebrovaskulárních příhod 81% pacientů operovaných pro TIA, ale jen 28 % pacientů operovaných pro iktus.

Čím je způsobeno odlišné chování není zatím zcela známo, je však zřejmé, že se jedná o faktory přítomné v krvi.

Trombóza. Při ulceraci dojde k natržení čepičky plátu a na tkáňový faktor obnaženého stroma adherují trombocyty. Dochází k jejich aktivaci, sekreci a k vzniku vlastního trombu. Osud trombu je v zásadě trojí. Může přisednout pevně a jeho růst se včas zastavit. Pak dojde k jeho organizaci způsobí jen víceméně stabilizovanou stenózu určitého stupně. Když nepřisedne pevně, krevní proud může jeho část odnést do periferie a způsobit místní ischemii. Když se jeho růst nezastaví, obturuje cévu v místě plátu a následky jsou pak velmi neblahé. Co ovlivňuje průběh a směřování těchto dějů také zatím není zcela jasné, působí zde jistě opět řada faktorů krevních. Jedním z příkladů by mohl být Lp(a), který je svojí strukturou podobný plasminogenu při vyšších koncentracích vazbou na fibrin znemožní jeho rozpuštění. Dalším vlivným faktorem je nepochybně PAI-1 (plasminogen aktivátor inhibitor) zvýšeně exprimovaný u pacientů s metabolickým syndromem X. Tento působek je přímým inhibitorem TPA (tkáňový plasminogenový aktivátor), snižuje tak plasminogenem moderovanou fibrinolýzu (dle Ragunath et al¹⁰).

Souhrnem je možno říci, že jsme (s vědomím jejich klinické a patofyziologické relevance) v cévách sledovali tyto změny: míru stenózy a její distribuci – cirkulární/excentrická; vzhled intimy a poměr její šíře k šíři medie; ostrůvky po vyplavených cholesterolových krystalech; známky zvápenatění stěny; výskyt známek proběhlé komplikace – ulcerace či nástěnný trombus. Trombus bylo nutno mikroskopicky odlišit od post mortem vzniklé krevní sraženiny. Podle těchto známek jsme rozdělili nálezy do 6 skupin, jak je definováno výše, souhrnem v tabulce 1.

4. Rizikové faktory CMP a aterosklerózy

Rizikové faktory dělíme na neovlivnitelné a ovlivnitelné¹¹. Je třeba podotknout, že i faktory neovlivnitelné je nezbytné sledovat a věnovat jim pozornost při úvaze o nasazení preventivních opatření proti faktorům ovlivnitelným. Ovlivnitelné faktory jsou a) jasně a b) nejednoznačně prokázané.

4.1. Faktory neovlivnitelné

Mezi faktory neovlivnitelné řadíme:

- I. Věk. Kumulativní vliv stárnutí na vaskulární systém se odráží ve skutečnosti, že riziko iktu se po 55. roce věku za každých 10 let zdvojnásobí.
- II. Pohlaví. Iktus má větší prevalenci u mužů než u žen. Výjimkou jsou ženy ve věku 35-44 let (vliv hormonální antikoncepce) a nad 85 let.
- III. Nízká porodní hmotnost. Studie Lackland DT et al¹² ukázala, že jedinci s porodní vahou ≤ 2500 g mají 2krát vyšší riziko než ti s porodní vahou ≥ 4000 g. Asociace je pouze statistická, neprokazuje kauzalitu.
- IV. Rasová příslušnost. Je obtížné posuzovat vliv rasy odděleně od ostatních rizikových faktorů. Ve studii ARIC¹³ měli afroameričané o 38% vyšší incidenci iktu než bílá populace. Je však třeba dodat, že černoši měli i vyšší incidenci hypertenze, obezity a diabetu.
- V. Genetické faktory. Anamnéza iktu u otce i matky je spojena se zvýšeným rizikem iktu^{14,15}. Tato korelace může být způsobena (a) naučenými a v rodině sdílenými návyky životního stylu, (b) geneticky zděděnou predispozicí k iktu, (c) zděděnou zvýšenou vnímavostí k ostatním rizikovým faktorům a okolnímu prostředí. Studie na dvojčatech svědčí pro zvýšenou rodinnou genetickou zátěž. Monozygotická dvojčata mají totiž až 5krát vyšší konkordanci iktů než dvojčata heterozygotická¹⁶. Existují i vzácné ikty, které jsou vysloveně geneticky determinované. Jde například o onemocnění CADASIL (cerabrální autosomálně dominantní arteriopathie) nebo o ikty způsobené sníženou kvalitou cévní stěny u Marfanova syndromu.

4.2. Faktory ovlivnitelné, jasně prokázané

U těchto faktorů máme jasně prokázaný účinek preventivních opatření.

- I. Hypertenze. Hypertenze je pokládána za nejvýznamnější rizikový faktor ischemického iktu, zvyšuje riziko v exponenciální závislosti na výšce systolického tlaku¹⁷. Studie ukazují 35% - 44% snížení incidence při dobře nastavené antihypertenzní terapii^{18,19}.
- II. Kouření cigaret. Všechny studie týkající se rizika cerebrovaskulárních příhod zdůrazňují vliv kouření, které toto riziko zdvojnásobují (1,5x-2x) per se a navíc potencují rizikové faktory ostatní (např. hormonální antikoncepce (1.3x) a kouření (2.1x) u jednoho pacienta zvyšují riziko iktu více (7.2x), než by odpovídalo matematické kalkulaci obou zvláště (2.7x))²⁰. Nedobrovolné (pasivní) kouření je spojeno se zvýšením rizika téměř odpovídajícímu kouření aktivnímu²¹. Přestat kouřit znamená snižovat své riziko až téměř na hladinu nekuřácké populace²².
- III. Diabetes mellitus. Různé studie prokazují zvýšené riziko u diabetika 1.8-6 krát. I v tomto případě je terapie účinná, pokud jsou pacienti léčeni intenzivně (hyperglykémie, hypertenze, dyslipidemie), jejich riziko klesne o 50%²³. V České republice žije v současnosti 700 000 diabetiků, kteří reprezentují v ordinacích praktických lékařů 1/3 pacientů²⁴.
- IV. Fibrilace síní. Atriální fibrilace je spojena se zvýšením rizika 3 až 4 násobně²⁵. Uvádí se, že 50% embolizací kardiálního původu jsou spojeny s fibrilací síní, navíc ikty způsobené vmetkem z fibrilující síně jsou obvykle velmi devastující. Je důležité upozornit, že fibrilace síní se vyskytuje u 5% lidí starších 70 let²⁶. Zajímavé je, že antiarytmická terapie nemá na vlastní riziko iktu žádný vliv²⁷ a prevencí je tak jediné antitrombotická léčba. Warfarin snižuje riziko o 60%, aspirin o 20%²⁸. Je však třeba myslet na možnost komplikace při terapii warfarinem, jednou z nich je mozková hemoragie. Je tedy žádoucí nalézt kompromis mezi benefitem a rizikem pro pacienta. Studie CHADS²⁹ doporučuje, aby pacienti s nižším rizikem iktu byli preventivně léčeni aspirinem, pacienti s rizikem vysokým pak warfarinem na hodnoty INR 2-3. Podstatná je též léčba hypertenze u pacienta s fibrilací síní, neboť

kombinace warfarin-vysoký tlak je spojena s vysokým rizikem mozkového krvácení³⁰.

- V. Postižení srdečního svalu. Jedná se o heterogenní skupinu onemocnění (kardiomyopatie, chlopenní vady – zejména mitrální stenóza, infekční endokarditidy, náhradní chlopně, defekt septa síní, foramen ovale patens) která může být podkladem pro zdroj embolizace do mozkové cirkulace. Po infarktu myokardu je roční incidence iktu 1-2%, přičemž riziko v prvním měsíci je dokonce 31%. Incidence iktu je také nepřímo úměrná srdeční ejekční frakci pacienta³¹. Všechny srdeční vady je třeba léčit dle příslušných doporučení, aby se riziko (nejen) iktu v maximální možné míře snížilo.
- VI. Dyslipidemie. Studie^{32,33} ukázaly, že riziko iktu stoupá o 25% respektive o 6% za každý mmol/l celkového cholesterolu nad normu. Na druhou stranu o protektivní úloze HDL formy cholesterolu nás informuje studie Copenhagen City Heart Study³⁴, při které za každý mmol/l koncentrace HDL kleslo riziko iktu o 47%. Studie týkající je triglyceridů nejsou tak jednoznačné, přesto dokazují zvýšení rizika při zvýšené koncentraci³⁵. Statiny, blokátory HMG-CoA reduktázy snižují hladinu celkového cholesterolu a tak i riziko cévní mozkové příhody. Mnohé studie^{36,37} ukazují snížení rizika o 30% oproti pacientům léčeným placebem.
- VII. Asymptomatická karotická stenóza. Studie Cardiovascular health study³⁸ ukázala, že karotickou stenózu $\geq 50\%$ můžeme najít u 7% mužů a 5% žen starších 65 let s tím, že u 1.1% je stenóza 75% - 99%. Framinghamská kohorta³⁹ pacientů mezi 66 a 93 lety měla stenózu $\geq 50\%$ v 9% u mužů a 7% u žen (230). Studie Berlin Aging Study⁴⁰ ukázala prevalenci aterosklerotické stenózy větší než 75% u 4% dobrovolníků od 70 do 100 let. Riziko vzniku iktu u populace se stenózou 50% - 99% je ročně mezi 1% a 3,4 %^{41,42,43}. O tom, jak se bude stenotizující plát chovat je pojednáno v obecné stati o patofyziologii aterosklerózy. Názor jací pacienti budou profitovat z chirurgické endartektomie či endovaskulárního výkonu se neustále vyvíjí. Velmi důležitá je individualizovaná indikace, stejně jako perioperační riziko u vybraného operátora. Všechny studie, které hledaly optimální pláty k operačnímu řešení byly prováděny před zahájením nového postupu terapie – podáním statinů.

Vzhledem k tomu, že statiny výrazně ovlivňují chování plátu, s vysokou pravděpodobností se budou muset indikační kritéria změnit. Pokud není endartektomie indikována, je na místě razantní prevence ostatních ovlivnitelných rizikových faktorů a podání aspirinu. Profylaktická endartektomie je dnes indikovaná u stenózy vyššího stupně ($\geq 70\%$), kdy morbidita/mortalita operací u vybraného pracoviště by neměla přesáhnout 3%.

- VIII. Srpkovitá anemie. Srpkovitá anemie je dědičné onemocnění charakterizované změněnou strukturou β řetězce hemoglobinu spojené s porušenou funkcí erytrocytů a jejich shlukováním vedoucím k poruchám prokrvení. Prevalence ischemických mozkových příhod u 20ti letých pacientů je 11%⁴⁵. U pacientů se srpkovitou anémií se zvýšeným rizikem iktu by měla být zahájena transfúzní terapie⁴⁶.
- IX. Postmenopauzální hormonální terapie. Až do poslední doby nebyl vliv postmenopauzální hormonální terapie na riziko iktu zcela vyjasněn. Velké randomizované studie WEST⁴⁷ a WHI⁴⁸ prokázaly zvýšené riziko u pacientek užívajících estrogen respektive kombinaci estrogen-medroxyprogesteron. Tyto preparáty by tedy neměly být podávány pacientkám se zvýšenými ostatními rizikovými faktory.
- X. Hormonální antikoncepce. V moderních přípravcích se snížila koncentrace estrogenů, takže je riziko užívání HAK nesignifikantní. Toto riziko se však zvyšuje např. kouřením.
- XI. Stravování. Observační studie vypožorovaly vliv mnoha dietních faktorů na riziko aterosklerózy respektive cévní mozkové příhody. Studie⁴⁸⁻⁵¹ dokumentují snížení rizika iktu při konzumaci ovoce a zeleniny a to v přímé závislosti na příjmu. Například ve studii⁵² bylo relativní riziko kvintilu s nejvyšším denním příjmem ovoce a zeleniny 0,69 při porovnání s kvintilem s nejnižším příjmem. Za každou porci ovoce či zeleniny denně kleslo riziko iktu o 6%. Známý je nepříznivý vliv příjmu sodíku na výšku krevního tlaku a tím zprostředkovaně na riziko iktu^{53,54}. Naopak vyšší příjem draslíku v potravě riziko hypertenze snižuje⁵⁵. Existují však studie⁵⁶, které dokumentují i zvyšující/snižující vliv sodíku a draslíku na riziko iktu, který je nezávislý na hypertenzi.

- XII. Fyzická aktivita. Sedavý způsob života je spojen se zvýšeným rizikem cerebrovaskulární příhody a benefit pohybu je zdokumentován v mnoha studiích⁵⁷⁻⁶¹. Způsob, jak pohyb snižuje riziko je komplexní. Hypertenze, obezita, diabetes, hladina fibrinogenu, HDL v krvi a aktivita tkáňového plazminogenového aktivátoru (TPA), ty všechny jsou pravidelným pohybem příznivě ovlivňovány a vedou ke snížení rizika iktu.
- XIII. Obezita a distribuce tělesného tuku. Nadváha (BMI 25-29.9 kg/m²) a obezita (BMI > 30 kg/m²) jsou příčinou velké části morbidity a mortality vyspělého světa. Uvádí se, že s BMI >25 žije v České republice 70% obyvatelstva, z nichž 30% je možné charakterizovat jako obézní. Korejská studie⁶² ukázala, že každá jednotka BMI zvyšuje riziko iktu o 4% (6% pro ischemický, 2% pro hemorhagický). Abdominální typ obezity je obecně považován za nebezpečnější, což podporují i výsledky studie⁶³. V této studii vyšlo relativní riziko 2,33 při srovnání quantilů s nejvyšším a nejnižším poměrem boky – pas (waist-to-hip ratio).

4.3. Faktory ovlivnitelné – nejednoznačně prokázané

- I. Alkohol. Většina studií připodobňuje vztah alkohol-riziko iktu ke křivce tvaru J s částečně protektivním účinkem při nižších dávkách a strmě rostoucím negativním působením za dávek vyšších. Meta-analýza 35 observačních studií⁶³ rozdělila příjem alkoholu na 0, <1, 1 až 2, 2 až 5, a >5 jednotek alkoholu (tj. 12 g čistého alkoholu) za den. V porovnání s abstinenty měli pijáci >5 jednotek zvýšené riziko o 69%. Avšak skupina s <1 jednotkou/den měla proti abstinentům riziko pouze 80% a skupina 1 až 2 dokonce 72%. Ve studii Copenhagen City Heart Study⁶⁴ byla konzumace 3 – 5 sklenic vína denně (ovšem s vyloučením piva a lihovin) spojena s nižším rizikem úmrtí v souvislosti s iktem.
- II. Drogy. Užívání drog je spojeno s vyšším rizikem iktu. Je to díky změnám krevního tlaku (kokain), embolizací z infekční endokarditidy, změny cévní stěny a krevní viskozity (nitrožilně aplikované drogy).

- III. Poruchy spánku, syndrom spánkové apnoe. Epidemiologické studie^{65,66} naznačují, že chrápání je možné pokládat za nezávislý rizikový faktor ischemického iktu. Observační studie⁶⁷ našla u pacientů s těžkou obstruktivně apnoicko-hypopnoickou poruchou spánku (apnoe-hypopnoe index > 30/hodinu spánku) 2,87krát zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod (včetně iktu) oproti zdravé populaci. Navíc výsledky pacientů léčených metodou CPAP (continuous positive airway pressure) se nelišily od výsledků zdravých kontrol. Jiná studie⁶⁸ našla asociaci mezi počtem apnoických pauz a zvýšením relativního rizika hypertenze. Pozoruhodné výsledky ukázaly, že každá apnoická pauza v hodině je spojena se zvýšením rizika o 1% a každé snížení krevní saturace o 10% během hodiny zvýší riziko hypertenze o 13%. Studie specializované na riziko iktu zatím nemáme k dispozici, přesto se zdá být žádoucím ptát se zvláště hypertoniků na objektivní anamnézu chrápání, tento stav případně klinicky verifikovat a pokusit se ho terapeuticky ovlivnit.
- IV. Migréna. Migrenózní bolesti hlavy se považují za nezávislý rizikový faktor iktu především u mladých žen. Riziko je až šestinásobné u mladých žen s migrénou s aurou⁶⁹, v meta-analýze 6 studií případů a kontrol⁷⁰ vyšlo riziko 2,08. Není však zatím zřejmé, jaké charakteristiky jsou především spřaženy se stoupajícím rizikem (zda jde o frekvenci či vážnost atak). Zatím také chybí studie, které by prokázaly vliv prevence migrenózních záchvatu na redukci rizika iktu.
- V. Hyperhomocysteinémie. Homocystein je aminokyselina vzniklá z methioninu přijímaného potravou. Množství studií ukazuje souvislost zvýšené hladiny homocysteinu a rizika aterosklerózy. Studie NHANES⁷¹ zjistila, že kvartil pacientů s nejvyšší hladinou homocysteinu v séru měl oproti kvartilu s hladinou nejnižší riziko iktu zvýšené 2,3krát. Snížení hladiny homocysteinu v krvi o 3 $\mu\text{mol/L}$ bylo doprovázeno snížením rizika iktu o 19%. (Přesná definice hyperhomocysteinémie ještě není určena, za hranici se považuje 16 $\mu\text{mol/L}$.) Přestože vitaminy skupiny B (folát, kobalamin a pyridoxin) snižují hladinu homocysteinu, nemělo podávání vitaminů ve studii VISP⁷² žádný vliv na redukci rizika iktu.

- VI. Zvýšený lipoprotein(a). Lp(a) má, jak již bylo zmíněno protrombotické (homologie a kompetice s plasminogenem na tkáňovém plasminogenovém faktoru) a aterogenní (zvyšuje prostup cholesterolu do cévní stěny) účinky. Je již prokázána korelace Lp(a) s rizikem koronárních příhod. Data o cerebrální cirkulaci nejsou v tomto směru zcela ve shodě, zdá se však, že situace bude obdobná. Studie Guyton JR et al⁷³ rozpoznala 2,9 násobný nárůst rizika iktu mezi kvintily s nejvyšší a nejnižší koncentrací Lp(a). Zda se Lp(a) stane markerem aterosklerózy či terapeutickým cílem ukáže budoucnost.
- VII. Zánět. Jak již bylo výše zmíněno je ateroskleróza zánětlivý proces. Dalo by se tedy očekávat, že probíhající ateroskleróza se odrazí v hladině sérových zánětlivých markerů. A skutečně, hladina CRP (C reaktivní protein, mj. mediátor komplementové aktivity a produkce adhezivních molekul) koreluje s rizikem vaskulárního postižení. Nárůst rizika iktu mezi jednotlivými kvartily hladiny CRP je dle výsledků Framinghamské studie⁷⁴ 25% u mužů a 30% u žen. Relativní riziko je dvojnásobné při koncentraci >1,08 a trojnásobné při koncentraci >4,19 než je tomu u koncentrace <0,5. (490). CRP se tak používá jako jeden z prediktivních faktorů ve škále Framingham Risk score⁷⁵, ale jeho použití v širokém populačním screeningu není vzhledem k nízké specificitě doporučováno. Jako další z možných ukazatelů probíhajícího akutního zánětu v plátu byl identifikován ligandový systém CD40/CD40 (podílí se na interakci T-lymfocytů a makrofágů). Jeho hladina je skutečně signifikantně zvýšená u pacientů po proběhlém iktu vzhledem ke kontrole (se stejným aterosklerotickým postižením a cerebrovaskulárním rizikem)⁷⁶.
- VIII. Infekce. Ze studií kazuistik vyplývá, že recentní infekce je spojena s akutní cerebrovaskulární příhodou⁷⁷⁻⁷⁹. Je to snad způsobeno zvýšenou aktivací leukocytů při jakékoli infekci. Navíc, jak je uvedeno ve stati o patofyziologii aterosklerózy, byla identifikována řada patogenů, jež mohou mít podíl i na iniciaci a progresi plátu. K nejčastěji zmiňovaným patří (1)Chlamydia pneumoniae, dalšími jsou (2)Helicobacter pylori, (3)Haemophilus influenzae, (4)Mycoplasma pneumoniae, (5)Epstein-Barrové virus, (6)Cytomegalovirus a (7,8)Herpes simplex virus I i II. U každého jednotlivého bylo při séropozitivitě zjištěn nárůst rizika progresu či zvýšení vulnerability aterosklerotické-

ho plátu. Zajímavé výsledky přinesla studie⁸⁰, která ukázala, že pacienti séropozitivní pro 4-5 z patogenů (z (1) – (8)) mají relativní riziko 1,8, pacienti pozitivní pro 6-8 patogenů pak 3,8 ve srovnání s pacienty s 0-3 séropozitivitami. Z toho vyplývá koncept zvyšování progresu aterosklerózy v závislosti na expozici výše uvedeným patogenům. Skutečností ovšem zůstává, že antibiotická terapie se v prevenci iktu neosvědčila^{81,82}.

4.4. Závěr k rizikovým faktorům.

Výše jsem uvedl akceptované a studii potvrzené rizikové faktory cerebrovasikulárních příhod. Každý faktor s sebou nese své určité zvýšení rizika (vizte souhrnně v tabulce 3). Většina pacientů je však samozřejmě zatěžkána více faktory. Proto byly vyvinuty skórovací škály (nejznámější je tzv. Modified Framingham Stroke Risk Profile), které každý faktor ohodnotí odpovídajícím počtem bodů, po sečtení těchto bodů nám vyjde, v jakém riziku je pacient, jaká je jeho dlouhodobá prognóza a jak intenzivní musí být preventivní opatření. Ačkoli tyto škály zatím nejsou a ani nemohou být zcela přesné (protože míra rizika není přesně určena ani jednotlivě, natož pak v kumulaci) je stále třeba pracovat na jejich zdokonalování a především zavádět je do praxe. Umožní nám to totiž k objektivizaci pacientových rizik, z čehož můžeme vycházet při indikaci dalších vyšetření (sono karotid..).

Pro naši studii jsem pro neznalost úplné anamnézy vyšetřovaných subjektů opustil od hodnocení rizikových faktorů a jejich vlivu na tíži aterosklerotického postižení. Zaznamenal jsem jen 2 jisté, totiž věk a pohlaví.

5. Současný stav poznání a hypotéza

Studie posledních let se společně s rozvojem chirurgických a angiologicko-intervenčních zákroků soustředily především na oblast extrakraniálního průběhu karotických tepen. Existují práce na velkých souborech zabývajících se vztahem morfologie aterosklerotického pláku a neurologických symptomů. Tyto pláty jsou pozorovány jak klinicky (ultrazvuk, DSA, MRI, USPIO-MRI) tak následně po provedené endarterektomii ex vivo histopatologicky. Hledají se optimální indikace pro chirurgickou či katetrizační sekundární prevenci, která by vycházela nejen z velikosti (t.č. indikovaná při stenóze nad 70%) ale i z charakteru plátu (tvar, přítomnost zánětu, krvácení do plátu..). Pláty se rovněž studují podrobně histopatologicky a imunohistochemicky, hledají se všechny faktory, které mohou proces aterosklerózy ovlivnit. Zkoumají se buněčné interakce v průběhu zánětu, jejich mediátory a rovněž reakce na subcelulární úrovni. Od objasnění těchto procesů se očekává nová perspektiva ve vývoji léčiva, které by děje v aterosklerotickém plátu dokázalo regulovat.

Při hledání prací o poměrech v intrakraniálním průběhu karotické arterie jsem zjistil, že četnost studií je ve srovnání s její krční částí mnohem skromnější. Je to dáno především faktem, že se teprve v relativně nedávné době začaly rozvíjet metody, které by tento průběh dokázaly klinicky sledovat (transkraniální dopplerovský ultrazvuk) a také terapeuticky ovlivnit (katetrizační intervence – stentování a intraarteriální trombolýza). Další limitací je samozřejmě obtížná anatomická dostupnost karotidy v jejím intrakraniálním porci (na rozdíl od jejího průběhu v měkkých tkání krku). Většina studií je dnes prováděna pouze na plátech vyoperovaných při karotické endarterektomii.

Hypotéza

Naše studie byla koncipovaná jako deskriptivní průřezová studie četnosti aterosklerotických změn ACI v její nitrolební části u neurologicky asymptomatické populace s výhledem na rozšíření na studii na subjektech s klinicky potvrzenou stenózou, po intervenci apod. Základním cílem bylo ověřit hypotézu, že frekvence různých stupňů aterosklerózy v našem souboru se bude odpovídat očekávanému stupni u jiných periferních tepen pro daný věk a pohlaví.

6. Metodika

Po prostudování dostupných materiálů týkajících se anatomie karotické tepny a kavernózního sinu, konzultacích s klinickým anatomem a získání souhlasu od vedení Ústavu patologie FNKV, jsem přistoupil k vlastní práci na tělech zemřelých. Nejprve jsem dle dokumentace (pítevní protokol) vyloučil subjekty jakkoli neurologicky alterované, u vybraných si zapsal věk, pohlaví a hlavní diagnózu s příčinou úmrtí.

Součástí lege artis provedené klinické pitvy je makroskopické vyšetření mozku, který je z lebky vyjmut po přetěti všech cévních a nervových spojů do lební baze. Z obnažené dutiny lební jsem ve spolupráci s pítevním asistentem získal blok lební baze o velikosti přibližně 4x4x4 cm (vizte obr. 1). Při této manipulaci nedošlo k žádné změně vnějšího vzhledu mrtvého těla.

Z bloku jsem po příslušné fixaci 8% formaldehydem vypreparoval karotické tepny na obou stranách. Nejdříve jsem tupě odstranil tvrdou plenu a obnažil tak nervy probíhající v střední jámě lební. Tyto jsem následně odstříhl a dostal se do hloubi až na vlastní arterii carotis internu (obr. 5). Tu jsem mohl v celku vyjmut jen po vhodném rozlomení celého bloku. Získal jsem tak z každé strany cévu, jak je vyobrazena na obr. 6. Celý postup jsem průběžně fotograficky dokumentoval, aby mohl být tento materiál v budoucnu použit při výuce anatomie.

Tepnu jsem dále po domluvě studoval s patologem dr. Šachem. Změřili jsme délku tepny a následně ji krájeli v řezech po 5mm. Změřili jsme nejširší průměr tepny a porovnávali míru stenózy v jednotlivých úsecích. Odhadli jsme procento zúžení lumina a z každé tepny odebrali 3 vzorky s nejtěžším poškozením k mikroskopickému pozorování.

Arterie pak byly laborantkou zpracovány parafínovou technikou. Všechny 3 roviny řezu z vybraných úseků byly barveny hematoxilin eosinem (HE), modrým trichromem (MT) a barvením na elastiku (E). Pozorování a popis jsme provedli nejprve v přehledném zvětšení (12,5x), pro detail následně 50x a 125x.

Popsali jsme tíži cévních změn na arteriích u 3 pacientů, výsledky jsem zaznamenal, charakteristické změny vyfotografoval a přidal do příloh.

7. Výsledky

Pacient A, věk: 64 let, pohlaví: ženské.

Pravá karotida.

Makroskopicky: karotický sifon délky 27mm, na něj navazující úsek délky 20mm. V nezúžených částech lumen průměr 5x3,5mm. V převážné většině průběhu kalcifikované, excentricky uložené pláty (nejpatrnější ve vnějším ohybu karotického sifonu). V úseku bez krevního koagula stenóza cca 20-30%, bez nálezu trombóz. Mikroskopicky: pokročilé aterosklerotické změny s excentrickým rozšířením intimy, fibroateromovými pláty, které jsou zčásti i kalcifikované. Koagulum bez známek organizace, bez makrofágů, obraz nesvědčí pro trombus. Dle klasifikace stadium V.

Levá karotida.

Makroskopicky: karotický sifon délky 31mm, na něj navazující úsek délky 22mm. Lumen v nestenozovaných úsecích v průměru 5x4,5 mm, v obou ohybech sifonu kalcifikované adheující pláty, zužující excentricky lumen odhadem 20-30%, bez nálezu trombóz. Mikroskopicky: velmi pokročilá ateroskleróza s cirkulárním propojením, fibrohyalinní pláty, které jsou v četných úsecích zcalcifikovány. Troby se se v histologickém zobrazení jeví jen jako adheující postmortální kolagula. Dle klasifikace stadium V.

Pacient B, věk: 73 let, pohlaví: mužské

Pravá karotida.

Makroskopicky: karotický sifon délky 31mm, na něj navazující úsek délky 30mm. Lumen v nestenozovaných úsecích v průměru 5x4mm. Nezúžené lumen pouze v kaudálním úseku 20mm, jinak prakticky celý sifon a přilehlý úsek s excentricky uloženým, do lumina provazcovitě prominujícím plátem, na který místy navazuje krevní koagulum, vytvářející odhadem až cca 40% stenózu. Mikroskopicky: pokročilé aterosklerotické změny s částečně kalcifikovanými aterosklerotickými pláty, excentricky distribuované. V kalcifikovaném úseku

zastižen ostrůvek osifikace s řídce fibrózní kostní dřeví. Provazcovitý plát nutno přehodnotit na postmortální krevní koagulum bez známek organizace. Stenóza tedy do 20%. Dle klasifikace stadium V.

Levá karotida.

Makroskopicky: karotický sifon délky 29mm, na něj navazující úsek délky 36mm. Lumen v nejširších úsecích v průměru 4,5x4mm. Karotický sifon prakticky v celé délce s excentrickým, provazcovitě prominujícím kalcifikovaným plátem, na který místy navazují krevní koagula – zužující místy lumenaž do 70%. Kalcifikované pláty zde prakticky v celé délce vyšetřovaného úseku se stenozami menšího rozsahu, cca 50%.

Mikroskopicky: pokročilé aterosklerotické změny s částečně kalcifikovanými aterosklerotickými pláty, excentricky distribuované. Zde bez osifikace. Makroskopické hodnocení stenózy třeba korigovat z 70% na 30%, neboť domnělý provazcovitý plát se zde jeví jako postmortální koagulum. Dle histologické klasifikace stadium V.

Pacient C, věk: 67 let, pohlaví: mužské

Pravá karotida.

Makroskopicky: karotický sifon délky 29,5mm, na něj navazující úsek délky 65mm. Lumen v nestenozovaných úsecích v průměru 5,5x6mm. Ve většině délky excentricky uložené a kalcifikované pláty se stenózou lumina však jen maximálně do cca 10%.

Mikroskopicky: aterosklerotické změny s rozvinutými a fibroateromovými pláty s patrnou excentricitou, bez významější stenózy lumina, fokálně s kalcifikacemi. Dle histologické klasifikace stadium V.

Levá karotida.

Makroskopicky: karotický sifon délky 27,5mm, na něj navazující úsek délky 62mm. Lumen v nestenozovaných úsecích v průměru 6x5mm. V celé délce sifonu kalcifikované, excentrické pláty místy až téměř cirkulární, se stenózou jen cca 10%. V navazujícím úseku stenóza zcela ustupuje.

Mikroskopicky: pokročilé stádium aterosklerotických změn, zastižen objemnější ateromový plát s charakteristickými agregáty cholesterolových krystalů a jen tenkou vazivovou čepičkou (fibrous cap).

Závěr

V naší studii jsme si dali za cíl zjistit, jaká je četnost a významnost aterosklerotických změn v nitrolební části karotických tepen u populace bez neurologické anamnézy. V průběhu studie jsem však narazil na řadu technických problémů, zejména při organizaci odběru materiálu na pitevně. Přes veškerou snahu se mi nepodařilo motivovat ke spolupráci pitevní laboranty, bez jejichž pomoci jsem nebyl s to sebrat dostatečné množství materiálu. Začátkem akademického roku 2007/2008 navíc ukončil patolog dr. Jakša pracovní poměr ve FNKV a vzhledem k omezené kapacitě pracovních sil mi za něj prof. Mandys nemohl dát náhradu. Tím byla má práce na patologii znemožněna docela.

Mohl jsem tak pracovat s pouhými třemi lebními bazemi, což je pro vyvozování jakýchkoli epidemiologických závěrů nepostačující. Přesto jsem se pokusil vytěžit z tohoto malého souboru maximum.

1) Získal jsem řadu znalostí o anatomii střední jámy lební, tyto poznatky budou ve formě fotografií použitelné při výuce.

2) Z výsledků samotného histologického pozorování lze s omezenou platností říci, že:

- přestože byly aterosklerotické změny velkého rozsahu rozšířeny v našem souboru poměrně difúzně, existuje jasně patrná tendence pro tvorbu plátu více v ohybech karotickém sifonu než v přilehlých úsecích. Toto pozorování podporuje teorii o vlivu smykového napětí na poškození cévní stěny.

- velikost stenózy nemusí nutně odpovídat míře nebezpečí pro ulceraci a případné neurologické komplikace. V jednom případě byla makroskopicky stenóza zcela minimální, přesto se v mikroskopu ukázalo poměrně velké řídké cholesterolové jádro s tenkým vazivovým krytem. Na druhou stranu poměrně větší stenózy měly v mikroskopu pevnou vazivovou strukturu.

- stenózy mohou být až 30% u asymptomatických jedinců, což může svědčit o schopnosti kompenzace přes vertebrální okruh.

- lze očekávat, že u jedinců starších 60ti let, bude stupeň aterosklerotických změn odpovídat stádiu V., tj. pokročilé ateroskleróze se sekundární kalcifikací. V jednom případě jsme dokonce zastihli ostrůvek metaplastické kosti.

3) shromáždil jsem poslední dostupné literární poznatky o patofyziologii aterosklerózy a popsal její jednotlivá stádia. Také jsem podal přehled recentních informací k rizikovým faktorům aterosklerózy a ischemické cévní mozkové příhody.

Souhrn

Ve své studii jsem sledoval četnost a závažnost aterosklerotických změn v nitrolební části vnitřních karotických arterií u asymptomatické populace. Bohužel se mi z organizačních a technických důvodů nepodařilo obstarat dostatečné množství pitevnického materiálu. Přesto jsem z výsledků vyvodil dílčí závěr: aterosklerotické změny se vyskytují ve studované oblasti difúzně, s větší závažností v ohybech karotického sifonu. Studii jsem doplnil rešerší recentních údajů o patofyziologických mechanismech aterosklerózy, o vývoji histologického obrazu aterosklerotického plátu a o rizikových faktorech ischemické cévní mozkové příhody. V příloze čtenář nalezne fotografickou dokumentaci některých mých pozorování.

Summary

The objective of my thesis was to observe and describe the frequency and the severity of atherosclerotic changes in the skull portion of internal carotid arteries in asymptomatic population. Unfortunately, because of the organizational and technical reasons, I was not able to collect sufficient amount of section material. Despite of this fact I have drawn a partial conclusion: there was a diffuse distribution of atherosclerotic changes within the whole artery with the majority in the curves of carotid siphon. Finally, I have added the recent information on pathological mechanisms of atherosclerosis, histological appearance of atherosclerotic plaque and the risk factors of ischemic cerebrovascular disease to my study.

Seznam použité literatury

celá kniha:

NETTER, F. *Anatomický atlas člověka*. . Praha: Grada Publishing a.s., 2005. 628 s. ISBN 80-247-1153-2

ČIHÁK, R. *Anatomie 3*. Praha: Grada Publishing a.s., 1997.672 s. ISBN 80-7169-140-2

KALVACH, P., et al. *Mozkové ischemie a hemoragie*. Praha: Grada Publishing, 1997

KALITA, Z., et al. *Akutní cévní mozkové příhody*. Praha: Maxdorf, 2006. 622 s. ISBN 80-85912-26-0

BENEŠ, V., et al. *Ischémie mozku. Chirurgická a endovaskulární terapie*. Praha: Galén 2003. 205 s. ISBN 80-7262-186-6

VOKURKA, M. a HUGO, J. et al. *Velký lékařský slovník, 5. vydání*. Praha: Maxdorf 2005.1001 s. ISBN 80-7345-058-5

ÚZIS ČR, *Zemřelí 2005*. Praha: ÚZIS ČR 2006. 100 s. ISBN 80-7280-633-5

kapitola – části knihy v češtině:

KALVACH, P. Cévní mozková onemocnění. In JEDLIČKA, P. a KELLER, O. *Speciální neurologie* Praha: Galén, 2005, s. 73-106

článek v časopise v angličtině: více autorů než 3

1. Adams HP et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definition for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of org 10171 in acute stroke treatment. *Stroke* 1993; 24:35-41

2. Stoll et al. Inflammation and atherosclerosis. *Stroke* 2006;37:1923-1932.

3. O'Brien et al. Neovascular expression of VCAM-1, ICAM-1 in human atherosclerosis. *Circulation*. 1996;93:672-682

4. Jason L et al. Activation of Matrix degrading Metalloproteinases by mast cell proteases in atherosclerotic plaques. *Arterioscler tromb Vasc Biol*,1998;18:1707-1715

5. Golledge et al. The symptomatic carotid plaque; *Stroke*.2000;31:774-781

6. Jander S et al. Expression of tissue factor in high grade carotid artery stenosis : association with plaque destabilisation. *Stroke*. 2001;32:850-854

7. Sary HC et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Circulation*. 1995 Sep 1;92(5):1355-74
8. Redgrave et al. Nature and Timing of Ischemic Symptoms: The Oxford Plaque Study Histological Assessment of 526 Symptomatic Carotid Plaques in Relation to the Nature and Timing of ischemic symptoms: The Oxford plaque study. *Circulation* 2006;113:2320-2328
9. Rikin et al. Identifying Inflamed Carotid Plaques Using In Vivo USPIO-Enhanced MR Imaging to Label Plaque Macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:1601-1606
10. Ragnanath et al. Plasminogen activator system in human coronary atherosclerosis. *Atheroscler Tromb Vasc Biol*. 1995;15:1432-1443
11. Sacco N et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke* 2006;37:1583-1633
12. Barker DJ et al. Prenatal influences on stroke mortality in England and Wales. *Stroke*. 2003;34:1598 –1602
13. Rosamond WD et al. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Stroke*. 1999;30:736 –743.
14. Welin L et al. Analysis of risk factors for stroke in a cohort of men born in 1913. *N Engl J Med*. 1987;317:521–526.
15. Kiely DK et al. Familial aggregation of stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1993;24:1366–1371.
16. Brass LM et al. A study of twins and stroke. *Stroke*. 1992;23:221–223.
17. Lewington S et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies *Lancet*. 2002;360:1903–1913.
18. Neal B et al. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet*. 2000;356:1955–1964.

19. Chobanian AV et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report *JAMA*. 2003;289:2560–2572.
20. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multi-centre, case-control study: WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*. 1996;348:498–505.
21. Bonita R et al. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control*. 1999;8:156–160.
22. Fagerstrom K. The epidemiology of smoking: health consequences and benefits of cessation. *Drugs*. 2002;62(suppl 2):1–9.
23. Gaede P et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383–393.
24. Kalita Z et al: Výskyt rizikových faktorů CMP v populaci České republiky. *Prakt. Léč.* 2003; 83:643-646
25. Wolf PA et al. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983–988.
26. Go AS et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370–2375.
27. Wyse DG et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825–1833.
28. Hart RG et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999;131:492–501.
29. Gage BF et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001; 285:2864–2870.
30. Arima H et al. Perindopril-based blood pressure lowering reduces major vascular events in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2005;36: 2164–2169.
31. Loh E et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997;336:251–257.

32. Zhang X et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol*. 2003;32:563–572.
33. Bots ML et al. Total and HDL cholesterol and risk of stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Community Health*. 2002;56(suppl 1):i19 –i24.
34. Lindstrom E et al. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. *BMJ*. 1994;309:11–15.
35. Shahar E et al. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 2003;34:623– 631.
36. Sever PS et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 361:1149 –1158.
37. Collins R et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004;363: 757–767.
38. O’Leary DH et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke*. 1992;23:1752–1760.
39. Fine-Edelstein JS et al. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology*. 1994;44:1046 –1050.
40. Hillen T et al. Carotid atherosclerosis, vascular risk profile and mortality in a population-based sample of functionally healthy elderly subjects: the Berlin ageing study. *J Intern Med*. 2000;247:679–688.
41. Mackey AE et al. Outcome of asymptomatic patients with carotid disease. Asymptomatic Cervical Bruit Study Group. *Neurology*. 1997;48:896 –903.
42. Hennerici M et al. Natural history of asymptomatic extracranial arterial disease. Results of a long-term prospective study. *Brain*. 1987;110(pt 3):777–791.
43. Chambers BR et al. Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. *N Engl J Med*. 1986;315:860–865.

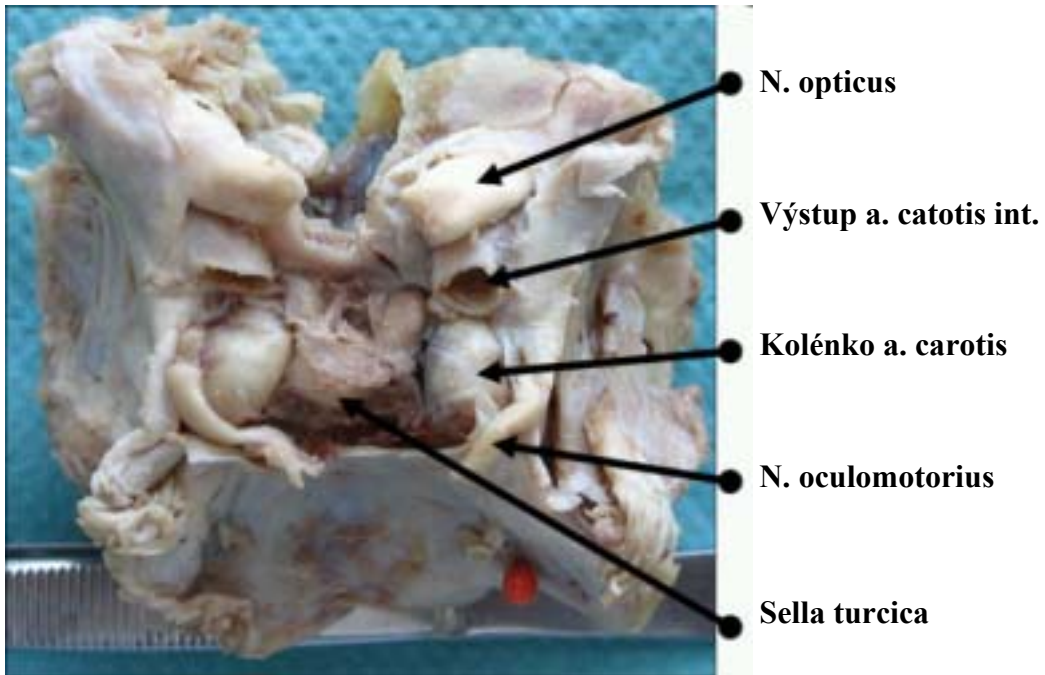
44. Meissner I et al. The natural history of asymptomatic carotid artery occlusive lesions. *JAMA*. 1987; 258:2704–2707.
45. Ohene-Frempong K et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*. 1998;91: 288–294.
46. Adams RJ et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med*. 1998;339:5–11.
47. Viscoli CM et al. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345:1243–1249.
48. Rossouw JE et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321–333.
49. Bazzano LA et al. Dietary intake of fruits and vegetables and risk of cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2003;5: 492–499.
50. Johnsen SP et al. Intake of fruit and vegetables and the risk of ischemic stroke in a cohort of Danish men and women. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:57– 64.
51. Sauvaget C et al. Vegetable and fruit intake and stroke mortality in the Hiroshima/Nagasaki Life Span Study. *Stroke*. 2003;34:2355–2360.
52. Joshipura KJ et al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA*. 1999;282:1233–1239.
53. MacGregor GA et al. Double-blind study of three sodium intakes and long-term effects of sodium restriction in essential hypertension. *Lancet*. 1989;2:1244 – 1247.
54. Sacks FM et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344:3–10.
55. Whelton PK et al. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA*. 1997;277:1624 –1632.
56. Tobian L et al. Potassium prevents death from strokes in hypertensive rats without lowering blood pressure. *J Hypertens (suppl)*. 1984;2:S363-S366.
57. Fletcher GF. Exercise in the prevention of stroke. *Health Rep*. 1994;6:106– 110.

58. Abbott RD et al. Physical activity in older middle-aged men and reduced risk of stroke: the Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol.* 1994;139:881– 893.
59. Kiely DK et al. Physical activity and stroke risk: the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1994;140: 608–620.
60. Gillum RF et al. Physical activity and stroke incidence in women and men. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol.* 1996;143:860–869.
61. Wannamethee G et al. Physical activity and stroke in British middle aged men. *BMJ.* 1992;304:597– 601.
62. Song YM et al. Body mass index and ischemic and hemorrhagic stroke: a prospective study in Korean men. *Stroke.* 2004;35:831– 836.
63. Reynolds K et al. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA.* 2003;289:579 –588.
64. Gronbaek M et al. Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. *BMJ.* 1995;310:1165–1169.
65. Partinen M et al. Snoring and cerebral infarction. *Lancet.* 1985; 2:1325–1326.
66. Palomaki H et al. Snoring, sleep apnea syndrome, and stroke. *Neurology.* 1992;42(7 suppl 6):75– 81
67. Marín JM et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005;365:1046 –1053.
68. Peppard PE et al. Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000;342:1378 –1384.
69. Tzourio C et al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ.* 1995;310:830–833.
70. Schwaag S et al. The association between migraine and juvenile stroke: a case-control study. *Headache.* 2003;43:90 –95.
71. Giles WH et al. Total homocysteine concentration and the likelihood of nonfatal stroke: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Stroke.* 1998;29:2473–2477.
72. Toole JF et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Inter-

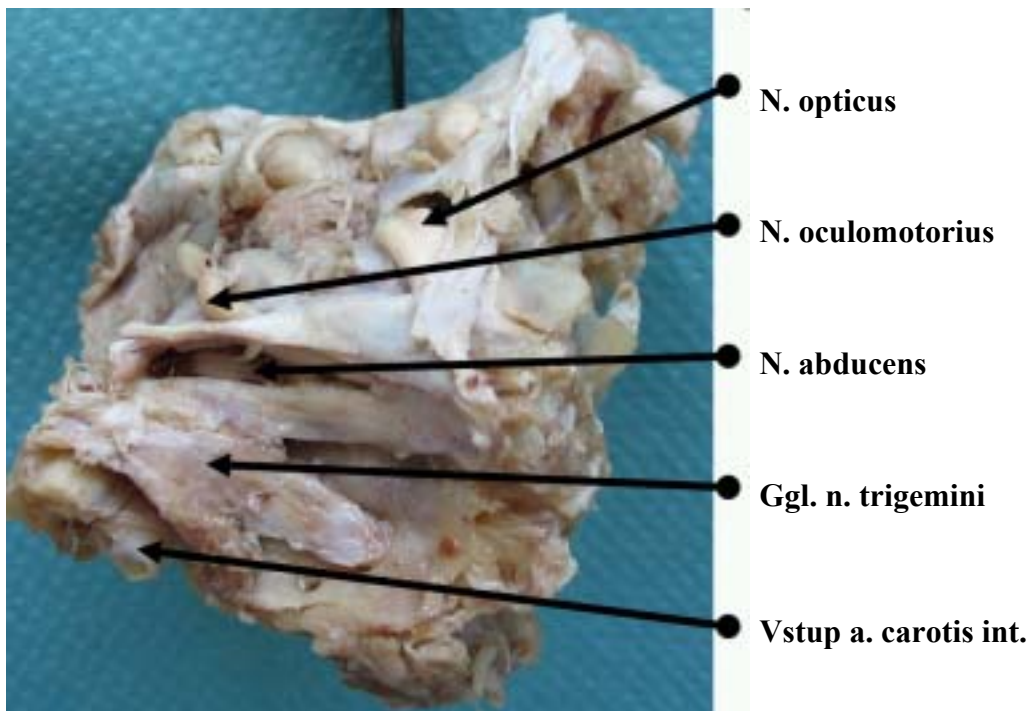
- vention for Stroke Prevention(VISP) randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:565–575.
73. Guyton JR et al. Effectiveness of once-nightly dosing of extended-release niacin alone and in combination for hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1998; 82:737–743.
74. Rost NS et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham Study. *Stroke*. 2001; 32:2575–2579.
75. Albert MA et al. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. *Circulation*. 2003;108:161–165.
76. Garlachs CD et al. Upregulation of CD40-CD40 ligand (CD154) in patients with acute cerebral ischemia. *Stroke*. 2003;34: 1412–1418.
77. Bova IY et al. Acute infection as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke*. 1996;27:2204 –2206.
78. Grau AJ et al. Recent bacterial and viral infection is a risk factor for cerebrovascular ischemia: clinical and biochemical studies. *Neurology*. 1998;50:196 – 203.
79. Grau AJ et al. Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. *Stroke*. 1997;28:1724 –1729.
80. Espinola-Klein C et al. Impact of infectious burden on progression of carotid atherosclerosis. *Stroke*. 2002;33:2581–2586.
81. Gurfinkel E et al. Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS Pilot Study. ROXIS Study Group. *Lancet*. 1997;350: 404 – 407.
82. Grayston JT et al. Azithromycin for the secondary prevention of coronary events. *N Engl J Med*. 2005;352:1637–1645.

Seznam obrázků, tabulek a grafů

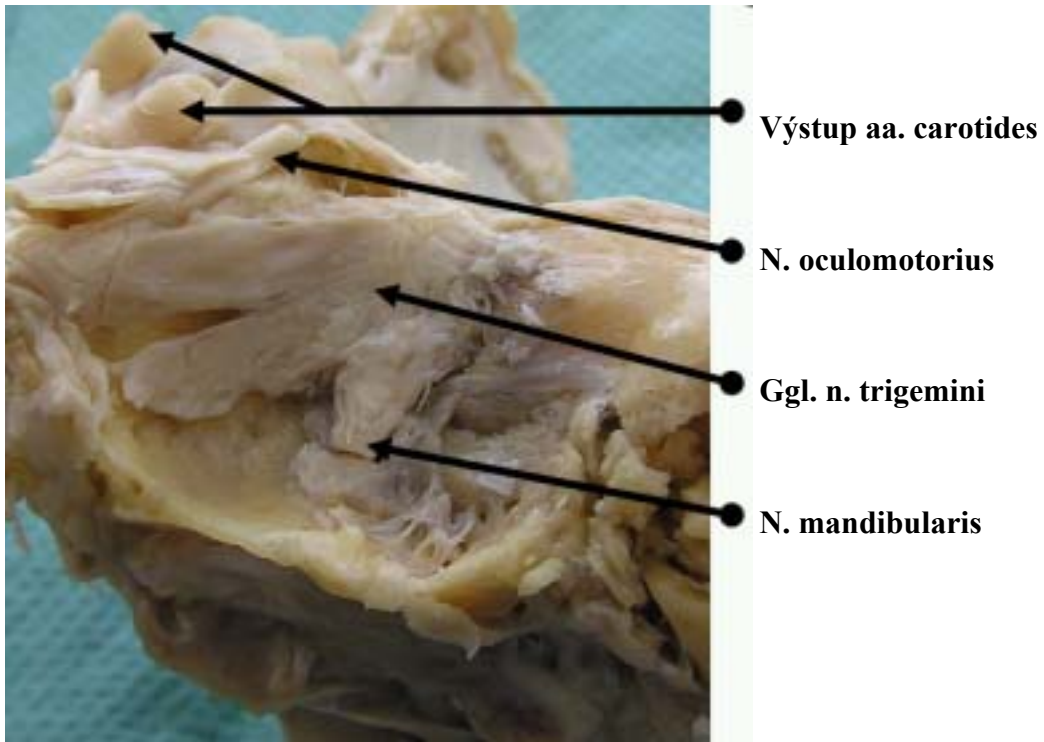
Obr. 1 Celkový pohled na vypreparovaný blok baze lební.....	40
Obr. 2 Pohled zprava na blok, zastíženo ganglion n. trigemini.....	40
Obr. 3 Blok zleva před odstraněním trigeminového ganglia.....	41
Obr. 4 Blok zleva po odstraněním trigeminového ganglia – odhaluje se a.carotis interna.....	41
Obr. 5 Blok zprava – celkový pohled na a. carotis interna v lební porci.....	42
Obr. 6 Levá a pravá karotida po vyjmutí z lebního bloku.....	42
Obr. 7 Obraz minimálních změn, pouze medio-intimální nepoměr. V lumen postmortální koagulum. (HE, 12,5x).....	43
Obr. 8 Obraz pokročilých změn, excentrický plát s cholesterolovým agre- gátem stenozující lumen přes 10% . (HE, 12,5x).....	43
Obr. 9 Detail cévní stěny, zleva t. adventitia, t. media a mírně zesílená t.intima. (E, 125x).....	44
Obr. 10 Detail cévní stěny s pokročilou lézí intimy (arteficiálně odtržena), patrné agregáty cholesterolových krystalů. (HE, 50x).....	44
Obr. 11 Ostrůvek metaplastické osifikace s vlastní kostní dřeví v kalci- fikovaném plátu (HE, 125x).....	45
Tab. 1 Členění závažnosti aterosklerotických změn dle mikroskopického obrazu.....	46
Tab 2. Diagnózy, ošetrovací doby a průměrný věk postižených při hospitalizacích pro mozkový iktus v České republice v r. 2006.	47
Tab 3. Shrnutí rizikových faktorů a míry ovlivnění.....	48
Graf 1.: Vývoj úhrnu zemřelých a zastoupení CMP od 70. let	49
Graf 2.: Procentuální zastoupení CMP v úmrtích, vývoj v letech	49
Graf 3. Zemřelí dle věkových skupin a pohlaví.....	50
Graf 4. Úmrtnost podle pohlaví, vybraných příčin smrti a věkových skupin v roce 2005.....	50



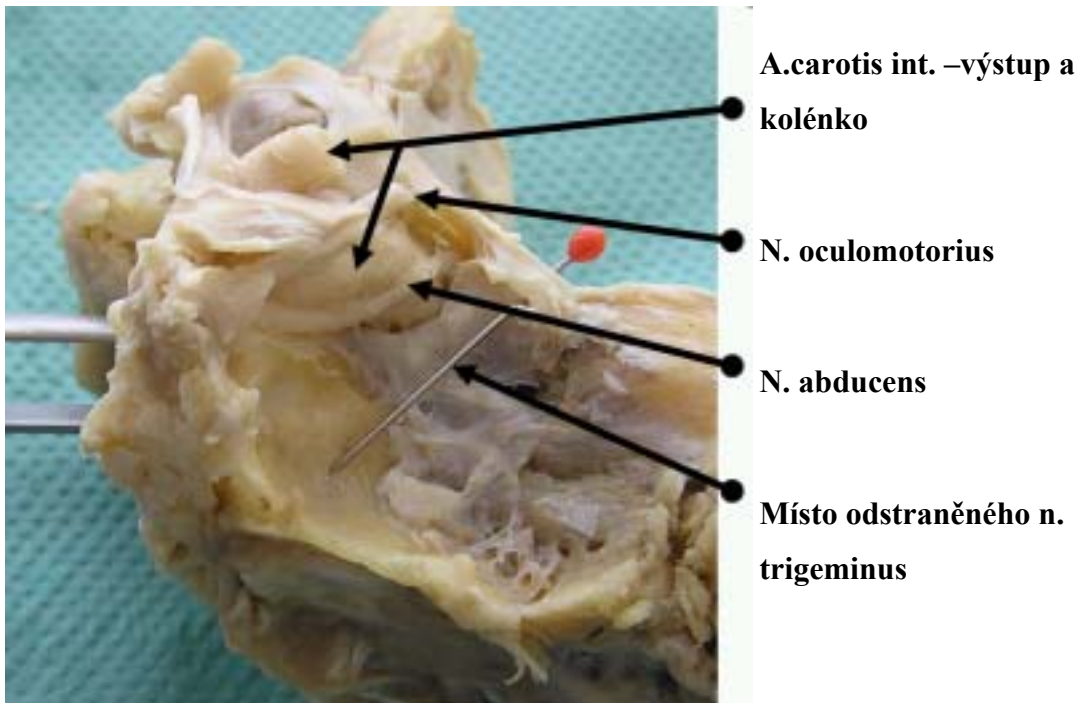
Obr. 1 Celkový pohled na vypreparovaný blok baze lební



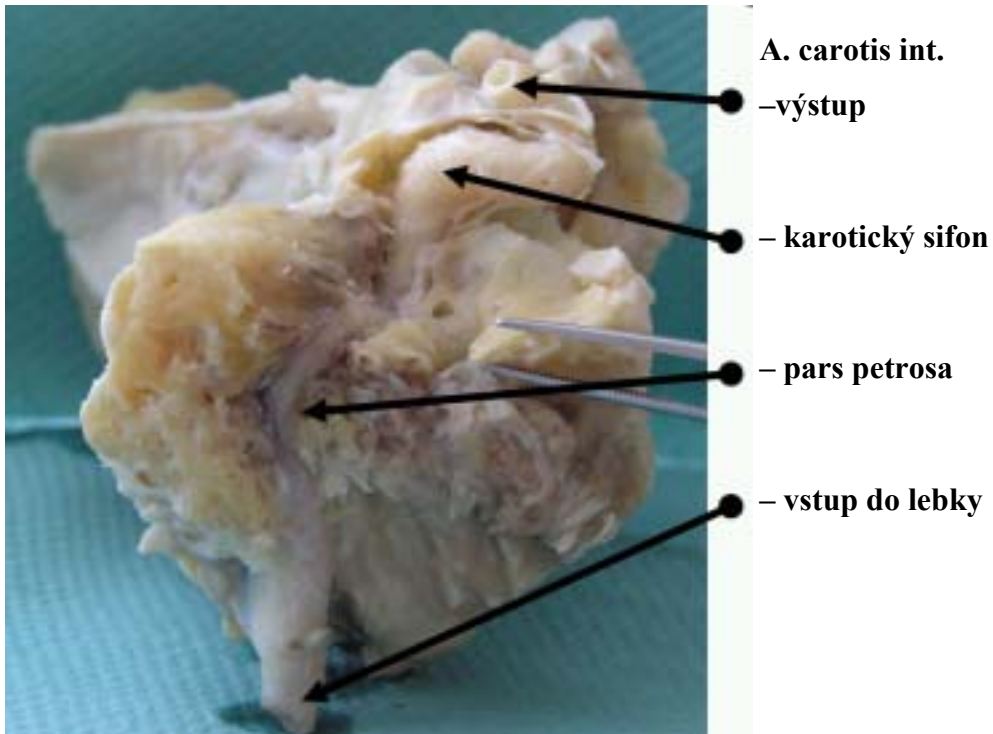
Obr. 2 Pohled zprava na blok, zastiženo ganglion n. trigemini



Obr. 3 Blok zleva před odstraněním trigeminového ganglia



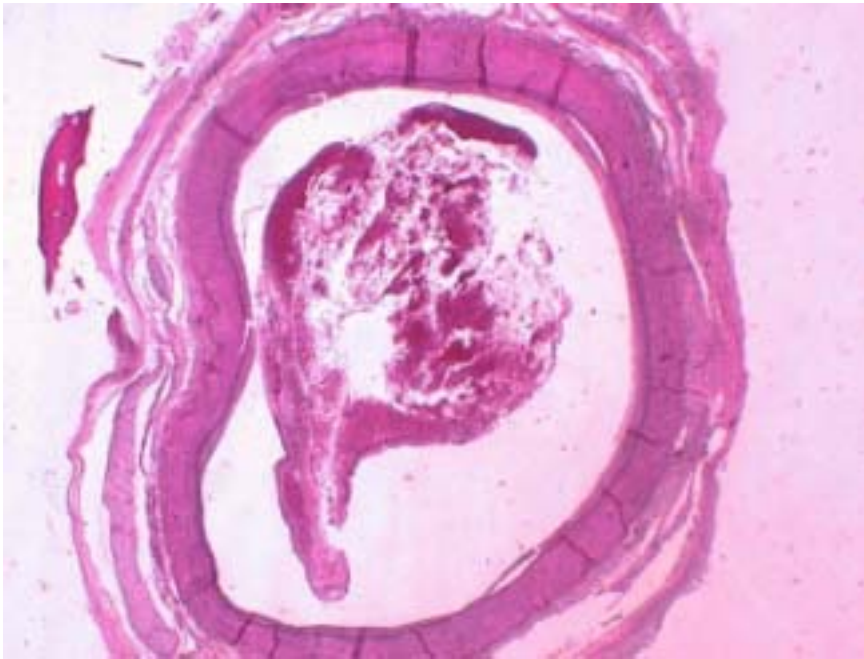
Obr. 4 Blok zleva po odstraněním trigeminového ganglia – odhaluje se a.carotis interna



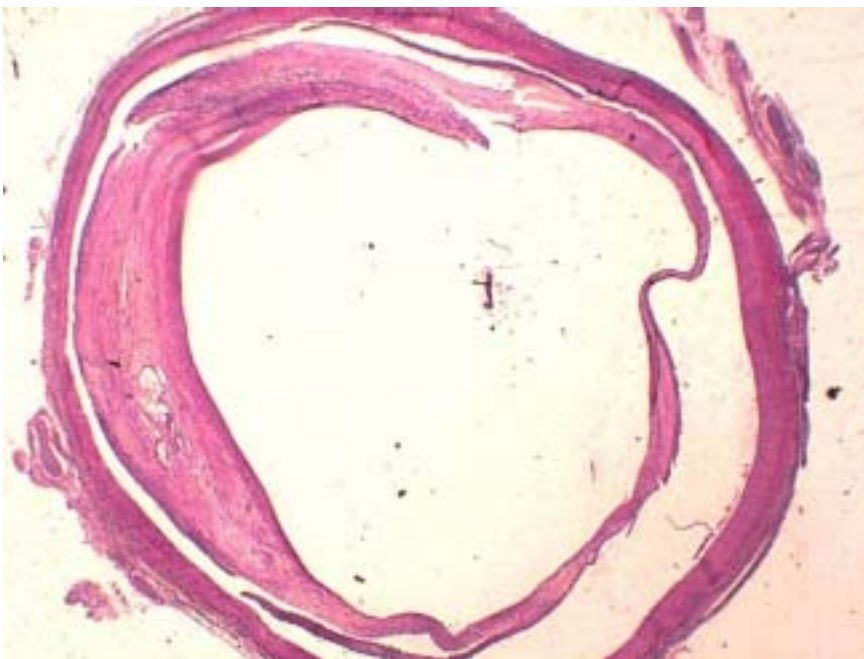
Obr. 5 Blok zprava – celkový pohled na a. carotis interna v lební porci



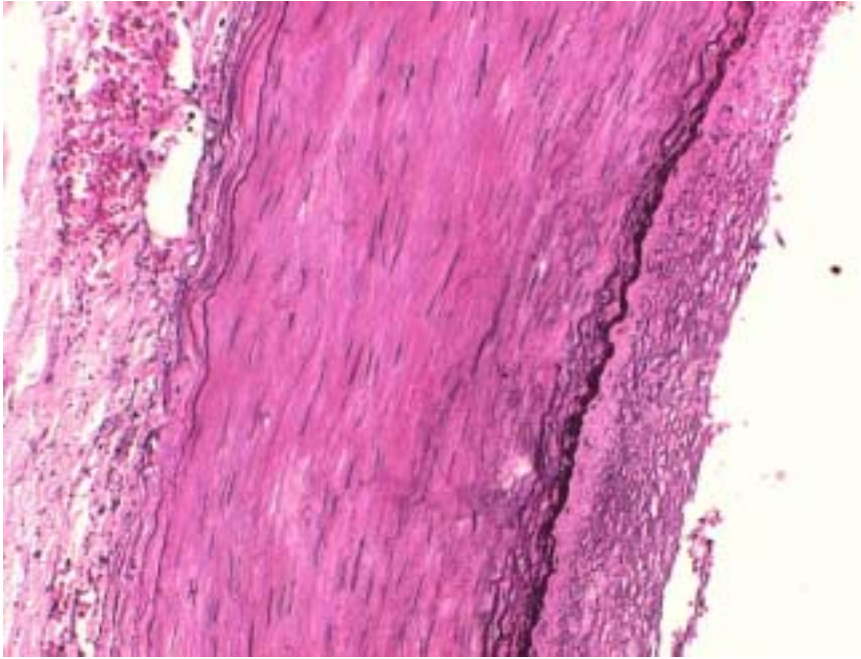
Obr. 6 Levá a pravá karotida po vyjmutí z lebního bloku



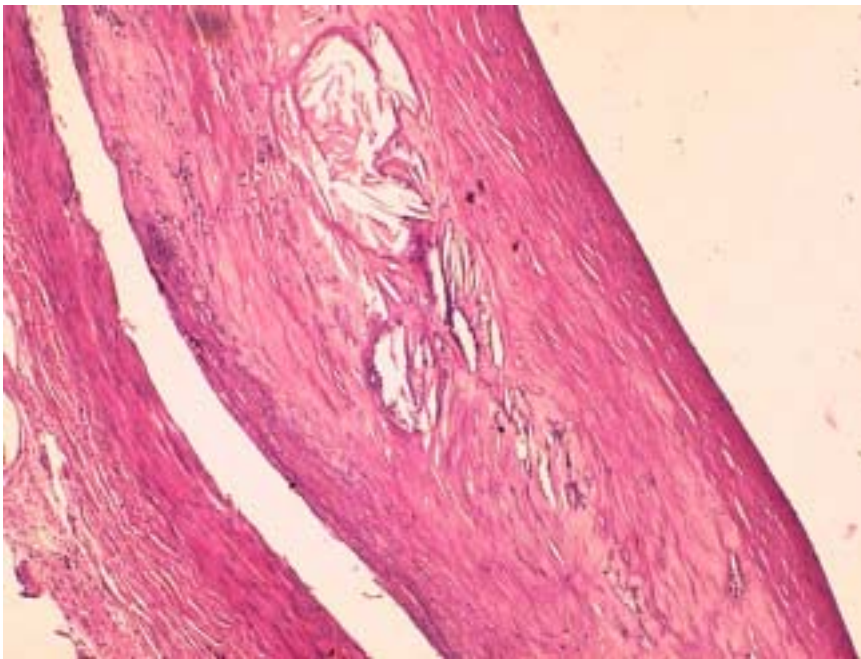
Obr. 7 Obráz minimálních změn, pouze medio-intimální nepoměr. V lumen postmortální koagulum. (HE, 12,5x)



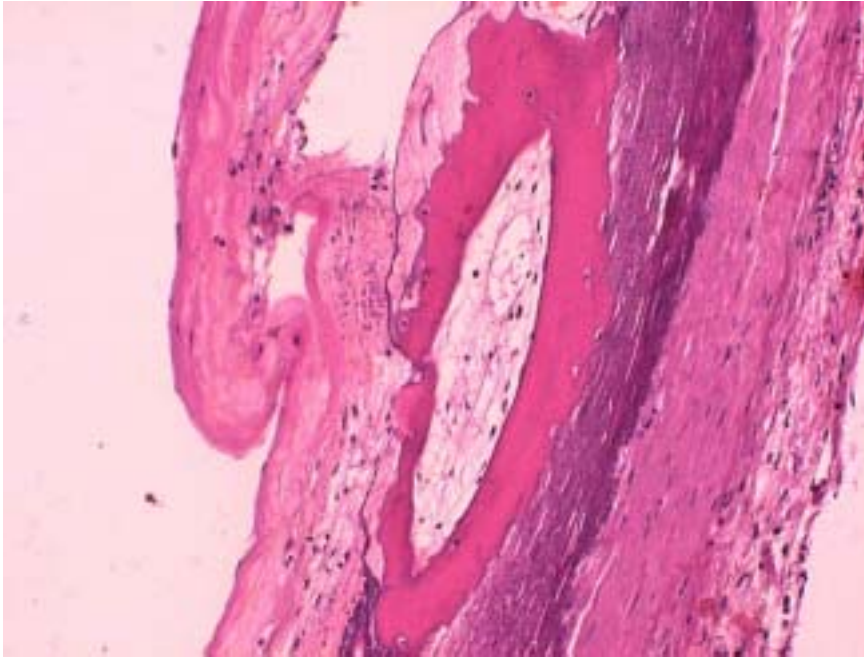
Obr. 8 Obráz pokročilých změn, excentrický plát s cholesterolovým agregátem stenozující lumen přes 10% . (HE, 12,5x)



Obr. 9 Detail cévní stěny, zleva t. adventitia, t. media a mírně zesílená t.intima. (E, 125x)



Obr. 10 Detail cévní stěny s pokročilou lézí intimy (arteficiálně odtržena), patrné agregáty cholesterolových krystalů. (HE, 50x)



**Obr. 11 Ostrůvek metaplastické osifikace s vlastní kostní dřeví v kalci-
fikovaném plátu (HE, 125x)**

stadium	I	II	III	IV	V	VI
změny	Ojediněle makrofágy	Pěnitě buňky v pruzích – fatty streak	Ojedinělé extracelulární lipidy	Lipidy ve formě jádra - ateromu	Přítomnost fibrogeneze, vaziva, popř. kalcifikace	Prokazatelné komplikace – fissura, ulcerace, trombóza

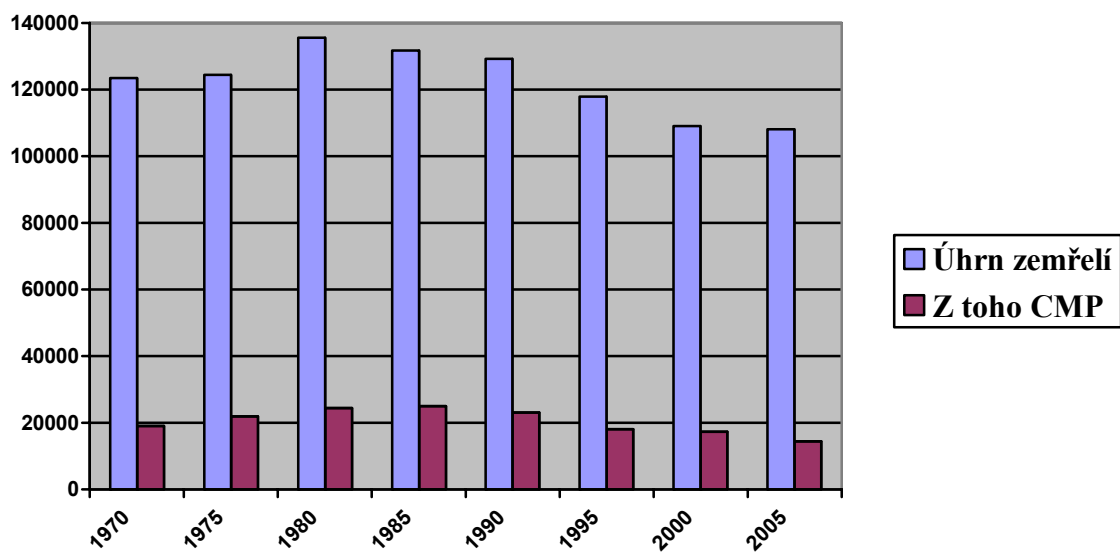
Tab. 1 Členění závažnosti aterosklerotických změn dle mikroskopického obrazu

Kód dg	Skupina základních dg	Počet případů	Počet osob	Počet ošetř. dnů	Prům.ošetř. doba	Prům. věk
Muži						
I60	Subarachnoidální krvácení	750	424	8 399	11,2	52,9
I61	Intracerebrální krvácení	1 987	1 381	27 906	14,0	63,0
I62	J.neúraz.intrakraniální krvác.	297	237	4 414	14,9	64,0
I63	Mozkový infarkt	10 279	8 572	128 937	12,5	68,2
I64	Cévní příhoda mozková neurčená	7 697	6 769	95 582	12,4	70,1
I65	Okl.a sten.př.mo.te.nek.mo.in.	3 409	2 375	19 342	5,7	66,1
I66	Okl.a sten.mo.te.nekonč.mo-in.	225	212	2 298	10,2	70,0
I67	Jiná cévní onemocnění mozku	3 793	3 304	56 960	15,0	75,1
I69	Následky cévních nemocí mozku	1 409	1 284	43 377	30,8	67,2
I60-I69	Cévní nemoci mozku	29 846	24 558	387 215		
Ženy						
I60	Subarachnoidální krvácení	955	535	10 486	11,0	55,8
I61	Intracerebrální krvácení	1 652	1 166	22 903	13,9	68,9
I62	J.neúraz.intrakraniální krvác.	206	163	3 143	15,3	67,5
I63	Mozkový infarkt	10 168	8 578	144 304	14,2	74,1
I64	Cévní příhoda mozková neurčená	8 795	7 760	134 223	15,3	76,0
I65	Okl.a sten.př.mo.te.nek.mo.in.	1 971	1 474	14 102	7,2	69,0
I66	Okl.a sten.mo.te.nekonč.mo-in.	234	226	3 546	15,2	74,5
I67	Jiná cévní onemocnění mozku	6 482	5 588	138 392	21,4	78,4
I69	Následky cévních nemocí mozku	1 430	1 279	49 491	34,6	71,7
I60-I69	Cévní nemoci mozku	31 893	26 769	52 0590		
Celkem						
I60	Subarachnoidální krvácení	1 705	959	18 885	11,1	54,5
I61	Intracerebrální krvácení	3 639	2 547	50 809	14,0	65,7
I62	J.neúraz.intrakraniální krvác.	503	400	7 557	15,0	65,5
I63	Mozkový infarkt	20 447	17 150	273 241	13,4	71,2
I64	Cévní příhoda mozková neurčená	16 492	14 529	229 805	13,9	73,3
I65	Okl.a sten.př.mo.te.nek.mo.in.	5 380	3 849	33 444	6,2	67,1
I66	Okl.a sten.mo.te.nekonč.mo-in.	459	438	5 844	12,7	72,3
I67	Jiná cévní onemocnění mozku	10 275	8 892	195 352	19,0	77,1
I69	Následky cévních nemocí mozku	2 839	2 563	92 868	32,7	69,4
I60-I69	Cévní nemoci mozku	61 739	51 327	907 805		

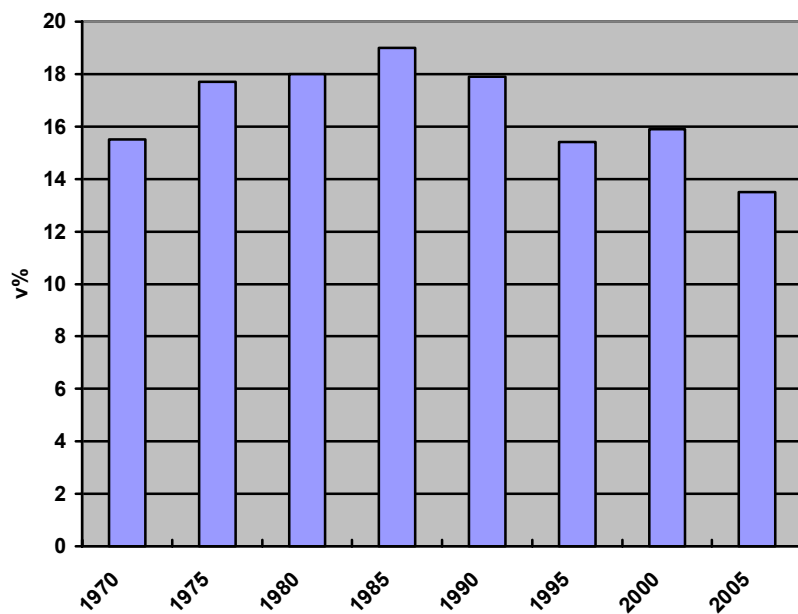
TAB 2. Diagnózy, ošetrovací doby a průměrný věk postižených při hospitalizacích pro mozkový iktus v České republice v r. 2006. (Zdroj: Národní registr hospitalizovaných)

Faktor	Míra ovlivnění, relativní riziko	Poznámky
Věk		po 55. roku věku zdvojnásobení rizika každých 10 let
Pohlaví		Prevalence 174/100000 u mužů a 122/100000 u žen
Rodinná anamnéza iktu	u otce – 2,4 u matky – 1,4	
Nízká porodní hmotnost	<2500 g vs. >4000 - 2	
Hypertenze	ve věku 50 let – 4,0 ve věku 80 let – 1,4	
Kouření cigaret	1,8	
Diabetes	1,8 – 6,0	
Asymptomatická karotická stenóza	2,0	
Fibrilace síní	ve věku 50-59 let – 4,0 ve věku 70–79let – 3,3	
Dyslipidemie (zvýšený celkový cholesterol)	2,0	
Dyslipidemie (nízký HDL cholesterol)	1,5 – 2,5	
Vyšší příjem sodíku v potravě a nízký příjem draslíku v potravě	neznámé	
Obezita	1,75 – 2,37	
Fyzická inaktivita	2,7	
Postmenopauzální hormonální terapie	1,4	
Příjem alkoholu (≥5 jednotek/den	1,6	
Hyperhomocysteinémie	1,3-2,3	
Zneužívání návykových látek	6,5	
Zánětlivý proces	např. zánět moč. cest v posledních 3 dnech -1,65, respirační infekce v posledních 3 dnech – 3,19	kumulativně, viz text
Zvýšené CRP (hs-CRP>3mg/L)	3,0	
Migréna	2,1	jen u žen před menopauzou
Zvýšené Lp(a)	2,92	
Poruchy spánku	2,8	v nejvyšší formě

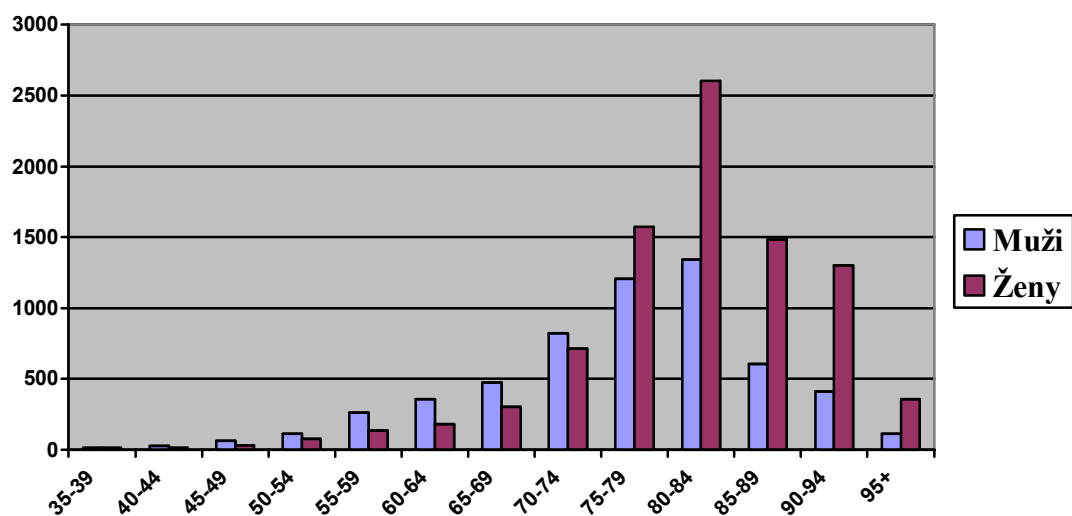
TAB 3. Shrnutí rizikových faktorů a míry ovlivnění.



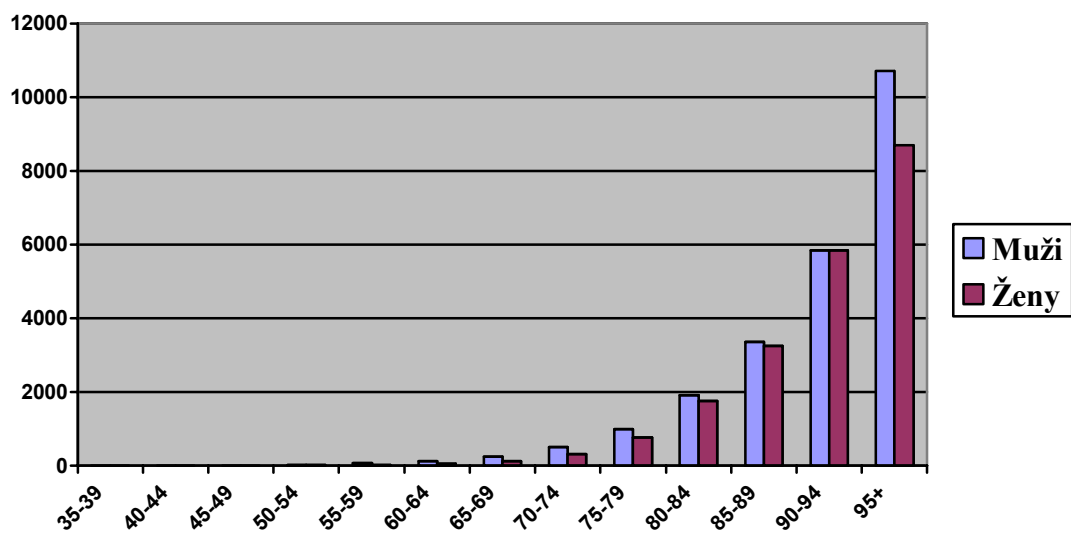
Graf 1.: Vývoj úhrnu zemřelých a zastoupení CMP od 70. let (zdroj: Zemřelí 2005, ÚZIS)



Graf 2.: Procentuální zastoupení CMP v úmrtích, vývoj v letech (zdroj: Zemřelí 2005, ÚZIS)



Graf 3. Zemřelí dle věkových skupin a pohlaví (zdroj: Zemřelí 2005, ÚZIS)



Graf 4. Úmrtnost podle pohlaví, vybraných příčin smrti a věkových skupin v roce 2005 (na 100000 obyvatel). (zdroj: Zemřelí 2005, ÚZIS)

