

Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Plzni

Disertační práce

Plzeň 2023

Petr KOŠTÁL

Univerzita Karlova

Lékařská fakulta v Plzni

Studijní program: Chirurgie

Vliv chirurgické revaskularizace mozku na hemodynamiku, kliniku a
neurokognitivní výkonnost

Effect of surgical cerebral revascularization on hemodynamics, clinic and
neurocognitive performance

Disertační práce

Školitel: doc. MUDr. Vladimír Přibáň Ph.D.

Konzultant: MUDr. Jiří Fiedler Ph.D.

Plzeň, 2023

MUDr. Petr Košťál

Abstrakt

Úvod

Od roku 2016 víme, že neuron reaguje na chronickou hypoperfuzi snížením výkonnosti. Je také prokázáno, že revaskularizace mozku pomocí extra-intrakraniálního bypassu při okluzi vnitřní karotidy toto snížení funkce zlepšuje. V případě těsné asymptomatické stenózy vnitřní karotidy (ACS) může při nedostatečné kolateralizaci docházet k hypoperfuzi mozku. Není jasné, zda tento stav může vést ke změnám kognitivní výkonnosti. Stejně tak vliv změn hemodynamiky na kognici u pacientů s ACS po karotické endarterektomii (CEA) zůstává nejasný. Cílem této práce bylo zhodnotit výsledky CEA pro ACS rok po operaci posouzením změn průtoku krve v přední, střední a zadní mozkové tepně, spolu se změnami kognitivní výkonnosti.

Metodika

V rámci prospektivní studie byl průtok v mozkových tepnách měřen pomocí kvantitativní magneticko-rezonanční angiografie ve skupině 14 mužů a 5 žen před operací a rok po CEA pro ACS. Kognitivní výkonnost byla zhodnocena pomocí Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS). Hodnoty průtoku v mozkových tepnách byly zpracovány pomocí simple ratio (SR) a následně byly využity pro analýzu se změnami kognitivní výkonnosti po CEA.

Výsledky

Rok po CEA pro ACS bylo pozorováno významné zlepšení kognitivní výkonnosti v indexu krátkodobé paměti a vizuálně prostorového vnímání. Současně bylo zaznamenáno zhoršení indexu řeči. Při analýze vztahu mezi průtokem a kognicí byla patrná korelace mezi průtokem střední mozkové tepny (MCA) a zlepšením vizuálně prostorového vnímání. Změna průtoku v zadní mozkové tepně (PCA) byla spojena se zlepšením indexu krátkodobé paměti a změna průtoku v přední mozkové tepně (ACA) se zhoršením v oblasti řeči.

Závěr

U malé skupiny pacientů s ACS bylo rok po CEA pozorováno zlepšení kognitivních funkcí v oblasti vizuálně prostorového vnímání a krátkodobé paměti. Dílčí zlepšení v oblasti vizuálně prostorového vnímání bylo spojeno se změnou průtoku v MCA a zlepšení v oblasti krátkodobé paměti se změnou průtoku v PCA. Změny průtoku v ACA byly na druhou stranu spojeny se zhoršením v oblasti řečových funkcí. Rok po CEA nedošlo ke změnám v celkovém skóre neurokognitivní baterie RBANS. Metodická omezení této malé studie neumožňují větší zobecnění. Hemodynamické změny po CEA u pacientů s ACS by bylo vhodné zhodnotit v rámci velké studie.

Abstract

Introduction

Since 2016, we know that the neuron responds to chronic hypoperfusion by reducing its performance. Cerebral revascularization using extra-intracranial bypass in internal carotid occlusion has also been shown to improve this reduction in function. In the case of asymptomatic internal carotid stenosis (ACS), hypoperfusion of the brain may occur due to insufficient collateralization. It is not clear whether this condition can lead to changes in cognitive performance. Likewise, the impact of hemodynamic changes on cognition in patients with ACS after carotid endarterectomy (CEA) remains unclear. The aim of this study was to evaluate the results of CEA for ACS at one year by assessing the changes in anterior, middle, and posterior cerebral artery blood flow in tandem with changes in cognitive efficiency.

Methodology

As part of the prospective study, the flow volume in cerebral arteries using quantitative magnetic resonance angiography was measured in a group of 14 males and 5 females before and at one year after CEA for ACS. Cognitive efficiency was assessed by Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS). The values of flow volume were processed using simple ratio (SR) and were used for analyses with changes in cognitive skills after CEA.

Results

One year after CEA for ACS, a significant improvement in cognitive performance was observed in an index of short-term memory and visuospatial perception. At the same time, a deterioration of the speech index was noted. When analyzing the relationship between flow and cognition, there was a correlation between middle cerebral artery (MCA) flow and improvement in visuospatial perception. A change in flow in the posterior cerebral artery (PCA) was associated with an improvement in the short-term memory index, and a change in flow in the anterior cerebral artery (ACA) was associated with a deterioration in speech.

Conclusion

In a small group of ACS patients, one year after CEA, improvements in cognitive functions in visuospatial perception and short-term memory were observed. A partial improvement in visuospatial perception was associated with a change in flow in the MCA and an improvement in short-term memory with a change in flow in the PCA. Flow changes in the ACA, on the other hand, were associated with deterioration in speech function. One year after CEA, there were no changes in the RBANS neurocognitive battery total score. The methodological limitations of this small study do not allow for greater generalization. It would be appropriate to evaluate hemodynamic changes after CEA in patients with ACS in a large study.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Plzni, 18.4.2023

MUDr. Petr KOŠŤÁL

Podpis:

Poděkování

Úvodem bych rád poděkoval

doc. MUDr. Vladimíru Přibáňovi Ph.D., přednostovi Neurochirurgické kliniky FN Plzeň za umožnění externí formy postgraduálního studia a za přátelské a otevřené vedení během práce.

MUDr. Jiřímu Fiedlerovi Ph.D. MBA, primáři Neurochirurgického oddělení Nemocnice České Budějovice a.s. za umožnění externí formy postgraduálního studia, za podporu a spolupráci ve výzkumné činnosti, za jeho organizační a motivující práci, za inspirující a metodické vedení během postgraduálního studia.

MUDr. Vladimíru Chloubovi, emeritnímu primáři Neurochirurgického oddělení Nemocnice České Budějovice a.s. za umožnění externí formy postgraduálního studia.

Managementu Nemocnice České Budějovice a.s. za umožnění doktorandského studia.

Mgr. Bc. Tomáši Mrhálkovi Ph.D. z katedry psychologie Pedagogické fakulty Jihočeské Univerzity v Českých Budějovicích, za spolupráci ve výzkumné činnosti, za management psychologických vyšetření, za statistické zpracování a vyhodnocení dat.

doc. PhDr. Bc. Aleně Kajanové Ph.D., dřívější ředitelce ústavu sociálních a speciálně pedagogických věd Zdravotně sociální fakulty Jihočeské Univerzity v Českých Budějovicích a od roku 2018 docentce VŠTE v Českých Budějovicích, za spolupráci ve výzkumné činnosti.

MUDr. Jiřímu Kubále, vedoucímu lékaři pracoviště magnetické rezonance Radiologického oddělení Nemocnice České Budějovice a.s. za spolupráci, za nadstandartní možnost využití magnetické rezonance a umožnění vyšetření qMRA.

MUDr. Martinu Bombicovi z Neurochirurgického oddělení Nemocnice České Budějovice a.s. za spolupráci na překladech výsledků výzkumné práce do angličtiny.

Abecední seznam zkratk

<u>Zkratka</u>	<u>Přepis</u>	<u>Český význam</u>
30MM	30 Morbidity and Mortality	30denní morbidita a mortalita
ACA	Anterior Cerebral Artery	Přední mozková tepna
ACA1	Anterior Cerebral Artery segment 1	Přední mozková tepna segment 1
ACAS	Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study	Klinická studie
ACAs	Anterior Cerebral Arteries	Přední mozkové tepny
ACE	Angiotensin Converting Enzyme	Angiotenzin konvertující enzym
ACES	Asymptomatic Carotid Emboli Study	Klinická studie
AcoA	Arteria communicans Anterior	Přední komunikující tepna
ACS	Asymptomatic Carotid Stenosis	Asymptomatická karotická stenóza
ACST-1/2	Asymptomatic Carotid Surgery Trial 1/2	Klinická studie
AD	Alzheimer Disease	Alzheimerova nemoc
AHA	American Heart Association	Odborná organizace
aHT	Antihypertenzivum	Antihypertenzivum
AIS	Acute Ischemic Stroke	Akutní ischemická mozková příhoda
ARIC	Atherosclerosis Risk In Communities	Klinická studie
ASA	Acetyl-Salicylic Acid	Kyselina acetylsalicylová
ATP	Adenosin Tri-Phosphate	Adenosin-trifosfát
CA	Celková Anestézie	Celková Anestézie
CA1 / CA2 / CA3	Anatomická část hippocampu	Anatomická část hippocampu
CABG	Coronar Artery Bypass Graft	Srdeční bypass
CAS	Carotid Artery Stenting	Karotický stenting
CBF	Cerebral Blood Flow	Mozkový krevní průtok
CBV	Cerebral Blood Volume	Mozkový krevní objem
CCA	Common Carotid Artery	Společná krční tepna
CEA	Carotid EndArterectomy	Karotická endarterektomie
CEMRA	Contrast Enhanced Magnetic Resonance Angiography	Magnetická rezonance s intravenózně aplikovanou kontrastní látkou
Cho	Choline	Cholin
CMRO₂	Cerebral Metabolism Rate of Oxygen	Mozkový metabolismus kyslíku
CNS	Central Nervous System	Centrální nervový systém
CPP	Cerebral Perfusion Pressure	Mozkový perfuzní tlak
Cr	Creatinine	Kreatinin
CREST	Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial	Klinická studie

CT	Computed Tomography	Výpočetní tomografie
CT AG	Computed Tomographic Angiography	Výpočetní tomografická angiografie
CVR	Cerebro Vascular Reserve	Cerebrovaskulární rezerva
CVRC	Cerebro Vascular Reserve Capacity	Cerebrovaskulární rezervní kapacita
D-USG	Duplex - Ultrasonography	Duplexní ultrasonografie
DAPT	Dual Anti Platelet Therapy	Duální protidestičková terapie
DM	Diabetes Mellitus	Diabetes Mellitus
DRS	Dementia Rating Scale	Skórovací systém při vyšetření demencí
DSA	Digital Subtract Angiography	Digitální subtrakční angiografie
DWI	Diffuse Weight Imaging	Difuzně vážené zobrazení
ECA	External Carotid Artery	Vnější krční tepna
ECST	European Carotid Surgery Trial	Klinická studie
EVA	Ultrasonographic Assessment of Carotid Wall Characteristics and Cognitive Functions in a Community Sample of 59- to 71-Year-Olds	Klinická studie
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery	Zobrazení MR s potlačením signálu vody
GW	Gray Weale	Ultrasonografická stupnice rizikivosti aterosklerotického plátu
HD	Huntington Disease	Huntingtonova choroba
HDL	High Density Lipoprotein	HD lipoprotein
HLP	Hyper LipoProteinemia	Hyperlipoproteinémie
HT	Hypertension	Hypertenze
HTA	Health Technology Assessment	Odborná organizace
ICA	Internal Carotid Artery	Vnitřní krční tepna
ICAs	Internal Carotid Arteries	Vnitřní krční tepny
iCMP	Ischemická Cévní Mozková Příhoda	Ischemická Cévní Mozková Příhoda
IM	Infarkt Myokardu	Infarkt Myokardu
IOM	Intra-Operation Monitoring	Intraoperační Monitoring
IU	International Units	Mezinárodní jednotky
JIP	Jednotka Intenzivní Péče	Jednotka Intenzivní Péče
LDL	Low Density Lipoprotein	LD lipoprotein
LDL-C	Low Density Lipoprotein - C	LD lipoprotein - C
LICA	Left Internal Carotid Artery	Levá vnitřní krční tepna
LPCA	Left Posterior Cerebral Artery	Levá zadní mozková tepna
LPCA1	Left Posterior Cerebral Artery segment 1	Levá zadní mozková tepna segment 1
LPCOMM	Left Posterior COMMunicant artery	Levá zadní komunikující tepna
LVA	Left Vertebral Artery	Levá vertebrální tepna
MCA	Middle Cerebral Artery	Střední mozková tepna

MCA1	Middle Cerebral Artery segment 1	Střední mozková tepna segment 1
MCAs	Middle Cerebral Arteries	Střední mozkové tepny
MMSE	Mini Mental State Exam	Testovací metoda pro vyšetření kognitivní výkonnosti
MR	Magnetic Resonance	Magnetická rezonance
MRA	Magnetic Resonance Angiography	Magneticko-rezonanční angiografie
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Zobrazení pomocí magnetické rezonance
NAA	N-Acetyl-Aspartate	N-acetyl-aspartát
NAD⁺	Nicotinamide Adenine Dinucleotide	Nikotin-amid-dinukleotid
NADH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide - reduced form	Nikotin-amid-dinukleotid v redukované formě
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial	Klinická studie
NNT	Number Needed to Treat	Počet pacientů, který je nutno odoperovat, aby bylo zabráněno 1 vzniku iktu
NOVA	Non-invasive Optimal Vessel Analysis	Diagnostický software
OEF	Oxygen Extraction Fraction	Extrakční frakce kyslíku
OMT	Optimal Medical Treatment	Optimální medikamentózní terapie
OP	Operace	Operace
PC	Phase Contrast	Fázový kontrast
PCA	Posterior Cerebral Artery	Zadní mozková tepna
PCA2	Posterior Cerebral Artery segment 2	Zadní mozková tepna segment 2
PCA3	Posterior Cerebral Artery segment 3	Zadní mozková tepna segment 3
PCAs	Posterior Cerebral Arteries	Zadní mozkové tepny
PCOMM	Posterior Communicant Artery	Zadní komunikující tepna
PCOMMs	Posterior Communicant Arteries	Zadní komunikující tepny
PET	Positron Emission Tomography	Pozitronová emisní tomografie
qMRA	quantitative Magnetic Resonance Angiography	Kvantitativní magneticko-rezonanční angiografie
RBANS	Repeatable Battery for Assessment of Neurological Status	Baterie neuropsychologických testů k vyšetření kognitivní výkonnosti
rCBF	regional Cerebral Blood Flow	Regionální krevní mozkový průtok
RICA	Right Internal Carotid Artery	Pravá vnitřní krční tepna
rOEF	regional Oxygen Extraction Fraction	Regionální extrakční frakce kyslíku
ROI	Region Of Interest	Bod zájmu
RPCA	Right Posterior Cerebral Artery	Pravá zadní mozková tepna
RPCA1	Right Posterior Cerebral Artery segment 1	Pravá zadní mozková tepna segment 1
RPCOMM	Right Posterior Communicant Artery	Pravá zadní komunikující tepna
RVA	Right Vertebral Artery	Pravá vertebrální tepna

SAMMPRIS	Stenting and Aggressive Medical Management for the Preventing Recurrent stroke in Intracranial Stenosis	Klinická studie
SAPPHIRE	Stenting and Angioplasty With Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy	Klinická studie
SBP	Systolic Blood Pressure	Systolický krevní tlak
SCA	Superior Cerebellar Artery	Horní mozečková tepna
SPACE	Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy	Klinická studie
SR	Simple Ratio	Poměr hodnot jedné strany vůči hodnotám strany druhé
SSEP	Somato Sensoric Evoked Potentials	Somatosenzorické evokované potenciály
TCD	Trans Cranial Doppler	Transkraniální dopplerovské zobrazení
TIA	Transient Ischemic Attack	Transitorní ischemická ataka
TIVA	Total Intravenous Anesthesia	Totální intravenózní anestézie
TOF	Time Of Flight	Sekvence magnetické rezonance
TVA	Total Vertebral Artery blood flow	Celkový průtok oběma vertebrálními tepnami
USG	UltraSonoGraphy	Ultrasonografie
VMR	Vascular Motoric Reserve	Vazomotorická rezerva
WASID	Warfarin versus Aspirin for Symptomatic Intracranial Disease	Klinická studie

Obsah

Abstrakt	3
Abstract.....	4
Prohlášení	5
Poděkování	6
Abecední seznam zkratk	7
Obsah.....	11
1 Obecný úvod.....	14
1.1 Teze.....	17
1.2 Cíl práce.....	17
OBEČNÁ ČÁST	18
2 Úvodní poznámky	19
2.1 Energetický metabolismus mozku.....	19
2.2 Cévní zásobení mozku.....	20
2.3 Kolaterální krevní oběh mozku	21
2.3.1 Primární kolaterální systém.....	22
2.3.2 Sekundární kolaterální systém.....	22
2.3.3 Terciální kolaterální systém.....	25
2.4 Hemodynamika mozku.....	26
2.5 Penumbra.....	27
2.6 Autoregulace mozkového průtoku.....	28
2.6.1 Detekce hemodynamického selhání prvního stupně	29
2.6.2 Detekce hemodynamického selhání druhého stupně.....	30
2.7 Patofyziologie mozkové ischemie.....	31
2.8 ACS jako příčina poruchy hemodynamiky.....	32
2.9 Socioekonomická data.....	34
3 Medicína založená na důkazech (Evidence Based Medicine).....	35
3.1 ACAS.....	35
3.2 ACST	38

3.3	Karotický stenting v otázce primární prevence iktu.....	39
3.3.1	SAPPHIRE	40
3.3.2	SPACE.....	41
3.3.3	CREST.....	41
3.4	Management rizikových faktorů u ACS v rámci CEA. OMT.	42
3.4.1	SAMMPRIS	42
3.4.2	Užívání antiagregancií.....	43
3.4.3	Management hyperlipoproteinémie.....	44
3.4.4	Management arteriální hypertenze	44
3.4.5	Management diabetes mellitus	45
3.4.6	Management tělesné váhy a pohybové aktivity.....	45
3.5	ACST-2	46
3.6	Současné indikace k provedení CEA u ACS	46
4	Zobrazovací metody v rámci diagnostiky karotické stenózy	49
5	ACS a kognitivní výkonnost.....	50
5.1	Úvod	50
5.2	Nedostatky dosavadních evidence based dat.....	51
5.3	Vliv CEA a CAS na kognitivní výkonnost.....	53
5.3.1	Embolizace	54
5.3.2	Hypoperfuze	55
5.3.3	Vliv laterality na mentální status po CEA pro ACS	59
6	Detekce mozkových metabolitů jako markerů tkáňové vitality a kognitivní výkonnost .	61
7	Detekce kognitivního deficitu a možnosti vyšetření kognitivní výkonnosti	64
7.1	Nedostatky dosavadních evidence based dat.....	64
7.2	Optimalizace vyšetření kognitivní výkonnosti.....	64
7.3	RBANS.....	65
7.3.1	Kognitivní výkonnost u demencí.....	66
7.3.2	Charakteristika baterie neuropsychologických testů RBANS (43).....	67
7.3.3	Přehled indexovatelných testů a subtestů RBANS (43).....	68
	SPECIÁLNÍ ČÁST.....	72
8	Metodika.....	73
8.1	Vstupní kritéria	73
8.2	Vylučující kritéria	73
8.3	Karotická endarterektomie	74
8.3.1	Indikace	74
8.3.2	Farmakologické zajištění pacienta	75

8.3.3 Anestézie.....	76
8.3.4 Intraoperační monitoring (IOM).....	76
8.3.5 Použití intraluminálního shuntu	78
8.3.6 Operace.....	78
8.4 Kvantifikace průtoku mozkovými tepnami	82
8.4.1 Volba zobrazovací metody.....	82
8.4.2 Měření krevního průtoku pomocí qMRA NOVA.....	82
8.5 Neuropsychologické vyšetření	87
8.6 Zpracování dat a statistické vyhodnocení.....	88
8.7 Časová osa studie	89
9 Výsledky	90
10 Diskuse.....	94
11 Limity práce	99
12 Závěrečné zhodnocení.....	100
13 Střet zájmů	101
14 Seznam literatury	102

1 Obecný úvod

Cévní mozkové příhody se dělí na hemoragické a ischemické. 10-15 % všech cévních mozkových příhod je tvořeno hemoragickým iktem a 85-90 % představuje ischemický iktus (1). Incidence hemoragického iktu je přibližně 12-15 případů na 100 000 obyvatel za rok (2). Ze 60-70 % vzniká hemoragický iktus na podkladě ruptury jedné z penetrujících arterií či arteriol vlivem chronické arteriální hypertenze či hypertonické špičky (3). Zbýlých 30 % je způsobeno důsledky amyloidové mikroangiopatie (4).

Za hlavní příčinu ischemického iktu v karotickém povodí je považován tromboembolizmus z vnitřní karotidy (ICA, internal carotid artery) a střední mozkové tepny (MCA, middle cerebral artery) (5–7). Z 25 % vzniká ischemický iktus na podkladě patologie malých intrakraniálních tepen, z 20 % na podkladě kardiální distální embolizace a z 5 % na podkladě specifických vzácných příčin (7). 25 % je způsobeno neznámými vlivy, které jsou předmětem výzkumu (7,8). Celkově vzato 10-15 % všech ischemických iktů vzniká v důsledku distální embolizace z aterosklerotického plátu dříve asymptomatické stenózy vnitřní karotidy >50 % (9).

Aterosklerotické postižení karotického řečiště je zodpovědné za 10-35 % ischemických iktů, a je tak považováno za nejrizikovější faktor vzniku ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) (5,6,10,11). Každoroční riziko vzniku iktu u pacienta s asymptomatickou karotickou stenózou (ACS) je 2-5 % (12–15). Při vzniku okluze dříve asymptomatické karotické stenózy je okamžité riziko vzniku invalidizujícího iktu 20 % (16). Progrese karotické stenózy do obrazu karotické okluze není zcela prediktabilní (16).

Stenóza vnitřní karotidy je detekovatelná u 75 % mužů a 62 % žen starších 65 let (17). Stenóza >50 % alespoň jedné z karotických tepen je zachycena ultrazvukovým vyšetřením (USG) u 7 % mužské a 5 % ženské populace starší 65 let (17,18). Karotická stenóza >60 % je zachycena screeningovým USG u 20-30 % pacientů se symptomatickým postižením koronárních tepen srdce či s periferními vaskulárními onemocněními (19–21).

Stupeň karotické stenózy a hemodynamické faktory korelují se zvýšeným rizikem vzniku ischemického iktu u pacientů se symptomatickou i asymptomatickou karotickou stenózou

(22–24). Hemodynamický stres způsobený ACS může být proto relevantním mechanismem ve vývoji ischemického iktu (24,25).

ACS tedy představuje embolizační a hemodynamický rizikový faktor pro vznik akutního ischemického iktu (AIS, acute ischemic stroke) (7,26). Z tohoto důvodu řada studií zkoumala roli karotické endarterektomie (CEA) v problematice primární prevence mozkového iktu. Studie Asymptomatic Carotid artery Surgery Trial (ACST-1) prokázala, že úspěšné a nekomplikované provedení CEA u asymptomatických pacientů snižuje 10leté riziko vzniku mozkové mrtvice (27). Studie ACST-2 prokázala přijatelnou celkovou četnost invalidizujících iktů a smrti periprocedurálně a v 30denním pooperačním sledování 1 % (28). Karotický stenting (CAS) u pacientů s ACS, stejně jako provedení CEA, snižuje riziko vzniku iktu, nicméně z výsledků meta-analýzy pěti studií plyne, že CAS je asociován s vyšší mírou rizika periprocedurálních ischemických komplikací a iktu, než jsou rizika prezentovaná studií ACST-2 (29).

Vzhledem k prokázanému snížení rizika vzniku iCMP v souvislosti s pokroky v optimální medikamentózní terapii (OMT) rizikových faktorů, je úloha jakékoli intervence v primární prevenci iCMP předmětem probíhající diskuse (7,27,28,30,31). Je ale potřeba brát v úvahu, že revaskularizace pomocí CEA může mít potenciál na zlepšení kognitivní výkonnosti u pacientů s ACS, trpících hemodynamickým stresem při absenci suficientního kolaterálního řečiště (32).

Zhoršení kognitivní výkonnosti je velmi často popisováno jako postupné a progredující onemocnění způsobené akumulací ischemických změn mozku vlivem distální embolizace tzv. embolizační teorie (32). Není zcela jasné, zda snížení distálního průtoku a hemodynamický stres za ACS vysokého stupně či okluzí má vliv na dynamiku kognitivních změn (31,33–35). Je možné, že karotickou stenotizací indukované snížení distálního průtoku a dlouhodobý hemodynamický stres, při absenci kolaterálního řečiště, může mít vliv na kognitivní výkonnost, a to nezávisle na embolizačních faktorech (32). Přítomnost nestabilního aterosklerotického plátu, závažnost karotické stenózy či přítomnost distálních mikroembolizačních změn se jeví podle některých prací jako minoritní rizikové faktory pro kognitivní zhoršení u pacientů s ACS (36).

Stav kognitivní výkonnosti po prodělané CEA pro ACS či po posílení průtoku za použití extra-intrakraniálního bypassu při karotické okluzi je velmi pravděpodobně ovlivněn řadou faktorů (33,34,37–40). Mezi tyto faktory můžeme řadit následky periprocedurální distální embolizace, následky periprocedurální mozkové hypoperfuze při dočasném zasvorkování ICA při nedostatečné kolateralizaci (37), dále eliminaci aterosklerotického plátu jako zdroje embolizace a také posílení distálního průtoku za oblastí provedené CEA (38,39). Jussen et al. (40) se věnoval výzkumu stavu hemodynamiky při okluzivním cerebrovaskulárním postižení a došel k závěrům, že mozkový kortex je reverzibilně schopen redukce reakční kapacity neuronové populace za podmínek závažného hemodynamického stresu. Zároveň také demonstroval zlepšení specifických motorických funkcí neuronů po revaskularizaci extra-intrakraniálním bypassem (40). Normalizace krevního průtoku po revaskularizaci může zvrátit neuronální útlum navozený závažným hemodynamickým stresem (32). Vzhledem k těmto faktům je potřeba bližšího objasnění vztahů mezi hemodynamikou a kognitivní výkonností.

Kvantitativní magneticko-rezonanční angiografie (qMRA) je zobrazovací technikou kombinující time-of-flight (TOF) sekvence MRA a 2D-cine fázové kontrastní zobrazení magnetické rezonance (MR). Pomocí qMRA je možné měření krevního průtoku (v ml/min) v cerebrálních a cervikálních tepnách a žilách. Tato vyšetřovací technika byla úspěšně otestována na fantomu a její klinická významnost byla potvrzena i při vyšetření patologií vertebrobasilárního povodí (41,42).

Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) je baterií neuropsychologických testů a je vhodná pro klinické vyšetření pacientů s extrakraniálním aterosklerotickým onemocněním (43,44). RBANS již byla využita pro vyšetření kognitivních funkcí pacientů po CEA v rámci jiných studií (39,43–45). RBANS cílí na pět základních kognitivních domén: krátkodobá paměť, vizuálně prostorové schopnosti, jazykové a řečové schopnosti, pozornost a dlouhodobá paměť (43).

Použitelnost qMRA vyšetření a RBANS testování v klinické praxi bylo otestováno v rámci pilotní studie (46).

1.1 Teze

Posílení průtoku ve velkých mozkových tepnách po provedení nekomplikované CEA pro ACS může zvrátit neuronální útlum navozený chronickou hypoperfuzí při nedostatečné kolateralizaci a může zlepšit kognitivní výkonnost.

1.2 Cíl práce

Cílem této práce bylo vyhodnocení změn hemodynamiky pomocí qMRA a změn kognitivní výkonnosti pomocí RBANS u pacientů před operací a jeden rok po provedení CEA pro ACS.

OBECNÁ ČÁST

2 Úvodní poznámky

Funkce mozku klade enormní nároky na dostatečný energetický příjem a vyžaduje stálý přísun okysličené krve k zajištění metabolických procesů a zachování strukturální integrity. Ve srovnání s ostatními buňkami lidského těla je tkáň mozku charakterizována intenzivním metabolismem a vystupňovanou proteosyntézou (47).

2.1 Energetický metabolismus mozku

I přesto, že mozek představuje pouze 2 % hmotnosti lidského těla, vyžaduje průměrně až 15 % srdečního výdeje, tj. cca 750 ml okysličené krve za minutu. Za fyziologických okolností spotřebuje mozek 20 % veškerého kyslíku dodaného organismu. Vzhledem k absenci jakýchkoli zásobních možností spotřebuje mozek v době hladovění veškerou jaterní produkci glukózy. Jako přímý zdroj energie využívá mozek molekuly ATP (adenosin trifosfát), vznikající oxidativní fosforylací v mitochondriálních membránách. Glukóza cirkulující v krvi je vychytávána mozkovou tkání a metabolizována anaerobní glykolýzou na dvě molekuly pyruvátu za současného vzniku dvou molekul ATP. Tento zmíněný proces probíhá i za anaerobních podmínek, kdy molekuly pyruvátu podléhají rychlé enzymatické redukci na laktát (Embdenův – Meyerhoffův cyklus). Za aerobních podmínek nejsou molekuly pyruvátu metabolizovány na laktát, ale jsou v dalším kroku transportovány do nitra mitochondrie. Zde vstupují do Krebsova cyklu. V citrátovém cyklu jsou protonové ionty pyruvátu (H^+) enzymaticky navázány na koenzym oxidačně-redukčních reakcí NAD^+ , za vzniku jeho redukované formy NADH (nikotinamid-adenin-dinukleotid). Molekuly NADH jsou transportovány na povrch mitochondriální membrány, kde vstupují do dýchacího řetězce. Vzniklý gradient iontů H^+ mezi intersticiem mitochondrie a mezimembránovým prostorem dává energii pro vznik ATP účinkem H^+ adenosin-trifosfatázy. Protonový gradient dále zajišťuje transport Ca^{2+} z cytoplazmy do mitochondrie a vzájemnou výměnu Na^+ a H^+ . Přesun z nitra mitochondrie na organelový povrch je spojen s uvolňováním protonů H^+ do buněčné cytoplazmy, což vede k její nežádoucí acidifikaci. Ionty H^+ jsou aktivně transportovány vně do extracelulárního prostoru neuronu pomocí Na^+/H^+ pumpy za spotřeby energie. Zachování acido-bazické homeostázy nervové buňky je tedy energeticky závislý proces. Metabolizací pyruvátu v Krebsově cyklu vzniká 36 molekul ATP. Za aerobních podmínek tak z jedné

molekuly glukózy vzniká 38 molekul ATP. Za anaerobních podmínek však pouze molekuly dvě. Rychlost anaerobní oxidace je daná pouze přítomností všech potřebných enzymů. K tomuto evolučně starému „nouzovému režimu“ zisku energie při nedostatku kyslíku se mozek obrací pouze v krajních mezích. (48)

Celý tento proces demonstruje nutnost stálého přísunu molekul kyslíku (O_2) nervovým buňkám k zachování funkčnosti a buněčné celistvosti. Mozková tkáň metabolizuje oxidativní fosforylací 90-100 % dodané glukózy. Fyziologická spotřeba glukózy mozkovou tkání je 4,5-5,5 mg/100 g mozkové tkáně/min. Vezmeme-li v úvahu celý mozek jako orgán, činí jeho spotřeba celkem 80 mg glukózy/min. Při poklesu glykemie pod 2 mmol/l již není glukóza v mozku přítomna. (48)

Energetická účinnost aerobního využití jedné molekuly glukózy je 42 % z teoretického množství energie daného jeho postavením v oxidoredukční škále (49). Zbylý potenciál energie je přeměněn na teplo.

2.2 Cévní zásobení mozku

Přívod krve do mozku je majoritně zajištěn dvěma karotickými a dvěma vertebrálními arteriemi. Tyto čtyři hlavní tepny se na bazi lební spojují a vytvářejí Willisův okruh, skrze který zajišťují celkový průtok 750 ml/min. Průtok karotickou a vertebrální tepnou je individuální a odlišný napříč různými věkovými skupinami (50). Levá hemisféra mozku je dominantní u 98 % praváků (18). Normativní hodnoty průtoku měřeného pomocí qMRA NOVA (quantitative Magnetic Resonance Angiography Non-invasive Optimal Vessel Analysis) (VasSol, River Forest, Illionis, Chicago) jsou nepatrně vyšší v LICA ve srovnání s kontralaterální RICA. (Tabulka č.1)

I přes stranový rozdíl v absolutních hodnotách nebyla prokázána statistická signifikance významnosti rozdílu průtoku mezi LICA a RICA (51). Je známo, že normativní hodnota průtoku skrze ICA je závislá na věku (50) a variabilitě individuální anatomie Willisova okruhu (52).

Tabulka č.1 – Rozdílnost průtoků v LICA a RICA v ml/min. Normativní hodnoty měřené pomocí qMRA.

	Věk		
	18-40 let	41-60 let	> 61 let
RICA	147-377	120-362	92-344
LICA	169-379	135-365	110-352
TVA	94-300	99-281	76-270

RICA - right internal carotid artery, pravá vnitřní karotida
LICA - left internal carotid artery, levá vnitřní karotida
TVA - total vertebral artery flow, celkový průtok v pravé a levé vertebrální tepně

Cévní řečiště mozku je nízko odporový systém povrchových vzájemně propojených tepen. Jde o síť velkých arteriálních kmenů na bazi mozku, extra-intrakraniálních spojek, ale i síť povrchových navzájem spojených korových tepen. Z těchto cév poté odstupují penetrující vyživující perforátory. Z penetrujících tepen odstupují jednak drobné kapiláry zajišťující výživu šedé kůry a zároveň do hloubi mozku pokračující arterioly zásobující řečiště bílé hmoty mozkové. Na druhé straně jsou jednotlivá teritoria mozku spojena pouze insuficientními piálními anastomózami. Hluboké struktury a mozkový kmen jsou zásobeny perforujícími arteriemi a kapilárami, které jsou konečné. Na této úrovni tyto struktury již žádný kolaterální oběh nemají a každý ischemický inzult se v této oblasti projeví ložiskovým výpadkem. (48)

2.3 Kolaterální krevní oběh mozku

Kolaterální oběh je systém vaskulárních struktur hrající stěžejní roli v patofyziologickém mechanismu ischemizace mozku při nedostatečné perfuzi (53). Zajišťuje dostatečný regionální krevní průtok mozem (regional cerebral blood flow, rCBF) při snížení průtoku či při úplném selhání jedné nebo více přírodných tepen, nebo za jiných lokálních či systémových situací (53–55). Ačkoli byla patofyziologie kolaterálního řečiště mnoho let diskutována, neexistuje dosud systém uniformních kritérií či jednotné klasifikace.

Z anatomické podstaty existují dva základní kolateralizační systémy. První zahrnuje kolaterály mezi tepnami intrakraniálními a extrakraniálními a druhý systém kolaterály inter-intrakraniální.

Z pohledu aktivace kolaterálního oběhu lze rozlišit systém kolaterál na časně aktivovatelný a pozdně aktivovatelný. Systém Willisova okruhu je nízkoodporový systém tepen a je považován za systém kolaterál s časnou reaktivitou, kdy kolaterály reagují okamžitě či v řádu sekund vlivem prostého tlakového gradientu krevního toku. (55)

2.3.1 Primární kolaterální systém

Willisův okruh

Willisův okruh dokáže za určitých podmínek distribuovat krev do celého mozku i v případě, kdy ze čtyř hlavních přívodných tepen je patentní pouze jedna. Pacient, který má bez klinických potíží průchodnou pouze jednu karotickou tepnu, není v klinické praxi příliš raritní. Willisův okruh představuje systém čtyřnásobného jištění skrze přední a zadní komunikující tepny a označujeme ho jako kolateralizaci primární (54,56–59). Přední komunikující tepna (AcoA, arteria communicans anterior) a proximální úseky zadních mozkových tepen (LPCA1/RPCA1, left/right posterior cerebral artery) zajišťují inter-hemisferální komunikaci, zatímco zadní komunikující tepny (LPCOMM/RPCOMM, left/right posterior communicans artery) zajišťují vertebro-karotické spojení. Systém těchto mozkových kolaterál je formován v prenatálním období. Vývojově je velmi variabilní a individuální co se týče stranové asymetrie, hypoplazie či aplazie příslušné tepny (60). Z anatomických studií vyplývá, že absencí AcoA je zatíženo zhruba 1 % populace (53). Hypoplazie či absence proximálního úseku předních mozkových tepen (ACA1, anterior cerebral artery) je přítomna v 10 % a v případě PCOMMs až v 35 % populace (53,60). Persistence fetální cirkulace v podobě absence či hypoplazie P1 úseku jedné či obou PCA je popisována v 10-26 % případů (61).

2.3.2 Sekundární kolaterální systém

Intra-intrakraniální systém kolateralizace

Kolaterální krevní zásobení zahrnuje fyziologicky vedle primárních anastomóz i systém sekundárních spojek. Za fyziologických podmínek jsou sekundární kolaterály anatomicky přítomny, avšak krevní průtok skrze ně je zcela minoritní. Pro svou efektivní funkčnost potřebují tedy v případě potřeby dostatečný adaptační časový interval. Z důvodu nutnosti maturace jsou označovány jako kolaterály pozdně reagující. Jako sekundární kolaterály

označujeme distální spojky velkých mozkových tepen, leptomeningeální anastomotické tepny a extra-intrakraniální kolaterály. (48,53,55)

K závažnější chronické hypoperfuzi mozku může docházet opakovanou tromboembolizací či hemodynamickou kompromitací na vrub stenotizace přívodných či regionálních mozkových tepen aterosklerotickým plátem. Při této postupné či prolongované ischemizaci mozku se uplatňují početné metabolické, neurální a hemodynamické kompenzační mechanismy (viz. kapitola 2.6). Na základě těchto mechanismů může docházet k několika změnám.

V případě selhání primární kolateralizace skrze Willisův okruh dochází k postupné či chronické mozkové hypoperfuzi. Zvýšená poptávka mozku po dostatečném průtoku a oxygenaci může indukovat maturaci dosavadních nízkoprůtokových kolaterál (53,55). Ačkoli tato přímá souvislost nebyla přesně popsána, tak přítomnost sekundárních kolaterál je považována za známku dlouhodobé hypoperfuze a vyčerpaných schopností mozkové autoregulace (53,55). Hemodynamický efekt kolaterální cirkulace může být velmi důležitý pro zachování perfuze oblasti penumbry (viz. kapitola 2.5) (62) a také pro odfiltrování fragmentovaného trombu z více proximálních lokalizací mimo elokventní tepenné zásobení mozku (63,64). Zvýšení průtokové kapacity tohoto alternativního řečiště na úroveň efektivního krevního zásobení daného regionu je postupné, vyžaduje určitý čas a závisí na mnoha kompenzačních, hemodynamických, metabolických a neuronálních faktorech. Proto tempo rozvoje hypoperfuze příslušného regionu mozkové tkáně je považováno za kritický faktor (65).

Spojení mezi distálními segmenty velkých mozkových tepen představuje další kolaterální podporu krevního průtoku. Četnost a průsvit těchto anastomóz je nejmarkantnější mezi povodím přední (ACA) a střední mozkové tepny (MCA). Mezi povodím střední a zadní mozkové tepny (PCA) četnost a velikost těchto spojek klesá. Efektivní distální anastomózy mezi povodím MCA a PCA jsou spíše raritní, stejně tak jako kolaterály mezi povrchovým cerebellárním řečištěm a povodím PCA. (53,54)

Tyto leptomeningeální anastomózy představují fyziologicky nízkoprůtokové spojení mezi kortikálními tepnami dvou vedle sebe sousedících mozkových povodí. Jejich četnost a patence je závislá na věku a krevním tlaku jedince a jsou obvykle aktivovány v pozdních fázích steno-okluzivního procesu (55). (obrázek č.1 (53,66))

Mezi sekundární kolaterály řadíme i ojedinělé intrakraniální spojky tektálního plexu se supratentoriálními větvemi zadní mozkové tepny (PCA) a větvemi horní mozečkové tepny (superior cerebellar artery, SCA). Dále orbitální plexus komunikující skrze ophthalmickou arterii s arteria facialis, meningea media, maxilaris a ethmoidálními arteriemi. Za velmi vzácné se považuje rete mirabile caroticum spojující arteria carotis interna a externa. (53,67)

Obrázek č.1 (53, 66) - Diagram leptomeningeálních kolaterál

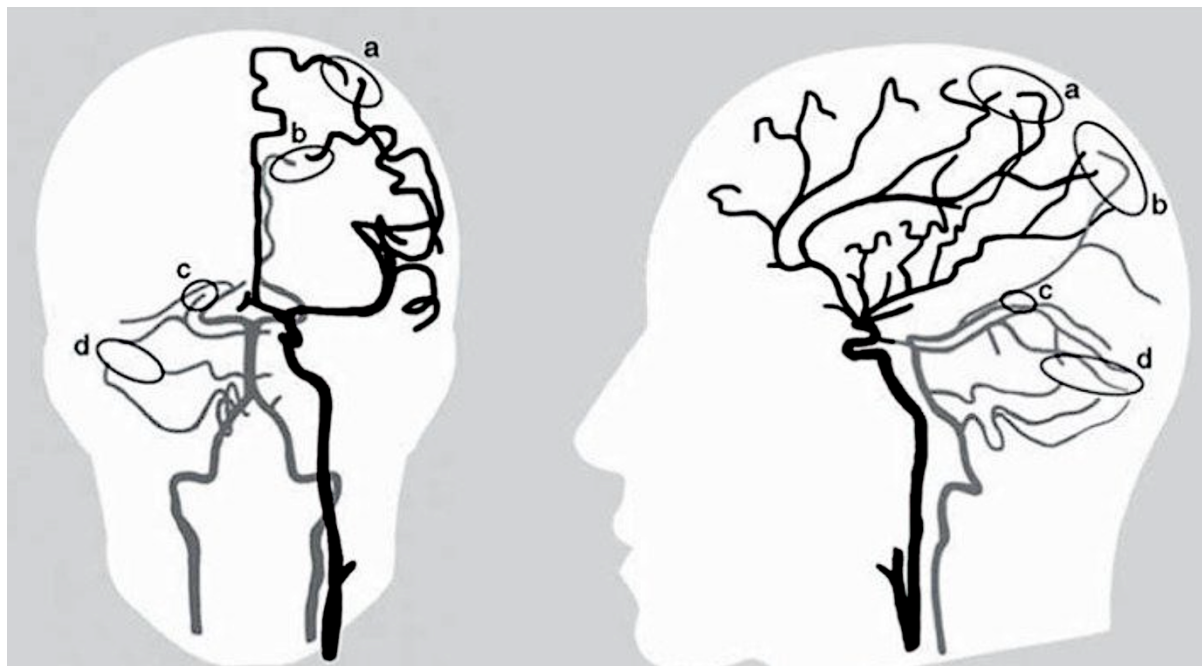


Diagram leptomeningeálních kolaterál přemostujících přední a střední mozkové tepny (a), střední a zadní mozkové tepny (b), supratentoriální a infratentoriální tepny (c) a hlavní hemisférické cerebellární tepny (d)

Extra-intrakraniální systém kolateralizace

Extra-intrakraniální kolaterální řečiště představuje sekundární systém. V rámci individuální variability však může zastávat i funkci primární kolateralizace svou vrozenou a suficientní přítomností.

Kolaterály mezi intra a extrakraniálním řečištěm zahrnují (53,55):

- 1) větve arteria carotis externa, kavernózní segment ICA a arteria ophthalmica
- 2) durální anastomózy mezi distálními větvemi střední a occipitální meningeální tepny s cerebrálními tepnami
- 3) anastomózy mezi extrakraniálními segmenty arteria vertebralis a přední spinální tepny
- 4) svalové a podkožní větve arteria vertebralis

Spojení arterie ethmoidalis a ICA skrze orbitální plexus a arteria ophtalmica s větvemi arteria carotis externa (arteria facialis, maxilaris a arteria meningeae media) není pro hemodynamiku mozku stěžejní. Ještě méně jsou za fyziologických podmínek důležité vývojově zachované části embryonálního cévního řečiště v podobě karotido-vertebrálních spojek. Sem řadíme nejčastější arteria proatlantalis-intersegmentalis, arteria primitiva trigemina a arteria primitiva hypoglossi. V rané fázi regionální či hemisférické hypoperfuze však dochází vlivem kompenzační vazodilatace (viz. kapitola 2.6) ke změnám tlakových gradientů mezi jednotlivými mozkovými tepnami či mezi propojenými tepnami intrakraniálními a extrakraniálními. Tyto změny mohou vést k centripetaci krevního toku směrem k hypoperfundované oblasti. V případě arteria ophtalmica je velmi častá reverze krevního toku směrem intrakraniálně. V dalších stávajících rudimentálních cévách může být indukována maturace, a tím vytvoření kompenzačního bypassového řečiště. U vytvořených kolaterál není garantována jejich persistence. Vlivem hemodynamických fluktuací může dojít k jejich opětovnému uzavření či dle aktuální poptávky po průtoku k jejich dynamickému zavírání a otevírání „opening on demand“. (53,55,68)

2.3.3 Terciální kolaterální systém

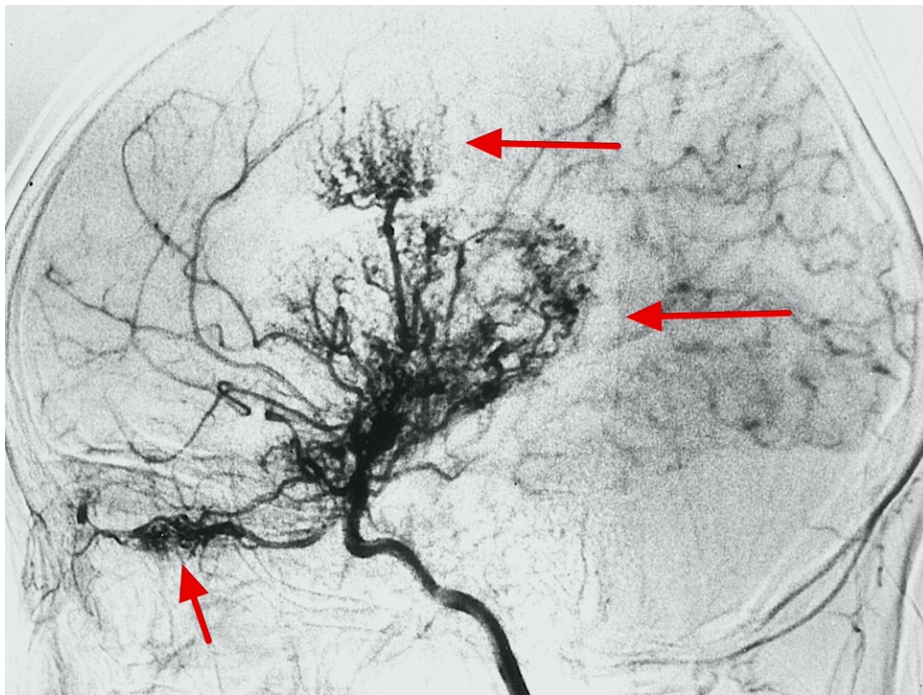
V případě, kdy primární ani sekundární kolateralizace nedokáže uspokojit poptávku chronicky hypoperfundované mozkové tkáně po oxygenaci a živinách, může docházet k tvorbě kolaterál de novo (patologické kolaterály). V případě patologických kolaterál hovoříme o musculocervikálních spojkách, transdurálních a transcerebrálních spojkách. (55)

Patologické bazálně uložené „moya-moya“ kolaterály reprezentují excesivní schopnost mozku indukce neovaskularizace a maturace širokého spektra leptomeningeálních tepen a hlubokých parenchymových cév. (obrázek č.2)

Ačkoli specifické patofyziologické faktory vedoucí k tvorbě kolaterál nejsou přesně známy, snížení krevního tlaku v tepně za stenózou má v tomto ohledu velký vliv, jak popsal Meyer et al. již v roce 1957 (69). Hypoperfundované či ischemizující oblasti mozku mohou vést k sekreci angiogenních peptidů s potenciálem formování kolateralizace (53). Tyto cévy jsou však primárně formovány k odstranění nekrotizující mozkové tkáně než k augmentaci krevního toku (70).

Na základě výše zmíněného lze mozkovou kolateralizaci schematizovat na primární, sekundární a terciální. Jako primární jsou označeny arteriální segmenty tepen Willisova okruhu. Sekundární zahrnují aa. ophtalmicae, leptomeningeální kolaterály a stejně tak preformované spojky mezi distálními tepnami malého kalibru. Za terciální kolaterály lze považovat nově vytvořené mikro tepénky v rámci reaktivní angiogeneze v chronicky hypoperfundované oblasti. (53,71)

Obrázek č.2 - Patologické kolaterály „moya-moya“



Ilustrační obrázek. Zdroj: <https://healthjade.com/moyamoya-disease/>

2.4 Hemodynamika mozku

Průtok krve mozkovou tkání (CBF) zajišťující oxygenaci a energetický přísun je za normálních okolností průměrně 50-60 ml/min na 100 g mozkové tkáně. Nabídka kyslíku v arteriální krvi převyšuje poptávku mozkové tkáně za normálních okolností dvojnásobně (72). Při snížení přítoku krve (např. za situace sníženého srdečního výdeje, stenotizace či okluze přírodních mozkových tepen) je mozek schopen zachovat intaktní regionální průtok (rCBF) aktivací kaskády autoregulačních mechanismů (viz. kapitola 2.6). Vlivem těchto mechanismů je mozek schopen intaktní funkce i při klesajícím rCBF blížícím se 20 ml/min na 100 g mozkové tkáně. Při poklesu rCBF k hodnotám okolo 20 ml/min na 100 g mozkové tkáně dochází ke kompenzačnímu snížení funkční aktivity neuronů. Míra jejich dysfunkce je

závislá i na době trvání hypoperfuze. Při poklesu rCBF pod hodnotu 15 ml/min na 100 g mozkové tkáně dochází k úplné funkční, tj. elektrické inaktivitě a pouhému přežívání neuronální populace (tzv. electrical failure, elektrický klid). Pokud pokles regionálního průtoku mozku progreduje pod úroveň 10-12 ml/min na 100 g mozkové tkáně, tak dodávka energetických zdrojů pro mozek je prakticky nulová. Dochází k zástavě aktivního, energeticky dependentního, iontového transportu v mitochondriích a nastává porucha buněčné strukturální integrity. Dochází ke smrti nervových buněk a rozvoji dokonaného ischemického ložiska. (48,68,72)

2.5 Penumbra

Těžce hypoxická mozková tkáň ve fázi elektrické inaktivity si může zachovávat určitou míru bazálního metabolismu a roku 1981 byla tato hypoxická část mozku pojmenována jako penumbra (73). Penumbra je možno definovat pomocí rCBF okolo 12–15 ml/min na 100 g mozkové tkáně (68). Tato hodnota je závislá i na době trvání poklesu průtoku. Při opětovné reperfuzi oblasti penumbry dochází k postupnému obnovení původně vymizelé neurologické funkce (40).

V rámci AIS je fáze akutní penumbry dobře popsána. Pokud vezmeme v úvahu délku trvání kritické hypoperfuze, lze dedukcí vedle fáze akutní penumbry předpokládat i fázi penumbry chronické. Časový interval, po kterém dochází k přechodu akutní penumbry v chronickou, není dosud znám. Chronická hypoperfuze mozku není spojena pouze s neurologickou symptomatologií, ale může ovlivnit i nejvyšší funkce mozku, tedy kognitivní vlastnosti jedince. Za předpokladu existence fáze chronické penumbry bychom tedy měli být schopni identifikovat ty pacienty, u kterých dojde po revaskularizaci mozku k vymizení nebo zmírnění původního, déle trvajícího neurologického deficitu či ke zlepšení kognitivních schopností. (34,68)

2.6 Autoregulace mozkového průtoku

Neuronová síť je unikátní tkáň, která je vysoce specializovaná ke své funkci. Tato tkáň je vzhledem k ostatním buňkám lidského těla charakterizována velkou intenzitou vlastního metabolismu a velmi vystupňovanou úrovní proteosyntézy (47). K zajištění takto intenzivních metabolických pochodů a potřeb mozku je nutný dostatečný a kontinuální přísun energie. Fyziologická funkce mozku je tak přímo vázána na konstantní krevní průtok mozkovými tepnami (CBF) a na mozkový perfuzní tlak (CPP).

Při uzávěru či významné stenóze přívodné či velké mozkové tepny je průtok a CPP zajišťován fyziologickými kolaterálami prostou redistribucí průtoku krve na základě tlakových gradientů v jednotlivých tepnách. Na základě tlakových rozdílů v tepnách za stenózou či uzávěrem může docházet k posílení průtoku ortográdně tekoucími kolaterálami či k obrácení toku krve ve prospěch cerebrálního řečiště. Retrográdní kolaterální přítok z extrakraniálního řečiště je nejčastěji patrný skrze arteria ophtalmica.

Schopnosti kolaterálního řečiště nahradit fyziologický průtok krve za stenózou či okluzí jsou často omezené. Jsou známy dva kompenzační mechanismy mozkové cirkulace na klesající CPP: autoregulace mozkového arteriálního řečiště a schopnost zvýšení extrakce kyslíku z krve.

Při absenci suficientní kolateralizace dochází za stenózou či uzávěrem přívodné mozkové tepny k vazodilataci odporových arteriol, a tím tak k udržení regionálního mozkového průtoku (rCBF). Tento reflexní děj označujeme jako autoregulaci nebo Baylisův jev. Rozsah tohoto autoregulačního reflexu lze číselně vyjádřit. Podle metodiky, kterou je hemodynamika vyšetřována, se liší číselné vyjádření i označení reflexu: cerebrovaskulární rezervní kapacita (CVRC), vazomotorická rezerva (VMR), cerebrovaskulární reaktivita (CVR) (68).

Je-li průtok krve mozkem kompromitován natolik, že i přes autoregulační mechanismus nadále dochází k poklesu CPP, hovoříme pak o vyčerpání autoregulace. V dalším sledu pak rCBF klesá úměrně poklesu CPP. S klesajícím rCBF je paralelně zahájen druhý kompenzační mechanismus: zvýšení extrakce kyslíku z krve (OEF). Tímto dějem dochází k zajištění oxygenace hemodynamicky kompromitované mozkové tkáně za účelem zachování oxidativní fosforilace. (74,75)

Pokud CPP klesá ještě více, následuje stav, kdy ani zvýšená extrakce kyslíku není schopna zajistit potřeby aerobního metabolismu, a dochází tak k energetickému selhávání a ischemizaci mozkové tkáně.

S rozvojem pozitronové emisní tomografie (PET) byla posloupnost této kompenzační kaskády přehledně popsána v roce 1987 (76). Powers et al. tuto kaskádu schematizoval a definoval hemodynamické **selhání nultého, prvního a druhého stupně** (76). Během dalších let výzkumu bylo zjištěno, že již během časně fáze autoregulačního reflexu lehce klesá hodnota rCBF (68,77). Ve fázi mírného poklesu rCBF dochází k lehké elevaci OEF ještě před vyčerpáním autoregulace (68). Dokonce byla prokázána zvýšená OEF i za normálních hodnot CBV (78). Tato data využil Derdeyn et al. v upraveném schématu roku 2002 (68,79). Vzniklo tím tak modifikované a více vhodné členění.

Za normální situace, kdy je CPP konstantní, je průtok krve autoregulován změnami šíře arteriol (Baylisův jev). Za této situace existuje přímá korelace mezi CBF (cerebral blood flow) a objemem krve v mozkových tepnách (CBV). **Tento stav je označován jako stupeň 0.** (76)

Hemodynamické selhání prvního stupně je stav, kdy vlivem poklesu CPP došlo k zahájení autoregulačního reflexu ve větší či menší míře, a lze proto prokázat zvýšené CBV. Dále lze prokázat malé zvýšení OEF při velmi malém poklesu CBF. Fáze **hemodynamického selhání druhého stupně** je pak charakterizována vyčerpáním CVRC. V této fázi se rCBF stává lineárně závislým na poklesu krevního tlaku. Dochází k výrazné elevaci OEF. Při progredujícím poklesu CPP je tato fáze ukončena stavem, kdy začne docházet k poklesu aerobního metabolismu mozku. (68,76)

V našem písemnictví o této problematice opakovaně psal ve svých pracích Kalvach et al. (72,80).

2.6.1 Detekce hemodynamického selhání prvního stupně

K verifikaci se užívá srovnání klidových hodnot rCBF se zátěžovými hodnotami rCBF při maximální možné vazodilataci. K simulaci zátěžové situace je užíváno intravenózního podání acetazolamidu (komerčně užívaný název – Diamox) nebo inhalace vyšších koncentrací CO₂.

Cévy, které jsou v důsledku lokální ischemizace již maximálně dilatované, nereagují na vazodilatační stimul (podáním acetazolamidu či CO₂) vůbec, nebo jen velmi omezeně. V takto paralyzovaných cévách dochází k navýšení průtoku jen minimálně, či může být detekováno paradoxní snížení průtoku (steal fenomén). Jako hemodynamické selhání prvního stupně je označován stav snížené schopnosti dilatace arteriol, nebo zátěží indukovaný steal fenomén. (76)

Acetazolamid (Diamox)

Acetazolamid je farmakologický preparát, který má vazodilatační efekt na intracerebrální tepny. Lze jej označit jako centrální vazodilatans. Za normálních okolností po intravenózní aplikaci acetazolamidu dochází k navýšení průtoku mozkovými tepnami o >30 % (81). Detailnější znalost o vazodilatačním mechanismu není dosud přesně známa. Jako nejčastěji uváděný mechanismus je popisován inhibiční vliv acetazolamidu na karboanhydrázu, tj. enzymatickou sloučeninu zastoupenou v intracerebrální vaskulatuře a erytrocytech (82). Acetazolamid také způsobuje lokální extracelulární acidifikaci mozkové tkáně, která zvyšuje rCBF stejně jako molekuly CO₂ (68). Vzhledem k faktu, že podání Diamoxu indukuje vazodilataci chemicky, nelze takto simulovanou zátěžovou situaci zcela přesně korelovat s tlakově indukovanou zátěží při poklesu CPP (68).

CO₂

V rámci zajištění konstantního průtoku mozkovými tepnami mají molekuly CO₂ vazodilatační vliv. Naopak molekuly O₂ zastávají vůči CO₂ reciproční úlohu. Důkazy o dynamice vlivu CO₂ při změnách krevního tlaku přinesl výzkum Harpera et al. (83). Hyperkapnie indukující vazodilataci je docíleno metodami zadržetí dechu či zvýšenou příměsí oxidu uhličitého ve vdechované kyslíkové směsi. Hyperventilací navozené snížení frakce oxidu uhličitého v krvi má vasokonstrikční efekt. Srovnání vlivu acetazolamidu a CO₂ bylo zkoumáno. Zátěžová situace indukovaná oběma látkami při vyšetření CVRC má srovnatelný efekt (84).

2.6.2 Detekce hemodynamického selhání druhého stupně

K hemodynamickému selhání druhého stupně dochází, je-li vyčerpaná CVRC ještě více zatížena dalším poklesem CPP. Periferní cévní rezistence je tak v tuto chvíli snížena na absolutní minimum, a CBF se tak stává přímo lineárně závislým na systémovém krevním

tlaku. V této fázi hemodynamického selhání dochází k výraznému zvýšení extrakce kyslíku z krve (OEF). (76,79)

K vlastní detekci jevu zvýšené OEF je používán izotop kyslíku ^{15}O detekovaný pomocí PET. Krevní průtok je měřen po bolusové aplikaci izotopem značené vody H_2^{15}O . Měření CBV probíhá po krátké inhalaci molekul oxidu uhelnatého značeného C^{15}O , a k detekci OEF je užito značených molekul kyslíku O^{15}O . Vzájemným vztahem je následně určen stupeň mozkového aerobního metabolismu (CMRO_2). (76,79)

Izotop kyslíku je vysoce nestabilní s poločasem rozpadu 122 sekund (76). Jeho výroba proto musí být situována přímo v místě prováděného vyšetření a celé vyšetření musí být provedeno během jedné hodiny. Tato náročnost celé procedury je spolu s finanční zátěží hlavní limitací pro použití v rámci České republiky.

2.7 Patofyziologie mozkové ischemie

Optimální přísun kyslíku do mozku činí 3-3,5 ml O_2 /min na 100 g mozkové tkáně. Celý mozek takto spotřebuje asi 50 ml O_2 /min. Při přerušení přísunu kyslíku lze již po 3-5 min pozorovat ischemicky indukované morfologické změny nervových buněk. K těmto změnám dochází především v oblasti hippocampu, který je na nedostatek kyslíku nejcitlivější, a to zejména v oblasti CA1 / CA4 / CA3. Další citlivé oblasti mozku jsou pyramidové buňky, putamen, nucleus caudatus a také cerebellární Purkyňovy buňky. Při kritické oxygenaci mozkové tkáně dochází jednak k supresi vlastní energetické tvorby a s tím spojené snížení neuronální aktivity. Dále dochází k cytoplazmatickému hromadění H^+ iontů a neutilizovaných molekul pyruvátu. Takto deponovaný pyruvát je enzymaticky redukován laktát dehydrogenázou na laktát. Přítomnost intracelulárního laktátu a nadměra iontů H^+ vedou k buněčné acidóze a iniciaci buněčné strukturální destrukce. Přežití každé buňky je vázáno na schopnost udržení vnitřního prostředí a objemu. Na^+/K^+ ATPáza fyziologicky neustále čerpá Na^+ ionty ven z buňky výměnou za K^+ ionty, přičemž K^+ ionty samovolně neustále difundují mimo buňku. Takto udržovaný negativní vnitřní potenciál vytlačuje z buňky ionty Cl^- a brání tak jejímu otoku. Při nedostatku kyslíku, a tedy i energie je transport Na^+/K^+ omezen či úplně zastaven – ionty Na^+ se hromadí v buňce, zatímco ionty K^+ mimo buňku. Negativní vnitřní potenciál je narušen, a dochází tak k masivnímu influxu iontů Cl^- a

Ca⁺ do buňky. V závislosti na koncentracích těchto iontů pronikají do intracelulárního prostoru molekuly vody a buňka otéká. Vlivem iontů Ca⁺ dochází také k poškození enzymatických systémů, je tlumeno mitochondriální dýchání, a tím dochází k další potenciaci energetického stresu. Při nedostatku energie dochází také k postupnému selhávání protektivních mechanismů proti buněčným oxidantům. Následná peroxidace lipidů má za následek zničení buněčné membrány a uvolnění intracelulárních makromolekul. Uvolněné makromolekuly aktivují imunitní systém a vzniká aseptická zánětlivá reakce ničící další buňky v okolí ischemického ložiska. Otok buněk, zánětlivě indukované uvolnění vazokonstrikčních působků a jejich hromadění uvnitř kapilárního řečiště způsobují poruchu perfuze, a to i ve chvíli, kdy je primární příčina ischemického infarktu již odstraněna. (48,72)

2.8 ACS jako příčina poruchy hemodynamiky

Randomizované a multicentrické studie prokázaly, že revaskularizace pomocí CEA snižuje výskyt mozkového infarktu (30,85–88). Studiemi NASCET (85,89) a ACAS (86) deklarovaný stupeň stenózy (60 % v případě studie ACAS, 70 % v případě NASCET) byl poté tradičně užíván jako hlavní marker poruchy hemodynamiky a rizikovosti pro vznik infarktu, stejně tak jako indikační kritérium chirurgické léčby a provedení CEA.

Odpor kladený krevnímu průtoku karotickou stenózou lze modelově charakterizovat Poiseuilleovou rovnicí.

Poiseuilleova rovnice

$$Q = \frac{\Delta P \pi r^4}{8 \eta l}$$

Q = průtok
 ΔP = rozdíl tlaků (před a za zúžením)
r = poloměr trubice (tepny)
 η = viskozita kapaliny (krve)
l = délka trubice (tepny)

Rovnice nám determinuje, že odpor kladený kapalině dané viskozity proudící tubulárním prostorem je určen jak průtočným diametrem, tak délkou trubice. Z toho plyne, že zvětšující se míra stenotizace, ale i délka karotického plátu má přímý vliv na zvýšení odporu proudící krvi. ACS se tak může podílet na snížení průtoku (24,25). Z těchto důvodů je u hemodynamicky významně stenotizujících plátů největší determinantou jejich rizikovosti

jejich délka a průměr průtočného lumen, tj. % míra stenózy (25,90). Data klinické studie prokázala přímý vliv délky plátu na CBF a hemodynamiku mozku (24). U pacientů s plátem ICA delším jak 2 cm došlo k významnému poklesu rCBF, tedy k lokální hypoperfuzi (24).

2.9 Socioekonomická data

V rámci evropské populace se výskyt iCMP pohybuje každým rokem okolo 1,4 milionu pacientů (91). Iktus je v Evropě nejčastější příčinou invalidizace dospělých. Každý rok tak zemře okolo 1,1 milionu pacientů buďto přímo v důsledku mrtvice, či na její důsledky a komplikace (92). Více než polovina přeživších pacientů je zatížena různým stupněm neurodeficitu a je poté odkázána na určitou míru dopomoci v mnoha aspektech běžných každodenních činností (7). Kromě zdravotního zatížení postižené populace tak iktus představuje významný ekonomický faktor zatěžující společnost. Každoroční náklady spojené s diagnostikou a léčbou iCMP v Evropě přesahují 38 miliard euro (7,92).

3 Medicína založená na důkazech (Evidence Based Medicine)

ACS zatěžuje svého nositele zvýšeným rizikem vzniku mozkového iktu. Toto riziko není u asymptomatických stenóz tak velké jako u skupiny pacientů s anamnézou již prodělané iCMP (30). Neoddiskutovatelně nejlepší možností redukce individuálního a sociálního dopadu prodělaného mozkového iktu je primární prevence.

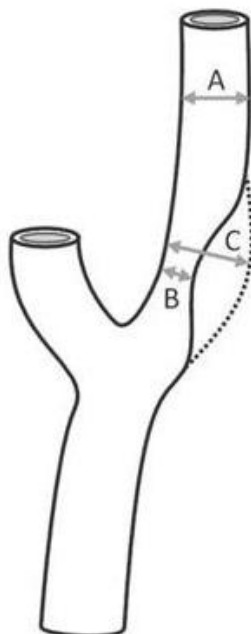
CEA představuje chirurgickou možnost odstranění aterosklerotického zúžení tepny. Výkon sám o sobě ale přináší rizika peroperačních komplikací rezultující v iktus, invalidizaci či úmrtí pacienta (30,85–87,89,93). V historickém sledu indikace k CEA podléhala velkému vývoji pod vlivem tzv. evidence-based medicíny a stále častěji se rozhodnutí opíralo o výsledky klinických studií. V rámci správné indikace k provedení CEA je nezbytná převaha budoucích benefitů nad jejími možnými riziky se všemi dopady, aby byla míra rizikovosti operačního výkonu ospravedlnitelná.

Vlivem CEA na výskyt iktu u symptomatických pacientů se zabývaly velké randomizované studie. V roce 1991 severoamerická studie NASCET (85,89) a evropská studie ECST (87) prezentovaly významný benefit symptomatických pacientů z CEA v dlouhodobém horizontu sledování. Zatímco evidence-based základna pro provedení CEA u symptomatické stenózy karotidy byla značná, mnohem větší nejistota stále trvala na poli ACS.

3.1 ACAS

Výsledky randomizované studie ACAS byly publikovány v roce 1995 (86). V rámci této multicentrické prospektivní studie bylo z 39 pracovišť z USA randomizováno 1662 pacientů s ACS. Primárním cílem tohoto výzkumu bylo prokázat, zdali u ACS provedená CEA za současné medikace kyselinou acetylsalicylovou (ASA) dokáže snížit riziko iCMP ve srovnání s izolovanou medikamentózní monoterapií antiagregancii. 1662 asymptomatických pacientů s ACS >60 % (zjištěná na základě USG vyšetření) ve věkovém rozmezí 40-79 let bylo randomizováno do chirurgické a konzervativní větve. Pacienti se známkami iCMP či tranzitorní ischemické ataky (TIA) z ipsilaterálního a kontralaterálního karotického řečiště a

z vertebrobazilárního řečiště za uplynulých 45 dní byli ze studie vyloučeni (těchto pacientů bylo 25 %). (86)



Měření procentuální míry karotické stenózy na základě studie ACAS a NASCET.

Procentuální míra stenózy byla určena jako minimální diametr v místě plátu (B) / distální diametr v nejbližším místě nad plátem, kde jsou stěny tepny paralelní (A).

Statistickým zpracováním dat byla zjištěna míra pooperačního (období do jednoho měsíce po CEA) rizika vzniku iktu 2,3 % u CEA a 0,4 % u konzervativně léčené větve. Míra rizika vzniku iktu v rámci 5letého sledování byla 11 % u pouze konzervativně léčené skupiny a 5,1 % u pacientů po CEA za současné medikace ASA. Studie tedy prokázala, že provedení CEA u asymptomatického pacienta představuje 53% redukci rizika mozkové mrtvice v časovém horizontu pěti let. Nebyl prokázán vliv míry stenózy (ve spektru 60-99 %) na míru redukce rizika mrtvice. (86)

Po publikování výsledků studie ACAS se dramaticky zvýšil počet prováděných CEA pro ACS a došlo k rozšíření indikačních kritérií pro CEA. Nově byly indikovány stenózy již od 60 % (ne od 80 % jak bylo tehdy obvykle prováděno) (16).

U žen byla zjištěna 5letá redukce rizika vzniku iktu pouze o 17 % ve srovnání s muži 66 %. Tento výsledek byl důsledkem vyšší míry peroperačních komplikací u žen (3,6 %) ve srovnání s muži (1,7 %). (86)

Hertzer prokázal, že z CEA pro ACS za současné medikace ASA více benefitují muži, tj. 5letá redukce rizika iktu u mužů byla 79 % a 56 % u žen. Byl potvrzen značný vliv nekomplikovaného provedení CEA na výsledný outcome. V téže práci poukazuje na míru vzniku mozkového infarktu v konzervativně řešené větvi ACAS, tj. 8,7 % u žen a 12,1 % u mužů. Toto zjištění bylo v rozporu s všeobecně zažitým předpokladem nižší účinnosti ASA u žen. (16)

Některé studie prokázaly častější výskyt karotických šelestů v ženské populaci při daleko méně významných stenózách ICA než u mužů (94,95). Chambers and Norris popsali výsledky USG vyšetření 500 pacientů s ACS zachycenou na základě karotického šelestu (94). 58 % testované skupiny byly ženy. Pouze u 16 % žen byla zjištěna stenóza ICA více jak 75 %, u mužů byl záchyt 2x větší (16,94). Vzhledem i k tomuto výsledku se USG vyšetření dle metodologie ACAS začalo aktivněji a velmi efektivně využívat v rámci preventivních plošných screeningových vyšetření rizikových skupin. Dosud byla značná část karotických stenóz zachycena až na základě prodělané TIA či iCMP.

Provedení CEA u asymptomatických pacientů doporučované na základě evidence-based konsenzů výzkumných a klinických skupin (96–98) čerpalo převážně z výsledků studie ACAS. Navzdory výsledkům studie ACAS (86), která prokázala signifikantní redukci rizika vzniku TIA a neinvalidizujícího iktu, v otázce fatálních či invalidizujících iktů byly výsledky stále nepřesvědčivé (30).

Rothwell v jedné ze svých prací diskutuje o tom, zdali je možné dosáhnout stejně příznivých výsledků i v široce zavedené klinické praxi. Zjistil, že příznivé výsledky ACAS včetně relativně malé míry komplikací mohly být dány i skladbou velmi zkušených operatérů participujících ve studii. Míra komplikací v rámci ACAS byla výrazně nižší ve srovnání s ostatními pracovišti zabývající se CEA asymptomatických pacientů. Poprvé začala být diskutována technická stránka správného provedení CEA s důrazem na vyloučení všech peroperačních komplikací. Vysokou morbiditou a mortalitou (ve srovnání se studií ACAS) se Rothwell zabýval analýzou 46 případů po CEA pro ACS ze svého vlastního pracoviště. Mortalita představovala 8x vyšší hodnotu než u ACAS (1,11 % vs. 0,14 %) a riziko iktu nebo smrti bylo 3x vyšší (4,3 % vs. 1,5 %). (93)

Na rozpor výstupů Rothwella a studie ACAS odpověděla až následná studie ACST (30).

3.2 ACST

Studie ACST (30) z Velké Británie měla velmi podobné cíle jako studie ACAS (86). ACST, multicentrická a randomizovaná studie, zahrnovala od roku 1993 do roku 2003 na 3120 pacientů s ACS. Na studii se podílelo 126 center z 30 zemí světa. Polovina z participujících pacientů podstoupila CEA za současné medikamentózní léčby rizikových faktorů, tj. za současného užívání antihypertenziv (aHT), ASA a statinů. Druhá polovina pacientů byla ponechána na izolované medikamentózní terapii aHT, ASA a statiny. Po vyřazení peroperačních komplikací bylo 5leté riziko iktu 3,8 % u pacientů v chirurgické větvi a 11 % v konzervativní větvi. Studie potvrdila vliv CEA na snížení rizika závažných komplikací. Pokud se uvažují všechny komplikace, tedy včetně peroperačních, pak 5leté riziko iktu bylo 6,4 % vs. 11,8 %. Správné vybalancování mezi rizikovostí a přínosem tedy záleží na míře peroperačních komplikací a na riziku vzniku iktu při neprovedení samotné CEA. Studie ACST znovu potvrdila 50% snížení rizika iktu u asymptomatických pacientů po řádně provedené CEA. Riziko ipsilaterálního iktu rok po operaci bylo přibližně 2 % při konzervativní medikamentózní terapii a provedením CEA bylo sníženo na 1 % za rok. (30)

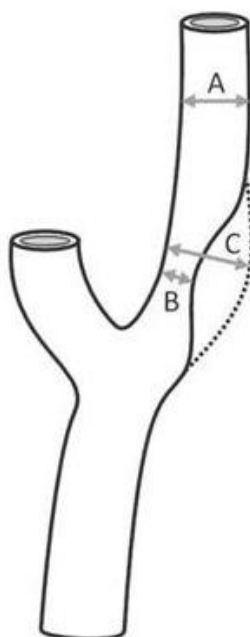
NNT (Number Needed to Treat) v rámci studií ACAS a ACST-1 bylo 17 a 18, tzn. přes 17 pacientů s ACS je nutno odoperovat, abychom zabránili jednomu případu iktu nebo smrti v důsledku iCMP během 5 let (30,86). Benefity provedené CEA jsou tedy markantnější až v delším časovém horizontu sledování.

Jasný benefit z chirurgické léčby byl shledán u populace do 75 let u stenóz 70-90 %. U starších pacientů nebyl benefit prokázán, protože téměř polovina pacientů zemřela do pěti let od operace z příčin nesouvisejících s CEA. (30)

V kontrastu se studií ACAS nebyl v rámci studie ACST shledán rozdíl v benefitu mezi muži a ženami (30). Přínos operace byl prokázán bez ohledu na tíži karotické stenózy ve spektru od 70 do 90 % (30). Ke stejnému závěru dospěli i autoři ACAS (86). Toto tvrzení týkající se asymptomatických pacientů je tedy v rozporu s výsledky dvou studií zabývajících se CEA u pacientů symptomatických (NASCET (85), ECST (87)). Možné vysvětlení nepřímé souvislosti mezi tíží karotické stenózy a mírou rizikovosti při medikamentózní terapii je relativně nízká frekvence výskytu poruchy hemodynamiky u asymptomatické populace. Hemodynamické poruchy jsou daleko častější u symptomatických pacientů (5). Výsledky

ACST byly natolik silné, že je bylo možné generalizovat, a to i bez ohledu na velmi diskutovaný příznivý vliv do léčby vstupujících statinů, které snižují riziko iktu o 20 % (99).

Meta analýza dat ACST prokázala menší riziko vzniku iktu na izolované OMT (aHT, ASA, statin) u žen ve srovnání s muži. Evidence based data však zůstávala nadále neurčitá. Zdá se provedení CEA pro ACS u žen vyplatí, nebylo dosud jednoznačně prokázáno. V mnoha pracích se zmiňuje, že ACST ani ACAS nezohledňují tzv. post-stenotické zúžení distálně od asymptomatické stenózy, kde je paradoxně riziko iktu při izolované OMT velmi nízké a stejně je tomu tak i v rámci symptomatických karotických stenóz. (93,100)



*Měření procentuální míry karotické stenózy na základě studie ACST a ECST.
Procentuální míra stenózy byla určena jako minimální diametr v místě plátu (B) /
maximálnímu možnému diametru v místě stenózy (C).*

3.3 Karotický stenting v otázce primární prevence iktu

V mnoha lokalizacích cévního řečiště je angioplastika a stenting široce užívanou metodou léčby aterosklerotické stenózy. Touto procedurou jsou aterosklerotické hmoty přitisknuty k

cévní stěně přetlakovou kompresí a následně jsou zafixovány tubulární kovovou sítí jako prevence elastické restenózy. Tato metoda je také široce využívána k ošetření cévních disekcí. Hlavním rizikem stentáže karotických tepen je uvolnění aterosklerotických partikulí a jejich distální embolizace do mozkových tepen s rizikem iCMP. U skupiny asymptomatických pacientů, kteří nebyli kandidáty pro chirurgickou léčbu (CEA) ze zdravotních či anatomických důvodů, je karotický stenting (CAS) možností volby. CAS ICA byl poprvé proveden Mathiasem v roce 1989. Jako cílená léčebná metoda za účelem prevence iktu u ACS byl CAS poprvé použit v roce 1994 (101). Mezi běžně považované rizikové faktory pro CEA řadíme nevhodné anatomické proporce karotické oblasti, stav po předchozím podstoupení ipsilaterální CEA, nebo stav po iradiaci karotické oblasti pro onkologická onemocnění. Mezi interní komorbidity řadíme například městnavé srdeční selhání, anginu pectoris, nebo recentní infarkt myokardu (102). U pacientů s koronárním onemocněním srdce je prevalence ACS 17-30 % (20). Je důležité si uvědomit, že tyto rizikové faktory nejsou rizikovým faktorem pro vznik iktu za izolované medikamentózní terapie, ale představují přímé riziko pro proceduru CEA (5).

3.3.1 SAPPHIRE

Randomizovanou prací srovnávající potenciální rovnocennost CAS s CEA byla studie SAPPHIRE z roku 2005 (5). Studie zahrnovala jak symptomatické, tak asymptomatické pacienty s rizikovými faktory pro provedení CEA. 30denní riziko vzniku iktu, infarktu myokardu nebo smrti bylo po CAS 5,4 % a 10,2 % po CEA. 30denní morbidita a mortalita převyšovala také dosavadní hodnoty evidované v medikamentózně léčených skupinách pacientů velkých CEA studií. (5)

Souhrnem výsledků se CEA prokázala jako efektivnější metoda prevence pro určitou skupinu asymptomatických pacientů ve srovnání s medikamentózní terapií, ačkoli je tento benefit relativně malý a velmi snadno převáží riziko možných komplikací (5,30,86). CAS byl poté dlouhou dobu považován za možnost léčebné metody symptomatické karotické stenózy, která by neměla být prováděna u ACS vyjma případů klinických studií srovnávajících revaskularizaci pomocí CAS ve srovnání s benefity medikamentózní terapie (5).

3.3.2 SPACE

Rok po publikování výsledků SAPPHIRE bylo dalších 1183 asymptomatických i symptomatických pacientů randomizováno ve studii SPACE (103), za účelem prokázání nepodřadnosti CAS oproti CEA. Tato německo-anglicko-švýcarská studie byla neprůkazná a byla předčasně ukončena pro špatný outcome pacientů. 30denní morbidita a mortalita (30MM) dosahovala v případě CAS 6.84 % a 6.34 % v případě CEA. Vysoká četnost komplikací byla přičítána i nezkušenosti provádějících intervenčních radiologů a operatérů. (103)

3.3.3 CREST

S výrazně lepšími závěry přišla až randomizovaná studie CREST v roce 2010, zabývající se srovnáním CAS a CEA u 2502 symptomatických a asymptomatických pacientů (101). V závěru této práce nebyla zjištěna statisticky významná rozdílnost celkové rizikivosti (vznik iktu, infarktu myokardu nebo smrti) mezi CAS a CEA v rámci 4letého sledování (7.2 % versus 6.8 %). Ačkoli celkové výsledky byly u obou možností intervence (CAS, CEA) srovnatelné, byly detekovány rozdíly v rizikivosti vzniku iktu 4.1 % vs. 2.3 %, riziku infarktu myokardu 1.1 % vs. 2.3 %, a úmrtí 0.7 % vs. 0.3 %. Výsledky byly srovnatelné pro symptomatické i asymptomatické muže a ženy. (101)

Nicméně nižší incidence IM byla detekována po CAS a nižší výskyt rizika vzniku iktu po CEA, jak dokumentují i další práce (104,105). Tento závěr podporuje fakt vyšší rizikivosti CEA u skupiny pacientů s kardiální anamnézou. Z dat CRESTu je zřejmé, že pacienti starší 70 let více profitují z CAS než z CEA. Tento poznatek si lze vysvětlit menší chirurgickou zátěží radiointervenčního výkonu. Pokud je tedy CAS prováděn zkušeným intervenčním radiologem, tak jsou výsledky srovnatelné s výsledky CEA prováděné zkušeným a zručným operátérem. V době, kdy CAS jako efektivní léčebná metoda bojoval o své přežití v prevenci iktu, bylo poprvé prokázáno, že obě metody jsou efektivní v prevenci iCMP. Karotická stenóza s absencí neurologických příznaků je velmi častá. Dvě velké klinické studie (ACAS a ACST) prokázaly benefit CEA vzhledem ke konzervativní protidestičkové léčbě kyselinou acetylsalicylovou (ASA) (30,86). V těchto případech roční NNT (number needed to treat) dosahovalo 100-200 pacientů. Studie CREST prokázala relativní rovnocennost CEA a CAS v prevenci iktu u symptomatických a asymptomatických pacientů (101).

3.4 Management rizikových faktorů u ACS v rámci CEA. OMT.

3.4.1 SAMMPRIS

Roku 2011 přinesla velmi důležitá data randomizovaná studie SAMMPRIS (106), zabývající se symptomatickými intrakraniálními stenózami. Studie, čítající 451 pacientů, prokázala lepší výsledky agresivní optimalizované medikamentózní léčby (OMT) rizikových faktorů vůči stentingu z pohledu rizikovosti rekurence mozkového iktu.

Ačkoli se tato práce nezabývala karotickou endarterektomií ani stentáží, je velmi důležité zmínění několika faktů, které měly významný vliv na další vývoj týkající se asymptomatické karotické stenózy a prevence iktu.

Na základě studie SAMMPRIS (106) a WASID (Warfarin versus Aspirin for Symptomatic Intracranial Disease) (107) byly definovány rizikové faktory vedoucí k iCMP a byla vytvořena doporučení na jejich kontrolu a terapii.

Byl prokázán benefit léčby hypertenze (HT) a hyperlipoproteinemie (HLP) na snížení rizika vzniku iktu a infarktu myokardu (106,108–110). HT, diabetes mellitus (DM), kouření či HLP jsou rizikové faktory asociované i s vyšším rizikem rozvoje stenookluzivního onemocnění karotické tepny (18,30,106). Za hlavní rizikový faktor vzniku vaskulárních onemocnění je považováno kouření, které je asociováno s výrazným nárůstem výskytu >50% stenózy ICA (111) a stejně tak je prokázán vliv na progresi aterosklerotického plátu (7). Meta analýza 32 studií poukazuje na přímý vliv kouření na nárůst výskytu iktu (112).

Protokol SAMMPRIS přinesl iniciální schémata konzervativní léčby rizikových faktorů, která se následně začala uplatňovat v praxi i na poli karotických stenóz (106):

- Duální protidestičková léčba (DAPT) clopidogrelem v dávce 75mg denně paralelně s ASA byla nasazena pacientům po stentingu mozkové tepny na 90 dní. Po uplynutí 90 dní bylo pokračováno v monoterapii ASA (aspirin) v dávce 325mg za den, a to minimálně po dobu trvání follow-upu.

- Úzkostlivě byl sledován systolický krevní tlak (SBP). Cílem bylo udržení jeho výše pod 140 mmHg (<130 mmHg v případě diabetiků).
- Hladina krevního lipoproteinu LDL-C byla žádoucí nižší než 1,81 mmol/L.
- Paralelně probíhala kontrola a terapie sekundárních rizikových faktorů jako DM, kouření a nadváha. Tohoto bylo docíleno důsledným podpůrným programem s důrazem na zdravý životní styl a cvičení.

Výsledky studie SAMMPRIS byly překvapující. 30denní incidence iktu byla 14,7 % u skupiny pacientů po stentingu a 5,8 % u skupiny pacientů na konzervativní terapii (106). Enormní a narůstající příznivý vliv OMT byl patrný i během navazujících let sledování (106):

1. rok sledování 19,7 % vs. 12,6 % (stent vs. OMT)
2. rok sledování 20,6 % vs. 14,1 % (stent vs. OMT)
3. rok sledování 23,9 % vs. 14,9 % (stent vs. OMT)

Časný benefit agresivní OMT nad stentingem u rizikových pacientů s intrakraniální stenózou přetrvával i přes prodloužený follow-up. I na základě této studie začal být dáván větší důraz na OMT rizikových faktorů u pacientů s ACS.

Kontrolu rizikových faktorů a jejich doporučený management u cerebrovaskulárně kompromitovaných pacientů přehledně popsal Naylor et al. (7):

3.4.2 Užívání antiagregancií

Užívání antiagregancií u asymptomatických pacientů je považováno za potenciálně rizikové z důvodu vzniku krvácivých komplikací, není-li terapie vedena správně. Z výsledků studie ACES vyplývá, že užívání antiagregancií se podílí na snížení rizika ipsilaterálního iktu / TIA nebo smrti. (7,113)

Multicentrické review zabývající se vlivem preventivního užívání antiagregancií prokázalo, že preexistující užívání ASA zmírňuje závažnost nastalého iktu a zlepšuje funkční outcome pacientů, i když nezabránilo samotnému vzniku iktu (7,114). Neexistuje evidence, že DAPT (ASA + clopidogrel) přináší benefit oproti monoterapii ASA (7,115). ASA je tedy považována za antiagregans první linie u asymptomatických pacientů a clopidogrel by měl

být ponechán jako alternativa při intoleranci či snížené funkci ASA (7). Z těchto důvodů je vhodné zabývat se genetickým vyšetřením efektivity a optimální funkce užívané ASA.

3.4.3 Management hyperlipoproteinémie

Dodatečnou analýzou dat v rámci studie ACST-1 (30) bylo zjištěno 10leté riziko iktu / smrti 13,4 % v konzervativně léčené skupině pacientů na OMT a 7,6 % ve skupině pacientů, kteří podstoupili CEA. Pokud se ale zaměříme jen na kohortu pacientů, v rámci jejichž terapie nebyly použity statiny, pak 10leté riziko iktu představuje 24,1 % ve skupině OMT a 17,9 % ve skupině po CEA (7). Tyto výsledky užívání statinů prokazují efektivní snížení dlouhodobého rizika vzniku iktu u pacientů s ACS. Zatím neexistují přesná data určující optimální dávkování a intenzitu statinové terapie u této skupiny populace (7). Na základě výzkumu pacientů s kardiovaskulárním onemocněním je doporučována vysokodávková terapie statiny zahrnující udržování nízkých sérových hladin LDL <1,8mmol/L (116–118). K dosažení takovýchto podmínek je doporučováno užívání Atorvastatinu v dávkách od 40 do 80 mg/24 hodin, či 20 až 40 mg Rosuvastatinu / 24 hodin (7).

3.4.4 Management arteriální hypertenze

Vliv antihypertenzní terapie na prevenci iktu u ACS nebyl zatím vyhodnocen žádnou randomizovanou studií. HT zvyšuje riziko karotické stenózy (119). Léčba HT u starších pacientů s ACS (ve srovnání s placebo medikací) snižuje riziko progresse aterosklerotického plátu z 31 na 14 % a indukuje jeho regresi v 31 % (120). Regrese plátu a tloušťky cévní vrstvy intima media byla vysvětlena snížením pulzatilního tlaku v karotidě (7,121). Největší míry redukce aterosklerotického plátu bylo docíleno užíváním blokátorů kalciových kanálů (7,122). Nepatrně horších výsledků bylo docíleno užíváním ACE (angiotensin converting enzyme) inhibitorů (7,123). Míra redukce je proporcionální míře snížení SBP u hypertenzních pacientů (7,124). V klinické praxi bychom tak měli u pacientů s ACS usilovat o udržení hladiny krevního tlaku pod 140/90 mm Hg, a u ACS pacientů trpících diabetem by hodnota end-diastolického tlaku měla být nižší jak 85 mm Hg (7,125,126).

3.4.5 Management diabetes mellitus

Stejně tak jako HT a HLP je DM asociován s vyšší mírou rizika iCMP u ACS pacientů. Ačkoli nebyl prokázán přímý vliv DM na progresi velikosti plátu či progresi jeho nestability, DM zvyšuje riziko iktu o 50 %. Léčba DM snižuje rizika vzniku iCMP nejpravděpodobněji snížením rizik vzniku mikroangiopatie. (7,127)

3.4.6 Management tělesné váhy a pohybové aktivity

Zvýšená tělesná aktivita přispívá k relativní redukci rizik vzniku mrtvice, především díky postupné normalizaci krevního tlaku a snížení tělesné hmotnosti (128). Dalším rizikovým faktorem vzniku iktu je obezita (129).

HT, DM 1. a 2. typu, HLP, kouření, obezita a nezdravý životní styl jsou považovány za rizikové faktory vzniku aterosklerotických komplikací a iCMP. Všechny tyto faktory jsou farmakologicky ovlivnitelné a řešitelné (7,17,18,101,130). Komplexní medikamentózní management těchto rizikových faktorů označujeme jako optimal medical treatment (OMT).

Ve srovnání s výše zmíněnými studiemi ACAS a ACST zabývajícími se pouze ACS, nebyla dosud známá efektivita CEA a CAS v prevenci iktu u ACS ve srovnání s izolovanou OMT rizikových faktorů. Tímto srovnáním se zabývá studie CREST 2. Jako OMT je v rámci studie CREST považováno užívání clopidogrelu, antihypertenzní medikace, statinů a léčba diabetu spolu s kontrolami vedení zdravého životního stylu. Tato studie stále probíhá a řádné ukončení je plánováno na rok 2023.

Z dosavadních studií vyplývalo, že provedení preventivní CEA, tak CAS pro ACS snižuje riziko výskytu iCMP. Ačkoli zlepšení v medikamentózní terapii v posledních dekadách vedlo u asymptomatických pacientů ke snížení absolutního rizika iktu po CEA a CAS, relativní rizika plynoucí z velkých studií stále vyžadovala další výzkum a pečlivé dlouhodobé sledování.

3.5 ACST-2

Recentní publikovaná studie, zaměřující se na míru peroperační i dlouhodobé rizikovosti výkonů CEA a CAS u asymptomatických pacientů, byla ACST-2 (28). 130 náhodně alokovaných operačních center se podílelo na dlouhodobém sledování 3625 pacientů s alespoň 60% stenózou ICA od roku 2008 do roku 2020. Studie zahrnovala pouze ty pacienty, u kterých bylo možné provedení obou výkonů (CEA i CAS). Cílem bylo shromáždění robustního počtu pacientů a docílení dlouhodobého sledování. Svou aktivní účastí v této studii přispělo i mé mateřské pracoviště. Více než 50 % dat ze všech zúčastněných center z České republiky přineslo Neurochirurgické oddělení Nemocnice České Budějovice a.s. Statistickým zhodnocením dat byla prokázána rovnocennost obou modalit (CEA, CAS) v prevenci mozkového iktu. Bylo prokázáno, že závažné komplikace nejsou po správně provedené CEA a po správně provedeném CAS běžné. Periprocedurální riziko invalidizujícího iktu nebo smrti bylo u obou modalit 1 % (15 případů u CAS a 18 případů u CEA). 5leté riziko vzniku invalidizujícího iktu nebo smrti bylo u obou modalit srovnatelné, tj. 2,5 %. 5leté riziko vzniku jakéhokoli iktu bylo 5,3 % po CAS a 4,5 % po CEA. (28)

3.6 Současné indikace k provedení CEA u ACS

Celkové snížení rizika iCMP u asymptomatické části populace po provedení CEA bylo prokázáno ve velkých studiích ACAS (86), ACST-1 (30) a ACST-2 (28) a to včetně rizika peroperačního. Tyto tři práce položily základ pro mezinárodní guidelines v klinické praxi. Většina z těchto doporučení říká, že CEA by neměla být prováděna při míře 30denního rizika smrti/iktu více jak 3 % a s maximální délkou dožití pěti let po operaci (7,27,86). Na základě metaanalýz dat z ACAS a ACST-1 vyplývá, že CEA snižuje riziko iktu u asymptomatických mužů o 50 % během pěti let, zatímco u asymptomatických žen takovýto benefit v horizontu pěti let po operaci prokázán nebyl (93). Během 10letého sledování se benefit z CEA u obou pohlaví srovnává (27). Za důvod absence benefitu z CEA u žen během pěti let je možné považovat skutečnost, že bazální rizikovost (bez provedení operace) vzniku iktu u žen je nižší, a proto trvá delší dobu, než se benefit z CEA projeví (7). Zvyšující se procentuální stupeň ACS (zahrnující oboustranné stenózy a kontralaterální okluzi) nepředstavuje podle ACAS (86) a ACST-1 (30) na rozdíl od NASCET (85,89) a ECST (87) zvýšené riziko vzniku dlouhodobého iktu u pacientů léčených konzervativně (OMT) (27,86). Stejně výsledky

potvrzuje metaanalýza 41 studií – riziko ipsilaterálního iktu bylo 1,9/100 pacientů za rok u ACS 50-70 %, a 2,1/100 pacientů za rok u ACS 70-99 % (131).

Moderní konzervativní léčba (OMT) představuje v současné době kontroverzi na poli CEA. Jednoznačný vliv OMT byl prokázán např. u studie SAMMPRIS (106). Studie ACAS (86) a ACST (30) byly jediné, které srovnávaly CEA s OMT. Obě studie čerpaly data mezi lety 1983 a 2003, kdy nebylo užívání statinů příliš rozšířené. Proto je problematické přenesení výsledků těchto studií do současnosti, kdy je užití statinů standardem. Plánované ukončení studie CREST 2, srovnávající CEA vs. OMT a CAS vs. OMT, je odhadováno na rok 2023.

OMT u pacientů s ACS se zdá více účinná než v minulosti. Zvyšující se efektivitu OMT lze demonstrovat na výsledcích dlouhodobého sledování pacientů ze studií ACAS a ACST. Vezmeme-li v potaz 5leté riziko jakéhokoli iktu u pacientů se 60-99% ACS léčených konzervativně v rámci ACAS v roce 1995 17,5 %, pak v rámci výsledků ACST-1 z roku 2004 bylo zaznamenáno 5leté riziko iktu konzervativně řešené větve pacientů 11,8 %. Po publikování dat za dalších pět let v rámci ACST-1 se výše zmíněné riziko snížilo na 7,2 %. Tato data představují celkově 60% pokles výskytu iktu mezi lety 1995 a 2010 u konzervativně léčených pacientů. ACAS a ACST-1 jsou studie s absolutně nezávislou skupinou pacientů a statistické ovlivnění výsledků je nepravděpodobné. (7,27,86)

Na základě doporučení AHA (American Heart Association) a výše zmíněných výsledků efektu konzervativní terapie (OMT) u pacientů s asymptomatickou stenózou ICA je nezbytná definice a selekce vysoce rizikové skupiny na již zavedené medikaci OMT (7,132). Tato vysoce riziková skupina nebyla dosud přesně popsána. Vystává potřeba vytvoření klinických a zobrazovacích postupů pro identifikaci menší, ale vysoce rizikovější skupiny pacientů, na kterou by indikace k CEA či CAS měla být směřována.

Za vysoce rizikové faktory je považována přítomnost:

- němých infarktů na CT či MRI vyšetření
- grafická progresse stenózy aterosklerotického plátu ICA dle USG a CT AG na alespoň dvou po sobě jdoucích vyšetření
- rozsáhlé plochy aterosklerotického plátu ICA dle USG a CT AG
- vysoká echolucence plátu dle USG svědčící pro jeho měkkou strukturu a potenciální nestabilitu

- detekce hemoragie aterosklerotického plátu ICA dle USG či MRI
- detekce intimálního vlajícího flapu na aterosklerotickém plátu dle USG či CT AG
- porucha CVRC intrakraniálního řečiště (ipsilaterálního i kontralaterálního vůči straně ACS)
- detekce mikroembolizací distálně od ACS na TCD či MRI

Pro zhodnocení rizikovosti plátu je dle našich zkušeností nejlepší USG vyšetření. Pro záchyt vlastních mikroembolizací je to MRI DWI/FLAIR (magnetic resonance imaging diffusion-weighted imaging [DWI] / fluid-attenuated inversion recovery [FLAIR]) a USG TCD. Na druhou stranu pro ozřejmění anatomických poměrů postižené ICA je ideální použití CT AG. Z výše uvedeného plyne, že každý pacient se záchytem ACS by měl před indikací k CEA podstoupit minimálně dvojici vyšetření, tj. ideálně alespoň USG a CT AG.

Asymptomatickým pacientům se stenózou ICA na zavedené a správně vedené OMT se záchytem některých karotických rizikových faktorů by měla být nabídnuta CEA či CAS. K indikaci jedné nebo druhé modalit je nezbytné přihlídnutí k individuálním anatomickým poměrům, osobní anamnéze, komorbiditám a dalším individuálním faktorům, které mohou znemožnit podstoupení CEA nebo CAS.

4 Zobrazovací metody v rámci diagnostiky karotické stenózy

Ve většině případů je jako zobrazovací metoda první linie pro detekci aterosklerotického postižení ICA používána duplexní ultrasonografie (D-USG). Rozšířenost USG je dána především svou nízkou cenou vyšetření, dostupností, možností provedení tzv. “bed-side” a nenáročností vyšetření. Jedná se o neinvazivní vyšetření, které pacienta nezatěžuje. Pomocí Dopplerova jevu je možné po přepočtu dat provádět měření rychlosti krevního průtoku. Kromě klasického M modu je možno využít dvoudimenzionální B mode s možností zobrazení echogenních struktur vyšetřované oblasti v řezu. Pro kvalitní USG vyšetření karotid je nezbytné provedení zkušeným ultrasonografistou. I přes řádné provedení je tato metoda zatížena vysokým procentem inter-investigator a intra-investigator bias. (viz. kapitola 8.4.)

Ostatní zobrazovací metody jako CT AG (computed tomographic angiography) a MRA (magnetic resonance angiography) mohou disponovat oproti USG mnohými výhodami. Umožňují simultánní zobrazení cévního řečiště aortálního oblouku a z něj odstupujících tepenných větví, karotické bifurkace, distálního úseku ICA a intrakraniálního cévního řečiště. Nekontrastní zobrazení pomocí MRA TOF představuje alternativu k CT AG. Rozlišovací schopnosti TOF MRA jsou ve srovnání s CT AG nižší, avšak MRA TOF nezatěžuje vyšetřovaného ionizujícím zářením. Je používáno i kontrastní MRA vyšetření o vysokých rozlišovacích schopnostech (contrast enhanced MRA (CEMRA)) využívající paramagnetické kontrastní látky např. gadolinium.

Podle Health Technology Assessment (HTA) meta-analýzy je D-USG, MRA a CT AG rovnocenné pro iniciální detekci karotických stenóz (133).

Invazivní katéetrová digitální subtrakční angiografie (DSA) je v současnosti používána ke screeningovým metodám velmi zřídka. Aktuálním trendem je preferování neinvazivních zobrazovacích metod. DSA se zpravidla užívá k vyšetření ve speciálních případech vyžadujících dynamické zobrazení vaskulárního řečiště o vysokém rozlišení.

5 ACS a kognitivní výkonnost

5.1 Úvod

Studie NASCET přesvědčivě deklarovala benefit z provedení CEA u symptomatických pacientů se stenózou ICA >70 % (85). Randomizované studie prokázaly 50% redukci rizika vzniku iCMP v rámci 5letého sledování u pacientů s ACS (28,30,86). Absolutní riziko vzniku iktu za současného medikamentózního managementu rizikových faktorů (OMT) je u asymptomatických pacientů 2 %, a proto musí být v rámci periprocedurálních rizik zváženy i kognitivní dopady, a to právě u asymptomatické populace (38).

V terminologii klasické neurologie je neurologický deficit definován jako ztráta motorických či senzorických funkcí. Při bližším zkoumání anatomických příčin neurodeficitu není dosud zvažována celistvost či eventuální porucha kognitivních funkcí. Termín kognitivní deficit reprezentuje postižení jedné či více z kognitivních domén. Rozdílné domény (oblasti) kognitivně výkonnostního spektra jsou navzájem propojeny rozdílnou a anatomicky odlišnou neuronální sítí mozku než motorické a senzorické funkce. (18)

CEA i CAS jsou srovnatelné metody ošetření ACS v rámci prevence vzniku iktu (28,39). Proto by bylo dobré zahrnutí aspektu kognitivní výkonnosti jakožto jednoho z kritérií, ke kterým se přihlíží během indikačního procesu.

Kromě pacientů s ACS jsou i pacienti s okluzí ICA v riziku vzniku TIA či iCMP. Hlavní příčinou ischemizace CNS je u pacientů s karotickou okluzí distální embolizace z plátu a stenookluzivní intrakraniální proces tepen mozku (134). Významnou roli v rekurenci ischemických atak může hrát i snížené CBF a porucha perfuze, a to u velkého počtu pacientů s okluzí ICA (135). Souvislostmi změn kognitivní výkonnosti se stenookluzivními procesy přírodních mozkových tepen se zabývaly první práce od 70. let 20. století.

V rámci studie EVA z roku 1996, která zahrnovala 1200 pacientů, byl shledán přímý vztah mezi mírou stenózy karotické tepny při ACS a sníženou výkonností v rámci MMSE (mini mental state exam) testování, a to hlavně v oblasti pozornosti (136). Obdobné výsledky popisující nepřímo úměrný vztah mezi mírou ACS s paměťovými a číselnými doménami

kognitivního výkonu, byly reportovány v rámci studie ARIC (137) a sníženým skóre neuropsychologických testů Grooved Pegboard Test a Trail Making Test v rámci studie Tromso v roce 2004 (138). I na základě těchto prací vyvstala hypotéza pro další výzkum vztahu hemodynamiky karotido-cerebrálního řečiště a kognitivní výkonnosti.

5.2 Nedostatky dosavadních evidence based dat

První velké systematické review 18 studií z let 1980-1999 prezentovala Bakker (134). Vliv velkého dokonaného mozkového iktu na kognici byl znám (18,139,140). Vzájemná souvislost malých iCMP a TIA s poruchou kognice byla popsána výrazně méně (141), a ještě méně bylo známo o vlivu chronické hypoperfuze na kognici (135,142). Vliv samotné karotické stenózy na kognitivní výkonnost pacientů bez historie iCMP není plně znám (18). Ve svém review Bakker prezentuje stav dosavadních dat stran prevalence, podkladů, příčin a závažnosti kognitivního deficitu při stenookluzivních procesech karotidy v případech, kdy byla zvažována (nikoli provedena) CEA (134). 14 z 18 prací se shoduje, že u pacientů po prodělané iCMP či TIA, ale také u pacientů s ACS nebo okluzí je přítomen kognitivní deficit. Pouze tři studie se zabývaly jen asymptomatickými pacienty a všechny tři prokázaly určitou míru snížení kognitivní výkonnosti u sledovaných pacientů (134).

Podíváme-li se na review od Bakker (134) detailněji, tak mezi jednotlivými pracemi neexistovala ani bazální jednota diagnostických kritérií pro ischemické příznaky a vlastní definici symptomatologie pacientů (nejednotnost a nesprávnost užívání termínů TIA / iktus, absence zahrnutí okulárních příznaků charakteru amaurosis fugax). Ve více jak polovině prací nebyla uvedena procentuální míra stenózy ICA, v polovině prací byli zahrnuti pacienti s oboustranným uzávěrem či stenózou ICA a nebyla brána v potaz přítomnost a počet mozkových ischemických ložisek. Testovací vzorek u 44 % studií byl menší než 30 pacientů. V 18 studiích bylo použito k hodnocení kognitivní výkonnosti více jak 79 různých psychologických testů a vyšetření. V rámci jedné studie bylo dokonce použito více jak 37 metod kognitivního vyšetření. V 6 studiích nebyla specifikována kognitivní porucha vůbec. V žádné práci nebyla stanovena kritéria míry závažnosti kognitivního deficitu a nebyly zohledněny vstupní hodnoty kognitivní výkonnosti. Deteriorace kognice u pacientů byla v 50 % z 18 prací hodnocena jako mírná, v 21 % jako středně závažná a v 29 % jako těžká (ve všech případech bez bližší specifikace). Míra kognitivního postižení byla často určena pouze

subjektivně. V žádné z 18 prací nebyla zohledněna bazální míra kognitivního deficitu pacientů. (134)

Nedostatky v diagnostice a vyhodnocení kognitivní výkonnosti, absence znalosti přirozeného průběhu kognitivního selhávání u stenookluzivních onemocnění ICA a problémy v metodice dosavadních prací (špatná a velice heterogenní definice sledované populace, absence follow-upu, absence definice neurovaskulárních rizikových faktorů, ignorování strukturálních ischemických změn mozku) nedovolovaly definitivní závěry.

Casas et al. (45) v rámci svého review došla k obdobným závěrům jako Bakker. Ve své práci popisuje možné kognitivní zhoršení u pacientů s ACS po provedení CEA. Vliv revaskularizace na kognitivní výkonnost byl hodnocen mnoha studii bez zhodnocení bazální (předoperační) úrovně kognitivní výkonnosti. Na druhé straně jiné studie berou předoperační úroveň kognitivní výkonnosti v potaz, nicméně tyto studie zkoumaly velmi malou testovací skupinu pacientů jak symptomatických (143,144), tak asymptomatických (100). Výsledky prací se lišily jedna od druhé na základě metodologických odlišností (45,134,145). Jmenujeme-li metodologické nedostatky, jedná se konkrétně o rozdílnost neuropsychologického testování, typ statistické analýzy, načasování a vlastní délku postintervenčního sledování, absenci kontrolní skupiny a klinické či demografické odlišnosti zkoumaných pacientů (komorbidita a přítomnost rizikových faktorů, rasa, rozdílnost v symptomatologii, věk). (45)

Všechna dosavadní review literatury zabývající se kognitivní výkonností při stenookluzivních procesech ICA, je velmi obtížné analyzovat pro metodologickou nehomogenitu mezi jednotlivými pracemi, jak prezentuje i Ghogawala et al. (38). Ve svém review uvádí 17 prací publikovaných od roku 2000 do roku 2007, pět studií prezentuje kognitivní zlepšení u pacientů, kteří podstoupili CEA, pět prací nepozorovalo žádné změny kognitivní výkonnosti a 7 udává zhoršení části sledovaných pacientů (38). K podobným závěrům došel v rámci svého review Irvin et al. (146) a Lunn et al. (147) o rok později.

Zaměření se na asymptomatické ale i symptomatické pacienty, absence kontrolních skupin, zahrnutí pacientů s novými ischemickými ložisky po CEA do výsledných dat, diametrální odlišnost a nekonzistence kognitivního testování mezi jednotlivými pracemi, ale i v rámci izolovaných studií samotných, rozdílnost period kontrol představuje limity pro závěrečné

zobecnění. Závěry tedy nelze generalizovat z důvodu nejednotnosti a nekomplexnosti metodologických kritérií.

Na základě review Bakker et al. (134) se začalo uvažovat o tom, že by bylo možné definovat skupinu pacientů se stenoakluzivním procesem ICA, kteří jsou ve zvýšeném riziku kognitivního postižení. Byly definovány faktory, které je nutné zohlednit v posuzování kognice u pacientů s aterosklerotickým postižením ICA. Kognitivní integrita jedince může být narušena depresi, anxiétou a jinými přidruženými neurodegenerativními onemocněními a cévní zásobení mozku může být narušeno při určitém stupni jednostranné či oboustranné ACS (45). Spolu s možným aterosklerotickým postižením i dalších přívodných tepen mozku (např. vertebrobasilární povodí) hraje velkou úlohu možnost suplementace krevního přítoku do mozku kolaterálním řečištěm. Spolu se strukturálními patologickými lézemi mozku (dokonaná ložiska mozkového infarktu) je tak nutné zohlednit i hemodynamické faktory (stav mozkové perfuze), přítomnost kontralaterální stenózy a její procentuální míru. Stejně tak je nutno zohlednit lateralitu pacienta (38,45).

5.3 Vliv CEA a CAS na kognitivní výkonnost

CEA a CAS jsou v některých případech ekvivalentní a efektivní možností léčby asymptomatické karotické stenózy s hlavním cílem redukce rizika vzniku mozkového iktu (28,143,148).

Samotné provedení CEA nebo CAS může ovlivnit kognitivní výkonnost. Dosavadní publikovaná data jsou kontroverzní, jejich závěry nelze jednoznačně generalizovat a není zcela jasné, zda je trend kognitivních změn po revaskularizaci karotického řečiště pro pacienty benefitem či alterací. (18,38,147,149)

Některé studie přináší data o zlepšení kognitivních funkcí po CEA (145,147), zatímco jiné popisují i zhoršení kognitivních funkcí (150–152). Za tuto nejednotu závěrů může pravděpodobně heterogenita testovaných vzorků populace, variabilita chirurgické techniky provedení CEA, rozdílnost v periodách kontrol a výrazné rozdíly v neuropsychologických testech a jejich provádění. Z toho pramení nekonzistence výsledků mezi studiemi.

Pochopení mechanismů, které ovlivňují dynamiku kognitivní výkonnosti během karotické revaskularizace, je nezbytné pro určení správné možnosti léčby pro vysoce selektovanou populaci pacientů. Z dosavadního výzkumu není zcela jasné, proč dochází u části populace ke zlepšení, zatímco ostatní práce udávají trend opačný. Možným vysvětlením může být vliv dvou faktorů. Možné patologické mechanismy zodpovědné za kognitivní zhoršení pacientů po CEA zahrnují němé distální **embolizace** z aterosklerotického plátu a **hypoperfuzi** (18).

Distální embolizace a hypoperfuze jsou dva hlavní faktory zodpovědné za kognitivní zhoršení u pacientů po srdečním bypassu (CABG) (153). Jedná se o dva separátní mechanismy, které velmi pravděpodobně mají vliv na odlišné domény kognitivní výkonnosti. Zdá se, že distální mikroembolizace mají predilekční vliv na paměťové domény a hypoperfuze postihuje spíše pozornost. Ovšem při redukci distální embolizace metodou mimotělního oběhu při CABG nedošlo k redukci kognitivního zhoršení ve srovnání s metodou “off-pump”. I přes to jsou ale emboly značným rizikem pro kognitivní outcome během CABG. (153)

5.3.1 Embolizace

U pacientů s ACS je nález klinicky němých lakunárních infarktů mozku výrazně častější ve srovnání se zdravou částí populace (138). Grafická detekce těchto ischemických ložisek na CT je u pacientů s ACS pouze 15-19 % (154,155). Některými autory byl popsán výskyt lakunárních infarktů predilekčně na ipsilaterální straně postižené ICA (154), ale je popisována i kontralaterální distribuce embolů crossoverem skrze kolaterály do oblastí druhostranné hemisféry (18,155). V globálním měřítku je záchyt klinicky němých lakunárních infarktů mozku na MRI spojován s vyšším rizikem rozvoje demence (18). Tito pacienti, jsou-li neuropsychologicky vyšetřováni, vykazují strmější pokles kognitivní výkonnosti ve srovnání se zdravou částí populace (18,156). Dle evidence je zřejmé, že v rámci patogeneze kognitivního zhoršení dochází ke strukturálním změnám převážně v bílé hmotě mozku (18). Byl shledán vzájemný vztah mezi četností periventrikulárních lézí bílé hmoty mozku a četností karotických plátů (18). Lze tedy dedukovat, že distální embolizace je považována za jeden z významných patologických mechanismů rozvoje kognitivního zhoršení u pacientů s ACS. Některé práce jsou v rozporu s tímto tvrzením. Závěry studie Tromso (138) a Cardiovascular Health Study (157) poukazují na fakt, že kognitivní zhoršení pacientů s karotickou stenózou bylo nezávislé na detekci lakunárních ischemických lézí pomocí MRI. Přítomnost nestabilního aterosklerotického plátu, závažnost karotické stenózy

či přítomnost distálních mikroembolizačních změn se jeví jako nevýznamné rizikové faktory pro kognitivní zhoršení u pacientů s ACS dle výzkumu Lal et al. (36).

Peroperační distální embolizace během CEA, detekovatelná transkraniálním Dopplerovským ultrazvukovým vyšetřením (TCD USG), je spojována s pooperačním kognitivním zhoršením (158). U pacientů s Alzheimerovou chorobou a vaskulární demencí byl záchyt distální embolizace do ipsilaterální střední mozkové tepny (MCA) pomocí transkraniálního Doppleru (TCD) mnohonásobně vyšší než u zdravé kontrolní skupiny (18,159). Gaunt et al. prokázali, že detekce 10 a více mikroembolů v distálním karotickém a ipsilaterálním intrakraniálním povodí během iniciálních fází karotické preparace během CEA, je spojena s určitou mírou kognitivního zhoršení (160). U pacientů s více než 10 detekovanými distálními emboly během CEA lze na pooperačním difúzně váženém vyšetření MRI (DWI MRI) detekovat nová drobná ložiska ischemizace mozku (161). Tito pacienti s postintervenční ischemizací představují 0-17 % pacientů po CEA (38). Většina těchto nově detekovaných lézí je klinicky němých, ale nutno zmínit, že velká část studií nepoužívala k verifikaci symptomatologie žádné neuropsychologické vyšetření (38).

Ke kognitivnímu zhoršení po CEA může však docházet i na základě distální embolizace aterosklerotických partikulí či vzduchových bublin.

Ve srovnání s CEA je CAS zatížen až 15-54 % detekce ischemie na MRI DWI (38,162,163). Použití arteriálních filtrů během CAS významně snižuje míru postintervenčních neuropsychologických deficitů (164), ale i přes používání distálních protektivních zařízení je CAS zatížen výrazně větší mírou distální embolizace (29,152,165,166). Navzdory tomuto faktu endovaskulární management karotické stenózy nebyl asociován s vyšší mírou rizika kognitivního zhoršení jako v případě CEA (152).

5.3.2 Hypoperfuze

Dalším periprocedurálním faktorem majícím možný vliv na kognitivní výkonnost asymptomatických pacientů po CEA jsou spolu s distální embolizací změny hemodynamiky (18,38).

Průtok krve mozkem je za normálních okolností 50-60 ml/min na 100 g mozkové tkáně. Předpokládaný vznik lokální či globální hypoperfuze mozku vzniká při průtoku nižším jak 30 % normálu (viz. kapitola 2.4). Hemodynamické abnormality byly zaznamenány u 3/4 pacientů s unilaterální karotickou okluzí (167). Lokální snížení krevního průtoku mozku (rCBF) může být způsobeno i těžkým stenotickým postižením ICA (167). Perfuzní tlak v teritoriu stenotické či uzavřené karotidy tak může poklesnout pod spodní hranici autoregulačních mechanismů, není-li adekvátně anatomicky preformován kolaterální oběh skrze Willisův okruh a kolaterální tepny (viz. kapitola 2.3). Vlastní pokles lokálního průtoku nastane za situace, kdy jsou již tepny maximálně dilatované. Snížení rCBF, hypoperfuze a nedostatek kyslíku vede k reflexnímu regionálnímu zvýšení extrakční frakce kyslíku z krve (rOEF) (75,76,79) (viz. kapitola 2.6). Cerebrální hypoperfuze se může spolupodílet na vzniku postupně progredující kognitivní deteriorace (39,168).

Indikace k provedení CEA u ACS je definována na základě detekce rizikových faktorů (viz. kapitola 3.6). HT, DM, kouření či HLP jsou rizikové faktory asociované s vyšším rizikem rozvoje stenookluzivního onemocnění ICA (17,18,101,106,112). Ačkoli vliv vaskulárních rizikových faktorů bývá asociován s kognitivní poruchou (17,130), vztah mezi kognitivní výkonností, mírou a dynamikou aterosklerotického postižení ICA není zcela znám.

Ucelená kritéria pro definici pacientů s hraniční CVRC, kteří by tak kognitivně profitovali z CEA, nejsou dosud známa. Dle výsledků Tromso Study (119,138) je popisován přímo úměrný vztah mezi mírou kognitivního zhoršení a mírou stenookluzivního postižení ICA. Toto tvrzení tedy podporuje hemodynamický vliv ACS na dynamiku kognitivních funkcí. Kognitivní deficit byl popsán i v případě práce zabývající se pacienty se srdečním selháním, tedy za podmínek, kdy je hemodynamika porušena (169).

Hypoperfuze mozku u pacientů s ACS může nastat i periprocedurálně během vlastní operace. Peroperačně může být navozená nejen okluzí při dočasném zasvorkování ICA během CEA, ale také přímou stimulací baroreceptorů během preparace karotické bifurkace s následným navozením dočasné hypotenze. Až v 75 % případů dochází během CEA k určitému stupni hypoperfuze mozku, jak popsal ve své práci McKevitt (170). Při takto navozené periprocedurální hypoperfuzi dochází k častějšímu vzniku dočasného kognitivního deficitu (38,171,172).

Jako prevence periprocedurální hypotenze je možno použití rutinního shuntování. Použití intraluminálního shuntu je při jeho zavádění vždy spojeno se zvýšeným rizikem distální embolizace aterosklerotických hmot a vzniku iCMP. Užití shuntu selektivně je spojeno s nižší peroperační rizikovostí vzniku iktu (173). Je důležité zmínit, že hypotenze (jak chronická, tak dočasná) může potencovat ischemizující efekt mikroembolizačních příhod (38).

Velmi efektivní metodou detekce periprocedurální hypoperfuze je elektrofyzilogická monitorace somatosenzorických evokovaných potenciálů (SSEP). Pomocí intraoperačního monitoringu (IOM) v průběhu CEA je monitorována funkčnost neokortexu jakožto koncové a nejdálčejší uložené části mozku ve vztahu k cévní distribuci. Při poklesu perfuze tak dochází k detekci nastalé hypofunkce mozkové aktivity a ta je graficky znázorněna poklesem amplitudy křivky SSEP.

Hypoperfuze mozku dlouhodobého charakteru způsobená ACS se podílí na snížení kognitivní výkonnosti (18,38). Vysokostupňové asymptomatické stenózy levé (nikoli pravé) ICA byly asociovány s kognitivním zhoršením v rámci Cardiovascular Health Study (157). Pacienti s těsnou stenózou ICA způsobující hypoperfuzi mozku (tj. pacienti s hraniční CVRC) jsou ve zvýšeném riziku kognitivní deteriorace již před výkonem (45). Tito pacienti již vstupně vykazují horší kognitivní výkonnost ve srovnání s pacienty s mírnou karotickou stenózou (45). Dle evidence několika studií se postižení normativního krevního průtoku mozkiem vlivem ACS může podílet na progresi již bazálně přítomného kognitivního deficitu (39,45). U těchto pacientů může po CEA dojít ke zlepšení vlivem posílení hemodynamiky po dezobliteraci ICA (38,39).

Shrnutím výše zmíněných poznatků lze dojít k závěru, že provedení CEA může vést ke kognitivnímu zhoršení v důsledku distálních mikroembolizačních iktů či periprocedurální hypoperfuze. Na druhou stranu obnovení adekvátní perfuze po CEA může zlepšit kognitivní disfunkci způsobenou chronickou hypoperfuzí (18,38,39). Výraznějšího zlepšení kognitivních funkcí po CEA bylo dosaženo u pacientů více ohrožených hemodynamickým stresem, tj. u pacientů s výraznější ACS než u pacientů, u kterých nedosahovala míra stenózy ICA hemodynamické významnosti (18).

Stenóza ICA vysokého stupně může být asociována se zhoršením kognitivní výkonnosti, a to dokonce bez známek ischemického postižení na MRI. Na druhou stranu je také běžné, že

pacienti dosahují normální kognitivní výkonnosti v rámci neuropsychologických testování navzdory přítomnosti stenotizace krčních tepen vysokého stupně. Důležitou roli hraje v těchto případech efektivní krevní zásobení cestou kolaterálního řečiště. (18)

Nutno dodat, že možný hyperperfuzní syndrom po CEA může vést k edému mozku či hemoragii. I klinicky asymptomatický hyperperfuzní syndrom po CEA může vést k neuronálnímu poškození a kognitivnímu zhoršení. (174)

Evidence based závěry, které jsou v současnosti k dispozici, se nezdají být dostatečně silné na to, aby ztráta či porucha kognitivních funkcí byla zahrnuta jako faktor při určování rovnováhy mezi riziky a přínosy terapie ACS.

Techniky pro zhodnocení krevního průtoku mozky byly u pacientů s karotickou stenózou dříve limitovány kvůli své invazivitě a nedostatku objektivní kvantifikace. Přímým vlivem změn hemodynamiky po CEA na kognici se zabýval Ghogawala et al. (39) Během 4leté prospektivní studie (2005-2009) byli pacienti s ACS >60 % podrobeni vyšetření krevního průtoku v ICA a ipsilaterální MCA před a po provedení CEA. Pro měření krevního průtoku v těchto tepnách (ICA, MCA) byla použita kvantitativní magneticko-rezonanční angiografie (qMRA). qMRA je neinvazivní metodou využívající fázového kontrastu (50,51). Ačkoli studie zahrnovala jak symptomatické, tak asymptomatické pacienty, výsledky byly vyhodnocovány zcela separátně pro každou skupinu zvlášť. V rámci komplexity práce byly zváženy přidružené faktory a komorbidity mající možný vliv na vyhodnocení kognitivní výkonnosti. Pacienti s anamnézou neurodegenerativního onemocnění (demence) či s diagnózou deprese byli ze studie vyloučeni. Výsledná kohorta pacientů čítala 24 pacientů. Zlepšení kognitivní výkonnosti posílením průtoku po CEA bylo dosaženo pouze ve 30 % případů. 30-40 % pacientů vykázalo zhoršení ve třech ze čtyř kognitivních domén, a to v pooperačním testování i v následném follow-upu. Navýšení průtoku v MCA po CEA bylo asociováno s výrazně vyšší mírou kognitivního benefitu v oblastech verbální plynulosti a výkonných funkcí, ve srovnání s pacienty bez signifikantních změn průtoku v MCA. Statisticky významného zlepšení ve všech čtyřech oblastech kognitivní výkonnosti (pozornost, výkonné funkce, řeč a paměť) bylo v době posledního kognitivního testování, tj. jeden rok po operaci dosaženo u většiny pacientů. Tento poznatek podporuje tezi o dočasnosti kognitivního zhoršení u populace trpící dlouhodobou hypoperfuzí vlivem aterosklerotického postižení karotického řečiště. (39)

Významnou roli pro možnost „restartu“ kognitivních funkcí po revaskularizaci tak hraje čas. Časový interval mezi revaskularizací a úpravou kognitivních funkcí není znám.

5.3.3 Vliv laterality na mentální status po CEA pro ACS

V otázce změn kognitivní výkonnosti se někteří autoři začali zabývat myšlenkou hemisferální odlišnosti a hemisferální dominance. Detailnějším pohledu na vliv laterality se zabývala i Casas et al. (45). V kontrastu s dosavadními pracemi věnovala pozornost i úrovni bazální kognitivní výkonnosti před provedením CEA a také srovnání s kontrolní (zdravou) skupinou. Pomocí baterie RBANS (43) byla vyšetřována skupina symptomatických a asymptomatických pacientů. Ve srovnání se zdravou populací pacienti s karotickou stenózou indikovaní k CEA vykazovali již vstupně signifikantně zhoršenou kognitivní výkonnost. Skupina pacientů operovaných vlevo (CEA LICA) nevykazovala významný rozdíl ve zlepšení kognitivního výkonu, ve srovnání s pacienty po operaci na straně pravé (CEA RICA), uvažujeme-li průměrné hodnoty RBANS testování. Vezmeme-li v potaz výsledky jednotlivých subtestů RBANS, tak nepatrně horší kognitivní výkonnost po CEA vykazovali pacienti po CEA LICA. Zároveň byl detekován vliv míry stenózy ICA před operací na výsledný kognitivní výsledek. Největší rozdíly byly zaznamenány v subtestech RBANS mapujících okamžité a dlouhodobější paměťové funkce u pacientů se závažnou stenózou. V těchto dvou subtestech dosahovala skupina pacientů s mírnou stenózou lepších výsledků. Z práce Casas et al. vyplývá, že míra karotické stenózy je přímo úměrná tíži kognitivního deficitu. (45)

Problematikou laterality se zabýval i M.C. Wilde (44). Na skupině 111 pacientů po prodělaném iktu detekovaném na MR demonstroval predilekci mezihemisferálního rozložení některých kognitivních domén. Pacienti po iCMP vpravo vykazovali výrazně horší kognitivní výsledky v oblastech vizuálně prostorové orientace a zrakové paměti. Skóre pacientů po iCMP vlevo bylo výrazně nižší v oblastech řečových funkcí a slovní paměti. Z dat lze usuzovat na dominantní uložení řečových funkcí převážně v levé hemisféře a vizuálně prostorové domény v hemisféře pravé. (44)

Johnston et al. (157) provedl analýzu pacientů z Cardiovascular Health Study. Pomocí MMSE testování bylo vyšetřeno 4006 praváků (žen i mužů) starších 65 let s ACS. Levá hemisféra

mozku je dominantní u 98 % praváků (18). V rámci Johnstonovo analýzy bylo zjištěno postupné zhoršování kognitivní výkonnosti u pacientů s ACS LICA >75 %, a to i u pacientů bez grafického nálezu ischemických změn na MRI. U pacientů s ACS RICA takováto korelace shledána nebyla. Tento závěr podporuje existenci vlivu laterality a hemisferální dominance na kognitivní poruchu. (157)

6 Detekce mozkových metabolitů jako markerů tkáňové vitality a kognitivní výkonnost

Za použití MR spektroskopie bylo na buněčné úrovni prokázáno, že zvýšené hladiny laktátu v chronicky hypoperfundované oblasti centrum semiovale korelují s kognitivním zhoršením (175). Výsledky několika prací poukazují na kognitivní zhoršení u 20-30 % pacientů po CEA (39,174). U pacientů s kognitivním zhoršením po CEA detekoval Connolly et al. (176) zvýšené sérové hladiny proteinu S100B. Elevace hladiny S100B byla zachycena také u pacientů po srdečním bypassu, tedy u části populace, která je po srdeční operaci velmi často postižena kognitivním zhoršením (177). Využití elevace hladin proteinu S100B jako markeru snížení kognitivní výkonnosti ve své práci zmiňuje i Sztriha et al. (18).

Využití tohoto proteinu jako biochemického markeru mírného cerebrálního poškození by mohlo snížit závislost na neuropsychologickém testování. Ačkoli je detekce tohoto markeru více objektivní, nelze jej v klinické praxi využít jako plnohodnotné náhrady kognitivních testů, které jsou schopny určit funkční zhoršení v oblasti jednotlivých kognitivních domén. (38)

Po provedení CEA dochází dle jedné studie z Japonska ke kognitivnímu zlepšení u 11 % pacientů, zatímco u stejného počtu pacientů dochází ke zhoršení (178). Paralelně s těmito kognitivními změnami bylo uvažováno o faktu, že dochází ke korelujícím změnám mozkového metabolismu.

Protonová MR spektroskopie umožňuje neinvazivně detekovat a analyzovat chemické pochody v mozku "in vivo" na základě faktu, že téměř všechny metabolity mozku obsahují protony (174). Pomocí protonové MR spektroskopie je možné detekovat relativní změny hladin mozkových metabolitů jako N-acetylaspartát (NAA), sloučenin obsahující cholin (Cho) a kreatinin (Cr). NAA je aminokyselina vyskytující se téměř výhradně v nervových buňkách. Hladina NAA v mozku je považována za index neuronální viability a její pokles indikuje neuronové ztráty (174,179). Na druhou stranu cholinu je přisuzován vztah s membránovou syntézou a degenerací nervové tkáně (180). Jako marker pro oxidativní strádání mozkové tkáně slouží určení hladin laktátu, tj. metabolitu anaerobní glykolýzy (179). Výzkumem relativních změn NAA a cholinu po CEA za použití MR spektroskopie, avšak

bez srovnání s klinickým dopadem těchto změn se zabýval i Kim et al. (181). Korelace mezi MR spektroskopickým měřením a kognitivními funkcemi byly potvrzeny u pacientů s Alzheimerovou chorobou, u pacientů s kognitivní poruchou, po iCMP či u pacientů s hydrocefalem (182). Přímým srovnáním kognitivních funkcí s MR spektroskopickým měřením hladin metabolitů v oblasti centrum semiovale u symptomatických a asymptomatických pacientů po CEA se zabýval Saito et al. (174).

Centrum semiovale je hlubokou oblastí zásobenou koncovým rozvodím intraparenchymových penetrujících tepének. Je tak nejdálší oblastí bílé hmoty mozkové zásobené kortikálními větvemi karotického povodí. V rámci stenokluzivních procesů karotického povodí tak ischemické změny centrum semiovale reflektují hemodynamickou insuficienci. Centrum semiovale je téměř stejně citlivé na ischemické inzulty z karotického povodí jako šedá kůra mozková. Centrum semiovale může ischemickým stresem trpět již v době, kdy kyslíkový metabolismus šedé hmoty je ještě kompenzován zvýšenou mírou rOEF. (179)

Saito et al. (174) popsal, že poměr změn NAA/Cr a Cho/Cr byl signifikantně vyšší v případech pacientů s kognitivním zlepšením po CEA. Ve srovnání s pacienty, kde ke kognitivním změnám nedošlo, byl poměr změn NAA/Cr a Cho/Cr nižší. Zvýšení poměru NAA/Cr v ipsilaterální hemisféře po CEA je asociováno se zlepšením kognitivní výkonnosti, zatímco snížení poměru s kognitivním zhoršením. Poměr NAA/Cr koreluje také s mírou kyslíkového metabolismu šedé kůry mozkové při stenokluzivním postižení karotických tepen (179).

Syntézou těchto poznatků lze usuzovat, že neuronální poškození způsobené hypoperfuzí během CEA vyústí v kognitivní zhoršení a naopak, že normalizace cerebrálního metabolismu skrze zlepšení hemodynamiky po CEA vede ke kognitivnímu zlepšení. Toto tvrzení potvrzuje i Van der Grond et al. (183), který se také zabýval MR spektrografickým vyšetřením mozkových metabolitů před a po provedení CEA. U pacientů, u kterých nebyly zaznamenány vrcholné hodnoty laktátu, dochází po CEA k signifikantnímu nárůstu a normalizaci hladin NAA. Ischemicky alterované, nikoli destruované okrsy mozku tak vykazují velkou míru regenerace. (183)

Stenookluzivní karotický proces může ischemicky poškodit jak šedou, tak bílou hmotu mozkovou. Tsuchida et al. (179) komparoval hladiny metabolitů mozku detekovaných pomocí MR spektroskopie s mírou lokálního kyslíkového metabolismu. Kyslíkový metabolismus byl vyšetřován pomocí PET a inhalace radioizotopem ^{15}O značených molekul kyslíku, oxidu uhličitého a oxidu uhelnatého. Ve srovnání se zdravou populací dochází u pacientů s těžkým stupněm ACS k ipsilaterálnímu poklesu poměru hladin NAA/Cr. Asymetrie poměru NAA/Cr koreluje s asymetrií rCMRO₂. Jinými slovy bylo potvrzeno, že mozková tkáň se sníženým kyslíkovým metabolismem koreluje s poklesem hladin NAA. (179)

7 Detekce kognitivního deficitu a možnosti vyšetření kognitivní výkonnosti

Řada studií se zabývala zhodnocením změn kognitivní výkonnosti po CEA pro ACS. Ale žádná nepřinesla jednoznačnou evidenci o tom, zda po CEA došlo k signifikantnímu zlepšení či zhoršení kognice (18,38,39,134,147,149). Dle závěrů některých prací po CEA dochází ke zlepšení a dle jiných zase ke zhoršení. Jedním z důvodů možné nejednoznačnosti výstupu těchto prací je užití mnoha nejednotných metod vyšetření kognitivní výkonnosti.

7.1 Nedostatky dosavadních evidence based dat

Jak zmínila Bakker (134), v mnoha studiích bylo použito k hodnocení kognitivní výkonnosti více jak 79 různých psychologických vyšetření. V rámci jedné studie bylo dokonce použito více jak 37 metod vyšetření. V některých případech nebyla stanovena kritéria míry závažnosti kognitivního deficitu a nebyly zohledněny vstupní hodnoty kognitivní výkonnosti. V závěrech byla tedy míra kognitivního postižení hodnocena jen jako mírná, středně závažná a těžká bez bližší specifikace. (134)

Výsledky kognitivního testování jsou ovlivněny stupněm vzdělání, načasováním vyšetření, mohou být ovlivněny aktuálním psychickým stavem pacienta a také mírou stresu během vlastního vyšetřování v peroperačním období (38).

7.2 Optimalizace vyšetření kognitivní výkonnosti

Bylo nutné sjednocení metod a testů kognitivního vyšetřování a vytvoření doporučení s možností následné základní standardizace.

V rámci této myšlenky Murkin et al. (184) představil baterii čtyř neuropsychologických testů (Rey Auditory Verbal Learning Test, Trail Making Test A, Trail Making Test B, a Grooved Pegboard test), které umožnily rychlé a krátké vyšetření důležitých funkčních domén (verbálního učení a paměti, pozornosti a mentální svižnosti, a motorické funkce). Heyer et al.

(150) úspěšně využil modifikaci této baterie, pomocí které prokázal kognitivní zhoršení u přibližně 25 % pacientů jeden měsíc po provedení CEA. Detailnější pokrytí čtyř hlavních kognitivních domén v rámci neuropsychologického testování představil Ghogawala et al. (39). Pro vyšetření pozornosti byl využit test Trail Making A, pro vyšetření výkonných funkcí Trail Making B, pro řečové a jazykové dovednosti byl použit FAS test a pro paměťové domény Hopkins Verbal Learning test (HVLT).

V odborné společnosti konsenzuálně vyvstala potřeba možnosti detailnějšího skenování kognitivních domén. Dosud zažité klasické neuropsychologické domény jako pozornost, učení, paměť, řečové schopnosti, přemýšlení a řešení problému byly příliš nespecifické a jejich význam příliš široký. Každá z těchto kognitivních domén nebyla v podstatě přesně specifikována a bylo ji obtížné asociovat se specifickými okruhy mozku (18). Bylo zapotřebí přesnější definice a rozlišení domén na více diskrétní a specifické, jako například fonologická krátkodobá paměť, prostorová krátkodobá paměť, verbální pracovní paměť, epizodická paměť, mentální lexikon, lexikální přístup, exekutivní funkce a implicitní učení (43).

7.3 RBANS

Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) je neuropsychologická testovací baterie vytvořená Christopherem Randolphem v roce 1993 (43). Jedná se o univerzální, individuálně zpracovávanou testovací metodu, vyšetřující několik kognitivních oblastí. Tato baterie je složená z testů skórujících pět kognitivních domén a dohromady čítá 12 jednotlivých subtestů. RBANS se zaměřuje na testování v oblastech krátkodobé paměti, vizuálně prostorových schopností, jazykových schopností, pozornosti a dlouhodobé paměti. (43)

Důvodem pro vytvoření RBANS byla nedostatečnost dosavadních kognitivních testů. Starší jedinci vykazují tendenci k dřívější únavě a může pro ně být velmi namáhavé absolvování neuropsychologického testování. Tyto testy v minulosti standardně přesahovaly i 6 hodin. Testy pro vyšetření demence měly značné nedostatky v oblasti aplikace do klinické praxe. Jejich náročnost a zdlouhavost omezovala přenesení jejich potenciálu pro vlastní vyšetření do užité formy. Každý z testů existoval pouze v jediné neobměnitelné verzi. Absence více

odlišných verzí tyto testy limitovala v opakovaném použití. Toto bylo důležité při detekci progresu či zlepšení onemocnění v rámci klinických studií z důvodu schopnosti učení pacienta a zapamatování si již prodělaného testu (43).

Screeningové testy na demenci jako MMSE (185) nebo Dementia Rating Scale (DRS) (186) se vyznačovaly nízkou senzitivitou. Byly schopné zachytu pouze středního stupně demence a nebyly schopné profilace stavu kognitivní výkonnosti napříč jednotlivými doménami (43). Neuropsychologický test MMSE představuje krátkou a ucelenou testovací metodu pro vyšetření duševní výkonnosti. Navzdory svým nedostatkům je velmi často užíván ke stratifikaci závažnosti kognitivního deficitu v rámci vyšetřování demencí a jako hlavní screeningový nástroj (185). Hlavním nedostatkem MMSE testu je absence možnosti rozlišení jednotlivých kognitivních domén, a proto představuje jen velmi orientační zkoušku bez výrazného potenciálu pro hlubší neuropsychologickou analýzu. Velmi špatnou senzitivitu a rozlišovací schopnost MMSE testu dokumentuje práce 5letého sledování 1659 pacientů s ACS (187). V rámci 5letého follow-upu nebyl při MMSE testování shledán rozdíl v kognitivní výkonnosti mezi konzervativně léčenou skupinou (OMT) a pacientů po CEA (187). U obou skupin byl popsán postupný a jen velmi frustní pokles kognitivní výkonnosti bez možnosti bližšího rozlišení (187).

7.3.1 Kognitivní výkonnost u demencí

Na základě etiologie vzniku existuje základní dělení demencí na kortikální a subkortikální. Kortikální demence vznikají při onemocnění postihující převážně šedou kůru mozkovou (Alzheimerova nemoc), zatímco subkortikální demence resultují z postižení bílé hmoty a subkortikálních jader (Huntingtonova a Parkinsonova choroba, vaskulární demence). Detekce zhoršení kognitivní výkonnosti u výše zmíněných neurodegenerativních onemocnění byla dosavadními testy možná, ale již nebyla možná detekce jednotlivých specifíků majících potenciál odlišení těchto dvou skupin od sebe navzájem. (43)

RBANS byla vyvinuta pro účely vlastní detekce kognitivního deficitu a možnosti jeho specifikace a identifikace. Tohoto bylo zapotřebí pro upřesnění diagnózy daného onemocnění a zároveň pro vytvoření univerzální screeningové metody.

RBANS byla otestována v klinické praxi srovnáním pacientů se známým mírným kognitivním deficitem. Konkrétně bylo provedeno srovnání pacientů s Alzheimerovou a Huntingtonovou chorobou se zdravou kontrolní skupinou i vůči sobě navzájem. Celkové skóre RBANS bylo v rámci této práce u obou skupin nemocných pacientů srovnatelné a zároveň signifikantně nižší ve srovnání s kontrolní (zdravou) skupinou. Pacienti s Alzheimerovou chorobou (AD) však vykazovali opačný profil kognitivního zhoršení než pacienti s Huntingtonovou chorobou (HD) a to ve čtyřech z celkových pěti oblastí kognitivního vyšetření. AD skupina měla nejhorší výsledky v jazykových a paměťových oblastech, zatímco HD skupina v oblastech vizuálně prostorové orientace a pozornosti. Výrazně horších výsledků RBANS dosáhli ve srovnání se zdravou skupinou i ti pacienti, u kterých v rámci MMSE a DRS testování kognitivní deficit shledán nebyl. Na základě výše zmíněných dat RBANS prokázal senzitivitu vůči detekci kognitivního zhoršení a zároveň i schopnost rozlišení charakteru demencí. (43)

Ačkoli byl RBANS iniciálně navržen za účelem vyšetření pacientů s demencí, kde prokázal velké možnosti, tak má zároveň veliký potenciál pro vyšetření i v jiných oblastech medicíny. O možnostech využití RBANS v rámci vyšetření funkčního outcome u pacientů po iCMP reportoval Larson et al. (188). Na druhou stranu je nutno zmínit, že vlivy jako věk, vzdělání a rasa mají jistý vliv na výsledky celkového skóre RBANS (189). Zatímco iCMP je považována za známou příčinu vzniku demence (18,130), vliv ACS jako nezávislého rizikového faktoru na dynamiku kognitivní výkonnosti není zatím zcela jasný.

7.3.2 Charakteristika baterie neuropsychologických testů RBANS (43)

Pro sběr informací a zajištění maximální validity psychologického vyšetření je nezbytné udržet pozornost pacienta v maximální možné míře a předejít únavě a poklesu výkonnosti v průběhu vlastního vyšetření. Proto byl RBANS navržen tak, aby jeho vyhotovení netrvalo výrazně déle jak 30 minut.

Vedle screeningových možností představuje RBANS testovací metodu pro vyšetření kognitivní výkonnosti u pacientů s určitým stupněm mentálního postižení. Proto celková kompozice a náročnost testů a subtestů musela být koncipována tak, aby její vyhotovení bylo splnitelné pro skupinu zdravých starších jedinců, ale také skupinou pacientů se střední až

závažnou demencí. Dříve používané standardizované testy nebyly vhodné pro svou náročnost.

Zásadním faktem pro tvorbu RBANS byla kromě senzitivity pro záchyt demence nutnost definice a vytvoření jednotlivých subtestů schopných detekovat zhoršení napříč jednotlivými kognitivními doménami. Baterie RBANS byla navržena tak, aby byla možná konstrukce více ekvivalentních forem. Toto je důležité k zajištění prevence principu učení pacientů při opakovaných vyšetřeních, za účelem posouzení vývoje kognitivního stavu.

RBANS je tedy souborem jednotlivých testů, je jednoduše přenosná, vhodná pro opakovaná použití a neméně významným benefitem je možnost jejího vyhotovení tzv. bed-side.

7.3.3 Přehled indexovatelných testů a subtestů RBANS (43)

1) Krátkodobá paměť

Index krátkodobé paměti se skládá ze dvou subtestů:

Učení seznamu obsahuje zpětné vybavení si seznamu 10 verbálních položek. Seznam pojmů je předložen pacientovi, který má nejdříve čtyři pokusy na naučení se seznamových položek. Slova jsou sémanticky nesouvisející, jejich iniciální akvizice probíhá v raném věku, mají relativně vysokou obraznost a jsou co možná nejvíce foneticky jedinečná.

Učení příběhu. Příběhová paměť se skládá z příběhu o 12 položkách, který se čte nahlas a následně je požadováno okamžité vyvolání (zopakování příběhu). Pacienti mají v tomto bodě dva pokusy na maximálně přesné zapamatování příběhu. Vyvolání je hodnoceno pomocí doslovného kritéria, aby se předešlo komplikovaným pravidlům hodnocení.

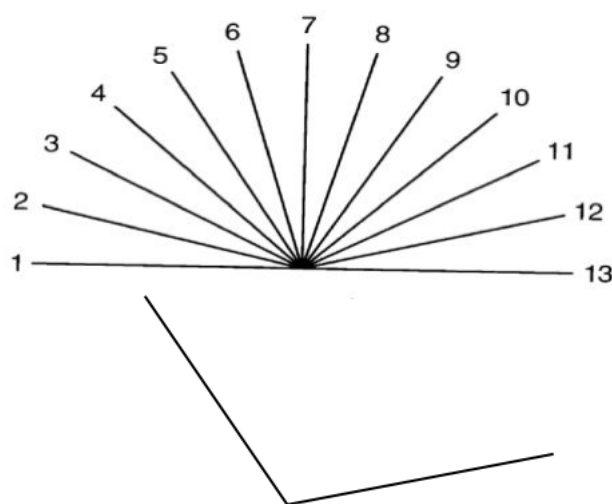
2) Vizualně prostorové a konstrukční schopnosti

Index Vizualně prostorových a konstrukčních schopností obsahuje dva subtesty:

Překreslení obrázku představuje požadavek na překreslení geometrického útvaru skládajícího se z 10 položek. Každá položka je následně ohodnocena dvěma body - jeden bod za přesnost položky a jeden bod za správné umístění.

Geometrická orientace čar představuje úkol o 10 položkách. Každá položka představuje radiální geometrické uspořádání 13 čar v rozmezí 180 stupňů. Dále jsou přítomny další dvě čáry, které mají stejnou vektorovou orientaci jako dvě čáry z 13 radiálně uspořádaných. Smyslem je přiřadit dvě izolované čáry ke dvěma adekvátním čárám v radiálním spektru. Tento test se opakuje 10x a žádný není stejný. Za každou správně přiřazenou čáru je udělen jeden bod. (obrázek č.3)

Obrázek č.3 – Geometrická orientace RBANS



3) Jazykové schopnosti

Index jazykových schopností obsahuje dva subtesty:

Pojmenování obrázku sestává z 10 perokreseb, které musí vyšetřovaný subjekt pojmenovat. Sémantická vodítka jsou dána, pokud je objekt zjevně špatně vnímán.

Sémantická plynulost požaduje vyjmenování maximálního možného počtu jednotlivých exemplářů dané sémantické kategorie během 60 vteřin (například jednotlivé druhy ovoce). Použité sémantické kategorie byly vybrány za účelem minimalizování požadavků na vybavování, aby tak bylo možné konkrétněji využít sémantické úložiště spíše než strategické vybavování.

4) Pozornost

Index pozornosti obsahuje dva subtesty:

Číselné vlákno představuje 8 sérií (vláken) po sobě jdoucích náhodných číslic. První série obsahuje 2 číslice, druhá 3 číslice, třetí 4 číslice atd. až do konečného počtu 9 číslic. Každá série je pacientovy verbálně řečena a po testovaném jedinci je požadováno postupné zopakování každého číselného vlákna. (tabulka č.2)

Tabulka č.2 – Číselné vlákno RBANS

	Vlákna čísel	Skóre (0-2)
1	4-9	
2	8-3-5	
3	7-2-4-6	
4	5-3-9-2-4	
5	6-4-2-9-3-5	
6	2-8-5-1-9-3-7	
7	8-3-7-9-5-2-4-1	
8	1-5-9-2-3-8-7-4-6	

Kódování. Každé číslici od 1 do 9 je přiřazen jeden specifický symbol. Toto přiřazení je zobrazeno vyšetřovanému v legendě a je mu kdykoli ihned dostupné. Pod legendou se nachází tabulka s náhodně rozloženými číslicemi. Pacient je následně vyzván, aby ke každé číslici přiřadil symbol z legendy. Konečné skóre je dáno počtem správných přiřazení během 990 vteřin. (obrázek č.4)

Obrázek č.4 – Ukázka kódování RBANS

Digits Symbol Substitution Test

1	2	3	4	5	6	7	8	9
↔	↑	≡		≠	□	⊕	€	∃

2	9	2	9	4	9	4	9	1	8	9	3	1	7	2	3	6	4	8	3	1	7	8	2	5
4	7	1	7	5	8	4	1	5	2	6	9	9	5	6	7	6	2	9	4	8	7	2	8	6
8	6	2	8	2	9	4	7	4	8	6	7	3	1	6	2	1	8	7	4	3	1	6	2	9
2	5	4	6	1	6	3	1	2	7	2	6	4	9	1	8	5	7	1	5	4	5	3	9	2
3	9	7	1	7	1	3	5	7	6	1	6	5	9	1	3	1	3	9	8	9	7	3	4	3

5) Dlouhodobá paměť

Index dlouhodobé paměti obsahuje čtyři subtesty:

Zpětné vybavení si seznamu slov z testu č.1, tj. učení seznamu. V případě, že si pacient nevybaví všechna slova, přistupuje se k druhému subtestu.

Zpětné vybavení si seznamu slov z testu č.1, tj. učení seznamu. Pacientovi jsou vyjmenována náhodná slova + ta slova, na která si vyšetřovaný v předchozím subtestu nevpomněl. Vyšetřovaný poté vyřčenému slovu přiřazuje jeho příslušnost k původnímu seznamu slovy ano / ne.

Zpětné vybavení si příběhu z testu č.1, tj. učení příběhu.

Zpětné vybavení kresby z testu č.2, tj. pojmenování obrázku.

SPECIÁLNÍ ČÁST

8 Metodika

Protokol klinické studie byl schválen institucionální etickou komisí pod registračním číslem 1/13. Účast ve studii byla nabídnuta pacientům s asymptomatickou karotickou stenózou (ACS) za současné medikamentózní léčby rizikových faktorů (OMT) a indikovaných k CEA.

Metodika odpovídá práci publikované v JNLS-A (32)

8.1 Vstupní kritéria

Vstupní kritéria studie pro pacienty jsou následující:

- Stenóza vnitřní krční tepny (ICA) ≥ 60 % detekovaná pomocí USG dle kritérií NASCET a indikovaná k provedení CEA.
- Schopnost pacienta podstoupit vyšetření qMRA, tj. vyloučení MR non-kompatibilních implantovaných stimulatorů a absence jakéhokoli typu srdeční arytmie. Pacienti s periprocedurální atakou paroxysmální fibrilace síní byli ze studie vyloučeni.
- Podepsaný informovaný souhlas s psychologickým vyšetřením, schopnost a ochota psychologické vyšetření podstoupit.
- Podepsaný informovaný souhlas s provedením CEA.
- Podepsaný informovaný souhlas s podstoupením vyšetření magnetickou rezonancí.

8.2 Vylučující kritéria

Vylučující kritéria studie pro pacienty jsou následující:

- Vysoko uložená bifurkace ICA znemožňující technické provedení CEA. Za tímto účelem byl každý pacient vyšetřen pomocí CT angiografie.
- Stenóza prvního segmentu přední mozkové tepny (ACA1) a střední mozkové tepny (MCA1) detekovaná na vyšetření CT AG.

- Stenóza druhého nebo třetího segmentu zadní mozkové tepny (PCA2/PCA3) detekovaná na vyšetření CT AG.
- Grafické potvrzení jakékoli ischemické léze na MRI DWI / FLAIR sekvencích.
- Klinické známky symptomatologie, tj. známky ischemické cévní příhody mozkové (iCMP) či transitorní ischemické ataky (TIA) v předešlých 6 měsících.
- Osobní anamnéza demence, deprese či jiných onemocnění ovlivňující neuropsychologické vyšetření kognitivních funkcí.

8.3 Karotická endarterektomie

Institucionální protokol CEA byl popsán v roce 2011 (190).

8.3.1 Indikace

Indikace k provedení CEA byla stanovena na základě průkazu jakékoli progresivní aterosklerotického plátu ICA během dvou po sobě následujících USG vyšetření, nebo na základě přítomnosti rizikového aterosklerotického plátu, také diagnostikovaného na základě USG screeningu.

Za rizikový byl považovaný aterosklerotický plát s vysokým stupněm ultrasonografické echolucence, tj. plát s měkkou strukturou. Pro účely USG hodnocení rizikovosti aterosklerotického plátu je na našem pracovišti využívána stupnice Gray Weale (GW) (191) (tabulka č.3). Za rizikový je považovaný plát s GW hodnotou 1-2, nebo plát s přítomnými rizikovými faktory. Za rizikové faktory je kromě měkké struktury považována i přítomnost exulcerace plátu, krvácení do plátu, přítomnost nasedajícího trombu či grafická detekce vlajícího flapu.

USG nález byl u každého z participujících pacientů v předoperačním období verifikován provedením CT AG vyšetření. Provedení CT AG bylo využito i za účelem ozřejmění anatomických poměrů karotické oblasti a vlnutosti ICA a jejích větví.

Tabulka č.3 – Gray Weale klasifikace rizikovosti plátu (188)

Gray Weale klasifikace echolucence aterosklerotického plátu	
Stupeň	Popis
1	Echolucentní (měkký)
2	Převážně echolucentní
3	Převážně echogenní
4	Echogenní (tvrdý, kalcifikovaný)

8.3.2 Farmakologické zajištění pacienta

Každá operace byla provedena bez dočasného přerušení užívání perorálních antiagregancií ve standardním dávkování (monoterapie kyselinou acetylsalicylovou (ASA) 100 mg 1x denně nebo clopidogrelem 75 mg 1x denně).

Vzhledem k přítomnosti rizikového plátu či aterosklerotického plátu ICA v grafické progresi byl každý pacient již v předoperačním období zajištěn hypolipidemickou terapií statinem. Statinová medikace byla nasazena v maximální možné dávce, a to bez ohledu na sérové hladiny lipoproteinů (HDL, LDL, celkový cholesterol). Maximální, a tedy požadovaná dávka byla závislá na druhu statinového preparátu, tj. od 40 do 80 mg denně. Pokud měl pacient již chronicky zavedenou hypolipidemickou terapii statinem, tak byla tato medikace předoperačně navýšena na požadované maximální dávky.

V hypolipidemické a antiagregační terapii bylo pokračováno i v pooperačním období a tato medikace byla všem pacientům ponechána trvale.

U každého pacienta bylo dbáno na kontinuitu chronické medikamentózní terapie přidružených rizikových faktorů jako HT a DM. Bylo dbáno na dodržování behaviorálních doporučení a pacienti byli edukováni stran důslednosti absence kouření, stran dodržování pohybové aktivity a dietních zvyklostí, eventuálně stran vhodnosti redukce váhy.

8.3.3 Anestézie

CEA byla provedena ve všech případech v celkové anestezii (CA), konkrétně v totální intravenózní terapii (TIVA).

8.3.4 Intraoperační monitoring (IOM)

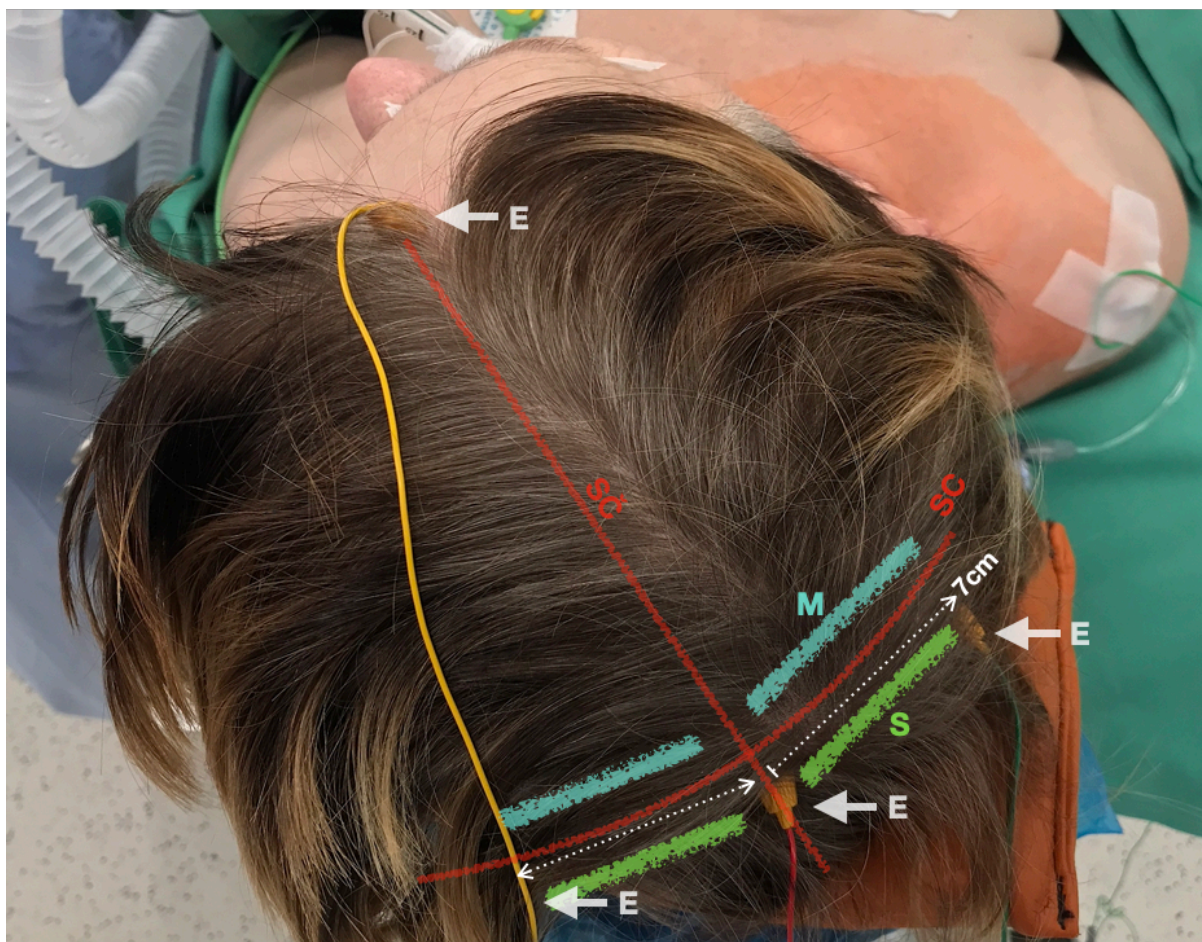
Během každé CEA je provedeno dočasné zasvorkování vlastní tepny, a tudíž dochází k určitému riziku rozvoje hypoperfuze v povodí ICA distálně od oblasti prováděné CEA. Toto riziko narůstá při absenci suficientního kolaterálního řečiště.

Jednou z prokázaných metod detekce periprocedurální hypoperfuze je elektrofyziologická monitorace somatosenzorických evokovaných potenciálů (SSEP) kontralaterálního nervus medianus (obrázek č.5 a 6). Každá CEA byla standardně provedena za současné intraoperační monitorace (IOM) (Cadwell Industries Inc., Kennewick, Washington, USA) (192–195). Pomocí IOM v průběhu CEA je monitorována funkčnost neokortexu jakožto koncové a nejdistaněji uložené části CNS ve vztahu ke karotické cévní distribuci. Při poklesu perfuze tak dochází k detekci nastalé hypofunkce mozkové aktivity grafickým znázorněním poklesu amplitudy křivky SSEP. (obrázek č.7)

Během monitorace somatosenzorických funkcí je nutné rozlišení stranové příslušnosti jednotlivých změn. Je-li během CEA zaznamenán oboustranný pokles amplitudy SSEP z mediálních nervů, jedná se v naprosté většině případů o důsledek poklesu systémového krevního tlaku a následného poklesu perfuze v obou karotických povodí.

Během CEA je důležité respektování iniciálního krevního tlaku, tj. tlaku se kterým pacient vstupuje na operační sál. Úzkostná tendence normalizovat krevní tlak u chronických hypertoniků velmi často vede k ipsilaterálnímu poklesu perfuze vlivem dočasného karotického zasvorkování. Tento jednostranný pokles SSEP lze do jisté míry kompenzovat elevací systémového krevního tlaku.

Obrázek č.5 - Schéma peroperačního usazení senzorických elektrod IOM nad senzorickým kortexem



Zkratky: E – elektroda, SČ – střední čára, SC – sulcus centralis, M – motorická centrální oblast, S – senzorická centrální oblast, 7cm – vzdálenost laterálních elektrod od střední čáry

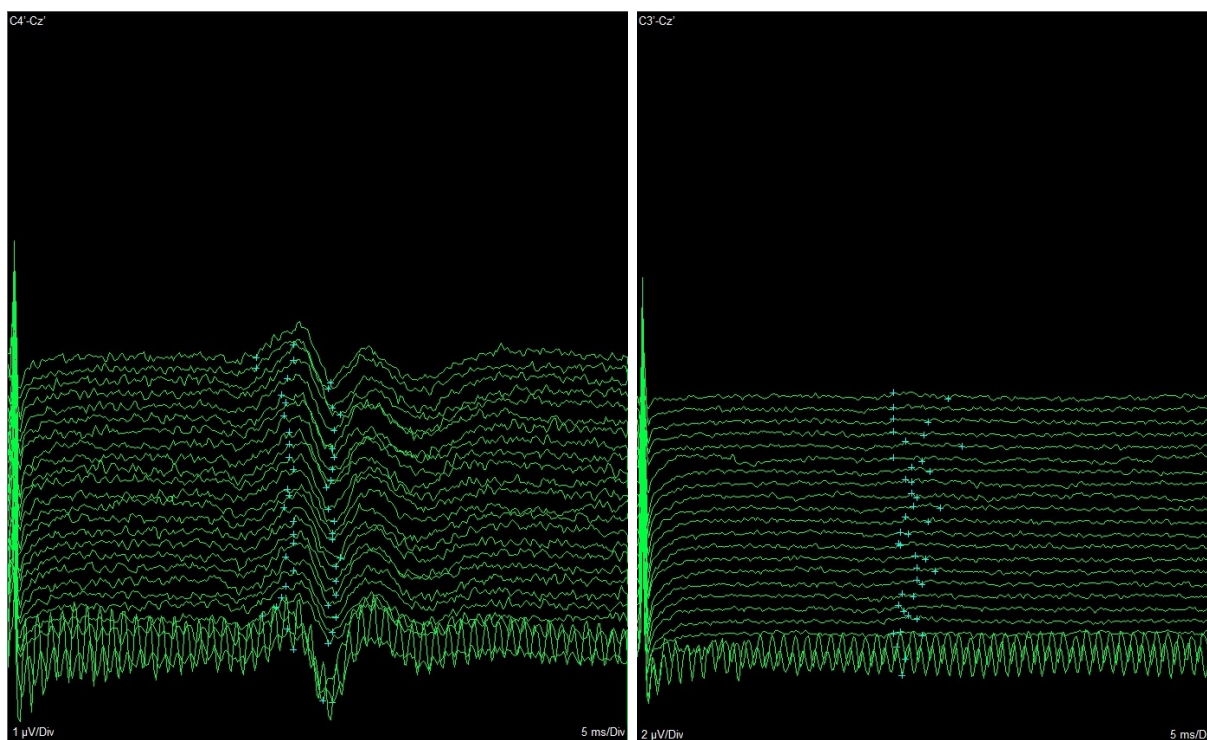
Obrázek č. 6 - Peroperační umístění stimulační elektrody IOM pro SSEP na nervus Medianus



8.3.5 Použití intraluminálního shuntu

Použití intraluminálního shuntu v rámci karotického protokolu Neurochirurgického oddělení Nemocnice České Budějovice a.s. je superselektivní. Intraluminální shunt je použit v případě unilaterálního poklesu amplitudy SSEP kontralaterálního nervus medianus o více než 50 % v komparaci s hodnotami amplitudy SSEP na ipsilaterální straně prováděné CEA (192–195) (obrázek č.7). V případě takového jednostranného poklesu amplitudy SSEP se jedná o známky hypoperfuze, navozené vlastním zasvorkováním ICA a jejích tepenných větví během karotické preparace.

Obrázek č.7 – IOM – unilaterální pokles amplitudy SSEP



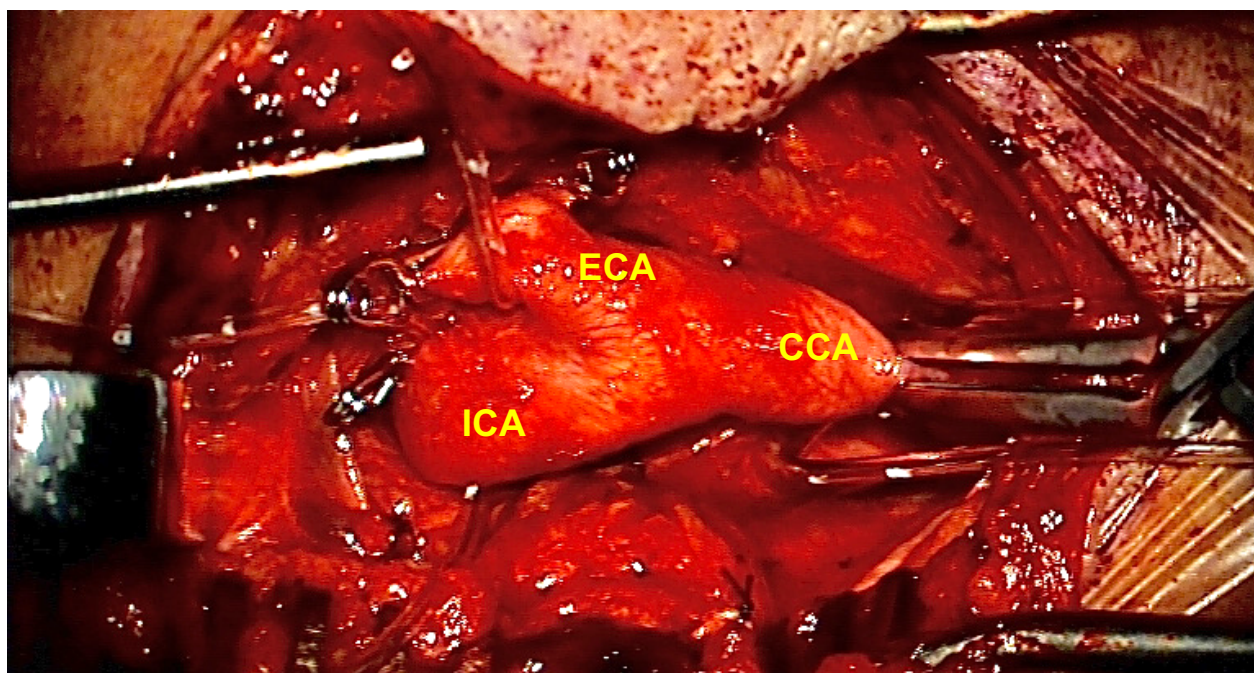
Peroperační unilaterální pokles amplitudy SSEP kontralaterálního nervus Medianus. Indikace k zavedení intraluminálního shuntu.

8.3.6 Operace

CEA je standardně prováděna v mírném záklonu a mírné kontralaterální rotaci hlavy s respektováním habitu pacienta a jeho možností pohybových exkurzí v kraniocervikální oblasti. Například pacienti s morbus Bechtěrev, či po fixační operaci krční páteře mohou být v rozsahu hybnosti velmi limitováni.

V časných fázích karotické preparace jsou jako první uloženy dočasné klipy na arteria thyroidea superior a arteria carotis externa (ECA) po předchozím minimalizování rizika distální embolizace intraoperační heparinizací. Dávka aplikovaného heparinu by měla odpovídat habitu pacienta se zohledněním možných přidružených koagulopatií a aktuálního stavu koagulačních parametrů. Standartní dávka heparinu je 7500 IU (international units). U pacientů s nižší tělesnou hmotností (<60 kg) je tato dávka redukována na 5000 IU. Naopak u pacientů s vysokou tělesnou hmotností (>100 kg) je aplikováno 10 000 IU heparinu. Následně je naložena svorka na arteria carotis communis (CCA) a teprve poté je dokončena finální preparace ICA. Fáze preparace ICA a vlastní CEA je prováděna pod operačním mikroskopem. (obrázek č.8)

Obrázek č.8 - Vypreparovaná karotida s usazenými klipy



Po vlastní extrakci aterosklerotického plátu (obrázek č.9) z karotické tepny je dočasně uvolněn klip na ICA za účelem zpětného vypláchnutí možných trombů a zbytků aterosklerotické debris. Následuje přímá sutura tepny Prolenem 6/0. (obrázek č.10)

Použití arteriální záplaty není v podmínkách českobudějovické neurochirurgie rutinní a u žádného z participujících pacientů nebyla použita. Sutura tepny za použití alopplastické záplaty je prováděna na našem pracovišti pouze v případech lokální destrukce tepenné stěny vlivem ulcerace aterosklerotického procesu. V dalším kroku operace jako první dochází ke

snesení dočasného klipu z ECA, arteria thyroidea superior a poté z CCA. Po uplynutí 20 sekund je jako poslední uvolněna svorka na ICA. Účinek aplikovaného heparinu během operace nebyl u žádného z pacientů zrušen podáním antidota (protamin sulfát).

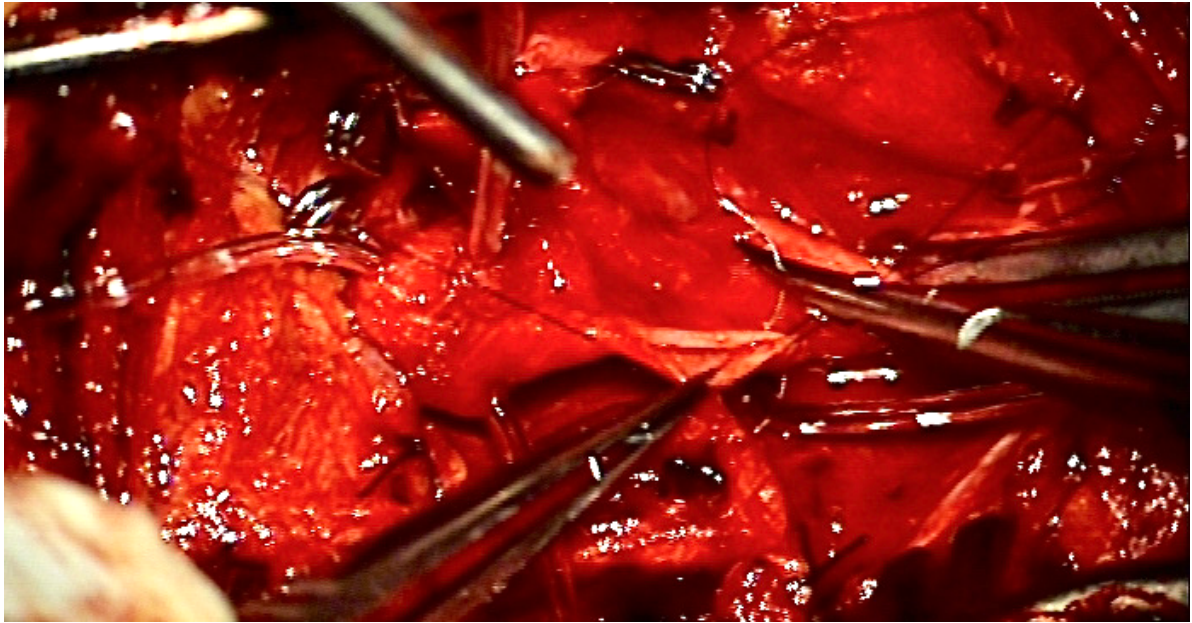
Obrázek č.9 – Vybavený aterosklerotický plát



Všechny operace byly provedeny dvěma operátory respektující stejnou operační filozofii. Rutinní délka operačního výkonu CEA se pohybuje u nekomplikovaných případů bez nutnosti shuntování od 40 do 60 minut.

Každý pacient po CEA byl observován na jednotce intenzivní péče (JIP) neurochirurgického oddělení po dobu 24 hodin. Po uplynutí 24 hodin od operace byla zahájena iniciální rehabilitace a mobilizace pacienta. Pacienti bez známek komplikací byli dimitováni do domácího ošetřování mezi třetím a sedmým pooperačním dnem.

Obrázek č.10 - Přímá sutura arteriotomie ICA



8.4 Kvantifikace průtoku mozkovými tepnami

8.4.1 Volba zobrazovací metody

Zobrazovací metody využívané k detekci karotické stenózy a k určení její procentuální závažnosti (viz. kapitola 4) lze využít i pro zobrazení intrakraniálních tepen a jejich patologií. Pro měření aktuálního krevního průtoku v extrakraniálních a intrakraniálních tepnách v ml/min lze v zásadě využít jen transkraniální (TC) USG a qMRA. Použitím TC USG lze primárně provádět měření rychlosti toku krve, ale pro zjištění průtoku v ml/min je nutný přepočet. V případě nezkušených ultrasonografistů je TC USG zatíženo značnou mírou nekonzistence výsledků měření. Nekonzistence je markantní mezi jednotlivými vyšetřujícími, ale i v rámci opakovaných měření prováděných jedním vyšetřujícím. Jedná se o tzv. inter-investigator a intra-investigator bias (196). qMRA NOVA je diagnostický software, který v součinnosti se scannerem MR umožňuje neinvazivním způsobem měřit průtok jednotlivými mozkovými a krčními tepnami a vénami v ml/min společně s určením směru toku krve.

Výsledky klinického srovnání měření průtoku extra a intrakraniálními tepnami pomocí TC USG a qMRA NOVA byly popsány v práci z Českých Budějovic (196).

Pro klinické vyšetření hemodynamiky byla v této práci použita qMRA NOVA.

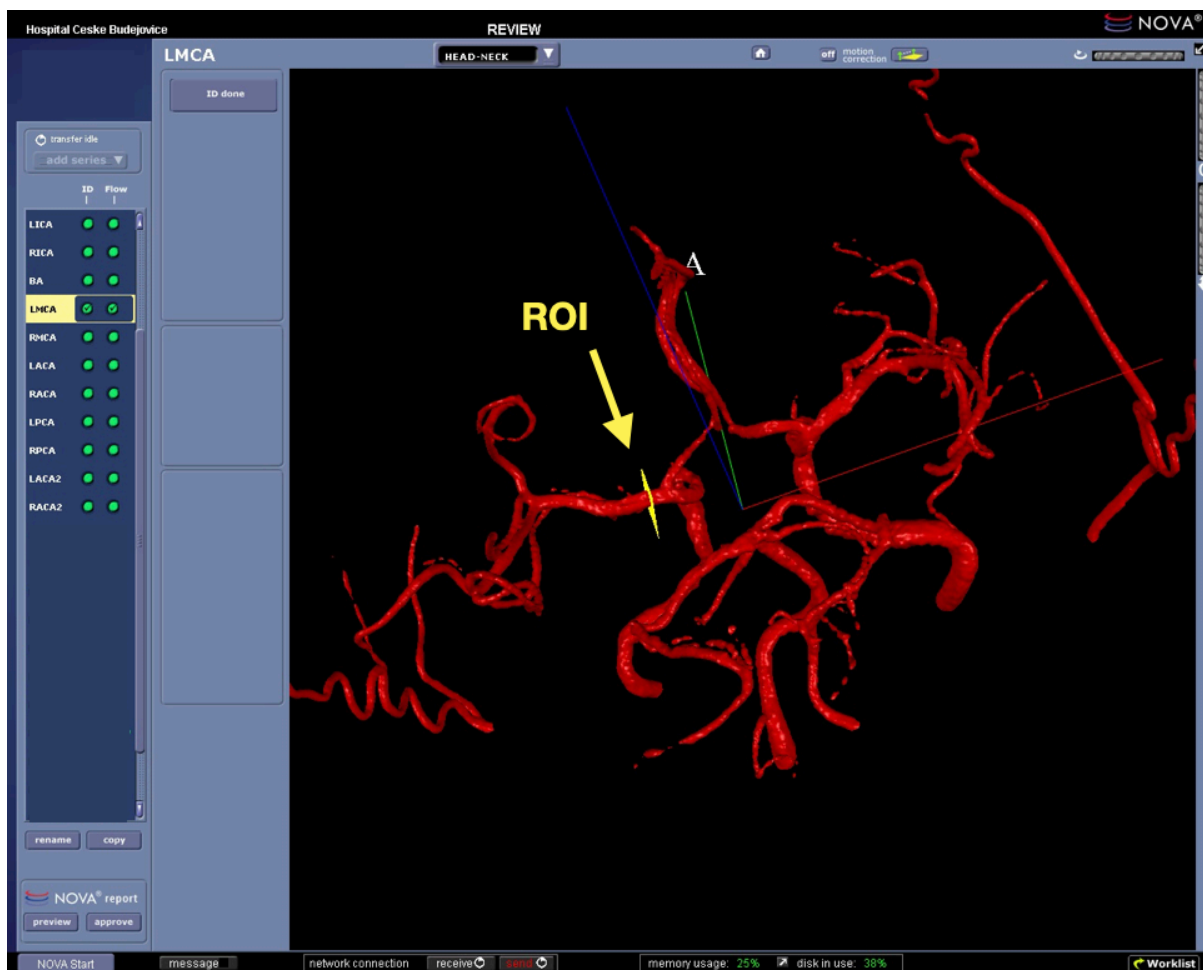
8.4.2 Měření krevního průtoku pomocí qMRA NOVA

Základní grafické zobrazení bylo pořízeno pomocí skeneru MRI 1.5-T Achieva (Philips Medical System, The Netherlands). Na základě provedených sekvencí DWI a FLAIR byly detekovány případné ischemické změny mozku a tito pacienti se záchytem ischemických lézí byli ze studie vyřazeni. Data potřebná k měření průtoku jednotlivými mozkovými tepnami byla získána použitím speciálního softwaru qMRA NOVA (quantitative Magnetic Resonance Angiography, Non-invasive Optimal Vessel Analysis) (VasSol, River Forest, Illinois, United States).

Prvním krokem vlastního vyšetření průtoku bylo digitální vygenerování 3D rekonstrukce intrakraniálního cévního řečiště velkých tepen Willisova okruhu pomocí TOF (time-of-flight) sekvencí MRI.

V dalším kroku byly do tohoto 3D modelu mozkové vaskulatury umístěny tzv. softwarové kotvy (ROI). Jedná se o označení jednotlivých míst na zvolených tepnách, kde požadujeme změření krevního průtoku. V součinnosti se softwarem NOVA je zajištěno usazení těchto bodů kolmo na podélnou osu tepny k zajištění maximální perpendikularity. Důležité je zacílení těchto bodů na konci rovného úseku tepny, tj. v místě, kde očekáváme laminární proudění krve. (obrázek č.10)

Obrázek č.10 – qMRA NOVA – usazení ROI na LMCA pro budoucí měření průtoku

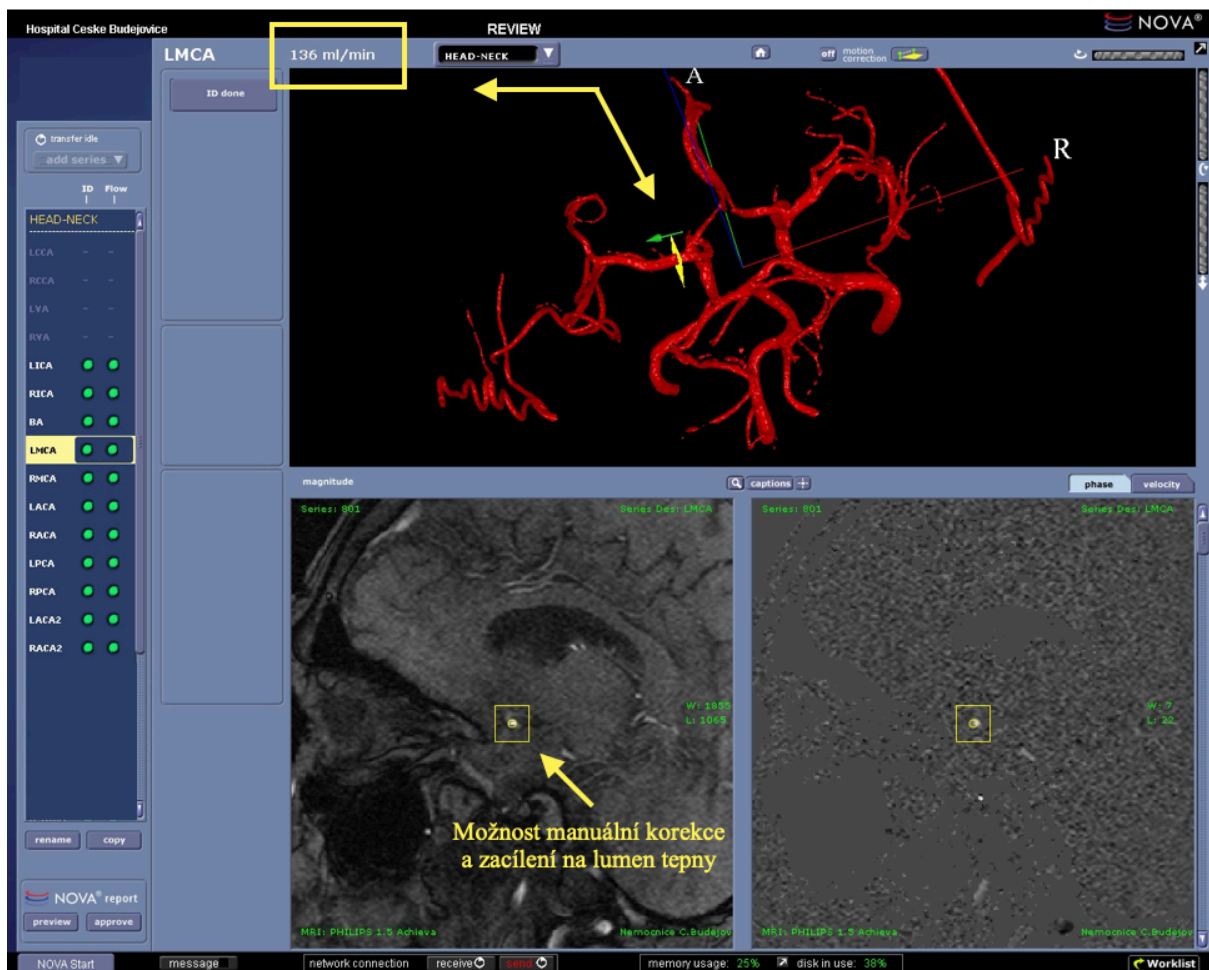


qMRA NOVA (VasSol, River Forest, Illinois, United States).

3D model Willisova okruhu s vyznačením usazení „softwarové kotvy“ / ROI (region of interest) na LMCA, tj. místa, kde bude probíhat měření průtoku.

Souřadnice každého požadovaného bodu jsou odeslány zpět do MR skeneru. V tomto přesně definovaném bodě je vytvořena 2D PC sekvence perpendikulární na podélnou osu tepny pro následné měření průtoku. V této fázi vyšetření je možná korekce vyšetřujícím. Pod grafickou kontrolou lze v tomto bodě manuálně zpřesnit zacílení na požadovaný diametr tepny. Tento krok je nezbytný například v případech drobného pohybu pacienta během vyšetření, které může trvat i 75 minut. (obrázek č.11)

Obrázek č.11 – qMRA NOVA – manuální korekce



qMRA NOVA (VasSol, River Forest, Illinois, United States).

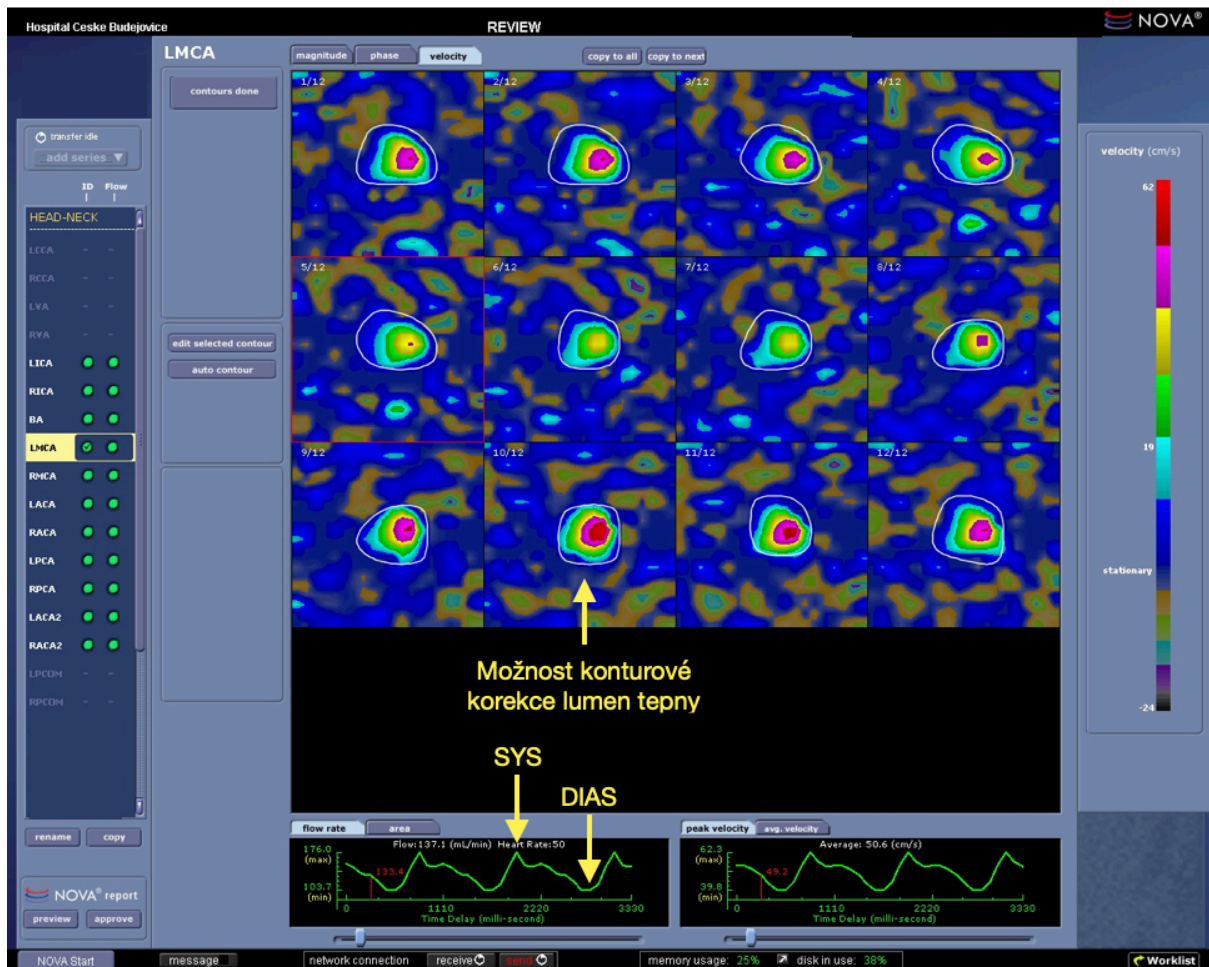
3D model: Změřený průtok v LMCA a určení směru toku krve.

2D model: 2D PC (fázový kontrast) sekvence kolmá na dlouhou osu měřené LMCA – možnost manuálního vycentrování při pohybu pacienta.

Data získaná z 2D PC skenování jsou zaslána zpět do terminálu NOVA, kde probíhá jejich vlastní vyhodnocení. Překódování rychlostních dat je automaticky vykonáno softwarem NOVA. V lokalizacích ROI probíhá měření krevního průtoku v rámci celého srdečního cyklu, tj. od systoly po diastolu. Výstupem vyšetření je tak hodnota nejen systolického a

diastolického průtoku, ale i průtoku v době přechodu systoly v diastolu a opačně. V této fázi vyšetření je někdy zapotřebí další konturová korekce lumen měřené tepny, a to hlavně v době diastoly. V diastole často tepna našeho zájmu více kolabuje z důvodu nižšího diastolického tlaku a její průtokový signál více splývá se signálem okolní mozkové tkáně. (obrázek č.12)

Obrázek č.12 – qMRA NOVA – měření průtoku



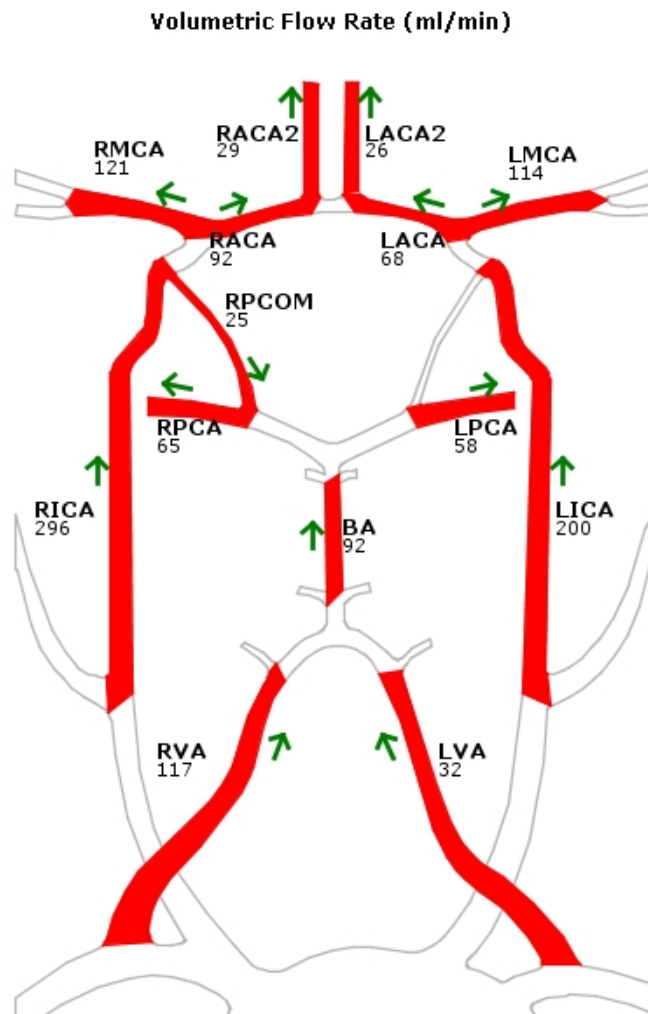
qMRA NOVA (VasSol, River Forest, Illinois, United States).

Evoluce průtoku v LMCA od systoly po diastolu. **SYS** – průtok v LMCA v době systoly. **DIAS** – průtok v LMCA v době diastoly.

Krevní průtok v ml/min a jeho směr byl takto určen pro každou mozkovou tepnu individuálně. V rámci vyšetření byl měřen krevní průtok oboustranně v distálním úseku vnitřní krční tepny (ICA), v prvním segmentu střední mozkové tepny (MCA1), v prvním a druhém úseku přední mozkové tepny (ACA1-2) a v druhém úseku zadní mozkové tepny (PCA2).

Výsledné hodnoty byly zaznamenány a uchovány v databázi pro další vyhodnocení vyšetřujícím lékařem, který neznal další dílčí výsledky vyšetření tzn. výsledky neuropsychologického vyšetření. Výstupem měření qMRA NOVA byla 2D databázovatelná mapa. (obrázek č.13)

Obrázek č.13



qMRA NOVA (VasSol, River Forest, Illinois, United States).

Výstupní 2D databázovatelná mapa s průtokovými hodnotami v jednotlivých krčních a mozkových tepnách

Vyšetření krevního průtoku bylo u každého z participujících pacientů provedeno 1-4 dny před vlastním provedením CEA a rok po operaci.

8.5 Neuropsychologické vyšetření

Pro vyšetření kognitivní výkonnosti pacientů byla použita baterie neuropsychologických testů RBANS (viz. kapitola 7.3) (43–46). Jako hlavních indikátorů mentální výkonnosti bylo využito pět základních indexů baterie RBANS (43). (tabulka č.4)

Tabulka č.4 - Indexy / domény kognitivní výkonnosti RBANS

Index / Doména kognitivní výkonnosti		Popis
1	Krátkodobá paměť	Testuje schopnost vyšetřovaného zapamatovat si informace ihned po jejich přednesení.
2	Vizuoprostorové a konstrukční schopnosti	Testuje schopnost vyšetřovaného vnímat prostorové vztahy a sestavit prostorově přesnou kopii kresby
3	Jazykové schopnosti	Testuje schopnost vyšetřovaného reagovat slovně na kterákoli pojmenování nebo zpětné vybavení naučeného materiálu
4	Pozornost	Testuje schopnost vyšetřovaného pamatovat si a manipulovat s vizuálně i ústně prezentovanými informacemi v krátkodobé paměti
5	Dlouhodobá paměť	Testuje schopnost vyšetřovaného stran anterográdní kapacity paměti.
Celkové skóre		Celkové skóre je dáno součtem výsledků výše zmíněných 5 indexů a jejich subtestů

Předoperační neuropsychologické testování bylo vyhotoveno standardně jeden den před operací a nezávisle na vyšetření qMRA NOVA. Vyšetření pomocí RBANS bylo poté provedeno rok po operaci, a to ve stejný den jako měření krevního průtoku pomocí qMRA NOVA. Neuropsychologické vyšetření kognitivní výkonnosti bylo pacienty vyhotoveno v čase okolo 30 minut. Obě vyšetření (předoperační vyšetření a vyšetření rok po operaci) proběhla po předchozím iniciálním pohovoru s psychologem. Obě vyšetření RBANS byla provedena psychologem na klidném a tichém místě k zajištění maximálního komfortu pacienta a za účelem maximálního možného vyloučení aditivní předoperační stresové zátěže.

8.6 Zpracování dat a statistické vyhodnocení

Základní hrubé skóre získané z jednotlivých RBANS subtestů bylo konvertováno na indexové skóre individuálních jednotlivých kognitivních dovedností a na základě hodnot pro danou věkovou skupinu. Tyto individuální jednotlivé indexové skóre byly následně asociovány s hodnotami průtoku v jednotlivých mozkových tepnách daného jedince. S respektováním charakteristik studované skupiny pacientů byl pro srovnání kognitivní výkonnosti před operací a rok po operaci použit neparametrický Wilcoxon signed-rank test.

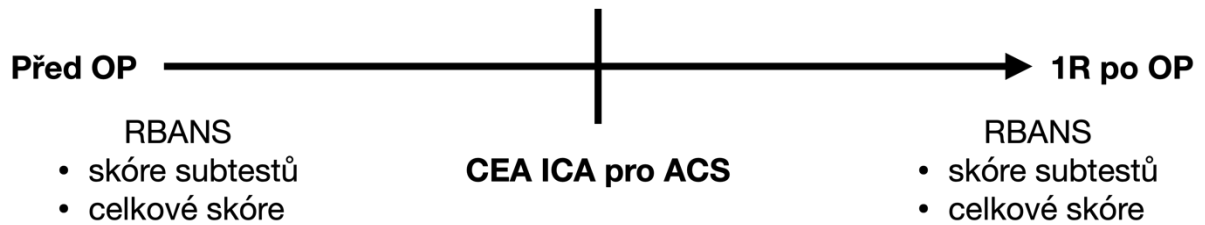
Za účelem zjištění změn krevního průtoku v mozkových tepnách na straně ipsilaterální provedené CEA bylo použito simple ratio (SR, ipsilaterální krevní průtok danou tepnou / kontralaterální průtok danou tepnou) požadovaných mozkových tepen. Absolutní hodnoty krevního průtoku v jednotlivých mozkových tepnách nejsou pro komparativní studie vhodné, jelikož se mohou poměrně dynamicky měnit v čase. Je známo, že průtok v ICA je závislý na věku (50) a anatomických variacích Willisova okruhu (52). Měření krevního průtoku v karotických tepnách v rámci velké testovací skupiny bez signifikantních cerebrovaskulárních onemocnění pomocí qMRA neprokázalo statisticky významné rozdíly v průtoku mezi RICA a LICA (51). Změny systémového krevního tlaku mohou vést ke změnám či zkreslení absolutních hodnot průtoku, ale SR index, tj. poměr hodnot průtoku operované strany ku straně kontralaterální by měl zůstat stacionární (39). SR indexace nám tak umožňuje porovnání změn průtoku mozkovými tepnami v jednotlivých mozkových teritoriích v čase při opakovaných měřeních. SR index využil ve své práci Ghogawala et al. (38) a Douglas et al. (24) při vyšetření průtoků ve vnitřních karotických tepnách.

SR index před operací a jeden rok po operaci byl u každé mozkové tepny podroben analýze možné asociace se změnami jednotlivých kognitivních dovedností za použití Spearmanova korelačního koeficientu. Individuální rozdílnost (věk, pohlaví, rasa, stupeň vzdělání, přítomnost přidružených rizikových faktorů a chorob) a lateralita jednotlivých pacientů (levák vs. pravák) nebyla brána v potaz z důvodu malé velikosti testovací skupiny.

8.7 Časová osa studie

Měření průtoku - qMRA NOVA
• ICAs, ACAs, MCAs, PCAs

Měření průtoku - qMRA NOVA
• ICAs, ACAs, MCAs, PCAs



9 Výsledky

Výsledky byly publikovány v JNLS-A (32).

Studie se zúčastnilo 5 žen a 14 mužů v průměrném věku 67,84 let (48-80 let) s asymptomatickou stenózou vnitřní krční tepny.

Ve dvou případech došlo k peroperačnímu poklesu amplitudy SSEP kontralaterálního nervus medianus o více jak 50 % a bylo indikováno zavedení intraluminálního shuntu.

U jednoho pacienta byla v pooperačním období detekována známka manipulační parézy ipsilaterálního ramus marginalis nervi facialis s kompletní spontánní normalizací nálezu během následujících 6 měsíců.

V jednom případě byla nutná pooperační dočasná hospitalizace na Anesteziologicko-resuscitačním oddělení Nemocnice České Budějovice pro exacerbaci ventilačních obtíží při dekompenzaci chronické obstrukční plicní nemoci. Po postupném weaningu byl tento pacient bez klinických obtíží.

V rámci ročního pooperačního sledování nebyl zaznamenán žádný případ mortality a u žádného z pacientů nebyly detekovány známky proběhlého iktu nebo známky neurodegenerativních onemocnění.

Na kontrolních MRI DWI / FLAIR sekvencích v rámci kvantitativního měření průtoku qMRA NOVA s odstupem jednoho roku od operace nebyly zachyceny žádné ischemické změny mozkového parenchymu.

Změny kognitivní výkonnosti rok po operaci jsou shrnuty v tabulce č.5 a změny průtoků mozkovými tepnami v tabulce č.6.

Tabulka č.5 - Kognitivní výkonnost před operací a rok po operaci

RBANS	Předoperační průměr (SD)	Pooperační průměr (SD)	Z skóre	p-hodnota ^a
Celkové skóre	81.72 (10.85)	84.39 (7.91)	-1043	0.30
Krátkodobá paměť	87.94 (13.07)	96.06 (12.80)	-2.33	0.02
Vizuoprostorové a konstrukční schopnosti	76.17 (9.2)	96.06 (12.80)	-3595	0.00
Jazykové schopnosti	94.78 (7.98)	88.89 (7.95)	-2446	0.01
Pozornost	82.28 (16.89)	82.17 (14.98)	-1062	0.29
Dlouhodobá paměť	88.72 (15.20)	93.11 (12.06)	-805	0.42

Zkratky: **RBANS**, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; **SD**, standard deviation.
^aWilcoxon signed-rank test

Tabulka č.6 - SR indexy (ipsilaterální / kontralaterální krevní průtok) před operací a rok po operaci

Věk pacienta	ICA		MCA		ACA		ACA2		PCA	
	Pre-ICAr	Post-ICAr	Pre-MCAr	Post-MCAr	Pre-ACAr	Post-ACAr	Pre-ACA2r	Post-ACA2r	Pre-PCAr	Post-PCAr
67 M	-	-	0.73	0.76	-	-	0.85	1.37	1.51	0.89
74 M	-	-	1.73	-1.54	3.77	6.23	1.84	0.55	0.40	0.62
66 Ž	0.92	0.85	0.97	0.91	0.44	0.60	2.82	1.10	0.71	0.85
63 Ž	0.06	0.54	0.98	0.94	-	-	1.00	1.05	1.10	1.08
48 Ž	0.23	1.48	1.31	1.06	-0.79	1.35	0.79	0.40	1.02	1.12
65 Ž	1.18	0.90	0.93	1.06	1.04	1.20	1.23	0.48	0.99	1.16
74 M	1.15	1.19	0.90	0.92	1.08	1.16	1.17	0.73	1.25	1.20
61 Ž	0.80	1.11	1.36	1.29	1.15	1.44	1.32	0.62	1.04	1.02
65 M	8.68	5.76	0.75	0.71	-	-	1.19	0.82	0.96	0.76
67 M	1.12	0.97	1.02	0.91	1.54	1.23	1.32	0.84	1.08	1.10
73 M	0.93	1.05	1.23	0.95	0.41	0.68	1.05	2.40	0.72	0.70
71 M	0.93	1.05	1.23	0.95	0.41	0.68	1.05	2.40	0.72	0.70
66 M	1.24	1.37	1.37	1.04	1.62	1.40	0.73	1.05	0.94	0.84
60 M	0.71	1.42	1.20	1.19	0.76	1.15	0.94	1.05	1.08	1.05
71 M	0.74	0.90	1.09	1.14	0.52	1.04	1.02	1.07	1.24	0.80
75 M	0.90	1.21	1.29	0.85	0.74	1.52	1.17	0.49	0.77	0.77
63 M	-	-	1.05	0.85	-	-	1.08	1.24	0.93	1.53
80 M	-	-	1.34	1.22	-	-	0.79	0.95	0.83	0.77
80 Ž	1.11	1.23	0.92	0.97	0.86	1.05	0.58	1.43	1.19	1.29

Zkratky: **ICA**, internal carotid artery / vnitřní krční tepna; **MCA**, middle cerebral artery / střední mozková tepna; **ACA**, anterior cerebral artery / přední mozková tepna; **ACA2**, anterior cerebral artery segment A2 / přední mozková tepna segment A2; **PCA**, posterior cerebral artery segment P3 / zadní mozková tepna segment P3. **Pre**, SR index před operací; **Post**, SR index rok po operaci; **r**, SR index pro každou tepnu, vypočítán jako ipsilaterální průtok (ml/min) / kontralaterální průtok (ml/min); **M**, muž; **Ž**, žena

U žádného z pacientů nebyla po ročním sledování zaznamenána signifikantní změna celkového skóre kognitivní výkonnosti dle RBANS ve srovnání s vyšetřením před provedením CEA. Analýzou dat bylo zjištěno zlepšení kognitivní výkonnosti v individuálních subtestech, a to konkrétně v indexech krátkodobé paměti (p 1/4 0.02) a vizuálně prostorových schopností (p <0.01). Nicméně bylo paralelně zaznamenáno signifikantní zhoršení v oblasti indexu řečových funkcí (p <0.01). Výsledky jsou shrnuty v tabulce č.5. Vzájemný vztah jednotlivých SR indexů a změn kognitivní výkonnosti dle RBANS před a po provedení CEA je zobrazen v tabulce č.7.

Tabulka č.7 - Změny kognitivní výkonnosti a průtok před operací a rok po operaci

		ICA_d	MCA_d	ACA_d	ACA2_d	PCA_d
Celkové skóre RBANS	r_s	0.08	-0.47*	0.20	-0.02	0.45*
	p	0.40	0.02	0.26	0.46	0.03
Krátkodobá paměť	r_s	-0.07	-0.30	0.41	0.12	0.41*
	p	0.40	0.11	0.08	0.32	0.05
Vizuoprostorové a konstrukční schopnosti	r_s	0.29	-0.70**	0.26	0.24	0.23
	p	0.16	0.00	0.20	0.16	0.18
Jazykové schopnosti	r_s	-0.15	0.03	-0.55*	0.22	0.27
	p	0.30	0.45	0.03	0.19	0.14
Pozornost	r_s	0.12	0.06	-0.11	0.19	0.15
	p	0.34	0.40	0.36	0.22	0.27
Dlouhodobá paměť	r_s	0.11	-0.25	0.44	-0.010	-0.13
	p	0.35	0.16	0.07	0.36	0.30

Zkratky: **RBANS**, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; **d**, rozdíl SR indexů: SR index po operaci – SR index před operací; **ICA**, internal cervical artery / vnitřní krční tepna; **MCA**, middle cerebral artery / střední mozková tepna; **ACA**, anterior cerebral artery / přední mozková tepna; **ACA2**, anterior cerebral artery segment A2 / přední mozková tepna segment A2; **PCA**, posterior cerebral artery segment P3 / zadní mozková tepna segment P3; *, statistická významnost p <0.05; **, statistická významnost p <0.01

Pooperační zvýšení průtoku v teritoriu zadní mozkové tepny (PCA) (p 1/4 0.003) bylo asociováno se zlepšením celkového skóre RBANS. Analýza jednotlivých kognitivních indexů ukázala nejsilnější korelaci mezi průtokem ve střední mozkové tepně (MCA) s vizuálně prostorovými schopnostmi kognitivního spektra (p 1/4 0.01). Pooperační změny průtoku v zadní mozkové tepně (PCA) byly asociovány se zlepšením výkonnosti v rámci indexu krátkodobé paměti (p 1/4 0.05) a změny průtoku v přední mozkové tepně (ACA) byly asociovány s indexem řečových a jazykových funkcí (p 1/4 0.03). Nicméně je nutno zmínit, že individuální hemisférické rozdíly stejně jako lateralita pacientů (levák vs. pravák) nebyly brány v potaz kvůli malé velikosti testované skupiny. Lze usuzovat, že hodnoty indexů

kognitivních subtestů vizuálně prostorové orientace a krátkodobé paměti se mohou lišit mezi pacienty operovanými na dominantní a non-dominantní straně.

V rámci této studie byla předoperační úroveň kognitivní výkonnosti všech pacientů s asymptomatickou karotickou stenózou dle RBANS signifikantně nižší. V rámci spektra kognitivní výkonnosti tak byl výkon pacientů v úrovni do 10 % (43). Hodnoty kognitivní výkonnosti detekované rok po operaci byly >14 % kognitivního spektra (43).

10 Diskuse

V rámci naší studie byla předoperační úroveň kognitivní výkonnosti všech pacientů s ACS dle RBANS signifikantně nižší, a v rámci spektra kognitivní výkonnosti tak byl výkon pacientů v úrovni do 10 % (43). Hodnoty kognitivní výkonnosti detekované rok po operaci byly >14 % kognitivního spektra (43). Vliv revaskularizace na kognitivní výkonnost byl hodnocen mnoha studii bez zhodnocení bazální (předoperační) úrovně kognitivní výkonnosti (45). Problematikou vyšetření bazální úrovně kognice se zabývala Casas et al. (45). Vyšetření pomocí baterie RBANS (43) prokázalo, že skupina symptomatických a asymptomatických pacientů s karotickou stenózou indikovaných k CEA vykazovala již vstupně signifikantně zhoršenou kognitivní výkonnost ve srovnání se zdravou populací. I jiné studie berou předoperační úroveň kognitivní výkonnosti v potaz, nicméně tyto studie zkoumaly velmi malou testovací skupinu pacientů jak symptomatických (143,144), tak asymptomatických (100). Výsledky prací se liší jedna od druhé na základě metodologických odlišností (45,134,145). V rámci metaanalýzy 18 studií zabývajících se kognitivní výkonností jak asymptomatických, tak symptomatických pacientů s karotickou stenózou léčených konzervativně, byl nalezen vzájemný vztah mezi diagnózou karotické stenózy a zhoršením kognitivní výkonnosti u 14 studií (18).

Hodnoty kognitivní výkonnosti detekované rok po operaci byly v rámci naší studie >14 % kognitivního spektra (43). Navzdory tomuto faktu nebylo u sledované skupiny pacientů pozorováno celkové statisticky významné zlepšení kognitivních funkcí rok po provedené CEA. Některé studie přináší data o zlepšení kognitivních funkcí po CEA (145,147), zatímco jiné popisují i zhoršení kognitivních funkcí (150–152). Ghogawala ve svém review uvádí 17 prací publikovaných od roku 2000 do roku 2007, 5 studií prezentuje kognitivní zlepšení u pacientů po CEA, 5 prací nepozorovalo žádné změny kognitivní výkonnosti a 7 udává zhoršení části sledovaných pacientů (38). K podobným závěrům došel v rámci svého review Irvin et al. (146) a Lunn et al. (147) o rok později. Zaměření se na asymptomatické, ale i symptomatické pacienty v rámci zmíněných prací, neumožňuje přímé srovnání.

Analýza kognitivních schopností rok po CEA pro ACS prokázala zlepšení v oblastech krátkodobé paměti, vizuálně prostorových funkcí a zároveň zhoršení v oblasti indexu řeči a jazykových dovedností. O zlepšení indexu krátkodobé paměti referoval ve své práci Takaiwa

et al. (197) a Kougias et al. (198). Naše výsledky jsou ve shodě i s Turem et al., který prokázal zlepšení krátkodobé paměti a vizuálně prostorové percepce ve skupině symptomatických pacientů tři měsíce po CEA (199). Tyto výsledky jsou v souladu se závěry metaanalýz identifikující vliv CEA na jazykové a paměťové domény kognitivní výkonnosti (18,38).

Snížení kognitivní výkonnosti může být u symptomatických pacientů přímo spojováno se strategickým umístěním ložiska ischemie. Dosud nebyla prezentována žádná evidence dokazující, že přítomnost ACS by mohla mít přímý vliv na kognitivní výkonnost. (32)

Přítomnost ACS lze standardně interpretovat pouze jako pouhý marker intracerebrální nebo generalizované aterosklerózy (18). S tímto tvrzením jsou v kontrastu závěry studie EVA, popisující přímý vztah mezi mírou ACS a sníženou výkonností v rámci MMSE testování, a to hlavně v oblasti pozornosti (136). Obdobné výsledky popisující nepřímo úměrný vztah mezi mírou ACS s paměťovými a číselnými doménami kognitivního výkonu, byly reportovány v rámci studie ARIC (137) a sníženým skóre neuropsychologických testů Grooved Pegboard Test a Trail Making Test v rámci studie Tromso v roce 2004 (138).

Není znám mechanismus, na základě kterého dochází u pacientů s ACS ke kognitivní deterioraci. Zdá se, že faktory jako nestabilita aterosklerotického plátu, procentuální míra karotické stenózy, lumenární průměr, plocha aterosklerotického plátu, echolucence plátu či distální mikroembolizace nemají tak velký vliv na kognitivní zhoršení jako hemodynamické změny indukované ACS (39).

V rámci jiné práce byl detekován vliv procentuální míry stenózy ICA před CEA na výsledný kognitivní výsledek hodnocený dle RBANS. Největší rozdíly byly zaznamenány v oblastech okamžité a dlouhodobější paměti u pacientů s procentuálně závažnou stenózou ICA. V těchto dvou subtěstech dosahovala skupina pacientů s mírnou stenózou lepších výsledků. Z této práce plyne, že míra karotické stenózy je přímo úměrná tíži kognitivního deficitu. (45)

Je známo, že redukce cerebrálního krevního průtoku pod úroveň 40-50 % je dostatečná na to, aby způsobila ischemické změny nervových buněk. Úroveň poklesu mozkové perfuze, kdy dochází ke kognitivnímu zhoršení, aniž by vznikla neurologická symptomatologie pacienta, není dosud známa. (37)

Kvantifikace krevního průtoku v jednotlivých předem určených tepnách Willisova okruhu pomocí qMRA NOVA byla v naší studii provedena v přesně definovaných tepenných

lokacích. Měření průtoku v ACA, MCA a PCA rok po operaci bylo provedeno na identických místech jednotlivých tepen. Vyhodnocení výsledků kognitivní výkonnosti a hemodynamiky po CEA studoval také za použití qMRA Ghogawala et al. za účelem srovnání ipsilaterálních a kontralaterálních MCA/ICA průtokových poměrů při unilaterální karotické stenóze (39).

Saito et al. použil obdobnou komparativní techniku s využitím MR spektroskopie. Ve své práci hodnotil hemodynamický účinek CEA ve vztahu k poměru N-acetylaspartátu a cholinu, N-acetylaspartátu a kreatininu a k poměru cholinu a kreatininu. (174)

Výzkum vztahu mezi kognitivní výkonností a hemodynamikou mozku je součástí i ostatních randomizovaných studií (34). Na základě použití odlišné metodiky není možné adekvátní srovnání výsledků mezi studii navzájem.

Jussen et al. prokázal, že neuron reaguje na chronickou hypoperfuzi snížením výkonnosti (40). Je také prokázáno, že revaskularizace mozku pomocí extra-intrakraniálního bypassu při okluzi vnitřní karotidy toto snížení funkce zlepšuje (40). Hypoperfuzí navozené snížení neuronové funkce lze tedy považovat za dočasné a reverzibilní.

Normalizací kognitivních funkcí po revaskularizaci pacientů s ACS se zabýval Ghogawala. Ve své práci prokázal zlepšení kognitivní výkonnosti posílením průtoku po CEA pouze u 30 % pacientů. 30-40 % pacientů vykazovalo zhoršení ve 3 ze 4 kognitivních domén, a to v pooperačním testování i v následném follow-upu. Statisticky významného zlepšení ve všech 4 oblastech kognitivní výkonnosti (pozornost, výkonné funkce, řeč a paměť) bylo dosaženo až v době posledního kognitivního testování, tj. rok po operaci. Tento poznatek podporuje tezi o dočasnosti kognitivního zhoršení u populace trpící dlouhodobou hypoperfuzí vlivem aterosklerotického postižení karotického řečiště. (39)

Významnou roli pro možnost „restartu“ neuronové aktivity a kognitivních funkcí po revaskularizaci tak hraje pravděpodobně i čas. Časový interval mezi revaskularizací a úpravou neuronové funkce nebo kognitivních funkcí není znám.

Za účelem zjištění změn krevního průtoku v mozkových tepnách na straně ipsilaterální provedené CEA bylo v naší studii použito simple ratio (SR, ipsilaterální krevní průtok danou tepnou / kontralaterální průtok danou tepnou) požadovaných mozkových tepen. Kalkulace SR indexu nám umožňuje srovnání změn průtoku v jednotlivých mozkových teritoriích v čase, tj. při opakovaných měřeních. Spolehlivost SR indexu využil ve své práci Ghogawala et al. (38) a Douglas et al. (24) při vyšetření průtoků ve vnitřních karotických tepnách.

Rozdíly ve výsledcích dílčích subtestů baterie RBANS korelují se změnami mozkové hemodynamiky. Konkrétně byl zjištěn statisticky významný vztah mezi hodnotami SR indexu PCA s celkovým skóre kognitivního testu RBANS a také s indexem krátkodobé paměti. Na základě znalostí o krevním průtoku jednotlivými tepennými teritorii výsledky indikují pouze částečnou shodu mezi funkční specializací mozku a relevantními změnami krevního průtoku. V rámci naší studie nebyla zaznamenána korelace mezi indexem řečových funkcí a změnami v průtoku teritoriem MCA. Korelace byla zachycena mezi indexem řečových funkcí a změnami průtoku v ACA. Navzdory očekávané korelaci s průtoky PCA, zlepšení vizuálně prostorových funkcí vykazovalo signifikantní korelaci s průtoky MCA. (32)

Naše výsledky se v tomto bodě neshodují se závěry Ghogawalovi práce (39), ve kterých poukazuje na zlepšení verbální plynulosti v asociaci na zvýšení průtoku v MCA po CEA pro ACS.

Studie se zúčastnilo 5 žen a 14 mužů s ACS v průměrném věku 67,84 let. U této sledované skupiny pacientů po CEA došlo ke zlepšení pouze v dílčích subtestech neurokognitivní baterie testů RBANS. Zároveň nebylo pozorováno statisticky významné globální zlepšení kognitivních funkcí v celkovém skóre RBANS rok po provedené CEA. Byla popsána možnost persistence kognitivního deficitu po provedení nekomplikované CEA u pacientů starších 68 let, pokud je budeme srovnávat s mladší částí populace (40).

Průtok v ICA je individuální a odlišný napříč různými věkovými skupinami (50). Levá hemisféra mozku je dominantní u 98 % praváků (18). V rámci klinických vyšetření průtoku pomocí qMRA NOVA (quantitative Magnetic Resonance Angiography Non-invasive Optimal Vessel Analysis) (VasSol, River Forest, Illionis, Chicago) detekujeme nepatrně vyšší průtoky v LICA ve srovnání s kontralaterální RICA (viz. kapitola 2.2). I přes stranový rozdíl v absolutních hodnotách nebyla prokázána statistická signifikance významnosti rozdílu průtoku mezi LICA a RICA (51).

Je nutné brát v potaz vliv laterality na kognici po provedení CEA s předpokladem, že zvýšení krevního průtoku je prospěšné pro kognitivní funkce na ipsilaterální straně provedené CEA, než pro kognitivní funkce uložené na straně kontralaterální. Výsledky těchto studií ukazují velkou variabilitu (45). Publikovaná data indikují, že symptomatictí pacienti s ischemickou lézí v levé hemisféře mají lepší výsledky v testech zaměřujících se na vizuálně prostorové funkce a zrakovou paměť, než pacienti s ischemickým ložiskem lokalizovaným vpravo (44).

Jinak řečeno, pacienti se symptomy z pravé hemisféry mozkové dosahují lepšího skóre v oblastech verbální paměti než pacienti s levostranným iktem. Zároveň byla zjištěna korelace mezi lateralitou operované strany a indexem řečových funkcí (200).

V rámci naší studie lateralita a hemisferální odlišnost nemohla být brána v úvahu. Pro zahrnutí faktoru laterality by bylo zapotřebí většího počtu participujících pacientů. Probíhající velká randomizovaná studie se zabývá vyhodnocením hemodynamiky u pacientů s ACS pomocí MR perfuzního vyšetření a vlivem hemodynamiky na kognitivní funkce (31).

11 Limity práce

Průměrný věk participujících pacientů byl 67,84 let. Věk 68 let je popisován jako hraniční pro možnost restituce kognitivních funkcí (40).

Účast pouze asymptomatických pacientů do jisté míry eliminovala mnoho narušujících vlivů na kognitivní výkonnost, nicméně velikost sledované skupiny a vlastní selekce pacientů zůstává hlavním limitem této práce a neumožňuje dostatečné zobecnění.

Vzhledem k malé velikosti testovací skupiny byly použity pouze neparametrické statistické testy. Ze stejného důvodu lateralita a hemisférická odlišnost pacientů nemohla být brána v úvahu. Vaskulární profil pacientů a jejich komorbidit taktéž nebyly brány v úvahu a tento fakt představuje další limitující faktor této práce (36,38).

12 Závěrečné zhodnocení

Malá homogenní skupina striktně selektovaných pacientů s ACS s vyloučením demence a ischemických lézí mozku na MRI, podstoupila v rámci prospektivní studie CEA v centru se zkušenostmi s více jak 2000 operacemi tohoto druhu. Tato skupina pacientů nevykazovala žádné známky neurologické symptomatologie v době jednoho roku po operaci.

Dříve provedené klinické studie zkoumající vliv CEA pro ACS na kognitivní výkonnost nepoužily qMRA pro měření průtoku jednotlivými mozkovými tepnami, tj. v ACA, MCA a PCA.

Skupina pacientů v rámci naší studie podstoupila vyšetření kognitivní výkonnosti pomocí baterie testů RBANS, která mapuje změny napříč jednotlivými kognitivními doménami.

Tato práce potvrzuje vliv zlepšení hemodynamiky na změny kognitivní výkonnosti.

Tato práce prokázala souvislost vizuálně prostorové percepce se změnami průtoku v MCA, zatímco zlepšení kognice v oblasti krátkodobé paměti je asociováno se změnami průtoku v PCA.

Metodické limitace této práce neumožňují přílišné zobecnění.

Za účelem vyhodnocení hemodynamiky a kognitivní výkonnosti u pacientů s ACS je žádoucí větší studie využívající qMRA.

13 Střet zájmů

žádný

14 Seznam literatury

1. Elliott J, Smith M. The acute management of intracerebral hemorrhage: a clinical review. *Anesth Analg*. 2010;110(5):1419–27.
2. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke*. 2007 Jun;38(6):2001–23.
3. Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Three important subgroups of hypertensive persons at greater risk of intracerebral hemorrhage. Melbourne Risk Factor Study Group. *Hypertension*. 1998;31(6):1223–9.
4. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2001 May 10;344(19):1450–60.
5. Derdeyn CP. Carotid stenting for asymptomatic carotid stenosis: trial it. *Stroke*. 2007 Feb;38(2 Suppl):715–20.
6. Molloy J, Markus HS. Asymptomatic embolization predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis. *Stroke*. 1999;30(7):1440–3.
7. Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, Debus S, de Haro J, Halliday A, et al. Editor's Choice – Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2018 Jan 1;55(1):3–81.
8. Ay H, Arsava EM, Andsberg G, Benner T, Brown RD, Chapman SN, et al. Pathogenic ischemic stroke phenotypes in the NINDS-stroke genetics network. *Stroke*. 2014 Dec 11;45(12):3589–96.
9. Naylor AR. Why is the management of asymptomatic carotid disease so controversial? *Surgeon*. 2015 Feb 1;13(1):34–43.
10. Timsit SG, Sacco RL, Mohr JP, Foulkes MA, Tatemichi TK, Wolf PA, et al. Early clinical differentiation of cerebral infarction from severe atherosclerotic stenosis and cardioembolism. *Stroke*. 1992;23(4):486–91.
11. Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, Holloway R, Benavente O, Cohen SN, et al. Carotid endarterectomy--an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2005 Sep 27;65(6):794–801.
12. Hennerici M, Hülsbömer HB, Hefter H, Lammerts D, Rautenberg W. Natural history of asymptomatic extracranial arterial disease. Results of a long-term prospective study. *Brain*. 1987 Jun;110 (Pt 3)(3):777–91.
13. Autret A, Saudeau D, Bertrand P, Pourcelot L, Marchal C, De Boisvilliers S. Stroke risk in patients with carotid stenosis. *Lancet*. 1987 Apr 18;1(8538):888–90.
14. O'Holleran LW, Kennelly MM, McCiurken M, Johnson JM. Natural history of asymptomatic carotid plaque. Five year follow-up study. *Am J Surg*. 1987;154(6):659–62.
15. Norris JW, Zhu CZ, Bornstein NM, Chambers BR. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 1991;22(12):1485–90.

16. Hertzner NR. A personal view: The Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study results-Read the label carefully. *J Vasc Surg.* 1996;(23):167–71.
17. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Price TR, Bond MG, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke.* 1992;23(12):1752–60.
18. Sztrihai LK, Nemeth D, Sefcsik T, Vecsei L. Carotid stenosis and the cognitive function. *J Neurol Sci.* 2009 Aug 15;283(1–2):36–40.
19. Hennerici M, Aulich A, Sandmann W, Freund HJ. Incidence of asymptomatic extracranial arterial disease. *Stroke.* 1981;12(6):750–8.
20. Berens ES, Kouchoukos NT, Murphy SF, Wareing TH. Preoperative carotid artery screening in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Vasc Surg.* 1992 Feb 1;15(2):313–23.
21. Derdeyn CP, Powers WJ. Cost-effectiveness of screening for asymptomatic carotid atherosclerotic disease. *Stroke.* 1996;27(11):1944–50.
22. Omae T, Mayzel-Oreg O, Li F, Sotak CH, Fisher M. Inapparent hemodynamic insufficiency exacerbates ischemic damage in a rat microembolic stroke model. *Stroke.* 2000;31(10):2494–9.
23. Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F, Troisi E, et al. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA.* 2000 Apr 26;283(16):2122–7.
24. Douglas AF, Christopher S, Amankulor N, Din R, Poullis M, Amin-Hanjani S, et al. Extracranial carotid plaque length and parent vessel diameter significantly affect baseline ipsilateral intracranial blood flow. *Neurosurgery.* 2011 Oct;69(4):767–73.
25. Warwick R, Sastry P, Fontaine E, Poullis M. Carotid Artery Diameter, Plaque Morphology, and Hematocrit, in Addition to Percentage Stenosis, Predict Reduced Cerebral Perfusion Pressure during Cardiopulmonary Bypass: A Mathematical Model. *J Extra Corpor Technol.* 2009 Jun;41(2):92.
26. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Heart disease and stroke statistics - 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2007 Feb;115(5).
27. Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2010 Sep 25;376(9746):1074–84.
28. Halliday A, Bulbulia R, Bonati LH, Chester J, Craddock-Bamford A, Peto R, et al. Second asymptomatic carotid surgery trial (ACST-2): a randomised comparison of carotid artery stenting versus carotid endarterectomy. *Lancet.* 2021 Sep 18;398(10305):1065–73.
29. Cui L, Han Y, Zhang S, Liu X, Zhang J. Safety of Stenting and Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018 May 1;55(5):614–24.
30. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: Randomised controlled trial. *Lancet.* 2004 May 8;363(9420):1491–502.

31. Marshall RS, Lazar RM, Liebeskind DS, Connolly ES, Howard G, Lal BK, et al. Carotid revascularization and medical management for asymptomatic carotid stenosis - Hemodynamics (CREST-H): Study design and rationale. *Int J Stroke*. 2018 Dec 1;13(9):985–91.
32. Košťál P, Mrhalek T, Kajanová A, Bombic M, Kubale J, Šterba L, et al. Changes in Cognition and Hemodynamics 1 Year after Carotid Endarterectomy for Asymptomatic Stenosis. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2021;82(6):505–11.
33. Marshall RS, Festa JR, Cheung YK, Pavol MA, Derdeyn CP, Clarke WR, et al. Randomized Evaluation of Carotid Occlusion and Neurocognition (RECON) trial: main results. *Neurology*. 2014 Mar 4;82(9):744–51.
34. Fiedler J, Přibáň V, Škoda O, Schenk I, Schenková V, Poláková S. Cognitive outcome after EC-IC bypass surgery in hemodynamic cerebral ischemia. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011 Jun;153(6):1303–11.
35. Oudemans EA, Kappelle LJ, van den Berg-Vos RM, Weinstein HC, van den Berg E, Klijn CJM. Cognitive functioning in patients with carotid artery occlusion; a systematic review. *J Neurol Sci*. 2018 Nov 15;394:132–7.
36. Lal BK, Dux MC, Sikdar S, Goldstein C, Khan AA, Yokemick J, et al. Asymptomatic carotid stenosis is associated with cognitive impairment. *J Vasc Surg*. 2017 Oct 1;66(4):1083–92.
37. Norling AM, Marshall RS, Pavol MA, Howard G, Howard V, Liebeskind D, et al. Is Hemispheric Hypoperfusion a Treatable Cause of Cognitive Impairment? *Curr Cardiol Rep*. 2019 Jan 1;21(1).
38. Ghogawala Z, Westerveld M, Amin-Hanjani S. Cognitive outcomes after carotid revascularization: the role of cerebral emboli and hypoperfusion. *Neurosurgery*. 2008 Feb;62(2):385–93.
39. Ghogawala Z, Amin-Hanjani S, Curran J, Ciarleglio M, Berenstein A, Stabile L, et al. The effect of carotid endarterectomy on cerebral blood flow and cognitive function. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013 Oct;22(7):1029–37.
40. Jussen D, Zdunczyk A, Schmidt S, Rösler J, Buchert R, Julkunen P, et al. Motor plasticity after extra-intracranial bypass surgery in occlusive cerebrovascular disease. *Neurology*. 2016 Jul 5;87(1):27–35.
41. Calderon-Arnulphi M, Amin-Hanjani S, Alaraj A, Zhao M, Du X, Ruland S, et al. In vivo evaluation of quantitative MR angiography in a canine carotid artery stenosis model. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Sep;32(8):1552–9.
42. Amin-Hanjani S, Pandey DK, Rose-Finnell L, Du X, Richardson DJ, Thulborn KR, et al. Effect of Hemodynamics on Stroke Risk in Symptomatic Atherosclerotic Vertebrobasilar Occlusive Disease. *JAMA Neurol*. 2016 Feb 1;73(2):178–85.
43. Randolph C, Tierney MC, Mohr E, Chase TN. The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): preliminary clinical validity. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1998;20(3):310–9.
44. Wilde MC. The validity of the repeatable battery of neuropsychological status in acute stroke. *Clin Neuropsychol*. 2006 Dec 1;20(4):702–15.
45. Casas-Hernanz L, Garolera M, Badenes-Guia D, Cejudo-Bolivar JC, Royo J, Aguilar M. The effect of carotid occlusion in cognition before endarterectomy. *Arch Clin Neuropsychol*. 2012;27(8):879–90.
46. Fiedler J, Mrhálek T, Vavrečka M, Ostrý S, Bombic M, Kubále J, et al. Kognice a hemodynamika po karotické endarterektomii pro asymptomatickou stenózu. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*. 2016;79(2):201–6.

47. Trojan S. et al. Fyziologie Učebnice pro lékařské fakulty. Vol. 2. Praha: Avicenum; 1988. 697–698 p.
48. Beneš Vladimír, et al. Ischémie mozku. 1st ed. Praha: Galén; 2003. 20–35 p.
49. Musil J. Základy biochemie chorobných procesů. 2nd ed. Praha: Avicenum; 1990. 220–222 p.
50. Amin-Hanjani S, Du X, Zhao M, Walsh K, Malisch TW, Charbel FT. Use of quantitative magnetic resonance angiography to stratify stroke risk in symptomatic vertebrobasilar disease. *Stroke*. 2005 Jun;36(6):1140–5.
51. Buijs PC, Krabbe-Hartkamp MJ, Bakker CJG, De Lange EE, Ramos LMP, Breteler MMB, et al. Effect of age on cerebral blood flow: measurement with ungated two-dimensional phase-contrast MR angiography in 250 adults. *Radiology*. 1998;209(3):667–74.
52. Hendrikse J, van Raamt AF, van der Graaf Y, Mali WPTM, van der Grond J. Distribution of cerebral blood flow in the circle of Willis. *Radiology*. 2005 Apr;235(1):184–9.
53. Liebeskind DS. Collateral circulation. *Stroke*. 2003 Sep 1;34(9):2279–84.
54. Liebeskind DS, Cotsonis GA, Saver JL, Lynn MJ, Turan TN, Cloft HJ, et al. Collaterals dramatically alter stroke risk in intracranial atherosclerosis. *Ann Neurol*. 2011 Jun;69(6):963–74.
55. Vasquez HE, Murlimanju B V., Shrivastava A, Durango-Espinosa YA, Joaquim AF, Garcia-Ballesteras E, et al. Intracranial collateral circulation and its role in neurovascular pathology. *Egyptian Journal of Neurosurgery* 2021 36:1. 2021 Apr 9;36(1):1–5.
56. Alves HCBR, Pacheco FT, Rocha AJ. Collateral blood vessels in acute ischemic stroke: a physiological window to predict future outcomes. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016 Aug 1;74(8):662–70.
57. Guluma KZ, Liebeskind DS, Raman R, Rapp KS, Ernststrom KB, Alexandrov A v., et al. Feasibility and Safety of Using External Counterpulsation to Augment Cerebral Blood Flow in Acute Ischemic Stroke-The Counterpulsation to Upgrade Forward Flow in Stroke (CUFFS) Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Nov;24(11):2596–604.
58. Seyman E, Shaim H, Shenhar-Tsarfaty S, Jonash-Kimchi T, Bornstein NM, Halleli H. The collateral circulation determines cortical infarct volume in anterior circulation ischemic stroke. *BMC Neurol*. 2016 Dec 21;16(1):206.
59. Ginsberg MD. The cerebral collateral circulation: Relevance to pathophysiology and treatment of stroke. *Neuropharmacology*. 2018 May 15;134(Pt B):280–92.
60. Vrselja Z, Brkic H, Mrdenovic S, Radic R, Curic G. Function of circle of Willis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014 Apr 29;34(4):578–84.
61. Goldemund D. Anatomické variety mozkových tepen. *Cerebrovaskulární manuál*. [Internet]. 2022 [cited 2022 May 30]. Available from: <https://www.manual-cmp.cz/anatomicke-variety-mozkovych-tepen/>
62. Verma RK, Gralla J, Klinger-Gratz PP, Schankath A, Jung S, Mordasini P, et al. Infarction Distribution Pattern in Acute Stroke May Predict the Extent of Leptomeningeal Collaterals. *PLoS One*. 2015 Sep 1;10(9).
63. Caplan LR, Hennerici M. Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Arch Neurol*. 1998;55(11):1475–82.

64. Wang CX, Todd KG, Yang Y, Gordon T, Shuaib A. Patency of cerebral microvessels after focal embolic stroke in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001;21(4):413–21.
65. Toyoda K, Minematsu K, Yamaguchi T. Long-term changes in cerebral blood flow according to different types of ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 1994;121(2):222–8.
66. Ip HL, Liebeskind DS. The Future of Ischemic Stroke: Flow from Prehospital Neuroprotection to Definitive Reperfusion. *Interv Neurol.* 2013;2(3):105–17.
67. Takahashi S, Tobita M, Takahashi A, Sakamoto K. Retrograde filling of the anterior choroidal artery: vertebral angiographic sign of obstruction in the carotid system. *Neuroradiology.* 1992 Nov;34(6):504–7.
68. Fiedler J. Postavení peroperačních ultrazvukových metod při revaskularizaci mozku extra-intrakraniálním bypassesem [Internet] [Disertační práce]. [Brno]: Masarykova univerzita, Lékařská fakulta. Vedoucí práce prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D.; 2011 [cited 2020 Feb 18]. Available from: <https://theses.cz/id/j2sqkt/>
69. Meyer JS, Denny-Brown D. The cerebral collateral circulation. I. Factors influencing collateral blood flow. *Neurology.* 1957;7(7):447–58.
70. Manoonkitiwongsa PS, Jackson-Friedman C, McMillan PJ, Schultz RL, Lyden PD. Angiogenesis after stroke is correlated with increased numbers of macrophages: the clean-up hypothesis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001;21(10):1223–31.
71. Liu LP, Xu AD, Wong LKS, Wang DZ, Wang YJ. Chinese consensus statement on the evaluation and intervention of collateral circulation for ischemic stroke. *CNS Neurosci Ther.* 2014 Mar;20(3):202–8.
72. Kalvach P, et al. *Mozkové ischemie a hemorrhagie.* Praha: Grada Publishing; 1997. 59–72 p.
73. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke.* 1981;12(6):723–5.
74. Boysen G. Cerebral hemodynamics in carotid surgery. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1973;52:3–86.
75. Powers WJ, Grubb RL, Darriet D, Raichle ME. Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen requirements for cerebral function and viability in humans. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1985;5(4):600–8.
76. Powers WJ, Press GA, Grubb RL, Gado M, Raichle ME. The effect of hemodynamically significant carotid artery disease on the hemodynamic status of the cerebral circulation. *Ann Intern Med.* 1987;106(1):27–35.
77. Schumann P, Touzani O, Young AR, Baron JC, Morello R, MacKenzie ET. Evaluation of the ratio of cerebral blood flow to cerebral blood volume as an index of local cerebral perfusion pressure. *Brain.* 1998;121 (Pt 7)(7):1369–79.
78. Sette G, Baron JC, Mazoyer B, Levasseur M, Pappata S, Crouzel C. Local brain haemodynamics and oxygen metabolism in cerebrovascular disease. Positron emission tomography. *Brain.* 1989 Aug;112 (Pt 4)(4):931–51.
79. Derdeyn CP, Videen TO, Yundt KD, Fritsch SM, Carpenter DA, Grubb RL, et al. Variability of cerebral blood volume and oxygen extraction: stages of cerebral haemodynamic impairment revisited. *Brain.* 2002;125(Pt 3):595–607.

80. Kalvach P, Keller J. Variace mozkového prútoku v zobrazovacích metodách Cerebral Blood Flow Variations in Imaging. *Cesk Slov Neurol N*. 2007;70(3):236–47.
81. Neff KW, Horn P, Dinter D, Vajkoczy P, Schmiedek P, Düber C. Extracranial-intracranial arterial bypass surgery improves total brain blood supply in selected symptomatic patients with unilateral internal carotid artery occlusion and insufficient collateralization. *Neuroradiology*. 2004 Sep;46(9):730–7.
82. POSNER JB, PLUM F. The toxic effects of carbon dioxide and acetazolamide in hepatic encephalopathy. *J Clin Invest*. 1960;39(8):1246–58.
83. Harper AM, Glass HI. Effect of alterations in the arterial carbon dioxide tension on the blood flow through the cerebral cortex at normal and low arterial blood pressures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1965;28(5):449–52.
84. Ringelstein EB, van Eyck S, Mertens I. Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: comparison of CO₂ to acetazolamide. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1992;12(1):162–8.
85. Barnett H, Taylor D, Haynes R, Sackett D, Peerless S, Ferguson G, et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991 Aug 15;325(7):445–53.
86. Walker MD, Marler JR, Goldstein M, Grady PA, Toole JF, Baker WH, et al. Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. *JAMA*. 1995 May 10;273(18):1421–8.
87. Warlow C, Farrell B, Fraser A, Sandercock P, Slattery J. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: Final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998 May 9;351(9113):1379–87.
88. Barnett H, Taylor D, Eliasziw M, Fox A, Ferguson G, Haynes R, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 1998;339(20):274–5.
89. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HWK, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : surgical results in 1415 patients. *Stroke*. 1999;30(9):1751–8.
90. de Labriolle A, Mohty D, Pacouret G, Giraudeau B, Fichet J, Fremont B, et al. Comparison of degree of stenosis and plaque volume for the assessment of carotid atherosclerosis using 2-D ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2009 Sep;35(9):1436–42.
91. Truelsen T, Piechowski-Jóźwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol*. 2006 Jun;13(6):581–98.
92. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. European Cardiovascular Disease Statistics 4th edition 2012: EuroHeart II. *Eur Heart J*. 2013 Jan 1;34.
93. Rothwell PM, Goldstein LB. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: asymptomatic carotid surgery trial. *Stroke*. 2004 Oct;35(10):2425–7.
94. Chambers BR, Norris JW. Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. *N Engl J Med*. 1986 Oct 2;315(14):860–5.
95. Stephen Ford C, Howard VJ, Howard G, Frye JL, Toole JF, McKinney WM. The sex difference in manifestations of carotid bifurcation disease. *Stroke*. 1986;17(5):877–81.
96. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whittemore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ, et al. Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare

- professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 1998;29(2):554–62.
97. Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Mustone-Alexander L, Rader D, et al. Prevention of a first stroke: a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA*. 1999 Mar 24;281(12):1112–20.
 98. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, et al. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation*. 2001 Jan 9;103(1):163–82.
 99. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20 536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004 Mar 6;363(9411):757–67.
 100. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*. 2003 Jan 11;361(9352):107–16.
 101. Mantese VA, Timaran CH, Chiu D, Begg RJ, Brott TG. The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST): stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease. *Stroke*. 2010 Oct;41(10 Suppl).
 102. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1493–501.
 103. Hacke W, Ringleb PA, Kunze A, Allenberg JR, Jansen O, Maurer PC, et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: A randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2006 Oct 7;368(9543):1239–47.
 104. Landesberg G, Shatz V, Akopnik I, Wolf YG, Mayer M, Berlatzky Y, et al. Association of Cardiac Troponin, CK-MB, and Postoperative Myocardial Ischemia with Long-Term Survival after Major Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Nov 5;42(9):1547–54.
 105. van Wijk I, Koudstaal PJ, Kappelle LJ, van Gijn J, Gorter JW, Algra A. Long-term occurrence of death and cardiovascular events in patients with transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: comparison between arterial and cardiac source of the index event. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Aug;79(8):895–9.
 106. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, Fiorella D, Turan TN, Janis LS, et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet*. 2014;383(9914):333–41.
 107. Chimowitz M, Lynn M, Howlett-Smith H, Stern B, Hertzberg V, Frankel M. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2005;352(13).
 108. Chaturvedi S, Turan TN, Lynn MJ, Kasner SE, Romano J, Cotsonis G, et al. Risk factor status and vascular events in patients with symptomatic intracranial stenosis. *Neurology*. 2007;69(22):2063–8.

109. Sokol S, Kapoor J, Foody J. Blood pressure reduction in the primary and secondary prevention of stroke. *Curr Vasc Pharmacol*. 2006 Mar 28;4(2):155–60.
110. MacMahon S, Neal B, Tzourio C, Rodgers A, Woodward M, Cutler J, et al. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001 Sep 29;358(9287):1033–41.
111. de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O'Leary DH, et al. Prediction of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: Identification of high-risk groups. *Stroke*. 2014;45(8):2366–71.
112. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*. 1989;298(6676):789–94.
113. King A, Shipley M, Markus H. The effect of medical treatments on stroke risk in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 2013 Feb;44(2):542–6.
114. Park JM, Kang K, Cho YJ, Hong KS, Lee KB, Park TH, et al. Comparative Effectiveness of Prestroke Aspirin on Stroke Severity and Outcome. *Ann Neurol*. 2016 Apr 1;79(4):560–8.
115. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007 May 15;49(19):1982–8.
116. Baigent C, Keech A, Kearney P, Blackwell L, Buck G, Pollicino C. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1267–78.
117. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889–934.
118. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Nov 1;32(22):2851–906.
119. Mathiesen EB, Joakimsen O, Børnaa KH. Prevalence of and Risk Factors Associated with Carotid Artery Stenosis: The Tromsø Study. *Cerebrovascular Diseases*. 2001;12(1):44–51.
120. Sutton-Tyrrell K, Wolfson SK, Kuller LH. Blood pressure treatment slows the progression of carotid stenosis in patients with isolated systolic hypertension. *Stroke*. 1994;25(1):44–50.
121. Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D, Hengstler J, Dartois N, Laloux B, et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation*. 2000 Jun 6;101(22):2601–6.
122. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palù C, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on

- Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation*. 2002 Nov 5;106(19):2422–7.
123. Wang JG, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2006 Jul;37(7):1933–40.
 124. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009 May 23;338(7705):1245.
 125. Neal B, MacMahon S, Chapman N, Cutler J, Fagard R, Whelton P, et al. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2000 Dec 9;356(9246):1955–64.
 126. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281–357.
 127. Banerjee C, Moon YP, Paik MC, Rundek T, Mora-Mclaughlin C, Vieira JR, et al. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2012 May;43(5):1212–7.
 128. Lee C Do, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke*. 2003 Oct 1;34(10):2475–81.
 129. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke*. 2010 May;41(5).
 130. Korczyn A, Vakhapova V. The prevention of the dementia epidemic. *J Neurol Sci*. 2007;257(1–2).
 131. Hadar N, Raman G, Moorthy D, O'Donnell TF, Thaler DE, Feldmann E, et al. Asymptomatic carotid artery stenosis treated with medical therapy alone: temporal trends and implications for risk assessment and the design of future studies. *Cerebrovasc Dis*. 2014 Nov 27;38(3):163–73.
 132. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Dec 11;45(12):3754–832.
 133. Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, de Nigris E, Thomas S, Gillard J, et al. Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess*. 2006;10(30).
 134. Bakker FC, Klijn CJM, Jennekens-Schinkel A, Kappelle LJ. Cognitive disorders in patients with occlusive disease of the carotid artery: a systematic review of the literature. *J Neurol*. 2000;247(9):669–76.
 135. Klijn CJM, Kappelle LJ, Tulleken CAF, van Gijn J. Symptomatic carotid artery occlusion. A reappraisal of hemodynamic factors. *Stroke*. 1997;28(10):2084–93.
 136. Auperin A, Berr C, Bonithon-Kopp C, Touboul PJ, Ruelland I, Ducimetiere P, et al. Ultrasonographic assessment of carotid wall characteristics and cognitive functions in a community sample of 59- to 71-year-olds. The EVA Study Group. *Stroke*. 1996;27(8):1290–5.

137. Cerhan JR, Folsom AR, Mortimer JA, Shahar E, Knopman DS, McGovern PG, et al. Correlates of cognitive function in middle-aged adults. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Gerontology*. 1998;44(2):95–105.
138. Mathiesen EB, Waterloo K, Joakimsen O, Bakke SJ, Jacobsen EA, Bønaa KH. Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Tromsø Study. *Neurology*. 2004 Mar 9;62(5):695–701.
139. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Vataja R, Kaste M. Dementia three months after stroke. Baseline frequency and effect of different definitions of dementia in the Helsinki Stroke Aging Memory Study (SAM) cohort. *Stroke*. 1997;28(4):785–92.
140. Tatemichi TK, Desmond DW, Stern Y, Paik M, Sano M, Bagiella E. Cognitive impairment after stroke: frequency, patterns, and relationship to functional abilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(2):202–7.
141. Hemmingsen R, Mejsholm B, Boysen G, Engell HC. Intellectual function in patients with transient ischaemic attacks (TIA) or minor stroke. Long-term improvement after carotid endarterectomy. *Acta Neurol Scand*. 1982;66(2):145–59.
142. Naugle RI, Bridgers SL, Delaney RC. Neuropsychological signs of asymptomatic carotid stenosis (brief report). *Arch Clin Neuropsychol*. 1986;(1):25–30.
143. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006 Jun;37(6):1583–633.
144. Sztrihai LK, Vörös E, Sas K, Szentgyörgyi R, Pócsik A, Barzó P, et al. Favorable early outcome of carotid artery stenting without protection devices. *Stroke*. 2004 Dec;35(12):2862–6.
145. de Rango P, Caso V, Leys D, Paciaroni M, Lenti M, Cao P. The role of carotid artery stenting and carotid endarterectomy in cognitive performance: a systematic review. *Stroke*. 2008 Nov 1;39(11):3116–27.
146. Irvine CD, Gardiner F v., Davies AH, Lamont PM. Cognitive testing in patients undergoing carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1998;15(3):195–204.
147. Lunn S, Crawley F, Harrison MJG, Brown MM, Newman SP. Impact of carotid endarterectomy upon cognitive functioning. A systematic review of the literature. *Cerebrovasc Dis*. 1999 Mar;9(2):74–81.
148. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association council on stroke - Co-sponsored by the council on cardiovascular radiology and intervention. The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37(2):577–617.

149. Fearn SJ, Hutchinson S, Riding G, Hill-Wilson G, Wesnes K, McCollum CN. Carotid endarterectomy improves cognitive function in patients with exhausted cerebrovascular reserve. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2003;26(5):529–36.
150. Heyer EJ, Sharma R, Rampersad A, Winfree CJ, Mack WJ, Solomon RA, et al. A controlled prospective study of neuropsychological dysfunction following carotid endarterectomy. *Arch Neurol*. 2002;59(2):217–22.
151. Rao R. The role of carotid stenosis in vascular cognitive impairment. *Eur Neurol*. 2001;46(2):63–9.
152. Crawley F, Stygall J, Lunn S, Harrison M, Brown MM, Newman S. Comparison of microembolism detected by transcranial Doppler and neuropsychological sequelae of carotid surgery and percutaneous transluminal angioplasty. *Stroke*. 2000;31(6):1329–34.
153. Barbut D, Lo YW, Gold JP, Trifiletti RR, Yao FSF, Hager DN, et al. Impact of embolization during coronary artery bypass grafting on outcome and length of stay. *Annals of Thoracic Surgery*. 1997 Apr;63(4):998–1002.
154. Norris JW, Zhu CZ. Silent stroke and carotid stenosis. *Stroke*. 1992;23(4):483–5.
155. Brott T, Tomsick T, Feinberg W, Johnson C, Biller J, Broderick J, et al. Baseline silent cerebral infarction in the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *Stroke*. 1994;25(6):1122–9.
156. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003 Mar 27;348(13):1215–22.
157. Johnston SC, O'Meara ES, Manolio TA, Lefkowitz D, O'Leary DH, Goldstein S, et al. Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease. *Ann Intern Med*. 2004 Feb 17;140(4):237–47.
158. Gaunt ME, Martin PJ, Smith JL, Rimmer T, Cherryman G, Ratliff DA, et al. Clinical relevance of intraoperative embolization detected by transcranial Doppler ultrasonography during carotid endarterectomy: a prospective study of 100 patients. *Br J Surg*. 1994;81(10):1435–9.
159. Purandare N, Burns A, Daly KJ, Hardicre J, Morris J, Macfarlane G, et al. Cerebral emboli as a potential cause of Alzheimer's disease and vascular dementia: case-control study. *BMJ*. 2006 May 13;332(7550):1119–22.
160. Gaunt ME, Smith JL, Bell P, Martin PJ, Naylor AR. Microembolism and hemodynamic changes in the brain during carotid endarterectomy. *Stroke*. 1994;25(12):2504–5.
161. Jansen C, Ramos LMP, van Heesewijk JPM, Moll FL, van Gijn J, Ackerstaff RGA. Impact of microembolism and hemodynamic changes in the brain during carotid endarterectomy. *Stroke*. 1994;25(5):992–7.
162. Ackerstaff RGA, Vos JA. TCD-detected cerebral embolism in carotid endarterectomy versus angioplasty and stenting of the carotid bifurcation. *Acta Chir Belg*. 2004;104(1):55–9.
163. Cosottini M, Michelassi MC, Puglioli M, Lazzarotti G, Orlandi G, Marconi F, et al. Silent cerebral ischemia detected with diffusion-weighted imaging in patients treated with protected and unprotected carotid artery stenting. *Stroke*. 2005 Nov;36(11):2389–93.

164. Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, Treasure T, Harrison M, Newman S. The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke*. 1994;25(7):1393–9.
165. Iihara K, Murao K, Sakai N, Yamada N, Nagata I, Miyamoto S. Outcome of carotid endarterectomy and stent insertion based on grading of carotid endarterectomy risk: a 7-year prospective study. *J Neurosurg*. 2006;105(4):546–54.
166. Tedesco MM, Lee JT, Dalman RL, Lane B, Loh C, Haukoos JS, et al. Postprocedural microembolic events following carotid surgery and carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg*. 2007 Aug;46(2):244–50.
167. Powers WJ. Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Ann Neurol*. 1991;29(3):231–40.
168. Ruitenberg A, den Heijer T, Bakker SLM, van Swieten JC, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: the Rotterdam Study. *Ann Neurol*. 2005 Jun;57(6):789–94.
169. Zuccalà G, Onder G, Pedone C, Carosella L, Pahor M, Bernabei R, et al. Hypotension and cognitive impairment: Selective association in patients with heart failure. *Neurology*. 2001 Dec 11;57(11):1986–92.
170. McKevitt FM, Sivaguru A, Venables GS, Cleveland TJ, Gaines PA, Beard JD, et al. Effect of treatment of carotid artery stenosis on blood pressure: a comparison of hemodynamic disturbances after carotid endarterectomy and endovascular treatment. *Stroke*. 2003 Nov;34(11):2576–81.
171. Ogasawara K, Inoue T, Kobayashi M, Fukuda T, Komoribayashi N, Saitoh H, et al. Cognitive impairment associated with intraoperative and postoperative hypoperfusion without neurologic deficits in a patient undergoing carotid endarterectomy. *Surg Neurol*. 2006 Jun;65(6):577–80.
172. Heyer EJ, DeLapaz R, Halazun HJ, Rampersad A, Sciacca R, Zurica J, et al. Neuropsychological dysfunction in the absence of structural evidence for cerebral ischemia after uncomplicated carotid endarterectomy. *Neurosurgery*. 2006 Mar;58(3):474–9.
173. Samson R, Showalter D, Yunis J. Routine carotid endarterectomy without a shunt, even in the presence of a contralateral occlusion. *Cardiovasc Surg*. 1998 Oct;6(5):475–84.
174. Saito H, Ogasawara K, Nishimoto H, Yoshioka Y, Murakami T, Fujiwara S, et al. Postoperative changes in cerebral metabolites associated with cognitive improvement and impairment after carotid endarterectomy: a 3T proton MR spectroscopy study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 May;34(5):976–82.
175. Bakker FC, Klijn CJM, Jennekens-Schinkel A, van der Tweel I, van der Grond J, van Huffelen AC, et al. Cognitive impairment is related to cerebral lactate in patients with carotid artery occlusion and ipsilateral transient ischemic attacks. *Stroke*. 2003 Jun 1;34(6):1419–24.
176. Connolly ES, Winfree CJ, Rampersad A, Sharma R, Mack WJ, Mocco J, et al. Serum S100B protein levels are correlated with subclinical neurocognitive declines after carotid endarterectomy. *Neurosurgery*. 2001;49(5):1076–83.
177. Blomquist S, Johnsson P, Lührs C, Malmkvist G, Solem JO, Alling C, et al. The appearance of S-100 protein in serum during and immediately after cardiopulmonary bypass surgery: a possible marker for cerebral injury. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1997;11(6):699–703.
178. Yoshida K, Ogasawara K, Kobayashi M, Yoshida K, Kubo Y, Otawara Y, et al. Improvement and impairment in cognitive function after carotid

- endarterectomy: comparison of objective and subjective assessments. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(3):154–60.
179. Tsuchida C, Kimura H, Sadato N, Tsuchida T, Tokuriki Y, Yonekura Y. Evaluation of Brain Metabolism in Steno-Occlusive Carotid Artery Disease by Proton MR Spectroscopy: A Correlative Study with Oxygen Metabolism by PET. *J Nucl Med*. 2000;41:1357–62.
 180. Miller BL. A review of chemical issues in ¹H NMR spectroscopy: N-acetyl-L-aspartate, creatine and choline. *NMR Biomed*. 1991;4(2):47–52.
 181. Kim GE, Lee JH, Cho YP. Can carotid endarterectomy improve metabolic status in patients with asymptomatic internal carotid artery flow lesion? Studies with localized in vivo proton magnetic resonance spectroscopy. *J Vasc Surg*. 2002;36(3):559–64.
 182. Jessen F, Gür O, Block W, Ende G, Frölich L, Hammen T, et al. A multicenter (¹H)-MRS study of the medial temporal lobe in AD and MCI. *Neurology*. 2009 May 19;72(20):1735–40.
 183. Van Der Grond J, Balm R, Klijn CJM, Kappelle LJ, Eikelboom BC, Mali WPTM. Cerebral metabolism of patients with stenosis of the internal carotid artery before and after endarterectomy. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996;16(2):320–6.
 184. Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 1995 May;59(5):1289–95.
 185. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–98.
 186. Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In L. Bellak, & T.B. Karasu (Eds.). *Geriatric psychiatry*. 1976;77–121.
 187. Pettigrew LC, Thomas N, Howard VJ, Veltkamp R, Toole JF. Low mini-mental status predicts mortality in asymptomatic carotid arterial stenosis. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study investigators. *Neurology*. 2000 Jul 12;55(1):30–4.
 188. Larson EB, Kirschner K, Bode R, Heinemann A, Goodman R. Construct and predictive validity of the repeatable battery for the assessment of neuropsychological status in the evaluation of stroke patients. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2005 Jan;27(1):16–32.
 189. Duff K, Patton D, Schoenberg MR, Mold J, Scott JG, Adams RL. Age and education corrected independent normative data for the RBANS in a community dwelling elderly sample. *Clin Neuropsychol*. 2003 Aug;17(3):351–66.
 190. Sokol D, Fiedler J, Chlouba V, Bombic M, Priban V. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis under local anaesthesia. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011 Feb;153(2):363–9.
 191. Arnold JAC, Modaresi ; K B, Thomas ; N, Taylor ; P R, Padayachee ; T S. Carotid Plaque Characterization by Duplex Scanning Observer Error May Undermine Current Clinical Trials. 1999;
 192. Ostrý S, Stejskal L. EVOKOVANÉ ODPOVĚDI A ELEKTROMYOGRAFIE V INTRAOPERAČNÍM MONITORINGU V NEUROCHIRURGII. *Cesk Slov Neurol N*. 2010;73(1):8–19.

193. Stejskal L, Kramář F, Ostrý S, Beneš V, Mohapl M, Limberk B. Experience of 500 cases of neurophysiological monitoring in carotid endarterectomy. *Acta Neurochir (Wien)*. 2007 Jul;149(7):681–9.
194. Florence G, Guerit JM, Gueguen B. Electroencephalography (EEG) and somatosensory evoked potentials (SEP) to prevent cerebral ischaemia in the operating room. *Neurophysiologie Clinique*. 2004;34(1):17–32.
195. Thirumala PD, Natarajan P, Thiagarajan K, Crammond DJ, Habeych ME, Chaer RA, et al. Diagnostic accuracy of somatosensory evoked potential and electroencephalography during carotid endarterectomy. *Neurol Res*. 2016 Aug 2;38(8):698–705.
196. Fiedler J, Reiser M, Košťál P, Kubále J, Ostrý S, Hrbáč T, et al. Blood Flow Volume Measurement in Cervical and Intracranial Arteries using Quantitative Magnetic Resonance Angiography and Duplex Sonography (Bocaccia) - A Prospective Observational Study. *Ultraschall Med*. 2021 Feb 1;42(1):65–74.
197. Takaiwa A, Kuwayama N, Akioka N, Kurosaki K, Hayashi N, Endo S, et al. Effect of carotid endarterectomy on cognitive function in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013 Apr;155(4):627–33.
198. Kougiyas P, Collins R, Pastorek N, Sharath S, Barshes NR, McCulloch K, et al. Comparison of domain-specific cognitive function after carotid endarterectomy and stenting. *J Vasc Surg*. 2015 Aug 1;62(2):355–62.
199. Turk AS, Chaudry I, Haughton VM, Hermann BP, Rowley HA, Pulfer K, et al. Effect of carotid artery stenting on cognitive function in patients with carotid artery stenosis: preliminary results. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Feb;29(2):265–8.
200. Picchetto L, Spalletta G, Casolla B, Cacciari C, Cavallari M, Fantozzi C, et al. Cognitive Performance following Carotid Endarterectomy or Stenting in Asymptomatic Patients with Severe ICA Stenosis. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2013;2013.