

Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta
Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Stenóza karotidy
kpt. MUDr. Norbert Svoboda
2023

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Studijní program: Neurovědy

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jan Laczó, PhD.

Školící pracoviště: Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. lékařské fakulty

Školitel: prof. MUDr. Vladimír Beneš, DrSc.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah

ABSTRAKT	4
ABSTRACT	5
ÚVOD	6
CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZY	7
PRÁCE 1: PREDIKCE NESTABILITY PLÁTU V ZÁVISLOSTI NA JEHO HISTOLOGICKÉ STRUKTUŘE	7
PRÁCE 2: DIAGNOSTICKÁ PŘESNOST DIGITÁLNÍ SUBSTRAKČNÍ ANGIOGRAFIE PŘI HODNOCENÍ VÝZNAMNOSTI STENÓZY PLÁTU	7
PRÁCE 3: OXIDATIVNÍ STRES JAKO BIOMARKER NESTABILITY PLÁTU	7
METODIKA	9
PRÁCE 1: PREDIKCE NESTABILITY PLÁTU V ZÁVISLOSTI NA JEHO HISTOLOGICKÉ STRUKTUŘE	9
PRÁCE 2: DIAGNOSTICKÁ PŘESNOST DIGITÁLNÍ SUBSTRAKČNÍ ANGIOGRAFIE PŘI HODNOCENÍ VÝZNAMNOSTI STENÓZY PLÁTU	9
PRÁCE 3: OXIDATIVNÍ STRES JAKO BIOMARKER NESTABILITY PLÁTU	9
VÝSLEDKY	10
PRÁCE 1: PREDIKCE NESTABILITY PLÁTU V ZÁVISLOSTI NA JEHO HISTOLOGICKÉ STRUKTUŘE	10
PRÁCE 2: DIAGNOSTICKÁ PŘESNOST DIGITÁLNÍ SUBSTRAKČNÍ ANGIOGRAFIE PŘI HODNOCENÍ VÝZNAMNOSTI STENÓZY PLÁTU	10
PRÁCE 3: OXIDATIVNÍ STRES JAKO BIOMARKER NESTABILITY PLÁTU	11
DISKUZE	13
PRÁCE 1: PREDIKCE NESTABILITY PLÁTU V ZÁVISLOSTI NA JEHO HISTOLOGICKÉ STRUKTUŘE	13
PRÁCE 2: DIAGNOSTICKÁ PŘESNOST DIGITÁLNÍ SUBSTRAKČNÍ ANGIOGRAFIE PŘI HODNOCENÍ VÝZNAMNOSTI STENÓZY PLÁTU	13
PRÁCE 3: OXIDATIVNÍ STRES JAKO BIOMARKER NESTABILITY PLÁTU	13
ZÁVĚRY	15
PRÁCE 1: PREDIKCE NESTABILITY PLÁTU V ZÁVISLOSTI NA JEHO HISTOLOGICKÉ STRUKTUŘE	15
PRÁCE 2: DIAGNOSTICKÁ PŘESNOST DIGITÁLNÍ SUBSTRAKČNÍ ANGIOGRAFIE PŘI HODNOCENÍ VÝZNAMNOSTI STENÓZY PLÁTU	15
PRÁCE 3: STRES JAKO BIOMARKER NESTABILITY PLÁTU.	15
POUŽITÁ LITERATURA	17
PŘEHLED PUBLIKACÍ AUTORA.	28
PUBLIKACE, KTERÉ JSOU PODKLADEM DISERTAČNÍ PRÁCE	28
PUBLIKACE, BEZ VZTAHU K TÉMATU DISERTAČNÍ PRÁCE	29

Abstrakt

Podkladem disertační práce jsou tři studie, které se zaměřují na diagnostiku stenózy karotidy. První studie se zabývá histologickou strukturou karotických plátů a jejich vztahem ke klinickým projevům. Do studie bylo zařazeno 269 pacientů s 280 analyzovanými pláty. Mnohonásobnou logistickou regresí byl prokázán významný vztah mezi symptomatickou stenózou a pěnovými buňkami (OR=1.9, $p = 0.03$) a trombózou v plátu (OR=3.5, $p = 0.02$). Byla prokázána i významná korelace mezi symptomatickým plátem a nestabilním plátem dle komplexní klasifikace plátu AHA klasifikací (OR=1.8, $p = 0.03$). Druhá studie se věnuje otázce přesnosti diagnostiky stenózy karotidy pomocí digitální subtrakční angiografie (DSA). Všem 644 pacientům byla změřena stenóza karotidy na DSA a na histologicky zpracovaném plátu odstraněného z karotidy během endarterektomie. Ve studii nebyl prokázán vztah mezi nálezem na histologickém plátu a na DSA (korelační koeficient pro ECST 0.22 a 0.20 pro NASCET). Poslední studie se zabývá analýzou biomarkerku oxidativního stresu (malonyldialdehydu, MDA) jako prediktoru nestabilních karotických plátů. Studie se zúčastnilo 35 pacientů. Pacienti s asymptomatickou stenózou karotidy spolu s pacienty, kteří prodělali amaurosis fugax, měli významně nižší hladinu MDA než pacienti po ischemické mozkové příhodě ($p=0.002$). Tato studie poukazuje na efektivitu MDA jako biomarkeru rizikových karotických plátů.

Klíčová slova: Stenóza karotidy, karotický plát, biomarkery, digitální subtrakční angiografie, histologie

Abstract

The basis of the doctoral thesis consists of three studies focused on the diagnosis of carotid stenosis. The first study examines the histological structure of carotid plaques and their relationship to clinical manifestations. The study included 269 patients with 280 analyzed plaques. Multiple logistic regression demonstrated a significant association between symptomatic stenosis and foam cells (OR=1.9, p=0.03) as well as plaque thrombosis (OR=3.5, p=0.02). A significant correlation was also found between symptomatic plaque and unstable plaque according to the comprehensive AHA plaque classification (OR=1.8, p=0.03). The second study addresses the accuracy of carotid stenosis diagnosis using digital subtraction angiography (DSA). Carotid stenosis was measured on DSA and histologically processed plaques obtained during carotid endarterectomy in 644 patients. The study did not establish a correlation between the findings on the histological plaque and DSA (correlation coefficient of 0.22 for ECST and 0.20 for NASCET). The last study focuses on the analysis of the biomarker of oxidative stress (malondialdehyde, MDA) as a predictor of unstable carotid plaques. The study involved 35 patients. Patients with asymptomatic carotid stenosis and those who experienced amaurosis fugax had significantly lower levels of MDA compared to patients after ischemic stroke (p=0.002). This study highlights the effectiveness of MDA as a biomarker for high-risk carotid plaques.

Key words: Carotid Stenosis, Carotid Artery Plaque, Biomarkers, Digital Subtraction Angiography, Histology

Úvod

Cévní mozková příhoda je druhou nejčastější příčinou smrti dle Global Health Estimate z roku 2016 ¹. Jedná se též o onemocnění, které vede v žebříčcích dlouhodobé invalidity nesoucí tak významnou zdravotní, ale stejně i tak ekonomickou zátěž pro společnost. Prevence a léčba cévní mozkové příhody jsou proto jedním ze zásadních témat probíhajícího výzkumu v medicíně.

Stenóza karotidy je jednou z hlavních příčin cévní mozkové příhody (CMP). Je příčinou 15-20 % CMP.¹ V globálním pojetí se jedná o onemocnění, které dosahuje epidemických rozměrů a nadále se jeho incidence zvyšuje, a to převážně u mladších jedinců ². V Severní Americe se náklady spojené na léčbu stenózy karotidy a jejích následků se pohybují kolem 30 miliard dolarů ročně ³.

Prognóza pacientů se stenózou karotidy je individuální a je těžké ji paušalizovat. Někteří pacienti mají vyjádřenou aterosklerózu jen lokálně na jedné tepně, jiní jsou postiženi generalizovanou aterosklerózou. Jelikož jsou nejčastěji postiženi polymorbidní pacienti vyššího věku, je zcela esenciální individuální přístup založený na přesné diagnostice, která umožní zacílení vhodné léčby na pacienty s rizikovými pláty.

Cíle práce a hypotézy

Práce 1: Predikce nestability plátu v závislosti na jeho histologické struktuře

Během studia plátů získaných během karotických endarterektomií bylo zjištěno, že jednotlivé pláty se významně liší mezi sebou. Neliší se jen pláty mezi jednotlivými pacienty, ale rozdílné jsou i pláty získané od jednoho pacienta. Je prokázáno, že různá histologická struktura plátu odpovídá za jeho biologické chování. Nicméně studie, které se těmito histologickými preparáty zabývají, mají různé závěry, jež jsou často v rozporu s jinými. Jako přesvědčivá metoda se ukázala komplexní charakteristika plátu dle AHA klasifikace (tabulka 1) ⁴.

Zjištění rizikových histologických parametrů je zcela zásadní pro stanovení adekvátní diagnózy za účelem individualizované a přesné terapie. Cílem této studie je identifikovat epidemiologické, morfologické a histologické faktory ovlivňující stabilitu plátu.

Práce 2: Diagnostická přesnost digitální substrakční angiografie při hodnocení významnosti stenózy plátu

Současná doporučení pro léčbu stenózy karotidy jsou doposud založena na studiích, které vznikaly na přelomu osmdesátých a devadesátých let dvacátého století. Jako diagnostická metoda se v té době užívala DSA. Tato metoda je však dnes jen málokdy užívána pro diagnózu karotické stenózy. Rutinně je nyní využíváno neinvazivních metod jako je UZ, CTA či MRA. Přesto se doporučení nijak nezměnila a kritéria, která dříve platila pro DSA, byla převzata i pro neinvazivní metody. Nicméně přesná korelace mezi DSA a plátem nebyla nikdy věrohodně zodpovězena. Přitom znalost přesné korelace DSA vůči plátu je nezbytná, aby doporučení založená na DSA mohla být dále užívána i pro další modalit.

Cílem této studie je porovnání stenózy změřené na DSA a porovnání nálezu s plátem vyňatým během karotické endarterektomie.

Práce 3: Oxidativní stres jako biomarker nestability plátu

Predikce nestability karotického plátu stále zůstává předmětem výzkumu. Doposud byly nejčastěji zkoumány radiodiagnostické metody, jejichž nálezy nejsou zcela spolehlivé. Proto se dnes pozornost zaměřila na další možné znaky nestability plátu. Jako slibná se zdá

být detekce sérových biomarkerů k hodnocení vulnerability plátu. Jedná se o poměrně novou laboratorně-diagnostickou metodu. V současné době je zkoumáno velké množství sérových biomarkerů, které se vztahují k zánětu, metabolismu lipidů, proteolýze, adhezi k endotelu a k dalším. Jako jeden ze slibných patologických procesů s početnými biomarkery se zdá být oxidativní stres, jenž je jedním ze základních patofyziologických podkladů aterosklerózy.

V naší studii se zabýváme detekcí sérových hladin malondialdehydu a jeho vztahu k vulnerabilitě plátu. Jeho významnost z hlediska biomarkeru ke stenóze karotidy je doposud neznámá.

Metodika

Práce 1: Predikce nestability plátu v závislosti na jeho histologické struktuře

Do studie byl zařazení pacienti se symptomatickou stenózou ACI > 50 % či asymptomatickou stenózou > 60 % a kteří splňovali kritéria dle současných doporučení⁵. Všichni pacienti podstoupili CTA_g. Odebraný plát během endarterektomie byl zpracován a histologicky analyzován. Patolog hodnotil výskyt jednotlivých histologických rysů i komplexní vzhled plátu dle AHA klasifikace. Histologický nálezn byl statisticky porovnán s výskytem příznaků.

Práce 2: Diagnostická přesnost digitální substrakční angiografie při hodnocení významnosti stenózy plátu

Všem zařazeným pacientům byla provedena DSA před operací, stenóza karotidy byla změřena dle ECST a NASCET metody. Během endarterektomie byl odstraněn plát, který byl histologicky zpracován a bylo změřené místo nejtěžší stenózy. Tíže stenózy změřené na DSA a na plátu byly porovnány pomocí statisticky zhotovené korelace.

Práce 3: Oxidativní stres jako biomarker nestability plátu

Zařazení pacienti byli vzhledem k rozdílné definici symptomatické stenózy rozděleni do čtyř skupin. První dvě skupiny byly definovány dle studií NASCET a ECST na symptomatické a asymptomatické. Další kategorizace byla založena na jiném biologickém chování pacientů s AF. Proto byli pacienti s AF zařazení mezi pacienty asymptomatické, a vznikla nám tak další skupina „pacientů bez iCMP“ a naproti tomu skupina pacientů, kteří prodělali iCMP či TIA, tj. „pacienti s hemisferickou iCMP.“ Všem pacientům byla odebrána plazmatická hladina MDA před karotickou endarterektomií. Rozdíly hladin mezi jednotlivými skupinami byly statisticky analyzovány.

Výsledky

Práce 1: Predikce nestability plátu v závislosti na jeho histologické struktuře

V letech mezi 2015 a 2017 byla odebrána data a vzorky od 269 pacientů, ze zmíněného množství pacientů však nebyla začleněna data 39 pacientů pro poškození plátu během chirurgické preparace. Celkem bylo zpracováno 280 karotických plátů, 11 pacientů totiž podstoupilo oboustrannou operaci karotidy. Průměrný věk pacientů byl 69 ± 8.5 let. Demografická data jsou zobrazena v Tabulce 2. Zastoupení jednotlivých histologických rysů je shrnuto v Tabulce 3 a Grafu 1. Univariantní logistická regrese identifikovala tři statisticky významné prediktory symptomatické stenózy karotidy: převážně ateromový plát (OR=1.970, $p=0.026$), vyobrazen na obrázku 3; trombóza v plátu (OR=3.721, $p=0.01$) a přítomnost pěnových buněk (OR=1.951, $p=0.012$). Aterosklerotické pláty typu VI dle AHA klasifikace jsou významnými prediktory významné stenózy karotidy (OR=1.820, $p=0.032$) ve srovnání s pláty typu IV, V a VIII (Graf 2). Mnohonásobná logistická regrese prokázala, že přítomnost pěnových buněk (OR=1.943, $p=0.032$) a trombózy (OR=3.510, $p=0.017$) je významný prediktivní faktor pro symptomatickou stenózu karotidy.

Práce 2: Diagnostická přesnost digitální substrakční angiografie při hodnocení významnosti stenózy plátu

Průměrný věk pacientů byl 69 let (od 43 do 90 let). Průměrná hodnota stenózy dosahovala 77 % na histologickém preparátu, 67 % dle ECST metody a 60 % dle metody NASCET. Průměrný rozdíl mezi ECST a NASCET dosahoval 7 %. U 51 pacientů se jednalo o oboustrannou stenózu karotidy.

Do skupiny mírné stenózy (30-49 %) bylo zařazeno 128 pacientů. Průměrná stenóza ve skupině činila 72 % na histologickém preparátu, 54 % dle metody ECST a 40 % dle metody NASCET. Rozdíl mezi stenózou změřenou na histologickém preparátu a ECST činil 18 % a rozdíl mezi stenózou na preparátu a dle NASCET dosahoval 32 %. Průměrný rozdíl mezi ECST a NASCET metodou dosahoval 14 %.

Do skupiny střední stenózy (50-69 %) bylo zařazeno 347 pacientů. Průměrná stenóza ve skupině činila 77 % na histologickém preparátu, 66 % dle metody ECST a 60 % dle metody NASCET. Rozdíl mezi stenózou změřenou na histologickém preparátu a ECST činil

11 % a rozdíl mezi stenózou na preparátu a dle NASCET byl 17 %. Průměrný rozdíl mezi ECST a NASCET metodou dosahoval 6 %.

Do skupiny těžké stenózy (70-99 %) bylo zařazeno 169 pacientů. Průměrná stenóza ve skupině činila 79 % na histologickém preparátu, 80 % dle metody ECST a 76 % dle metody NASCET. Rozdíl mezi stenózou změřenou na histologickém preparátu a ECST činil 1 % a rozdíl mezi stenózou na preparátu a dle NASCET dělal 2 %. Průměrný rozdíl mezi ECST a NASCET metodou dosahoval 3 %.

V tabulce 1 jsou znázorněny výsledky T-testu pro každou skupinu a pro celou kohortu při užití metod ECST a NASCET. Významná korelace mezi měřením na histologickém preparátu a s využitím DSA (při užití obou metod – ECST a NASCET) nebyla pozorována. Ve skupině s mírnou stenózou dosahoval korelační koeficient 0.16 pro ECST a 0.14 pro NASCET. Ve skupině s mírnou stenózou byl korelační koeficient 0.05 pro ECST a 0.01 pro NASCET. Ve skupině s těžkou stenózou měl korelační koeficient hodnotu 0.23 pro ECST a 0.10 pro NASCET. V případě analýzy korelace celé kohorty dosahoval korelační koeficient 0.22 pro ECST a 0.20 pro NASCET (Graf 3 a 4)

Práce 3: Oxidativní stres jako biomarker nestability plátu

Do této studie bylo celkem zahrnuto 35 pacientů. Nejvíce karotických plátů bylo získáno od mužů (n=31, 89 %), významně méně od žen (n=4, 11 %). Průměrná stenóza dosahovala 76 % u asymptomatických pacientů a 83 % u symptomatických případů. Průměrný věk pacientů dosahoval 76 let (55-92 let). Nejčastěji byly přítomni pacienti se symptomatickou stenózou karotidy (n=22, 63 %), méně často asymptomatictí (n=9, 26 %) a nejméně často pacienti s *amaurosis fugax* (n=4, 11 %). Nebyl přítomen žádný pacient, který by prodělal transitorní ischemickou ataku. Základní charakteristika souboru pacientů je znázorněna v tabulce 4.

Do skupiny „asymptomatických“ pacientů bylo zařazeno 22 pacientů (63 %) a do skupiny „symptomatických“ 13 pacientů (37 %). Některé histologické rysy korelovaly se symptomatologií plátu významně a to: ateromatosní typy plátu ($p=0.03$) a pláty se starým krvácením ($p=0.05$) se častěji vyskytovaly ve skupině symptomatických pacientů, kdežto fibrózní typy plátů ($p=0.04$), myxoidní změny ($p=0.02$), pláty bez hematomu ($p=0.04$) a výrazné neovaskularizace ($p=0.04$) se hojněji vyskytovaly ve skupině asymptomatických pacientů. Byla prokázána statisticky významná korelace mezi AHA klasifikací a stabilitou plátu ($p=0.06$).

Dohromady 26 pacientů (74 %) bylo zařazeno do skupiny „pacienti bez iCMP“ a 9 pacientů (26 %) do skupiny „pacienti s hemisférickou iCMP“. I zde některé histologické rysy korelovaly se symptomatologií plátu významně a to: fibrosní typ plátů ($p=0.03$) a pláty bez krvácení ($p=0.02$) byly hojněji zastoupeny ve skupině „pacienti bez iCMP“. Na druhé straně ateromatosní typy plátů ($p=0.02$), pláty se starým krvácením ($p=0.05$) a pláty bez neovaskularizace ($p=0.02$) se častěji vyskytovaly ve skupině „pacienti s hemisférickou iCMP“. Opět byla prokázána statisticky významná korelace mezi AHA klasifikací a stabilitou plátu ($p=0.01$).

Detailní analýza zastoupení histologických rysů a komplexního vzhledu plátu (jenž byl hodnocen pomocí AHA klasifikace) v rámci jednotlivých skupin pacientů je k nahlédnutí v tabulce 5 a 6.

Porovnání plazmatické hladiny MDA mezi skupinou asymptomatických a symptomatických pacientů nepřekročila hladinu statistické významnosti ($p=0.232$). Nicméně byla prokázána statisticky významná korelace mezi skupinou „pacienti bez iCMP“ a „pacienti s hemisférickou iCMP“ ($p=0.002$). Tento jev je zobrazen na grafu 5.

Diskuze

Práce 1: Predikce nestability plátu v závislosti na jeho histologické struktuře

Doposud je léčba stenózy karotidy založena primárně na významnosti stenózy. Ukazuje se ale, dle údajů získaných z histologické analýzy⁶⁻⁸, že významným prediktorem rizika iCMP je nejen tíže stenózy, ale i struktura složení plátu. Tento závěr navíc potvrzují i neinvazivní radiodiagnostické metody, které jsou dnes nejčastěji užívány pro detekci stenózy karotidy, jako UZ, CTA a MRA. Struktura plátu tedy rozhoduje o vulnerabilitě plátu^{4,6,7}. Proto je porozumění histologické struktury plátu zcela esenciální pro stanovení vhodné diagnostiky a tím i léčby. V publikovaných studiích jsou publikovány výsledky, které si často odporují. Tento rozpor je zřejmě způsoben rozdílnou metodologií. V naší studii jsme neprokázali vztah mezi epidemiologickými faktory a neurologickými příznaky a většinou studovaných histologických rysů. Nicméně pěnové makrofágy, trombóza v plátu a pokročilé ateromatózní změny plátu (skupina VI v AHA klasifikaci) byly prokázány jako rizikové faktory nestabilní stenózy karotidy. Tento nálezní potvrzuje významnost komplexního vzhledu plátu dle AHA klasifikace a upozorňuje, že celková stavba plátu je důležitější než jednotlivé komponenty.

Práce 2: Diagnostická přesnost digitální substrakční angiografie při hodnocení významnosti stenózy plátu

Zakládá se na výsledcích této studie, která je založena na histologické analýze karotických plátů, se zdá, že korelace DSA s tíží stenózy je nepřesná. Již dříve několik studií shledalo, že měření na DSA neodpovídá stenóze zjištěné na histologickém preparátu^{9,10}.

Navzdory faktu, že DSA je metoda, která již dnes nemá uplatnění v dennodenní praxi při diagnostice stenózy karotid, má tento závěr velký klinický dopad. Doposud platné doporučené postupy jsou založené na nálezech studií NASCET a ECST, které svou metodologii opřely o nález na DSA. Výsledky studií byly převedeny bez úpravy pro nově vznikající neinvazivní metody typu CTA, UZ, MRA. Tento krok chápeme jako chybný, zvláště pokud přihlédneme k výsledkům této studie, které odhalily absenci korelace DSA se skutečnou stenózou.

Práce 3: Oxidativní stres jako biomarker nestability plátu

Pátrání po diagnostické metodě, která by byla schopna rozhodnout, zda jsou pacienti se stenózou karotidy ohroženi cévní mozkovou příhodou, má dlouhou historii. Navzdory výzkumu a pokroku diagnostika není doposud přesná. Proto i nadále výzkumníci pátrají po vhodné metodě, která by vedla k zpřesnění diagnostiky stability karotického plátu. Perspektivní možností se zdají být biomarkery^{11,12}. MDA je biomarker oxidačního stresu, a jakožto příčinný faktor aterosklerózy, se zdá být smysluplným cílem výzkumu. MDA již prokázala významný vliv s aterosklerotickým procesem.^{13,14 15 16}

V této studii byla provedena analýza vztahu mezi hladinou MDA v plazmě a symptomatologií karotického plátu. Symptomatická stenóza byla charakterizována dle aktuálních doporučení¹⁷, jež nazývají stenózu symptomatickou v případě rozvoje příznaků (AF/TIA/iCMP), které vznikly v průběhu 6 měsíců před diagnostikováním karotické stenózy. Tato charakteristika symptomatické stenózy ale vznikla v rámci rozdělení skupin v randomizovaných multicentrických studiích koncem 80. a počátkem 90. let. Až pozdější vědecké poznatky ozřejmily, že stabilita plátu závisí i na typu příznaku. Verhoeven a spol.¹⁸ prokázali, že pláty, které se projeví AF, mají histologickou strukturu shodnou se stabilními pláty. Doporučili proto obdobné zacházení s pacienty s asymptomatickou stenózou, stejně jako s pacienty se stenózou projevující se AF. Opíraje se o zmíněné vědomosti byly provedeny dvě korelace. První korelace porovnávala plazmatické hladiny MDA u symptomatických pacientů (AF, TIA, iCMP) s plazmatickými hladinami MDA u asymptomatických pacientů. Tato korelace nedosahovala statistické významnosti s $p=0.232$. Ve druhé analýze byla provedena korelace hladin MDA v plazmě skupiny asymptomatických pacientů a pacientů, jejichž stenóza krkavice se projevila AF, proti skupině symptomatických pacientů (tj. pacientů po TIA či iCMP). Výsledek této korelace dosahoval statistické významnosti s $p=0.002$. Tento nálezní utvrzuje významnost stanovení plazmatické hladiny MDA jako predikci rizika hemisférické iCMP. Dalším pozoruhodným nálezem studie je, že stanovení plazmatické hladiny MDA předoperačně mělo vyšší prediktivní význam, než histologická analýza plátu pomocí AHA klasifikace.

Závěry

Práce 1: Predikce nestability plátu v závislosti na jeho histologické struktuře

Zahrnutá epidemiologická data nemají statisticky významný vztah k symptomatické stenóze karotidy. Pouze dva histologické rysy korelují s výskytem symptomatické stenózy. Jsou jimi trombóza v plátu a přítomnost pěnových buněk.

Vývoj aterosklerotického plátu je chronický a komplexní proces, který zahrnuje četné patofyziologické mechanismy. Zdá se, že zejména komplexní vzhled plátu je významným prediktivním faktorem vulnerability plátu. AHA klasifikace je smysluplnou metodou k ohodnocení stability plátu.

Práce 2: Diagnostická přesnost digitální substrakční angiografie při hodnocení významnosti stenózy plátu

Ve studii bylo na objemném vzorku pacientů prokázáno, že neexistuje statisticky významný vztah mezi procentem stenózy, které bylo změřeno na histologickém preparátu aterosklerotického plátu karotidy získaného během karotické endarterektomie, a procentem stenózy na DSA. Nález na DSA tedy neodpovídá skutečné tíži stenózy a převedení závěrů studií založených na DSA na jiné diagnostické metody může být zatíženo významnou chybou.

Práce 3: stres jako biomarker nestability plátu.

Ve studii byla provedena histologická analýza 35 karotických plátů odstraněných během karotické endarterektomie a korelace hladin MDA mezi skupinami pacientů tříděných dle příznaků. Byl také studován vztah jednotlivých histologických rysů vzhledem ke stabilitě plátu. Ze studovaných parametrů byl nejvýznamnější vztah prokázán u komplexního hodnocení plátu dle AHA klasifikace. Byly provedeny dvě korelace plazmatických hladin MDA se skupinami pacientů tříděných dle symptomologie. První korelace mezi plazmatickými hladinami MDA asymptomatických a symptomatických pacientů nedosahovala statistické významnosti ($p=0.232$). Ve druhé korelaci skupiny asymptomatických pacientů, ke které byli přiřazeni pacienti po AF, se symptomatickými pacienty (pacienti po TIA či iCMP) byl již prokázán statisticky významný vztah ($p=0.002$). Vzhledem k tomuto nálezu se plazmatická hladina MDA jeví jako významný prediktor stability plátu. Zvýšené hladiny MDA u pacientů

s nestabilním plátem mohou být do budoucna podkladem pro stratifikaci pacientů a individualizaci terapeutického přístupu.

Přehled literatury

- 1 Boehme, A. K., Esenwa, C. & Elkind, M. S. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res* **120**, 472-495, doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308398 (2017).
- 2 Sarikaya, H., Ferro, J. & Arnold, M. Stroke prevention--medical and lifestyle measures. *Eur Neurol* **73**, 150-157, doi:10.1159/000367652 (2015).
- 3 Kastrup, A., Schnaudigel, S., Wasser, K. & Groschel, K. Carotid artery disease: stenting versus endarterectomy. *Curr Atheroscler Rep* **10**, 391-397, doi:10.1007/s11883-008-0061-8 (2008).
- 4 Hetterich, H. *et al.* AHA classification of coronary and carotid atherosclerotic plaques by grating-based phase-contrast computed tomography. *Eur Radiol* **26**, 3223-3233, doi:10.1007/s00330-015-4143-z (2016).
- 5 Aboyans, V. *et al.* [2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS)]. *Kardiol Pol* **75**, 1065-1160, doi:10.5603/KP.2017.0216 (2017).
- 6 McNally, J. S. *et al.* Magnetic Resonance Imaging Detection of Intraplaque Hemorrhage. *Magn Reson Insights* **10**, 1-8, doi:10.1177/1178623X17694150 (2017).
- 7 Brinjikji, W. *et al.* Ultrasound Characteristics of Symptomatic Carotid Plaques: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis* **40**, 165-174, doi:10.1159/000437339 (2015).
- 8 Wendorff, C. *et al.* Carotid Plaque Morphology Is Significantly Associated With Sex, Age, and History of Neurological Symptoms. *Stroke* **46**, 3213-3219, doi:10.1161/STROKEAHA.115.010558 (2015).
- 9 Schenk, E. A. *et al.* Multicenter validation study of real-time ultrasonography, arteriography, and pathology: pathologic evaluation of carotid endarterectomy specimens. *Stroke* **19**, 289-296, doi:10.1161/01.str.19.3.289 (1988).
- 10 Alexandrov, A. V., Bladin, C. F., Maggiano, R. & Norris, J. W. Measuring carotid stenosis. Time for a reappraisal. *Stroke* **24**, 1292-1296, doi:10.1161/01.str.24.9.1292 (1993).
- 11 Puig, N., Jimenez-Xarrie, E., Camps-Renom, P. & Benitez, S. Search for Reliable Circulating Biomarkers to Predict Carotid Plaque Vulnerability. *Int J Mol Sci* **21**, doi:10.3390/ijms21218236 (2020).
- 12 Kigka, V. I. *et al.* Serum Biomarkers in Carotid Artery Disease. *Diagnostics (Basel)* **11**, doi:10.3390/diagnostics11112143 (2021).
- 13 Li, Z. *et al.* The Role of Oxidative Stress in Acute Ischemic Stroke-Related Thrombosis. *Oxid Med Cell Longev* **2022**, 8418820, doi:10.1155/2022/8418820 (2022).
- 14 Cano, C. P. *et al.* Increased serum malondialdehyde and decreased nitric oxide within 24 hours of thrombotic stroke onset. *Am J Ther* **10**, 473-476, doi:10.1097/00045391-200311000-00018 (2003).
- 15 Re, G. *et al.* Plasma lipoperoxidative markers in ischaemic stroke suggest brain embolism. *Eur J Emerg Med* **4**, 5-9 (1997).
- 16 Hajsl, M. *et al.* Tryptophan Metabolism, Inflammation, and Oxidative Stress in Patients with Neurovascular Disease. *Metabolites* **10**, doi:10.3390/metabo10050208 (2020).

- 17 Aboyans, V. *et al.* 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* **71**, 111, doi:10.1016/j.rec.2017.12.014 (2018).
- 18 Verhoeven, B. *et al.* Carotid atherosclerotic plaques in patients with transient ischemic attacks and stroke have unstable characteristics compared with plaques in asymptomatic and amaurosis fugax patients. *J Vasc Surg* **42**, 1075-1081, doi:10.1016/j.jvs.2005.08.009 (2005).

Přehled publikací autora.

Publikace, které jsou podkladem disertační práce

- 1) Svoboda N, Kočí K, Seidlová A, Mandys V, Suttnar J, Hlaváčková A, Kučerka O, Netuka D, Malý M. Oxidative Stress as a Reliable Biomarker of Carotid Plaque Instability: A Pilot Study. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Feb 17;12(2):506. doi: 10.3390/antiox12020506. PMID: 36830063; PMCID: PMC9952127, **IF 7.68, Q1 (Biochemistry)**
- 2) Svoboda N, Bradac O, Mandys V, Netuka D, Benes V. Diagnostic accuracy of DSA in carotid artery stenosis: a comparison between stenosis measured on carotid endarterectomy specimens and DSA in 644 cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 2022 Dec;164(12):3197-3202. doi: 10.1007/s00701-022-05332-5. Epub 2022 Aug 9. PMID: 35945355. **IF 2.82, Q1 (Surgery)**
- 3) Svoboda N, Voldřich R, Mandys V, Hrbáč T, Kešnerová P, Roubec M, Školoudík D, Netuka D. Histological Analysis of Carotid Plaques: The Predictors of Stroke Risk. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2022 Mar;31(3):106262. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106262. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34954598. **IF 2.68, Q1 (Surgery)**

1.

Publikace, bez vztahu k tématu disertační práce

- 1) Svoboda N, Bradac O, de Lacy P, Benes V. Intramedullary ependymoma: long-term outcome after surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018 Mar;160(3):439-447. doi: 10.1007/s00701-017-3430-7. Epub 2017 Dec 26. PMID: 29280009. **IF 1.93, Q2**
- 2) Svoboda N, Bradac O, Benes V, Zhodnocení dlouhodobého prospívání pacientů po operaci intramedulárního kavernomu, *Cesk Slov Neurol N* 2017; [80/113\(5\): 564-568](#), **IF 0.68, Q4**
- 3) Svoboda N, Beneš V, Netuka D, Sokol M, Langová K, Majovsky M. Civilní a válečná střelná poranění hlavy (Civilian and military gunshot wounds to the head), [Cesk Slov Neurol N 2019; 82\(6\): 670-676](#), **IF 0.3, Q4**
- 4) Svoboda N, Tyll T, Beneš V, Netuka D. Epidural hematoma - benign or potentially malignant disease? *Rozhl Chir*. 2018 Spring;97(6):267-272. English. PMID: 30442006. **IF 0.22, Q4**
- 5) Dedeciusova M, Svoboda N, Benes V, Astl J, Netuka D. Olfaction in Olfactory Groove Meningiomas. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2020 Jul;81(4):310-317. doi: 10.1055/s-0040-1709165. Epub 2020 May 3. PMID: 32361982. **IF 1.27, Q2**
- 6) Kaiser R, Svoboda N, Waldauf P, Netuka D. The economic and psychological impact of cancellations of elective spinal surgeries in the COVID-19 era. *Br J Neurosurg*. 2021 Jan 18:1-5. doi: 10.1080/02688697.2020.1868404. Epub ahead of print. PMID: 33459075. **IF 1.12, Q3**

- 7) Májovský M, Häckel M, Svoboda N; Masopust V, Šňupárek Z, Netuka D, Beneš V, Střelná poranění mozku (Gunshot injury of the brain), [Cesk Slov Neurol N 2019; 82\(6\): 600-612](#), **IF 0.3, Q4**

Publikace bez IF

- 8) Svoboda N, Benes V, [Bradác O.](#), Spinal Cavernous Malformations, Cavernomas of the CNS: Basic Science to Clinical Practice, 2020, pp. 215–237, kapitola v knize