

**Univerzita Karlova**

**1. lékařská fakulta**

Autoreferát disertační práce



**UNIVERZITA KARLOVA**  
**1. lékařská fakulta**

Atypické intrakraniální cévní malformace:

*Jejich chování, léčba a sledování*

**MUDr. Richard Voldřich**

2023

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

**Studijní program:** Neurovědy

**Předseda oborové rady:** prof. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.

**Školící pracoviště:** Neurochirurgická a neuroonkologická klinika ÚVN a 1.LF

**Školitel:** prof. MUDr. David Netuka Ph.D.

**Konzultant:** MUDr. Svatopluk Ostrý, Ph.D.

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

<b>I. ÚVOD</b> .....	6
Definice a klasifikační systémy atypických cévních malformací .....	6
Klinická symptomatologie .....	6
Zobrazovací metody .....	7
Léčba atypických intrakraniálních cévních malformací .....	7
<b>II. CÍLE A HYPOTÉZY</b> .....	8
Evaluace Onyxu v terapii DAVM a stanovení jeho dlouhodobé stability .....	8
Mechanismus recidiv DAVM .....	9
Stanovení efektivity nových endovaskulárních materiálů a alternativních terapeutických modalit při léčbě KKP .....	9
Chování parciálně embolizovaných KKP a jejich sledování .....	9
Stanovení optimálního sledovacího programu po embolizaci atypických malformací .....	10
<b>III. METODOLOGIE</b> .....	10
Evaluace Onyxu v terapii DAVM, jeho dlouhodobá stabilita a mechanismus recidiv po kompletní embolizaci .....	10
Stanovení efektivity nových endovaskulárních materiálů a alternativních terapeutických modalit při léčbě KKP .....	10
Chování KKP po parciální embolizaci a jejich sledování .....	11
Stanovení sledovacího programu po embolizaci atypické cévní malformace .....	12
<b>IV. VÝSLEDKY</b> .....	12
Evaluace Onyxu v terapii DAVM, jeho dlouhodobá stabilita a mechanismus recidiv po kompletní embolizaci .....	12
Zhodnocení literatury, nepřímé KKP .....	12
Monocentrická přímých i nepřímých KKP .....	13
Chování KKP po parciální embolizaci a jejich sledování .....	13
<b>V. SOUHRNNÁ DISKUSE</b> .....	13
Evaluace Onyxu v terapii DAVM, jeho dlouhodobá stabilita a mechanismus recidiv po kompletní embolizaci .....	13
Stanovení efektivity nových endovaskulárních materiálů a alternativních terapeutických modalit při léčbě KKP .....	15
Chování KKP po parciální embolizaci a jejich sledování .....	16
Grafické sledovací programy po EVT .....	17
<b>VI. ZÁVĚRY PRÁCE</b> .....	18
<b>VII. POUŽITÁ LITERATURA</b> .....	18
<b>Seznam publikací doktoranda</b> .....	20

## Abstrakt

Terapie a následné sledování pacientů s atypickými cévními malformacemi nejsou standardizovány. Cíli této disertační práce jsou srovnání relevantních léčebných a zobrazovacích metod, stanovení optimálního sledovacího programu v závislosti na typu léze či charakteru terapie a zdokumentování chování atypických malformací po inkompletní léčbě.

Dlouhodobá observace 195 embolizovaných durálních arteriovenózních malformací (DAVM) vedla k potvrzení vysoké úspěšnosti materiálu Onyx ve srovnání s jinými embolizáty – kompletní okluze bylo dosaženo v 88% případů oproti 35% v kontrolní skupině. Celkem 93% DAVM po užití Onyxu pak bylo uzavřeno na poslední kontrole. Materiál se rovněž projevil jako dlouhodobě stabilní. Recidiva byla diagnostikována u 1,8% pacientů. Výsledky práce potvrzují, že recidivy DAVM vznikají na podkladě akcentace původně zanedbatelných cévních zkratů neviditelných na postintervenční digitální subtrakční angiografii (DSA). Prospektivní srovnání magnetické rezonanční angiografie (MRA) a DSA vedlo k závěru, že pacienti po kompletní embolizaci durální fistuly lze bezpečně sledovat jen pomocí MRA.

V případě karotido-kavernózních píštělí (KKP) byly analyzovány grafické a klinické výsledky tradičních a nových endovaskulárních materiálů stejně jako neinvazivních technik. Na základě přehledové studie nepřímých KKP jsou jednotlivé endovaskulární materiály ekvivalentní. Neinvazivní metody, stereotaktická radioterapie a komprese krkavice, dosáhly menší úspěšnosti okluze (72% vs 83%), ale minimálně stejných klinických výsledků. Retrospektivní monocentrická analýza nicméně odhalila signifikantně vyšší riziko ischemických komplikací při použití tekutých embolizátů (23%) u nepřímých fistul. Flow-diverter stenty ve srovnání s prostým coilem neprokázaly signifikantní výhody, proto jsou na základě výstupů statistické analýzy sekundární alternativou pro coilingem neřešitelné přímé KKP. Při prospektivním sledování pacientů po částečné embolizaci KKP bylo zaznamenáno vysoké procento spontánní trombotizace (90%). U 21% pacientů však MRA nezobrazila perzistující fistulu. Nezbytné je proto grafického sledování pacienta po parciální embolizaci KKP pomocí DSA do confirmace okluze.

## Klíčová slova

Angiografie, durální arteriovenózní malformace, embolizace, karotido-kavernózní fistula, magnetická rezonance

## Abstract

Therapy and follow-up of patients with atypical vascular malformations are not standardized. The goals of this dissertation are the comparison of relevant treatment and imaging methods, the determination of an optimal follow-up program based on the type of lesion or the character of therapy, and the documentation of the behavior of atypical malformations after incomplete closure.

Long-term observation of 195 embolized dural arteriovenous malformations (DAVM) confirmed the high success rate of Onyx embolic material compared to other agents – complete occlusion was achieved in 88% of cases compared to 35% in the control group. A total of 93% of DAVMs treated with Onyx were closed at the last follow-up. The material also proved to be stable in the long term. Recurrence was diagnosed in 1,8% of patients. The recurrences of DAVM occur due to the accentuation of originally negligible vascular fistulas that are not visible on post-interventional digital subtraction angiography (DSA). Prospective comparison of magnetic resonance angiography (MRA) and DSA concluded that patients after complete embolization of dural fistula can be safely followed using only MRA.

In the case of carotid-cavernous fistulas (CCFs), imaging and clinical outcomes of traditional and new endovascular materials, as well as non-invasive techniques, were analyzed. According to a review study of indirect CCFs, endovascular materials are equal. Non-invasive methods, stereotactic radiotherapy and carotid compression, achieved a lower occlusion rate (72% vs. 83%) but at least equivalent clinical outcomes. Retrospective monocentric analysis revealed a significantly higher risk of ischemic complications (23%) when using liquid embolizates in indirect CCFs. Flow-diverters, compared to coils, did not show significant advantages; therefore, they should be considered a secondary option for direct CCFs that cannot be treated by coiling only. In prospective study of patients after partial embolization of CCF, a high percentage of spontaneous thrombosis (90%) was recorded. In 21% of patients, MRA did not show a persistent fistula. Therefore, it is essential to monitor the patient after partial embolization of CCF using DSA until the confirmation of CCF closure.

## Keywords

Angiography, carotid-cavernous fistula, dural arteriovenous malformation, embolization, magnetic resonance

# I. ÚVOD

## **Definice a klasifikační systémy atypických cévních malformací**

Durální arteriovenózní malformace (DAVM) jsou patologické zkraty (fistuly, píštěle) mezi durálními arteriemi a žilními splavy či leptomeningeálními žilami. Nejpoužívanější klasifikací je Bordenova škála, která člení 3 typy malformací: a) DAVM s přímou drenáží do splavu či meningeální žíly; b) DAVM s nepřímou kortikální venózní drenáží (CVD); c) DAVM s přímou CVD. (Borden et al., 1995)

Karotido-kavernózní píštěle definujeme jako patologické zkraty mezi arteria carotis interna, arteria carotis externa či jejich větvemi a sinus cavernosus. (Barrow et al., 1985) Podle charakteru cévního toku dělíme fistuly na vysokoprůtokové a nízkoprůtokové, čemuž většinou odpovídá i rozdělení na KKP přímé a nepřímé. Přímé KKP jsou zpravidla vysokoprůtokové zkraty mezi intrakavernózní částí arteria carotis interna (ACI) a sinus cavernosus (SC), oproti tomu nepřímé KKP jsou nejčastěji nízkoprůtokové zkraty mezi větvemi ACI, arteria carotis externa (ACE) či obou těchto tepen. Uvedené rozdělení v podstatě opisuje celosvětově nejužívanější škálu pro členění KKP, Barrow klasifikaci. Ta dělí KKP na přímé (Barrow A), fistuly mezi větvemi ACI a SC (Barrow B), větvemi ACE a SC (Barrow C) a větvemi ACI i ACE a SC (Barrow D). (Barrow et al., 1985)

## **Klinická symptomatologie**

Pulsatilní tinnitus je nejčastějším příznakem durálních malformací, vyskytuje se až 70% pacientů. Je způsoben subjektivním vnímáním proudění arterializované krve žilním varixem v blízkosti vnitřního ucha. (Byrne, 2012) Zvýšený intravenózní tlak vede ke kongesci a ischemii mozku v asi 15% - 25% případů. (Byrne, 2012) Vzniklý nehemoragická neurologický deficit (NHND), který se může prezentovat i jako epileptický záchvat, je determinovaný lokalizací DAVM. Pacienti s DAVM jsou nicméně nejvíce ohroženi intrakraniálním krvácením. Determinující pro výskyt hemorhagické epizody je charakter žilní drenáže – v modelovém případě se žilní stěna pod zvýšeným intraluminálním tlakem dilatuje a varix následně praská. Roční riziko ruptury DAVM s CVD je až 21%. (Gross&Du, 2012) Žilní drenáž determinuje charakter klinických příznaků i u KKP. Nejčastějšími subjektivními příznaky jsou především pultatilní šum (často výraznější než u DAVM) až u 80% pacientů. (Kupersmith, 2012) Karotické fistuly jsou zpravidla drenovány do oftalmických žil, čímž podmiňují venózní kongesci a rozvoj charakteristické trias:

exophthalmus, konjunktivální městnání s chemózou a ophthalmoplegií. (Ellis et al., 2012) Z dlouhodobého hlediska může venózní kongesce podmiňovat zvýšený intraokulární tlak (glaukom) a žilní retinopatii. (Kupersmith, 2012; Satomi et al., 2005) S kortikální venózní drenáží a tedy i s NHND a krvácením se u KKP setkáváme u méně než 5% pacientů. (Gupta et al., 2006)

### **Zobrazovací metody**

Stěžejní je zobrazení mozkových cév, ke kterému lze využít výpočetně tomografickou angiografii (CTA), magnetickou rezonanční angiografii (MRA) či digitální subtrakční angiografii (DSA). Chen et al. sice zdokumentovali superioritu CTA nad MRA před embolizací, platinové coily i materiál Onyx (obsahuje tantalový prášek pro rentgenové zobrazení) však vytvářejí zobrazovací artefakty, které činí CTA v postintervenčním sledování pacienta až terciální metodou. MRA je výhodná především pro téměř nulové nežádoucí účinky, její přesnost ve srovnání se zlatým standardem, DSA, je však otazná. Naopak DSA je zobrazením velmi přesným, vedle radiační zátěže a aplikace kontrastní látky nicméně vyžaduje i přístup nejčastěji do tříselné či radiální tepny s odpovídajícími komplikacemi. Srovnání obou modalit ve sledování pacienta po endovaskulární léčbě (EVT) se věnuje samostatná kapitola této práce.

### **Léčba atypických intrakraniálních cévních malformací**

Léčebnými modalitami atypických intrakraniálních cévních malformací jsou observace, komprese karotické tepny, neurochirurgická operace, stereotaktická radioterapie a EVT. Observace (s případnou kompresí ACI) lze využít u nízkorizikových, oligosymptomatických malformací. U těchto lézí je zdokumentována úspěšnost léčby 10% – 73%. (Sasaki et al., 1988) V případě lézí s CVD, či významně klinicky vyjádřených fistul je tato modalita obsolentní.

V současnosti je embolizace atypické malformace standardem, chirurgická léčba slouží jako suplementární metoda. Indikována je u endovaskulárně neřešitelných, dobře chirurgicky přístupných malformací.

Principem stereotaktické radioterapie je radiační poškození stěny cévy a iniciace spontánní trombózy fistuly. Hlavní nevýhodou je riziko z prodlení, stereotaktická radioterapie se proto

zpravidla doporučuje u méně rizikových typů malformací či u těch, u nichž selhaly ostatní léčebné metody. (Chen et al., 2015)

Cílem EVT je uzavření nejen přírodných tepen malformace, ale především proximálního konce žilní drenáže za současného zachování fyziologického arteriálního přívodu a venózní odtoku krve. Endovaskulární léčbu atypických intrakraniálních cévních malformací můžeme klasifikovat podle embolizačního materiálu (odpojitelný balónek, spirálka [coil], stent, FD stent, embolizační částice, tekuté embolizáty) nebo na základě přístupové cesty (transvenózní embolizace [TVE], transarteriální embolizace [TAE]). Materiály a přístupy je přitom možné kombinovat.

**TAE** je metodou první volby většiny autorů při léčbě DAVM. Nejčastěji využívaným materiálem je Onyx. Superiorita Onyxu oproti jiným materiálům (n-butyl-2-cyanoakrylát [NBCA], precipitační hydrofilní injektabilní látka [PHIL, Microvention], Suid [Emboflu], Squid [Balt]) byla rovněž doložena četnými studiemi. (Johnson et al., 2018) Navzdory přednostem je dlouhodobá stabilita Onyxu otazná a výsledky studií zaměřených na tuto problematiku si vzájemně odporují. (Ambekar et al., 2016; Chandra et al., 2014; Rangel-Castilla et al., 2015) Z toho pak plyne i nejednotná struktura sledovacích programů pacienta po embolizaci.

Transarteriální coiling je metodou první volby u přímých KKP. Konkrétně v případě přímých KKP mohou být využity ještě nízkoporózní (otevřené) stenty. Recentně jsou pak stále častěji zaváděny vysokoporózní „flow-diverter“ stenty (FD stenty). (Baranoski et al., 2019; Wendl et al., 2017) Ty významně upravují charakter proudění krve, redukují reziduální tok fistulou a podporují tak spontánní trombózu. Dále remodelují postiženou ACI a umožňují zachování její patence.

Pokud je **TVE** u DAVM a přímých KKP pouze metodou druhotnou, v případě nepřímých KKP je transvenózní coiling zcela jednoznačně intervencí první volby. Výhodami transvenózního coilingu jsou relativně nízké riziko periferní embolizace a dlouhodobá zkušenost s materiálem a technikou. (Alexander et al., 2019)

## II. CÍLE A HYPOTÉZY

### Evaluace Onyxu v terapii DAVM a stanovení jeho dlouhodobé stability

**Cíle:** a) zhodnotit klinické výsledky po embolizaci durální arteriovenózní malformace materiálem Onyx; b) srovnat tyto výsledky s jinými relevantními materiály v rámci



monocentrické analýzy; c) prospektivně zhodnotit riziko recidivy po kompletní embolizaci fistuly

**Hypotézy:** a) embolizace Onyxem dosahuje vysoké úspěšnosti klinického i grafického vyléčení durálních malformací; b) oproti starším materiálům, zejména NBCA a coilu, jsou výsledky Onyxu superiorní, měl by proto být materiálem první volby; c) při správném provedení embolizace, tedy přetlačení Onyxu do proximální části žilního konce fistuly, je riziko recidivy velmi malé, materiál je dlouhodobě stabilní

### **Mechanismus recidivy DAVM**

**Cíle:** a) studium a prezentace literární teorie recidivy DAVM po embolizaci Onyxem; b) objasnění mechanismu recidivy na podkladě analýzy monocentrický výsledků

**Hypotéza:** recidiva DAVM je vzácná a nevzniká na podkladě selhání materiálu či novotvorby cév, pakliže je embolizátem dosaženo žilního konce malformace

### **Stanovení efektivity nových endovaskulárních materiálů a alternativních terapeutických modalit při léčbě KKP**

**Cíle:** a) zhodnocení dostupné literatury stran problematiky nových embolizačních materiálů a neinvazivních terapeutických metod, jejich statistické srovnání vzhledem ke zlatému standardu, coilingu; b) monocentrická analýza tekutých embolizátů a FD stentů v terapii karotických fistul, definice výhod, nevýhod a indikací jednotlivých modalit

**Hypotézy:** a) FD stenty jsou vhodné pouze u přímých, tekuté embolizáty u nepřímých KKP; b) coil v kombinaci s FD stentem představují vysoce efektivní alternativu u prostým coilinem neřešitelných KKP; c) tekuté embolizáty jsou metodou druhé volby v terapii fistul po selhání konvenčních metod

### **Chování parciálně embolizovaných KKP a jejich sledování**

**Cíle:** a) prospektivní sledování pacientů po parciální embolizaci KKP a analýza zastoupení spontánní trombózy reziduálního zkratu; b) zhodnocení relevantní literatury, identifikace rizik pro pacienta, zdokumentování dlouhodobého efektu reziduální píštěle na zrak a oko

**Hypotézy:** a) parciálně embolizované KKP spontánně trombotizují při dostatečném zpomalení toku zkratem; b) spontánní uzravření zkratu je relativně rychlé, nevede k poškození pacienta

### **Stanovení optimálního sledovacího programu po embolizaci atypických malformací**

**Cíle:** a) určení optimální grafického sledování po kompletní embolizaci atypické malformace na podkladě prospektivního srovnání MRA a DSA; b) stanovení optimálního grafického sledování po parciální embolizaci atypické malformace na podkladě prospektivního srovnání MRA a DSA.

**Hypotézy:** a) MRA je dostatečně senzitivní metodou pro sledování pacientů po kompletní embolizaci; b) vzhledem k hrozícím rizikům je nutné pacienty po parciální embolizaci sledovat opakovanými klinickými kontrolami a DSA zobrazeními.

## **III. METODOLOGIE**

### **Evaluace Onyxu v terapii DAVM, jeho dlouhodobá stabilita a mechanismus recidiv po kompletní embolizaci**

Demografická data pacientů, klinická symptomatologie před a po intervenci, počet endovaskulárních výkonů stejně jako angiografické nálezy a klasifikace DAVM byly zaznamenány a analyzovány. Dále byly zaregistrovány přístupové cesty k embolizaci fistul, embolizační materiály, délka sledování pacienta, počet kontrol a charakter grafického sledování. Byla srovnána skupina pacientů embolizovaných Onyxem a jinými materiály. Následovala prospektivní analýza 15 pacientů, kteří byli více než 5 let po kompletní embolizaci DAVM materiálem Onyx. Tito pacienti podstoupili klinické vyšetření, MR angiografii a 10 z nich také DSA. Přesnost zobrazení obou grafických metod byla nezávisle srovnána neurochirurgem a radiologem, kterými byla i zhodnocena citlivost v zachytu případných recidiv.

### **Stanovení efektivity nových endovaskulárních materiálů a alternativních terapeutických modalit při léčbě KKP**

Efektivita, benefity a zápory jednotlivých metod léčby KKP byly analyzovány ve 2 studiích. První byla zaměřena na zhodnocení dosavadní publikované literatury věnující se terapii nepřímých fistul. Předmětem druhé bylo zhodnocení monocentrických výsledků a komparace konvenčních endovaskulárních metod s novými u všech typů karotických fistul. Součástí obou studií byla i statistická analýza.

Pro vytvoření finálního souboru analyzujícího léčbu nepřímých KKP byly prohledány databáze Pubmed a Google Scholar za využití následujících klíčových slov: terapie karotido-kavernózní fistuly, embolizace karotido-kavernózní fistuly, transarteriální embolizace karotido-kavernózní fistuly, transvenózní embolizace karotido-kavernózní fistuly, chirurgická léčba

karotido-kavernózní fistuly, observace karotido-kavernózní fistuly, komprese karotické tepny při terapii karotido-kavernózní fistuly a radioterapie karotido-kavernózní fistuly. Zařazeny byly studie publikované po roce 2000 čítající 20 a více pacientů. Jelikož většina zařazených studií nevztahovala komplikace, radiologické či klinické výsledky ke konkrétnímu embolizačnímu materiálu či terapeutické modalitě, uvedené proměnné byly převedeny na relativní procenta v rámci statistické analýzy. Poté proběhla kalkulace korelace analyzovaných studií. Byly použity dvě statistické metody: a) lineární korelace vážená počtem pacientů ( $r_w$ ); b) neparametrická Spearmanova ( $r_s$ ) korelace na neváženém vzorku. Monocentrická studie KKP zahrnovala pacienty embolizované mezi roky 2004 až 2023. Přímé i nepřímé fistuly byly zahrnuty do studie a analyzovány samostatně. V rámci obou skupiny byly srovnávány KKP léčené konvenčním coilingem a alternativními materiály – FD stenty u přímých a tekuté embolizáty u nepřímých píštělí. Uvedené byly statisticky porovnány z hlediska počtu intervencí na pacienta, celkové doby výkonů, periprocedurálních komplikací, klinického výsledku, rizika recidivy, kompletního vyřazení fistuly ihned po intervenci a při poslední ambulantní kontrole. Neurooftalmologický klinický výsledek byl kvantifikován podle modifikované Rankinovy škály (mRS). Souhrnná statistika pro určité proměnné byla vyjádřena formou frekvence a procent. U kontinuálních proměnných byly celkový čas a věk uvedeny jako průměr  $\pm$  standardní odchylka (SD) nebo případně ve formě mediánů a kvartilů. Chí-kvadrát test byl proveden za účelem porovnání tří podskupin pro kategorické proměnné. Podskupiny byly porovnány pomocí Wilcoxonova testu pro kontinuální proměnné. Pro všechny hypotézy indikovala  $p$ -hodnota  $<0,05$  statistickou významnost. Všechny testy byly provedeny jako oboustranné.

### **Chování KKP po parciální embolizaci a jejich sledování**

V případě reziduální proudění krve skrze KKP i po poslední intervenci byl pacient začleněn do prospektivní studie. Přímé i nepřímé píštěle byly zařazeny. Obdobná klinická a radiologická data jako u předchozí studie byla analyzována i zde. Cílem bylo zaměřením se na spontánní uzavření reziduální fistuly. Navíc bylo doplněno extenzivní oftalmologické vyšetření – korigovaná zraková ostrost, nitrooční tlak, exophthalmus, optická koherentní tomografie (OCT), OCT angiografie, subfoveální choroidální tloušťka (SFCT), retinální a stanovení saturace a parametrů  $pO_2$ . V rámci prospektivního sledování byla pacientům doporučena MRA, DSA, neurologické a oftalmologické vyšetření každých 6 měsíců do konfirmace okluze fistuly.

## **Stanovení sledovacího programu po embolizaci atypické cévní malformace**

Metodologie posledního cíle disertační práce vyplývá z předchozích. Rozlišovány přitom byly 2 různé sledovací programy: a) monitoring pacientů po částečné embolizaci malformace; b) monitoring pacientů po kompletní embolizaci malformace. V obou případech bylo u definované skupiny pacientů provedeno MRA a DSA vyšetření.

## **IV. VÝSLEDKY**

### **Evaluace Onyxu v terapii DAVM, jeho dlouhodobá stabilita a mechanismus recidiv po kompletní embolizaci**

Celkem 192 pacientů se 195 DAVM bylo zařazeno do studie. Při srovnání vstupního mRS a stupně při poslední kontrole došlo ke klinickému zlepšení u 145 (76%) pacientů, 36 (18%) včetně všech asymptomatických zůstalo stabilních. Morbidita spojená s intervencí byla zaznamenána u 11 (6%) pacientů. Celkem u 161 (83%) DAVM bylo dosaženo kompletní embolizace, ve 34 (17%) případech byla dosaženo parciální embolizace. Po uvedení Onyxu úspěšnost EVT vzrostla z 35% na 88%. U dvou (1,8%) pacientů po EVT Onyxem byla zaznamenána progresse rezidua zdánlivě kompletně embolizované fistuly (pseudorecidiva, viz dále). V obou případech bylo toto primárně diagnostikováno na MRA a sekundárně potvrzeno na DSA. Do prospektivní skupiny bylo zařazeno 15 pacientů, kteří byli více než 5 let po kompletní embolizaci. Všichni pacienti podstoupili MRA a klinické vyšetření, 10 pacientů současně souhlasilo s provedením DSA. U jednoho pacienta byla na MRA diagnostikována recidiva DAVM, kterou sekundárně potvrdila DSA.

### **Zhodnocení literatury, nepřímé KKP**

Vstupní kritéria splnilo 22 studií čítajících celkem 1550 pacientů. Z nich 17 (77%) preferovalo transvenózní embolizaci nepřímé píštěle jako metodu první volby. Dvě (9%) studie preferovaly transarteriální embolizaci, 2 (9%) stereotaktickou radioterapii a jediná (4,5%) studovala výsledky komprese a observace. Statistická analýza odhalila silnou spojitost TVE a coilu ( $rw = 0.66$ ,  $p = 0.0012$ ;  $rs = 0.53$ ,  $p = 0.0138$ ), TAE byla signifikantně asociovaná s tekutými embolizáty ( $rw = 0.44$ ,  $p = 0.0434$ ;  $rs = 0.64$ ,  $p = 0.0018$ ). Při srovnání jednotlivých endovaskulárních materiálů a postupů, žádná z metod neměla statisticky významně lepší výsledky než ostatní. Konzervativní metody (radioterapie, observace, komprese) prokázaly stejný klinický výstup ve srovnání s invazivními technikami, zastoupení kompletní okluze však bylo signifikantně nižší ( $rw = -0.48$ ,  $p = 0.0254$ ;  $rs = -0.45$ ,  $p = 0.0371$ ).

### **Monocentrická přímých i nepřímých KKP**

Do monocentrické studie bylo celkem zařazeno 42 KKP. Klinická symptomatologie byla kvantifikována podle mRS, při srovnání předintervenčního a postintervenčního stupně došlo ke zlepšení u 31 (74%) pacientů, 8 (19%) bylo klinicky stabilních a 3 (7%) se zhoršili (viz dále). Přímá KKP (Barrow A) byla diagnostikována u 22 (52 %) pacientů, nepřímá u zbylých 20 (48%). FD stenty byly použity výhradně u přímých fistul, tekuté embolizáty exkluzivně u nepřímých KKP. Monocentrická studie zaznamenala 3 ischemické komplikace, které odpovídaly i 3 klinickým zhoršením pacienta. Ke všem došlo při embolizaci nepřímé KKP tekutým lepidlem. Skupina tekutých embolizátů tak měla významně vyšší pravděpodobnost ischemické komplikace, což resultovalo v signifikantně vyšší riziko klinického zhoršení ( $p=0.0333$ ). V případě FD stentů nebyly prokázány signifikantní výhody stran klinického či grafického výstupu po embolizaci přímých KKP.

### **Chování KKP po parciální embolizaci a jejich sledování**

Celkem 21 pacientů bylo zařazeno do studie po parciální embolizaci KKP. Klinického zlepšení, bylo dosaženo u 17 (88%) pacientů, 2 (10%) vstupně asymptomatictí (mRS 0) pacienti s kortikální venózní drenáží zůstali po embolizaci stabilní. Dohromady 16 (76%) pacientů podstoupilo oční examinační. Žádné z v metodologii uvedených vyšetření nenasvědčovalo negativnímu dlouhodobému vlivu reziduální KKP na oko či zrak. U 19 (90%) pacientů došlo ke spontánní trombóze reziduální fistuly. Průměrný čas do okluze KKP po parciální embolizaci byl  $5 \pm 5.4$  měsíců. Čtrnáct (67%) pacientů podstoupilo kompletní doporučený zobrazovací program, tedy MRA i DSA. Neshoda mezi oběma metodami byla zaznamenána ve 3 (21%) případech. Ve všech MRA nedokázala zobrazit reziduum KKP (včetně jedné CVD), které bylo objeveno na DSA.

## **V. SOUHRNNÁ DISKUSE**

### **Evaluace Onyxu v terapii DAVM, jeho dlouhodobá stabilita a mechanismus recidiv po kompletní embolizaci**

Prognóza neléčených DAVM je nepříznivá. Pacienta ohrožují zejména intrakraniální krvácení a nehemorhagický neurologický deficit (NHND). Rizikové jsou zejména malformace mající kortikální venózní drenáž. V průběhu 21 let se na našem pracovišti podařilo sestavit soubor 195 durálních fistul – jeden z největších v současné literatuře. Naše klinické a radiologické výsledky odpovídají jiným zahraničním sériím – 93% malformací po embolizaci Onyxem

bylo při poslední postintervenční kontrole kompletně vyřazeno, 94% pacientů se klinicky zlepšilo nebo zůstalo stabilních. Sadeh-Gonike et al. v systematickém přehledu a metaanalýze sérií zaměřených na transarteriální embolizaci Onyxem popisují postintervenční okluzi u 82% a komplikace u 7% DAVM. Souhrnná periprocedurální morbidita byla 3%. (Sadeh-Gonike et al., 2018) Superiorita Onyxu nad jiným embolizátem v rámci diagnózy DAVM byla opakovaně prokázána. Rabinov et al. prezentovali kompletní embolizaci u 83% DAVM s využitím Onyxu oproti 33% malformací, u kterých použitý nebyl. Rovněž náš soubor vykazoval identický trend, procento okamžité okluze DAVM se po uvedení Onyxu zvýšilo z původních 35% na současných 88%. Ačkoli krátkodobé výsledky lze označit za skvělé, dlouhodobá stabilita zůstala neznámá. Drtivá většina sérií totiž disponovala krátkodobým sledováním pacientů, užití grafické metody navíc nebyly standardizované. Do roku 2021 v literatuře existovali 3 práce prezentující výsledky dlouhodobého sledování pacientů po embolizaci DAVM materiálem Onyx. Ambekar et al. publikovali sérii 58 pacientů – u 21 z nich provedli kontrolní DSA po 14 měsících a detekovali asymptomatickou recidivu DAVM ve 14,3%. Závěrem této studie tedy je, že i pacienti po kompletní embolizaci durální malformace Onyxem by měli podstupovat kontrolní angiografické vyšetření pro vysoké riziko recidivy. Oproti tomu Chandra et al. ve své sérii 40 konsekutivních pacientů srovnávali výsledky časně (6 měsíců po kompletní embolizaci Onyxem) a pozdní angiografie (medián 28 měsíců). Ačkoli recidiva byla zaznamenána na první DSA u 6% pacientů, u žádného nedošlo ke porušení stability materiálu na pozdním vyšetření. Skupina tak považovala materiál za stabilní a byla vznesena hypotetická otázka možnosti sledování pacientů pouze pomocí MRA. (Chandra et al., 2014) Rangel-Castilla et al. zkoumali stabilitu Onyxu po 6, 12, 24 a 46 měsících. Celkem 100%, 95%, 94% a 92% DAVM zůstalo v těchto časových úsecích stabilních, uzavřených. (Rangel-Castilla et al., 2015) V souboru pacientů léčených na našem pracovišti jsme zaznamenali pouze 2 „recidivy“. U obou byl zaznamenán identický mechanismus – akcentace na postintervenční DSA neviditelného rezidua původní DAVM vlivem poembolizačních hemodynamických změn. Obě léze byly nejprve diagnostikovány na MRA a potvrzeny na DSA. V rámci prospektivní skupiny 15 pacientů byla zachycena 1 z těchto lézí. V rámci studie nebyl ani jednou zaznamenán nesouhlas mezi MRA a DSA. Na základě těchto výsledků považujeme Onyx za dlouhodobě stabilní materiál a MRA za dostatečnou zobrazovací metodu ke sledování pacientů po kompletní embolizaci.

## **Stanovení efektivity nových endovaskulárních materiálů a alternativních terapeutických modalit při léčbě KKP**

Ačkoli je transvenózní coiling jasně preferovanou metodou léčby nepřímých karotických fistul, recentně se objevují stále čtenější studie prezentující vynikající výsledky s tekutými embolizáty nebo stereotaktickou radioterapií. Až do naší publikace přitom neexistovalo „review“, které by uvedené metody srovnávalo.

Vstupní kritéria literárního přehledu analyzující různé terapeutické strategie v léčbě nepřímých KKP splnilo 22 studií čítajících celkem 1550 pacientů. Dle očekávání byla endovaskulární léčba preferovanou modalitou u 19 z nich. Nejčastějším přístupem byla TVE (17 studií), mezi materiály jasně vedl coil (16 studií). Největší zařazenou sérií byla ta od Alexandera et al., která prezentovala výsledky multicentrické analýzy embolizace nepřímých KKP u 267 pacientů. Výstupem statistické analýzy byla nižší efektivita a vyšší rizikovitost tekutých embolizátů ve srovnání s tradičním coilingem. Kompletní obliterace bylo dosaženo v 86,5%, klinického zlepšení v 93% pacientů. (Alexander et al., 2019). Závěry jiných, ač menších souborů, jsou však protichůdné. Pashapour et al., publikovali výsledky 46 pacientů, u nichž ve 36 případech byl použitý tekutý embolizát, 98% fistul bylo kompletně uzavřeno a stejné procento pacientů se i klinicky zlepšilo. (Pashapour et al., 2014) Zhangova skupina publikovala 100% úspěšnost embolizace u 22 pacientů s nepřímou KKP po embolizaci Onyxem a Castro-Afonso et al. dokonce demonstrovali větší úspěšnost embolizace při použití lepidla s coilem oproti coilu samotnému. (Castro-Afonso et al., 2018; Zhang et al., 2010) Výsledky naší statistické analýzy v kontextu EVT odhalily, že transarteriální embolizace byla signifikantně asociovaná s tekutými materiály, transvenózní s coily. Žádný z endovaskulárních materiálů či přístupů nicméně nebyl významně lepší než ostatní stran klinického nebo grafického výstupu.

Neinvasivní techniky byly preferovanou modalitou ve 3 zbývajících studiích. Kai et al. léčili nepřímé KKP pouze karotickou kompresí, okluze fistuly bylo dosaženo jen u 35% pacientů. (Kai et al., 2007) Ačkoli úspěšnost okluze stereotaktické radioterapie byla nižší ve srovnání s EVT (71%), zlepšení klinického stavu bylo zaznamenáno u 98% pacientů. Z uvedeného tedy vyplývá, že ačkoli neinvasivní techniky dosahují u fistul nižší kompletní obliterace, klinický outcome je minimálně srovnatelný s EVT. Důvody, proč je radioterapie stále považována za sekundární terapeutickou volbu jsou její nižší úspěšnost u malformací a fistul s CVD a zejména latence mezi ozářením a vlastním uzavřením zkratu. (Chen et al., 2015)

Nové endovaskulární materiály byly podrobeny analýze i v rámci naší monocentrické studie, která zahrnovala celkem 42 KKP. Exkluzivní užití FD stentů u přímých a tekutých embolizátů

u nepřímých fistul se současným téměř proporcionálním rozdělením pacientů nám umožnilo provést monocentrickou analýzu srovnávající coil versus FD stent u Barrow A a coil versus tekuté embolizáty u Barrow B, C a D píštělí. U Přímých KKP FD stenty neprokázaly signifikantně lepší (ani horší) výsledky oproti klasickému coilingu, představují tak vynikající alternativu pro spirálkou neřešitelné přímé fistuly, nikoli však nový standard léčby. V případě nepřímých KKP jsou současné literární výsledky jednoznačné. Transvenózní coiling skrze sinus petrosus inferior je zlatým standardem léčby, který dosahuje vynikající klinické i grafické úspěšnosti přes 90%. Největší multicentrické studie zdůrazňují superioritu TVE coilem před například tekutými embolizáty. (Alexander et al., 2019) Přesto se v poslední dekádě nezdávka objevují publikace, které prezentují až 100% úspěšnost léčby nepřímých KKP tekutými lepidly. (Zhang et al., 2010) V naší sérii byly NBCA nebo Onyx použity u 65% nepřímých píštělí. Stěžejní pro výstup studie byl fakt, že všechny ischemické komplikace resultující ve zhoršení klinického stavu pacienta byly zaznamenány ve skupině nepřímých KKP embolizovaných lepidlem. Tento fenomén dosáhl statistické významnosti. Naše výsledky tak vedou k závěru, že transvenózní coiling zůstává metodou první volby v léčbě nepřímých KKP. V případě selhání tohoto postupu je alternativou TAE tekutým embolizátem, která však znamená vyšší riziko ischemické komplikace pro pacienta.

### **Chování KKP po parciální embolizaci a jejich sledování**

Studovaný soubor 42 KKP našeho pracoviště se vedle frekvence užití netradičních endovaskulárních materiálů vyjímá i vysokým procentem (50%) píštělí, které byly po poslední EVT označeny jako pouze „částečně embolizované“. Tyto léze byly následně prospektivně sledovány a chování KKP, klinické a grafické výstupy byly evaluovány.

V předešlých kapitolách bylo popsáno, že karotido-kavernózní píštěle jsou atypické cévní malformace s relativně dobrou progózou. Klinické série dosahují úspěšnosti léčby 90% a více. (Alexander et al., 2019; Lewis et al., 1992) Z publikovaných výsledků však není jasné, jestli se jedná o úspěšnou okluzi ihned po EVT, jaké je zastoupení spontánní trombózy reziduální fistuly a jaký má případná perzistující píštěl vliv na klinický stav pacienta, kdy i asymptomatická KKP může v dlouhodobém horizontu vést k rozvoji glaukomu, postižení očního perimetru až slepotě. (Kupersmith, 2012; Satomi et al., 2005) Cílem analýzy naší klinické série bylo zodpovězení těchto otázek.

Z 21 sledovaných lézí 90% spontánně trombotizovalo a uzavřelo se. Průměrná doba ke grafickému stanovení okluzy byla 5 měsíců a jelikož pacienti byli při příznivém klinickém



průběhu zvání na první ambulantní kontrolu za 3-6 měsíců od EVT, lze vyvodit, že většina KKP již při první prohlídce byla definitivně vyléčena.

V současnosti už je známo, že spontánní trombóza KKP je dynamický proces, při kterém může docházet ke změně angiostruktury malformace. (Nishimuta et al., 2019; Satomi et al., 2005) Může tak nastat situace, že píštěl původně drenovaná do ophthalmických žil si vlivem trombózy vytvoří kortikální venózní drenáž, jejíž rizika u KKP sice nejsou doposud prostudována, nicméně u DAVM dochází k ruptuře žilního varixu až u 21% pacientů ročně. (Gross&Du, 2012; Satomi et al., 2002) V sérii 17 pacientů po parciální embolizaci či observaci Satomiho et al. došlo ke spontánní okluzi KKP u 6 a ke změně drenážní struktury fistuly u 11 pacientů. (Satomi et al., 2005) Ačkoli by kompletní a bezpečná embolizace měla být vždy primárním terapeutickým cílem, z našich výsledků a uvedených studií můžeme vyvodit, že parciálně embolizované KKP mají tendenci spontánně trombotizovat při dostatečné redukci toku fistulou. Vždy je nutné upřednostit klinický nad grafickým výstupem. Vzhledem k dynamickým změnám žilní drenáže je však nezbytné pacienty graficky sledovat do confirmace okluze. Celkem 14 pacientů podstoupilo ve skupině obě grafická vyšetření. U 21% z nich došlo k nesouladu, MRA nezaznamenala reziduální tok zkratem. Do confirmace okluze by tak pacient měl podstupovat klinické kontroly včetně DSA za krátkodobé hospitalizace. Při upřednostnění MRA hrozí zanedbání perzistující KKP včetně případné nově vytvořené CVD.

Ačkoli chybí písemné podklady ke vlivu parciálně embolizované KKP na oko a zrak, logika věci napovídá, že perzistující elevace tlaku v oftalmických žilách by mohla být škodlivá. Proto pacienti naší skupiny vedle grafických podstoupili i extenzivní oftalmologická vyšetření. Analyzované proměnné nenasvědčovaly negativnímu vlivu reziduální KKP v dlouhodobém horizontu. Parciální embolizace s redukcí toku fistulou se tak jeví jako plnohodnotná a bezpečná alternativa k radikální embolizaci.

### **Grafické sledovací programy po EVT**

Výsledky uvedených studií prezentovaných v předešlých kapitolách nás vedly k ustanovení grafických sledovacích programů po endovaskulární embolizaci atypických intrakraniálních cévních malformací. Zatímco po kompletní embolizaci malformace se, vzhledem nízkému riziku recidivy DAVM a relativně benigní podstatě KKP, lze spolehnout na MRA, v případě parciální embolizace by pacient vždy měl podstupovat repetitivní DSA do confirmace okluze léze.

## VI. ZÁVĚRY PRÁCE

TAE Onyxem je metodou první volby při embolizaci DAVM. Materiál je stabilní i více než po 5 letech po EVT. Pseudorecidivy DAVM vznikají na podkladě hemodynamických změn, které vedou ke zvýraznění původně zanedbatelných cévních spojek. Mluvíme tak o akcentaci původně neviditelných reziduí fistuly. FD stenty představují vynikající alternativu pro prostým coilem neřešitelné přímé fistuly, nikoli však nový standard léčby. Tekuté embolizáty lze použít jako metodu druhé volby při léčbě nepřímých KKP, znamenají však vyšší riziko pro procedurální ischemickou komplikaci. Parciálně embolizované KKP spontánně trombotizují. Perzistující fistula nevede ke zhoršení klinického výstupu pacienta. Parciálně embolizované malformace je nutné sledovat pomocí DSA do confirmace okluze. MRA je dostatečnou grafickou metodou pro sledování pacientů po kompletní embolizaci atypické intrakraniální cévní malformace. Na základě uvedených výsledků věřím, že disertační práce splnila vytyčené cíle a potvrdila či vyvrátila všechny hypotézy.

## VII. POUŽITÁ LITERATURA

1. Alexander, M. D., Halbach, V. V., Hallam, D. K., Cooke, D. L., Ghodke, B. V., Dowd, C. F., ... & Meyers, P. M. (2019). Long-term outcomes of endovascular treatment of indirect carotid cavernous fistulae: superior efficacy, safety, and durability of transvenous coiling over other techniques. *Neurosurgery*, 85(1), E94-E100.
2. Ambekar, S., Gaynor, B. G., Peterson, E. C., & Elhammady, M. S. (2016). Long-term angiographic results of endovascularly “cured” intracranial dural arteriovenous fistulas. *Journal of neurosurgery*, 124(4), 1123-1127.
3. Baranoski, J. F., Ducruet, A. F., Przbylowski, C. J., Almefty, R. O., Ding, D., Catapano, J. S., ... & Albuquerque, F. C. (2019). Flow diverters as a scaffold for treating direct carotid cavernous fistulas. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 11(11), 1129-1134.
4. Barrow, D. L., Spector, R. H., Braun, I. F., Landman, J. A., Tindall, S. C., & Tindall, G. T. (1985). Classification and treatment of spontaneous carotid-cavernous sinus fistulas. *Journal of neurosurgery*, 62(2), 248-256.
5. Borden, J. A., Wu, J. K., & Shucart, W. A. (1995). A proposed classification for spinal and cranial dural arteriovenous fistulous malformations and implications for treatment. *Journal of neurosurgery*, 82(2), 166-179.
6. Byrne, J. V. (2012). *Tutorials in endovascular neurosurgery and interventional neuroradiology*. New York: Springer.
7. Castro-Afonso, L. H., Trivelato, F. P., Rezende, M. T., Ulhôa, A. C., Nakiri, G. S., Monsignore, L. M., ... & Abud, D. G. (2018). Transvenous embolization of dural carotid cavernous fistulas: the role of liquid embolic agents in association with coils on patient outcomes. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 10(5), 461-462.
8. Ellis, J. A., Goldstein, H., Connolly, E. S., & Meyers, P. M. (2012). Carotid-cavernous fistulas. *Neurosurgical focus*, 32(5), E9.
9. Gross, B. A., & Du, R. (2012). The natural history of cerebral dural arteriovenous fistulae. *Neurosurgery*, 71(3), 594-603.

10. Gupta, A. K., Purkayastha, S., Krishnamoorthy, T., Bodhey, N. K., Kapilamoorthy, T. R., Kesavadas, C., & Thomas, B. (2006). Endovascular treatment of direct carotid cavernous fistulae: a pictorial review. *Neuroradiology*, *48*, 831-839.
11. Chandra, R. V., Leslie-Mazwi, T. M., Mehta, B. P., Yoo, A. J., Rabinov, J. D., Pryor, J. C., ... & Nogueira, R. G. (2014). Transarterial onyx embolization of cranial dural arteriovenous fistulas: long-term follow-up. *American Journal of Neuroradiology*, *35*(9), 1793-1797.
12. Chen, C. J., Lee, C. C., Ding, D., Starke, R. M., Chivukula, S., Yen, C. P., ... & Sheehan, J. P. (2015). Stereotactic radiosurgery for intracranial dural arteriovenous fistulas: a systematic review. *Journal of neurosurgery*, *122*(2), 353-362.
13. Johnson, C. S., Chiu, A., Cheung, A., & Wenderoth, J. (2018). Embolization of cranial dural arteriovenous fistulas in the liquid embolic era: A Sydney experience. *Journal of Clinical Neuroscience*, *49*, 62-70.
14. Kai, Y., Hamada, J. I., Morioka, M., Yano, S., & Kuratsu, J. I. (2007). Treatment of cavernous sinus dural arteriovenous fistulae by external manual carotid compression. *Neurosurgery*, *60*(2), 253-258.
15. Kupersmith, M. J. (2012). *Neuro-vascular neuro-ophthalmology*. Springer Science & Business Media.
16. Lewis, A. I., Tomsick, T. A., Tew, J. M., & Lawless, M. A. (1996). Long-term results in direct carotid-cavernous fistulas after treatment with detachable balloons. *Journal of neurosurgery*, *84*(3), 400-404.
17. Nishimuta, Y., Awa, R., Sugata, S., Nagayama, T., Makiuchi, T., Tomosugi, T., ... & Arita, K. (2017). Long-term outcome after endovascular treatment of cavernous sinus dural arteriovenous fistula and a literature review. *Acta Neurochirurgica*, *159*, 2113-2122.
18. Pashapour, A., Mohammadian, R., Salehpour, F., Sharifipour, E., Mansourizade, R., Mahdaviard, A., ... & Davaraltafi, G. F. (2014). Long-term endovascular treatment outcome of 46 patients with cavernous sinus dural arteriovenous fistulas presenting with ophthalmic symptoms: a non-controlled trial with clinical and angiographic follow-up. *The Neuroradiology Journal*, *27*(4), 461-470.
19. Rangel-Castilla, Barber, S. M., L., Zhang, Y. J., Klucznik, R., & Diaz, O. (2015). Mid-and long-term outcomes of carotid-cavernous fistula endovascular management with Onyx and n-BCA: experience of a single tertiary center. *Journal of neurointerventional surgery*, *7*(10), 762-769.
20. Sadeh-Gonike, U., Magand, N., Armoiry, X., Riva, R., Labeyrie, P. E., Lamy, B., ... & Gory, B. (2018). Transarterial Onyx embolization of intracranial dural fistulas: a prospective cohort, systematic review, and meta-analysis. *Neurosurgery*, *82*(6), 854-863.
21. Sasaki, H., Nukui, H., Kaneko, M., Mitsuka, S., Hosaka, T., Kakizawa, T., ... & Naganuma, H. (1988). Long-term observations in cases with spontaneous carotid-cavernous fistulas. *Acta neurochirurgica*, *90*, 117-120.
22. Satomi, J., Satoh, K., Matsubara, S., Nakajima, N., & Nagahiro, S. (2005). Angiographic changes in venous drainage of cavernous sinus dural arteriovenous fistulae after palliative transarterial embolization or observational
23. Wendl, C. M., Henkes, H., Martinez Moreno, R., Ganslandt, O., Bätzner, H., & Aguilar Pérez, M. (2017). Direct carotid cavernous sinus fistulae: vessel reconstruction using flow-diverting implants. *Clinical neuroradiology*, *27*, 493-501.
24. Zhang, J., Lv, X., Jiang, C., Li, Y., Yang, X., & Wu, Z. (2010). Transarterial and transvenous embolization for cavernous sinus dural arteriovenous fistulae. *Interventional Neuroradiology*, *16*(3), 269-277.

## Seznam publikací doktoranda

### Publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace:

Impaktované publikace:

1. Voldřich, R., Netuka, D., Charvát, F., & Beneš, V. (2021). **Long-term stability of Onyx: is there any indication for repeated angiography after dural arteriovenous fistula embolization?**. *Journal of Neurosurgery*, 136(1), 175-184. [IF 5,526](#)
2. Voldřich, R., Charvát, F., Beneš, V., & Netuka, D. (2022). **What is the most effective method to treat indirect carotid-cavernous fistula?**. *Neurosurgical Review*, 46(1), 9. [IF 2,8](#)
3. Voldřich, R., Charvát, F., & Netuka, D. (2023). **Copolymer liquid embolization of dural arteriovenous fistulas: A 20-year single-center experience.** *Journal of Neuroimaging*, 33, 926–932. [IF 2,342](#)
4. Voldřich, R., Charvát, F., & Netuka, D. (2023). **Indications for alternative endovascular techniques in carotid-cavernous fistulas: A 20-year single-center experience.** *Interventional Neuroradiology* – in press [IF 1,764](#)

### Publikace *in extenso* bez vztahu k tématu disertace:

Impaktované publikace:

1. Voldřich, R., Májovský, M., Chovanec, M., & Netuka, D. (2019). **First case report of bilateral spontaneous otogenic pneumocephalus.** *World Neurosurgery*, 125, 179-182. [IF 1,829](#)
2. Voldřich, R., Netuka, D., & Beneš, V. (2019). **Spinální meningiomy: 92 pacientů operovaných na našem pracovišti.** *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 82(6). [IF 0,375](#)
3. Voldřich, R., Netuka, D., & Beneš, V. (2020). **Spinal meningiomas: Is Simpson grade II resection radical enough?**. *Acta neurochirurgica*, 162, 1401-1408. [IF 2,216](#)
4. Grassner L, Petr O, Warner FM, Dedeciusova M, Mathis AM, Pinggera D, Gsellmann S, Meiners LC, Freigang S, Mokry M, Resch A, Kretschmer T, Rossmann T, Navarro FR, Gruber A, Spindel M, Winkler PA, Marhold F, Sherif C, Wais JP, Rössler K, Pfisterer W, Mühlbauer M, Trivik-Barrientos FA, Rath S, Voldrich R, Krska L, Lipina R, Kerekanic M, Fiedler J, Kasik P, Priban V, Tichy M, Krupa P, Cesak T, Kroupa R, Callo A, Haninec P, Pohlodek D, Krahulik D, Sejkorova A, Sames M, Dvorak J, Suchomel P, Tomas R, Klener J, Juran V, Smrcka M, Linzer P, Kaiser M, Hrabovsky D, Jancalek R, Kälin V, Bozinov O, Niggli C, Serra C, Guatta R, Kuhlen DE, Wanderer S, Marbacher S, Lavé A, Schaller K, Esculier C, Raabe A, Kramer JLK, Thomé C, Netuka D. (2021). **Trends and outcomes for non-elective neurosurgical procedures in Central Europe during the COVID-19 pandemic.** *Scientific reports*, 11(1), 6171. [IF 4,379](#)
5. Svoboda, N., Voldřich, R., Mandys, V., Hrbáč, T., Kešnerová, P., Roubec, M., Netuka, D. (2022). **Histological analysis of carotid plaques: the predictors of stroke risk.** *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 31(3), 106262. [IF 2,677](#)
6. Ostrý, S., Nevšimal, M., Reiser, M., Voldřich, R., Krtička, O., Kubále, J., Fiedler, J. (2022). **Intraoperative neurophysiological monitoring during urgent surgical extracranial internal carotid artery recanalization.** *Clinical Neurophysiology*, 138, 221-230. [IF 4,861](#)
7. Petr, O., Grassner, L., Warner, F. M., Dedeciusová, M., Voldřich, R., Geiger, P., Netuka, D. (2022). **Current trends and outcomes of non-elective neurosurgical care in Central Europe during the second year of the COVID-19 pandemic.** *Scientific Reports*, 12(1), 14631. [IF 4,379](#)

Neimpaktované publikace:

1. Růžička E., Bednařík J., Bezuchová E., Dušek P., Dušek P., Forgáč M., Gál O., Hoskovcová M., Chudomel O., Jeřábek J., Kadaňka Z., Kemlink D., Komárek V., Krasulová E., Voldřich R. , et al.. **Neurologie** . Praha: Triton, 2021, 629 s. ISBN 978-80-7553-908-3.
2. Astl J., Bělina F., Běrešová M., Duda I., Fedák D., Froněk J., Chlupáč J., Hlávek R., Hojer A., Janoušek L., Kasalický M., Kolařík J., Kučerová J., Kuchta B., Voldřich R. , et al.. **Chirurgie pro bakalářské a magisterské studium v oboru ošetřovatelství II** . Brno, Nové sady: Code Creator, s.r.o., 2022, 260 s. ISBN 978-80-88246-89-3.

Souhrnný IF: **33,148**

Souhrnný IF článků, ve kterých jsem 1. autorem: **16,852**