

Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta
Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Strukturální a hemodynamické charakteristiky aterosklerotických plátů karotických tepen a jejich chování v důsledku endovaskulární manipulace při karotickém stětingu

MUDr. Miloslav Špaček

2019

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.

Školící pracoviště: II. interní klinika - klinika kardiologie a angiologie 1.LF a VFN v Praze

Školitel: doc. MUDr. David Zemánek, 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

ABSTRAKT	5
ABSTRACT	6
1. ÚVOD	7
2. HYPOTÉZY A CÍLE	8
3. SOUBORY A METODIKA.....	9
4. VÝSLEDKY	13
5. DISKUZE	20
6. ZÁVĚRY	23
7. LITERATURA.....	24
8. PŘEHLED PUBLIKOVANÝCH PRACÍ.....	27
8.1 Publikace související s disertační prací	27
8.2 Ostatní publikace	28

Seznam zkratek

ACC - arteria carotis communis

ACE - arteria carotis externa

ACI - arteria carotis interna

ACM - arteria cerebri media

AIM - akutní infarkt myokardu

AKS - akutní koronární syndrom

BHI - apnoický index (“breath holding index”)

CAS - karotický stenting (“carotid artery stenting”)

CEA - karotická endarterektomie (“carotid endarterectomy”)

CMP - cévní mozková příhoda

CNS - centrální nervový systém

CVR - cerebrovaskulární rezerva

FDG - fluorodeoxyglukóza

FFR - frakční průtoková rezerva (“fractional flow reserve”)

HITS - vysokointenzitní krátkodobé signály “high intensity transient signals”

HPS - hyperperfuzní syndrom

HU - Haunsfieldovy jednotky

IVUS - intravaskulární ultrazvuk

IVUS-VH - IVUS virtuální histologie

LCBI - index zastoupení lipidu (“lipid core burden index”)

LDL - lipoproteiny o nízké denzitě

LEE - lamina elastica externa

MDCT - multidetektorová výpočetní tomografie

MES - mikroembolizační signály

MLA - minimální plocha lumen (“minimal lumen area”)

MRI - zobrazení magnetickou rezonancí (“magnetic resonance imaging”)

NIRS - spektroskopie blízka infračervenému světlu (“near-infrared spectroscopy”)

NSE - neuron specifická enoláza

OCT - optická koherenční tomografie (“optical coherence tomography”)

PB - zatížení plátem (“plaque burden”)

PET - pozitronová emisní tomografie

S-100B - protein S-100beta

SKG - selektivní koronární angiografie

SPECT - jednofotonová výpočetní tomografie (“single-photon emission computed tomography”)

TCD - transkraniální dopplerovská ultrasonografie (“transcranial doppler”)

TIA - tranzitorní ischemická ataka

ABSTRAKT

Ischemická cévní mozková příhoda (CMP) patří mezi nejčastější příčiny mortality, morbidity a invalidity ve vyspělých zemích. Jednou z příčin ischemické CMP je aterosklerotické postižení karotických tepen. Karotická endarterektomie je efektivní metoda léčby těchto pacientů. Karotický stenting (CAS) je moderní alternativou chirurgické léčby a obě metody by měly být voleny v závislosti na selekci pacientů. Přitom zejména CAS v posledních letech zaznamenává výrazný rozvoj, čemuž přispívají nové znalosti týkající se cerebrovaskulárního řečiště a složení aterosklerotických plátů. V naší práci jsme se zaměřili na pacienty indikované k CAS a pomocí dostupných metod jsme vyšetřovali charakteristiky a chování aterosklerotického plátu a zároveň hemodynamiky cerebrovaskulárního řečiště, včetně vztahů k manipulaci s plátem v průběhu výkonu.

Hlavní část práce zahrnuje pacienty vyšetřované transkraniální dopplerovskou ultrasonografií umožňující hodnotit tok v hlavních nitrolebních tepnách a detekovat mikroembolizace během CAS. U vhodných kandidátů byla preprocedurálně vyšetřena cerebrovaskulární rezerva (CVR) pomocí apnoického testu a zhodnocení toku v oftalmických tepnách. V případě procedury využívající k cerebrální ochraně dočasný jednostranný uzávěr karotického řečiště byly poté při CAS hodnoceny změny toku v ipsilaterální arteria cerebri media. U procedur využívajících distální filtr byla preprocedurálně hodnocena četnost mikroembolizací. Hemodynamické změny a četnost mikroembolizací byly korelovány s postprocedurálními změnami hodnot S-100B proteinu, který je považován za citlivý marker neurologického poškození. U části pacientů bylo vyšetřeno složení aterosklerotického plátu pomocí kombinace intravaskulárního ultrazvuku a spektroskopie blízké infračervenému světlu, jež umožňuje lokalizovat a kvantifikovat lipidové jádro. Z důvodu heterogenity byly v rámci studie vytvořeny podskupiny zohledňující dostupnost vyšetření a typ CAS procedury.

Abnormální CVR byla méně četná u pacientů s významným ($\geq 70\%$) unilaterálním vs. bilaterálním postižením (26,3% vs. 76,9%, $p=0,02$), přičemž reverzní tok v oftalmických tepnách byl vzácný u pacientů s unilaterálním postižením v porovnání s bilaterálním (2,5 % vs. 42,9 %, $p<0,01$). Zároveň byl průměrný pokles průtoku při uzávěru arteria carotis externa nevýznamný (3,5%, $p=0,67$) v porovnaní s celkovým poklesem toku při navození kompletní okluze (32,8 %, $p<0,01$). U části pacientů došlo k významnému ($>50\%$) celkovému poklesu průtoku, přičemž tito zahrnovali i pacienty s normálními preprocedurálními hodnotami CVR. Abnormální hodnoty S-100B proteinu byly relativně časté (30% procedur). V případě filtrem chráněných procedur byla pozorována korelace mezi počty sprch v průběhu fáze implantace stentu a koeficientem variance ($r=0,66$) i relativním vzestupem ($r=0,62$) S-100B. V případě CAS s karotickou okluzí byly častěji pozorovány abnormální hodnoty S-100B v případě $>50\%$ poklesu průtoku v průběhu navození karotické okluze (75% vs. 18,75%, $p=0,06$). Maximální kumulace lipidů vyjádřena indexem zastoupení lipidů byla lokalizována mimo místo nejtěsnější stenózy ($369,1 \pm 221,1$ vs. $215,7 \pm 258,9$; $p=0,004$), a to častěji proximálně (67%), obvykle do vzdálenosti 10mm (80%).

Z našich výsledků mimo jiné vyplývá, že abnormální vzestup S-100B proteinu po CAS je relativně častý a koreloval s množstvím sprch mikroembolizací detekovaných v průběhu fáze implantace stentu. U proximálně chráněných procedur byly abnormální hodnoty častější v případě významných hemodynamických změn v průběhu karotické okluze. Vyšetření CVR pomocí apnoického testu a vyšetření charakteru toku v oftalmických tepnách není spolehlivé v predikci významných hemodynamických změn v průběhu okluze karotické tepny a maximum lipidů je nejčastěji lokalizováno mimo oblast nejtěsnější stenózy, a to obvykle proximálně do 10mm.

Klíčová slova: Transkraniální doppler, karotický stenting, spektroskopie blízká infračervenému světlu, vulnerabilní plát, lipidové jádro, cerebrovaskulární rezerva, S-100B protein.

ABSTRACT

Atherosclerotic diseases including stroke are the leading causes of morbidity, mortality as well as disability in industrialized countries. Carotid endarterectomy was long considered the standard approach for the treatment of atherosclerotic carotid disease, one of major causes of stroke. Over time, carotid artery stenting (CAS) has evolved as an alternative approach and is considered equivalent to surgical treatment in selected patients. Particularly in the last years, CAS has gained attention with the increasing knowledge regarding atherosclerotic plaque and cerebrovascular flow. In our study, we focused on patients undergoing CAS and evaluated structural and hemodynamic characteristics of atherosclerotic plaques together with relation to endovascular manipulation.

The major part of the study includes transcranial doppler ultrasound evaluation which is able to detect flow in major cerebral arteries as well as to detect microembolizations of atherosclerotic particles during CAS. In eligible patients, we investigated the usefulness of cerebrovascular reserve (CVR) testing to predict severe hemodynamic changes in ipsilateral middle cerebral artery induced by temporary carotid occlusion during proximally protected CAS. CVR was tested by means of a breath-holding test and ophthalmic artery flow pattern evaluation. In eligible patients undergoing filter protected procedure, numbers of microembolizations including showers of emboli were evaluated during CAS. Since S-100B protein is considered a sensitive marker of cerebral injury, its postprocedural values were correlated to microembolizations and hemodynamic changes during CAS. If available, the size and distribution of lipid core within atherosclerotic plaque was evaluated using intravascular ultrasound combined with near-infrared spectroscopy. Due to diagnostic and therapeutic heterogeneity, patients were evaluated within subgroups.

Abnormal CVR was significantly less common in patients with unilateral compared to bilateral carotid artery disease (26,3% vs. 76,9%, $p=0,02$), while ophthalmic artery flow reversal was rare in patients with unilateral carotid artery disease (2,5 % vs. 42,9 %, $p<0,01$). During the induction of carotid artery flow arrest, the average mean flow velocity drop following external carotid artery occlusion was low (3,5%, $p=0,67$) compared to the induction of complete flow arrest (32,8 %, $p<0,01$). Several patients had a total mean flow velocity drop $>50\%$, including patients with normal preprocedural CVR. Abnormal postprocedural S-100B values were detected in 30% of procedures, including all patients with new symptoms. In the filter group, moderate to strong correlation was observed between coefficient of S-100B variation ($r=0,66$) as well as relative S-100B increase ($r=0,62$) and the amount of emboli showers during the phase of stent implantation. In the flow arrest group, abnormal S-100B values were more common in case of significant (below 50% of baseline) cerebral flow decrease (75% vs. 18,75%, $p=0,06$). The maximal lipid cumulation (evaluated by lipid-core burden index) was significantly higher outside of the most severe stenosis ($369,1 \pm 221,1$ vs. $215,7 \pm 258,9$; $p=0,004$) while it was most commonly localized proximal (67%) and within 10mm distance (80%) to the most severe stenosis.

Our results suggest that abnormal S-100B release after CAS is common and its increase and variation may be related to the amount of emboli showers detected during stent implantation. Moreover, abnormal S-100B release may also be related to significant cerebral flow decrease during temporary carotid occlusion. Cerebrovascular testing with breath holding and ophthalmic flow pattern evaluation is not a reliable predictor of hemodynamic changes induced during proximally protected CAS in patients with unilateral carotid artery disease. Finally, lipid rich plaques are more often located in the sites with a milder stenosis and smaller plaque burden than at the site of minimal lumen area.

Keywords: Transcranial doppler, carotid artery stenting, near-infrared spectroscopy, vulnerable plaque, lipid core, cerebrovascular reserve, S-100B protein.

1. ÚVOD

Akutní infarkt myokardu (AIM) a cévní mozková příhoda (CMP), vznikající dominantně na podkladě aterosklerotického postižení tepen, jsou nejčastější příčinou mortality a invalidity ve vyspělých zemích (Lloyd-Jones D. et al., 2010; Donnan G.A. et al., 2008). Vývoj aterosklerotického plátu představuje postupnou a v mnoha případech zcela benigní remodelaci tepen. Tento velmi pomalý a prakticky celoživotní proces, který mnohdy počíná již v útlém věku, však může být náhle komplikován rupturou či erozí aterosklerotického plátu s nasedající trombózou, které se mohou manifestovat ischemickou a/nebo embolizační příhodou. Jelikož kumulace tzv. klasických rizikových faktorů (např. věk, hypertenze, kouření atd.) zvyšuje riziko manifestace aterosklerotického postižení, byly vytvořeny skórovací systémy využívající tyto proměnné za účelem stratifikace rizika pacientů (Anderson K.M. et al., 1991; Conroy R.M. et al., 2003). Ačkoliv je význam těchto skórovacích systémů nesporný, je známo, že akutní ischemické příhody v absolutních počtech častěji postihují pacienty mimo nejvyšší riziko a zároveň většina příhod vzniká na hemodynamicky nevýznamných plátech (Falk E. et al., 1995). V současné době je nahlíženo na aterosklerotický proces jako na formu zánětlivého onemocnění, jenž není stabilní v čase, nýbrž v různé míře střídá epizody poškození a hojení, které může vést k zásadním změnám ve velikosti a struktuře plátu a tím i přeměně ze stabilního plátu v nestabilní a naopak (Hansson G.K. et al., 2005; Libby P., 2012; Anderson J. et al., 2010; Libby P., 2013; Moreno P.R. et al., 2004). Tyto “zánětlivé krize” pak nebývají vyjádřeny pouze izolovaně, ale mohou difuzně postihovat tepenné řečiště, a tím podporovat koncept celostního působení rizikových faktorů (Vergallo R., 2014). Jako nestabilní či vulnerabilní plát označujeme takový, u kterého je zvýšené riziko ruptury vedoucí k aktivaci trombogenní kaskády a vzniku (okluzivního) trombu (Muller J.E. et al., 1989). Ačkoliv jsou v literatuře dobře zdokumentovány morfologické charakteristiky plátu zvyšující riziko nestability (Virmani R. et al., 2006), využití zobrazovacích metod k těmto účelům je v rutinní praxi minimální a naráží na četná omezení. Bez ohledu na to je pro další pokrok ve stratifikaci a individualizaci přístupu k pacientům stejně jako pro optimalizaci jejich léčby zcela nezbytná snaha o detailnější pochopení charakteristik a chování aterosklerotických plátů a je zjevné, že téma vulnerabilního plátu bude nadále získávat zaslouženou pozornost.

Karotická endarterektomie (CEA) je, společně s optimální medikamentózní terapií, historicky uznávanou metodou léčby pacientů s významným stenookluzivním postižením karotických tepen (North American Symptomatic Carotid Artery Trial Collaborators, 1991; European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group, 1991; Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study, 1995; Halliday A.W. et al., 1994). Stále větší podíl pacientů je však léčen endovaskulárně stenty pomocí karotického stentingu (CAS), který prodělal v posledních 20-ti letech výrazný pokrok. Je známo, že výsledky těchto metod jsou ovlivněné zejména četností periprocedurálních komplikací (Ringleb P.A. et al., 2006; Mas J.L. et al., 2006). Ve snaze o jejich redukcí jsou v průběhu CAS využívány protektivní systémy, které mají za úkol minimalizovat embolizace aterosklerotických hmot uvolněných v průběhu manipulace s aterosklerotickým plátem. Za tímto účelem bývají většinou používány protekce typu filtrů či protekce navozující stagnaci (či obrácení) toku v karotickém řečišti. Zejména poslední získávají na oblibě vzhledem k možnosti téměř kompletně eliminovat mikroembolizace v průběhu výkonu. Na druhou stranu přechodný uzávěr karotického řečiště může navodit cerebrální hypoperfuzi, která může být pro pacienta v důsledku nepříznivá (Bijuklic K. et al., 2012; De Castro-Afonso L.H. et al., 2013).

V naší práci jsme se zaměřili na pacienty se stenookluzivním postižením vnitřních karotických tepen (ICA) podstupujících CAS. Využili jsme dostupných zobrazovacích metod a laboratorních vyšetření k studiu charakteristik a chování aterosklerotických plátů a zároveň hemodynamiky cerebrovaskulárního řečiště, včetně vztahů k manipulaci s plátem v průběhu výkonu. Transkraniální

dopplerovská ultrasonografie (TCD) je rychle dostupné (“bedside”) neinvazivní vyšetření, které umožňuje v reálném čase vyšetřovat průtok v magistralních nitrolebních cévách včetně reakcí na vazodilatační podněty, a tím vyšetřování cerebrovaskulární rezervy. Za pomoci fixační helmice je možné provádět monitoraci průtoku i kontinuálně (obvykle ve střední mozkové tepně (ACM)), čehož se využívá mimo jiné k hodnocení hemodynamických změn v průběhu výkonů na karotických tepnách (Markus H.S. et al., 2010; Jordan W.D. Jr et al., 1997). Zároveň je tímto způsobem možné detekovat a kvantifikovat periferní embolizace. Spektroskopie blízká infračervenému světlu (NIRS) je známá technika, využívající absorpci světla k určení chemického složení látek a nově se začíná uplatňovat v hodnocení přítomnosti lipidového jádra v aterosklerotických plátech (Caplan J.D. et al., 2006; Sanon S. et al., 2013), což nabízí nový pohled na strukturu a složení cévní stěny (Brugalletta S. et al., 2012). Protein S-100B je považován za citlivý marker cerebrálního poškození a, na rozdíl od neuron specifické enolázy (NSE) a markerů zánětu, je navíc vysoce specifický pro neurologické postižení a není ovlivněn hemolýzou či podáním heparinu (Sramko M. et al., 2014; Laskowitz D.T. et al., 1998). Navíc, jeho poločas rozpadu je relativně krátký (přibližně 2 hodiny) a tudíž umožňuje diferencovat příhody v čase (Nash D.L. et al., 2008; Shaaban Ali M. et al., 2000).

2. HYPOTÉZY A CÍLE

Obecný cíl: U pacientů podstupujících CAS využít dostupných zobrazovacích a laboratorních metod k posouzení charakteristik aterosklerotických plátů karotických tepen a zhodnocení vlivu endovaskulární manipulace včetně změn průtoku cerebrálním řečištěm.

5.1 Soubor 1: Vyšetření CVR a hemodynamických změn při proximálně chráněném CAS

Hypotéza: U pacientů s významnými stenózami karotických tepen představují oftalmické tepny významný zdroj kolaterální cirkulace.

Cíl: Za pomoci proximálního protektivního systému (navozujícího stagnaci toku v ACI) zhodnotit změny průtoku v ACM po okluzi ipsilaterální ACE a poté i ACC. Vyšetřit CVR u pacientů se suspektní významnou karotickou stenózou a zhodnotit využitelnost vyšetření CVR v predikci významných hemodynamických změn v průběhu proximálně chráněného CAS.

5.2 Soubor 2: Stanovení hladin S-100B proteinu u pacientů podstupujících CAS a zhodnocení vztahu k periprocedurálně detekovaným MES a hemodynamickým změnám

Hypotéza: S-100B protein je citlivý marker poškození CNS a jeho vyplavení je úměrné četnosti MES a závažnosti hemodynamických změn detekovaných u CAS.

Cíl: Pomocí TCD detekovat četnost MES v průběhu CAS s použitím distální protekce (filtr) a korelovat ji se změnami hladin S-100B proteinu v návaznosti na CAS. Sledovat změny toku v ACM navozených zavedením proximální protekce a zhodnotit jejich vztah k změnám hladin S-100B proteinu v návaznosti na CAS.

5.3 Soubor 3: Vyšetření přítomnosti a distribuce lipidů v aterosklerotickém plátu karotických tepen pomocí NIRS-IVUS.

Hypotéza: Maximální množství lipidů je přítomno v oblasti nejtěsnější stenózy karotické tepny.

Cíl: Využít invazivního vyšetření pomocí NIRS-IVUS k zhodnocení přítomnosti a distribuce lipidů v oblasti významné aterosklerotické stenózy karotické tepny.

3. SOUBORY A METODIKA

3.1 Soubor 1: Vyšetření CVR a hemodynamických změn při proximálně chráněném CAS

3.1.1 Soubor pacientů

Práce byla koncipována jako prospektivní observační studie. Do studie byli zařazeni asymptomatictí pacienti se suspektní (na základě extramurálního vyšetření) významnou stenózou v karotickém řečišti indikovanou k revaskularizaci pomocí CAS (z důvodu vysokého rizika chirurgického řešení). Pacienti byli vyšetřováni v období od října 2012 do prosince 2014 na Kardiologické klinice FN Motol. Vylučovacím kritériem byla absence temporálního TCD insonačního okna ipsilaterálně k cílové ACI (18 pacientů), neschopnost podstoupit vyšetření CVR, neschopnost podstoupit TCD monitoraci v průběhu CAS či nesouhlas pacienta s účastí ve studii. Dodatečným vylučovacím kritériem byla přítomnost významného postižení ACE (>70% stenóza dle angiografie) a/nebo významné steno-okluzivní postižení vertebrálních tepen (abnormální či retrográdní tok) - celkem 9 pacientů. Všichni pacienti byli seznámeni s obsahem studie a podepsali informovaný souhlas. Studie probíhala v souladu s etickými principy biomedicínského výzkumu a Helsinskou deklarací. V rámci studie nebyl prováděn žádný terapeutický zásah nad rámec běžné klinické praxe.

3.1.2 Princip TCD vyšetření

Vyšetření CVR bylo provedeno na TCD přístroji Multi-Dop T digital transcranial Doppler ultrasound system (DWL Elektronische Systeme, Sipplingen, Germany) pomocí apnoického testu. Charakter toku v oftalmických tepnách stejně jako CVR byly vyšetřeny bez znalosti rozsahu a komplexnosti postižení karotických tepen. Samotné vyšetření CVR probíhalo následně: pacient byl uložen na vyšetřovací lehátko do klidné místnosti bez zvukových a vizuálních podnětů. Během vyšetření, které bylo provedeno po alespoň 5 minutách odpočinku, byly pomocí fixační helmice bilaterálně v oblastech temporálního insonačního okna připevněny celkem 2 sondy (2,5 MHz), jež kontinuálně snímaly průtok v obou ACM v hloubce insonace 45-55mm. Po adekvátním zácvičku byl pacient požádán, aby zadržel dech na dobu minimálně 24 sekund (obvykle 25-30s s důrazem na neprovedení Valsalvova manévru) a maximální hodnota průtoku byla odečítána 4s po ukončení apnoického intervalu ve shodě s obecným doporučením pro provedení apnoického testu (Alexandrov A.V. et al., 2005). Apnoický test byl vyšetřen vždy 3x s minimálním intervalem 2 minut mezi vyšetřeními tak, aby nedošlo k ovlivnění hodnot předchozím testem. Jako finální hodnota byl využit průměr ze všech 3 měření. Apnoický index (BHI) byl kalkulován jako procentuální vzestup průtokové rychlosti dělený apnoickým časem v sekundách. Po provedení apnoického testu byl na závěr zhodnocen průtok v oftalmických tepnách v hloubce 50±5mm, přičemž tok ve směru od sondy (reverzní tok) byl považován za abnormální a svědčící pro vyčerpanou CVR. Na základě předchozích publikovaných prací definujících normální hodnoty CVR a ve shodě s observovanými hodnotami v kontrolní skupině byla pro sníženou CVR definována hodnota BHI ≤ 0,95 a pro vyčerpanou ≤ 0,69 (Zavoreo I, Demarin V, 2004; Jimenez-Caballero P.E., Segura T., 2006; Bago-Rozankovic P. et al., 2009; Barret K.M. et al., 2001; Vernieri F. et al., 1999).

3.1.3 Průběh CAS

CAS byl proveden dle standardního protokolu zkušeným operátorem (více než 700 výkonů). Před samotným CAS byl vždy angiograficky revidován rozsah a komplexnost postižení krčních tepen a byla zhodnocena významnost karotického postižení (jako významné byly považovány stenózy > 70% dle metodiky NASCET (North American Symptomatic Carotid Artery Trial Collaborators, 1991). Operátor byl zaslepený k výsledkům vyšetření CVR a rutinně využíval protektivní systém. Volba konkrétního protektivního systému byla ponechána v jeho režii, přičemž distální filtry (Filt-

erWire EZ (Boston Scientific, Natick, MA) či Emboshield NAV (Abbott, Santa Clara, CA)) byly preferenčně využívány v případě komplexní anatomie karotiockého řečiště. V případě proximální protekce byl využíván systém MO.MA Cerebral Protection Device (Medtronic, Minneapolis, MN), který navozuje stagnaci toku v ACI pomocí sekvenční okluze ipsilaterální ACE (distální balón) a ACC (proximální balón), čímž funkčně napodobuje chirurgický clamp. Kompletnost uzávěru byla vždy potvrzena stagnací kontrastní látky v ACI a absencí kontrastní látkou indukovaných HITS při TCD monitoraci. Kontinuální TCD monitorace toku v ipsilaterální ACM byla provedena identickým přístrojem (jako u CVR vyšetření) s fixací 2,5MHz sondy ipsilaterálně k ošetřované tepně. Jako významný byl hodnocen pokles průtoku pod 50% původní hodnoty, který je obecně považován za známku rizika periprocedurálních neurologických komplikací (Garami Z., Lumsden A.B., 2011). V průběhu sekvenčního uzávěru karotických tepen byl tok v ACM odečítán bezprostředně po uzávěru ACE a alespoň 10-15s po uzávěru ACC proto, aby byl zachycen příspěvek kolaterálního toku ACE a zároveň byl umožněn dostatečný čas k náboru kolaterál při indukci kompletní okluze (Hetzel A. et al., 2000).

3.1.4 Definice

Periprocedurální CMP byla definována jako nový neurologický deficit přetrvávající >24 hod. Transientní ischemická ataka (TIA) byla definována jako nový neurologický deficit kompletně ustupující do 24 hod. Intolerance okluze byla definována jako změna neurologického stavu s přímou souvislostí s indukcí okluze, která ustoupila bezprostředně po přerušení okluze.

3.1.5 Statistické metody

Ke statistickému zpracování dat byl použit software GraphPad 6.05 statistical software (GraphPad Software, La Jolla, CA). Pro popis souboru byla využita standardní deskriptivní statistika - absolutní a relativní četnosti (procenta) pro kategorické parametry a pro spojité parametry průměr \pm směrodatná odchylka. Fisherův exaktní a Chi kvadrát test byly použity k porovnání kategorických veličin. Kruskal-Wallisův test a Dunnův vícerozňavací test byly použity k srovnání spojitých veličin. Mann-Whitney test byl použit k porovnání mediánů BHI hodnot změn průtoků v ACM při sekvenční balonkové okluzi. Všechny testy byly provedeny na úrovni signifikance 0,05.

3.2 Soubor 2: Stanovení hladin S-100B proteinu u pacientů podstupujících CAS a zhodnocení vztahu k periprocedurálně detekovaným MES a hemodynamickým změnám

3.2.1 Soubor pacientů

Práce byla koncipována jako prospektivní observační studie. Do studie byli zařazeni pacienti s významným aterosklerotickým postižením karotických tepen indikovaní k provedení CAS z důvodu vysokého rizika chirurgického řešení. Pacienti byli vyšetřováni v období od února 2013 do prosince 2015 na Kardiologické klinice FN Motol. Významnost karotické stenózy (>70% asymptomatictí a >50% symptomatictí dle NASCET metodiky (North American Symptomatic Carotid Artery Trial Collaborators, 1991)) byla u všech pacientů revidována pomocí karotické angiografie před samotným CAS. Vylučujícím kritériem byla: absence temporálního insonačního okna ipsilaterálně k intervenované karotické tepně či neschopnost podstoupit kontinuální TCD monitoraci v průběhu CAS, závažná renální insuficience a nesouhlas pacienta s účastí ve studii. Pacienti s recentním vznikem CMP (do 14 dní před CAS) byli též vyloučeni. U všech symptomatických pacientů bylo provedeno preprocedurální neurologické vyšetření a všichni pacienti s nově vzniklou či zhoršenou neurologickou symptomatologií po CAS podstoupili neurologické vyšetření. Všichni pacienti byli seznámeni s obsahem studie a podepsali informovaný souhlas. Studie probíhala v souladu s etický-

mi principy biomedicínského výzkumu a Helsinskou deklarací. V rámci studie nebyl prováděn žádný terapeutický zásah nad rámec běžné klinické praxe.

3.2.2 Průběh CAS

Princip intervence identický jako v případě Souboru 1.

3.2.3 Periprocedurální TCD monitorace

K TCD vyšetření a monitoraci byl použit přístroj Multi-Dop T digital transcranial Doppler ultrasound system (DWL Elektronische Systeme, Sipplingen, Germany). Pro periprocedurální kontinuální monitoraci bylo nezbytné fixovat 2,5 MHz sondu v oblasti temporálního insonačního okna ipsilaterálně k ošetřované tepně tak, aby umožnil snímání průtoku a detekci HITS v ACM ve hloubce 45-55mm. TCD záznam byl vždy uložen za účelem postprocedurální analýzy. Při proximálně chráněných procedurách s navozením stagnace toku v ACI byl jako významný hodnocen pokles průtoku pod 50% původní hodnoty v ACM, který je obecně považován za známku rizika periprocedurálních neurologických komplikací (Garami Z., Lumsden A.B., 2011). Hodnota střední průtokové rychlosti po navození stagnace byla odečítána po alespoň 10-15s aby byl umožněn dostatečný čas k náboru kolaterál při indukci kompletní okuze (Hetzl A. et al., 2000). Pro účely přesného postprocedurálního hodnocení počtu detekovaných HITS byly úseky implantace stentu a postdilatace či uvolnění okuze (od deflace balonků až po extrakci protekce) označeny markery v průběhu procedury. Analogicky byly pomocí markerů označeny úseky s aplikací kontrastní látky. V případě postdilatace byly hodnoceny pouze fáze primární postdilatace, dodatečné dilatace byly obvykle již doprovázeny minimálním počtem MES a minimálním či žádným počtem sprch MES. Všechny TCD záznamy byly hodnoceny semiautomaticky s důrazem na odstranění artefaktů - zejména vyloučení HITS indukovaných aplikací kontrastní látky (pravidelně obsahuje mikrobublinky vzduchu). V rámci detekce MES byl hodnocen mimo počet samotných HITS i počet sprch HITS.

3.2.4 Hodnocení hladin S-100B proteinu

Odběr krevních vzorků byl proveden před zahájením angiografie a 30minut, 6 hodin a 24hodin po postdilataci či ukončení okuze. Po zajištění byly vzorky bezprostředně předány certifikované laboratoři FN Motol, kde byly uloženy v -70°C pro následné zpracování, které proběhlo pomocí komerčně dostupné elektrochemiluminiscenční imunoeseje (Elecsys S100®, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Test je schopen detekovat koncentraci S100-B proteinu v rozmezí 5 - 39 000 ng/L s inter- a intraesej variací 5,6% resp. 2,3%. Vzestup hladiny S-100B proteinu nad hodnotu 105 ng/L (95. percentil u zdravé populace)(Portela L.V. et al., 2002) byl považován za známku poškození CNS. U filtrem chráněných procedur byl hodnocen maximální relativní vzestup vůči bazální hladině stejně jako koeficient variance (poměr směrodatné odchylky a průměrů hodnot z odebraných vzorků) hodnot S-100B a tyto byly korelovány s celkovým počtem HITS a počtem sprch HITS vždy ve vztahu k úsekům implantace stentu, primární postdilatace a jejich kombinace.

3.2.5 Definice

Sprcha embolů byla definována jako srdeční cyklus vyplněný separátně nepočítatelnými HITS s typickým akustickým doprovodem (arbitrárně 1 sprcha hodnocena jako 10 HITS pro potřeby zjištění celkového počtu HITS)(Ackerstaff R.G. et al., 2005). Neurologické komplikace definovány identicky jako u Souboru 1.

3.2.6 Statistické metody

Ke statistickému zpracování dat byl použit software GraphPad 6.05 statistical software (GraphPad Software, La Jolla, CA). Pro popis souboru byla využita standardní deskriptivní statistika - absolut-

ní a relativní četnosti (procenta) pro kategorické parametry a pro spojitě parametry průměr \pm směrodatná odchylka. Mann-Whitney test a Fisherův exaktní test byly použity k porovnání spojitých resp. kategorických veličin. Wilcoxonův párový test byl použit k porovnání středních průtokových rychlostí před a po okluzi. Korelační koeficienty byly stanoveny Pearsonovou korelační analýzou. Všechny testy byly provedeny na úrovni signifikance 0,05.

3.3 Soubor 3: Vyšetření přítomnosti a distribuce lipidů v aterosklerotickém plátu karotických tepen pomocí NIRS-IVUS.

3.3.1 Soubor pacientů

Práce byla koncipována jako prospektivní observační studie. Do studie byli zařazeni pacienti s významnou stenózou ACI indikovaní k CAS (symptomatická >50% či asymptomatická >70% stenóza dle metodiky NASCET (North American Symptomatic Carotid Artery Trial Collaborators, 1991)). Vylučujícím kritériem k provedení vyšetření NIRS-IVUS byla angiografická suspekce na přítomnost trombu v místě intervence, angiografické “string-sign” či preokluze (obě odpovídají kritické stenóze) a zejména nevhodná anatomie pro provedení NIRS-IVUS (významná tortuozita či aortální oblouk III. typu). Pacienti byli vyšetřováni na Kardiologické klinice FN Motol v období od června 2013 do února 2015. Všichni pacienti byli seznámeni s obsahem studie a podepsali informovaný souhlas. Studie probíhala v souladu s etickými principy biomedicínského výzkumu a Helsinskou deklarací. V rámci studie nebyl prováděn žádný terapeutický zásah nad rámec běžné klinické praxe.

3.2.2 Průběh CAS

Princip intervence identický jako v případě Souboru 1. Vyšetření NIRS-IVUS bylo provedeno pomocí přístroje 3.2F TVC-Catheter (Infraredx, Burlington, MA), který v sobě kombinuje obě modalitty a jehož vzdálenost zobrazení dosahuje dle výrobce 10mm. Katétr byl po 0,014” vodiči zaveden do vzdálenosti cca 20mm distálně od místa maxima angiografické léze. Následně bylo zahájeno snímání za současného motorizovaného stahování katétru po vzdálenost 40mm rychlostí 0,5mm/s. Výsledky vyšetření byly uloženy za účelem “off-line” analýzy.

3.2.3 NIRS-IVUS analýza a definice

Off-line NIRS-IVUS analýza byla provedena pomocí TVC software (Infraredx, Burlington, MA). IVUS analýza byla použita k zhodnocení minimální plochy lumen (MLA) a zátížení plátem (PB), k jehož výpočtu bylo nutné identifikovat lamina elastica externa tepny (LEE): např. PB_{MLA} = plocha ohraničená LEE - MLA/plocha ohraničená LEE. Výsledky NIRS byly zpracovány ve formě chemogramu - pravděpodobnostní mapa detekce lipidů - kde žlutá barva reprezentuje přítomný lipid a červená barva nízké zastoupení lipidů. Pro kvantifikaci množství lipidů byl použit index zastoupení lipidů (LCBI). Hodnota LCBI odpovídá zastoupení žlutých pixelů (s pravděpodobností výskytu lipidů > 60%) vynásobenou hodnotou 1000. K lokalizaci výskytu lipidů byl použit parametr LCBI-mx, který rozděluje chemogram po 4mm segmentech a v nich separátně vyhodnocuje LCBI.

3.3.3 Statistické metody

Ke statistickému zpracování dat byl použit software GraphPad Prism 6 statistical software (GraphPad Software, La Jolla, CA). Pro popis souboru byla využita standardní deskriptivní statistika - absolutní a relativní četnosti (procenta) pro kategorické parametry a pro spojitě parametry průměr \pm směrodatná odchylka. K výpočtům byl použit Studentův t test. Všechny testy byly provedeny na úrovni signifikance 0,05.

4. VÝSLEDKY

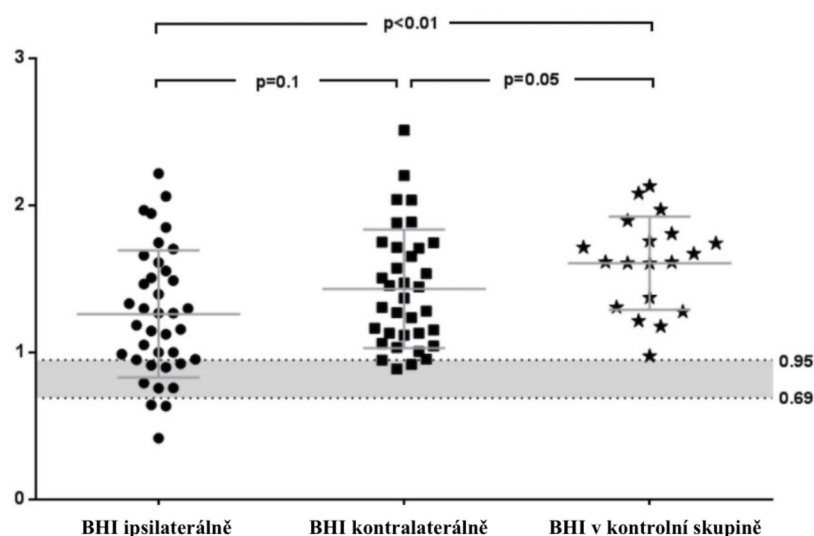
4.1 Soubor 1: Vyšetření CVR a hemodynamických změn při proximálně chráněném CAS

4.1.1 Klinické a procedurální charakteristiky

Celkem 63 pacientů splňovalo kritéria zařazení do studie. Na základě angiografického vyšetření byla u 39 pacientů potvrzena unilaterální stenóza, 14 pacientů mělo významné bilaterální postižení a u 10 pacientů byla vyloučena významná karotická stenóza a tito byli zařazeni do kontrolní skupiny. Studijní skupinu tvořili pacienti s unilaterální karotickou stenózou (39 pacientů, průměrný věk 67 ± 7 let, průměrná významnost stenózy $84 \pm 9\%$). V průběhu CAS byly u těchto pacientů detekovány 2 CMP: U 1. pacienta došlo k prolongované vagové reakci v průběhu postdilatace vyžadující opakované dávky atropinu a podání objemu tekutin. U 2. pacienta, u kterého byla v průběhu okluze detekována němá hypoperfuze, došlo k intoleranci systému při závěrečné aspiraci a okluze musela být předčasně přerušena, což bylo doprovázeno četnými sprechy MES. U obou pacientů došlo ke kompletní regresi symptomatologie v průběhu následujících 30 dnů. U všech kromě 1 pacienta bylo dosaženo technického úspěchu - u tohoto pacienta nebylo možno zavést instrumentárium pro výraznou tortuozitu a pacient nakonec volil chirurgické řešení.

4.1.2 Hodnocení TCD parametrů

Reverzní tok v oftalmických tepnách byl ve studijní skupině detekován pouze u 1 pacienta ipsilaterálně k významné lézi a nebyl detekován u žádného z pacientů kontralaterálně k lézi. Průměrné hodnoty BHI zjištěné ipsilaterálně a kontralaterálně k významné lézi byly $1,262 \pm 0,427$ a $1,432 \pm 0,397$ ($p = 0,10$). Při srovnání s hodnotami obdrženy v kontrolní skupině (průměrný věk 72 ± 4 let, průměrné hodnoty BHI $1,608 \pm 0,308$) byly hodnoty významně nižší na straně ipsilaterálně k významné stenóze ($p < 0,01$). Graf 1 shrnuje výsledky BHI měření u studijních a kontrolních pacientů. U žádného z kontrolních pacientů nebyl detekován reverzní tok v oftalmických tepnách. Na základě apnoického testu a hodnocení toku v oftalmických tepnách bylo tedy ve studijní skupině identifikováno 10 pacientů s abnormální CVR (26,3%), z nichž 6 (15,8%) mělo CVR sníženou a 4 (10,5%) měli CVR vyčerpanou (3 na základě BHI a 1 s reverzním oftalmickým tokem). Žádný z pacientů s normálními hodnotami CVR neměl abnormální BHI na kontralaterální straně.



Graf 1: Srovnání BHI hodnot CVR u studijních a kontrolních pacientů

Celkem 14 pacientů (68 ± 5 let) mělo významné bilaterální postižení. Tabulky 8 a 9 shrnují hodnoty BHI a charakter oftalmického toku u těchto pacientů. V porovnání se studijní skupinou byl reverzní tok v oftalmických tepnách detekován ve významně vyšším poměru (42,9% vs. 2,5%, $p < 0,01$) pacientů. Analogicky byl patrný statisticky významný rozdíl při kombinaci reverzního toku v oftalmických tepnách a abnormálních hodnot BHI (76,9% vs. 26,3%, $p = 0,02$).

Tab. 8: Charakteristika oftalmického toku a BHI hodnoty u pacientů s bilaterálním významným karotickým postižením (vyjma okluze).

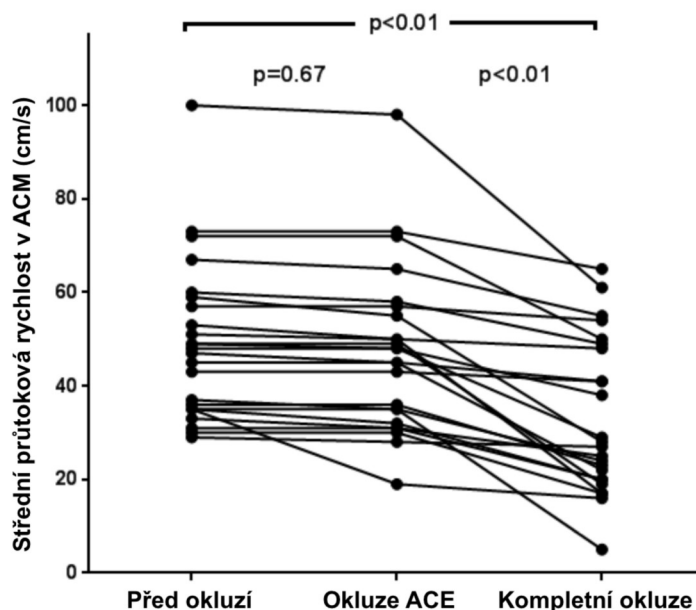
Pacient	Stenóza levé karotické tepny (%)	BHI vlevo	Reverzní tok v oftalmické tepně	Stenóza pravé karotické tepny (%)	BHI vpravo	Reverzní tok v oftalmické tepně
1	80	0,495	-	80	0,789	-
2	70	1,576	-	80	1,968	-
3	99	0,545	-	80	1,375	-
4	70	2,008	-	95	1,624	-
5	75	0,176	-	95	0,431	+
6	70	Nelze vyšetřit	-	85	1,333	-
7	70	1,061	-	75	1,010	-

Tab. 9: Charakteristika oftalmického toku a BHI hodnoty u pacientů s bilaterálním významným karotickým postižením (okluze kontralaterálně k významné lézi).

Pacient	BHI na straně okluze	Reverzní tok v oftalmické tepně	Stenóza karotické tepny (%)	BHI na straně stenózy	Reverzní tok v oftalmické tepně
1	0,178	-	95	0,121	-
2	Nelze vyšetřit	+	70	1,199	-
3	1,040	+	75	1,062	-
4	0,880	+	90	1,511	-
5	0,250	+	90	1,263	-
6	0,600	+	90	0,705	-
7	0,588	-	70	0,769	-

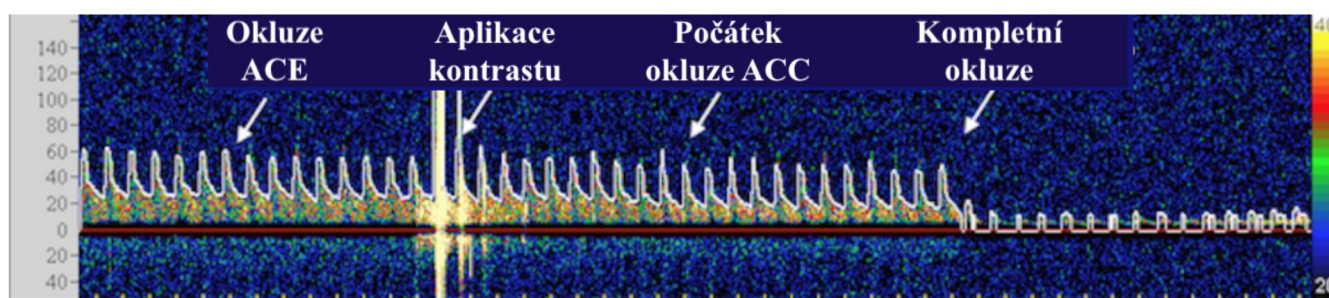
U celkem 24 pacientů ze studijní skupiny byl proveden CAS s využitím proximálního protektivního systému a u všech byla dokončena kompletní periprocedurální TCD monitorace toku v ACM ipsilaterálně k intervenované tepně. Průměrná hodnota střední průtokové rychlosti bazálního toku byla 48,9 cm/s. Průměrný pokles toku při okluzi ACE byl velmi malý (3,5%, $p = 0,67$) v porovnání s významným poklesem toku měřeném po zavedení kompletní okluze a ustálení (32,8%, $p < 0,01$). U jediného pacienta s reverzním tokem v oftalmické tepně (a 95% stenózou intervenované tepny) byl pokles toku prominentní po okluzi ACE a dále již pouze malý po zavedení kompletní okluze (střed-

ní průtoková rychlost bazálně: 35 cm/s, po okluzi ACE: 19 cm/s a po kompletní okluzi: 16 cm/s). Graf 2 shrnuje změny středních průtokových rychlostí během zavádění okluze.



Graf 2: Změny středních průtokových rychlostí během zavádění okluze

U celkem 6 pacientů došlo k poklesu průtoku pod 50% bazálních hodnot, přičemž 4 z těchto pacientů měli preprocedurálně abnormální hodnoty CVR, zatímco 2 pacienti měli normální hodnoty (BHI hodnoty ipsilaterálně k intervenovaným lézím o významnosti 80% resp. 70% byly: 2,062 resp. 1,489). Klinická intolerance se vyvinula u jednoho z těchto 2 pacientů s téměř kompletní stagnací toku v ACM značící nedostatečné kolaterální zásobení. Bezprostřední ukončení okluze vedlo k promptní normalizaci toku a CAS procedura byla dokončena s využitím distální protekce filtrem. Obrázek 17 prezentuje změny toku při zavádění okluze u tohoto pacienta.



Obr. 17: Spektrální křivka změn rychlostí toku v ACM během zavádění okluze.

4.2 Soubor 2: Stanovení hladin S-100B proteinu u pacientů podstupujících CAS a zhodnocení vztahu k periprocedurálně detekovaným MES a hemodynamickým změnám

4.2.1 Klinické a procedurální charakteristiky

Celkem bylo do studie zařazeno 57 pacientů, u nichž bylo provedeno 60 CAS procedur (40 chráněných pomocí filtru a 20 chráněných pomocí proximální protekce) - u 3 pacientů byl CAS proveden bilaterálně vždy v rámci oddělených procedur. Jeden z pacientů původně ošetřován CAS s proximální protekcí netoleroval okluzi a procedura byla konvertována na chráněnou filtrem.

V průběhu 3 procedur byly k plnému pokrytí léze použity 2 stenty a u celkem 6 procedur (5 filtrem chráněných) nebyla provedena závěrečná postdilatace pro minimální reziduální stenózu již po implantaci stentu. Naopak u 5 filtrem chráněných procedur byla nutná opakovaná (vždy 2x) postdilatace. Predilatace léze byla provedena u 4 procedur, přičemž díky použití balonků s nominálním průměrem 3 mm dilatovaných pomocí nízkých tlaků (do 5 atm.) byly v průběhu predilatace detekovány nejvíce 2 sprchy HITS. U 1 pacienta došlo k rozvoji intolerance okluze při závěrečné aspiraci vyžadující předčasné uvolnění okluze a provázené četnými sprchami MES. Přítomnost nové léze byla potvrzena pomocí CT. U celkem 3 pacientů (5,3%) došlo k rozvoji TIA v postprocedurálním období (6-24hod po výkonu). Všichni tito pacienti byli ošetřováni pomocí filtrem chráněné CAS. U všech 4 pacientů s klinickými příhodami byla postprocedurálně detekována abnormální hodnota S-100B proteinu minimálně v 1 vzorku.

4.2.2 Hodnocení TCD parametrů

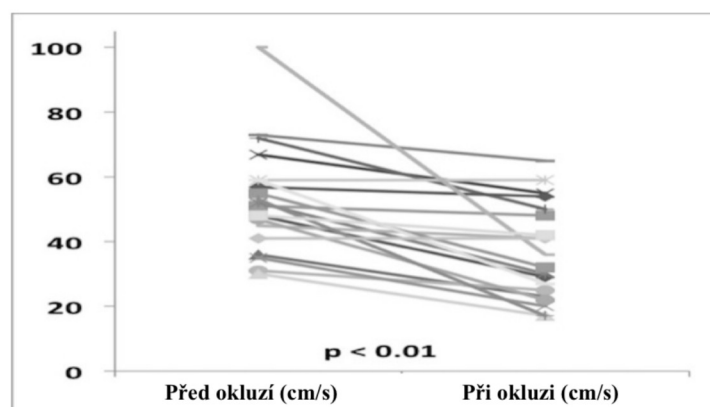
Periprocedurální TCD monitorace byla úspěšně dokončena u všech pacientů a Tabulka 11 shrnuje průměrné hodnoty celkových HITS a počtu sprch v průběhu hodnocených fází CAS.

Tab. 11: Průměrné hodnoty celkových HITS a počtů sprch embolizačních signálů v

průběhu hodnocených fází CAS

	Implantace stentu: celkový počet HITS	Implantace stentu: sprchy	Postdilatace: celkový počet HITS	Primární postdilatace: sprchy	Ukončení okluze: celkový počet HITS	Ukončení okluze: sprchy
Protektce filtrem	170,8 ± 62,1; rozmezí 75-343	5,4 ± 2,7; range 0-14	118,5 ± 66,1; range 35-345	3,5 ± 1,9; rozmezí 0-9	Neprovedeno	Neprovedeno
Protektce okluzí	27,5 ± 28; rozmezí 8-69 (u 4 pacientů)	4 (u 1 pacienta)	9 (u 1 pacienta)	0	91,5 ± 73,8; rozmezí 11-302	3,3 ± 3,1; rozmezí 0-11

V průběhu proximálně chráněných procedur byly u 4 pacientů detekovány HITS během implantace stentu, přičemž pouze u 1 byly detekovány sprchy - toto bylo způsobeno technickou chybou, když došlo v průběhu CAS k distálnímu posunu balonku v ACE přesahujícímu za odstup arteria thyroidea superior, čímž došlo v této tepně k reverzi toku a narušení stagnace průtoku v ACI. Následná repozice systému vedla k obnově správné funkce systému. V průběhu postdilatace nebyla detekována jediná sprcha HITS, pouze u 1 pacienta bylo detekováno 9 separátních HITS. Naopak při ukončení okluze byly detekovány sprchy embolů u celkem 15 pacientů (75%). Graf 3 shrnuje změny středních průtokových rychlostí v ipsilaterální ACM v průběhu indukce okluze, přičemž medián bazálního průtoku byl 51,5 cm/s a poklesl na 34 cm/s. Celkem u 4 pacientů došlo k poklesu průtokových rychlostí pod 50%.

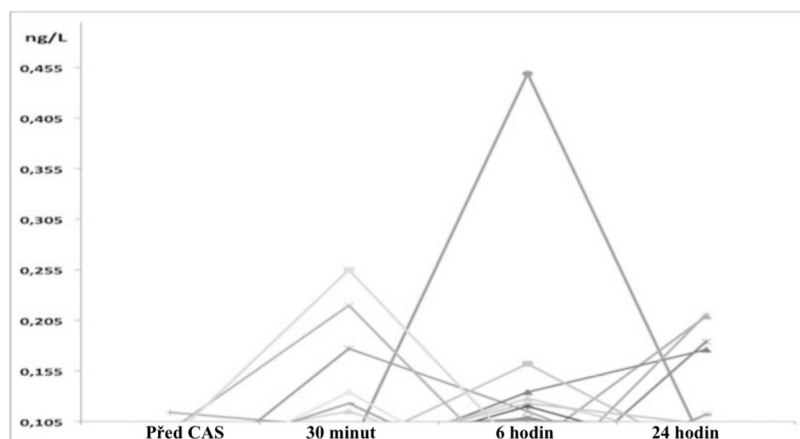


Graf 3: Změny středních průtokových rychlostí během zavádění okluze

V průběhu filtrem chráněného CAS byly detekovány sprchy embolů během implantace stentu i postdilatace ve všech případech kromě 1 procedury. Při srovnávání počtu celkových embolů a sprch embolů v průběhu implantace stentu a postdilatace byl detekován v obou případech významný rozdíl s vyššími hodnotami měřenými v průběhu implantace stentu (p v obou případech $< 0,01$).

4.2.3 Hodnocení hladin S-100B proteinu

U všech kromě 1 pacientky byly bazální hodnoty v rozmezí stanovené normy. U této konkrétní pacientky (ošetřené pomocí proximálně chráněné protekce s 36% poklesem středních průtokových rychlostí během okluze a s 2 sprchami embolů detekovanými po uvolnění okluze) oscilovaly všechny měřené hodnoty blízko hraniční hodnoty. Celkem byly detekovány abnormální hodnoty S-100B u 18 procedur (30% v obou skupinách), dominantně ve formě separátní pozitivní hodnoty. U celkem 3 pacientů byly detekovány vícečetné abnormální hodnoty. Graf 4 shrnuje distribuci abnormálních hodnot S-100B proteinu.



Graf 4: Distribuce abnormálních hodnot S-100B proteinu

Ve skupině proximálně chráněného CAS byla abnormální hodnota detekována u 3 ze 4 pacientů (75%) s významným ($>50\%$) poklesem středních průtokových rychlostí ve srovnání s pouze 3 ze 16 zbylých pacientů (18,75%) se zachovaným reziduálním tokem ($p = 0,06$). U filtrem chráněných intervencí byly korelovány maximální procentuální vzestupy hladin S-100B a koeficienty variance s celkovými počty HITS stejně jako s počty sprch při implantaci stentu, při primární postdilataci a jejich kombinaci, což je shrnuto v Tabulce 12. Byla pozorována korelace mezi počty sprch v průběhu implantace stentu, zatímco ve vztahu k sprchám v průběhu postdilatace a celkovým počtům HITS nebyly pozorovány významné korelace.

Osa Y		Tab. 12: Korelace TCD a S-100B hodnot	
Osa X	Maximální procentuální vzestup S-100B oproti bazální hodnotě	S-100B koeficient variance	
A) Celkový počet HITS při implantaci stentu	<p>$r = 0,31$ ($p = 0,05$)</p>	<p>$r = 0,26$ ($p = 0,10$)</p>	
B) Sprchy embolů během implantace stentu	<p>$r = 0,62$ ($p < 0,01$)</p>	<p>$r = 0,66$ ($p < 0,01$)</p>	
C) Celkový počet HITS při postdilataci	<p>$r = 0,14$ ($p = 0,43$)</p>	<p>$r = 0,12$ ($p = 0,50$)</p>	
D) Maximální počet sprch při primární postdilataci	<p>$r = 0,23$ ($p = 0,18$)</p>	<p>$r = 0,27$ ($p = 0,12$)</p>	
A) + C)	<p>$r = 0,31$ ($p = 0,07$)</p>	<p>$r = 0,29$ ($p = 0,10$)</p>	
B) + D)	<p>$r = 0,57$ ($p < 0,01$)</p>	<p>$r = 0,63$ ($p < 0,01$)</p>	

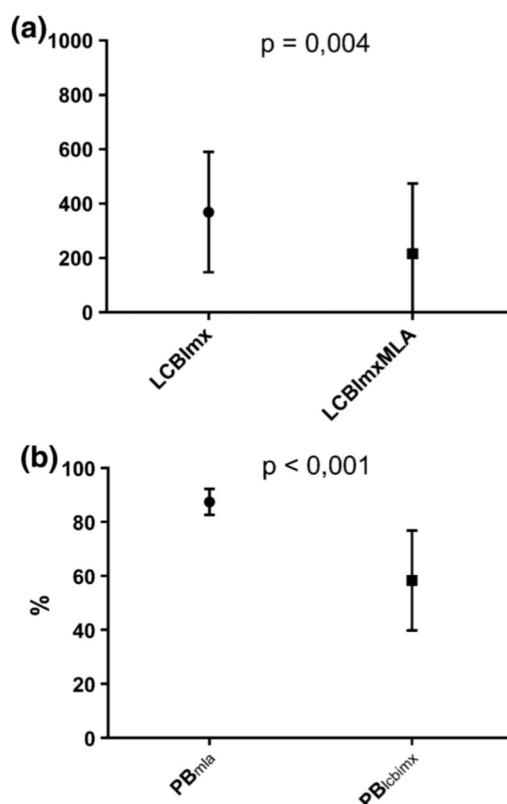
4.3 Soubor 3: Vyšetření přítomnosti a distribuce lipidů v aterosklerotickém plátu karotických tepen pomocí NIRS-IVUS.

4.3.1 Klinické a procedurální charakteristiky

Celkem bylo zařazeno 45 pacientů. V průběhu vyšetření nedošlo k žádné nežádoucí příhodě ve vztahu k použití systému NIRS-IVUS, zejména nebyla pomocí angiografie ani IVUS detekována jakákoliv disekce tepny či formace trombu na katétru. Základní charakteristiky souboru shrnuje tabulka 13.

4.3.2 NIRS-IVUS analýza

NIRS-IVUS analýza byla postprocedurálně provedena u všech vyšetřovaných pacientů. Průměrná hodnota MLA byla $4.33 \pm 1.95 \text{ mm}^2$. V 16 případech (36%) nebylo možné kompletně vizualizovat LEE v případě MLA a v 12 případech (27%) v prostoru nejvyšší hodnoty LCBI_{mx}, obvykle z důvodu artefaktů z kalcifikací. Průměrná nejvyšší hodnota LCBI_{mx} ($369,1 \pm 221,1$) byla signifikantně vyšší než nejvyšší průměrná hodnota LCBI_{mx} v místě MLA ($215,7 \pm 258,9$), $p < 0,01$ (Graf 5a). Pláty s LCBI_{mx} >400 byly detekovány celkem v 16 případech (36%), avšak pouze v 7 případech (16%) v místě MLA ($p < 0,01$). Naopak, velikost plátu byla signifikantně vyšší v oblasti MLA (PB_{MLA} $87,4 \pm 4,8\%$) oproti velikosti plátu v oblasti nejvyšší hodnoty LCBI_{mx} (PB_{LCBI_{mx}} $58,3 \pm 18,2\%$), $p < 0,01$ (Graf 5b).



Graf 5: Porovnání NIRS - IVUS parametrů. a) Srovnání hodnot LCBI v místě nejvyšší kumulace lipidů a v místě MLA. b) Srovnání velikosti plátu v oblasti MLA a v místě nejvyšší kumulace lipidů.

Průměrná vzdálenost řezu s nejvyšší hodnotou LCBI_{mx} od MLA byla $6,5 \pm 7,7 \text{ mm}$. V 36 případech (80%) byl řez s nejvyšší hodnotou LCBI_{mx} lokalizován do 10mm od MLA a v 30 případech (67%) byl lokalizován proximálně od MLA.

5. DISKUZE

Ischemická CMP je druhou nejčastější příčinou úmrtí ve vyspělých zemích a celosvětově nejčastější příčinou invalidity, představuje tedy zásadní medicínský, ale zejména i socioekonomický problém. Její etiologie je různorodá, avšak jednou z hlavních příčin je stenookluzivní postižení karotického řečiště, které se na jejím vzniku podílí v cca 15-20% (Donnan G.A. et al., 2008). Je prokázáno, že obnovou normálního laminárního toku v původně stenotických karotických tepnách dochází k významné redukci rizika manifestace či recidivy CMP (North American Symptomatic Carotid Artery Trial Collaborators, 1991; European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group, 1991; Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study, 1995; Halliday A.W. et al., 1994). Zlatým standardem léčby těchto pacientů je CEA, která spočívá v dočasném přerušení toku v ACI (pomocí svorek optimálně naložených na zdravé úseky tepen), protěti tepny a extrakci aterosklerotických hmot pod vizuelní kontrolou. Existují různé modifikace CEA, které se liší volbou anestezie (celková vs. lokální) a způsobem detekce cerebrální hypoperfuze. Ta může být přístrojová (TCD, evokované potenciály atd.), nejčastěji se však v praxi lze setkat s tím, že pacient v pravidelných intervalech či na verbální pokyn reaguje zmáčknutím nafukovací hračky, kterou drží v ruce kontralaterálně k operované karotické tepně. V případě vyvíjejících se známek hypoperfuze má operatér možnost podvázat úsek překlenout pomocí tzv. shuntu a někteří operatéři dokonce shunt zavádí paušálně. Z výše uvedeného tedy plyne, že CEA by měla být velmi bezpečnou procedurou zejména v rukou zkušeného operátora.

Endovaskulární (či miniinvazivní) alternativou k CEA je CAS, objevující se poprvé v 80 letech, tedy se zpožděním 3 dekad vůči CEA. Zpočátku se u CAS jednalo o technicky velmi omezenou/jednoduchou proceduru, která jen minimálně eliminovala rizika vyplývající z distální embolizace aterosklerotických hmot. Navíc byla vyhrazena pro pacienty, kteří byli příliš riziková podstoupit operační výkon - obvykle pacienti pokročilého věku, s čímž se obvykle pojí komplexní angiografické nálezy. Nelze se tedy divit, že riziko závažných komplikací CAS bylo v této době vysoké (Roubin G.S. et al., 1996) a přispělo k velmi chladnému přístupu k této proceduře, která bez ohledu na zásadní pokrok nadále musí obhajovat svou pozici vůči CEA (Brott T.G. et al., 2010; Rosenfield K. et al., 2016).

Principiálně lze za hlavní slabiny karotických procedur považovat 2 okolnosti: jednak riziko periferních embolizací aterosklerotických hmot a dále komplikace vyplývající z uzávěru karotického řečiště. Pochopení mechanismů, které mohou tyto rizikové body ovlivnit, je zcela zásadní pro další zvyšování bezpečnosti CAS procedury a možnost lépe selektovat pacienty a modifikovat/individualizovat průběh procedury. I to může hrát nezanedbatelnou roli v pre- a periprocedurální prevenci komplikací, zejména za předpokladu, že jsou tato data rychle a snadno dostupná. V naší práci jsme se zaměřili na oba dva výše uvedené atributy, a to pomocí vyšetřovacích metod TCD a NIRS-IVUS.

U prvního souboru pacientů, referovaných k CAS pro suspektní významnou aterosklerotickou chorobu karotických tepen, jsme provedli preprocedurální vyšetření CVR pomocí TCD a využili proximální protekci ke sledování hemodynamických změn v cerebrální cirkulaci navozených jednostrannou karotickou okluzí. Proximální protektivní systémy se stále častěji využívají v průběhu CAS. Jejich princip spočívá v přechodném kompletním oblenění toku v intervenované ACI navozeném postupným uzávěrem ACE a ACC, čímž vytváří chráněné prostředí pro manipulaci instrumentariem podobně jako u chirurgického podvazu/clampu. Zásadní odlišností od chirurgického přístupu však je absence možnosti zavést shunt v případě významného poklesu průtoku za okluzí, čímž se ipsilaterální hemisféra stává kompletně závislá na kolaterálním toku. Ačkoliv jsou proximální systémy efektivní v redukci MES v průběhu většiny fází procedury (Montorsi P. et al., 2011), v průběhu okluzy může být distální řečiště vystaveno (němé) hypoperfuzi, jež může být dále pro-

hloubena aspirací sloupce krve (prováděné za účelem maximálního odsátí uvolněných fragmentů aterosklerotických plátů) před uvolněním clampu. Navíc, uvolnění okluze bývá i přes prováděnou aspiraci často doprovázeno dodatečnými mikroembolizacemi včetně sprch embolů (Spacek M., Veselka J., 2014). Tato slabina systému by mohla vysvětlovat nejednoznačné výsledky týkající se srovnání efektivity a bezpečnosti distálních a proximálních systémů (Bijuklic K. et al., 2012; De Castro-Afonso L.H. et al., 2013). Schopnost předem identifikovat pacienty v riziku periprocedurální hypoperfuze by mohla zvýšit bezpečnost této procedury.

Cerebrální kolaterální cirkulace je zodpovědná za kompenzaci změn navozených steno-okluzivním postižením karotického řečiště. Willisův okruh je považován za nejdůležitější/primární zdroj kolaterální cirkulace, který je schopen bezprostředně reagovat na akutní změny v karotickém řečišti. Oftalmické tepny jsou považovány za sekundární kolaterální zdroje, jelikož ke svému plnému zapojení vyžadují delší čas. Je prokázáno, že existují významné inter-individuální odlišnosti v kompletnosti Willisova okruhu, přičemž až 10% jedinců má hypoplastickou přední komunikantu a téměř každý čtvrtý jedinec má hypoplastickou alespoň jednu ze zadních komunikant (Iqbal S., 2013). Klinicky využívanou možností vyšetření tolerance karotické okluze je její manuální externí komprese. Tento základní test se využíval u pacientů podstupujících unilaterální resekci karotické tepny v rámci blokových resekcí chirurgie krku. Ačkoliv byl schopen identifikovat pacienty v riziku klinické intolerance (Anzola G.P et al., 2008), není bezpečné jej aplikovat u pacientů se stenookluzivním postižením karotických tepen pro riziko mobilizace fragmentů aterosklerotických plátů a následných cerebrálních embolizací. Nejednoznačné pak jsou závěry studií vyšetřující CVR a hemodynamické změny u pacientů podstupujících CEA (Visser G.H. Et al., 2000; Telman G. et al., 2007). Za jejich hlavní nedostatky je možné považovat: neselektovaný výběr pacientů s uni- i bilaterálním postižením, sledování potřeby zavedení shuntu jako hlavní kritérium intolerance či absence vyšetřování oftalmického toku.

V naší studii jsme se cíleně zaměřili na vyšetření CVR pomocí TCD u konsekutivních pacientů referovaných k CAS s důrazem na ozřejmění charakteru toku v oftalmických tepnách. Fearn a kol. (Fearn S.J. et al., 2000) publikovali práci, při které v průběhu CEA hodnotili příspěvek ACE na cerebrální cirkulaci u neselektovaných pacientů s uni- i bilaterálním stenookluzivním postižením karotického řečiště a uzavřeli, že ACE může významně přispívat k cerebrálnímu kolaterálnímu toku. Na druhou stranu Rutgers a kol. (Rutgers D.R. et al., 2000) ve své studii pozorovali, že u pacientů s <80% stenózou ACI nikdy nedocházelo k reverzi toku v oftalmických tepnách. Z našich výsledků vyplývá, že přítomnost reverze oftalmického toku je úměrná komplexnosti karotického postižení a je dominantně přítomna až u pacientů s nejpokročilejším postižením a naopak vzácná u pacientů s unilaterální stenózou. Tento fakt jsme potvrdili pozorováním hemodynamických změn v cerebrální cirkulaci u pacientů s unilaterálním karotickým postižením podstupujících proximálně chráněný CAS. V průběhu zavádění okluze bylo zřejmé, že změny toku vyvolané uzávěrem ACE jsou minimální v porovnání se změnami toku indukovanými kompletní okluzí. Současně se tak potvrzuje, že k zapojení oftalmického řečiště jako kolaterálního zdroje dochází až při selhávání ostatních zdrojů. Stabile a kol. (Stabile E. et al., 2010) v roce 2010 publikovali prvotní zkušenosti s proximálním protektivním systémem u 1300 pacientů (z nichž téměř 13% mělo významné bilaterální karotické postižení) a uzavřeli, že i přes dobrou toleranci systému většinou z nich, téměř u každého pátého došlo ke klinickým známkám intolerance v průběhu aktivní aspirace. V naší práci jsme pozorovali významný (>50%) pokles hodnot průtokových rychlostí oproti bazálním u 6 z 24 pacientů včetně 2 jednotlivců, kteří měli dle preprocedurálního vyšetření zachovanou CVR. Tento fakt může však být vysvětlen i tak, že reziduální tok přes karotickou stenózu (která v obou případech nedosahovala kritické významnosti) mohl být dostačující k zachování CVR a mohl maskovat nedostatečné rezervy v kolaterálním řečišti. Tedy, ačkoliv v praxi snadno dostupné, nelze z tohoto důvodu považovat preprocedurální vyšetření CVR pomocí apnoického testu a vyšetření charakteru oftalmického

toku za dostatečné v predikci hemodynamických změn v průběhu karotické okluze a není tudíž vhodné k preprocedurální selekci pacientů. Nutno tudíž zdůraznit, že periprocedurální monitorace průtoku cerebrálními tepnami pomocí TCD je nadále užitečnou metodou, která může operátora bezprostředně upozornit na riziko významné hypoperfuze, tudíž by měla být prováděna u pacientů podstupujících proximálně chráněný CAS.

U druhého souboru pacientů podstupujících chráněný CAS jsme sledovali embolizační a hemodynamické parametry v průběhu specifických fází procedury a porovnávali je vůči změnám hladin S-100B proteinu po proceduře. U tohoto souboru jsme zaznamenali několik zajímavých zjištění: Ačkoliv ve většině případů asymptomatické, abnormální hodnoty S-100B proteinu byly detekovány u cca třetiny pacientů. U filtrem chráněných procedur byla pozorována korelace mezi změnami S-100B proteinu a počty sprch embolů v průběhu implantace stentu. U pacientů chráněných proximální okluzí byly detekovány abnormální hodnoty S-100B častěji v případech výraznějších hemodynamických změn v průběhu okluze.

Je nesporné, že riziko CMP v průběhu CAS bylo v průběhu posledních 2 dekád výrazně sníženo, a to s nemalým přispěním zdokonaleného instrumentaria a lepších zkušeností operátorů (Spacek M., Veselka J., 2013). Jelikož četnost klinických příhod je již relativně nízká a pro srovnávací studie vyžaduje rozsáhlé kohorty pacientů (Brott T.G. et al., 2010), pro studijní hodnocení efektivity/bezpečnosti CAS se stále častěji využívá zástupných parametrů, jakými jsou například četnost MES či zobrazení nových ischemických lézí v CNS. Významným zjištěním posledních let získaným pomocí MRI je, že nové (a definitivní) cerebrální léze jsou i přes veškerý pokrok nadále postprocedurálně přítomné, a to v nezanedbatelných procentech případů (Rapp J.H. et al., 2007; Schofer J. et al., 2008; Montorsi P. et al., 2011; De Castro-Afonso L.H. et al., 2013). Protein S-100B je považován za citlivý marker cerebrálního poškození a, na rozdíl od NSE a markerů zánětu, je navíc vysoce specifický pro neurologické postižení a není ovlivněn hemolýzou či podáním heparinu (Sramko M. et al., 2014; Laskowitz D.T. et al., 1998). Navíc, jeho poločas rozpadu je relativně krátký (přibližně 2 hodiny), a tudíž umožňuje diferencovat příhody v čase (Nash D.L. et al., 2008; Shaaban Ali M. et al., 2000). Bylo pozorováno, že u pacientů s významným poškozením CNS následkem kraniotraumat, CMP či srdeční zástavy progresivní zvyšování hodnot S-100B koreluje s nepříznivým klinickým průběhem (Foerch C. et al., 2004). Mimoto, Scarcello a kol. (Scarcello E. et al., 2011) porovnávali hodnoty S-100B a změny na MRI po karotických intervencích a pozorovali úzký vztah s přítomností nových ischemických lézí. V jejich studii měli pacienti s klinicky němou lézí rychlý návrat S-100B k bazálním hodnotám. Naopak pacienti s klinicky manifestní příhodou měli návrat k bazálním hodnotám opožděný či žádný v případě fatální příhody. V naší práci jsme pozorovali převážně separátní abnormální hodnoty S-100B proteinu. Ve třech případech postprocedurální TIA došlo k elevaci v 6-ti hodinovém, 24-hodinovém resp. 6- i 24-hodinovém vzorku. Vysvětlením tohoto pozorování může být modifikace aterosklerotického plátu postupným "doexpandováním" stentu, navíc podpořeno již neúčinnou heparinizací. S tímto souvisí i pozorování autorů provádějících opakovaná postprocedurální vyšetření pomocí MRI (Rapp J.H. et al., 2007; Schofer J. et al., 2008), kteří zdokumentovali, že ve vysokém počtu případů se nové léze objevují až opožděně.

V původních TCD studiích srovnávajících CAS s CEA bylo jasně demonstrováno, že CAS produkuje významně vyšší počty celkových HITS (Spacek M. et al., 2015). Zatímco separovatelné mikroemboly se jevíly pravděpodobně neškodné, jejich kumulace v krátkém čase či uvolnění makroembolu (charakteristický doprovodným poklesem toku v ACM) byly jasným podnětem k vývoji protektivních systémů. Dálší filtry jsou schopné tyto makroemboly (pravděpodobně tvořené polotekutou hmotou obsahující fragmenty aterosklerotického plátu), které by mohly vést k uzavěru tepny či významnému omezení toku, vychytávat. Předpokládá se, že dojde k jejich rozmělnění na mikročástice, které jsou protlačeny póry filtru. V našem souboru jsme u filtrem chráněných procedur pozorovali vyšší počty sprch embolizací v průběhu implantace stentu naznačující významnější

vliv střížného efektu stratů stentu na modifikaci plátu v porovnání s postdilatací. Mimoto jsme pozorovali korelaci mezi počtem sprch při implantaci stentu a variací hodnot S-100B proteinu detekovaných po výkonu. Toto pozorování by mohlo současně implikovat, že množství sprch detekovaných v průběhu implantace stentu by mohlo být považované za marker vulnerability plátu včetně rizika dodatečných embolizací. Naopak, nepozorovali jsme korelaci mezi počty sprch při postdilataci či mezi celkovými počty HITS a variací hodnot S-100B. Část pacientů v tomto souboru podstoupila proximálně chráněný CAS. Ze zkušeností z CEA je známo, že významnější snížení průtoku hemisférou navozeném zavedením clampu zvyšuje riziko periprocedurální CMP (Garami Z., Lumsden A.B., 2011). Ve shodě s výše uvedeným jsme u těchto pacientů pozorovali, že v případě významnějších periprocedurálních změn cerebrálního průtoku navozených dočasnou karotickou okluzí byla detekce abnormálních hodnot S-100B častější než u pacientů s dostatečným kolaterálním zásobením.

U třetího souboru pacientů jsme periprocedurálně provedli vyšetření aterosklerotického plátu pomocí metody NIRS-IVUS za účelem zhodnocení přítomnosti a lokalizace lipidového jádra. Hlavním zjištěním bylo, že maximum nahromadění lipidů je častěji lokalizováno mimo oblast nejtěsnější léze, a to převážně směrem proximálním (dvě třetiny), přičemž v cca 80% případů se jednalo o vzdálenost do 10mm od místa nejtěsnější stenózy. I přes rozšiřující se znalosti podstaty vulnerability plátu je management pacientů s významným karotickým postižením v běžné klinické praxi nadále určován angiografickou významností léze s minimálním důrazem na její charakter a složení. Z oblasti koronárního řečiště je známo, že akutní koronární příhody bývají častěji způsobeny rupturou hemodynamicky nevýznamného aterosklerotického plátu. Současně bylo prokázáno, že přítomnost rozsáhlého lipidového jádra je asociována s vyšším rizikem periprocedurálního AIM u pacientů podstupujících koronární intervence (Raghunathan D. et al., 2011; Goldstein J.A. et al., 2011). V literatuře však dosud chybí informace týkající se korelace přítomnosti a lokalizace lipidového jádra a významnosti aterosklerotické léze v karotických tepnách. Z našich dat vyplývá, že maximum přítomnosti lipidů je lokalizováno mimo oblast nejtěsnější léze. Periprocedurální průkaz přítomnosti rozsáhlého lipidového jádra by, analogicky koronárnímu řečišti, mohl mít zásadní vliv na selekci a další management pacientů včetně úvahy o způsobu terapie s cílem úplně se vyhnout manipulaci s plátem či alespoň maximálně krýt oblast nahromadění lipidů a tím minimalizovat riziko protruze aterosklerotických hmot a tvorby trombů v průběhu a po implantaci stentu. Toto kopírují současné trendy ve vývoji CAS, které se zaměřují na nové designy karotických stentů, mezi něž patří například stenty potažené jemnou sítovinou, která představuje přídatnou bariéru zamezující uvolňování aterosklerotických hmot. Zkušenosti s těmito stenty jsou v tuto chvíli však velice omezené.

6. ZÁVĚRY

V naší práci jsme se zaměřili na pacienty podstupující CAS. S využitím TCD jsme prokázali, že u pacientů s jednostrannou angiograficky významnou stenózou karotických tepen dochází k reverzi průtoku v oftalmických tepnách za účelem podpory kolaterálního toku do ipsilaterální hemisféry vzácně a pomocí hemodynamického vyšetření jsme ověřili, že příspěvek tohoto potenciálního kolaterálního zdroje je v případě absence kontralaterálního karotického postižení malý a pouze v jednotkách procent. U pacientů s oboustranným postižením karotických tepen je využití tohoto zdroje častější a je pravděpodobně úměrné komplexnosti karotického postižení. Současně jsme ukázali na to, že u pacientů s jednostranným karotickým postižením, kteří podstupují CAS s přechodnou stagnací toku v karotickém řečišti, dochází v ipsilaterální ACM až u čtvrtiny případů k poklesu průtoku pod polovinu bazální hodnoty. Vyšetření CVR pomocí apnoického testu a hodnocení směru toku v oftalmických tepnách však tyto pacienty nedokáže před procedurou spolehlivě selektovat.

S využitím kombinace TCD a hodnocení hladin S-100B proteinu jakožto citlivého markeru poškození CNS se nám podařilo prokázat, že elevace hladin tohoto proteinu postprocedurálně je relativně časté. Pozorovali jsme, že tento jev koreloval s množstvím sprch mikroembolizací uvolněných v průběhu implantace stentu v případech procedur chráněných filtrem. Naopak, nebyla pozorována korelace s celkovým počtem embolů či sprch embolů uvolněných v průběhu postdilatace. U podskupiny pacientů, kteří podstupovali CAS s přechodnou jednostrannou okluzí karotického řečiště, byla častěji pozorována abnormální hodnota S-100B v případě významnějšího přechodného poklesu toku v ipsilaterální ACM (pokles pod 50% bazální hodnoty).

Pomocí novinky ve vyšetření karotických tepen - metody kombinující IVUS a NIRS - se nám podařilo zjistit, že nejvyšší kumulace lipidů v aterosklerotickém plátu nebývá přítomna v místě nejtěsnější stenózy, ale častěji proximálně od ní do vzdálenosti do 10mm.

7. LITERATURA

- 1) Ackerstaff RG, Suttorp MJ, van den Berg JC, et al. Prediction of early cerebral outcome by transcranial Doppler monitoring in carotid bifurcation angioplasty and stenting. *J Vasc Surg* 2005;41(4):618-24.
- 2) Alexandrov AV: The role of ultrasound in the management of cerebrovascular disease. In: Introduction to Vascular Ultrasonography. Fifth edition. WJ ZWIEBEL, JS PELLERITO (eds), Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005, pp 107-32.
- 3) Andersson J, Libby P, Hansson GK. Adaptive immunity and atherosclerosis. *Clin Immunol* 2010;134(1):33-46.
- 4) Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, et al.. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83(1):356-62.
- 5) Anzola GP, Limoni P, Cavrini G. Predictors of carotid clamping intolerance during endarterectomy that would be wise to apply to stenting procedures. *Cerebrovasc Dis* 2008;26(5):494-501.
- 6) Bago-Rozankovic P, Lovrencic-Huzian A, Strineka M, et al. Assessment of breath holding index during orthostasis. *Acta Clin Croat* 2009;48(3):299-304.
- 7) Barret KM, Ackerman RH, Gahn G, et al. Basilar and middle cerebral artery reserve: a comparative study using transcranial doppler and breath-holding techniques. *Stroke* 2001;32(12):2793-6.
- 8) Bijuklic K, Wandler A, Hazizi F, et al. The PROFI Study (Prevention of Cerebral Embolization by Proximal Balloon Occlusion Compared to Filter Protection During Carotid Artery Stenting): a prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(15):1383-9.
- 9) Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11-23.
- 10) Brugaletta S, Garcia-Garcia HM, Serruys PW. Perspective on the use of true vessel characterization imaging in interventional cardiology clinical practice. *Interv Cardiol* 2012;7:17-20.
- 11) Caplan JD, Waxman S, Nesto RW, et al. Near-infrared spectroscopy for the detection of vulnerable coronary artery plaques. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(8 Suppl):C92-6.
- 12) Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al.; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24(11):987-1003.
- 13) De Castro-Afonso LH, Abud LG, Rolo JG, et al. Flow reversal versus filter protection: a pilot carotid artery stenting randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6(5):552-559.
- 14) Donnan GA, Fisher M, Macleod M, et al. Stroke. *Lancet* 2008;371(9624):1612-13.

- 15) European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991;337(8752):1235-43.
- 16) Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273(18):1421-8.
- 17) Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92(6):657-71.
- 18) Fearn SJ, Picton AJ, Mortimer AJ, et al. The contribution of the external carotid artery to cerebral perfusion in carotid disease. *J Vasc Surg* 2000;31(5):989-93.
- 19) Foerch C, Otto B, Singer OC, et al. Serum S100B predicts a malignant course of infarction in patients with acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2004;35(9):2160-2164.
- 20) Garami Z, Lumsden AB. Intra-operative TCD Monitoring. In: *Cerebrovascular Ultrasound in Stroke Prevention and Treatment*. Second Edition. AV ALEXANDROV (ed.), Wiley-Blackwell Publishing, Oxford, UK, 2011, pp 214-27.
- 21) Goldstein JA, Maini B, Dixon SR, et al. Detection of lipid-core plaques by intracoronary near-infrared spectroscopy identifies high risk of periprocedural myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4(5):429-37.
- 22) Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352(16):1685-95.
- 23) Halliday AW, Thomas D, Mansfield A. The Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST). Rationale and design. Steering Committee. *Eur J Vasc Surg* 1994;8(6):703-10.
- 24) Hetzel A, von Reutern GM, Wernz MG, et al. The carotid compression test for therapeutic occlusion of the internal carotid artery. *Cerebrovasc Dis* 2000;10(3):194-9.
- 25) Jimenez-Caballero PE, Segura T. Normal values of cerebral vasomotor reactivity using the breath-holding test. *Rev Neurol* 2006;43(10):598-602.
- 26) Jordan WD Jr, Voellinger DC, Doblal DD, et al. Microemboli detected by transcranial Doppler monitoring in patients during carotid angioplasty versus carotid endarterectomy. *Cardiovasc Surg* 1999;7(1):33-38.
- 27) Laskowitz DT, Grocott H, Hsia A, et al. Serum markers of cerebral ischemia. *Stroke Cerebrovasc Dis* 1998;7(4):234-41.
- 28) Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32(9):2045-51.
- 29) Libby P. Mechanisms of the acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med* 2013;368(21):2004-13.
- 30) Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121(7):948-54.
- 31) Markus HS, King A, Shipley M, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2010;9(7):663-71.
- 32) Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006;355(16):1660-71.
- 33) Montorsi P, Caputi L, Galli S, et al. Microembolization during carotid artery stenting in patients with high-risk, lipid-rich plaque. A randomized trial of proximal versus distal cerebral protection. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(16):1656-63.
- 34) Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta. Implications for plaque vulnerability. *Circulation* 2004;110(14):2032-8.

- 35) Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989;79(4):733-43.
- 36) Nash DL, Bellolio MF, Stead LG. S100 as a marker of acute brain ischemia: a systematic review. *Neurocrit Care* 2008;8(2):301-7.
- 37) North American Symptomatic Carotid Artery Trial Collaborators, Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325(7):445-53.
- 38) Portela LV, Tort AB, Schaf DV, et al. The serum S100B concentration is age dependent. *Clin Chem* 2002;48(6 Pt 1):950-2.
- 39) Raghunathan D, Abdel-Karim AR, Papayannis AC, et al. Relation between the presence and extent of coronary lipid core plaques detected by near-infrared spectroscopy with postpercutaneous coronary intervention myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011;107(11):1613-18.
- 40) Rapp JH, Wakil L, Sawhney R, et al. Subclinical embolization after carotid artery stenting: New lesions on diffusion-weighted magnetic resonance imaging occur postprocedure. *J Vasc Surg* 2007;45(5):867-74.
- 41) Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, 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;368(9543):1239-1247.
- 42) Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, et al.; ACT I Investigators. Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med* 2016;374(11):1011-20.
- 43) Roubin GS, Yadav S, Iyer SS, et al. Carotid stent supported angioplasty: a neurovascular intervention to prevent stroke. *Am J Cardiol* 1996;78(3A):8-12.
- 44) Rutgers DR, Klijn CJ, Kapelle LJ, et al. A longitudinal study of collateral flow patterns in the circle of Willis and the ophthalmic artery in patients with a symptomatic internal carotid artery occlusion. *Stroke* 2000;31(8):1913-20.
- 45) Sanon S, Dao T, Sanon VP, Chilton R. Imaging of vulnerable plaques using near-infrared spectroscopy for risk stratification of atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2013;15(2):304.
- 46) Scarcello E, Morrone F, Piro P, et al. Protein S-100B as Biochemical Marker of Brain Ischemic Damage After Treatment of Carotid Stenosis. *Ann Vasc Surg* 2011;25(7):975-78.
- 47) Schofer J, Arendt M, Tübler T, et al. Late cerebral embolization after emboli-protected carotid artery stenting assessed by sequential diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1(5):571-7.
- 48) Shaaban Ali M, Harmer M, Vaughan R. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000;85(2):287-98.
- 49) Spacek M, Sorrell VL, Veselka J. Transcranial Doppler Ultrasound in the Current Era of Carotid Artery Stenting. *Ultraschall Med* 2015;36(4):337-341.
- 50) Spacek M, Veselka J. Carotid artery stenting - current status of the procedure. *Arch Med Sci* 2013; 9(6):1028-1034.
- 51) Spacek M, Veselka J. Microembolization following balloon deflation during proximally protected carotid artery stenting - a potential focus of procedure improvement? *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;83(7):1185-6.
- 52) Sramko M, Peichl P, Wichterle D, et al. A novel biomarker-based approach for the detection of asymptomatic brain injury during catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25(4):349-54.
- 53) Stabile E, Salemme L, Sorropago G, et al. Proximal endovascular occlusion for carotid artery stenting: results from a prospective registry of 1,300 patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(16):1661-7.

- 54) Telman G, Kouperberg E, Nitecki S, et al. Preoperative cerebral hemodynamics and shunting during carotid endarterectomy in patients with severe unilateral carotid stenosis. *J Clin Ultrasound* 2007;35(9):498-503.
- 55) Vergallo R, Ren X, Yonetsu T, et al. Pancoronary plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome and ruptured culprit plaque: A 3-vessel optical coherence tomography study. *Am Heart J* 2014;167(1):59-67.
- 56) Vernieri F, Pasqualetti P, Passarelli F, et al. Outcome of carotid artery occlusion is predicted by cerebrovascular reactivity. *Stroke* 1999;30(3):593-8.
- 57) Veselka J, Cerna D, Zimolova P, et al. Thirty-day outcomes of direct carotid artery stenting with cerebral protection in high-risk patients. *Circ J* 2007;71(9):1468-72.
- 58) Virmani R, Burke AP, Farb A, et al. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(8 Suppl):C13-18.
- 59) Visser GH, Wieneke GH, van Huffelen AC, et al. The use of preoperative transcranial Doppler variables to predict which patients do not need a shunt during carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19(3):226-32.
- 60) Zavoreo I, Demarin V. Breath holding index in the evaluation of cerebral vasoreactivity. *Acta Clin Croat* 2004;43(1):15-19.

8. PŘEHLED PUBLIKOVANÝCH PRACÍ

8.1 Publikace související s disertační prací

Spacek M, Veselka J. Carotid artery stenting - the current status of the procedure. *Arch Med Sci* 2013;9(6):1028-34. (IF: 1,89)

Spacek M, Veselka J. Microembolization following balloon deflation during proximally protected carotid artery stenting - a potential focus of procedure improvement? *Catheter Cardiovasc Interv* 2014 Jun 1;83(7):1185-1186. (IF: 2,107)

Spacek M, Sorrell VL, Veselka J. Transcranial Doppler ultrasound in the current era of carotid artery stenting. *Ultrasound Med* 2015;36(4):337-341. (IF: 4,924)

Stechovsky C, Hajek P, Horvath M, **Spacek M**, Veselka J. Near-infrared spectroscopy combined with intravascular ultrasound in carotid arteries. *Int J Cardiovascular Imaging* 2016;32:181-8. (IF: 1,896)

Spacek M, Stechovsky C, Horvath M, Hajek P, Zimolova P, Veselka J. Evaluation of cerebrovascular reserve in patients undergoing carotid artery stenting and its usefulness in predicting significant hemodynamic changes during temporary carotid occlusion. *Physical Res* 2016;65(1):71-9. (IF: 1,461)

Horvath M, Hajek P, Stechovsky C, Honek J, **Spacek M**, Veselka J. The Role of Near-Infrared Spectroscopy in the Detection of Vulnerable Atherosclerotic Plaques: State of the Art. *Arch Med Sci* 2016;12:1308-1316. (IF: 1,969)

Horvath M, Hajek P, Muller JE, Honek J, Stechovsky C, **Spacek M**, Veselka J. First-in-Man Near-Infrared Spectroscopy Proof of Lipid-Core Embolization During Carotid Artery Stenting (letter). Arch Med Sci 2016;12:915-8. (IF: 1,969)

Spacek M, Zemanek D, Hutyra M, Sluka M, Taborsky M. Vulnerable atherosclerotic plaque - a review of current concepts and advanced imaging. Biomed Pap Med univ Palacky Olomouc Czech Repub 2018;162(1):10-17. (IF: 1,113)

Spacek M, Veselka J. The Paramount Role of the Anterior Communicating Artery in the Collateral Cerebral Circulation. Int J Angiol 2015;24(3):236-40.

Spacek M, Stechovsky C, Horvath M, Hajek P, Veselka J. Predicting Hemodynamic Changes of Cerebral Blood Flow during Temporary Carotid Occlusion: A Review of Current Knowledge with Implication for Carotid Artery Stenting. Int J Angiol 2015;24(3):210-214.

Spacek M, Veselka J. Carotid Artery Stenting-Historical Context, Trends, and Innovations. Int J Angiol 2015;24(3):205-209.

Spacek M, Veselka J. Invazivní léčba karotických stenóz a možnosti její optimalizace transkraniální dopplerovskou ultrasonografií. Kardiolog Rev Int Med 2014;16:10-14.

Spacek M, Veselka J. Carotid artery stenting - history, trends and innovations. Vnitr Lek 2014;60:1072-1075.

Spacek M. Vyšetření cerebrovaskulární rezervy u asymptomatických pacientů s významnou stenózou vnitřní karotické tepny. Kardiolog Rev Int Med 2015;17:11-14.

8.2 Ostatní publikace

Spacek M, Martinkovicova L, Zimolova P, Veselka J. Mid-term outcomes of carotid artery stenting in patients with angiographic string sign. Catheter Cardiovasc Interv 2012 Jan 1;79(1):174-9. (IF: 2,398)

Spacek M, Zimolova P, Veselka J. Carotid Artery Stenting Without Post-Dilation. J Interv Cardiol 2012 Apr;25(2):190-6. (IF: 1,500)

Spacek M, Veselka J. Bovine Arch. Arch Med Sci 2012 Feb 29;8(1):166-7. (IF: 1.067)

Spacek M, Zimolova P, Veselka J. Takayasu arteritis: use of drug-eluting stent & balloon to treat recurring carotid restenosis. J Invasive Cardiol 2012;24:E190-2. (IF: 1,841)

Veselka J, Zimolova P, **Spacek M**, Hajek P, Maly M, Tomasov P, Martinkovicova L, Zemanek D. Comparison of carotid artery stenting in patients with single versus bilateral carotid artery disease and factors affecting midterm outcome. Ann Vasc Surg 2011;25:796-804. (IF: 1,035)

Veselka J, Zimolova P, Martinkovicova L, Tomasov P, Hajek P, Maly M, **Spacek M**, Zemanek D, Tesar D. Comparison of mid-term outcomes of carotid artery stenting for moderate versus critical stenosis. Arch Med Sci 2012;8(1):75-80. (IF: 1.067)

Spacek M, Zemanek D, Tomasov P, Veselka J. Early opening of dormant septal collaterals during alcohol septal ablation: a possible hazard of remote necrosis. *Can J Cardiol* 2013 Nov;29(11):1531.e5-7. (IF: 3,94)

Veselka J, **Spacek M**, Homolova I, Zimolova P. Obesity paradox in female patients after stent implantation for carotid artery disease. *Int J Cardiol* 2014;172(3):600-601. (IF: 4,036)

Spacek M, Fiedler J, Suchanek V, Veselka J. Echocardiographic detection of myocardial crypts in hypertrophic cardiomyopathy: a first report in phenotype positive patient. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15(10):1180. (IF: 4,105)

Veselka J, **Spacek M**, Hajek P, Horvath M, Stechovsky C, Zimolova P. Impact of single versus double vessel carotid artery disease on long-term survival in patients treated with carotid stenting. *Int J Cardiol* 2014;176:1299-1300. (IF: 4,036)

Stechovsky C, Hajek P, Horvath M, **Spacek M**, Veselka J. Composition of carotid artery stenosis and restenosis: a series of patients assessed with intravascular ultrasound and near-infrared spectroscopy. *Int J Cardiol* 2016;207:64-6 (IF: 6,189)

Veselka J, **Spacek M**, Horvath M, Stechovsky C, Homolova I, Zimolova P, Hajek P. Impact of co-existing multivessel coronary artery disease on short-term outcomes and long-term survival of patients treated with carotid stenting. *Arch Med Sci* 2016;12:760-765. (IF: 1,969)

DISCHARGE Trial Group. Computed tomography versus invasive angiography: design and methods of the pragmatic randomised multicentre DISCHARGE trial. *Eur Radiol* 2017;27:2957-2968. (IF: 3,967)

Spacek M, Veselka J. Claudication pain in the left arm of a coronary artery bypass graft patient using crutches: Coronary subclavian steal syndrome - a case report. *Int J Angiol* 2010;19:e41-e42.

Spacek M, Adla T, Veselka J. Long-term positive remodeling of the right coronary artery after re-implantation from the pulmonary artery to the ascending aorta. *Int J Angiol* 2011;20(2):117-120.

Spacek M, Zemanek D, Veselka J. Arteria Lusoria and Superdominant Right Coronary Artery: Two Rare Arterial Anomalies Diagnosed during Transradial Coronary Catheterization. *Int J Angiol* 2016;25:e106-e107.

Spacek M, Nykl R, Precek J, Taborsky M. Plicni embolie. *PostgradMed* 2018; In press.