

**UNIVERZITA KARLOVA**  
**Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**Redukce rizika tichých a symptomatických mozkových  
infarktů pomocí sonolýzy při koronární angioplastice  
a stentingu**

**Daša Vizslayová**

**Autoreferát disertační práce**  
**Doktorský studijní program: Neurologie**

**Hradec Králové**

**2020**

---

Disertační práce byla vypracovaná v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Neurologie na Neurologické klinice Lékařské fakulty v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Daša Viszlayová  
Neurologická klinika FN Nitra, Slovenská republika

Školitel: prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D.  
Neurologická klinika Lékařské fakulty v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Oponenti: doc. MUDr. Vladimír Nosál, Ph.D.  
Neurologická klinika UNM a JLF UK Martin, Slovenská republika

MUDr. Ondřej Škoda, Ph.D.  
Neurologické oddělení Nemocnice Jihlava

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR ..... dne

..... v ..... od ..... hod.

Tato práce vznikla za podpory Interní grantové agentury Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci (IGA\_LF\_2017\_025) a částečně byla podpořena grantem Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České republiky (PROGRES Q40).

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové (tel. 495 816 134).

doc. MUDr. Martin Vališ, Ph.D.

Předseda komise pro obhajoby disertačních prací v doktorském studijním programu Neurologie  
Garant studijního programu

## OBSAH

<b>1</b>	<b>SOUHRN, SUMMARY</b> .....	4
<b>2</b>	<b>ÚVOD DO PROBLEMATIKY</b> .....	10
<b>2.1</b>	<b>ISCHEMICKÁ CHOROBA SRDEČNÍ</b> .....	10
2.1.1	Komplikace koronárních katetrizací.....	11
<b>2.2</b>	<b>TICHÝ MOZKOVÝ INFARKT</b> .....	12
2.2.1	Neurozobrazovací modalitty a tichý mozkový infarkt.....	13
2.2.2	Prevalence tichých mozkových infarktů.....	14
<b>2.3</b>	<b>MIKROEMBOLICKÉ SIGNÁLY</b> .....	14
<b>2.4</b>	<b>TERAPEUTICKÝ ULTRAZVUK</b> .....	15
<b>3</b>	<b>CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE</b> .....	18
<b>4</b>	<b>KOMENTOVANÉ PUBLIKAČNÍ VÝSTUPY</b> .....	19
<b>4.1</b>	<b>TICHÝ AKUTNÍ A SUBAKUTNÍ MOZKOVÝ INFARKT U PACIENTŮ PŘED KORONÁRNÍ INTERVENČÍ</b> .....	19
<b>4.2</b>	<b>MIKROEMBOLICKÉ SIGNÁLY DETEKOVANÉ TRANSKRANIÁLNÍM DOPPLEREM JAKO PREDIKTOR NOVÉ MOZKOVÉ ISCHEMICKÉ LÉZE PO ELEKTIVNÍ KORONÁRNÍ INTERVENČI?</b> .....	21
<b>4.3</b>	<b>SONOLÝZA V REDUKCI RIZIKA SYMPTOMATICKÝCH A TICHÝCH MOZKOVÝCH INFARKTŮ V PRŮBĚHU KORONÁRNÍHO STENTINGU (SONOREDUCE): RANDOMIZOVANÁ, KONTROLOVANÁ STUDIE</b> .....	23
<b>5</b>	<b>SOUHRN POZNATKŮ DISERTAČNÍ PRÁCE</b> .....	26
<b>6</b>	<b>ZÁVĚRY PRO KLINICKOU PRAXI</b> .....	27
<b>7</b>	<b>PUBLIKAČNÍ ČINNOST</b> .....	29
<b>8</b>	<b>VYBRANÉ PŘEDNÁŠKY A POSTERY PREZENTOVANÉ V ZAHRANIČÍ NA ZÁKLADĚ DISERTAČNÍ PRÁCE S PUBLIKOVANÝM ABSTRAKTEM</b> .....	31
<b>9</b>	<b>POUŽITÁ LITERATURA</b> .....	33

## 1 SOUHRN

**Úvod:** Mezi cerebrální komplikace koronárních katetrizací patří zejména tranzitorní ischemická ataka (TIA) a cévní mozková příhoda (CMP). Tichý mozkový infarkt (silent cerebral infarction, SCI) nezpůsobuje potíže v době vzniku, ale v průběhu měsíců a let se mohou objevit určité nemoci, včetně demence. Sonolýza je terapeutická metoda, při které se využívá efekt ultrazvuku a mohla by představovat léčebný postup, který by chránil pacienty před vznikem mozkového infarktu v průběhu koronárních zákroků.

**Cíle práce:** Analýza údajů pacientů se srdečním onemocněním, kteří podstupují koronární katetrizaci, a to: 1) Zjistit incidenci akutního/subakutního SCI před koronární katetrizací pomocí magnetické rezonance (MR) mozku; 2) Vyhodnotit faktory, které ovlivňují početnost a druh mikroembolických signálů (MES) v povodí obou arteria cerebri media (ACM) detekovaných transkraniálním dopplerem (TCD) v průběhu plánované koronární intervence; otestovat vztah MES a nových mozkových ischemií na MR a jejich vztah vůči kognitivní dysfunkci 30 dní po intervenci; 3) Zjistit efekt a bezpečnost periprocedurální transkraniální sonolýzy při koronárním výkonu.

**Metodika:** 1) Do studie bylo zařazeno 144 pacientů. Před intervencí absolvovali MR mozku, na kterém se hodnotila přítomnost akutního/subakutního SCI, jeho objem a vztah jednotlivých rizikových faktorů k výskytu SCI. 2) 70 pacientů podstoupilo bilaterální TCD monitoring obou středních mozkových tepen. Hodnotili jsme výskyt a druh MES, jejich rizikové faktory a vztah MES k SCI na MR mozgu po intervenci. 3) Pacienti byli zařazeni do skupiny sonolýzy (n=70; podstoupili sonolýzu obou ACM) nebo do kontrolní skupiny (n=74). Hodnotili jsme efekt periprocedurální sonolýzy na snížení výskytu CMP a SCI na MR mozku po koronární intervenci.

Před koronárním stentingem byly provedeny neurologické vyšetření, testy kognitivních funkcí a MR mozku. 24 h po výkonu byla zopakovaná neurologické vyšetření a MR mozku a 30 dní po intervenci pacienti absolvovali neurologické vyšetření a testy kognitivních funkcí.

**Výsledky:** 1) Akutní/subakutní SCI na MR před koronární katetrizací byl přítomen u 9 z 144 (6,3 %) pacientů. Významným rizikovým faktorem přítomnosti a většího objemu SCI byla prodělaná CMP/TIA v minulosti ( $P=0,05$ ,  $P=0,008$ ). 2) Výskyt diabetu mellitu byl spojený s vyšším počtem celkových ( $P=0,011$ ) a solidních ( $P=0,012$ ) MES. Naopak pacienti s fibrilací síní měli signifikantně nižší frekvenci celkových MES ( $P=0,025$ ), jako i solidních MES ( $P=0,028$ ). Počet ošetřených cév ( $P=0,001$ ), počet zavedených stentů ( $P=0,0003$ ), objem podané kontrastní látky ( $P=0,005$ ) a trvání výkonu ( $P=0,01$ ) byly spojeny se signifikantně vyšším počtem MES v době výkonu v povodí obou ACM. Nové ischemie na kontrolním MR byly přítomny u 18 pacientů (25,7 %). Všechny ischemie byly asymptomatické. Počet a objem nových ischemií neměl korelát s druhem a frekvencí MES. 3) Nepotvrdili jsme signifikantní rozdíl v počtu pacientů s novým mozkovým infarktem (25,7 vs. 18,9 %,  $P=0,423$ ), počtu mozkových infarktů ( $1,3 \pm 1,0$  vs.  $2,9 \pm 5,3$ ,  $P=0,493$ ), objemu ischemie ( $0,16 \pm 0,34$  vs.  $0,28 \pm 0,60$  ml,  $P=0,143$ ), a v počtu pacientů s novou ischemií v teritoriu insonované ACM (18,6 vs. 17,6 %,  $P=0,958$ ) mezi skupinou sonolýzy a kontroly. V skupině sonolýzy bylo signifikantní vyšší skóre testu hodin po 30 dnech (medián 3,0 vs. 2,0;  $P=0,031$ ) v porovnání s kontrolní skupinou.

**Závěr:** 1) Výskyt akutního/subakutního SCI u pacientů indikovaných k elektivní koronární angiografii a stentingu byl v naší skupině pacientů 6,3 %. Jako rizikový faktor přítomnosti i většího objemu ischemických ložisek byla identifikována anamnéza prodělané CMP/TIA. Akutní změny kognitivních funkcí u pacientů s SCI jsme nepotvrdili. 2) Koronární intervence jsou spojeny s vysokým rizikem embolizace do mozkového řečiště. MES byly přítomny u 94,3 % pacientů, SCI po intervenci byl zobrazen u 25,7 % pacientů. MES však nebyly příčinou

SCI v době koronárních intervencí. 3) Nepotvrdili jsme snížení rizika vzniku nové mozkové ischemie po koronární katetrizaci pomocí sonolýzy.

## SUMMARY

**Background:** Cerebral complications of coronary catheterizations are transient ischemic attack (TIA) and stroke. Silent stroke (SCI) does not cause acute neurological dysfunction. It might cause many disorders including dementia. Sonolysis is therapeutic method. Sonolysis should be the method for reducing the risk of symptomatic and asymptomatic brain ischemic lesions in patients undergoing elective coronary angioplasty or stenting.

**Aims:** To analyse patients with cardiac disease indicated for elective coronary catheterization: 1) Assess the incidence of acute/subacute SCI on brain magnetic resonance (MR) imaging; 2) Investigate factors influencing the frequency and type of microembolic signals (MES) detected using transcranial Doppler (TCD) in patients undergoing elective coronary intervention, and to correlate the frequency and type of MES with detection of new brain ischemic lesions using MR. Examine changes in cognitive function at 30 days post procedure in relation to pretreatment scores; 3) Test the clinical efficacy and safety of perioperative sonolysis in patients undergoing elective coronary catheterization.

**Methods:** 1) 144 patients were enrolled to the study. Brain MR was performed before cardiac intervention. The presence of acute and subacute SCI was evaluated, SCI volume was measured and risk factors associated with SCI were investigated. 2) 70 patients underwent bilateral TCD monitoring of middle cerebral arteries (MCAs). We investigated factors influencing the frequency and type of MES, and to correlate the frequency and type of MES with detection of new brain ischemic lesions using MR. 3) Patients were randomized to the sonolysis (n=70; underwent sonolysis of both MCAs) or control group (n=74). We tested the clinical efficacy and safety of perioperative sonolysis for reducing the risk of symptomatic and asymptomatic brain ischemic lesions detected on brain MR in patients undergoing elective coronary catheterization.

Neurologic examination, cognitive function tests, and brain MR were performed prior to intervention. Neurologic examination and brain MR were repeated at 24 hours after intervention and neurologic examination and cognitive tests were realized 30 days after coronary stenting.

**Results:** 1) Acute/subacute SCI were detected in 9 out of 144 (6,3%) on MR before cardiac intervention. History of stroke or TIA were associated with a higher risk of SCI ( $P=0,05$ ) and higher volume of ischemic lesion ( $P=0,008$ ). 2) Diabetes mellitus was associated with a higher frequency of total ( $P=0,011$ ) and solid ( $P=0,012$ ) MES counts contrary to atrial fibrillation which was associated with a significantly lower frequency of total MES ( $P=0,025$ ), and solid MES counts ( $P=0,028$ ). The number of treated coronary arteries ( $P=0,001$ ), the number of stents implanted ( $P=0,0003$ ), the volume of contrast agent ( $P=0,005$ ), and duration of the procedure ( $P=0,01$ ) were associated with a significantly higher frequency of both MES in bilateral middle cerebral arteries (MCAs) territories. New ischemic lesions on MR were detected in 18 patients (25,7%). All lesions were asymptomatic. The number and volume of ischemic lesions did not correlate with the frequency or type of MES. 3) No significant differences were observed in the number of patients with new infarcts (25,7 vs. 18,9%,  $P=0,423$ ), the number of lesions ( $1,3 \pm 1,0$  vs.  $2,9 \pm 5,3$ ,  $P=0,493$ ), lesion volume ( $0,16 \pm 0,34$  vs.  $0,28 \pm 0,60$  ml,  $P=0,143$ ), and the number of patients with new ischemic lesions in the insonated MCAs territories (18,6 vs. 17,6%,  $P=0,958$ ) between the sonolysis group and the control group. Clock-drawing test scores at 30 days were significantly higher in the sonolysis group than in the control group (median 3,0 vs. 2,5,  $P=0,031$ ).

**Conclusion:** 1) Acute/subacute SCI was detected in 6,3% of patients indicated to elective coronary intervention. History of stroke or TIA were predictors of the presence of SCI and also its volume. No correlation between SCI and cognitive dysfunction was found. 2) Cardiac catheterization is associated with a high risk of cerebral embolism. The incidence of detected MES during elective coronary



interventions was 94,3%. Coronary interventions led to silent stroke in 25,7% of patients, but MES do not cause stroke during elective coronary procedures. 3) Sonolysis does not reduce the risk of new brain infarcts after coronary catheterization.

## **2 ÚVOD DO PROBLEMATIKY**

### **2.1 ISCHEMICKÁ CHOROBA SRDEČNÍ. KORONÁRNÍ KATETRIZAČNÉ ZÁKROKY**

Kardiovaskulární nemoci jsou nejčastější příčinou mortality v rozvinutých zemích a do roku 2020 se očekává podobná situace i v zemích rozvojových (Murray CJ et al., 1997). Podle údajů World Health Organization (WHO) zemřelo v roce 2016 přibližně 17,9 miliónů osob na kardiovaskulární nemoci, což představuje 31 % všech příčin úmrtí. V roce 2015 byla zaznamenána předčasná úmrtí (ve věku méně než 70 let) na civilizační nemoci u více než 17 milionů obyvatel, z toho 82 % v rozvojových zemích, přičemž 37 % bylo způsobeno kardiovaskulárními nemocemi.

Koronární nemoc srdeční je komplexním chronickým onemocněním, které je charakterizováno remodelací a stenotizací koronárních cév. Jejím následkem je nedostatečná oxygenace myokardu (Sayols-Baixeras S et al., 2014). Hlavní úlohu v patogenezi nemoci vytváří zánětlivý proces. Rizikové faktory kardiovaskulárních nemocí rozdělujeme do dvou skupin: neovlivnitelné (věk, pohlaví, genetické faktory) a ovlivnitelné (kouření, fyzická aktivita, nesprávné stravovací návyky, arteriální hypertenze, hyperglykémie, hyperlipidemie, obezita) (Guy G et al., 2008).

Ischemická choroba srdeční (ICHS) se projevuje klinicky různorodým obrazem jako akutní forma - akutní koronární syndrom (nestabilní angina pectoris, infarkt myokardu s elevací ST segmentů - STEMI, infarkt myokardu bez elevace ST segmentů - nonSTEMI), náhlá kardiální smrt a chronická forma (Montalescot G et al., 2013).

Prevence a léčebné strategie koronární aterosklerózy zahrnují úpravu životního stylu, medikamentózní léčbu a perkutánní koronární angioplastiku nebo stenting. Ročně podstoupí katetrizaci koronárních tepen přibližně 20 000 pacientů na Slovensku a více než milion v USA (neofic. údaje). Koronární stenting je léčebný postup, který se může

realizovat akutně, nejčastěji při infarktu myokardu, nebo jako plánovaný výkon. Tato revaskularizační léčba významným způsobem snižuje mortalitu a zlepšuje kvalitu života pacientů s koronárním onemocněním.

Koronární katetrizace se provádí už více než 40 let a v současnosti patří do skupiny léčebných postupů, které zažívají rapidní progres. Hlavně to umožňuje neustálý vývoj nových technologií a stentů, které snižují riziko periprocedurálních komplikací jakož i obávanou restenozu stentu (Schmidt T et al., 2018).

### **2.1.1 Komplikace koronárních katetrizací**

I přes výrazný rozvoj katetrizačních technik a instrumentárií není možno úplně eliminovat periprocedurální komplikace. Nejčastějšími komplikacemi jsou alergické reakce na podané medikamenty, nebo kontrastní látky, kontrastem indukovaná nefropatie, lokální poškození v místě punkce tepny (pseudoaneuryzmy, krvácení, arterio-venózní fistuly), trombózy a embolizace (Tavakol M et al., 2012). Kardiálními komplikacemi bývají arytmie a akutní uzávěr koronární tepny způsobené disekcí, formací trombu, nebo i instent trombózou (Dash D et al., 2013).

Mezi cerebrální komplikace srdečních katetrizací patří zejména CMP a TIA. Incidence mozkového infarktu je poměrně nízká a pohybuje se na úrovni 0,1 - 0,4 % (Fuchs S et al., 2002; Dukkupati S et al., 2004; Hoffman SJ et al., 2011). Avšak incidence SCI je podstatně vyšší 5 - 62 %, převaha dostupných dat udává rozsah 10 - 20 % (Fanning JP et al., 2014). Hlavními příčinami embolizace, která způsobí mozkový infarkt v době srdečních katetrizací, nebo perkutálních koronárních intervencí jsou vzduchová embolie, formování trombu v katétru, nebo na jeho povrchu, nebo dislokace aterosklerotických plaků aorty v době manipulace s katétry (Roh HG et al., 2005; McPherson TP et al., 2012).

Perkutánní koronární angioplastika a stenting vyžaduje zavádění velkých a tužších vodících katétrů, na rozdíl od instrumentárií,

používaných při diagnostické koronarografii. I proto riziko embolizace do mozku roste při terapeutických výkonech. Důvodem je zejména narušení aterosklerotických plátů v aortě.

Příčinami TIA a CMP mohou být i hemodynamické změny v průběhu katetrizace a srdeční arytmie. Mozková krvácení se vyskytují sporadicky, zejména u pacientů se vzestupem krevního tlaku a jsou komplikací masivní antitrombotické medikace, která se podává před a v průběhu výkonu.

Otázkou, kterou dodnes nezodpověděla řada klinických studií zůstává, jestli lze cévním přístupem minimalizovat riziko mozkových komplikací. Katetrizace z transradiálního přístupu je spojena s vyšším počtem solidních embolů kvůli riziku mechanického porušení plátů v oblasti pravé vertebrální tepny a obou společných karotid. Řada prací ale prokázala stejné riziko cerebrálních komplikací při obou přístupech.

## **2.2 TICHÝ MOZKOVÝ INFARKT**

Tichý mozkový infarkt je definovaný jako tkáňová léze zobrazená na výpočetní tomografii (CT) nebo MR mozku, která není doprovázena příznaky CMP, nebo TIA (Sacco RL et al., 2016). Nejčastěji se jedná o subkortikální kavitace, nebo oblasti kortikální atrofie a gliózy, které byly způsobené mozkovým infarktem. Termín SCI se používá z důvodu, že v době jeho vzniku nejsou přítomné klinicky rozpoznatelné příznaky mozkové dysfunkce. Populační epidemiologické studie prokázaly, že nerozpoznanou manifestací SCI jsou nejčastěji mírný motorický deficit, kognitivní dysfunkce, poruchy chůze, psychiatrické onemocnění, nebo narušení běžných denních aktivit (Fanning JP et al., 2014). Hlavním rizikem, které představuje SCI, je zvýšení rizika CMP a postupný rozvoj demence (Bernick C et al., 2001; Vermeer SE et al., 2003; Debette S et al., 2010). Proto není SCI považovaný za benigní lézi.

### 2.2.1 Neurozobrazovací modalita a tichý mozkový infarkt

SCI dokážeme zobrazit pomocí CT, nebo MR mozku, přičemž MR má vyšší senzitivitu a specificitu než CT. Dokáže lépe zachytit a diferencovat malé kortikální, nebo subkortikální infarkty, lakunární infarkty, postižení bílé hmoty, perivaskulárních prostorů, vyhodnotit stupeň kortikální atrofie. Většina SCI (80 - 90 %) je lokalizována subkortikálně.

Za účelem hodnocení SCI by měl protokol MR zahrnovat následující sekvence: axiální vážení difuzí (DWI) s trace imaging a aparentním difúzním koeficientem (ADC) - parametrickou mapou, fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), T2 - vážené obrazy, T2\* - vážení a T1 - vážené obrazy. Sekvence, které zobrazují akutní ischémie jsou DWI a ADC mapa. Další nastavení MR vyšetření byla definována American College of Radiologists (American College of Radiology, 2015). Tloušťka řezu by měla být  $\leq 5$  mm a „in-plane resolution“  $\leq 1 \times 1$  mm. K dosažení vyšší senzitivity pro zobrazení malých infarktů se doporučuje tloušťka řezu  $\leq 3$  mm a mezera by měla být minimalizovaná, nebo by řezy měly následovat bez mezer. Vyšetření se doporučuje pro celý mozek při síle MR 1,5 - 3 Tesla. Na kvantifikaci objemu mozku, tzv. mozkovou volumetrii využíváme trojdimenzionální T1-vážení.

V současnosti se testují nové techniky, které by mohly detailněji zobrazovat mozkové léze. Zatím však nenašly využití v běžné klinické praxi. Zobrazení tenzorů difúze se používá k posouzení integrity mikroarchitektury a strukturální konektivity, i na hodnocení traktografií bílé hmoty mozku. Další metody MR zobrazení měří perfuzi, magnetizační transfer, permeabilitu hematoencefalické bariéry, vaskulární reaktivitu, metabolity, mikroateromy v perforujících arteriolách, mikroinfarkty, nebo vztah SCI a lezionálního poškození mozku na vysokorozlišovací MR.

### **2.2.2 Prevalence tichých mozkových infarktů**

V populačních studiích více než 90 % SCI koresponduje s lakunárními infarkty. Jsou to malé subkortikální léze velikosti 3 - 15 mm. Zbýlých 10 % zastupují velké subkortikální, nebo kortikální infarkty (Vermeer et al., 2002). Populační studie uskutečněné na bílé, černé a japonské populaci uvádějí prevalenci SCI 8 - 31 % (Kobayashi S et al., 1997; Longstreth WT Jr., 1998), a roční incidenci 0,3 - 3 % (Vermeer SE et al., 2003). Riziko SCI stoupá s věkem. SCI se vyskytují častěji u pacientů, kteří mají kardiovaskulární nemoci, prodělali CMP, nebo trpí demencí. Hlavní rizikové faktory pro vznik SCI jsou věk, arteriální hypertenze, diabetes mellitus a kouření.

Publikované studie o SCI se významně odlišují z důvodu rozdílné definice SCI, rozdílných sledovaných rizikových faktorů a použité zobrazovací metody - CT resp. MR. Avšak u většiny těchto pacientů šlo o chronické SCI.

### **2.3 MIKROEMBOLICKÉ SIGNÁLY**

Pomocí TCD dokážeme zachytit spontánní, ale i arteficiální MES v reálném čase jejich výskytu. Jedná se o tzv. vysoko-intenzitní tranzientní signály (HITS). Spontánní MES často vznikají z embolických zdrojů, zejména ze srdce. Stejně tak se vyskytují při aterosklerotickém poškození mozkových tepen.

TCD je dodnes jedinou diagnostickou metodou, která dokáže zachytit klinicky němé embolizace v mozkových tepnách, které pocházejí ze srdce, aorty, nebo supraaortálních tepen v reálném čase jejich vzniku.

MES představují částice, které se krevním tokem dostanou do mozkové cirkulace. Mají náhodný výskyt v době srdečního cyklu, krátké trvání, vysokou intenzitu, jsou to jednosměrné signály a mají zvukovou komponentu (Consensus Committee of the Ninth International Cerebral Hemodynamic Symposium, 1995).

Embolický materiál v tepně má jiné složení než okolní erythrocyty a produkuje typické HITS. Tyto HITS způsobují makroemboly i mikroemboly. Vztah mezi celkovým počtem a druhem MES, CMP a SCI v průběhu endovaskulárních a chirurgických intervencí není objasněný.

## 2.4 TERAPEUTICKÝ ULTRAZVUK

První testování vlivu ultrazvuku na trombus datujeme do období 70. let minulého století. Od té doby bylo provedeno množství studií in vitro i in vivo na zvířecích modelech (králíci, potkani) (Akiyama M et al., 1998; Behrens S et al., 1999; Daffertshoffer M et al., 2002). Začátkem 21. století byly publikovány výsledky několika klinických studií, které prokázaly, že podání intravenózní trombolýzy (IVT) v kombinaci s diagnostickým ultrazvukem napomáhá rekanalizaci intrakraniálních mozkových tepen (Alexandrov AV et al., 2000; Alexandrov AV et al., 2004; Eggers J et al., 2005; Školoudik D et al., 2008). Tato léčebná metoda se nazývá sonotrombolýza.

Sonolýza představuje terapeutickou metodu, při které se využívá efekt samotného ultrazvuku. Mezi základní biologické vlastnosti ultrazvuku patří produkce tepla, tvorba kavitací a mikropohyb sonifikovaného média (Harvey EN, 1930). Při přechodu ultrazvukového vlnění tkání se vlivem absorpce ztrácí akustická energie. Rozptylem a třením částic se akustická energie konvertuje na tepelnou. Absorpce závisí na intenzitě ultrazvukového vlnění, frekvenci a povaze média, přes které ultrazvuk prochází (Kuliha et al., 2012). Mechanizmy účinku nejsou přesně objasněny. Předpokládá se termický a netermický efekt ultrazvuku na trombus. Termický efekt způsobuje přímý vliv ultrazvuku na trombus. Netermické mechanismy účinku zahrnují zvýšený transport fibrinolytik do trombu, přímou aktivaci fibrinolytických enzymů, mechanické rozrušení komplexních molekul, ve kterých jsou fibrinolytické enzymy inaktivované vazbou na své inhibitory, iritaci

endotelu se zvýšenou produkcí fibrinolytických enzymů, radiační síly, tvorba akustických kavitací, nebo přechodná dilatace periferních kapilár způsobená nejpravděpodobněji zvýšenou produkcí oxidu dusnatého v endotele (Saqqur M et al., 2014; Školoudík D et al., 2008; Školoudík D et al., 2008; Školoudík D et al., 2016).

Testovány byly různé frekvence ultrazvukového vlnění. Studie prokázaly, že ultrazvukové vlnění s frekvencí 20 kHz - 2 MHz urychluje lýzu trombu. Při použití nízkých nediagnostických frekvencí (20 - 100 KHz) dochází primárně k mechanickému účinku na trombus, lze dosáhnout rozrušení aterosklerotických plátů - fibrózních i kalcifikovaných. Vedlejším nežádoucím účinkem však mohou být termické lézie cévní stěny až její perforace. Při použití vyšších frekvencí (500kHz - 3,4 MHz) dochází zejména k aktivaci fibrinolytického systému.

Využitím sonolýzy v klinické praxi se zabývalo několik studií. Tři metaanalýzy potvrdily, že sonolýza je bezpečnou a účinnou léčbou u pacientů s akutním mozkovým infarktem (Tsvigoulis G et al., 2010; Ricci S et al., 2012; Saqqur M et al., 2014). Saqqurova metaanalýza potvrdila, že sonolýza je perspektivní terapeutickou metodou v léčbě mozkových infarktů s 2-násobně vyšší šancí na dosažení dobrého klinického výsledku, modifikovaná Rankinova škála (mRS) 0-2 (Saqqur M et al., 2014). V léčbě akutního infarktu může být sonolýza aplikovaná samostatně nebo v kombinaci - podáním echokonstrastní látky, IVT, nebo mechanickou trombektomií. Sonolýza byla testována i jako „preventivní“ léčba vzniku mozkového infarktu při zákrocích, které s sebou nesou riziko periprocedurálního vzniku iktu. Ve studii SONOBUSTER byl testován efekt sonolýzy při provádění karotické endarterektomie a karotického stentingu. Prokázala se 33% redukce počtu a 38% redukce objemu nových symptomatických i tichých mozkových ischemií při obou typech intervencí. Tento efekt byl přítomen v hemisféře na intervenované i kontralaterální straně (Školoudík D et al., 2015). Výsledky této studie motivovaly autory



k uskutečnění mezinárodní multicentrické studie. Její název je SONOBIRDIE, aktuálně probíhá a jejím cílem je potvrdit účinnost a bezpečnost perioperační sonolýzy u pacientů podstupujících karotickou endartarektomii (Hrbáč T et al., 2017). Další studie, která potvrdila bezpečnost a efekt sonolýzy u pacientů v průběhu kardiochirurgického zákroku byla SONORESCUE. Ve skupině sonolýzy byl signifikantně menší objem nových ischemických lézí mozku (Školoudík et al., 2016).

### **3 CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE**

Cílem práce bylo ověřit vliv a bezpečnost diagnostického ultrazvuku na mozkové tepny v průběhu elektivní koronární angiografie, angioplastiky, nebo stentingu.

Cílem první studie bylo zjistit výskyt a objem akutních a subakutních SCI na MR mozku u pacientů před elektivní koronární intervencí. Posuzovali jsme zároveň rizikové faktory vzniku SCI.

Ve druhé studii jsme hodnotili faktory, které ovlivňují početnost a druh MES detekovaných TCD u pacientů, kteří podstupují koronární intervenci. Zároveň jsme hodnotili vztah MES a nových mozkových ischémii na MR mozku a jejich vztah ke kognitivní dysfunkci.

Ve třetí studii jsme se věnovali testování efektu a bezpečnosti periprocedurální transkraniální sonolýzy při koronární angiografii, angioplastice nebo stentingu. Hodnotili jsme výskyt symptomatických a tichých mozkových infarktů, které se zobrazily na MR mozku po intervenci ve skupině sonolýzy a kontrole. Zároveň jsme hodnotili vztah mozkových infarktů a kognitivního deficitu.

## 4 KOMENTOVANÉ PUBLIKAČNÍ VÝSTUPY

### 4.1 TICHÝ AKUTNÍ A SUBAKUTNÍ MOZKOVÝ INFARKT U PACIENTŮ PŘED KORONÁRNÍ INTERVENČÍ

VISZLAYOVÁ Daša, ŠKOLOUDÍK David, BROZMAN Miroslav, LANGOVÁ Kateřina, HERZIG Roman, PÁTROVIČ Lukáš, KIRÁLOVÁ Silvia. Tichý akutní a subakutní mozgový infarkt u pacientů před koronární intervencí.

Cesk Slov Neurol N. 2018, 81/114(5): 563-569. *IF 0,355*

**Úvod:** Tichý mozkový infarkt je definovaný jako tkáňová léze zobrazovaná na CT a MR mozku, nebo zjištěná neuropatologickým vyšetřením. Není doprovázena příznaky CMP nebo TIA. V době svého vzniku sice nemá klinické projevy, avšak v průběhu měsíců a let může být příčinou neurologických potíží, kognitivní dysfunkce, psychiatrických nemocí, vzniku CMP a dřívější mortality. Publikované práce o SCI se významně odlišují z důvodu rozdílné definice SCI, rozdílných sledovaných rizikových faktorů a rozdílných použitých zobrazovacích vyšetření - CT resp. MR. Většina studií analyzovala chronické SCI, data o akutních SCI jsou nedostatečná. V naší práci jsme analyzovali přítomnost incidentálních akutních/subakutních SCI a jejich objem na MR mozku u pacientů před plánovanou koronární intervencí. Posuzovali jsme současně rizikové faktory vzniku SCI. Zároveň byl hodnocen kognitivní deficit ve vztahu k SCI.

**Metodika:** Do studie byli zařazeni pacienti před elektivní koronární angiografií, angioplastikou, nebo stentingem. Před intervencí absolvovali MR mozku, na které se hodnotila přítomnost akutního/subakutního SCI. MR byla prováděna na přístroji 1,5 T Avanto (Siemens, Erlangen, Německo). Protokol se skládal ze tří sekvencí a ADC - parametrické mapy. Vyšetření vyhodnocoval radiolog a neurolog. Jako akutní/subakutní mozkový infarkt byla hodnocena

hypersignální léze na DWI, která měla korelát snížené hodnoty signálu na ADC mapě. Pacientům jsme testovali kognitivní funkce před a 30 dní po katetrizaci.

**Výsledky:** Do studie bylo od listopadu 2015 do ledna 2017 zařazeno 144 pacientů (103 mužů a 41 žen). Ze 144 pacientů mělo přítomný akutní SCI na MR před koronární intervencí 9 (6,3 %) pacientů. Jediným statisticky významným rizikovým faktorem přítomnosti SCI byl vyšší výskyt prodělané CMP/TIA v minulosti ( $P=0,05$ ). Pouze u jedné pacientky byla diagnostikovaná ipsilaterální stenóza arteria carotis interna nad 50 %. Také objem mozkových ischemických ložisek byl větší u pacientů s prodělanou CMP/TIA v anamnéze ( $P=0,008$ ). Vyšetření kognitivních testů nepotvrdilo statisticky významné rozdíly mezi pacienty s SCI a pacienty bez SCI: ACE-R ( $P=0,261$ ), MMSE ( $P=0,272$ ), test hodin ( $P=0,237$ ) a test verbální fluence ( $P=0,327$ ).

**Závěr a diskuze:** U pacientů indikovaných k elektivní koronární angiografii se vyskytoval incidentální akutní a subakutní SCI v 6,3 %. Jako rizikový faktor přítomnosti i většího objemu ischemických ložisek se prokázala anamnéza prodělané CMP/TIA. Studie neprokázala akutní změny kognitivních funkcí u pacientů s SCI. Klinický význam SCI spočívá zejména v zvýšeném riziku vzniku symptomatické CMP, ale i možném rozvoji smíšené a vaskulární demence. U těchto pacientů je potřebná důkladná diferenciativní diagnostika etiologie SCI a zároveň preventivní medikamentózní léčba. Tato problematika si vyžaduje další klinické studie, které by měly mít jednotnou definici SCI a jednotný zobrazovací protokol. Většina studií byla zaměřena na analýzu chronických SCI. Proto je třeba doplnit výzkum se zaměřením na akutní SCI. Kromě vyšetření MR bude jistě přínosem sledování kognitivního stavu pacientů v delším časovém období.

## 4.2 MIKROEMBOLICKÉ SIGNÁLY DETEKOVANÉ TRANSKRANIÁLNÍM DOPPLEREM JAKO PREDIKTOR NOVÉ MOZKOVÉ ISCHEMICKÉ LÉZE PO ELEKTIVNÍ KORONÁRNÍ INTERVENCI?

VISZLAYOVÁ Daša, ŠKOLOUDÍK David, BROZMAN Miroslav, LANGOVÁ Kateřina, HERZIG Roman, KURRAY Peter, PÁTROVIČ Lukáš, KIRÁLOVÁ Silvia.

V recenzním konání.

**Úvod:** MES se vyskytují při provádění různých specifických diagnostických a terapeutických intervencí, včetně srdečních zákroků. TCD je metoda, kterou se detekují plynové a solidní MES v intrakraniálních mozkových cévách. Vztah mezi MES, symptomatickým mozkovým infarktem a SCI není objasněn. Cílem studie bylo vyšetřit faktory, které ovlivňují frekvenci a druh MES v obou ACM zachycených na TCD u pacientů, kteří podstupují elektivní koronární angiografii, angioplastiku, nebo stenting. Zároveň jsme analyzovali vztah MES k symptomatickým a tichým mozkovým ischemiím a objemu ischemií na MR - DWI. Sekundárním cílem práce bylo zjištění incidence CMP, TIA, IM, smrti a intrakraniálního krvácení 30 dní po koronární intervenci. Hodnotili jsme změny kognitivních funkcí před výkonem a 30 dní po výkonu.

**Metodika:** 70 pacientů (58 mužů; průměrný věk,  $59,9 \pm 8,4$  roků) podstoupilo bilaterální TCD monitoring obou ACM při provádění elektivní koronární intervence. Všechny HITS (solidní, vzduchové a artefakty) se automaticky ukládaly na hard disk TCD přístroje a následně se hodnotily dvěma nezávislými neurology, kteří byli certifikovaní v neurosonologii. TCD monitoring se provedl u všech pacientů od začátku katetrizace po uzávěr cévního vstupu. Pacienti absolvovali neurologické vyšetření, MR mozku před a 24 hodin po koronární intervenci. Nový mozkový infarkt jsme definovali jako

"hyperintenzitní lézi" přítomnou na MR - DWI po výkonu, měla korelát snížené hodnoty signálu na ADC mapě a nebyla přítomna na MR před intervencí. Testy kognitivních funkcí se realizovaly před a 30 dní po zákroku.

**Výsledky:** Výskyt fibrilace síní byl spojen se signifikantním poklesem celkových MES ( $P=0,025$ ), jako i solidních MES ( $P=0,028$ ). Pacienti s anamnézou diabetu mellitu měli vyšší frekvenci celkových ( $P=0,011$ ) a solidních ( $P=0,012$ ) MES. Počet ošetřených cév ( $P=0,001$ ), počet zavedených stentů ( $P=0,0003$ ), objem podané kontrastní látky ( $P=0,005$ ) a trvání výkonu ( $P=0,01$ ) byly spojeny se signifikantně vyšším počtem MES v době výkonu v povodí obou ACM. MES jsme nezachytili u 4 (5,7 %) ze 70 pacientů. U 66 (94,3 %) pacientů byly MES zachyceny, medián byl 16 (min - max: 0 - 164). Solidní embolizace v pravé ACM byly přítomny u 59 pacientů (84,3 %), medián byl 5 a v levé ACM u 56 pacientů (80,0 %), medián byl 7. Vzduchové mikroemboly jsme zaznamenali u 48 pacientů (68,6 %), medián 10. Nové ischemie na kontrolním MR byly přítomné u 18 pacientů (25,7 %). Všechny ischemie byly asymptomatické. Počet a objem nových ischemií nekorelovaly s typem a frekvencí MES. Žádný pacient neprodělal CMP, TIA, IM, smrt, nebo intrakraniální krvácení 30 dní po výkonu. Celkový počet MES mírně negativně koreloval se změnami v testu hodin 30 dní po intervenci ( $P=0,035$ ). Jiný vliv MES na kognitivní testy jsme nezaznamenali.

**Závěr a diskuze:** Studie potvrdila, že katetrizace srdce jsou spojeny s vysokým rizikem embolizace do mozku. MES byly přítomny u 94 % pacientů v průběhu koronární intervence s mediánem 16. Distribuce MES mezi pravou a levou ACM byla vyvážená. Solidní a vzduchové mikroemboly byly přítomny u 69 % pacientů, pouze solidní MES u 24 % pacientů a jen vzduchové pouze u 1%. Studie prokázala, že MES nejsou spojeny s rizikem vzniku mozkového infarktu. Avšak samotná katetrizace srdce byla příčinou ischemie mozku na kontrolním MR - DWI u 25,7 % pacientů. Všechny byly asymptomatické. Statisticky

významný vztah mezi MES a kognitivními změnami jsme 30 dní po zákroku neprokázali. Proto pacienti absolvovali kontrolu psychologických testů i po dvou letech od intervence.

### **4.3 SONOLÝZA V REDUKCI RIZIKA SYMPTOMATICKÝCH A TICHÝCH MOZKOVÝCH INFARKTŮ V PRŮBĚHU KORONÁRNÍHO STENTINGU (SONOREDUCE): RANDOMIZOVANÁ, KONTROLOVANÁ STUDIE**

VISZLAYOVÁ Daša, BROZMAN Miroslav, LANGOVÁ Kateřina, HERZIG Roman, ŠKOLOUDÍK David; for a SONOREDUCE Trial Group. Sonolysis in risk reduction of symptomatic and silent brain infarctions during coronary stenting (SONOREDUCE): Randomized, controlled trial.

Int J Cardiol. 2018, 267: 62-7. *IF 3,471*

#### **SONOREDUCE Trial Group:**

BLAŠKO Peter, KURRAY Peter, MALÍK Ján, NEUGEBAUER Petr, OBOŇA Peter, VYTISKA Miroslav, HRANAI Marián, ČERNIANSKY Branislav, BRATH Diana (*Kardiocentrum Nitra*), HALAJ Martin, JUSKANIČ Dominik, PÁTROVIČ Lukáš, STRAUSS Jozef, ŠMONDRK Anton (*Jessenius – Diagnostické Centrum, a.s., Nitra*), DRIENOVSKÁ Margita, DEMEŠOVÁ Magdaléna, HALÁSZOVÁ Tatiana, KIRÁLOVÁ Silvia, SABOL Peter (*Oddelenie klinickej psychológie, Fakultná nemocnica Nitra*)

**Úvod:** Přibližně 22 % pacientů po koronární katetrizaci má přítomný mozkový infarkt na MR mozku. Hlavní příčiny embolizace, která způsobí mozkový infarkt v průběhu srdečních katetrizací nebo perkutánních koronárních intervencí jsou vzduchové embolie, formování trombu v katétru nebo na jeho povrchu, nebo dislokace ateromů aorty

v průběhu manipulace s katétry. Sonolýza je nová metoda, která zvyšuje rekanalizaci v tepnách. Cílem studie bylo testovat efekt periprocedurální sonolýzy na snížení rizika vzniku symptomatických a tichých mozkových infarktů detekovaných na MR mozku u pacientů, kteří podstoupili plánovanou koronární intervenci. Sekundárním cílem bylo hodnocení přítomnosti nové mozkové ischémie s objemem  $\geq 0,5$  ml na MR, rozvoje mozkového infarktu, TIA, IM, intrakraniálního krvácení a smrti 30 dní po výkonu a hodnocení testů kognitivních funkcí 30 dní po výkonu.

**Metodika:** Pacienti, kteří byli indikováni ke koronární intervenci byli randomizováni do skupiny sonolýzy (n=70; podstoupili sonolýzu obou ACM; 58 mužů; průměrný věk, 59,9 let) a do kontrolní skupiny (n=74; 45 mužů; průměrný věk 65,5 let). Sonolýza byla prováděna kontinuálním dopplerovským monitorováním obou ACM od začátku koronárního výkonu. Používali jsme diagnostický transkraniální dopplerovský přístroj (EMS-9PB, Delica, Shenzen, Čína) a 2 - MHz diagnostickou transkraniální sondu. Sondu jsme fixovali do požadované polohy pomocí head-setu. Pacientům v kontrolní skupině jsme fixovali head-set, detekovali průtok krve v obou ACM, následně byl přístroj vypnut. Před CS byly provedeny neurologické vyšetření, testy kognitivních funkcí, MR mozku, 24 h po výkonu byly zopakovány neurologické vyšetření a MR mozku, 30 dní po koronární intervenci pacient absolvoval neurologické vyšetření a testy kognitivních funkcí. Nový mozkový infarkt jsme definovali jako „hyperintenzitní lézi“ přítomnou na MR - DWI po výkonu, která nebyla přítomna na MR před intervencí.

**Výsledky:** Nepotvrdili jsme signifikantní rozdíly v počtu pacientů s novým mozkovým infarktem (25,7 vs. 18,9 %,  $P=0,423$ ), počtu mozkových infarktů ( $1,3 \pm 1,0$  vs.  $2,9 \pm 5,3$ ,  $P=0,493$ ), objemu ischémie ( $0,16 \pm 0,34$  vs.  $0,28 \pm 0,60$  ml,  $P=0,143$ ), a v počtu pacientů s novou ischémií v oblasti insonované ACM (18,6 vs. 17,6%,  $P=0,958$ ) mezi skupinou sonolýzy a kontrolní skupinou. Logistická regresní analýza



prokázala, že počet intervenovaných tepen byl nezávislým prediktorem vyšší incidence mozkových infarktů s podílem šance, OR 2,419 (95% CI; 1,008 - 5,808, P=0,088). Žádný pacient neprodělal CMP, TIA, IM, v obou skupinách nedošlo také k úmrtí. Intrakraniální krvácení se nevyskytlo ve skupině sonolýzy, ale vyskytlo se v jednom případě v kontrolné skupině (0 vs.1,4 %, P=0,888). Výsledky v testu hodin měli 30 dní po intervenci signifikantně lepší pacienti ve skupině sonolýzy v porovnání s kontrolní skupinou (medián 3,0 vs. 2,5, P=0,031).

**Závěr a diskuze:** Studie prokázala, že sonolýza je bezpečná metoda, ale riziko nové mozkové ischémie po koronární intervenci nesnižuje. Předpokládáme, že důvodem by mohl být jiný typ embolizace do mozku než v případě karotických a kardiochirurgických výkonů. Pacienti, kteří podstoupili sonolýzu měli lepší výsledek v testu hodin, v jiných testovaných parametrech rozdíly nebyly. Důvodem může být například krátký časový interval od intervence (30 dní). Proto jsme zrealizovali kontrolní kognitivní testy po dvou letech od intervence. Jejich výsledky jsou aktuálně připravované ke statistické analýze.

## 5 SOUHRN POZNATKŮ DISERTAČNÍ PRÁCE

Obsahem disertační práce jsou tři originální práce, které se zabývají vlivem ultrazvuku na mozkovou cirkulaci, jakož i ischemickým poškozením mozku a s tím spojenou kognitivní poruchou při koronární intervenci.

První práce hodnotila výskyt incidentálního akutního a subakutního SCI na MR mozku u pacientů před koronární katetrizací, který byl přítomen u 6,3 % pacientů. Rizikovým faktorem přítomnosti i většího objemu ischemických ložisek byla prokázána anamnéza prodělané CMP/TIA. Studie neprokázala akutní změny kognitivních funkcí u pacientů s SCI.

Ve druhé studii jsme prokázali vysoké riziko MES do mozku v průběhu koronárních katetrizací (94 %). Zjistili jsme, že počet ošetřených cév, počet zavedených stentů, objem kontrastní látky, trvání výkonu a anamnéza diabetu mellitu byly spojeny se signifikantně vyšším počtem MES v průběhu výkonu v oblasti obou ACM ( $P < 0,05$ ). SCI mělo přítomen na MR mozku 25,7 % pacientů, ale vztah mezi frekvencí a typem MES a SCI prokázáný nebyl.

Třetí práce testovala vliv kontinuálního diagnostického ultrazvukového monitorování - sonolýzy, na redukci rizika vzniku tichých a symptomatických mozkových infarktů při koronární angioplastice a stentingu. Nebyl prokázáný efekt sonolýzy, zaznamenali jsme pouze pozitivní trend v redukci objemu ischemických ložisek na MR mozku. Vyšetření kognitivních funkcí prokázalo lepší hodnoty v testu hodin ve skupině sonolýzy 30 dní po výkonu. Jiné statisticky významné rozdíly ve sledovaných parametrech jsme ve 30 denním intervalu nezaznamenali. Proto jsme doplnili vyšetření dva roky po intervenci. Tyto jsou aktuálně připravované ke statistické analýze.

## 6 ZÁVĚRY PRO KLINICKOU PRAXI

Výsledky naší studie prokázaly, že výskyt incidentálního akutního a subakutního SCI na MR mozku u pacientů před plánovanou koronární intervencí byl 6,3 %. Statisticky významným rizikovým faktorem pro vznik a objem SCI byla prodělaná CMP nebo TIA v minulosti. Na základě našich poznatků navrhuje, aby pacienti s pozitivní anamnézou CMP nebo TIA před katetrizací srdce podstoupili komplexnější předintervenční, respektive předoperační vyšetření, než je tomu v dosavadní praxi. Toto vyšetření by mělo zahrnovat MR mozku včetně DWI vážení, sonografii mozkových tepen a neuropsychologické vyšetření. Pacienti by měli zůstat v dispenzární péči neurologa. U pacientů s pozitivním nálezem na DWI vážení MR je potřebná důkladná diferenciatní diagnostika etiologie SCI a současně preventivní medikamentózní léčba.

Ve druhé studii jsme prokázali vysoké riziko mikroembolizací do CNS, detekovaných transkraniální sonografií v podobě MES během diagnostických katetrizací nebo koronárních intervencí. U více než čtvrtiny pacientů byly MES asociovány s pozitivním nálezem tiché mozkové ischemie, bez klinické manifestace mozkového iktu, kterého se nejvíce obáváme. Z naší práce je možné doporučit, aby každý diagnostický nebo kardiointervenční výkon byl co nejkratší, aby byla zvažována frekvence podávání a celkového množství kontrastní látky a co nejmenší počet výměn katétrů. To ovšem představuje všeobecně využívané požadavky na kvalitu intervenčního výkonu. Je na zvážení, jestli by TCD monitoring měl být v budoucnu integrální součástí periprocedurálního monitoringu alespoň v podskupinách nejrizikovějších pacientů.

Ve třetí klinické studii jsme neprokázali snížení rizika vzniku mozkových infarktů při koronárních intervencích pomocí sonolýzy. Nicméně jsme zjistili statisticky nevýznamný trend redukce objemu ischemických lézí na MR mozku – DWI vážení. Na základě získaných poznatků nemůžeme v současnosti doporučit použití sonolýzy jako

potenciální preventivní léčebné metody, která by zvyšovala bezpečnost koronárních intervencí. Účinek sonolýzy na snížení počtu a objemu ischemií a její vliv na rozvoj kognitivního deficitu by měl být předmětem dalších klinických studií, do kterých bude zařazeno větší množství pacientů.

## 7 PUBLIKAČNÍ ČINNOST

### Původní vědecké práce v impaktovaných časopisech

1. **VISZLAYOVÁ D**, BROZMAN M, LANGOVÁ K, HERZIG R, ŠKOLOUDÍK D; for a SONOREDUCE Trial Group. Sonolysis in Risk Reduction of Symptomatic and Silent Brain Infarctions During Coronary Stenting (SONOREDUCE): Randomized, Controlled trial. *Int J of Cardiol.* 2018, 267: 62-67. (*IF 3,471*)
2. **VISZLAYOVÁ D**, ŠKOLOUDÍK D, BROZMAN M, LANGOVÁ K, HERZIG R, PÁTROVIČ L, KIRÁLOVÁ S. Tichý akútny a subakútny mozgový infarkt u pacientov pred koronárnou intervenciou. *Cesk Slov Neurol N.* 2018, 81(5): 563-569. (*IF 0,355*)
3. KOBAYASHI H, BROZMAN M, KYSELOVÁ K, **VISZLAYOVÁ D**, MORIMOTO T, ROUBEC M, ŠKOLOUDÍK D, PETROVIČOVÁ A, JUSKANIČ D, STRAUSS J, HALAJ M, KURRAY P, HRANAI M, HARADA KH, INOUE S, YOSHIDA Y, HABU T, HERZIG R, YOUSSEFIAN S, KOIZUMI A. RNF213 rare variants in Slovakian and Czech moyamoya disease patients. *PLoS ONE* 2016, 11(10): e0164759. (*IF 2,806*)
4. VESELÝ B, KORIŤÁKOVÁ E, BOHNEN N, **VISZLAYOVÁ D**, KIRÁLOVÁ S, VALKOVIČ P, KURČA E, REKTOR I. The contribution of cerebrovascular risk factors, metabolic and inflammatory changes to cognitive decline in Parkinson's disease: preliminary observations. *Journal of Neural Transmission.* 2019, 126(10): 1303-1312. (*IF 2,903*)

## **Ostatní vědecké práce v impaktovaném časopise**

5. KEŠNEROVÁ P, ŠKOLOUDÍK D, **VISZLAYOVÁ D**. Detekce nestabilního karotického plátu v prevenci ischemické cévní mozkové příhody. *Cesk Slov Neurol N*. 2018, 81/114(4): 378-391. (*IF 0,355*)

## **Ostatní práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise**

6. **VISZLAYOVÁ D**, BROZMAN M. Endovaskulárna liečba mozgových infarktov. Správny čas pre optimizmus? *Neurológia*. 2015, 10(2): 57-63.

7. VIRÁGOVÁ M, DEAN Z, MIKLOŠKOVÁ M, **VISZLAYOVÁ D**, GOBÖOVÁ M, GÖBÖ T, HAJAŠ G, GREGOROVÍČOVÁ E, VESELÝ B, PETROVIČOVÁ A. Spinálny epidurálny absces v cerviko-thorako-lumbálnej oblasti - kazuistika. *Neurológia*. 2013, 8(3): 160-163.

8. BROZMAN M, KOVÁČOVÁ S, VIRÁGOVÁ M, MIKLOŠKOVÁ M, **VISZLAYOVÁ D**, ANDELOVÁ V, POGRANOVÁ B. Prvý prípad progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie u 48-ročnej pacientky so sclerosis multiplex na Slovensku. *Neurológia*. 2015, 10(3): 153-158.

## **Kapitola v monografii**

9. **VISZLAYOVÁ D**. Kardioembolický mozgový infarkt - diagnostika a súčasné možnosti liečby. Monografia, *Následná starostlivosť o pacientov s CMP*. 44-49. Berlina 2017.

## **8 VYBRANÉ PŘEDNÁŠKY A POSTERY PREZENTOVANÉ V ZAHRANIČÍ NA ZÁKLADĚ DISERTAČNÍ PRÁCE S PUBLIKOVANÝM ABSTRAKTEM**

**1. VISZLAYOVÁ D, ŠKOLOUDÍK D, BROZMAN M, LANGOVÁ K, HERZIG R.** Sonolysis in risk reduction of symptomatic and silent brain infarctions during acute endovascular coronary intervention: randomized, controlled trial.

Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, April 2018, Prague, Czech Republic. Eur J Neurol. 2018, 25 (Suppl. 1): 17-18.

**2. VISZLAYOVÁ D, ŠKOLOUDÍK D, BROZMAN M, HERZIG R, LANGOVÁ K, PÁTROVIČ L, KURRAY P, KIRÁLOVÁ S.** Sonolysis in risk reduction of symptomatic and silent brain infarctions during coronary stenting (SONOREDUCE): a randomized controlled trial.

Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, April 2018, Prague, Czech Republic. Eur J Neurol. 2018, 25 (Suppl. 1): 30.

**3. VISZLAYOVÁ D, ŠKOLOUDÍK D, BROZMAN M, HERZIG R, LANGOVÁ K, PÁTROVIČ L, KURRAY P, KIRÁLOVÁ S.** Transcranial Doppler-detected microembolic signals do not predict new brain ischemic lesions after elective coronary intervention. [Poster]

Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, April 2018, Prague, Czech Republic. Eur J Neurol. 2018, 25 (Suppl. 1): 51.

Ocenění „Best Poster Award“.

**4. HERZIG R, VISZLAYOVA D, SKOLOUDIK D, BROZMAN M, LANGOVÁ K, KURRAY P, PATROVIC L, KIRALOVA S, VALIS M.** Transcranial Doppler-detected microembolic signals as a predictor of new brain ischemic lesion after elective coronary intervention. [Poster]

American Academy of Neurology, May 2019, Philadelphia, USA.  
Neurology 2019, 92(15 Suppl): P5.3-060.

**5. VISZLAYOVÁ D, ŠKOLOUDÍK D, BROZMAN M, LANGOVÁ K, HERZIG R, PÁTROVIČ L, KIRÁLOVÁ S.** Acute and subacute silent cerebral infarction in patients before elective coronary intervention. [Poster]

European Stroke Organisation Conference, May 2019, Milan, Italy. Eur Stroke J. 2019, Vol. 4(1S): 335.



## 9 POUŽITÁ LITERATURA

1. American College of Radiology. ACR-ASNR-SPR practice parameter for the performance and interpretation of magnetic resonance imaging of the brain. Accessed November 3, 2015.
2. Akiyama M, Ishibashi T, Yamada T, Furuhata H. Low-frequency ultrasound penetrates the cranium and enhances thrombolysis in vitro. *Neurosurgery*. 1998, 43(4): 828-32.
3. Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA, Christou I, Barber PA, Burgin WS, et al. High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial Doppler monitoring. *Stroke*. 2000, 31(3): 610-4.
4. Alexandrov AV, Demchuk AM, Burgin WS, Robinson DJ, Grotta JC, CLOTBUST Investigators. Ultrasound-enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke: phase I. Findings of the CLOTBUST trial. *J Neuroimaging*. 2004, 14(2): 113-7.
5. Bardoň P, Kuliha M, Herzig R, Šaňák D, Langová K, Kaňovský P, et al. Changes in middle cerebral artery blood flow velocity during sonolysis using a diagnostic transcranial probe with a 2-MHz Doppler frequency in healthy volunteers. *J Ultrasound Med*. 2012, 31(11): 1789-94.
6. Behrens S, Daffertshofer M, Spiegel D, Hennerici M. Low-frequency, low-intensity ultrasound accelerates thrombolysis through the skull. *Ultrasound Med Biol*. 1999, 25(2): 269-73.
7. Bernick C, Kuller L, Dulberg C, Longstreth WT Jr, Manolio T, Beauchamp N, Price T; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the Cardiovascular Health Study. *Neurology*. 2001, 57:1222-1229.
8. Consensus Committee of the Ninth International Cerebral Hemodynamic Symposium. Basic identification criteria of Doppler microembolic signals. *Stroke*. 1995, 26:1123.

9. Daffertshoffer M, Fatar M. Therapeutic ultrasound in ischemic stroke treatment: experimental evidence. *Eur J Ultrasound*. 2002, 16(1-2): 121-30.
10. Dash D. Complication of coronary intervention: abrupt closure, dissection, perforation. *Heart Asia*. 2013, 5(1): 61-65.
11. Debette S, Beiser A, DeCarli C, Au R, Himali JJ, Kelly-Hayes M, Romero JR, Kase CS, Wolf PA, Seshadri S. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: the Framingham Offspring Study. *Stroke*. 2010, 41: 600-606.
12. Dukkipati S, O'Neill WW, Harjai KJ, Sanders WP, Deo D, Boura JA, Bartholomew BA, Yerkey MW, Sadeqhi HM, Kahn JK. Characteristics of cerebrovascular accidents after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2004, 43:1161-1167.
13. Eggers J, Seidel G, Koch B, König IR. Sonothrombolysis in acute ischemic stroke for patients ineligible for rt-PA. *Neurology*. 2005, 64(6): 1052-4.
14. Fanning JP, Wong AA, Fraser JF. The epidemiology of silent brain infraction: a systematic review of population-based cohorts. *BMC Medicine*. 2014,12:119.
15. Fuchs S, Stabile E, Kinnaird TD, Mintz GS, Gruberg L, Canos DA, Pinnow EE, Kornowski R, Suddath WO, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Weissman NJ. Stroke complicating percutaneous coronary interventions: incidence, predictors, and prognostic implications. *Circulation*. 2002, 106: 86-91.
16. Guy G, Backer D. Risk factors and prevention of cardiovascular. *Dialogues in Cardiovascular Medicine*. 2008, 13(2): 83-99.
17. Harvey EN. Biological Aspects of Ultrasonic Waves, a General Survey. *Biol Bull*. 1930, 59: 306-25.
18. Hoffman SJ, Holmes DR Jr, Rabinstein AA, Rihal CS, Gersh BJ, Lennon RJ, Bashir R, Gulati R. Trends, predictors, and outcomes of cerebrovascular events related to percutaneous coronary intervention: a

- 16-year single-center experience. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011, 4: 415-422.
19. Kobayashi S, Okada K, Koide H, Bokura H, Yamaguchi S. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke.* 1997, 28: 1932-1939.
20. Kuliha M, Roubec M, Školoudík D. Sonotrombolýza -mechanismus účinku a její využití v léčbě ischemické cévní mozkové příhody. *Cesk Slov Neurol N.* 2012, 75/108(1): 23-29.
21. Longstreth WT Jr. Brain abnormalities in the elderly: frequency and predictors in the United States (the Cardiovascular Health Study): Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *J Neural Transm Suppl.* 1998, 53: 9-16.
22. McPherson TP, Dighe KJ, Charania K et al. Cardiac catheterization and periprocedural stroke, CCC 2012.
23. Montalescot G et al. Task force on the management of stable CAD of the ESC. *Eur H J.* 2013, 34: 2949-3003.
24. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997, 349:1498-1504.
25. National Center for Health Statistics 1999 National Hospital Discharge Survey: Annual Summary With Detailed Diagnosis and Procedure Data. Washington, DC: US Dept of Health and Human Services; September 2001:No. 151. DHHS publication (PHS) 2001-1722.
26. Ricci S, Dinia L, Del Sette M, Anzola P, Mazzoli T, Cenciarelli S, et al. Sonothrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012, 10:CD008348.
27. Roh HG, Byun HS, Ryoo JW, Na DG, Moon WJ, Lee BB et al. Prospective analysis of cerebral infarction after carotid endarterectomy and carotid artery stent placement by using diffusion-weighted imaging. *Am J Neuroradiol.* 2005, 376-384.

28. Sacco RL et al. An updated definitiv of stroke for the 21st century: a statement for healthcare Professional from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013, 44: 2064-2089.
29. Sayols-Baixeras S, Lluís-Ganella C, Lucas G, Elosua R. Pathogenesis of coronary artery disease: focus on genetic risk factors and identification of genetic variants. *Appl Clin Genet*. 2014, 16(7): 15-32.
30. Saqqur M, Tsivgoulis G, Nicoli F, Skoloudik D, Sharma VK, Larrue V, et al. The role of sonolysis and sonothrombolysis in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and case-control studies. *J Neuroimaging*. 2014, 24(3): 209-20.
31. Schmidt T, Abbott JD. Coronary stents: History, Design, and Construction. *J Clin Med*. 2018, 7(6): 126.
32. Skoloudik D, Bar M, Skoda O, Vaclavik D, Hradilek P, Allendoerfer J, et al. Safety and efficacy of the sonographic acceleration of the middle cerebral artery recanalization: results of the pilot thrombotripsy study. *Ultrasound Med Biol*. 2008, 34(11): 1775-82.
33. Školoudík D, Fadrná T, Bar M, Zapletalová O, Zapletal O, Blatný J, et al. Changes in haemocoagulation in healthy volunteers after a 1-hour thrombotripsy using a diagnostic 2-4 MHz transcranial probe. *J Thromb Thrombolysis*. 2008, 26(2): 119-24.
34. Školoudík D, Kuliha M, Hrbáč T, Jonszta T, Herzig R, SONOBUSTER Trial Group. Sonolysis in Prevention of Brain Infarction during Carotid Endarterectomy and Stenting (SONOBUSTER): a randomized, controlled trial. *Eur Heart J*. 2016, 37(40): 3096-102.
35. Školoudík D, Hurtíková E, Brát R, Herzig R for the SONORESCUE Trial Group. Sonolysis in prevention of brain infarction during cardiac surgery (SONORESCUE): Randomized, controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2016, 95.

36. Tavakol M, Ashraf S, Brenner SJ. Risks and complications of coronary angiography: a comprehensive review. *Glob J Health Sci.* 2012, 4(1): 65-93.
37. Tsivgoulis G, Eggers J, Ribo M, Perren F, Saqqur M, Rubiera M, et al. Safety and efficacy of ultrasound-enhanced thrombolysis: a comprehensive review and meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Stroke.* 2010, 41(2): 280-7.
38. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med.* 2003, 348: 1215-1222.
39. World Health Organization (2009) *Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks.* WHO, Geneva.