

UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové

Daša Vizslayová

2020

Doktorský studijní program

Neurologie

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

Sonolysis in Risk Reduction of Symptomatic and Silent Brain Infarctions during Coronary Angioplasty and Stenting

MUDr. Daša Vízlayová

Školitel: prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D.

Hradec Králové, 2020

Prohlášení autorky

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy.

Daša Vizslayová

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).

PODĚKOVÁNÍ

Moje poděkování patří všem kolegům a přátelům, kteří se na této práci podíleli. Hlavní poděkování patří mému školiteli prof. Herzigovi a mým konzultantům prof. Školoudíkovi a doc. Brozmanovi. Děkuji jim za odborné vedení práce a cenné rady, které mi poskytovali po dobu celého studia. Doc. Brozmanovi děkuji za vědomosti, které mi předal v neurologii a neurosonografii. Za jeho podporu, odborné a přátelské rady, stejně jako jeho nekonečně vysoké nároky na každý detail tohoto projektu.

Poděkovat chci také kolektivu Neurologické kliniky Fakultní nemocnice v Nitře, jmenovitě MUDr. Kročkové a MUDr. Virágové, všem kolegům v Kardiocentru Nitra, kardiointervenčnímu týmu, sestřám a pacientům, bez jejichž trpělivosti a pomoci by nebylo možno tuto práci uskutečnit. Poděkování patří i kolegům z diagnostického centra Jessenius s.r.o.v Nitře, jmenovitě MUDr. Pátrovičovi a MUDr. Juskaničovi. Dále kolegům z Ústavu klinické psychologie FN Nitra, zejména Mgr. Silvii Királové.

Za podporu, pochopení a lásku děkuji manželovi Ladislavovi a synům Viktorovi a Viliamovi, bez kterých by můj život neměl smysl. V neposlední řadě chci poděkovat svojí drahé babičce, která mne vedla celý život s největší láskou a radami, které zůstanou v mém srdci, tak jako i ona do konce mého života.

OBSAH

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	5
1 SOUHRN, SUMMARY	7
2 ÚVOD DO PROBLEMATIKY	11
2.1 ISCHEMICKÁ CHOROBA SRDEČNÍ	11
2.1.1 Katetrizace koronárních tepen.....	11
2.1.2 Komplikace koronárních katetrizací.....	12
2.1.3 Mozkové komplikace koronárních katetrizací.....	13
2.2 TICHÝ MOZKOVÝ INFARKT	14
2.2.1 Neurozobrazovací modalita a tichý mozkový infarkt.....	14
2.2.2 Prevalence tichých mozkových infarktů.....	15
2.3 MIKROEMBOLICKÉ SIGNÁLY	16
2.3.1 Mikroembolické signály při kardiálních zdrojích embolizace.....	18
2.3.2 Mikroembolické signály při koronárních katetrizacích.....	19
2.4 TERAPEUTICKÝ ULTRAZVUK	20
2.4.1 Mechanizmy účinku ultrazvuku.....	20
2.4.2 Sonolýza a klinické studie.....	21
3 KOMENTOVANÉ PUBLIKACE - CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE, STATISTICKÁ ANALÝZA A SOUBOR NEMOCNÝCH, VLASTNÍ VÝSLEDKY, DISKUZE	23
3.1 TICHÝ AKUTNÍ A SUBAKUTNÍ MOZKOVÝ INFARKT U PACIENTŮ PŘED KORONÁRNÍ INTERVENČÍ	23
3.2 MIKROEMBOLICKÉ SIGNÁLY DETEKOVANÉ TRANSKRANIÁLNÍM DOPPLEREM JAKO PREDIKTOR NOVÉ MOZKOVÉ ISCHEMICKÉ LÉZE PO ELEKTIVNÍ KORONÁRNÍ INTERVENČÍ?	42
3.3 SONOLÝZA V REDUKCI RIZIKA SYMPTOMATICKÝCH A TICHÝCH MOZKOVÝCH INFARKTŮ V PRŮBĚHU KORONÁRNÍHO STENTINGU (SONOREDUCE): RANDOMIZOVANÁ, KONTROLOVANÁ STUDIE	60
4 SOUHRN POZNATKŮ DISERTAČNÍ PRÁCE	76
5 ZÁVĚRY PRO KLINICKOU PRAXI	77
6 PUBLIKACE	78
7 VYBRANÉ PŘEDNÁŠKY A POSTERY PREZENTOVANÉ V ZAHRANIČÍ NA ZÁKLADĚ DISERTAČNÍ PRÁCE S PUBLIKOVANÝM ABSTRAKTEM	80
8 POUŽITÁ LITERATURA	82

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ACE-R – Adenbrookův kognitivní test
ACI – arteria carotis interna
ACM – arteria cerebri media
ADC – aparentní difuzní koeficient, parametrická mapa
AKS – akutní koronární syndrom
AP – angina pectoris
BMI – body mass index
CABG – aortokoronární bypass
CI – interval spolehlivosti
CS – koronární stenting
CDT – test hodin
CMP – cévní mozková příhoda
CT – výpočetní tomografie
FLAIR – fluid-attenuated inversion recovery
HITS – hypertenzitní tranzientní signály
ICH DK – ischemická nemoc dolních končetin
ICHS – ischemická choroba srdeční
IM – infarkt myokardu
IQR – interkvartilové rozpětí
IU – mezinárodní jednotky
IVT – intravenózní trombolýza
LMWH – nízkomolekulový heparin
MES – mikroembolické signály
ml – mililitr
MMSE – Mini Mental State Examination
MR – magnetická rezonance
MR-DWI – magnetická rezonance, vážení difuzí
mRS – modifikovaná Rankinova škála
NIHSS – škála National Institutes of Health Stroke
OD – podíl šance
PCI – perkutánní koronární intervence
RIA – ramus interventricularis anterior

nonSTEMI – infarkt myokardu bez elevace ST segmentů

OR – odds ratio

SCI – tichý mozkový infarkt

SD – standardní odchylka

STEMI – infarkt myokardu s elevací ST segmentů

T – Tesla

TCD – transkraniální dopplerovská sonografie

TIA – tranzitorní ischemická ataka

tPA – tkáňový plazminogenový aktivátor

VFT – test verbální fluence

1 SOUHRN

Úvod: Koronární angiografie a srdeční katetrizace se využívají k diagnostice a léčbě ischemické srdeční choroby (ICHS). Díky rozvoji katetrizačních technik a instrumentárií se významně eliminovali periprocedurální komplikace. Mezi cerebrální komplikace patří zejména tranzitorní ischemická ataka (TIA) a cévní mozková příhoda (CMP). Incidence CMP je poměrně nízká (0,1 - 0,4 %), ale incidence tichého mozkového infarktu (silent cerebral infarction, SCI) je podstatně vyšší (5 - 62 %), převaha dostupných dat udává rozsah 10 - 20 %. SCI nezpůsobuje sice potíže v době vzniku, ale v průběhu měsíců a let může vyústit do rozvoje neurologických potíží, kognitivní dysfunkce, psychiatrických nemocí, vzniku CMP a dřívější mortality. Mnoho studií prokázalo trombolytický efekt ultrasonografie. Sonolýza by mohla představovat léčebný postup, který by chránil pacienty před rozvojem mozkového infarktu při provádění 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; 3) zjistit efekt a bezpečnost periprocedurální transkraniální sonolýzy při koronárním výkonu. Vyhodnotit výskyt symptomatických a tichých mozkových infarktů, zobrazených na MR mozku po intervenci ve skupině sonolýzy a v kontrolní skupině. Zhodnotit vztah mozkových infarktů a rozvoje kognitivního deficitu.

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 mozku 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 SCI po koronární intervenci oproti kontrolní skupině. Před koronárním stentingem (CS) 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 CS pacienti absolvovali neurologické vyšetření a testy kognitivních funkcí.

Výsledky: 1) Akutní/subakutní SCI na MR před CS byl přítomen u 9 ze 144 (6,3 %) pacientů. Jediným statisticky významným rizikovým faktorem přítomnosti SCI byl vyšší výskyt CMP/TIA prodělané v minulosti ($P=0,05$). Pouze u jedné pacientky byla diagnostikována ipsilaterální stenóza arteria carotis interna nad 50 %. 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: Adenbrookův kognitivní test (ACE-R) ($P=0,261$), Mini Mental State Examination (MMSE) ($P=0,272$), test hodin ($P=0,237$) a test verbální fluence ($P=0,327$).

2) 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. Nové ischemie na kontrolním MR vyšetření byly přítomny u 18 pacientů (25,7 %). Všechny ischemie byly asymptomatické. Počet a objem nových ischemií nekorelovaly s typem a frekvencí MES. 3) Nepotvrdili jsme signifikantní rozdíl v počtu pacientů s novým mozkovým infarktem (25,7 vs. 18,9 %, $P=0,423$), v 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 oblasti insonované ACM (18,6 vs. 17,6 %, $P=0,958$) mezi skupinou sonolýzy a kontrolní skupinou. Žádný pacient neprodělal CMP, TIA, infarkt myokardu (IM), v obou skupinách nedošlo k úmrtí žádného pacienta. Intrakraniální krvácení se nevyskytlo ve skupině sonolýzy, vyskytlo se pouze v jednom případě v kontrolní skupině (0 vs. 1,4 %, $P=0,888$). Výsledky v testu hodin měli 30 dní po CS signifikantně lepší pacienti ve skupině sonolýzy v porovnání s kontrolní skupinou (medián 3,0 vs. 2,5, $P=0,031$).

Závěr: 1) Výskyt akutního/subakutního SCI u pacientů indikovaných k elektivní koronární angiografii a CS 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 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 CS pomocí sonolýzy.

SUMMARY

Background: Coronary angiography and heart catheterization are tests for assessment and treatment of coronary artery disease. With significant advances in the equipment used for cardiac catheterization, and newer techniques, the rates of complications have been reduced significantly. Cerebral complications are transient ischemic attack (TIA) and stroke. Catheterization related acute stroke incidence is rare, 0,1-0,4%, but the incidence of silent stroke (silent cerebral infarction, SCI) is significantly higher (5-62%). Many studies revealing incidence of SCI in the range of 10-20%. Silent strokes do not cause acute neurological dysfunction. They might cause dementia, neurological and psychiatric disorders, stroke or death in a couple of months after onset of SCI. Numerous studies documenting the thrombolytic effect of ultrasonography. Sonolysis should be method for reducing the risk of symptomatic and asymptomatic brain ischemic lesions in patients undergoing elective coronary angioplasty or coronary 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 for reducing the risk of symptomatic and asymptomatic brain ischemic lesions detected on brain MR in patients undergoing elective coronary catheterization. Examine changes in cognitive function tests at 30 days post procedure in relation to pretreatment scores in sonolysis and control group.

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). 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 CS.

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). Ipsilateral internal carotid stenosis >50% was diagnosed in one patient. Patients with the history of stroke/TIA had a larger volume of SCI (P=0,008). We did not find statistically significant differences in cognitive function tests between patients with acute/subacute SCI and without SCI: Adenbrook's cognitive test (P=0,261), Mini Mental State Examination (P=0,272), clock-drawing test (P=0,237), verbal fluency test (P=0,327). 2) Diabetes mellitus was associated with a higher frequency of total (P=0,011) and solid MES (P=0,012) 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 MCA 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 insolated MCA territories (18,6 vs. 17,6%, P=0,958) between the sonolysis group and the control group. There were no cases of stroke, TIA, myocardial infarction, or death in the two groups. Intracranial bleeding was not reported in the sonolysis group, whereas there was one occurrence in the control group (0 vs. 1,4%, P=0,888). 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 for 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 CS.

2 ÚVOD DO PROBLEMATIKY

2.1 ISCHEMICKÁ CHOROBA SRDEČNÍ

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).

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.

2.1.1 Katetrizace koronárních tepen

Ročně podstoupí katetrizaci koronárních tepen přibližně 20 tisíc pacientů na Slovensku a více než milion v USA (Mozzafarian D et al., 2015). Patří celosvětově mezi nejčastější medicínské zákroky. Koronární katetrizace se provádí už více než 50 let a v současnosti patří do skupiny léčebných postupů, které zažívají významný vzestup. Umožňuje to zejména neustálý vývoj novějších technologií a stentů, které snižují riziko periprocedurálních komplikací, jakož i obávané restenózy stentu (Schmidt T et al., 2018).

Koronární angiografie je vyšetření, při kterém se zobrazují koronární tepny. Angiografie se považuje za zlatý standard zobrazení koronárních tepen a je jediným zobrazením, které dokáže zachytit i distální části srdečních cév. Při koronární angiografii se

zavádí katétr do koronárních tepen přes periférní cévní přístup. Nejčastějším místem vstupu jsou radiální nebo femorální tepna. Vyšetřením dokážeme vyhodnotit počet stenotických, nebo okludovaných tepen, stupeň jejich stenózy, lokalitu, stav kolaterálního zásobení. V průběhu vyšetření je možno provést funkční testy vazomotorické reakce, levostrannou ventrikulografii, aortografií nebo zobrazit renální tepny.

Koronární stenting je léčebný postup, který se může uskutečnit akutně, nejčastěji při infarktu myokardu, nebo jako plánovitý výkon. Tato revaskularizační léčba významným způsobem snižuje mortalitu a zlepšuje kvalitu života u pacientů s koronární nemocí. Jejím cílem je rozšířit lumen stenotické tepny (Obr. 1a,b).



Obr. 1a.

Závažná stenóza proximální ramus interventricularis anterior (RIA).



Obr. 1b.

RIA s dobrým efektem po perkutánní koronární intervenci (PCI) se stentem.

2.1.2 Komplikace koronárních katetrizací

I přes výrazný rozvoj katetrizačních technik a instrumentárií není možno úplně eliminovat periprocedurální komplikace. Závažné komplikace v průběhu diagnostických katetrizací se popisují u méně než 1 % pacientů, riziko úmrtí je méně než 0,05% (Tavakol M et al., 2012). Stupeň rizika je závislý na mnoha faktorech - komorbiditě pacienta, klinických příznacích srdeční nemoci, cévní anatomii, kvalitě operátora a kvalitě centra, ve kterém se zákrok provádí. Stupeň komplikací může být minimální (dyskomfort v místě cévního vstupu) až po smrt.

Komplikace mohou být lokálně cévní (pseudoaneuryzmata, krvácení, arterio-venózní fistuly, trombózy, embolizace, komplikace v místě cévního vstupu), závažné (smrt, CMP, disekce/perforace velkých tepen, ateroembolie, alergické reakce na medikaci nebo kontrastní

látku, kontrastem indukovaná nefropatie, infekce, radiační poškození pokožky) a kardiální komplikace. Těmi bývají arytmie a akutní uzávěr koronární tepny způsobený disekcí, formací trombu, nebo in-stent trombózou (Tavakol M et al., 2013; Dash D et al., 2013).

2.1.3 Mozkové komplikace koronárních katetrizací

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; Dukkipati 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 průběhu srdečních katetrizací, nebo perkutáních koronárních intervencí jsou vzduchová embolie, formování trombu v katétru, nebo na jeho povrchu, nebo dislokace ateromů aorty v době manipulace s katétry (Roh HG et al., 2005; McPherson TP et al., 2012).

PCI vyžaduje zavádění velkých a tužších vodících katetrů, 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 mozkových infarktů mohou být i hemodynamické změny v době 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 modality a tichý mozkový infarkt

SCI dokážeme zobrazit pomocí CT, nebo MR mozku, přičemž MR má vyšší senzitivitu a specifitu 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 ischemie 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 ≤ 5 mm a „in-plane resolution“ $\leq 1 \times 1$ mm. K dosažení vyšší senzitivity pro zobrazení malých infarktů se doporučuje tloušťka řezu ≤ 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 volumometrii 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.

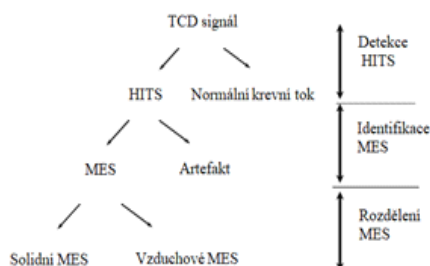
2.3 MIKROEMBOLICKÉ SIGNÁLY

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.

MES představují částice, které se krevním tokem dostanou do mozkové cirkulace. Mají náhodný výskyt v průběhu 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 odlišné složení než okolní erythrocyty a produkuje tyto typické HITS. HITS způsobují makroemboly i mikroemboly. HITS rozdělujeme na mikroembolické signály a artefakty. Je velmi důležité odlišit tyto dvě skupiny. Následně je potřebné rozlišit MES na vzduchové a solidní signály, (Obr. 2), (Darbellay DA et al., 2004).

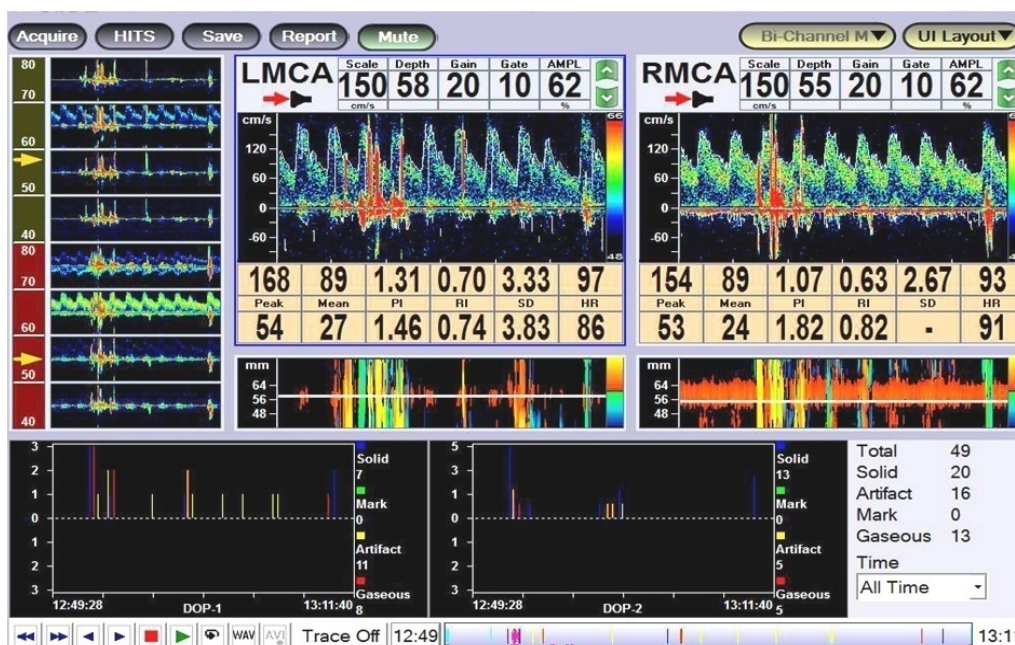


Obr. 2. Analýza TCD signálů. (1) Detekce vysoko-intenzitních signálů (HITS), rozlišení mezi HITS a normálním krevním tokem. (2) Identifikace mikroembolických signálů (MES), rozlišení mezi MES a artefaktem. (3) Klasifikace MES, rozdělení na solidní a vzduchové emboly.

Zachycení vzduchových MES bylo poprvé popsáno v roce 1969 u pacientů s dekompresní nemocí a při aortokoronárním bypassu (CABG) (Spencer MP et al., 1969).

Solidní MES byly popsány až v roce 1990. Spencer jako první uskutečnil komplexní popis MES u pacientů s karotickými stenózami, kteří podstoupili endarterektomii (Spencer MP et al., 1990).

MES způsobené embolem mají určité charakteristiky, které jsou odlišné od signálů, které způsobuje normální krevní proud. Embolické signály - HITS, jsou přítomny na povrchu dopplerovského signálu. Úhel odchylky od erytrocytů je 180° . Mohou být způsobené agregací trombocytů, malými ateromatickými, nebo tukovými částicemi, případně malými vzduchovými mikrobublinami. Na rozdíl od MES vznikají artefakty různými mechanismy, např. pohybem sondy, pohybem pacienta, zvukové artefakty i pacientovým hovorem. Rozpoznání artefaktů od MES je základem správného hodnocení záznamu TCD. K tomu je třeba zkušeného sonografisty. V současnosti je možno uskutečnit analýzu MES a vyhodnotit, který signál je MES a který artefakt pomocí TCD přístroje. Signály z různé hloubky jedné tepny představují pohyb embolu z proximální do distální části na rozdíl od artefaktu, u kterého přístroj pohyb nezaznamená, protože se nachází v celé hloubce současně (Muengtaweepongsa S et al., 2018). Systém automatické analýzy MES zároveň vyhodnocuje, zda se jedná o solidní, nebo vzduchový embolus a provádí kvantitativní analýzu, tedy počet jednotlivých MES a artefaktů, (Obr. 3).



Obr. 3. Automatická analýza MES.

Počet zachycených MES v průběhu výkonu je velmi variabilní a závislý na typu patologie, která je způsobuje resp. na druhu výkonu, který monitorujeme. Právě z tohoto důvodu je obtížné stanovit dobu monitorování. Všeobecný konsenzus hovoří o délce monitoringu více než jedné hodiny (Valdueza JM et al., 2017).

MES v době svého výskytu nezpůsobují akutní symptomy. Vyskytují se počas různých specifických diagnostických a terapeutických intervencí včetně koronárních. MES byly zachyceny při mnohých kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních nemocech - stenózy karotických tepen, ateroskleróza v oblasti aortálního oblouku, fibrilace síní, infarkt myokardu, srdeční chlopňové náhrady, foramen ovale patens, chlopní vady. Byly také zachyceny v průběhu různých cévních a kardiálních invazivních zákroků (angiografie, PCI, operace a stentingu karotických tepen, CABG), ale i ortopedických, případně jiných chirurgických zákroků.

Všeobecně platí, že MES pocházející z kardiálního zdroje se typicky vyskytují oboustranně, resp. v jakékoli insonované mozkové tepně. MES způsobené onemocněním supraaortálních tepen se obvykle vyskytují ve směru krevního toku ipsilaterálně na straně zdroje. Nelze však zapomínat na anatomické varianty Wilisova okruhu. Proto je optimální poznat cévní anatomii před výkonem, který monitorujeme.

2.3.1 Mikroembolické signály při kardiálních zdrojích embolizace

MES téměř vždy doprovázejí kardiochirurgické zákroky. Speciálně doprovází aortální svorkování a iniciální fázi reperfúze (Barbut D et al., 1994). Několik studií potvrdilo možný vztah mezi počtem a druhem MES, vznikem periprocedurální CMP, nebo neuropsychologického deficitu (Barbut et al., 1997; Clark et al., 1999).

MES se často vyskytují i u pacientů s chlopními náhradami. Vznikají převážně vzduchové MES. Jejich počet je vysoce závislý na typu implantované chlopně (Georgiadis D et al., 1997; Sliwka U et al., 1998). Otázka, kdy je výskyt solidních MES známkou trombotizace chlopně zůstává nezodpovězena.

Dalšími kardiologickými nemocemi, při kterých se MES vyskytují, jsou symptomatická a asymptomatická fibrilace síní, selhávání srdce, infarkt myokardu, kardiomyopatie, endokarditida, foramen ovale patens, aortální a mitrální stenóza, nebo intrakardiální trombus. I když výskyt MES při všech kardiologických nemocech je přibližně stejný, detekce MES není vhodnou metodou pro diferenciální diagnostiku mezi jednotlivými srdečními nemocemi (Sliwka U et al., 1995).

Doposud nebylo prokázáno, že přítomnost MES při nemocech srdce je prediktorem mozkového infarktu. Ve studii Sliwky a kol. mělo MES přítomné pouze 38 % pacientů s akutním mozkovým infarktem kardioembolické etiologie ihned po vzniku iktu. Přítomen byl v té době také signifikantní pokles jejich výskytu (Sliwka U et al.,1998).

2.3.2 Mikromebolické signály při koronárních katetrizacích

Koronární katetrizace jsou provázeny výskytem MES jak vzduchových, tak i solidních. Jejich výskyt je především vázán na dané úkony, proto vznikají kumulativně v průběhu daného výkonu. Vzduchové MES vznikají zejména při podávání kontrastní látky, nebo intravenózních roztoků. Solidní MES registrujeme zejména při manipulaci s katétry, kdy dochází k fragmentaci aterosklerotických lezí v cévách.

Doposud publikované studie přinesly velmi různorodé výsledky.

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.

2.4.1 Mechanizmy účinku ultrazvuku

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 průchodu 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). Tepelný efekt se považuje za hlavní příčinu koagulační nekrózy, která způsobuje fokální léze.

Při tvorbě kavitací se mění objem submikroskopických částic plynu, které jsou vystaveny ultrazvukovému vlnění. Existují dva typy kavitací, tranzientní a stabilní kavítace. Tranzientní kavítace vznikají působením nízkofrekvenčního ultrazvukového vlnění (20 - 100 kHz) s vyššími intenzitami (2 - 15 W/cm²). Dochází k rychlým změnám velikosti mikrobublin, jejich nestabilitě, kolapsům a vzniku tzv. šokových vln, čímž se vytvářejí síly odpovědné za mechanickou složku sonolýzy. Tento efekt způsobuje mechanické rozrušení trombů a aterosklerotických plátů, a to i bez přítomnosti trombolýtik (Dijkmans PA et al., 2004). Ultrazvuk s nižšími intenzitami (do 1 W/cm²) vede ke vzniku stabilní kavítace. Dochází k oscilaci objemu bublin, které způsobuje procházející tlaková vlna. Tento typ kavitací nemá mechanické účinky na trombus či aterosklerotické pláty (Prokop AF et al., 2007).

Při oscilaci objemu bublin v oblasti trombu dochází k mikropohybu tekutiny a reverzibilní disagregace fibrinových vláken, což vede k lepšímu průniku trombolýtika do trombu. Zároveň s těmito strukturálními změnami dochází k odkrývání receptorů pro tkáňový plazminogenový aktivátor (tPA), což jsou hlavní mechanismy odpovědné za potenciaci efektu

IVT ultrazvukem při použití diagnostických frekvencí kolem 2 MHz (Francis CW et al., 1995).

Mechanismy 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, tvorbu akustických kavitací, nebo přechodnou dilataci periferních kapilár způsobenu nejpravděpodobněji zvýšenou produkcí oxidu dusnatého v endotelu (Saqqur M et al., 2014; Školoudík D et al., 2008a; Školoudík D et al., 2008b; 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 nedagnostických 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 léze cévní stěny až její perforace. Při použití vyšších frekvencí (500 kHz - 3,4 MHz) dochází zejména k aktivaci fibrinolytického systému.

2.4.2 Sonolýza a klinické studie

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 (Tsivgoulis 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 echokontrastní 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 době kardiochirurgického zákroku byla SONORESCUE. Ve skupině sonolýzy byl signifikantně menší objem nových ischemických lézí mozku (Školoudík et al., 2016).

3 KOMENTOVANÉ PUBLIKACE - CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE, STATISTICKÁ ANALÝZA A SOUBOR NEMOCNÝCH, VLASTNÍ VÝSLEDKY, DISKUZE

3.1 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 diferenciální 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.

TEXT PUBLIKACE

Abstrakt

Úvod: Tichý mozkový infarkt (silent cerebral infarction, SCI) se považuje za rizikový faktor postupného rozvoje kognitivní dysfunkce, psychiatrických nemocí, vzniku cévní mozkové příhody (CMP) a včasné mortality. Přesná incidence a prevalence SCI není známa a liší se na základě výsledků publikovaných klinických studií. Cílem naší práce bylo zjistit výskyt incidentálních akutních a subakutních SCI na magnetické rezonanci (MR) mozku a jejich objem u pacientů před plánovanou koronární intervencí, jakož i posoudit rizikové faktory vzniku SCI.

Materiál a metodika: Do studie byli zařazeni pacienti před elektivní koronární angiografií, angioplastikou, nebo stentingem. Před intervencí absolvovali MR mozku, na kterém se hodnotila přítomnost akutního a subakutního SCI, jeho objem a vztah jednotlivých rizikových faktorů k výskytu SCI. Zároveň se hodnotil kognitivní deficit ve vztahu k SCI.

Výsledky: Do studie bylo od listopadu 2015 do ledna 2017 zařazeno 144 pacientů (103 mužů a 41 žen). Ze 144 pacientů mělo přítomný minimálně jeden akutní/subakutní SCI na MR před

koronární intervencí 9 (6,3 %) pacientů. Jediným statisticky významným rizikovým faktorem přítomnosti SCI byl vyšší výskyt prodělané CMP/tranzitorní ischemické ataky (TIA) v minulosti ($P=0,05$). U jedné pacientky byla diagnostikovaná ipsilaterální stenóza arteria carotis interna nad 50 %. 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 ($P>0,05$).

Závěr: U pacientů indikovaných k elektivní koronární angiografii se vyskytoval akutní/subakutní SCI v 6,3 %. Jako rizikový faktor přítomnosti i většího objemu ischemických ložisek se prokázala anamnéza prodělané CMP/TIA. Studie neprokázala statisticky významný kognitivní deficit u pacientů s SCI oproti pacientům bez SCI.

Klíčová slova

Tichý mozkový infarkt; magnetická rezonance; cévní mozková příhoda; koronární angiografie; kognitivní deficit

ÚVOD

V roce 1965 byla publikována C. M. Fischerem první zmínka o výskytu mozkového infarktu bez průvodních klinických příznaků [1]. Tichý mozkový infarkt (silent brain infarction, SCI) je definovaný jako mozková léze zjištěna zobrazovacím, nebo neuropatologickým vyšetřením a není doprovázena příznaky CMP nebo TIA [2]. SCI se v současnosti nepovažuje za benigní mozkovou ischémii. Byl potvrzen jeho vztah k postupnému rozvoji neurologických potíží, kognitivní dysfunkce, psychiatrických nemocí, vzniku CMP a dřívější mortality [3-16]. Údaje o prevalenci SCI se uvádí od 5 - 62 %, většina dat však poukazuje na rozpětí mezi 10 - 20 % [16].

Tichý mozkový infarkt je nejčastějším incidentálním nálezem na CT, nebo MR mozku [17]. MR mozku je více senzitivní a specifické zobrazení v porovnání s CT. Dokáže lépe zobrazit a diferencovat malé kortikální a subkortikální infarkty, lakunární infarkty, hyperintenzity v bílé hmotě, perivaskulární prostor, stupeň kortikální atrofie a jiné strukturální léze. Parametry zobrazení SCI na MR detailně uvádí doporučení American Heart Association/American Stroke Association Statement 2017 a American College of Radiologists 2015 [17,18]. MR protokol by měl obsahovat tyto sekvence: T1 - vážení, difuzní

vážený obraz (diffuson weighted imaging; DWI), aparentní difuzní koeficient (apparent diffusion coefficient; ADC), T2 - vážení, fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), T2* vážení nebo susceptibility weighted imaging (SWI), případně gradient echo imaging (GRE). Má se provádět na přístroji se silou 1,5 - 3 T [17,18]. Akutní a subakutní SCI jsou definované jako hyperintenzitní léze na DWI korespondující s hypointenzitní oblastí v ADC mapě. Předpokládá se, že trvání („věk“) akutních a subakutních SCI představuje několik hodin až týdnů [17-25]. SCI se zobrazují většinou jako drobné subkortikální lézie v non-elokvetních zónách.

Kardioembolizace patří mezi nejčastější příčiny akutní ischemické CMP. Významnou rizikovou skupinu představují pacienti s koronárním onemocněním. Můžeme předpokládat, že kardioembolizace je příčinou SCI u pacientů s koronárními nemocemi. Studie „Sonolysis in Risk Reduction of Symptomatic and Silent Brain Infarctions During Coronary Stenting (SONOREDUCE)“ se zabývala rizikem vniku SCI v době koronárních intervencí [26].

Primárním cílem předkladané studie bylo zjistit výskyt incidentálních akutních a subakutních SCI na MR mozku u pacientů s koronárním onemocněním před elektivní koronární angiografií, angioplastikou, nebo stentingem. Sekundárním cílem bylo identifikovat rizikové faktory přítomnosti a velikosti (objemu) SCI a zhodnocení kognitivních funkcí před plánovanou koronární intervencí a jejich vztah k SCI. Pilotní studie byla provedena jako podstudie studie SONOREDUCE.

METODIKA PRÁCE

Etické schválení protokolu studie

Studie byla uskutečněna v souladu s Helsinskou deklarácí z roku 1975 (a jejími změnami z roku 2004 a 2008). Byla schválena lokální Etickou komisí FN Nitra (29.4.2014). Všichni pacienti před zařazením do studie podepsali informovaný souhlas. Studie byla registrována v mezinárodním registru ClinicalTrials (www.clinicaltrials.gov, NCT02351050).

Pacienti

Do studie byli zařazeni pacienti, kteří byli indikováni na plánovanou koronární angiografii, angioplastiku, nebo stenting v období od listopadu 2015 do ledna 2017 a byli zařazeni do studie SONOREDUCE. Vstupní kritéria byla: 1. indikace na plánovanou koronární angiografii, angioplastiku, nebo stenting; 2. věk 35 - 90 let; 3. funkční nezávislost hodnocená modifikovanou Rankinovou škálou (mRS) v rozpětí 0 - 2 body. Vylučovací

kritéria byla: 1. kontraindikace pro realizaci MR mozku (pacemaker, implantovaný kovový materiál, klaustrofobie); 2. akutní koronární intervence; 3. akutní infarkt myokardu.

Magnetická rezonance

Magnetická rezonance se prováděla na přístroji 1,5 T Avanto (Siemens, Erlangen, Německo). Protokol se skládal ze tří sekvencí: 1. transverzální T2 - vážené obrazy, 2. FLAIR, 3. DWI zobrazení a ADC - parametrická mapa. Impedance difuze molekul vody byla kvantitativně hodnocena pomocí třech rozličných hodnot b faktoru a následné kalkulace ADC parametrické mapy. Sekvence byly použity vždy na stejné úrovni se stejnou tloušťkou řezů a stejným počtem snímků (řezů). Šířku řezu tvořila vlastní tloušťka řezu (5 mm) + vzdálenostní faktor (10%). Standardní počet řezů byl 25. Standardní úroveň řezů byla považována za modifikovanou úroveň báze lebky v důsledku minimalizace vzdálenostních artefaktů echoplanární zobrazovací sekvence.

Hodnotili jsme výskyt akutního a subakutního SCI na MR mozku před plánovanou koronární intervencí. Jako akutní/subakutní mozkový infarkt byla hodnocena hypersignální léze na DWI, která měla korelát snížené hodnoty signálu na ADC mapě. Za starší vaskulární léze charakteru chronických SCI jsme považovaly hyperintenzitní lézie v T2 a FLAIR sekvencích [17-25]. Počítal se i objem SCI.

Vyšetření vyhodnocoval radiolog a neurolog. Nesrovnalosti se řešily vzájemnou dohodou. Objem se počítal manuální volumetrickou metodou jako celková plocha hyperintenzity DWI v každém jednotlivém řezu vynásobená efektivní tloušťkou řezu.

Klinické vyšetření

U všech pacientů byl zaznamenaný věk, pohlaví, sledované nemoci (arteriální hypertenze, ischemická choroba srdeční, fibrilace síní, překonaný infarkt myokardu, diabetes mellitus, hyperlipidemie, prodělaná TIA, nebo CMP, onkologické nemoci, ischemická choroba dolních končetin, překonaná plicní embolie, anamnéza koronární angioplastiky/stentingu, aortokoronární bypas), léková anamnéza (antigregační léčba, antikoagulační léčba, hypolipidemika), kouření, požívání alkoholu, stenóza arterie carotis interna (ACI) $\geq 50\%$, indikace koronární intervence (infarkt myokardu, ICHS, instabilní angina pectoris, srdeční selhávání, embolie do arteria pulmonalis) a doba od vzniku srdeční nemoci po katetrizační výkon.

Pacienti absolvovali fyzikální a neurologické vyšetření. Hodnotila se výška, hmotnost, body mass index (BMI), měřily se hodnoty krevního tlaku a pulzové frekvence. Neurologický

nález se hodnotil škálou National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), funkční nezávislost pomocí mRS.

Vyšetření kognitivních funkcí, které podstoupili pacienti před výkonem, tvořil Addenbrookův kognitivní test (ACE-R), Mini Mental State Examination (MMSE), test hodin a test verbální fluence.

Statistická analýza

Porovnání skupin kategoriálních znaků bylo provedeno pomocí Fischerova přesného testu. Údaje s normální distribucí byly porovnávány dvojitým t - testem. U ostatních kvantitativních a ordinálních veličin byly skupiny porovnávány neparametrickým Mann -Whitney U - testem. Na výpočet korelace mezi kvantitativními a ordinálními veličinami byl použitý Spearmanův korelační koeficient. Závislost objemu na kvalitativních datech byl ověřovaný Mann - Whitney U - testem pro dichotomická data a pomocí Kruskal - Wallisova testu pro data s několika kategoriemi.

Statistická analýza byla vytvořena pomocí programu SPSS verze 23 (IBM, Armonk, NY, USA). Všechny testy byly vyhodnoceny na úrovni statistické významnosti $P=0,05$.

VÝSLEDKY

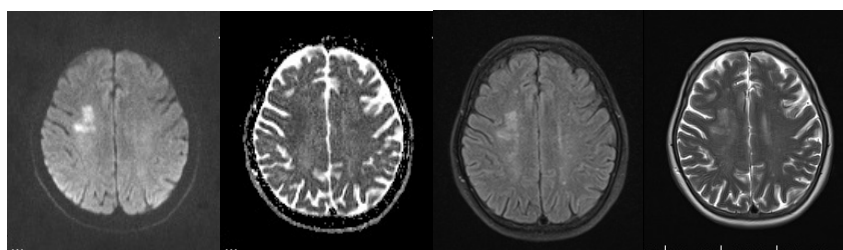
V období od listopadu 2015 do ledna 2017 jsme do studie zařadili 144 pacientů (103 mužů a 41 žen), kteří měli plánovaný koronární zákrok. Základní charakteristika souboru je uvedena v Tabulce 1.

Tab. 1. Základní charakteristika souboru pacientů.

Charakteristika		MR pozitivní N = 9	MR negativní N = 135
Věk; průměr; medián (IQR); roky		62,4; 61,0; (57-76)	62,0; 62,0; (36-81)
Muži; n (%)		5 (55,6)	98 (72,6)
Arteriální hypertenze; n (%)		8 (88,9)	118 (87,4)
ICHS; n (%)		9 (100)	134 (99,3)
Fibrilace síní; n (%)		0 (0)	16 (11,9)
Infarkt myokardu; n (%)		6 (66,7)	95 (70,4)
Diabetes mellitus; n (%)		5 (55,6)	63 (46,7)
Hyperlipidemie; n (%)		6 (66,7)	96 (71,1)
CMP/TIA; n (%)		3 (33,3)	12 (8,9)
Onkologické nemoci; n (%)		0 (0)	11 (8,1)
Ischemická nemoc dolních končetin; n (%)		2 (22,2)	15 (11,1)
Embolie do arteria pulmonalis; n (%)		0 (0)	4 (3,0)
Koronární PCI/CABG; n (%)		7 (77,8)	105 (77,8)
Stenóza ACI \geq 50%/uzávěr; n (%)		1 (11,1)	15 (11,1)
BMI; mean; medián (IQR)		29,2; 29,1; (22,0-38,0)	30,2; 29,7; (19,0-67,0)
Kouření; n (%)		0 (0)	18 (13,3)
Požívání alkoholu; n (%)		0 (0)	3 (2,2)
Doba do koronární intervenci od vzniku těžkostí (dny); průměr, medián (IQR)		99,2; 102,0; (48-133)	104,6; 98,0; (3-720)
Léčba před koronární intervencí	Žádná antiagregační/ antikoagulační léčba; n (%)	1 (11,1)	3 (2,2)
	1 antiagregans; n (%)	1 (11,1)	17 (12,7)
	2 antiagregans; n (%)	6 (66,7)	100 (74,6)
	2 antiagregans + LMWH; n (%)	1 (11,1)	14 (10,4)
Statin; n (%)		8 (88,9)	124 (91,9)
Fibrát/jiné hypolipidemikum; n (%)		0 (0)	6 (4,4)
Indikace koronární intervence	Infarkt myokardu; n (%)	5 (55,6)	79 (58,5)
	ICHS; n (%)	2 (22,2)	34 (25,2)
	Nestabilní AP; n (%)	2 (22,2)	19 (14,1)
	Kardiální selhávání; n (%)	0 (0)	2 (1,5)
	Embolie do arterie pulmonalis; n (%)	0 (0)	0 (0)

ACI – arteria carotis interna, AP – angina pectoris, BMI – body mass index, CABG – aortokoronární bypass, CMP – cévní mozková příhoda, ICHS – ischemická choroba srdeční, IQR – interkvartilové rozpětí, LMWH – nízkomolekulový heparin, MR – magnetická rezonance, PCI – perkutánní koronární intervence, TIA – tranzitorní ischemická ataka

Ze 144 pacientů mělo přítomný akutní/subakutní SCI na MR před koronární intervencí 9 pacientů (6,3 %) a starší vaskulární léze charakteru chronických SCI 111 (77,1 %) pacientů, (Obr. 1 a-d).



1a.

1b.

1c.

1d.

Obr. 1. MR mozku u pacienta s akutním/subakutním SCI parietálně vpravo.

1a. DWI; 1b. ADC obraz; 1c. FLAIR; 1d. T2 vážení

Vliv rizikových faktorů na přítomnost a objem SCI je uvedený v Tabulkách 1 - 3.

Tab. 2. Korelace mezi kvantitativními nebo ordinálními faktory a objemem ischemického ložiska.

Faktor	Spearmanův korelační koeficient (r)	P
Věk	-0,017	0,843
BMI	-0,060	0,471
Čas do koronární intervence (dni)	0,037	0,668
Stenóza ACI \geq 50%	-0,122	0,285

ACI – arteria carotis interna, BMI – body mass index

Tab. 3. Vliv kvalitativních faktorů na objem ischemického ložiska.

Charakteristika	Přítomná		Nepřítomná	
	Počet pacientů	Objem ischemie (ml); průměr±SD	Počet pacientů	Objem ischemie (ml); průměr±SD
Mužské pohlaví	103	0,06±0,44	41	0,09±0,55
Arteriová hypertenze	126	0,07±0,50	18	0,04±0,16
ICHS	143	0,07±0,47	1	0±0
Infarkt myokardu	101	0,05±0,36	43	0,10±0,67
Diabetes mellitus	68	0,02±0,09	76	0,11±0,64
Hyperlipidemie	102	0,08±0,55	42	0,02±0,11
CMP/TIA	15	0,38±1,13	129	0,03±0,31
Onkologická nemoc	11	0±0	133	0,07±0,49
Statin v léčbě	132	0,07±0,49	12	0±0
Fibrát/jiné hypolipidemika v léčbě	6	0±0	138	0,70±0,48
Koronární PCI/CABG	112	0,09±0,53	32	0,00±0,01
ICH DK	17	0,02±0,07	127	0,70±0,50
Embolie do arterie pulmonalis	4	0±0	140	0,70±0,48

CABG – aortokoronární bypas, CMP – cévní mozková příhoda, ICH DK – ischemická nemoc dolních končetin, ICHS – ischemická choroba srdeční, PCI – perkutánní koronární intervence, TIA – tranzitorní ischemická ataka

Jediným statisticky významným rizikovým faktorem přítomnosti SCI byla prodělaná CMP/TIA v minulosti ($P=0,05$). Tři (33,3 %) pacienti s SCI měli v anamnéze CMP/TIA, ale pouze 12 (8,9 %) pacientů bez SCI. U jedné pacientky jsme následně diagnostikovali ipsilaterální stenózu ACI nad 50 %, která byla plánovitě ošetřena karotickou angioplastikou s implantací stentu. Tato pacientka v minulosti CMP neprodělala.

Analýza objemu mozkových ischemií prokázala, že větší objem ischemie byl přítomen u pacientů s CMP/TIA v anamnéze ($P=0,008$; Tab. 2-4).

Tab. 4. Vliv vícerozměrných kvalitativních faktorů na objem ischemického ložiska.

Faktor		Počet pacientů	Objem ischemie (ml)		
			Medián	Min	Max
Fibrilace síní	Přítomná	121	0	0	0
	Nepřítomná	16	0	0	4,37
	Při AKS	7	0	0	0
Kouření	Přítomné	18	0	0	0
	Nepřítomné	66	0	0	0,68
	Ex - kouření	60	0	0	4,37
Požívání alkoholu	Přítomné	3	0	0	0
	Nepřítomné	140	0	0	4,37
	Ex - požívání alkoholu	1	0	0	0
Indikace koronární intervence	Infarkt myokardu	84	0	0	3,49
	ICHS	36	0	0	4,37
	Nestabilní AP	21	0	0	0,02
	Kardiální selhávání	2	0	0	0
	Embolie do arterie pulmonalis	1	0	0	0
Léčba před koronární	Žádné antiagregans/ antikoagulans	4	0	0	0

intervencí	1 antiagregans	18	0	0	0,06
	2 antiagregans	106	0	0	4,37
	2 antiagregans + LMWH	15	0	0	0,68

AKS – akutní koronární syndrom, AP – angina pectoris, ICHS – ischemická choroba srdeční, LMWH – nízkomolekulový heparin

I když pacienti s SCI měli horší výsledky ve všech kognitivních testech jako pacienti bez SCI, žádný z těchto rozdílů nedosáhl statisticky významné hodnoty ($P > 0,05$ ve všech případech), (Tab. 5).

Tab. 5. Výsledky kognitivních testů.

Charakteristika	MR pozitivní N = 9	MR negativní N = 135	P
ACE-R - vstupné vyšetření; mean; medián (IQR); (body)	78,9; 86,0; (54-95)	85,5; 88,0; (29-99)	0,261
MMSE - vstupné vyšetření; mean; medián (IQR); (body)	25,3; 27,0; (14-29)	28,2; 28,0; (21-30)	0,272
Test hodin - vstupné vyšetření; mean; medián (IQR); (body)	2,6; 3,0; (1-3)	2,8; 3,0; (1-3)	0,237
Test verbální fluence -vstupné vyšetření; mean; medián (IQR); (body)	8,4; 9,0; (4-11)	9,5; 10,0; (3-14)	0,327

ACE-R – Adenbrookův kognitivní test, IQR – interkvartilové rozpětí, MMSE – Mini Mental State Examination

Nezjistili jsme významnou korelaci mezi výsledkem kognitivních testů a objemem mozkové ischémie ($P > 0,05$ ve všech případech), (Tab. 6).

Tab. 6. Korelace mezi výsledky kognitivních testů a objemem ischemického ložiska.

Faktor	Spearmanův korelační koeficient (r)	P
ACE-R	-0,117	0,200
MMSE	-0,086	0,348
Test verbální fluence	-0,119	0,191
Test hodin	-0,137	0,134

ACE-R – Adenbrookův kognitivní test, MMSE – Mini Mental State Examination

DISKUZE

Tichý mozkový infarkt se liší od CMP tím, že v době svého vzniku nemá klinické projevy a proto ho není možno v akutní fázi léčit. Jeho klinický význam spočívá v tom, že je považován za „marker“ rizika vzniku CMP a kognitivní dysfunkce [3-16]. Údaje o reálné prevalenci jsou v současnosti velmi rozmanité [16]. Publikované práce se značně odlišují z důvodů rozdílné definice SCI, rozdílných sledovaných rizikových faktorů a v zobrazovací diagnostice - CT resp. MR [16]. Parametry MR vyšetření se v publikovaných studiích různí podle použité magnetické síly (0,02 - 1,5 Tesla) a tloušťky řezů (4mm, 6mm a víc), jakož i použitých sekvencí.

Doba vzniku SCI není známá. MR odliší akutní, subakutní a chronické SCI. MR napomáhá k dělení mozkové ischémie na **včasně hyperakutní** (0 - 6 hodin), **pozdní hyperakutní** (6 - 24 hodin), **akutní** (1 - 7 dnů), **subakutní** (1 - 3 týdny) a **chronické** (starší než 3 týdny). Akutní ischémie je detekovatelná na DWI sekvenci nejdříve po 30 minutách od vzniku CMP. V akutní fázi mozkového infarktu trvá na DWI signál vysoké intenzity, (Obr. 1a). Na ADC mapě dochází postupně k poklesu signálu. Maximální pokles nastává mezi 1. - 5. dnem, (Obr. 1b). V subakutní fázi infarktu (7. - 15. den) dochází k „pseudonormalizaci“ hodnot ADC. Oproti akutní fázi stoupají. Po 2. týdnu ischémie

pokračuje zvýšení intenzity na ADC mapě a ischemická léze se stáva hypersignální. Sekvence T2 a FLAIR jsou ve včasné hyperakutní fázi v normě. V subakutní a chronické fázi se ischemie zobrazuje v T2 a FLAIR hypersignálně, (Obr. 1c,d). Důležitá sekvence pro detekci chronických SCI je T1 sekvence. V T1 sekvenci rozlišujeme lakunární změny od rozšířených perivaskulárních prostorů, bílou a šedou hmotu, a můžeme vyhodnotit stupeň mozkové atrofie [19-25].

Většina uskutečněných studií byla zaměřena na detekci chronických SCI [27]. Za nejvýznamnější rizikový faktor vzniku chronických SCI se považuje věk. Faning publikoval metaanalýzu, v které odds ratio prevalence SCI stoupl každý rok z 1,03 (95 % CI 0,98 - 1,08) na 1,13 (95 % CI 1,09 - 1,18) a každou dekádu z 2,44 (95 % CI 1,84 - 3,23) na 3,21 (95% CI 2,17 - 4,74) [16]. Přibližně 25 % lidí starších 80 let má zjištěn více než jeden SCI na zobrazovacím vyšetření mozku [17].

Za silné rizikové faktory vzniku SCI se považují arteriální hypertenze, chronické ledvinové nemoci, metabolický syndrom a stenózy karotických tepen. Další rizikové faktory jsou srdeční selhávání, ischemická choroba srdeční, hyperhomocysteinemie a syndrom obstrukční spánkové apnoe [16]. Onemocnění srdce, zejména fibrilace síní, kardiomyopatie, otevřené foramen ovale, katetrizační a operační výkony na srdci představují také rizika vzniku SCI [28-32].

Informací o výskytu akutních a subakutních SCI je v současné době málo dostupných. Naše studie prokázala výskyt incidentálního akutního a subakutního SCI v populaci pacientů před plánovanou koronární intervencí 6,3 %. Yamada et al. publikoval práci, ve které absolvovalo MR mozku 16 206 pacientů z různé indikace. Celkem 72 % z nich bylo ve věku nad 65 let. Výskyt akutních SCI zaznamenali u 60 (0,37 %) pacientů. Indikace MR mozku byla velice variabilní, nejčastější indikací byly kontrolní MR mozku po prodělané CMP v minulosti a poruchy paměti. Až 92 % pacientů mělo zjištěn minimálně jeden rizikový vaskulární faktor - 58 % arteriální hypertenzi, 30 % hyperlipidemii a 12 % fibrilaci síní [33]. Další studie, která se věnovala MR detekci akutních SCI, potvrdila výskyt u 6 ze 649 pacientů (0,92 %). Jednalo se o skupinu pacientů, kteří byly zařazeni do výskumu demence. Průměrný věk pacientů byl $79,3 \pm 4,6$ let, každý pacient měl alespoň jeden rizikový vaskulární faktor a v anamnézi nikdy neprodělal CMP. Pět pacientů mělo signifikantní kognitivní deficit. U třech pacientů byl v průběhu 4 dnů po realizaci MR zaznamenán přechodný neurologický deficit (u dvou poruchy paměti a u jednoho ataxie) [34].

V naší studii měli pacienti s pozitivní MR ve vztahu k SCI průměrný věk 62,4 let. Zastoupení rizikových vaskulárních faktorů bylo vysoké. Všichni pacienti s nálezem SCI měli

ischemickou chorobu srdeční (100 %), 88,9 % arteriální hypertenzi, 66,7 % hyperlipidemii, 66,7 % pacientů prodělalo infarkt myokardu. Řada prací potvrdila riziko vzniku SCI u pacientů s fibrilací síní [27-29]. Na základě těchto výsledků se udává prevalence SCI 15 - 50 % a asociované riziko se vznikem klinicky manifestního mozkového infarktu v 3 - letem sledování po akutním SCI 7 %. V naší skupině neměl žádný pacient, který měl nález SCI, zdokumentovanou fibrilací síní.

Hlavním rizikovým faktorem vzniku SCI se v naší studii prokázala prodělaná CMP/TIA v minulosti. Vznik akutních SCI byl popsán u pacientů po symptomatickém mozkovém infarktu [35-43]. Akutní SCI, který byl detekován na MR do 7 dní od vzniku symptomatické ischemie, se vyskytoval u 24,2 - 34,3 % pacientů. Tato skupina pacientů měla vyšší zastoupení aterosklerózy velkých mozkových tepen a častěji jim byla podána intravenózní trombolýza. Incidence SCI, které vznikly v pozdější fázi po iktu - v době následujících 30 - 90 dnů, se pohybují v rozmezí 22,1 - 26,3 % [35,36].

Tichý mozkový infarkt se považuje za rizikový faktor vzniku symptomatického mozkového infarktu [3]. Dvě japonské práce potvrdily tento vztah u pacientů, kteří měli nález SCI na MRI mozku a neprodělali v minulosti CMP [11,12]. Symptomatickou CMP zaznamenaly u 7,3 % pacientů s SCI v porovnání s 3,8 % bez výskytu SCI (hazard ratio 1,5) po celou dobu 4 - letého sledování v Cardiovascular Health Study [30]. Rotterdam Scan Study prokázala 3,4 násobně vyšší výskyt CMP u pacientů po SCI ve sledovaném průměrném intervalu 3,4 let (adjusted hazard ratio 3,9) [36].

Výsledky studie PRoFESS prokázaly, že současný výskyt CMP a SCI významně zvyšoval riziko recidivy CMP (13,0 vs. 9,2 %) v horizontu 2,5 let. Zároveň byl potvrzen vyšší výskyt jiných vaskulárních příhod a byla zaznamenána i vyšší mortalita u pacientů, u kterých byl SCI detekovaný [32].

Předpokládá se, že etiologie SCI se nemusí shodovat s etiologií CMP. Převážná většina SCI na MR by měla být asociována s postižením malých mozkových tepen (small vessel disease), a to v 85 - 90 %. Zbývajících 10 - 15 % SCI by měly tvořit kortikální infarkty nebo větší subkortikální infarkty (> 15 mm), které jsou způsobené onemocněním velkých tepen, kardioembolismem, nebo jinou příčinou jako onemocnění malých tepen [17]. Ve studii českých autorů se u akutně přijatých pacientů do komplexního cerebrovaskulárního centra z důvodu ischemické CMP potvrdila jako potenciální příčina iktu srdeční patologie, a to u 46,1 % pacientů. Použité byly klasifikace etiologie CMP ASCOD (A - atherosclerosis; S - small vessel disease; C - cardiac pathology; O - other causes; D - dissection) a TOAST (Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment) [21].

Klinický význam SCI spočívá zejména v důvodu zvýšeného rizika vzniku symptomatické CMP, ale i možného rozvoje smíšené a vaskulární demence. U těchto pacientů je potřebná důkladná diferenciální 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. Je potřeba také uskutečnit opakované MR vyšetření v definovaných časových intervalech. Většina studií byla zaměřena na analýzu chronických SCI. Proto je potřeba doplnit výzkum se zaměřením na akutní SCI. Kromě sledování MR bude určitě přínosem sledování kognitivního stavu pacientů v delším časovém období. V naší studii jsme zjistily horší výsledky kognitivních testů u pacientů s SCI, ale rozdíl nedosahoval statistickou významnost oproti pacientům bez SCI. Kontrolní kognitivní testy jsou plánované po 2 letech. Zároveň provádíme komplexní klinická vyšetření po 2 letech od katetrizace, která odhalí, kolik pacientů překonalo klinicky manifestnou CMP.

Za limitace naší studie považujeme nízký počet zařazených pacientů, nehomogenitu z hlediska pohlaví (převaha mužů) a chybějící kontrolní vyšetření kognitivních funkcí s odstupem času.

ZÁVĚR

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. Statisticky významné změny v kognitivním deficitu u pacientů s SCI zaznamenány nebyly.

Literatura

1. Fisher CM. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. *Neurology*. 1965, 15: 774-784.
2. Sacco RL, et al. An updated definitive of stroke for the 21st century: a statement for healthcare Professional from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013, 44: 2064-2089.
3. Avdibegovic E, Becirovic E, Salimbasic Z, et al. Cerebral cortical atrophy and silent brain infarcts in psychiatric patients. *Psychiatr Danub*. 2007, 19: 49-55.
4. Price TR, Manolio TA, Kronnal RA, et al. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Stroke*. 1997, 28: 1158-1164.
5. Liebetrau M, Steen B, Hamann GF, et al. Silent and symptomatic infarcts on cranial computerized tomography in relation to dementia and mortality: a population-based study in 85-year-old subjects. *Stroke*. 2004, 35: 1816-1820.
6. Song IU, Kim JS, Kim YI, et al. Clinical significance of silent cerebral infarctions in patients with Alzheimer disease. *Cogn Behav Neurol*. 2007, 20: 93-98.
7. Wright CB, Festa JR, Paik MC, et al. White matter hyperintensities and subclinical infarction: associations with psychomotor speed and cognitive flexibility. *Stroke*. 2008, 39: 800-805.
8. Fujikawa T, Yamawaki S, Touhouda Y. Silent cerebral infarctions in patients with late-onset mania. *Stroke*. 1995, 26: 946-949.
9. Hamada T, Murata T, Omori M, et al. Abnormal nocturnal blood pressure fall in senile-onset depression with subcortical silent cerebral infarction. *Neuropsychobiology*. 2003, 47: 187-191.
10. Yamashita H, Fujikawa T, Yanai I, et al. Cognitive dysfunction in recovered depressive patients with silent cerebral infarction. *Neuropsychobiology*. 2002, 45: 12-18.
11. Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S, et al. Silent brain infarction and subcortical white matter lesions increase the risk of stroke and mortality: a prospective cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2006, 15: 57-63.
12. Kobayashi S, Okada K, Koide H, et al. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke*. 1997, 28: 1932-1939.
13. Putaala J, Haapaniemi E, Kurkinen M, et al. Silent brain infarcts, leukoaraiosis, and long-term prognosis in young ischemic stroke patients. *Neurology*. 2011, 76: 1742-1749.

14. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, et al. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2003, 34: 1126-1129.
15. Longstreth WT, Dulberg C, Manolio TA, et al. Incidence, manifestations, and predictors of brain infarcts defined by serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 2002, 33: 2376-2382.
16. Fanning JP, Wong AA, Fraser JF. The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts. *BMC Medicine*. 2014, 12:119.
17. Smith E, Saposnik G, Biessels GJ, et al. Prevention of stroke in patients with silent cerebrovascular disease, a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017, 48(2): e44-e71.
18. American College of Radiology. ACR-ASNR-SPR practice parameter for the performance and interpretation of magnetic resonance imaging of the brain. Available online.
19. Zhu YC, Dufouil C, Tzourio C, et al. Silent brain infarcts: a review of MRI diagnostic criteria. *Stroke*. 2011; 42, 1140-1145.
20. Marks MP, et al. Acute and chronic stroke: navigated spin-echo diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*. 1996, 199: 403-408.
21. Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S, et al. Distinguishing silent lacunar infarction from enlarged Virchow-Robin spaces: a magnetic resonance imaging and pathological study. *J Neurol*. 1998, 245: 116-122.
22. Inoue M, Mlynash M, Christensen S, et al. Early diffusion-weighted imaging reversal after endovascular reperfusion is typically transient in patients imaged 3 to 6 hours after onset. *Stroke*. 2014, 45(4): 1024-1028.
23. Campbell B, Purushotham A, Christensen S, et al. For the epitet-defuse investigators. The infarct core is well represented by the acute diffusion lesion: sustained reversal is infrequent. *J Cerebral Bloof Flow Metab*. 2012, 32(1):50-56.
24. Allen H, Hasso AN, Handwerker J, et al. Sequence specific MR imaging findings that are useful in dating of ischemic stroke. *Radiographics*. 2012, 32(5): 1285-1297.
25. Srinivasan A, Goyal M, Al Azri F, et al. State-of-the-art imaging of acute stroke. *Radiographics*. 2016, 26; Suppl 1.
26. Vizslayová D, Brozman M, Langová K, Herzig R, Školoudík D; for 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.

27. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstall PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2007, 6(7): 611-619.
28. Sato H, et al. Aspirin attenuates the incidence of silent brain lesions in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circ J.* 2004, 68: 410-416.
29. EAFT Study Group. Silent brain infarction in nonrheumatic atrial fibrillation: European Atrial Fibrillation Trial. *Neurology.* 1996, 46: 159-165.
30. Ezekowitz MD, et al. Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Circulation.* 1995, 92: 2178-2182.
31. Siachos T, et al. Silent strokes in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2005, 11: 485-489.
32. Kozdag G, et al. Silent cerebral infarction in chronic heart failure: ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Vasc Health Risk Manag.* 2008, 4: 463-469.
33. Yamada K, Nagakane Y, Sasajima, et al. Incidental acute infarcts identified on diffusion weighted images: a university hospital-based study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008, 29(5): 937-940.
34. Saini M, Ikram K, Hilal S, et al. Silent stroke not listened to either than silent. *Stroke.* 2012, 43(11): 3102-3104.
35. ClinicalTrials.gov. Effects of TIVA with propofol versus inhalational anaesthesia on postoperative pain after hepatectomy. Available online.
36. Bernick C, Kuller L, Dulberg C, et al. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Neurology.* 2001, 57(7): 1222-9.
37. Weber R, Weimar C, Wanke I, et al. Risk of recurrent stroke in patients with silent brain infarction in the PROFESS Imaging Substudy. *Stroke; J of Cerebral Circulation.* 2012, 43(2): 350-355.
38. Lee EJ, Kank DW, Warach S. Silent new brain lesions: Innocent Bystander or Guilty Party? *Journal of Stroke.* 2016, 18(1): 38-49.
39. Kang DW, Latour LL, Chalela JA, et al. Early ischemic lesion recurrence within a week after acute ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2003, 54: 66-74.
40. Kang DW, Latour LL, Chalela JA, et al. Early and late recurrence of ischemic lesion on MRI: evidence for a prolonged stroke-prone state? *Neurology.* 2004, 63: 2261-2265.
41. Kang DW, Lattimore SU, Latour LL, et al. Silent ischemic lesion recurrence on magnetic resonance imaging predicts subsequent clinical vascular events. *Arch Neurol.* 2006, 63: 1730-1733.

42. Nolte CH, Albach FN, Heuschmann PU, et al. Silent new DWI lesions within the first week after stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2012, 33: 248-254.
43. Král M, Šaňák D, Školoudík D, et al. Kardioembolizace je nejčastější příčinou akutní ischemické cévní mozkové příhody u pacientů přijatých do Komplexního cerebrovaskulárního centra do 12 hodin od začátku příznaků - výsledky studie HISTORY. *Ces Slov Neurol N.* 2016, 112(1): 61-67.

3.2 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 tichým mozkovým infarktem 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 certifikováni v neurosonologii. TCD monitoring se provedl u všech pacientů od začátku katetrizace po uzavěr 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, která 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 - DWI 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.

TEXT PUBLIKACE

Abstrakt

Úvod: Mikroembolické signály (MES) se vyskytují při endovaskulárních koronárních zákrocích. Vztah mezi MES, mozkovým infarktem a SCI není objasněn. Cílem práce bylo vyhodnotit faktory, které ovlivňují početnost a druh MES detekovaných transkraniálním dopplerem (TCD) u pacientů, kteří podstupují elektivní koronární intervenci. Zároveň jsme hodnotili vztah MES a nových mozkových ischemií na magnetické rezonanci mozku, difúzním - vážení (MR - DWI).

Metodika: 70 pacientů (58 mužů; průměrný věk, $59,9 \pm 8,4$ let) podstoupilo bilaterální TCD monitoring obou středních mozkových tepen (ACM) při provádění elektivní koronární intervence. Pacienti absolvovali neurologické vyšetření, MR mozku před a 24 hodin po koronární intervenci. Testy kognitivních funkcí se prováděly před a 30 dní po zákroku.

Výsledky: Incidence detekovaných MES byla 94,3 %, nové ischemie na kontrolním MR - DWI byly zjištěny u 18 pacientů (25,7 %). Počet a objem nových ischemií neměl korelát s druhem a frekvencí MES. Výskyt diabetu mellitu byl spojen s vyšším počtem celkových i solidních MES. Naopak pacienti s fibrilací síní měli signifikantně nižší frekvenci

celkových i solidních MES ($P < 0,05$). Počet ošetřených cév, počet zavedených stentů, objem kontrastní látky a trvání výkonu byly spojené se signifikantně vyšším počtem MES v průběhu výkonu v oblasti obou ACM ($P < 0,05$).

Závěr: Naše studie potvrdila vysoké riziko cerebrální embolizace při mozkových katetrizacích. Avšak MES nebyly prediktorem nové ischemie mozku po elektivní koronární intervenci.

Klíčová slova: transkraniální doppler; mikroembolus; koronární intervence; angioplastika; stenting

Úvod

Mozkové mikroembolické signály (MES) se vyskytují v průběhu různých specifických diagnostických a terapeutických intervencí. Detekují se v časové souvislosti s chirurgickými a endovaskulárními karotickými intervencemi [1], kardiokirurgickými zákroky [2], koronárními angioplastikami nebo stentingem [3], ortopedickými chirurgickými výkony [4], a jinými invazivními procedurami [5]. Ale vztah mezi celkovým počtem MES, CMP a tichými mozkovými infarkty není objasněn.

Incidence symptomatických mozkových infarktů při koronárních intervencích se podle národních registrů a monocentrických studií pohybuje mezi 0,1 % až 0,6 % [6,7]. Riziko vzniku tichého mozkového infarktu je ~22 % [8]. Pacienti s tichým mozkovým infarktem nemají akutní neurologické příznaky, ale mohou mít vyšší riziko kognitivních potíží a vzniku demence v průběhu měsíců [5]. Tichý mozkový infarkt se zobrazuje na neurovizuálních vyšetřeních, zejména na magické rezonanci - difúzním vážení (MR - DWI) [5,9,10].

Transkraniální doppler (TCD) je metoda, kterou se detekují plynové a solidní MES v intrakraniálních mozkových cévách. Na základě konsensu komise 9. Sympózia Cerebrovaskulární Hemodynamiky je definice MES následující: mají náhodný výskyt v průběhu srdečního cyklu, krátké trvání, vysokou intenzitu, jsou jednosměrné signály a mají zvukovou komponentu [11].

Hlavní zdroje embolizace, které způsobují mozkový infarkt při katetrizacích srdce, nebo perkutánních koronárních intervencích jsou vzduchová embolie, formování trombu uvnitř katétru, nebo na jeho povrchu, dislokace ateromů aorty v době manipulace s katétry [8,12,13]. Makroembolus ($> 200 \mu\text{m}$) může uzavřít větší tepny, které zásobují větší cévní povodí a může vzniknout klinicky manifestní CMP. Na druhé straně mikroemboly mohou okludovat malé arterioly a způsobit tiché mozkové infarkty. Embolický materiál v tepně má

jiné složení než okolní erytrocyty a produkuje typické vysoko-intenzitní tranzientní signály (HITS). Tyto HITS způsobují makroemboly i mikroemboly [14,15].

Cílem studie bylo vyšetřit faktory, které ovlivňují frekvenci a druh MES v obou středních mozkových tepnách (ACM) zachycených na TCD u pacientů, kteří podstupují elektivní koronární angiografii, angioplastiku, nebo stenting. Zároveň jsme analyzovali vztah MES k symptomatickým a tichým mozkovým infarktům a objemu ischemií na MR - DWI. Sekundární cíle práce byly zjistit incidenci CMP, tranzitorní ischemické ataky (TIA), infarktu myokardu, smrti a intrakraniálního krvácení 30 dní po koronární intervenci. Hodnotili jsme změny kognitivních funkcí před výkonem a 30 dní po výkonu.

Etické schválení studie

Studie byla uskutečněna v souladu s Helsinskou deklarací z roku 1975 (a jejími změnami z roku 2004 a 2008). Byla schválena lokální Etickou komisí FN Nitra (29.4.2014). Všichni pacienti před zařazením do studie podepsali informovaný souhlas. Studie byla registrovaná v mezinárodním registru Clinical Trials (www.clinicaltrials.gov, NCT02351050).

Metodika

Do studie byly zařazeni pacienti, kteří byli indikováni na plánovanou koronární angiografii, angioplastiku, nebo stenting v období od listopadu 2015 do ledna 2017. Vstupní kritéria byla: (a) indikace na plánovanou koronární angiografii, angioplastiku, nebo stenting; (b) věk 35 - 90 let; (c) temporální kostní okno vhodné pro detekci transkraniálního dopplerovského signálu v oblasti arteria cerebri media oboustranně; (d) funkční nezávislost hodnocená modifikovanou Rankinovou škálou (mRS) v rozpětí 0 - 2 body. Vylučovací kritéria byla: (a) kontraindikace pro realizaci MR mozku (pacemaker, implantovaný kovový materiál, klaustrofobie); (b) akutní koronární intervence; (c) akutní infarkt myokardu.

Monitoring embolických signálů

Sondu jsme fixovali do vyžadované polohy pomocí speciální přilby. Oboustranný TCD monitoring středních mozkových tepen se uskutečnil diagnostickým transkraniálním dopplerovým přístrojem (EMS - 9PB, Delica, Shenzen, Čína) s 2 - MHz diagnostickou transkraniální sondou. Na zachycení HITS jsme využívali software na detekci embolů (DTCD8100TM). Insonanční hloubka byla 55 mm, vzorkovací objem 10 mm, výkon 150 mW/cm², sweeping speed 6 s, a rychlá Fourierovská transformace 256 bodů. Na zachycení

HITS byl práh 7 dB a trvání 20 - 200 ms. 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. Maximální délka monitoringu byla 240 min.

Koronární angiografie, angioplastika a stenting

Srdeční katetrizaci prováděl intervenční kardiolog Seldingerovou technikou v katetrizačním sále. Po dobu celého zákroku byly kontinuálně monitorované vitální funkce. Arteriální přístup se prováděl z radiální, nebo femorální tepny po lokální anestézii. Před koronární angioplastikou, nebo stentingem se podával pacientovi nefrakcionovaný heparin (100 IU/kg) intravenózně. Dávka heparinu při diagnostické angiografii z transradiálního přístupu byla 3000 - 5000 IU. Pacienti před intervencí užívali duální antiagregační léčbu (kombinace aspirinu, klopidogrelu, prasugrelu, nebo tikagreloru). Vodící katéter se zavedl skrz "sheath" a byl zaměřen do ústí koronární tepny. Podala se kontrastní látka do koronárních tepen a diagnostikovalo se místo a závažnost koronární stenózy za použití RTG vizualizace. Následně se do zúžené tepny přes vodící katétr zavedl koronární vodič, nafoukl se balon a implantoval se stent. Po výkonu se vybral sheath. Komprese se provedla kompresním náramkem, pomůckami na uzavření cévního vstupu, nebo manuální kompresí.

Magnetická rezonance

Magnetická rezonance se prováděla na přístroji 1,5 T Avanto (Siemens, Erlangen, Německo). Protokol se skládal ze tří sekvencí a aparentního difuzního koeficientu (ADC) - parametrická mapa. 1. transverzální T2 - vážené obrazy, 2. fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), 3. DWI zobrazení a ADC mapa. Impedance difuze molekul vody byla kvantitativně hodnocena pomocí třech rozličných hodnot b faktoru a následné kalkulace ADC parametrické mapy. (*b*, odpovídá faktoru difúzně vážených sekvencí, $b = 0$, $b = 500$ a $b = 1000$ s/mm²; čas echa, 130 ms; repetiční čas, 4,300 ms; tloušťka řezu, 5,0 mm; (gap) mezera, 1 mm; matrixová velikost, 192×192; počet excitací, 4; zobrazené pole FOV, 255 mm; FOV ph, 100%; šířka pásma, 1240 Hz/Px; echo vzdálenost, 0,93 ms).

MR protokol byl shodný s protokolem předcházejících publikovaných studií [27-29]. Sekvence byly použity vždy na stejné úrovni se stejnou tloušťkou řezů a stejným počtem snímků (řezů). Šířku řezu tvořila vlastní tloušťka řezu (5 mm) + vzdálenostní faktor (10 %).

Standartní počet řezů by 25. Standartní úroveň řezů byla považovaná za modifikovanou úroveň báze lebky v důsledku minimalizace vzdálenostních artefaktů echoplanární zobrazovací sekvence.

Nový mozkový infarkt jsme definovali jako "hyperintenzitní lézi" přítomnou na MR-DWI po výkonu, která nebyla přítomna na MR před intervencí. Místo, počet a objem ischemie na MR vyhodnocoval nezávislý radiolog a neurolog. Nesrovnalosti se řešily vzájemnou dohodou. Objem se počítal manuální volumetrickou metodou jako celková plocha hyperintenzity DWI v každém jednotlivém řezu vynásobeným efektivní hloubkou řezu. Objem mozkových ischemií $< 0,5$ ml, nebo $\geq 0,5$ ml se hodnotily samostatně v subanalýze. Nové mozkové infarkty jsme rozdělili podle lokality na ischemie v distribuci "insonované tepny", nebo "jiném povodí". Zvětšení ischemie přítomné na vstupním MR jsme nepovažovali za novou ischemii.

Klinické vyšetření

U všech pacientů byl zaznamenaný věk, pohlaví, sledované nemoci (arteriální hypertenze, ischemická choroba srdeční, fibrilace síní, překonaný infarkt myokardu, diabetes mellitus, hyperlipidemie, prodělaná TIA, nebo CMP, onkologické nemoci, ischemická choroba dolních končetin, překonaná plicní embolie, anamnéza koronární angioplastiky/stentingu, aortokoronární bypas), léková anamnéza (antigregační léčba, [kyselina acetylsalicylová, klopidogrel, ticagrelor, nebo prasugrel], antikoagulační léčba, hypolipidemika), kouření, požívání alkoholu, stenóza arterie carotis interna (ACI) $\geq 50\%$, průběh koronární intervence (místo punkce, podávaná léčba v průběhu výkonu, délka katetrizace, objem kontrastní látky). Pacienti absolvovali fyzikální a neurologické vyšetření, měření výšky, váhy, body mass indexu (BMI), měření vitálních funkcí, škála National Institutes of Health Stroke (NIHSS), funkční nezávislost se hodnotila pomocí mRS před výkonem a 30 dní po výkonu. Pacienti absolvovali vyšetření kognitivních funkcí, Addenbrookův kognitivní test (ACE-R), Mini Mental State Examination (MMSE), test hodin a test verbální fluence. Hodnoceno bylo nezávislým psychologem před výkonem a 30 dní po výkonu.

Statistická analýza

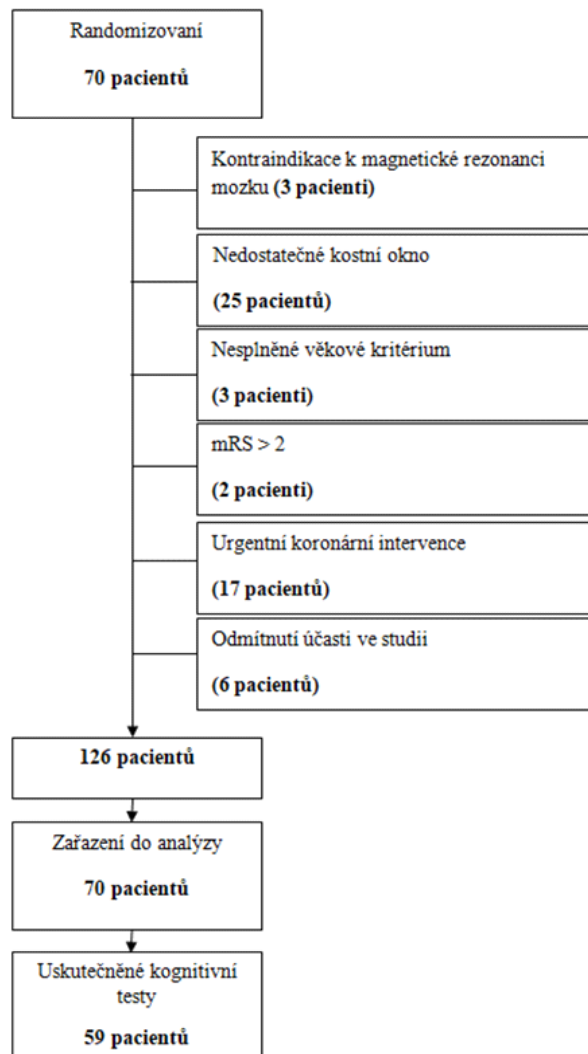
Korelace mezi ordinálními parametry se prováděla pomocí Spearmanova korelačního koeficientu. Negativní hodnoty korelačních koeficientů znamenají negativní korelaci,

pozitivní hodnoty korelačních koeficientů pozitivní korelaci. Ověření normality distribuce dat se hodnotilo použitím Shapiro - Wilk testu. Hodnoty vztahující se k MES neměly normální distribuci, proto se na jejich vyhodnocení použily neparametrické metody. Na porovnání dvou nezávislých parametrů byl použit Mann - Whitney U - test. Kruskal - Wallis test se použil na porovnání dalších nezávislých parametrů. Pokud byl výsledek Kruskal - Wallis testu statisticky významný, byly následně provedeny post hoc testy mnohonásobného porovnání s Bonferroniho korekcí. K vytipování případných prediktorů nových ischemických lézí byly pomocí univariační a multivariační logistické regresní analýzy testovány tyto parametry: pohlaví, věk, BMI, arteriální hypertenze, ischemická choroba srdeční, fibrilace síní, infarkt myokardu, diabetes mellitus, hyperlipidemie, prodělaná TIA, nebo CMP, rakovina, ischemická nemoc dolních končetin, embolie do plicnice, koronární angioplastika/stenting, koronární bypas, užívání antiagregancí, antikoagulační léčby, hypolipidemií, kouření, alkoholismus, stenóza arterie carotis interna $\geq 50\%$, druh výkonu, periprocedurální komplikace, počet léčených cév, trvání intervence, doba od vzniku příznaků do koronárního zákroku, objem kontrastní látky. Všechny testy byly hodnoceny na úrovni statistické významnosti $P=0,05$. Statistická analýza byla sestavena pomocí programu SPSS verze 23 (IBM, Armonk, NY, USA).

Výsledky

Do studie bylo zařazeno v průběhu 15 měsíců 70 pacientů, kteří podstoupili elektivní koronární intervenci (58 mužů; průměrný věk, $59,9 \pm 8,4$ let) (Obr. 1).

Obr. 1. Vývojový diagram.



Základní charakteristika souboru, léčba před a v době koronární intervence a periprocedurální charakteristiky jsou uvedeny v Tabulce 1.

Tab. 1. Základní charakteristika souboru.

	Všichni N=70	Bez MES N=4	Detekované MES N=66	
Věk; průměr, medián (IQR); věk	59,9±84	56,0±12,0	60,4±8,8	
Muži; počet (%)	58 (82,9)	4 (100)	54 (81,8)	
Arteriální hypertenze; počet (%)	60 (85,7)	3 (75)	57 (86,4)	
Ischemická choroba srdeční; počet (%)	69 (98,6)	4 (100)	65 (98,5)	
Fibrilace síní; počet (%)	5 (7,1)	1 (25)	4 (6,1) [†]	
IM; počet (%)	48 (68,6)	2 (50)	46 (70,0)	
Diabetes melitus; počet (%)	27 (38,6)	0 (0)	27 (40,9) [†]	
Hyperlipidemie; počet (%)	48 (68,6)	1 (25)	47 (71,2)	
CMP/TIA; počet (%)	8 (11,4)	0 (0)	8 (12,1)	
Prodělaná embolizace do plicnice; počet (%)	4 (10,0)	1 (25,0)	3 (4,5)	
Rakovina; počet (%)	6 (8,6)	1 (25)	5 (7,6)	
Koronární PCI/CABG; počet (%)	51 (72,9)	1 (25)	50 (75,8)	
Stenóza ACI vpravo ≥ 50%/okluze; počet (%)	8 (13,7)	0 (0)	8 (12,1)	
Stenóza ACI vľavo ≥ 50%/okluze; počet (%)	11 (18,9)	0 (0)	11 (16,7)	
BMI; průměr, medián (IQR)	29,6; 29,7 (19,1-39,7)	30,0; 29,4 (29,1-32,0)	29,1; 29,9 (19,1-39,7)	
Kouření; počet (%)	25 (35,7)	1 (25)	24 (36,4)	
Požívání alkoholu; počet (%)	2 (2,9)	1 (25)	1 (1,5)	
Čas od vzniku příznaků do intervence (dni); průměr, medián (IQR)	105,4; 99,5 (75-120)	31,5; 10,0 (10-95)	110,4; 120,0 (91-120)	
Léčba před koronární intervencí	Bez léčby; počet (%)	4 (5,7)	0 (0)	4 (6,1)
	1 antiagregans; počet (%)	8 (11,4)	0 (0)	8 (12,1)
	2 antiagregans; počet (%)	52 (74,3)	3 (75)	49 (74,2)
	3 antiagregans/antikoagulans; počet (%)	6 (8,6)	1 (25)	5 (7,6)
	Statin; počet (%)	62 (88,6)	4 (100)	58 (87,9)
	Jiná hypolipidemika; počet (%)	5 (7,1)	0 (0)	5 (7,6)
Trvání TCD monitoringu; průměr, medián (IQR); (min)	32,8; 29,0 (22,25-38)	18,8; 9,5 (7- 38)	33,7; 29,0 (23-39)	
Léčba při provádění koronární intervence	Bez léčby; počet (%)	2 (2,9)	0 (0)	2 (3,0)
	Heparin; počet (%)	59 (85,5)	4 (100)	55 (83,3)
	Heparin+1 antiagregans; počet (%)	4 (5,8)	0 (0)	4 (6,1)
	Heparin + 2 antiagregans; počet (%)	4 (5,8)	0 (0)	4 (6,1)
Trvání výkonu (min); průměr, medián (IQR)	32,8; 29,0	18,8; 9,5 (7-	33,7; 29,0	

		(22,25-38)	38)	(23-39)
Počet ošetřených koronárních tepen; počet (%)	0	10 (14,3)	3 (75)	7 (10,6)
	1	43 (61,4)	1 (25)	42 (63,6)
	2	16 (22,9)	0 (0)	16 (24,2)
	3	1 (1,4)	0 (0)	1 (1,5)
Počet zavedených stentů; počet (%)	0	15 (21,4)	3 (75)	12 (18,2)
	1	24 (34,3)	0 (0)	24 (36,4)
	2	24 (34,3)	1 (25)	23 (34,8)
	3	6 (8,6)	0 (0)	6 (9,1)
	4	1 (1,4)	0 (0)	1 (1,5)
Objem kontrastní látky (ml); průměr, medián (IQR)		109,1; 100,0 (70-150)	75,0; 50,0 (50-150)	111,2; 100,0 (80-150)
Místo punkce; počet (%)	Pravá radiální tepna	54 (77,1)	4 (100)	50 (75,8)
	Pravá femorální tepna	15 (21,4)	0 (0)	15 (22,7)
	Levá femorální tepna	1 (1,4)	0 (0)	1 (1,5)

†-P< 0,05; ACI – arteria carotis interna, BMI – body mass index, CABG – koronární bypass, CMP – cévní mozková příhoda, IM – infarkt myokardu, IQR – interkvartilové rozpětí, MES – mikroembolické signály, PCI – perkutánní koronární intervence, TIA – tranzitorní ischemická ataka, TCD – transkraniální doppler

Mikroembolické signály 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 7. Vzduchové mikroemboly jsme zaznamenali u 48 pacientů (68,6 %), medián 10.

Výskyt fibrilace síní byl spojen se signifikantním poklesem celkových MES (P=0,025), jako i solidních MES (P=0,028) (Tab. 1). Pacienti s anamnézou diabetu mellitu měli vyšší frekvenci celkových (P=0,011) a solidních (P=0,012) MES (Tab. 1).

Počet ošetřených cév, počet zavedených stentů, objem kontrastní látky a trvání výkonu byly spojeny se signifikantně vyšším výskytem celkových i solidních MES v obou ACM při provádění koronárního výkonu (Tab. 2).

Tab. 2. Vztah mezi počty MES a kvantitativními nebo ordinárními parametry.

	Korelační koeficient (r) -Všechny MES	P	Korelační koeficient (r) -Solidní MES	P
Věk	0,17	0,161	0,184	0,128
BMI	-0,223	0,063	-0,297	0,012
Počet ošetřených tepen	0,363	0,002	0,39	0,001
Počet zavedených stentů	0,321	0,007	0,42	0,0003
Trvání výkonu (min)	0,466	<0,0001	0,305	0,01
Čas do intervence (dni)	0,119	0,35	0,122	0,336
Objem kontrastní látky (ml)	0,393	0,001	0,337	0,005
Stenóza ACI vpravo \geq 50%	0,002	0,99	-0,178	0,18
Stenóza ACI vlevo \geq 50%	0	0,998	-0,171	0,199
Vertebro-bazilární stenóza	0,101	0,453	0,155	0,244

ACI – arteria carotis interna, BMI – body mass index, MES – mikroembolické signály

Nové mozkové ischemie se zobrazily u 18 pacientů (25,7 %) na kontrolním MR -DWI; u 13 (72,2 %) z těchto pacientů, byla mozková ischemie lokalizována v povodí ACM. Všechny infarkty byly asymptomatické. 4 pacienti, u kterých nebyla zachycena MES, neměli ischemii na kontrolním MR - DWI. Všichni 18 (27,3 %) ze 66 pacientů, kteří měli novou ischemii na MR, měli přítomné MES ($P < 0,01$) (Tab. 3).

Tab. 3. Nové mozkové infarkty a rozdíly v počtu detekovaných MES.

	Počet pacientů	Počet MES; medián (min-max)	P	Počet solidních MES; medián (min-max)
Nové mozkové infarkty, lokalita			0,72	
Pravá hemisféra	6	22,5 (6-146)		7,5 (0-78)
Levá hemisféra	5	16,0 (4-35)		3,0 (1-12)
Obě hemisféry	2	24,0 (15-33)		10,5 (7-14)
Infratentoriální infarkt	1	55,0 (55-55)		7,0 (7-7)
Supratentoriální + infratentoriální infarkt	4	26,0 (4-46)		7,0 (0-29)

MES – mikroembolické signály

Neproukázali jsme signifikantní korelaci mezi typem a frekvencí MES a počtem nových ischemií a jejich objemem ($P>0,05$) (Tab. 4).

Tab. 4. Vztah mezi počtem mikroembolických signálů, počtem a objemem mozkových ischemií.

	Korelační koeficient (r) - MES	P	Korelační koeficient (r) - Solidní MES	P
Objem ischemie před výkonem (ml)	0,118	0,332	0,221	0,066
Objem ischemie po výkonu (ml)	0,144	0,235	0,161	0,182
Počet nových ischemií	0,051	0,676	0,057	0,641
Objem nových ischemií (ml)	0,042	0,731	0,06	0,621
Počet nových ischemií v povodí ACM	-0,133	0,274	-0,044	0,715
Objem nových ischemií v povodí ACM (ml)	-0,132	0,277	-0,039	0,749
Objem nových ischemií v pravé ACM (ml)	-0,064	0,599	0,056	0,647
Objem nových ischemií v levé ACM (ml)	-0,149	0,218	-0,177	0,143
Počet nových ischemií v jiném cévním povodí	0,099	0,417	0,1	0,409
Objem nových ischemií v jiném cévním povodí (ml)	0,079	0,517	0,102	0,399

ACM – arteria cerebri media, MES – mikroembolické signály

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 ($P>0,05$) (Tab. 5,6).

Tab. 5. Výsledky testů kognitivních funkcí.

	Všichni N=70	Bez MES N=4	Detekované MES N=66	Solidní MES N=65
ACE-R - vstupní; průměr, medián (IQR); (body)	86,0; 88,0 (81,0-94,0)	84,5; 86,0 (80,25-90,25)	84,7; 88,0 (81,0-95,0)	84,7; 88,0 (80,75-94,25)
MMSE - vstupní; průměr, medián (IQR); (body)	27,4; 28,0 (27,0-29,0)	27,3; 27,5 (27,0-28,0)	28,5; 28,0 (27,0-29,0)	28,5; 28,0 (26,75-29,0)
Test hodin - vstupní; průměr, medián (IQR); (body)	2,8; 3,0 (3,0-3,0)	2,8; 3,0 (2,75-3,0)	2,8; 3,0 (3,0-3,0)	2,8; 3,0 (3,0-3,0)
Test verbální fluence - vstupní; průměr, medián (IQR); (body)	9,8; 10,0 (8,0-12,0)	9,0; 9,5 (7,5-11,0)	9,8; 10,0 (8,0-12,0)	9,8; 10,0 (8,0-12,0)

ACE-R – Addenbrookův kognitivní test, IQR – interkvartilové rozpětí, MES – mikroembolické signály, MMSE – Mini Mental State Examination

Tab. 6. Výsledky kognitivních funkcí.

	Korelační koeficient (r) -MES	P	Korelační koeficient (r) -Solidní MES	P
30.den, ACE-R	-0,137	0,303	-0,206	0,121
30.den, MMSE	-0,144	0,28	-0,233	0,078
30.den, test verbální fluence	-0,08	0,549	-0,209	0,116
30.den, test hodin	-0,277	0,035	-0,143	0,284
Změny v ACE-R, vstupní - 30.den	-0,224	0,121	-0,26	0,071
Změny v MMSE, vstupní - 30.den	-0,28	0,051	-0,263	0,067
Změny v testu fluence, vstupní - 30.den	-0,117	0,42	-0,12	0,408
Změny v testu hodin, vstupní - 30.den	-0,246	0,092	-0,176	0,233

ACE-R – Addenbrookův kognitivní test, MES – mikroembolické signály, MMSE – Mini Mental State Examination

Diskuze

Prezentovaná studie potvrdila, že katetrizace srdce jsou spojeny s vysokým rizikem embolizace do mozku. Ale vztah mezi typem a počtem MES a mozgovými infarkty nebyl prokázán.

V porovnání s předchozími publikovanými studiemi jsme zaznamenali v naší práci vyšší výskyt solidních MES jakož i víc mozkových infarktů na kontrolním MR - DWI [20-22].

MES byly přítomny u 94 % pacientů při provádění koronární intervenci s mediánem 16. Distribuce MES mezi pravou a levou ACM byla vyvážená. Solidní a vzduchové mikroemboly byly přítomné u 69 % pacientů, pouze solidní MES u 24 % pacientů a pouze vzduchové jen u 1 %. MES se nevyskytovaly u 6 % pacientů, žádný z nich neměl mozkový infarkt na kontrolním MR - DWI, ani neprodělal TIA nebo CMP.

Výsledky naší studie se shodují s výsledky více studií, které demonstrovaly, že koronární katetrizace způsobují vzduchové a solidní MES. Tyto je možno zachytit periprocedurálním TCD monitoringem [20-22]. Lund et al. v prospektivní studii, která zahrnovala 47 pacientů a prokázala výskyt 92 % plynových a 8 % solidních mikroembolů v době koronárních intervencí [22]. Solidní MES by měly být nebezpečnější pro mozek v porovnání se vzduchovými, protože častěji způsobí uzávěr mozkové mikrocirkulace [22]. Solidní mikroemboly mohou vzniknout při manipulaci s katetrem v aortě a uvolní malé části aterosklerotické hmoty. Tímto způsobem vznikají emboly při aterosklerotickém postižení aorty [20].

V naší studii jsme nezaznamenali rozdíly ve výskytu MES při různých katetrizačních cévních vstupech. Čtyři pacienti, kteří neměli přítomné MES byli katetrizováni přes radiální přístup. Jurga et al. neprokázal vztah mezi MES, cévním vstupem a kognitivní poruchou. Na vyšetření kognitivních funkcí byl použit MoCa test [23]. Rozdílné výsledky přinesla studie Lunda, ve které byly nové mozkové ischemie přítomny u 15,2 % pacientů s radiálním přístupem a u žádného pacienta s femorálním cévním vstupem [22].

Vztah mezi počtem MES a mozkovým infarktem zůstává nejasný. Mozkové ischemie byly v několika studiích signifikantně asociované s vyšším počtem solidních MES [22]. Mnohé studie včetně té naší vztah mezi mozkovým infarktem na MR a počtem procedurálních MES neprokázaly [24-26]. Jako jeden z možných důvodů jsou rozdílné TCD přístroje, jejich software, dopplerovské nastavení, definice HITS, počítání HITS (manuálně a/nebo automatické), jakož i počet a lokalita insonované tepny [20-27].

V naší studii se nové mozkové infarkty vyskytly u 26 % pacientů, všechny byly asymptomatické. Tento výsledek se shoduje se studií, ve které byl výskyt SCI u 22 % pacientů [10]. Vyšší počet mozkových infarktů na MR byl popsán u pacientů s akutním koronárním syndromem [27]. Murai et al. prokázal výskyt SCI v 35 % případů [27].

Manipulace při katetrizaci, konkrétně zavedení stentu, podání kontrastní látky, délka výkonu a počet ošetřených tepen byly v naší studii spojeny s vyšším výskytem MES. Hasel et al. zdokumentoval výskyt celkového počtu MES u 67,5 % pacientů při podávání kontrastní látky, nebo fyziologického roztoku, 30 % při zavádění vodičů a katetrů a ve 2 % při manipulaci s katétrem. Masivním zvýšením výskytu MES v této studii byla rotablance. Všechny MES byly klinicky němé [20].

Pacienti s anamnézou diabetu mellitu měli vyšší výskyt solidních embolů, pacienti s fibrilací síní měli méně celkového počtu MES. Do naší studie bylo však zařazeno malé množství pacientů s fibrilací síní a tito pacienti užívali antikoagulační léčbu. Publikované studie popisují, že výskyt mikroembolů je vyšší při symptomatické atriální fibrilaci (29 %) v porovnání s asymptomatickou fibrilací (10 %). Vyšší výskyt MES byl popsán i u pacientů s valvulární fibrilací síní oproti nonvalvulární, což koreluje s vyšším rizikem tromboembolických příhod u těchto pacientů [28].

MR - DWI je senzitivní a specifická metoda na zobrazení akutních mozkových ischemií [29]. Vztah mezi MES, novými ischemiemi a zhoršením kognitivních funkcí není objasněn. MR - DWI je optimální zobrazovací modalita na testování tohoto vztahu. Některé publikované studie předpokládají, že SCI může být příčinou kognitivního deficitu [20-22]. Spontánní mozkové embolizace byly signifikantně častější při Alzheimerově chorobě a vaskulární demenci, než v kontrolní skupině ve studii, kterou publikovaly britští autoři [30]. Závěr studie byl, že MES mohou být potenciálně léčitelné příčiny demence. Protikladné výsledky přinesla práce Scotta, která neprokázala vztah MES a kognitivní dysfunkce [31]. Proto vztah MES - neuropsychologické poruchy musí být předmětem zkoumání v dalších studiích.

Základní limitací studie je malý počet zařazených pacientů. Další limitací je absence opakovaných MR vyšetření, která by umožnila hodnocení ischemických lézí - setrvání, změnu velikosti. Objem lézí byl měřen manuálně.

Závěr

Prediktory vyššího výskytu MES byly diabetes mellitus, počet léčených koronárních tepen, počet zavedených stentů, objem podané kontrastní látky a délka trvání výkonu. Nové ischemie mozku na kontrolním MR - DWI byly přítomny u 18 pacientů (25,7 %). Všechny byly asymptomatické. Počet ischemií a jejich objem nemá vztah k frekvenci a druhu MES.

Literatura

1. Skjelland M, Krohg-Sørensen K, Tennøe B, Bakke SJ, Brucher R, Russell D. Cerebral Microemboli and Brain Injury During Carotid Artery Endarterectomy and Stenting. *Stroke*. 2009, 40: 230-234.
2. Harrison MJ, Pugsley W, Newman S, Paschalis C, Klinger L, Treasure T, et al. Detection of middle cerebral emboli during coronary artery bypass surgery using transcranial Doppler sonography. *Stroke*. 1990, 21: 1512.
3. Bladin CF, Bingham L, Grigg L, Yapanis AG, Gerraty R, Davis SM. Transcranial Doppler detection of microemboli during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Stroke*. 1998, 29: 2367-2370.
4. Silbert BS, Evered LA, Scott DA, Rahardja S, Gerraty RP, Choong PF. Review of Transcranial Doppler Ultrasound to Detect Microemboli during Orthopedic Surgery. *Am J Neuroradiol*. 2014, 35: 1858-1863.
5. Bendszus M, Stoll G. Silent cerebral ischaemia: Hidden fingerprints of invasive medical procedures. *Lancet Neurology*. 2006, 5: 364-372.
6. Hoffman SJ, Holmes Jr DR, Rabinstein AA. 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.
7. Werner N, Bauer T, Hochadel M, Weidinger F, Marco J, Hamm C, et al. Incidence and clinical impact of stroke complicating percutaneous coronary intervention: results of the Euro heart survey percutaneous coronary interventions registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013, 6: 362-369.
8. Sankaranarayanan R, Msairi A, Davis GK. Stroke complicating cardiac catheterization - A preventable and treatable complication. *J Invasive Cardiol*. 2007, 19: 40-45.
9. Knipp SC, Matatko N, Wilhelm H, Schlamann M, Massoudy P, Forsting M, et al. Evaluation of brain injury after coronary artery bypass grafting. A prospective study using neuropsychological assessment and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004, 25: 791-800.
10. Knipp SC, Matatko N, Schlamann M, Wilhelm H, Thielmann M, Forsting M, et al. Small ischemic brain lesions after cardiac valve replacement detected by diffusion-weighted magnetic resonance imaging: relation to neurocognitive function. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005, 28: 88-96.

11. Consensus Committee of the Ninth International Cerebral Hemodynamic Symposium, Basic identification criteria of Doppler microembolic signals. *Stroke*. 1995, 26: 1123.
12. Harmon M, Baron JC, Viader F. Periprocedural stroke and cardiac catheterization. *Circulation*. 2008, 118: 678-683.
13. Morita Y, Kato T, Okano M, Suu K, et al. Incidence and Predictors of Catheterization-Related Cerebral Infarction on Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Bio Med Research International*. 2016: 6052125.
14. Grosset DG, Georgiadis D, Kelman AW, Lees KR. Quantification of ultrasound emboli signals in patients with cardiac and carotid disease. *Stroke*. 1993, 24: 1922-1994.
15. Martin KK, Wigginton JB, Babikian VL, Pochay VE, Crittenden MD, Rudolph JL. Intraoperative cerebral high intensity transient signals and postoperative cognitive function: a systematic review. *Am J Surg*. 2007, 197: 55-63.
16. Vizslayová D, Brozman M, Langová K, Herzig R, Školoudík D; for 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.
17. Hassell ME, Nijveldt R, Roos YB, Majoie CB, Hamon M, Piek JJ, et al. Silent cerebral infarcts associated with cardiac disease and procedures. *Nat Rev Cardiol*. 2013, 10: 696-706.
18. Fischer A, Ozbek C, Bay W, Hamann GF. Cerebral microemboli during left heart catheterization, *Am Heart J*. 1999, 137: 162-168.
19. Lund C, Nes RB, Ugelstad TP, Due-Tønnessen P, Andersen R, Hol PK, et al. Cerebral emboli during left heart catheterization may cause acute brain injury. *Eur Heart J*. 2005, 26: 1269-1275.
20. Jurga J, Tornvall P, Dey L, van der Linden J, Sarkar N, et al. Does Coronary Angiography and Percutaneous Coronary Intervention Affect Cognitive Function? *Am J of Cardiol*. 2016, 10: 1437-1441.
21. Feerick AE, Church JA, Zwischenberger J, Conti V, et al. Systemic gaseous microemboli during left atrial catheterization: a common occurrence? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1995, 9: 395-398.
22. Stygall J, Kong R, Walker JM, Hardman SM, et al. Cerebral microembolism detected by transcranial Doppler during cardiac procedures. *Stroke*. 2003, 31: 2508-2510.
23. Bladin CF, Bingham L, Grigg L, Yapanis AG, Gerraty R, Davis SM. Transcranial Doppler detection of microemboli during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Stroke*. 1998, 29: 2367-2370.

24. Murai M, Hazui H, Sugie A, Hoshiga M, Negoro N, Muraoka H, et al. Asymptomatic acute ischemic stroke after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome might be caused mainly by manipulating catheters or devices in the ascending aorta, regardless of the approach to the coronary artery. *Circ J.* 2008, 72: 51-55.
25. Kumral E, Balkir K, Uzuner N, Evyapan D, Nalbantgil S. Microembolic signal detection in patients with symptomatic and asymptomatic lone atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis.* 2001, 12: 192-196.
26. Gass A, Ay H, Szabo K, Koroshetz WJ. Diffusion-weighted MRI for the 'small stuff': the details of acute cerebral ischaemia. *Lancet Neurol.* 2004, 3: 39-45.
27. Purandare N, Burns A, Daly KJ. Cerebral emboli as a potential cause of Alzheimer's disease and vascular dementia: case-control study. *BMJ.* 2006, 332: 1119-1124.
28. Scott DA, Evered LA, Gerraty RP, MacIsaac A, Lai-Kwon J, Silbert BS. Cognitive dysfunction follows left heart catheterisation but is not related to microembolic count. *Int J of Cardiol.* 2014, 1: 67-71.

3.3 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 (*Oddělení klinické psychologie, Fakultní nemocnice Nitra*)

Úvod: Přibližně 22 % pacientů po CS 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 - DWI mozku u pacientů, kteří podstoupili plánovanou koronární intervenci. Sekundárním cílem bylo hodnocení přítomnosti nové mozkové ischemie s objemem $\geq 0,5$ ml na MR - DWI, 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 CS 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, Shenzhen, 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 CS 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 ischemie ($0,16 \pm 0,34$ vs. $0,28 \pm 0,60$ ml, $P=0,143$), a v počtu pacientů s novou ischemií 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 kontrolní skupině (0 vs. 1,4 %, $P=0,888$). Výsledky v testu hodin měli 30 dní po CS 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 ischemie po CS 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.

TEXT PUBLIKACE

Abstrakt

Úvod: Přibližně 22 % pacientů po koronární angioplastice nebo steningu (CS) má přítomný mozkový infarkt na magnetické rezonanci (MR) mozku. Cílem studie bylo testovat efekt periprocedurální sonolýzy na vznik nového mozkového infarktu při CS.

Metodika: Pacienti, kteří byli indikováni k CS byli randomizováni do skupiny sonolýzy (70 pacientů, 58 mužů; průměrný věk 59,9 let) a do kontrolní skupiny (74 pacientů, 45 mužů; průměrný věk 65,5 let). Pacienti v aktivní skupině podstoupili sonolýzu obou středních

mozkových tepen (ACM) v průběhu CS. Před CS se realizovalo neurologické vyšetření, testy kognitivních funkcí, MR mozku, 24 hodin po výkonu se opakovalo neurologické vyšetření a MR mozku, 30 dní po CS pacient absolvoval neurologické vyšetření a testy kognitivních funkcí.

Výsledky: 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 oblasti insonované ACM (18,6 vs. 17,6 %, $P=0,958$) mezi skupinou sonolýzy a kontroly. Žádný pacient neprodělal cévní mozkovou příhodu, TIA, IM, nebylo přítomné úmrtí v obou skupinách. Intrakraniální krvácení se nevyskytlo ve skupině sonolýzy, ale v jednom případě v kontrolní skupině (0 vs. 1,4 %, $P=0,888$). Výsledky v testu hodin měly 30 dní po CS signifikantní lepší pacienti v skupině sonolýzy v porovnání s kontrolní skupinou (medián 3,0 vs. 2,5, $P=0,031$).

Závěr: Sonolýza nesnižuje riziko nové mozkové ischemie po CS. Účinek sonolýzy na počet a objem ischemických lézí a kognitivních funkcí by měl být předmětem výzkumu dalších klinických studií.

Klíčová slova: sonolýza; cévní mozková příhoda; ischemická léze; koronární tepna; angioplastika; stenting

Úvod

Incidence symptomatických mozkových infarktů při koronárních intervencích se na základě údajů z národních registrů a monocentrických studií pohybuje od 0,1 % do 0,6 % [1-6], a riziko tichého mozkového infarktu (SCI) ~ 22% [7]. SCI nemá při svém vzniku příznaky neurologického deficitu, ale může v průběhu měsíců a let způsobit poruchy kognitivních funkcí [8]. SCI se diagnostikují neurovizuálními modalitami, zejména použitím magnetické rezonance - difúzně vážených obrazů (MR - DWI) [8,13].

Hlavní příčiny embolizace, která způsobí mozkový infarkt v průběhu srdečních katetrizací nebo perkutálních koronárních intervencí jsou vzduchové embólie, formování trombu v katétru nebo na jeho povrchu, nebo dislokace aterómů aorty v průběhu manipulace s katétry [7,9-12]. Transradiální přístup vpravo při katetrizaci je spojený s rizikem solidních embolů do pravé vertebrální tepny a do pravé společné karotidy [7,9].

Sonolýza je nová metoda, která zvyšuje rekanalizaci v tepnách. Ultrazvuk se jako terapeutická metoda využil poprvé v roce 1976 [14]. Naproti mnohým studiím, které

prokázaly trombolytický efekt ultrazvuku, mechanismus účinku stále není jednoznačně známý. Za potenciální mechanismy se považují indukce enzymové fibrinolýzy a mechanický efekt ultrazvuku jako akustické vyzařování a tvorba dutin na povrchu trombu [15-23]. Zvýšení trombolytického efektu s použitím ultrazvuku se prokázalo i přidáním mikrobublin s obsahem lipidů, albumínu, nebo galaktózových kapslí k rekombinantnímu tkanivovému aktivátoru plazminogenu [24-26]. Dvě klinické studie prokázali, že sonolýza snižuje riziko vzniku nových mozkových ischemií při karotických intervencích a kardiochirurgických zákrocích [27,28].

Cílem předkládané prospektivní, randomizované studie bylo testovat klinický efekt sonolýzy na snížení rizika vzniku symptomatických a tichých mozkových infarktů detekovaných na MR - DWI mozku u pacientů, kteří podstoupili plánovanou koronární intervenci. Sekundárním cílem bylo hodnocení nové mozkové ischemie s objemem $\geq 0,5$ ml na MR - DWI, mozkový infarkt, TIA, IM, intrakraniální krvácení a smrt po výkonu a hodnocení testů kognitivních funkcí 30 dní po výkonu.

Metodika

Studie byla uskutečněna v souladu s Helsinskou deklarácí z roku 1975 (a jejími změnami z roku 2004 a 2008). Byla schválena lokální Etickou komisí FN Nitra (29.4.2014). Všichni pacienti před zařazením do studie podepsali informovaný souhlas. Studie byla registrovaná v mezinárodním registru ClinicalTrials (www.clinicaltrials.gov, NCT02351050).

Pacienti

Do studie byly zařazeni pacienti, kteří byli indikováni na plánovanou koronární angiografii, angioplastiku, nebo stenting v období od listopadu 2015 do ledna 2017. Vstupní kritéria byla: (a) indikace na plánovanou koronární angiografii, angioplastiku, nebo stenting; (b) věk 35 - 90 let; (c) temporální kostní okno vhodné pro detekci transkraniálního dopplerovského signálu v oblasti arterie cerebri media oboustranně; (d) funkční nezávislost hodnocená modifikovanou Rankinovou škálou (mRS) v rozpětí 0 - 2 body. Vylučovací kritéria byla: (a) kontraindikace pro realizaci MR mozku (pacemaker, implantovaný kovový materiál, klaustrofobie); (b) akutní koronární intervence; (c) akutní infarkt myokardu.

Pacienti byli zařazováni do studie 15 měsíců (listopad 2015 - leden 2017). Rozdělení do skupiny sonolýzy a kontrolní skupiny probíhalo počítačovým generováním 1:1.

Koronární angiografie, angioplastika a stenting

Srdeční katetrizaci vykonával intervenční kardiolog Seldingerovou technikou v katetrizačním sále. V průběhu celého zákroku byli kontinuálně monitorované vitální funkce. Arteriální přístup se realizoval z radiální, nebo femorální tepny po lokální anestézii. Před koronární angioplastikou nebo stentingem se podával pacientovi nefrakcionovaný heparin (100 IU/kg) intravenózně. Dávka heparinu při diagnostické angiografii z transradiálního přístupu byla 3000 - 5000 IU. Pacienti před intervencí užívali duální antiagregační léčbu (kombinace aspirinu, klopidogrelu, prasugrelu, nebo tikagreloru). Vodičí katétr se zavedl cez "sheath" a byl zaměřený do ústí koronární tepny. Podala se kontrastní látka do koronárních tepen a diagnostikovalo se místo a závažnost koronární stenózy za použití RTG vizualizace. Následně se do zúžené tepny přes vodičí katétr zavedl koronární vodič, nafoukl se balón a implantoval se stent. Po výkonu se vybral sheath. Komprese se prováděla kompresním náramkem, pomůckami na uzavření cévního vstupu, nebo manuální kompresí.

Sonolýza a kontrolní skupina

Sonolýza se vykonávala kontinuálním dopplerovským monitoringem obou ACM od začátku výkonu. Používali jsme diagnostický transkraniální dopplerovský přístroj (EMS-9PB, Delica, Shenzhen, Čína) a 2 - MHz diagnostickou transkraniální sondu. Sondu jsme fixovali do požadované polohy pomocí head-setu. Insonační hloubka byla 55mm, vzorkovací objem 10 mm, výkon 150 mW, termický index 3,1. Intervenční tým neměl k dispozici zvuk záznamu a dopplerovskou křivku. Pacientům v kontrolní skupině jsme fixovali head-set, detekovali průtok krve v obou ACM, následně byl přístroj vypnut.

Magnetická rezonance

Magnetická rezonance se prováděla na přístroji 1,5 T Avanto (Siemens, Erlangen, Německo). Protokol se skládal ze tří sekvencí a aparentního difuzního koeficientu (ADC) -parametrická mapa. 1. transverzální T2 - vážené obrazy, 2. fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), 3. DWI zobrazení a ADC mapa. Impedance difuze molekul vody byla kvantitativně hodnocena pomocí třech rozličných hodnot b faktoru a následné kalkulace ADC parametrické mapy. (*b*, odpovídá faktoru difuzně vážených sekvencí, $b = 0$, $b = 500$ a $b = 1000$ s/mm²; čas echa, 130 ms; repetiční čas, 4,300 ms; tloušťka řezu, 5,0 mm; (gap) mezera, 1 mm; matrixová velikost, 192×192; počet excitací, 4; zobrazené pole FOV, 255 mm; FOV ph, 100%; šířka pásma, 1240 Hz/Px; echo vzdálenost, 0,93 ms).

MR protokol byl shodný s protokolem předcházejících publikovaných studií [27-29]. Sekvence byly použity vždy na stejné úrovni se stejnou tloušťkou řezů a stejným počtem snímků (řezů). Šířku řezu tvořila vlastní tloušťka řezu (5 mm) + vzdálenostní faktor (10 %). Standartní počet řezů by 25. Standartní úroveň řezů byla považovaná za modifikovanou úroveň báze lebky v důsledku minimalizace vzdálenostních artefaktů echoplanární zobrazovací sekvence.

Nový mozkový infarkt jsme definovali jako „hyperintenzitní lézi“ přítomnou na MR -DWI po výkoně, který nebyl přítomný na MR před intervencí. Definice byla shodná s publikovanými studiami o sonolýze [27,28]. Místo, počet a objem ischemie na MR vyhodnocoval zaslepený radiolog a neurolog. Nesrovnalosti se řešili vzájemnou dohodou. Objem se počítal manuální volumetrickou metodou jako celková plocha hyperintenzity DWI v každém jednotlivém řezu vynásobená efektivní tloušťkou řezu. Objem mozkových ischemií $< 0,5$ ml nebo $\geq 0,5$ ml se hodnotily samostatně v subanalýze. Nové mozkové infarkty jsme rozdělili podle lokality na ischemie v distribuci „insonované tepny“ nebo „jiném povodí“. Zvětšení ischemie přítomné na vstupním MR jsme nepovažovali za novou ischemii.

Klinické vyšetření

U všech pacientů byl zaznamenaný věk, pohlaví, sledované nemoci (arteriální hypertenze, ischemická choroba srdeční, fibrilace síní, překonaný infarkt myokardu, diabetes mellitus, hyperlipidemie, prodělaná TIA, nebo CMP, onkologické nemoci, ischemická choroba dolních končetin, překonaná plicní embolie, anamnéza koronární angioplastiky/stentingu, aortokoronární bypas), léková anamnéza (antigregační léčba, [kyselina acetylsalicylová, klopidogrel, ticagrelor, nebo prasugrel], antikoagulační léčba, hypolipidemika), kouření, požívání alkoholu, stenóza arterie carotis interna (ACI) $\geq 50\%$, průběh koronární intervence (místo punkce, podávaná léčba v průběhu výkonu, délka katetrizace, objem kontrastní látky). Pacienti absolvovali fyzikální a neurologické vyšetření, funkční nezávislost se hodnotila pomocí modifikované Rankinové škály (mRS) před výkonem a 30 dní po výkonu. Hodnoceno bylo nezávislým neurologem. Pacienti absolvovali vyšetření kognitivních funkcí, Addenbrookův kognitivní test (ACE-R), Mini Mental State Examination (MMSE), test hodin a test verbální fluence. Hodnoceno bylo nezávislým psychologem před výkonem a 30 dní po výkonu.

Cíle studie

Primárním cílem studie bylo zjištění rozdílu v incidenci nových ischemických lézí, počtu a objemu všech nových ischemií a ischemií v povodí ACM na kontrolním MR - DWI o 24 hodin po výkonu v skupině sonolýzy a kontrole. Sekundárním cílem bylo hodnocení nového infarktu s objemem $\geq 0,5$ ml na MR - DWI, incidence CMP, TIA, IM, smrti a intrakraniálního krvácení 30 dní po výkonu, změny v kognitivních testech ACE-R, MMSE, test hodin a test verbální fluence před výkonem a 30 dní po intervenci.

Statistická analýza

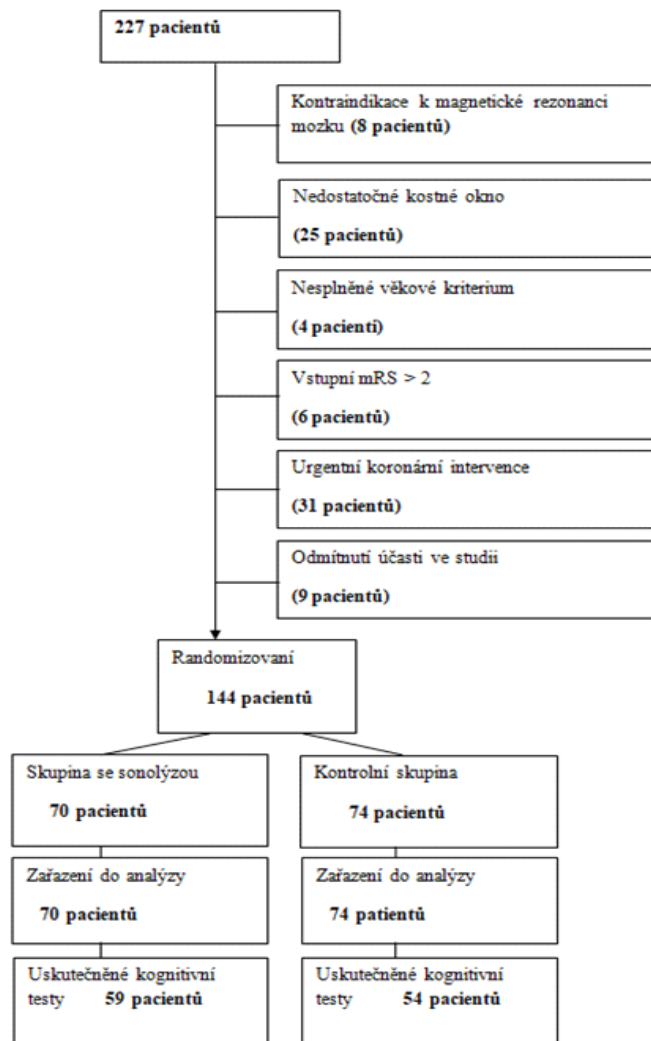
Před zahájením studie se provedl statistický výpočet, který prokázal, že na důkaz 20% snížení počtu a objemu infarktových ložisek na MR mozku 24 hodin po intervenčním výkonu na 5% hladině významnosti ve skupině sonolýzy oproti kontrolní skupině bude potřeba radomizovat minimálně 120 pacientů (minimálně 60 pacientů do každé skupiny). Použitý byl chi - square test, testování bylo převedeno na hladině statisticky signifikantní významnosti, hladina alfa 0,05, hodnota beta 0,08.

Statistická analýza byla vytvořena pomocí programu SPSS verze 23 (IBM, Armonk, NY, USA). Ověření normality distribuce dat se hodnotilo použitím Shapiro - Wilk testu. Data s normální distribucí jsou hodnocena jako průměr \pm směrodatná odchylka (SD). Ostatní údaje jsou uvedené jako průměr, medián a interkvartilové rozpětí (IQR). Porovnání skupin v kategoriálních znacích bylo uskutečněné pomocí Fisherova exaktního testu. Další veličiny byly ve skupinách porovnávány Mann - Whitney U - testem. K vytipování případných prediktorů nových ischemických lézí byly pomocí univariační a multivariační logistické regresní analýzy testované tyto parametry: pohlaví, věk, arteriální hypertenze, ischemická choroba srdeční, fibrilace síní, infarkt myokardu, diabetes mellitus, hyperlipidemie, prodělaná TIA, CMP, rakovina, ischemická choroba dolních končetin, embolie do plicnice, koronární angioplastika/stenting, koronární bypas, užívání antiagregancí, antikoagulační léčby, hypolipidemik, kouření, alkoholismus, stenóza arterie carotis interna ≥ 50 %, druh výkonu. Všechny testy byly hodnocené na úrovni statistické významnosti $P=0,05$.

Výsledky

V období od listopadu 2015 do ledna 2017 bylo v studii vyšetřováno 227 pacientů, 144 splnilo inkluzní kritéria a byli zařazeni do studie, 70 do skupiny sonolýzy, 74 do kontrolní skupiny, Obr.1.

Obr. 1. Vývojový diagram.



Statisticky významné rozdíly mezi skupinou sonolýzy a kontroly byly přítomné v pohlaví, (muži 82,9 vs. 60,8 %, $P=0,005$), věku (60,0 vs. 65,5, $P=0,006$), a incidenci diabetu mellitu (38,6 vs. 55,4 %, $P=0,047$). Jiné sledované klinické a procedurální faktory měly normální distribuci, Tab. 1.

Tab. 1. Základní charakteristika souboru.

	Sonolýza	Kontrolní skupina	P
Počet pacientů	70	74	NA
Věk; průměr, medián (IQR); věk	59,9; 60,0 (36-81)	64,1; 65,5 (40-81)	0,006
Muži; počet (%)	58 (82,9)	45 (60,8)	0,005
Arteriální hypertenze; počet (%)	60 (85,7)	66 (89,2)	0,618
Ischemická srdeční choroba; počet (%)	69 (98,6)	74 (100,0)	0,486
Fibrilace síní; počet (%)	5 (7,1)	11 (14,9)	0,212
Infarkt myokardu; počet (%)	48 (68,6)	53 (71,6)	0,719
Diabetes mellitus; počet (%)	27 (38,6)	41 (55,4)	0,047
Hyperlipideme; počet (%)	48 (68,6)	53 (71,6)	0,719
CMP/TIA; počet (%)	8 (11,4)	7 (9,5)	0,788
Rakovina; počet (%)	6 (8,6)	5 (6,8)	0,76
Koronární PCI/CABG; počet (%)	51 (72,9)	61 (82,4)	0,229
Stenóza ACI vpravo $\geq 50\%$; počet (%)	8 (13,7)	12 (20,4)	0,98
Stenóza ACI vlevo $\geq 50\%$; počet (%)	11 (18,9)	15 (25,5)	0,313
BMI; průměr, medián (IQR)	29,6; 29,7 (19,1-39,7)	30,8; 29,6 (20,4-66,7)	0,612
Kouření; počet (%)	9 (12,9)	9 (12,2)	0,106
Požívání alkoholu; počet (%)	2 (2,9)	1 (1,4)	0,422
Trvání sonolýzy/kontrolní procedury; průměr, medián (IQR); minuty	32,8; 29,0 (7,0-114,0)	32,7; 28,0 (6,0-176,0)	0,881
ACE-R - vstupní vyšetření; průměr, medián (IQR);body	86,0; 88,0; (54,0-99,0)	85,3; 89,0 (58,0-97,0)	0,632
MMSE - vstupní vyšetření; průměr, medián (IQR);body	27,4; 28,0; (14,0-30,0)	27,7; 28,0; (21,0-30,0)	0,322
Test hodin - vstupní vyšetření; průměr; medián (IQR);body	2,8; 3,0; (1,0-3,0)	2,9; 3,0; (1,0-3,0)	0,433
Test verbální fluence - vstupní vyšetření; průměr, medián (IQR);body	9,8; 10,0; (3,0-14,0)	9,2; 9,0; (3,0-14,0)	0,324

ACI – arteria carotis interna, ACE-R – Adenbrookův kognitivní test, BMI – body mass index, CABG – aortokoronární bypas, CMP – cévní mozková příhoda, IQR – interkvartilové

rozpětí, MMSE – Mini Mental State Examination, NA – nepoužitelné, PCI – perkutánní koronární intervence, TIA – tranzitorní ischemická ataka

Medikace před koronární katetrizací i v době jejího konání je uvedena v Tabulce 2.

Tab. 2. Léčba před a v průběhu koronární intervence.

		Sonolýza	Kontrolní skupina
Léčba před koronární intervencí	Žádné antiagregans/antikoagulans; počet (%)	4 (5,7)	0 (0,0)
	1 antiagregans; počet (%)	8 (11,4)	10 (13,7)
	2 antiagregans; počet (%)	52 (74,3)	54 (74,0)
	3 antiagregans/antikoagulans; počet (%)	6 (8,6)	9 (12,3)
	Statin; počet (%)	62 (88,6)	70 (94,6)
	Jiná hypolipidemika; počet (%)	5 (7,1)	1 (1,4)
Léčba v průběhu koronární intervence	Bez léčby; počet (%)	2 (2,9)	1 (1,4)
	Heparin; počet (%)	59 (85,5)	69 (93,2)
	Heparin + 1 antiagregans; počet (%)	4 (5,8)	1 (1,4)
	Heparin + 2 antiagregans; počet (%)	4 (5,8)	2 (2,7)
	Heparin + intergrilin; počet (%)	0 (0,0)	1 (1,4)

Nezjistili jsme statisticky signifikantní rozdíl mezi sonolýzou a kontrolní skupinou ve výskytu nových mozkových infarktů na MR - DWI, jak v jejich počtu a objemu, tak ani v teritoriu insonovaných ACM, Tab. 3.

Tab. 3. Výsledky studie.

	Sonolýza	Kontrolní skupina	P
Pacienti s novými mozkovými ischemiemi; počet (%)	18 (25,7)	14 (18,9)	0,423
Počet nových mozkových ischemií; medián, průměr ± SD; ml	1,0; 1,3 ± 1,0	1,0; 2,9 ± 5,3	0,493
Objem nových mozkových ischemií; medián, průměr ± SD; ml	0,06; 0,16 ± 0,34;	0,10; 0,28 ± 0,6;	0,143
Pacienti s novými mozkovými ischemiemi v povodí ACM; počet (%)	13 (18,6)	13 (17,6)	0,952
Počet nových mozkových ischemií v povodí ACM; medián, průměr ± SD; ml	0,0; 0,2 ± 0,4	0,0; 0,4 ± 1,1	0,958
Objem nových mozkových ischemií v povodí ACM; medián, průměr ± SD; ml	0,00; 0,02 ± 0,06;	0,00; 0,04 ± 0,12;	0,979
CMP/TIA do 30 dní; počet (%)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	1
Smrt/IM do 30 dní; počet (%)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	1
Intrakraniální krvácení do 30 dní; počet (%)	0 (0,0)	1 (1,4)	0,888
ACE-R po 30. dnech; průměr, medián (IQR); body	87,3; 90,0; (58,0-100,0)	84,8; 88,0; (56,0-99,0)	0,372
MMSE po 30. dnech; průměr, medián (IQR); body	28,4; 29,0; (24,0-30,0)	28,0; 29,0; (23,0-30,0)	0,249
Test hodin po 30. dnech; průměr, medián (IQR); body	2,5; 3,0; (0,0-3,0)	2,2; 2,0; (1,0-3,0)	0,031
Test verbální fluence po 30. dnech; průměr, medián (IQR); body	9,2; 9,5; (2,0-14,0)	8,9; 9,0; (0,0-14,0)	0,884
Změna v testu ACE-R při vstupu a na 30.den; průměr, medián (IQR); body	-0,3; -1,0; (-11,0-17,0)	-1,5; -2,0; (-14,0-15,0)	0,399
Změna v testu MMSE při vstupu a na 30.den; průměr, medián (IQR); body	0,7; 1,0; (-3,0-5,0)	0,3; 0,0; (-3,0-4,0)	0,251
Změna v testu hodin při vstupu a na 30.den; průměr, medián (IQR); body	-0,3; 0,0; (-3,0-1,0)	-0,7; 0,0; (-4,0-2,0)	0,044
Změna v testu verbální fluence při vstupu a na 30.den; průměr, medián (IQR); body	-0,7; 0,0; (-8,0-6,0)	-0,8; -1,0; (-9,0;-6,0)	0,884

ACE-R – Adenbrookův kognitivní test, ACM – arteria cerebri media, CMP – cévní mozková příhoda, IM – infarkt myokardu, IQR – interkvartilové rozpětí, MMSE – Mini Mental State Examination, SD – směrodatná odchylka, TIA – tranzitorní ischemická ataka

CMP, TIA, IM a smrt jsme nezaznamenali u žádného pacienta. Intrakraniální krvácení ve skupině sonolýzy nebylo žádné, vyskytlo se u jediného pacienta v kontrolní skupině (0 vs. 1,4 %, P=0,888). Žádný ze 17 pacientů mladších 50 let neměl mozkový infarkt na MR - DWI, 25 % pacientů ve věku ≥ 50 let mělo zjištěnu novou ischemii po koronárním výkonu (P<0,001). Výskyt mozkového infarktu byl statisticky nesignifikantně vyšší u pacientů ≥ 60 let v porovnání s < 60 let (25 % vs. 18 %; P=0,306).

Logistická regresní analýza prokázala, že počet intervenovaných tepen byl nezávislý prediktor vyšší incidence mozkových infarktů s podílem šance (odds ratio, OR) 2,419 (95 % CI; 1,008 - 5,808, P=0,088).

V skupině sonolýzy bylo signifikantní vyšší skóre testu hodin po 30 dnech (medián 3,0 vs. 2,0; P=0,031) a signifikantně menší pokles (průměr -0,3 vs. -0,7; P=0,031) v porovnání s kontrolní skupinou. V ostatních provedených kognitivních testech jsme nezjistili statisticky signifikantní rozdíly mezi sonolýzou a kontrolní skupinou, Tab. 3.

Diskuze

Studie SONOREDUCE neprokázala, že sonolýza snižuje riziko mozkové ischemie v průběhu koronárního stentingu. Efekt periprocedurální sonolýzy na redukcii vzniku stejně jako i objemu nových mozkových infarktů v průběhu karotické endarterektomie a stentingu potvrdila studia SONOBUSTER (Sonolysis in Prevention of Brain Infarctions during Carotid Stenting and Carotid Endarterectomy) [27]. Došlo k 16% snížení absolutního rizika mozkové ischemie, statisticky signifikantní snížení bylo prokázáno pro skupinu karotických endarterektomií, ne u angioplastiky a stentingu. Ve studii SONORESCUE (Sonolysis in Prevention of Brain Infarction during Cardiac Surgery) potvrdila menší objem nových ischemií ($\geq 0,5$ ml) v skupině sonolýzy oproti kontrole u pacientů, kteří absolvovali bypass koronárních tepen, nebo operaci srdeční chlopně [28].

Tyto výsledky prokazují různý účinek sonolýzy v průběhu operací (karotická endarterektomie, koronární bypas a operace srdeční chlopně) a endovaskulárních zákroků (karotická koronární angioplastika a stenting). Vysvětlením by mohlo být různé složení trombu u těchto dvou typů výkonů. Mozková ischemie při karotické endarterektomii vzniká nejčastěji embolizací z aterosklerotického plátu nebo z trombů na povrchu plátu. Při kardiokirurgických zákrocích je to zřejmě tromboembolie z trombóz v oblasti bypassu a vzduchová embolie. U katetrizačních zákroků jsou hlavními zdroji embolů do mozku formovaný trombus v katétru, nebo na jeho povrchu, dislokace ateromů aorty v době manipulace s katétry v aortě, nebo vzduchová embolie [7-9,12].

Na rozdíl od studií SONOBUSTER a SONORESCUE [27,28], předkládaná studie prokázala nesignifikantní snížení v počtu nových mozkových ischemií a jejich objemu ve skupině sonolýzy. Příčinami výsledku může být málo zařazených pacientů do studie, vybraný vzorek pacientů byl počítán na zjištění snížení počtu, ne objemu ischemií. Na potvrzení tohoto nesignifikantního trendu je proto potřebné zrealizovat větší studii.

Závěry třech metanalýz ukazují na fakt, že sonolýza je účinná a bezpečná léčba u pacientů s akutní CMP [29-31]. Možné mechanismy účinku sonolýzy jsou zvýšení enzymatické fibrinolýzy přímou aktivací fibrinolytického systému a zvýšení transportu fibrinolytických agens (např. plazminu) přímo do trombu, což způsobí mechanické poškození trombu. Dalším mechanismem by mohlo být narušení trombu vzduchovými bublinami a tranzientní periferní vazodilatace [15-26].

Podobně jako v předcházejících studiích [15-32] byla na sonolýzu v studii SONOREDUCE použita diagnostická frekvence ultrazvuku a síla, která byla bezpečná.

Pacienti s tichým mozkovým infarktem nemají akutní neurologické příznaky, ale mohou mít vyšší riziko vzniku kognitivní dysfunkce a rozvoje demence v nejbližších měsících po tichém infarktu [33]. V předložené studii měli pacienti ve skupině sonolýzy statisticky signifikantní lepší výsledky v testu hodin 30 dní po koronární intervenci v porovnání s kontrolní skupinou. Nesignifikantní trend pro lepší výsledky byl zaznamenán i při vyšetření ACE-R, MMSE a v testu verbální fluence. Podobné výsledky prokázaly i studie SONOBUSTER a SONORESCUE. Do budoucích studií je potřeba zařadit větší počet pacientů.

Limitace studie

Základní limitací studie je malý počet zařazených pacientů, který neumožnil porovnat periprocedurální rizika TIA/CMP, morální, nebo velikost objemu mezi skupinami. Další limitací je absence opakovaných MR vyšetření, která by umožnila hodnocení ischemických lézí - setrvání, změnu velikosti. Objem lézí byl měřen manuálně.

Závěr

Sonolýza neslouží ke snížení rizika vzniku mozkových infarktů po koronárních intervencích. Účinek sonolýzy na snížení počtu a objemu ischemií a rozvoj kognitivní dysfunkce by měl být předmětem dalších klinických studií, ve kterých bude zařazeno více pacientů.

Literatura

1. Ratib K, Mamas MA, Routledge HC, Ludman PF, Fraser D, Nolan J. Influence of access site choice on incidence of neurologic complications after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2013, 165: 317-324.
2. Korn-Lubetzki I, Farkash R, Pachino RM, Almagor Y, Tzivoni D, Meerkin D. Incidence and risk factors of cerebrovascular events following cardiac catheterization. *J Am Heart Assoc*. 2013. <http://doi.org/10.1161/JAHA.113.000413>.
3. Hoffman SJ, Holmes Jr DR, Rabinstein AA, Rihal CS, Gersh BJ, Lennon RJ, et al. 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.
4. Hoffman SJ, Routledge HC, Lennon RJ, Mustafa MZ, Rihal CS, Gersh BJ, et al. Procedural factors associated with percutaneous coronary intervention related ischemic stroke. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012, 5: 200-206.
5. Aggarwal A, Dai D, Rumsfeld JS, Klein LW, Roe MT. American College of Cardiology National Cardiovascular Data R. Incidence and predictors of stroke associated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2009, 104: 349-353.
6. Werner N, Bauer T, Hochadel M, Zahn R, Weidinger F, Marco J, et al. Incidence and clinical impact of stroke complicating percutaneous coronary intervention: results of the Euro heart survey percutaneous coronary interventions registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013, 6: 362-369.
7. Sankaranarayanan P, Msairi A, Davis GK. Stroke complicating cardiac catheterization - A preventable and treatable complication. *J Invasive Cardiol*. 2007, 19: 40-45.
8. Sun X, Lindsay J, Monsein LH, et al. Silent brain injury after cardiac surgery: a review: cognitive dysfunction and magnetic resonance imaging diffusion-weighted imaging findings. *J Am Coll Cardiol*. 2012, 60: 791-797.
9. Harmon M, Baron JC, Viader F, Hamor M. Periprocedural stroke and cardiac catheterization. *Circulation*. 2008, 118: 678-683.
10. Wijman CAC, Kase CS, Jacobs AK, Whitehead RE. Cerebral air embolism as a cause of stroke during cardiac catheterization, *Neurology*. 1998, 51: 318-319.
11. Khatri P, Kasner SE. Ischemic strokes after cardiac catheterization: Opportune thrombolysis candidates? *Arch Neurol*. 2006, 63: 817-821.
12. McPherson TP, Dighe K, Charania J, Sridhar K. Cardiac catheterization and periprocedural stroke, CCC 2012 Abstract. Available online at <http://www.pulsus.com/ccc2010/abs/546.htm>, 2012 (accessed 22 May 2012).

13. 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, 26: 376-384.
14. Trubestein R, Bernard HR, Etzel F, et al. Thrombolysis by ultrasound. *Clin Sci Mol Med.* 1976, 51: 697-698.
15. Školoudik D, Fadrna T, Bar M, Zapletalova O, Zapletal O, Blatný J. Changes in hemocoagulation in healthy volunteers after a 1 hour thrombotripsy using a diagnostic 2-4Hz probe. *J Thromb Thrombolysis.* 2008, 26: 119-124.
16. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Sabin JA, et al. Ultrasound enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2004, 351: 2170-2178.
17. Eggers J, Seidel G, Koch B, König IR. Sonothrombolysis in acute ischemic stroke for patients ineligible for rtPA. *Neurology.* 2005, 64: 1052-1054.
18. Eggers J, König IR, Koch B, Händler G, Seidel G. Sonothrombolysis with transcranial color-coded sonography and recombinant tissue type plasminogen activator in acute middle cerebral artery main stem occlusion: results from a randomized study. *Stroke.* 2008, 39: 1470-1475.
19. Školoudik D, Bar M, Skoda O, Václavík D, Hradílek P, Simickova K. Bezpečnost a účinnost trombotripse - akcelerace trombolýzy pomocí ultrazvuku. *Cesk Slov Neurol N.* 2004, 67: 157-161.
20. Školoudik D, Bar M, Skoda O, Václavík D, Hradílek 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: 1775-1782.
21. Šaňák D, Herzig R, Školoudík D, Horák D, Zapletalová J, Köcher M, et al. The safety and efficacy of continuous transcranial duplex Doppler monitoring of middle cerebral artery occlusion in acute stroke patients: comparison of TCDD and thrombolysis in MCA recanalization. *J Neuroimaging.* 2010, 20: 58-63.
22. Francis CW, Blinc A, Lee S, et al. Ultrasound accelerates transport of recombinant tissue plasminogen activator into clots. *Ultrasound Med Biol.* 1995, 21:419-424.
23. Blinc A, Francis CW, Trudnowski JL, et al. Characterization of ultrasound-potentiated fibrinolysis in vitro. *Blood.* 1993, 81: 2636-2643.
24. Tachibana K, Tachibana S. Albumin microbubble echo-contrast material as an enhancer for ultrasound accelerated thrombolysis. *Circulation.* 1995, 92:1148-1150.

25. Porter TR, LeVein RF, Fox R, Kricsfeld A, Xie F. Thrombolytic enhancement with perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose albumin microbubbles. *Am Heart J.* 1996, 132: 964-968.
26. Cintas P, Nguyen F, Boneu B, Larrue V. Enhancement of enzymatic fibrinolysis with 2-MHz ultrasound and microbubbles. *J Thromb Haemost.* 2004, 2: 1163-1166.
27. Skoloudík D, Kuliha M, Hrbáč T, Herzig R for the SONOBUSTER trial group. Sonolysis in Prevention of Brain Infarction during Carotid Endarterectomy and Stenting (SONOBUSTER): A randomized, controlled trial. *Eur Heart J.* 2016, 37: 3096-102.
28. 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.
29. Hrbáč T, Netuka D, Beneš V, Nosál' V, Kešnerová P, Tomek A, et al. SONOLysis in prevention of Brain InfaRctions During Internal carotid Endarterectomy (SONOBIRDIE) trial - study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2017: 18.
30. Tsivgoulis G, Eggers J, Ribo M, et al. Safety and efficacy of ultrasound-enhanced thrombolysis: a comprehensive review and meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Stroke.* 2010, 41: 280-287.
31. Ricci S, Dinia L, Del Sette M, et al. Sonothrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012, 10.
32. Saqqur M, Tsivgoulis G, Nicoli F, 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: 209-220.
33. Bendszus M, Stoll G. Silent cerebral ischaemia: Hidden fingerprints of invasive medical procedures. *Lancet Neurology.* 2006, 5: 364-372.

4 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 infarků při koronární angioplastice a steningu. Nebyl prokázán 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.

5 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 diferenciální 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.

6 PUBLIKACE

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, GREGOROVIČOVÁ 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.

7 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 (SONOREDUCED): 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.

Jméno a podpis školitele: prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D.

Jméno a podpis studenta: MUDr. Daša Vizslayová

8 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, Furuhashi 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. Barbut D, Hinton RB, Szatrowski RP. Cerebral emboli detected during bypass surgery are associated with clamp removal. *Stroke*. 1994, 25(12): 2398-2402.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Consensus Committee of the Ninth International Cerebral Hemodynamic Symposium. Basic identification criteria of Doppler microembolic signals. *Stroke*. 1995, 26:1123.
10. Daffertshofer M, Fatar M. Therapeutic ultrasound in ischemic stroke treatment: experimental evidence. *Eur J Ultrasound*. 2002, 16(1-2): 121-30.
11. Darbellay GA, Duff R, Vesin JM, Despland PA, Droste DW, Molina C, et al. Solid or Gaseous Circulating Brain Emboli: Are They Separable by Transcranial Ultrasound? *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004, 24(8): 860-8.
12. Dash D. Complication of coronary intervention: abrupt closure, dissection, perforation. *Heart Asia*. 2013, 5(1): 61-65.
13. Dabette 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.

14. Dijkmans PA, Juffermans LJ, Musters RJ, van Wamel A, ten Cate FJ, van Gilst W, et al. Microbubbles and ultrasound: from diagnosis to therapy. *Eur J Echocardiogr*. 2004, 5(4): 245-256.

15. 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 CollCardiol*. 2004, 43: 1161-1167.

16. 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.

17. Faning JP, Wong AA, Fraser JF. The epidemiology of silent brain infraction: a systematic review of population-based cohorts. *BMC Medicine*. 2014, 12: 119.

18. 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.

19. Francis CW, Blinc A, Lee S, Cox C. Ultrasound accelerates transport of recombinant tissue plasminogen activator into clots. *Ultrasound Med Biol*. 1995; 21(3): 419-424.

20. Georgiadis D, Lindner A, Manz M, et al. Intracranial microembolic signals in 500 patients with potential cardiac or carotid embolic source and in normal controls. *Stroke*. 1997, 28(6): 1203-1207.

21. Guy G, Backer D. Risk factors and prevention of cardiovascular disease. *Dialogues in Cardiovascular Medicine*. 2008, 13(2): 83-99.

22. Harvey EN. Biological Aspects of Ultrasonic Waves, a General Survey. *Biol Bull*. 1930, 59: 306-25.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. 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.
27. McPherson TP, Dighe KJ, Charania K, et al. Cardiac catheterization and periprocedural stroke, *CCC* 2012.
28. Montalescot G, et al. Task force on the management of stable CAD of the ESC. *Eur H J.* 2013, 34: 2949-3003.
29. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2015, 31(4): e29-322.
30. Muengtaweepongsa S, Tantibundhit Ch. Microembolic signal detection by transcranial Doppler: Old method with a new indication. *World J Methodol.* 2018, 8(3): 40-43.
31. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997, 349: 1498-1504.
32. 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.
33. Prokop AF, Soltani A, Roy RA. Cavitation mechanisms in ultrasound-accelerated fibrinolysis. *Ultrasound Med Biol.* 2007; 33(6): 924-933.
34. 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.
35. 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.
36. Sacco RL, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare Professional from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013, 44: 2064-2089.
37. 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: 15-32.
38. 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.
39. Schmidt T, Abbott JD. Coronary stents: History, Design, and Construction. *J Clin Med*. 2018, 7(6): 126.
40. Skoloudík 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.
41. Skoloudík 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 ThrombThrombolysis*. 2008, 26(2): 119-24.
42. Skoloudík D, Kuliha M, Hrbac 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.
43. Skoloudík 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.
44. Sliwka U, Job FP, Wissuwa D, et al. Occurrence of transcranial Doppler high-intensity transient signals in patients with potential cardiac sources of embolism. A prospective study. *Stroke*. 1995, 26(11): 2067-2070.
45. Sliwka U, Georgiadis D. Clinical correlations of Doppler microembolic signals in patients with prosthetic cardiac valves: analysis of 580 cases. *Stroke*. 1998, 29(1): 140-143.
46. Spencer MP, Lawrence GH, Thomas GI, Sauvage LR. The use of ultrasonics in the determination of arterial atheroembolism during open-heart surgery. *AnnThoracSurg*. 1969, 8: 489-497.
47. Spencer MP, Thomas GI, Nicholls SC, Sauvage LR. Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke*. 1990, 21: 415-423.
48. Tavakol M, Ashraf S, Brener SJ. Risks and complications of coronary angiography: a comprehensive review. *Glob J Health Sci*. 2012, 4(1): 65-93.
49. 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.
50. Valdueza JM, Schreiber SJ, Roehl JE, Conolly F, Klingebiel R. Neurosonology and Neuroimaging of Stroke. 2017.

51. Vermeer SE, Prins ND, denHeijer 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.
52. World Health Organization. *Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks.* WHO, Geneva, 2009.