

**Univerzita Karlova v Praze
1.lékařská fakulta**

Dizertační práce

**Neuronální a vaskulární reaktivita u nemocných se
symptomatickou stenózou vnitřní karotidy**



MUDr. Svatopluk Ostrý

Praha 2007

Dizertační práce byla vypracována v rámci doktorského studijního programu Neurovědy v letech 2001-2007 na Neurochirurgické klinice 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze pod vedením prof. MUDr. Lubora Stejskala, DrSc.

Obsah

Obsah.....	3
Zkratky	4
Úvodní slovo	7
1 Úvod	9
2 Vyšetřovací metody.....	11
2.1 Stručné vysvětlení pojmů	11
2.1.1 Mozkový perfuzní tlak (CPP – Cerebral Perfusion Pressure).....	11
2.1.2 Průtok krve mozkem (CBF, rCBF – Cerebral Blood Flow)	12
2.1.3 Mozkový krevní objem (CBV, rCBV – Cerebral Blood Volume)	13
2.1.4 Střední přenosový čas (MTT – Mean Transit Time).....	13
2.1.5 Extrakce kyslíku z krve (OEF, rOEF – Oxygen Extraction Fraction)	14
2.1.6 Metabolický poměr spotřeby kyslíku (CMRO ₂ – Cerebral Metabolic Rate of Oxygen).....	15
2.2 Regulace průtoku krve mozkem.....	15
2.2.1 Cerebrovaskulární rezerva (CVR).....	17
2.2.2 Vyšetřovací metody mozkové hemodynamiky	18
2.2.3 Stimulační testy CVR.....	27
2.2.4 Dynamická autoregulace	29
2.3 Neuronální aktivita	30
2.3.1 Vyšetření neuronální aktivity	33
3 Poznámky k fyziologii a patofyziologii iktu	35
3.1 Fyziologie perfuze a metabolismu nervové tkáně.....	38
3.2 Patofyziologie mozkové ischemie.....	39
4 Předpoklady a cíle práce	43
5 Materiál a metodika.....	46
5.1 Soubor	46
5.2 Transkraniální Doppler (TCD).....	49
5.3 Somatosenzorické evokované potenciály (SEPs)	50
5.4 Statistika	52
6 Výsledky.....	53
6.1 Vliv hyperkapnie	56
6.2 Vliv CEA.....	62
7 Diskuze.....	71
7.1 Vazoreaktivita	72
7.2 Neuronální aktivita	77
7.3 Komparace s experimenty	81
7.4 „Hemodynamicky významná stenóza ICA“	82
8 Závěr.....	85
9 Summary	87
10 Literatura	106
11 Publikace autora	128

Zkratky

(zkratky jsou uvedeny v abecedním pořádku)

ACA	- arteria cerebri anterior
AComA	- arteria communicans anterior
ADC	- apparent diffusion coefficient
ACZ	- acetazolamid
ATP	- adenosin trifosfát
AUC 15-100	- area under curve v intervalu 15-100 milisekund
BAEP (BAEPs)	- kmenové sluchové evokované potenciály
BFV	- blood flow velocity
BHI	- breath holding test
CA1	- oblast šedé hmoty hipokampu
CBF (rCBF)	- cerebral blood flow (regional cerebral blood flow)
CBV (rCBV)	- cerebral blood volume (regional cerebral blood volume)
CMRO ₂	- cerebral metabolic rate of oxygen
CMRGlc	- cerebral metabolic rate of glucose
CEA	- karotická endarterektomie
CPP	- mozkový perfuzní tlak
CT	- počítačová tomografie
CVR	- cerebrovaskulární reaktivita
DSA	- digitální subtrakční angiografie
DWI	- diffusion weighted image
ECA	- arteria carotis externa
EC-IC	- extrakraniální - intrakraniální bypass

ECST	- European Carotid Surgery Trial
EDV	- end diastolic velocity
EEG	- elektroencefalografie
eIF2	- iniciační faktor 2
et-CO ₂	- koncentrace CO ₂ ve vydechovaném vzduchu na konci výdechu
fMRI	- funkční magnetická rezonance
ICA	- arteria carotis interna
ICHS	- ischemická choroba srdeční
ICP	- intrakraniální tlak
kPa	- kilopascal
MAP	- střední arteriální tlak
MBq	- megabequerel
MCA	- arteria cerebri media
mmHg	- milimetr rtuťového sloupce
MTT	- mean transit time
MRI	- magnetická rezonance
MRS	- magneticko rezonanční spektroskopie
mRS	- modifikovaná Rankinova škála
NAA	- N-acetyl-aspartát
NASCET	- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NIHSS	- National Institutes of Health Stroke Scale
NMDA	- N-methyl-D-aspartát
NO	- oxid dusný
NOS	- NO syntáza
OEF (rOEF)	- oxygen extraction fraction (regional oxygen extraction fraction)

OpthA	- arteria ophthalmica
p _a CO ₂	- parciální tlak CO ₂ v arteriální krvi
PAG	- panangiografie
PI	- Goslingův index pulzatility
PCA	- arteria cerebri posterior
PComm	- arteria communicans posterior
PET	- pozitronová emisní tomografie
PSV	- peak systolic velocity
PWI	- perfusion weighted image
RI	- Pourcelotův index pulzatility
RIND	- reverzibilní ischemický neurologický deficit
SEP (SEPs)	- somatosenzorické evokované potenciály
SDI	- systolicko diastolický index
SPECT	- jednofotonová emisní tomografie
SpO ₂	- saturace krve kyslíkem
TCD	- transkraniální Doppler
TIA	- tranzitorní ischemická ataka
^{99m} Tc-HMPAO	- hexamethyl-propylen-diamino-oxim
^{99m} Tc-ECD	- ethyl-cisteinát-dimer
TTP	- time to peak
T1WI, T2WI, FLAIR	- sekvence zobrazení magnetické rezonance
VA	- arteria vertebralis
VBP	- venozní tlak
V _{mean}	- mean velocity

Úvodní slovo

Výběr tématu dizertační práce byl výsledkem diskuze o vlivu odstranění stenózy vnitřní karotidy na aktivitu korových neuronů v centrální krajině a hledání případných dalších benefitů karotické endarterektomie. Tato diskuze navazovala na předešlý grantový projekt ukončený v roce 2001.

Množství prací prokázalo prospěšnost endarterektomie snížením rizika následného iktu. Řada prací také ukázala vliv některých prognostických morfologických znaků aterosklerotických plátů, komorbidit a časových závislostí. Zpráv o sledování elektrické aktivity určitých korových subpopulací neuronů při stenóze vnitřní karotidy a jejich ovlivnění změnou perfuze, je v humánních podmínkách velmi málo. Experimentálních prací na toto téma je více. Značná část zmíněných prací se pohybuje na poli akutní fáze iktu.

Cílem výzkumu bylo sledovat společně stav neuronální a vaskulární reaktivity a jejich případné změny způsobené hyperkapnií a endarterektomií. Výsledky pozorování jsou shrnuty v předkládané dizertační práci, která vznikla v rámci doktorského studijního programu Neurovědy na 1.lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze v letech 2001-2007.

V průběhu celé práce byl pro mne velkou odbornou oporou profesor Lubor Stejskal. Vždy byl pozorným školitelem a zdrojem neocenitelných věcných podnětů a připomínek. Patří mu upřímný dík za cenné připomínky k metodice vyšetření a interpretaci výsledků, za konstruktivní kritiku práce a za neúnavnou diskuzi a vedení při zpracovávání dizertační práce.

Stejně poděkování zaslouží laborantky Lenka Zuskinová a Drahomíra Holinková za asistenci při vyšetřeních a zdokonalení techniky jejich provedení, dále pak firma SPSS ČR, s.r.o. za kvalitní statistické zpracování výsledků.

V neposlední řadě děkuji všem kolegům Neurochirurgické kliniky 1.LF UK, IPVZ a ÚVN, za toleranci a kolegiální přístup k prováděnému výzkumu, kolegům z Radiodiagnostického oddělení ÚVN za kvalitně provedená zobrazovací vyšetření, kolegům

z neurologických pracovišť odvádějícím kvalitní práci nejen na poli cévního onemocnění mozku a všem ostatním, kteří mi byli oporou a bez kterých by tato práce nevznikla.

Práce částečně probíhala v rámci řešení grantového projektu IGA MZ ČR 6980-4.

V Praze, v září 2007

1 Úvod

Cévní mozková příhoda je třetí nejčastější příčinou smrti jak v ČR, tak i v USA. V USA byla v roce 1998 incidence iktu 384/100 000, v Evropě v 80. a 90. letech v rozmezí 238-627/100 000 ⁽¹⁵⁴⁾. V ČR je incidence všech iktů v rozmezí 285-400/100 000. Cévní mozková příhoda je hlavní příčinou trvalé nemohoucnosti. Mortalita se pohybuje přibližně okolo 1/3.

Indikační kritéria ke karotické endarterektomii (CEA) založená na stupni stenózy vnitřní karotidy (ICA) jsou stanovena velkými multicentrickými randomizovanými studii symptomatických i asymptomatických stenóz. Byla sledována řada faktorů ovlivňujících výsledek operační léčby. Mezi faktory průkazně ovlivňující efekt CEA patří pohlaví, věk a časový odstup operačního výkonu od posledního ischemického infarktu ^(2, 3, 8, 36, 37, 94, 114-118). Benefit CEA je dán snížením rizika recidivy ipsilaterálního iktu. Poměr risk/benefit ovlivňují výše zmíněné faktory.

Ischemické infarkty tvoří 70-80 % všech cévních mozkových příhod. Přibližně 15-50 % ischemických iktů má příčinu v aterosklerotické makroangiopatii, 25-27 % v mikroangiopatii, přibližně 20 % je kardioembolických a zbývajících 5 % náleží ostatním příčinám (vaskulitidy, fibromuskulární dysplazie, atd.) ^(15, 23, 78, 154). V písemnictví uváděný výskyt hemodynamicky podmíněných iktů má široký rozptyl (1-40 %) ^(42, 77, 79, 109, 156, 160) a to vnáší do problému značnou nejistotu. V běžné praxi se pravidelně setkáváme termínem „*hemodynamicky významná stenóza vnitřní karotidy*“. Tento termín je nepřesný ⁽¹⁰³⁾. Existují situace, kdy iktus vzniká vlivem pouhé hypoperfuze, ale to je výjimečné. Četnost těchto situací není závislá na stupni stenózy extrakraniálního úseku ICA ^(31, 32, 100, 103).

Nativní i evokovaná elektrická aktivita neuronů a její změny jsou závislé na změnách regionálního krevního průtoku mozku (rCBF) ⁽³⁸⁾. Proto elektroencefalografie (EEG) i somatosenzorické evokované potenciály (SEPs) jsou běžně užívány pro intraoperační neurofyziologické monitorování při CEA. Cílem monitorace je ochrana mozkové tkáně před vznikem ischemie. Příznivý vliv intraoperační monitorace v průběhu CEA byl mnohokrát dokumentován ^(38, 135).

Ischemie mozku byla předmětem mnoha prací experimentálních i klinických. Řada z nich se zabývala neuronálními změnami při změnách perfuze. Zpráv o vlivu extrakraniální stenózy ICA na elektrickou aktivitu korových neuronů a sledujících závislosti změn neuronální aktivity na změnách regionální perfuze v humánních podmínkách je málo. Převážná většina publikovaných prací sleduje a porovnává vývoj mozkové hemodynamiky a metabolismu neuronů v průběhu onemocnění, při zátěži hyperkapnií nebo aplikací acetazolamidu (ACZ), jejich ovlivnění CEAnebo nebo revascularizační operací (EC-IC). Pouze některé se zabývají změnami elektrické (elektromagnetické) aktivity korových neuronů vzhledem k regionálnímu průtoku a jeho změnám způsobeným hyperkapnií ^(20, 59, 113). V komentáři k těmto pracem je nutné připomenout, že hlavním cílem léčby stenózy ICA je zachování a ochrana funkce neuronů, nikoliv oprava cévy – ta je prostředkem léčby.

Sledování elektrické aktivity neuronů při ischemii zůstává především v oblasti bazálního výzkumu. Byly prováděny experimenty na psech, paviánech a hlodavcích (potkani, pískomilové) ^(82, 84, 85, 90, 91). Oproti podmínkám humánním, kde porucha perfuze je dlouhodobou záležitostí, porucha perfuze a poiktové sledování v experimentech byly krátkodobé: v řádu minut až několika málo hodin.

2 Vyšetřovací metody

Dostatečné prokrvení mozkové tkáně je základní podmínkou dodávky kyslíku a glukózy neuronům a glii. Adekvátní prokrvení musí být jak v prostoru, tak v čase bez významných výkyvů mimo interval tzv. normálních hodnot.

Kritickým snížením prokrvení (hypoperfuze) vzniká ischemie tkáně s následkem trvalého a nevratného zániku neuronů. Taková katastrofa vznikne, když je hypoperfuze dostatečně hluboká a trvá dost dlouho. Existuje však polostínová „šedá oblast“ průtoku i časového intervalu, kde přetrvává možnost restituce neuronální funkce. Doba přežívání neuronů se zkracuje úměrně k hloubce hypoperfuze.

Pro studium hemodynamiky mozku se užívá řada metod k vyšetření několika základních veličin. Ty jsou v následujícím textu stručně popsány a vysvětleny spolu s uvedením oblastí normálních hodnot. Podrobnější popis zmíněných parametrů a principů vyšetření přesahuje rámec zaměření a rozsah práce. Konkrétní hodnoty a zásadní údaje jsou opatřeny literárními odkazy. Zkratky mají většinou původ v anglosaské literatuře, proto jsou pro úplnost a srozumitelnost uváděny i v původním celém znění.

2.1 Stručné vysvětlení pojmů

2.1.1 Mozkový perfuzní tlak (CPP – Cerebral Perfusion Pressure)

Je tlak, pod kterým je dopravována krev do cévního řečiště mozku k zajištění dostatečné perfuze a dodávky především kyslíku a glukózy. Je udáván, jako rozdíl středního arteriálního tlaku (MAP) a intrakraniálního tlaku (ICP). Jednotkou je [mmHg] resp. [kPa].

$$CPP = MAP - ICP$$

Někdy je uváděn v menšiteli zpětný žilní tlak (VBP) ⁽⁸⁰⁾.

$$CPP = MAP - VBP$$

Normální hodnoty CPP se udávají v rozmezí 50-70 mmHg. Pokles CPP způsobí hypoperfuzi zejména v okrajových zónách teritorií hlavních větví mozkové cirkulace. Kompenzačním mechanismem při poklesu CPP je zvýšení MAP, následně vazodilatace periferního řečiště mozku (viz níže). Pokles CPP může být dán poklesem MAP, potom jsou perfuzní změny globální. Když je pokles CPP místně omezený (fokální, teritoriální) na podkladě stenózy nebo okluze přívodné tepny, k vazodilataci dochází pouze distálně od stenózy/okluze příslušné tepny.

2.1.2 Průtok krve mozkem (CBF, rCBF – Cerebral Blood Flow)

Je vztažen k hmotnosti tkáně mozku a časové konstantě. Jednotkou je [ml/100g/min]. Je hemodynamickou veličinou, která podává informaci o dostatečnosti dodávky krve, resp. kyslíku. Rozsah intervalu průměrných normálních hodnot pro celý humánní mozek není jednotný. Data různých autorů se liší: 45-110 ml/100g/min ⁽¹⁵³⁾, 60-150 ml/100g/min ^(21, 56). Pro šedou hmotu se hodnoty rCBF pohybují v rozmezí 60-70 ml/100g/min a pro bílou hmotu 20-30 ml/100g/min ⁽³⁹⁾. Hodnoty průměrného klidového rCBF s věkem klesají ⁽¹⁵¹⁾. Příčinou odlišností stanovených „normálních hodnot“ mohou být rozdílné metodiky měření, testování odlišných věkových skupin,

zahrnutí hodnot rCBF při aktivaci neuronů do normy, farmakologické vlivy, nebo technická chyba přístrojů (v rámci jejich technické tolerance). Kritickou hodnotou pro vznik infarktu je 4,8-8,4 ml/100g/min⁽⁶¹⁾.

Autoregulační mechanismy mozkového řečiště udržují rCBF v optimálních mezích při výkyvech MAP u normotoniců v intervalu 60-150 mmHg. Při hodnotách MAP mimo tento interval odpovídá rCBF na změny tlaku pasivně.

Při poklesu rCBF pod kritickou mez 62 % dle perfuzně váženého obrazu magnetické rezonance (PWI)⁽⁶¹⁾, kdy kompenzační mechanismy selhávají, snižuje se dodávka O₂ a glukózy neuronům, nastává vyčerpání adenosin-trifosfátu (ATP), postupná lipolýza a zástava proteosyntézy. Neuron přestává generovat akční potenciály, dochází ke ztrátě klidového membránového potenciálu, integrity membrán a celé struktury buňky a neuron nevratně zaniká^(79, 128, 129, 155).

2.1.3 Mozkový krevní objem (CBV, rCBV – Cerebral Blood Volume)

Udává objem intravaskulárního kompartmentu mozkového řečiště arterií, arteriol, kapilár a žil v intrakraniu. Jednotkou je [ml/100g]. Normální hodnota rCBV v šedé hmotě je okolo 6 ml/100g, v bílé hmotě 2 ml/100g⁽⁷²⁾. Změny rCBV souvisí s vazodilatací / vazokonstrikcí, ke kterým dochází v rámci autoregulace. Snížení CPP v hypoperfundované oblasti vede k vazodilataci a zvýšení rCBV, vazokonstrikce působí obráceně. Cílem je udržení konstantního rCBF.

2.1.4 Střední přenosový čas (MTT – Mean Transit Time)

Je hemodynamickým parametrem průtoku krve mozkem. Určuje střední hodnotu času, za kterou se dostane částice krevního objemu do mozkové tkáně, projde jí a objeví

se v jugulárním bulbu ⁽⁶¹⁾. Přímo měřitelný je v perfuzně vážených obrazech magnetické rezonance (PWI-MRI) nebo při vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET). Je možné jej vypočítat z poměru:

$$MTT = \frac{rCBV}{rCBF}$$

Z uvedeného vztahu vyplývá, že jednotkou je [min]. Vzniklá hodnota je v praxi praxi přepočítávána na [s]. Za normálních okolností je MTT udržován autoregulačními mechanismy na konstantní hodnotě 3,2-3,5 s ⁽⁶¹⁾. Vlivem stenózy přívodné tepny se prodlužuje čas, který je třeba k transportu krve danou oblastí mozku. Periferně od stenózy klesá CPP a vzrůstá rCBV k udržení dostatečného rCBF. MTT je citlivějším markerem narušené regionální perfuze než samotné hodnoty rCBF a rCBV ^(42, 100, 125). Význam MTT spočívá v plynulém růstu hodnoty této funkce, která se projevuje jak při vzestupu rCBV, tak i poklesu rCBF.

2.1.5 Extrakce kyslíku z krve (OEF, rOEF – Oxygen Extraction Fraction)

Celkový průtok krve mozkem je 800 ml/min ⁽⁸⁰⁾. Spotřeba kyslíku mozkovou tkání je za klidových podmínek konstantní. Arteriovenózní rozdíl krevní saturace (SpO₂) určuje extrakční frakci kyslíku (OEF) ⁽¹⁰³⁾. Ta je za normálního stavu 40-50 %, což odpovídá 4,5-8,5 ml O₂/100g/min. Při zvýšené aktivitě neuronů se spotřeba kyslíku i glukózy zvyšuje. V rámci kompenzačních mechanismů při hypoperfuzi rOEF roste tak, aby potřeby neuronů byly zajištěny. rOEF může vzrůst až ke své limitní (spíše teoretické) hodnotě 100 % ^(62, 80, 166).

2.1.6 Metabolický poměr spotřeby kyslíku (CMRO₂ – Cerebral Metabolic Rate of Oxygen)

Hodnota CMRO₂ udává spotřebu kyslíku mozkovou tkání. Normální interval hodnot je 1,8-3,9 ml O₂/100g/min⁽¹⁶⁶⁾. Snahou kompenzačních mechanismů je udržení této hodnoty na konstantní úrovni v oblasti normálních hodnot. Při poklesu CMRO₂ vzniká ischemie na celulární a subcelulární úrovni, aerobní procesy se zastavují, metabolismus se stává anaerobním. Anaerobní glykolýza je nedostatečná a neuron zaniká.

Dalšími veličinami, které je možno vyšetřovat a účelně sledovat, jsou metabolický obrat glukózy (CMRGlc) nebo aminokyselin.

2.2 Regulace průtoku krve mozkiem

Rozmezí MAP, kdy prekapilární sfinktery mozkového řečiště jsou schopny adekvátně reagovat na výkyvy tlaku k udržení stálého CBF, je u normotenzních jedinců v mezích 60-150 mmHg^(21, 80), resp. 50-130 mmHg⁽¹⁵³⁾. Při MAP na dolní hranici kompenzačního intervalu je vazodilatace v mozkovém řečišti maximální a vazomotorická rezerva vyčerpána. S dalším poklesem MAP pasivně klesá CPP, CBV a CBF, dochází k hypoperfuzi a rozvoji ischemie. Naopak MAP při horní hranici kompenzačního intervalu způsobuje maximální vazokonstrikci. Dalším zvýšením MAP dochází k fenoménu nazývanému „sausage string sign“. Segmenty pasivně dilatovaných arterií se střídají s krátkými segmenty kontrahovaných, kde ještě autoregulace nesehala⁽⁸⁰⁾. S dalším vzestupem MAP, pasivně vzrůstá CPP, CBV a CBF a vzniká riziko krvácení.

U chronických hypertoniků je rozmezí kompenzace úměrně posunuto více doprava (k vyšším hodnotám) a mozkové řečiště je na tento stav adaptováno.

Hypertonici jsou tak vystaveni riziku hypoperfuze a vzniku ischemického iktu při razantním snižování krevního tlaku do „tabulkové normotenze“. Hypoperfuze je větším rizikem, než riziko krvácení při udržení dostatečného CPP kontrolovanou mírnou hypertenzí. Při těžké hypotenzii je perfuze lépe kontrolována v oblastech kůry, naopak při hypertenzi je lépe kontrolován průtok mozkovým kmenem ⁽²¹⁾. Tyto mechanismy chrání kritické oblasti před poškozením ischemií. Narušení autoregulace je často pozorováno po ischemickém infarktu, subarachnoidálním krvácením nebo po kraniocerebrálním poranění ⁽⁸⁰⁾.

Existují tři známé hypotézy autoregulace. *Sympatická* inervace se podílí na tonu arteriol. Avšak v experimentu se nepotvrdila. Denervací ani stimulací sympatiku nedošlo k ovlivnění autoregulace ⁽²¹⁾. *Myogenní* mechanismy pracují na principu kontrakce a relaxace hladké svaloviny stěn arteriol při změnách transmuranálního tlaku. Odpověď nastupuje s krátkou latencí. U koček byla prokázána korelace mezi změnami transmuranálního tlaku, změnami membránového potenciálu a následnou aktivací myocytů stěny arteriol a generováním akčních potenciálů ⁽⁷⁰⁾. In vitro byla tato hypotéza podpořena ⁽²¹⁾. *Metabolická* hypotéza popisuje ovlivnění CBF celou řadou chemických substancí. Hyperkapnie, hypoxie, adenosin nebo oxid dusný (NO) způsobují vazodilataci, endothelin a kyselina arachidonová naopak vazokonstrikci ⁽¹⁶⁶⁾. Aktivita NO syntázy (NOS) hraje pravděpodobně významnou roli v regulaci tonu arteriol. Blokování některého ze tří izoenzymů NOS významně narušuje autoregulaci mozkového řečiště. Mnohé práce na zvířatech i v humánních podmínkách toto podporují, některé naopak tento princip nepotvrzují ⁽¹⁵⁷⁾.

2.2.1 Cerebrovaskulární rezerva (CVR)

Krevní průtok mozkem je regulován tak, aby dodávka kyslíku a glukózy neuronům byla stabilní a dostatečná. Porucha jejich dodávky zapojuje kompenzační mechanismy do kontroly hemodynamiky a metabolismu mozku.

Kompenzační mechanismy mají tři stupně ^(100, 103), respektive normu a dva kompenzační stavy ⁽³²⁾. Rozdíl je pouze v terminologii pro normální stav, ten je považován jednou skupinou za formu kompenzační reakce („**stupeň 0**“).

Klidový stav odpovídající normě je při normálních hodnotách CPP, rCBF, rCBV, poměru rCBV/rCBF a normálním rOEF. Označuje se jako „**stupeň 0**“ ^(100, 103). Při poklesu CPP dochází k vazodilataci, takže je zachován optimální (normální) rCBF. Z důvodů vazodilatace vzrůstá rCBV a současně s ním i poměr rCBV/rCBF. Zároveň však rOEF zůstává konstantní (v mezích normy). Tento stav je označován jako „**stupeň 1**“ ^(32, 100, 103). Když je vazodilatace maximální (tzn.: maximální rCBV) a dále je snížen CPP, klesá rCBF. To znamená, že poměr rCBV/rCBF dále plynule roste. Pro zajištění dostatečné dodávky kyslíku neuronům vzrůstá rOEF, takže zůstává zachován dostatečný CMRO₂. Tento stav je označován jako „**stupeň 2**“ ^(30-32, 100, 103). Další pokles CPP při maximálním rCBV a rOEF způsobí pokles dodávky O₂ neuronům. To se projeví poklesem CMRO₂, vznikem ischemie a klinicky manifestním neurologickým deficitem.

Tento „zjednodušený“ model byl stejnou skupinou autorů později revidován. Přejechod mezi jednotlivými stupni kompenzace nemá ostrou hranici. V určitém intervalu hypoperfuze se na kompenzaci poruchy uplatňují jak zvýšení rCBV, tak zvýšení rOEF ⁽³³⁾.

Místo aerobního metabolismu glukózy, převažuje anaerobní glykolýza, prohlubuje se deplece ATP. Další prohloubení poruchy, nebo její protražované trvání má za důsledek rozpad membrán a neuron zaniká. Vzniká mozkový infarkt. Když ovšem dojde k obnovení krevního průtoku (zvýšení rCBF) ve stavu benigní oligemie, kdy kompenzační mechanismy dostačují k přežití neuronu, obnoví se jeho funkce. Oblast mozku, která obsahuje živé neurony při poruše perfuzních parametrů, se nazývá penumbra.

Tyto parametry je možné měřit pomocí PET i jednofotonové emisní tomografie (SPECT) ^(32, 100, 103). Metabolismus kyslíku (rOEF) je možné stanovit pouze pomocí PET vybaveným cyklotronem k výrobě izotopu ¹⁵O.

2.2.2 Vyšetřovací metody mozkové hemodynamiky

TCD – transkraniální Doppler

Na principu dopplerova efektu je možné měřit rychlost průtoku krve v tepnách přivádějících krev k mozku. Tělesy, od kterých se odráží sondou vysílané mechanické vlnění, jsou krevní elementy.

Umístění sond je voleno tak, aby byla co možná nejlepší dosažitelnost vyšetřovaných cév a co nejmenší ztráty způsobené kostí lebky. Vyšetřit lze tak celý Willisův okruh, přívodné tepny i hlavní tepny mozkové a arteria ophthalmica (OphA). Pro vyšetření průtoku v arteria cerebri media (MCA) jsou sondy umístěny v temporální oblasti v místě squama ossis temporalis: tzv. „temporální okno“. Sonda je buď držena vyšetřujícím, nebo fixována jednoduchou náhlavní soupravou „head set“. Technika vyšetření byla opakovaně podrobně popsána ⁽¹⁴¹⁾.

Nejběžnější a technicky nejsnadnější pro sledování hemisferální perfuze je měření rychlosti průtoku krve (BFV) v MCA a jejich změn. Při vazodilataci (hyperkapnie, ACZ) se průtok v MCA zrychluje. Důvodem pro běžné vyšetřování této tepny je její dobrá vyšetřitelnost a velký objem perfundovaného teritoria. V teritoriu MCA jsou uloženy důležité funkční oblasti: Primární motorická a somatosenzorická korová oblast a thalamokortikální dráha.

Měřeny jsou: Maximální systolická rychlost „peak systolic velocity“ (PSV), rychlost na konci diastoly „end diastolic velocity“ (EDV) a střední rychlost krevního proudu „mean velocity“ (V_{mean}). Základní jednotkou všech těchto veličin je [m/s], v sonografii je častěji užívána jednotka [cm/s]. V_{mean} je teoretická hodnota rychlosti konstantního průtoku v daném časovém intervalu, jejíž integrál je shodný s integrálem křivky reálné, pulzní, získané při vyšetření. Přeloženo do češtiny: „ V_{mean} je průměrnou rychlostí krevního proudu“. Přibližnou hodnotu V_{mean} lze získat výpočtem.

$$V_{mean} = \frac{PSV + 2 \cdot EDV}{3}$$

Periferní rezistence řečiště je hodnocena pomocí průtokových indexů: Pourcelotův rezistenční index (RI) a Goslingův pulzatilní index (PI) popsané v r. 1974, diastolický průtokový poměr popsany Widderem v r. 1995 a systolicko diastolický poměr (SDI) popsany Startem v r.1980 ⁽¹⁴²⁾. Pro naši práci byl zvolen index Goslingův. Tato hodnota je poměrné číslo, tzn. nemá rozměrovou jednotku, resp. jednotkou je [1]. Normální hodnoty PI jsou $< 1,0$. Tento poměr je dán vztahem:

$$PI = \frac{PSV - EDV}{V_{mean}}$$

Přednostmi ultrazvukového vyšetření jsou snadná dostupnost, nízká cena, možnost téměř neomezeného opakování i kontinuální monitorace a sledování změn způsobených vnějšími vlivy. Nebyly prokázány žádné nežádoucí účinky ultrazvuku na biologické tkáně v mezích diagnostického použití⁽¹⁴²⁾.

Mezi hlavní nevýhody vyšetření patří absence temporálního okna (5-10 % případů)^(68, 79, 163) a skutečnost, že není možné srovnávat absolutní hodnoty BFV s rCBF^(13, 29, 47).

Absolutní hodnota BFV měřena TCD nekoreluje s rCBF v regionu tepny. Jednou z příčin je významná interindividuální variabilita průměru MCA. Změny absolutních hodnot BFV a rCBF způsobené arteficiální vazodilatací (hyperkapnie, ACZ) navzájem dobře korelují^(13, 98). Existují však i zprávy o souladu pouze stranové asymetrie změn BFV a rCBF^(26, 27). O korelaci změn BFV a rCBF by bylo možné uvažovat za předpokladu neměnnosti průměru MCA vlivem CO₂ nebo ACZ.

Neměnnost průměru MCA však nebyla ani prokázána, ani vyvrácena^(56, 99, 124, 144). Případné změny průměru MCA do 10 %, což odpovídá absolutní změně 0,2-0,3 mm, jsou na hranici rozlišovací schopnosti MRI. Tyto změny průměru způsobí změnu průtoku na základě Hagen-Poiseuillova zákona o -17 % až +23 %⁽¹²⁴⁾. Vzhledem k tomu, že tepny Willisova okruhu a hlavní mozkové tepny z něj vycházející jsou tepnami rezistenčními, lze předpokládat, že se mohou v autoregulačních mechanismech uplatňovat^(11, 26, 70, 144).

SPECT

Substance označena radioaktivním izotopem se nazývá „tracer“. Nejčastěji jsou užívány lipofilní substance značené metastabilním izotopem technecia ^{99m}Tc -HMPAO (hexamethyl-propylen-diamino-oxim), ^{99m}Tc -ECD (ethyl-cisteinát-dimer) nebo izotopem jodu ^{123}I . Povahy jednotlivých radiofarmak se od sebe v určitých parametrech liší. ^{99m}Tc -HMPAO se používá spíše pro statické zobrazení perfuze, ^{99m}Tc -ECD je vhodnější pro vyšetření dynamické (např.: při diagnostice akutního iktu) ⁽⁸³⁾. Použitá dávka záření pro jedno vyšetření je přibližně 800-1200 MBq.

Aplikace radiofarmaka je intravenózní. Vyšetření může být provedeno v klidu i při zátěži vazodilatací CO_2 nebo ACZ. Poločas rozpadu izotopu je přibližně 6 hodin. Pomocí tří gamakamer je registrována aktivita gama záření mozkové tkáně. Kamery rotují kolem hlavy pacienta po orbitě. Jsou nastaveny tak, že navzájem svírají úhel 120° . Vyšetření trvá 10-20 minut. Rozlišovací schopnost je 6-9 mm ⁽⁸³⁾. Výsledným obrazem jsou axiální řezy podobné řezům počítačové tomografie (CT) nebo prostorové rekonstrukce celého mozku. Hodnoty rCBF jsou odstupňovány barevnou škálou.

Základním principem je prostup lipofilního radiofarmaka hematoencefalickou bariérou a skrz buněčnou membránu intracelulárně. Po přestupu intracelulárně dochází ke změně lipofilní substance na hydrofilní. Přestup zpět do intravaskulárního prostoru již není možný. Koncentrace radiofarmaka v mozkové tkáni odpovídá aktuální perfuzi v dané oblasti. Hodnoty průtoku nejsou absolutní, „oblast zájmu“ je nutno vztáhnout k referenci. Nejvhodnější referencí jsou mozečkové hemisféry. Možnost opakování vyšetření je omezená. Musí být použit buď jiný tracer nebo výrazně vyšší dávka původního radiofarmaka nebo se musí opakovat vyšetření až následující den.

Perfuzní CT

Principem je sledování denzity intravaskulární náplně mozkového řečiště a její změny v čase. Před vyšetřením je proveden „referenční scan“. Ten je nastaven tak, aby zachycoval všechna povodí hlavních mozkových tepen a sinus sagittalis superior. Aplikováno je 50 ml kontrastní látky intravenózně rychlostí 10 ml/s. Se zahájením aplikace je zahájena série rychle po sobě jdoucích scanů v rovině referenčního scanu rychlostí 1 scan/sec. Série pořízených scanů je postoupena dalšímu zpracování („off-line post processing“). Výsledkem jsou barevné mapy, které znázorňují jednotlivé sledované parametry.

Změny denzity mozkové tkáně jsou zdrojová data pro výpočet rCBF a rCBV a ta jsou vztahována k denzitě náplně sinus sagittalis superior. Na základě diluční teorie je možno stanovit absolutní hodnoty rCBF a rCBV. Další významné hodnoty jsou: čas, kdy je dosaženo nejvyššího obsahu kontrastu (time to peak - TTP), a MTT vypočítaný z poměru rCBV/rCBF (viz kap. 2.1.4). U CT přístrojů starší generace je možné snímat pouze jeden řez (slice). Nyní již existují až 64-sliceové přístroje umožňující vyšetření celkem 3 vrstev (referenční a přilehlých z každé strany). Dostupnost takto vybavených přístrojů je prozatím malá. Výhodou je zobrazení většího objemu tkáně a tím zpřesnění vyšetření. Nevýhodou je vyšší radiační zátěž, která úměrně narůstá s počtem řezů.

Xenon-CT

Xenon (^{133}Xe) je RTG kontrastní substance, lipofilní, difuzibilní, nemetabolizovaná v mozkové tkáni. První metody s užitím xenonu pro měření CBF měly několik nevýhod. Aplikace byly invazivní (intraarteriální – společná krkavice, intravenózní), perfuzní

a anatomický obraz nebylo možno spojit, hluboké struktury byly obtížně hodnotitelné a porovnávání jednotlivých vyšetření bylo nedokonalé ⁽⁹⁶⁾.

Zavedením CT a inhalační aplikace xenonu byly hlavní nevýhody vyšetření odstraněny. Pro inhalaci je optimální 32 % koncentrace ¹³³Xe ve vzduchu, inhalace trvá 3,0-4,3 min ⁽¹⁶³⁾. Inhalací ¹³³Xe je dosažena určitá stabilní hladina koncentrace v krvi. Před inhalací jsou provedeny referenční CT scany. Potom následuje série scanů jak v průběhu inhalace během nasycování („wash-in“), tak i po jejím ukončení během vymývání („wash-out“). Obě série jsou potom odečteny od referenčních scanů ^(50, 163). Koncentrace ¹³³Xe jsou nyní měřeny neinvazivně: arteriální koncentrace odpovídá koncentraci alveolární, venózní je měřena na CT obraze.

Výhodou vyšetření Xe-CT je kvantitativní měření rCBF, rCBV a MTT, dobrá korelace perfuzního a anatomického zobrazení včetně hlubokých struktur, nízká časová náročnost (5-10 min) a možnost opakování vyšetření přibližně za 20 min ^(163, 164). Kvantitativní stanovení průtoku je dáno Fickovým principem postupného „vymývání“. Rychlost vymývání substance proporcionalně odpovídá velikosti průtoku.

Hlavní nevýhodou xenonu jsou jeho narkotické účinky. Proto byla vyvinuta následující technika. Inhalace 30-32 % ¹³³Xe ve vzduchu po dobu 3 minut je dostatečná k dosažení ustáleného stavu a zároveň způsobuje minimum vedlejších účinků (bolesti hlavy, vyjímečně nauzea, spavost nebo naopak euforie). Vedlejší účinky xenonu velmi rychle po ukončení inhalace mizí. Vyšší koncentrace a delší doba inhalace nepřispívají ke zpřesnění vyšetření, přinášejí pouze více vedlejších účinků. Vazoaktivní efekt xenonu může zkreslit výsledky, tento efekt se však uplatňuje až při vyšších koncentracích a s latencí minimálně 2 minut.

MRI - DWI/PWI

Sekvence perfuzně váženého obrazu „perfusion weighted image“ (PWI), obdobně jako ostatní perfuzní vyšetření, sleduje průtok mozkovou mikrocirkulací. Paramagnetická kontrastní látka s Gd^{3+} ovlivňuje T2 relaxační čas a perfundované oblasti na obraze ztmavnou. Ischemické ložisko, kde dochází k narušení permeability membrán, je zobrazeno na difuzně váženém obraze „diffusion weighted image“ (DWI). Z DWI lze získat hodnotu tzv. „apparent diffusion coefficient“ (ADC), který se projevuje v normální tkáni vysokým signálem. Ten se v infarktovém ložisku zmenšuje. Pokusy na opicích prokázaly snížení ADC při hodnotách $rCBF < 15 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ a normalizaci při $rCBF > 20 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ ⁽¹⁵²⁾.

Hlavní užití MRI-DWI/PWI je v diagnostice akutního iktu. Cílem je určit přítomnost a velikost penumbry. Ta je definována v MRI obraze jako rozdíl mezi PWI a DWI obrazem tzv. „PWI/DWI mismatch“ ⁽⁶⁾. Tento rozdíl označuje oblast potencionálně zachránitelnou časnou trombolýzou. Bylo zjištěno, že v periferní oblasti PWI dochází ke spontánní reperfuzi. Rovněž periferní část DWI ložiska neodpovídá ischemickému jádru s ireverzibilním zánikem neuronů a je možné ji časným obnovením průtoku (provedením trombolýzy nebo mechanické endovaskulární embolektomie) zachránit ⁽⁶⁵⁾.

Objem tkáně penumbry se v čase rychle mění, nejvíce hypoperfundované oblasti penumbry propadají ireverzibilnímu poškození za méně než 6 hodin od iktu ⁽²²⁾.

MRS

Spektroskopie magnetické rezonance v oblasti ischemie mozku sleduje koncentraci N-acetylaspartátu (NAA), cholinu, kreatinu, laktátu, organických sloučenin

fosforu a anorganického fosforu. Jedná se o markery elementů mozkové tkáně. NAA se téměř výhradně vyskytuje v tělech a axonech neuronů, jeho koncentrace odráží stav nejen anatomické, ale i funkční celistvosti neuronů. Čím nižší je obsah NAA v ložisku, tím horší je prognóza po iktu ⁽⁶⁷⁾.

Koncentrace cholinu ukazuje metabolickou aktivitu substancí obsažených především v buněčných membránách. Pokles poměru NAA/cholin ukazuje na ztrátu neuronů a odpovídá rozsahu poškození mozkové tkáně ^(67, 120, 121). Toto je častěji patrné v hraničních zónách („border zones“) ⁽¹⁴⁷⁾. Převažuje názor, že pokles samotného NAA i poměru NAA/cholin není v souladu se stavem regionální vaskulární rezervy ^(76, 121).

Laktát je markerem anaerobního metabolismu glukózy. Obraz rezonančního spektra ukazuje, jak je daná oblast mozku prokrvena. MRS je schopna odhalit ischemické ložisko. Hladina laktátu a poměru laktát/NAA vzrůstá zejména v akutní fázi iktu. Ukazuje na zvýšení anaerobní glykolýzy. Zvýšená hladina laktátu se vyskytuje v chronickém období po iktu v oblastech s těžkou poruchou hemodynamiky (zvýšená rOEF s určitým podílem anaerobní glykolýzy) ^(67, 146) nebo je způsobena metabolickou aktivitou makrofágů ⁽¹²⁰⁾.

Kreatin je markerem energetického metabolismu. Jeho koncentrace v tkáni je poměrně stabilní, proto je považován za referenční hodnotu pro porovnávání relativních koncentrací ostatních metabolitů ^(87, 133). Jiní autoři popisují mírný pokles koncentrace kreatinu po hemisferálních ischemických příhodách ⁽⁴³⁾.

Další možností je sledování zastoupení fosforu v organických sloučeninách (kreatinfosfát, ATP) a porovnávání s rezonančním spektrem anorganického fosforu (P_i) ^(35, 59).

PET

Principem tohoto vyšetření jsou změny jaderných částic, jmenovitě rozpad beta +, kdy je emitován pozitron. Vyšetřením PET jsou stanovovány absolutní hodnoty parametrů perfuzních i metabolických. Jako markery beta + rozpadu se používají izotopy: ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F ⁽¹⁵¹⁾. K vyšetření metabolismu cukrů je používána 2-fluoro-2-deoxy-glukóza značená izotopem [^{18}F]. K vyšetření proteosyntézy jsou používány aminokyseliny značené izotopem [^{11}C] (L-valin, L-leucin, L-methionin, L-fenylalanin). Nejspolehlivějším markerem proteosyntézy je L-methionin ⁽⁶²⁾.

Při sledování aerobního metabolismu neuronů se měří obrát kyslíku v mozku při inhalaci (^{15}O značeného O_2). Pro vyšetření perfuze jsou užívány O_2 nebo H_2O značené izotopem [^{15}O]. Problémem izotopu ^{15}O je jeho krátký poločas rozpadu (2 min). Proto je nutné jej vyrábět přímo v místě prováděného vyšetření a okamžitě aplikovat. Cyklotron pro přípravu ^{15}O není v současné době dostupný v ČR. Vyšetření PET je obecně velmi nákladné a nese s sebou radiační zátěž pacienta i personálu.

Výhodou vyšetření je kvantitativní určení rCBF, rCBV, rOEF, CMRO₂, CMRClc.

DSA

Digitální subtrakční angiografie (DSA) je dnes již rutinní invazivní zobrazovací metodou cévního řečiště celého těla. Princip zde není potřeba uvádět.

Angiografie je zobrazovací metodou, která pouze informuje o přítomnosti průtoku. Suverénně odhalí stenózu, okluzi, zobrazí kolaterály. Nepodává však žádné informace o dostatečnosti kolaterál ⁽¹⁰³⁾, hemodynamických poměrech, oxygenaci, ani o metabolismu mozkové tkáně.

Prognosticky významné jsou typy kolaterálního oběhu. Dle nich lze poměrně spolehlivě předpovídat stav autoregulace dané hemisféry^(106, 107) a na základě stavu CVR i riziko následného iktu^(30-32, 46, 68, 79, 81, 100, 103, 130, 149, 156, 162).

2.2.3 *Stimulační testy CVR*

V případě poruchy perfuze nastupují výše popsané kompenzační děje. Na prvním místě se uplatňuje rozšíření cévního řečiště. Vazodilatace je limitovaná. Kapacita (mohutnost) vazodilatace odpovídá CVR. Za normálních okolností je CVR v obou hemisférách mozku totožná. Vazodilatací je dosaženo stavu dostatečné dodávky krve, kyslíku i glukózy neuronům. Pacient zůstává bez neurologické poruchy. Kapacita pro další vazodilataci se však sníží nebo dokonce vymizí. Hyperkapnie a ACZ jsou v současné době nejužívanější způsoby testování CVR. Každý z těchto způsobů má své výhody i nevýhody.

Jednou z možností testování CVR je **hyperkapnie**. Zvýšením parciálního tlaku oxidu uhličitého v arteriální krvi ($p_a\text{CO}_2$) při inhalaci směsi vzduchu a CO_2 dochází k vazodilataci mozkového řečiště. $p_a\text{CO}_2$ dobře koresponduje s koncentrací CO_2 ve vydechovaném vzduchu na konci výdechu „end tidal“ CO_2 (et-CO_2)⁽¹⁶⁵⁾. To se projeví zvýšením rCBF, rCBV a BFV hlavními mozkovými tepnami. Když je CVR snížena, vzestup daných hodnot bude nižší. Když je CVR vyčerpaná, ke zvýšení těchto hodnot nedojde. Zvláštní případ může nastat při regionální vyčerpané CVR. Nazývá se „*steal fenomén*“. Zde paradoxně, při hyperkapnii, dochází ke snížení rychlosti průtoku v oblasti vyčerpané CVR. Oblast s neporušenou CVR „okrádá“ oblast s vyčerpanou CVR v průběhu arteficiální vazodilatace.

Nejvíce diskutovanou nevýhodou hyperkapnie je zvýšení MAP v průběhu inhalace CO₂ ^(34, 140, 156). Pokud MAP vzroste v průběhu hyperkapnie o více než 10 mmHg, je doporučeno hodnoty BFV korigovat ^(34, 44). Jinak by stav CVR mohl být nadhodnocen. Na popsané sérii vyšetřených zdravých dobrovolníků byl zaznamenán nevýznamný vzestup systolického i diastolického TK ⁽¹⁴⁰⁾. Jiným problémem je nedokonalá spolupráce vyšetřovaného při inhalaci „dechová apraxie“.

Inhalace CO₂ může být do určité míry zastoupena testem zadržetí dechu „**breath holding test**“ ^(64, 104). Na základě tohoto testu je získán tzv. „breath holding index“ (BHI) ^(77, 149). Ten je dán poměrem relativního vzestupu V_{mean} a doby zadržetí dechu v sekundách. Příznivci této metody shledávají výhodu v jeho jednoduchosti, snadné reprodukovatelnosti, absenci pomůcek a přístrojů potřebných k inhalaci CO₂ a měření et-CO₂ a dobré korelaci s testem hyperventilace a následné hyperkapnie ⁽¹⁰⁹⁾. Jako nevýhody jsou uváděny nekonstantní cílové hodnoty p_aCO₂, nemožnost dosažení ustáleného stavu, eliminace pacientů s plicním onemocněním a pacientů nedokonale spolupracujících. V současnosti se užívá, pouze jako screeningová metoda testování CVR.

Jinou možností testování CVR je intravenózní aplikace **acetazolamidu (ACZ)**. Blokuje enzym karboanhydrázu v erythrocytech, neuronech, glii, buňkách endotelu i plexus chorioideus. ACZ pravděpodobně působí i v jiných tkáních. Zvyšuje extracelulární koncentraci CO₂ a snižuje pH. Přesný patofyziologický efekt působení ACZ však zatím není znám ^(59, 151). Efekt na BFV měřenou TCD je srovnatelný s hyperkapnií, jen při závažné hypoperfuzi vznikají rozdíly ⁽¹¹⁰⁾. Naopak při srovnání změn rCBF pomocí SPECT jsou rozdíly významné ⁽⁶³⁾. Testování CVR aplikací ACZ má

své výhody: Jeho efekt na řečiště trvá déle, není nutná inhalace maskou a nezvyšuje se MAP. ACZ má i své nevýhody a nežádoucí účinky (zvýšení ICP, bolesti hlavy, nauzea, někdy i zvracení) ⁽¹¹⁰⁾. Efekt ACZ je závislý na jeho koncentraci v místě působení, resp. na aplikované dávce ⁽¹⁵¹⁾. Jako optimální dávkování se uvádí 15-18 mg/kg i.v. ⁽²⁸⁾, což přibližně odpovídá celkové dávce 1000 mg. Při vyšších dávkách bylo dosaženo pouze vyššího výskytu nežádoucích účinků. Dávka 1000 mg i.v. se stala standardní. Při významné klidové hypoperfuzi je množství aktivní látky danou oblastí protékající významně nižší než v okolí a tím je i indukovaná vazodilatace nižší. Výsledkem může být zvýraznění hypoperfundovaného regionu vůči okolí, tzn. nadhodnocení hemodynamické poruchy ⁽⁵⁹⁾. Z toho je možné vyvodit, že efekt ACZ je pravděpodobně závislý i na klidovém průtoku. Acetazolamid (Diamox[®]) není na českém trhu registrován, proto se o něm dále již nebudeme zmiňovat.

Okrajovou kapitolou je využití **dipyridamolu** jako blokátoru karboanhydrázy nebo **adenosinu** k navození vazodilatace a testování CVR. Zpráv týkajících se této metody je v literatuře málo ^(21, 58, 132).

2.2.4 Dynamická autoregulace

Dynamické měření, tzv. autoregulace, je založeno na změnách průtoku krve mozem vázaných na prudký pokles systémového krevního tlaku. Hodnocena je rychlost úpravy původních průtokových poměrů. Obvyklým způsobem je rychlé uvolnění kompresních bandáží dolních končetin a měření BFV v MCA oboustranně.

Dynamické měření se jeví jako citlivější, není zatíženo pasivní vazodilatací způsobenou zvýšením MAP při hyperkapnii ⁽¹⁵⁶⁾.

2.3 Neuronální aktivita

Nativní i evokovaná elektrická aktivita neuronů odpovídá změnám rCBF při normoxii a normokapnii ⁽³⁸⁾. Tato skutečnost je běžně užívána při intraoperační monitoraci při těch operacích, kdy je nutné dočasné uzavření některé z přívodných cév k elokventní oblasti mozku (CEA, aneuryzmata, bypassy).

EEG snímá především nativní aktivitu kůry mozku. Výhodou je možnost hodnocení velké oblasti hemisfér. Nevýhodou je významné ovlivnění farmaky, zejména anestetiky. SEPs n.medianus jsou vedle EEG vhodným reprezentantem pro hodnocení stavu perfuze senzomotorické oblasti kůry ⁽³⁸⁾. Generátor korových SEPs n.medianus je uložen v zadní stěně centrálního sulku (area 3b) na konvexitě hemisféry. Tato oblast je zásobena MCA a nachází se v jejím okraji, v těsné blízkosti hranice s povodím arteria cerebri anterior (ACA). Podkorové větve povodí MCA zásobují thalamokortikální radiaci ^(38, 135).

Neuronální aktivita je závislá na regionální perfuzi mozkové tkáně ^(18, 53, 54, 84, 85, 91). V experimentech na kočkách, psech nebo opicích byl při vzniku fokální ischemie ukázán pokles a vymizení elektrické aktivity nativní i evokované. Obdobně byla ukázána i restaurace aktivity neuronů po reperfuzi. Míra úpravy korespondovala s délkou ischemie ^(53, 54)

Časně po okluzi přívodné tepny mozku u experimentálních zvířat byl pozorován pokles amplitudy SEPs. Při arteficiální vazodilataci (hyperkapnii) došlo ke zvýšení regionálního průtoku a opětovnému zvýšení amplitudy SEPs ⁽⁹¹⁾. Při testování na psech indukovanou hypoxií byla prokázána závislost mezi latencemi sluchových evokovaných potenciálů (BAEPs) a SEPs a amplitudou primárního komplexu SEPs a změnami

CMRO₂ ^(84, 85). Poklesu CMRO₂ odpovídaly mírné vzestupy latencí a významný pokles amplitudy. Po úpravě CMRO₂ k normálním hodnotám se restaurovaly i evokované odpovědi.

SEPs jsou užívány hlavně pro svou technickou jednoduchost a reprodukovatelnost a možnost téměř neomezeného opakování. Změna amplitudy korových SEPs odpovídá změnám rCBF. K poklesu od normálních hodnot k úplnému vymizení dochází v intervalu 12-16 ml/100g/min ⁽¹⁸⁾. Závislost je v tomto intervalu přibližně lineární. Rovněž i časový interval od okluze MCA k rozvoji poklesu amplitudy se mění v závislosti na vývoji rCBF. Ten je dán dostatečností leptomeningeálních spojek. Opětovným zvýšením průtoku je možné obnovit elektrickou aktivitu neuronů. A naopak: Zvýšení regionálního průtoku krve mozkiem je důsledkem aktivace korových neuronů vlivem periferní stimulace (coupling effect) ^(21, 113).

Pokles evokované elektrické aktivity neuronů koresponduje s poklesem CMRO₂ ⁽⁸⁵⁾.

Populace neuronů, která je cílem sledování v předkládané práci, odpovídá oblasti sníženého rCBF a zároveň nesníženého CMRO₂, které podmiňuje zachování proteosyntézy neuronů. Dle definice penumbry se jedná o tkáň se zvýšeným rOEF, s přežívajícími neurony, s potenciaální možností úpravy neurologického deficitu při jejich záchraně včasným zlepšením perfuze a možným obnovením elektrické aktivity neuronů. V oblasti „elektrického ticha“ mají neurony zachovanou membránu a membránový potenciál, ale samy akční potenciály negenerují. Je zachován energetický metabolismus (hladina ATP je snížena na 50-70 %) metabolismus glukózy (utilizace glukózy je zvýšená) i proteosyntéza. Hladiny volných radikálů jsou zvýšeny. Zvýšením

hladiny glutamátu přestupujícího ze sousedícího ischemického jádra jsou aktivovány N-methyl-D-aspartát (NMDA) a non-NMDA glutamátové receptory a dochází ke sporadické a přechodné depolarizaci neuronů zvané „intraischemická depolarizace“, která odpovídá fenoménu tzv: „spreading depression“^(55, 75, 139). Přežití neuronů zkracuje a objem ischemického jádra zvětšuje četnost výskytu depolarizací, elektrická stimulace neuronů a podávání KCl⁽⁷⁵⁾.

V akutní fázi iktu je prokázána přítomnost penumbry i její potencionální reverzibilita^(10, 35). Její záchrana je předmětem trombolýzy provedené v prvních hodinách po vzniku fokálního ischemického postižení mozku. Objem tkáně mozku v polostínu se v čase dramaticky vyvíjí. S narůstajícím časem od vzniku iktu se její objem zmenšuje. V oblasti s perfuzí 12 ml/100g/min přežívají neurony jen asi hodinu, kdežto ve tkáni s perfuzí 18-20 ml/100g/min i více než 3-4 hodiny^(10, 80). To naznačuje, že s časovým odstupem od iktu v řádu dnů nebo týdnů je záchrana takto hypoperfundované oblasti prakticky nereálná. Existují však zprávy o přítomnosti oblasti tzv. „misery perfusion“ i po 30, resp. 48 hodinách od iktu^(49, 161). Tyto skutečnosti nevylučují možnost jejího přetrvávání i delší dobu⁽⁶¹⁾.

Důležitou vlastností penumbry je ovlivnění pozdní úpravy neurologického deficitu. Pravděpodobným principem je periinfarktová neuronální reorganizace⁽⁴¹⁾. Tato teorie je podpořena studii ukazujícími zvýšenou aktivaci v těchto oblastech reorganizace, provedených pomocí PET a funkční magnetické rezonance (fMRI)^(25, 97). Proto i hodnocení výsledného neurologického nálezu po ischemickém postižení mozku je doporučeno nejdříve po 60 dnech od příhody. Nález pak odpovídá skutečné poiktové úpravě stavu.

2.3.1 Vyšetření neuronální aktivity

EEG

Jedná se o kontinuální záznam z elektrod umístěných na skalpu. Získaný elektrický signál je hodnocen nativně nebo je používána spektrální analýza. Hodnocení probíhá obvykle v 30 sekundových intervalech, v nichž se hodnotí zastoupení vln jednotlivých frekvenčních spekter. Snížení amplitudy nebo posun do oblasti pomalých vln (δ nebo θ) jsou projevy snížené neuronální aktivity, jak je tomu při hypoperfuzi ^(35, 38).

SEPs

Elektrickým podnětem na periférii, nejčastěji na senzitivním nervu, jsou podrážděna vlákna somatosenzorické dráhy. S fázovým intervalem od podnětu dochází ke generování změny elektrického pole v celém průběhu somatosenzorické dráhy. Pro vyšetření aktivity korových neuronů je vhodná stimulace n.medianus. Terminální somatosenzorická projekční oblast pro ruku je uložena na konvexitě mozku přibližně 7 cm od vertexu. Generátor primární korové odpovědi N20/P25 je uložen v zadní stěně centrálního sulku, area 3b. SEPs reprezentují aktivitu pouze určité omezené korové oblasti, avšak informují o vodivosti celé spinothalamokortikální dráhy. Somatosenzorická oblast reprezentuje oblast mozku zásobenou MCA. SEPs jsou ve srovnání s EEG velmi rezistentní vůči anestetikům. Hlavním znakem poklesu rCBF je pokles amplitudy N20/P25. Tomuto poklesu obvykle předchází opoždění, snižování, až vymizení pozdních vln (N30, P45, N60, ...). Uplatnění SEPs i EEG pro sledování mozkové perfuze je především v intraoperačním monitorování ^(38, 135, 136).

MEPs

Vyšetření motorických odpovědí je v laboratorních podmínkách prováděno transkraniální magnetickou stimulací. Indukovaný proud aktivuje dendrity většího množství korových interneuronů, po přepojení jsou aktivovány pyramidové buňky 4. tvořící první neuron kortikospinální dráhy.

Indukovaný elektrický proud aktivuje rozsáhlou oblast kůry stimulované hemisféry i podkoží. Aktivace neuronů zvyšuje jejich metabolické nároky a regionální redistribuci krve. Nevýhodou je, že i malá změna uložení stimulační cívky velmi významně ovlivní výbavnost motorické odpovědi. Tyto vlastnosti neumožňují spolehlivé použití MEPs pro vyšetřování změn regionální perfuze mozku.

MEG

Hlavní rozdíl proti SEPs spočívá v registraci magnetického pole generovaného korovými neurony somatosenzorické oblasti. Vyšetření touto metodou je závislé na přístrojovém vybavení, které je v současné době v Evropě pouze na několika málo pracovištích.

3 Poznámky k fyziologii a patofyziologii iktu

Dominantní podíl na vzniku ischemické příhody má embolizace, bez ohledu na její zdroj. Výskyt asymptomatické embolizace v povodí MCA, detekované TCD, je nezávislým prediktorem rizika iktu u symptomatických i asymptomatických stenóz vnitřní karotidy ^(78, 88, 94, 127, 145). Zdrojem embolů při stenotickém procesu ICA je smáčivý a zároveň trombogenní povrch v místě stenozujícího plátu. Embolizace do distálního řečiště způsobí ischemický infarkt. Hlavním smyslem CEA je proto odstranění trombogenního plátu jako možné příčiny embolizace ^(69, 79). Častým zdrojem embolií je srdce. V období bezprostředně následujícím po koronární příhodě jsou embolizace diagnostikovány pomocí TCD až ve 30 % ⁽⁷⁾. Obdobně ischemické postižení mozku vzniklé po operaci aortokoronárního bypassu je emboligenního původu. Objevuje se ve všech povodích a bez ohledu na to, zda je nebo není stenóza ICA, popř. arteria vertebralis (VA). Autoptické studie dokladují, že příčinou embolie je uvolnění ateromových hmot ze stěny aorty při operaci bypassu a také z ICA při zavádění intraluminálního shuntu při CEA ^(40, 112). Naopak četnost fokálních mozkových ischemií způsobených hemodynamicky, hypoperfuzí, je jen v řádu několika procent ^(105, 143). Není možné ovšem paušálně vyloučit sdružení příčin, tj. při stenóze ICA není narušena hemodynamika mozku. Vyskytují se nemocní se stenózou ICA a zároveň s narušenou intrakraniální hemodynamikou. Jsou symptomatictí, ale i asymptomatictí. Riziko následného iktu mají významně vyšší ti, kteří mají vaskulární rezervu sniženu.

Všechny kompenzační mechanismy mozkového řečiště se v dostatečné míře uplatňují hlavně tehdy, když je stenotický proces postihující ICA pozvolný. Tím je dán

dostatek času pro otevření spojek, které se stanou suficientními kolaterálami. Při akutním uzávěru tepny nemají spojky možnost se dostatečně rozvinout a vzniká ischemie.

Hemodynamické parametry se mění především v místě stenózy. Tam dochází k urychlení krevního proudu, v poststenotickém úseku vznikají turbulence a ty potom způsobují dilataci vnitřní karotidy (poststenotická dilatace). Turbulence rovněž napomáhají ke vzniku trombů a distální embolizaci.

Termín „hemodynamicky významná stenóza“ extrakraniálního úseku vnitřní karotidy je silně kontroverzní označení. Tento termín byl některými autory zpochybněn a označen za zavádějící^(47, 103), někteří k němu zaujímají velmi rezervovaný postoj^(16, 69), jiní jej považují za příznačný^(24, 52, 150, 159). Caplan popsal prakticky neoddelitelnou souhru embolizace s hypoperfuzí při vzniku ischemie, i když potvrdil embolizaci jako dominantní příčinu iktu⁽²³⁾. Je rozdíl zda hodnotíme stenózu tepny pouze jako úsek trubice a hodnotíme proudění v ní nebo zda sledujeme vliv stenózy na funkci orgánu, který zásobuje. Druhá varianta se jeví smysluplnější pro svůj klinický význam. Léčba stenózy ICA se neprovádí kvůli opravě tepny, ale kvůli ochraně mozku. Na základě prostého sonografického, angiografického nebo dalších nálezů zobrazujících pouze extrakraniální stenózu, případně průtok krve v tomto úseku tepny, není možné zhodnotit hemodynamické poměry intrakraniálně. Tudíž se tento termín týká pouze úseku stenózy a blízkého okolí tepny proximálně a distálně, kde se proud krve zrychluje, a vznikají turbulence.

Stenotický proces v extrakraniálním úseku ICA ovlivňuje vlastní průtok krve mozkem minimálně^(16, 69). Na zachování dostatečné perfuze se uplatňuje kolaterální

oběh. Hlavní podíl na zachování neporušené hemodynamiky má Willisův okruh – anatomicky již vytvořená anastomoza – která ochraňuje mozek před hypoperfuzí nastávající při extrakraniální stenóze nebo okluzi^(15, 16, 80). Mimo Willisův okruh existují spojky z arteria carotis externa ECA-ICA z nichž nejvýznamnější je OpthA a ICA-ICA v oblasti zevních (kortikálních) „border zón“ ACA-MCA a MCA-PCA (arteria cerebri posterior). Kapacita jejich průtoku je však významně nižší. Angiograficky prokázaný kolaterální oběh přes arteria communicans anterior (AComA) nebo arteria communicans posterior (PComm) je spojen se snížením vaskulární rezervy jen výjimečně. Naproti tomu spojky z ECA přes OpthA nebo leptomeningeální spojky jsou obvyklým doprovodem snížené nebo vyčerpané vaskulární rezervy^(51, 89, 100, 106, 107, 158).

Rozvoj případné poruchy intrakraniální hemodynamiky není závislý na stupni extrakraniální stenózy ICA^(15, 73, 100-103, 106, 107). Jiní autoři naopak uvádějí soulad mezi závažností extrakraniální stenózy a frekvencí poruch hemodynamiky^(68, 74, 77, 160). K narušení hemodynamiky mozku při stenóze ICA významně přispívá jak nedostatečnost kolaterál Willisova okruhu, tak i současná okluze některé z dalších extrakraniálních tepen^(14, 66, 69, 77). Skupina nemocných se sníženou vaskulární rezervou mozkového řečiště tvoří menšinu ve skupině se stenózou nebo okluzí ICA. Ačkoliv je tento stav při stenóze ICA vzácný, tito nemocní existují (viz kap.7.1). Někteří mají klinické projevy výrazné a jsou dokumentováni, jiní mají klinické projevy diskrétní, ti unikají. Nemocní se sníženou vaskulární rezervou mají významně zvýšené riziko následného ischemického infarktu^(46, 68, 79, 81, 130, 149, 156, 162). Jiná hemodynamická situace nastává při stenóze tepny distálně od Willisova okruhu. Zde již má zúžení průsvitu významný vliv na perfuzi tkáně distálně od stenózy, protože uplatnění kolaterál je zde značně omezené.

3.1 Fyziologie perfuze a metabolismu nervové tkáně

Mozková tkáň u člověka má hmotnost 1200-1450g, což odpovídá přibližně 2 % hmotnosti celého těla. Pro svou funkci je zajištěna bohatým cévním zásobením. Klidový celkový průtok je 800 ml/min, což odpovídá 15-20 % srdečního výdeje. Náročnost na krevní průtok a dodávku kyslíku se liší jednak v rámci celého mozku mezi šedou a bílou hmotou, tak i mezi jednotlivými korovými oblastmi. Zvýšení potřeby kyslíku a glukózy významně roste při aktivaci příslušného regionu mozku. V bílé hmotě je CBF 20-30 ml/100g/min, v šedé hmotě kůry a podkorové šedi 40-70 ml/100g/min. Průměrná hodnota CBF pro celý mozek činí 50-60 ml/100g/min. CBF je závislý na věku. Od narození postupně vzrůstá až k hodnotám přesahujícím 100 ml/100g/min, těch dosahuje mezi 2. a 4. rokem, potom pomalu klesá. Ve vyšším věku dále dochází k pozvolnému poklesu CBF zejména v korových oblastech ⁽²¹⁾. Průměrná spotřeba kyslíku pro celý mozek je 3,0-3,5 ml/100g/min, šedá hmota spotřebuje 5,9 ml/100g/min. Celkově činí spotřeba kyslíku 20 % celkových potřeb těla za klidových podmínek. U dětí je extrakce vyšší, blíží se 50 %. Klidová hodnota OEF u dospělého je 30-40 %. Za klidových podmínek spotřebují neurony 75 % dodaného O₂ do mozku. Asi 80 % vyrobené energie připadá na udržení membránového potenciálu. Glie zastává přibližně 50 % objemu mozkové tkáně, její energetické potřeby však činí méně než 10 % z celkových nároků mozku ⁽¹⁶⁶⁾. Klidová extrakce glukózy je přibližně 10 %. Šedá hmota spotřebuje přibližně 3x více glukózy než bílá. ^(80, 166).

Mozková tkáň je závislá na dodávce kyslíku i na dodávce glukózy, která je základním energetickým zdrojem neuronů. Závislost je úplná, neurony nemají výbavu pro ukládání zásob energie.

V situaci, kdy je nutná selektivní redistribuce krve v rámci celého těla, je mozek jedním z orgánů, kde je regulací průtoku přednostně udržován dostatečný perfuzní tlak (50-60 mmHg) ⁽²¹⁾ (viz kap.2.1.1) a to přispívá k zachování života jedince.

3.2 Patofyziologie mozkové ischemie

Za stavu, kdy je porušena dodávka O₂ a glukózy, dochází k poruše funkce neuronů. Neuvažujeme stavy spojené s působením toxických a metabolických vlivů. Klinickým projevem jsou neurologické abnormity (paréza, porucha citlivosti, řeči, smyslových funkcí, paměti, kognitivních funkcí nebo i porucha vědomí). Všechny tyto příznaky mohou být přechodné nebo trvalé. Jejich závažnost závisí na hloubce hypoperfuze, délce trvání poruchy dodávky chemických substancí nutných pro správnou funkci neuronů, lokalizaci a objemu vzniklé ischemie.

Region mozkové tkáně zásobený uzavřenou cévou rychle podléhá dramatickým změnám. Tato oblast nemá ostré hranice. Sestává se z ischemického jádra „ischemic core“, kde dochází k nevratnému a definitivnímu zániku neuronů a glie během několika minut. Zóna plynulého přechodu mezi ischemickým jádrem, které podléhá prakticky ihned nekróze, a normálně prokrvenou tkání mozku je nazývána **penumbra**. Poprvé byla popsána v r. 1976 ⁽⁵⁾ a byla přirovnána k polostínu při zatmění slunce ohraničenému na jedné straně zónou úplného zatmění a na druhé oblastí, kde zatmění pozorováno nebylo. Na základě tohoto pozorování byl i ischemický polostín takto pojmenován. Přežívání neuronů v penumbře závisí na rCBF a době trvání hypoperfuze. Čím hlubší je hypoperfuze nebo čím delší je její trvání, tím menší objem tkáně může obnovením krevního průtoku obnovit také svou funkci. Časové okno je zde v řádu hodin. Baron

a jeho kolektiv obraz penumbry popsali na PET. Zde ji definovali jako oblast se zvýšenou rOEF⁽⁹⁾. Na MRI byla popsána jako tzv.: „DWI/PWI mismatch“^(6, 65).

Ischemické poškození neuronů je velmi složitý děj. V ložisku ischemie neurony během 4 minut spotřebují veškerý ATP. Aerobní glykolýza ustává, uplatňují se pochody anaerobní. Metabolizován je fosfokreatin za vzniku kreatinu, ATP a H⁺. Krebsův cyklus je zastaven a produktem glykolýzy jsou 2 molekuly ATP, namísto původních 38 molekul, 2 laktátové aniony a 2 H⁺. Zvyšuje se permeabilita membrán, K⁺ se uvolňuje extracelulárně, Na⁺, Cl⁻ a Ca²⁺ vstupují intracelulárně. Intracelulární pH klesá. Přestup Na⁺ otevírá napěťově řízené kalciové kanály, těmi vstupuje Ca²⁺ intracelulárně, způsobuje uvolňování vezikul glutamátu z presynaptických zakončení, dochází k depolarizaci membrán postsynaptických neuronů a dalšímu uvolňování Ca²⁺ z intracelulárních vezikul do plasmy. Kalcium způsobuje zvýšené vyplavování glutamátu z presynaptických vezikul a tím pozitivně reguluje další depolarizaci okolních neuronů. Kalcium spouští kaskády dalších dějů. Je spouštěna lipolýza (aktivace fosfolipázy A₂), vznikají volné mastné kyseliny, převážně nenasycené. Nejvýznamnější z nich je kyselina arachidonová. Pokud ischemie dále trvá, zastavuje se proteosyntéza. Ta je zásadním bodem pro přežití neuronu.

Při časně obnově dodávky kyslíku ischemizovaným neuronům dochází dále i k jejich reperfučnímu poškození. Peroxidací nenasycených mastných kyselin vznikají prostaglandiny a superoxidové radikály $\cdot O_2^-$. Superoxidový radikál indukuje uvolnění a redukci Fe³⁺ na Fe²⁺. Ten akceleruje lipoperoxidaci geometrickou řadou. Lipoperoxidací vznikají defekty v membránách, změny konformací receptorů a zanikají iontové gradienty. $\cdot O_2^-$ rovněž reaguje s NO za vzniku peroxynitritu $\cdot NO_2^-$, který je

zodpovědný za nitrosylaci tyrosinu a tím degradaci bílkovin^(60, 71, 128, 129, 155). Selektivně vulnerabilní neurony mají deficit glutathion peroxidázy, jsou obklopeny buňkami s vysokým obsahem železa a mají vysokou koncentraci μ -calpainu.

Další z významných substancí v patofyziologii ischemie je **calpain**. Jedná se o non-lysozomální cysteinovou Ca^{2+} dependentní proteázu. Má dvě izoformy, μ -calpain a m -calpain. Ty jsou obsaženy v neuronech, resp. glii. Za fyziologických podmínek plní funkci regulátoru růstu axonů a synaptické remodelace v mozku. Při dostatečné koncentraci Ca^{2+} podléhají obě izoformy autoproteolýze. Aktivní forma μ -calpainu působí proteolyticky, aktivuje caspázu 7 a je zapojena do kaskády apoptózy. Inhibice proteosyntézy nastává zejména v časných fázích reperfuze⁽¹⁵⁵⁾. Různé oblasti mozku a mozkové kůry jsou různě citlivé k ischemickému a reperfučnímu poškození. Nejvíce náchylné jsou pyramidové buňky hilární a CA1 oblasti hippocampu a pyramidové buňky 3. a 5. vrstvy kůry.

Blok proteosyntézy je způsoben zvýšenou mírou fosforylace hlavního iniciačního faktoru eIF2. Opačně působí insulin⁽¹³⁸⁾. Blok proteosyntézy je jednou z hlavních příčin zániku neuronů na podkladě ischemického, resp. reperfučního poškození. Časným obnovením perfuze může dojít k obnovení proteosyntézy a záchraně neuronů⁽¹⁵⁵⁾.

V ischemicky a reperfučně poškozených neuronech je spouštěna kaskáda složitých dějů zvaná apoptóza (programovaný zánik buňky). V této kaskádě hrají významnou roli proteázy ze skupiny caspáz (caspáza 3, 8, 9), cytochrom c, řada regulačních proteinů a kalcia. V populaci vulnerabilních neuronů je mimo jiné vyšší aktivita proapoptotických regulačních substancí. Apoptóza se uplatňuje i v rámci fyziologických pochodů. Tzv. „vývojová apoptóza“ eliminuje cíleně přesný počet buněk

v příslušné fázi vývoje ⁽¹⁵⁵⁾. Podrobnější popis patofyziologie ischemického postižení mozku přesahuje rámec práce.

4 Předpoklady a cíle práce

Mechanismy pochodů při mozkové ischemii na celulární i subcelulární úrovni jsou hojně zkoumány a diskutovány. Existuje řada prací zabývajících se vlivy ischemie a reperfuze na elektrickou funkci neuronů.

Jsou podány důkazy o prospěšnosti CEA v redukci rizika následného iktu. Narůstá úsilí o záchranu neuronů na poli klinické aplikace (trombolýzy, mechanické endovaskulární desobliterace).

Testováním na psech bylo zjištěno, že v krátkém odstupu od okluze MCA dochází k poklesu amplitudy SEPs. Indukcí vazodilatace hyperkapnií bylo možno amplitudu SEPs významně zvýšit. Po obnovení průtoku v MCA amplituda SEPs rovněž vzrostla k hodnotám blízkým před okluzí ⁽⁹¹⁾. Změny amplitudy SEPs se měnily v souladu se změnami CBF.

Ve velkém souboru pacientů indikovaných k CEA byl dokumentován jeden nemocný s jednostrannou symptomatickou stenózou ICA, u něhož opakovaně postprandiálně vznikala paréza doprovázená poklesem amplitudy SEPs n.medianus a prohloubením hypoperfuze hemisféry. Provedením CEA se deficit zlepšil, zvýšila se amplituda SEPs a zlepšila se perfuze mozku (viz kap. 7.2). Podobných nemocných s kolísavým deficitem a/nebo zlepšením parézy po CEA bylo pozorováno více. Klinické projevy nikdy nebyly tak výrazné. Tito pacienti nebyli ani podrobně dokumentováni.

Na základě těchto skutečností vznikl podnět zjistit změny skalpových SEPs u určité podskupiny nemocných před CEA. Předpoklady práce byly stanovovány i s vědomím zásadních rozdílů proti experimentům (vznik ischemie, časový odstup od iktu, způsob registrace SEPs)

Nejistoty současného výzkumu: Existuje u nemocných 2–6 týdnů po ischemické příhodě, kdy je čas pro CEA, taková oblast mozku, kde by přežívaly elektricky němé neurony? Existuje u nemocného několik týdnů po ischemické mozkové příhodě region mozkové tkáně, který by byl průtokově kompromitován a mohl profitovat z úpravy průtoku cévním řečištěm? Jak se projeví zvýšení průtoku krve mozkem na sumární elektrické aktivitě korových neuronů? Je možné tuto oblast určit skalpovou registrací sumární evokované elektrické aktivity? Je možné ovlivnit elektrické projevy a osud těchto neuronů zvýšením perfuze krátkodobě (navozenou vazodilatací-hyperkapnií) nebo dlouhodobě (provedenou CEA)? Může CEA přispět, mimo snížení rizika další embolizace, i záchranou a obnovou funkce (elektrické aktivity) neuronů ležících v hemodynamicky kompromitované oblasti mozku? V souborech zjišťujících CVR u nemocných po ischemické příhodě byli pomocí hyperkapnie ukázáni ti, co měli poruchy reaktivity a ti, co poruchu neměli ^(16, 23, 69, 150, 156).

Cílem předkládané práce bylo přispět k řešení uvedených nejistot:

Definovali jsme tyto otázky:

- 1) Je u nemocných v době CEA, tj.: 2-6 týdnů po neinvalidizující ischemické příhodě, s jednostrannou symptomatickou stenózou ICA \geq 70 % prokazatelné narušení elektrické aktivity korových neuronů na straně stenózy?
- 2) Je možné arteficielní vazodilatací (hyperkapnií) zvýšit elektrickou aktivitu korových neuronů centrální oblasti na straně stenózy v obraze skalpových SEPs n.medianus?

- 3) Je reálné za 2-6 týdnů po ischemické příhodě a po CEA předpokládat zvýšení elektrické aktivity v obraze skalpových SEPs n.medianus na straně stenózy?

5 Materiál a metodika

5.1 Soubor

V období od 1/2002 do 10/2005 byli prospektivně vyšetřováni pacienti indikovaní k CEA na základě nedávné ischemické příhody a pozitivního nálezu na DSA cév zásobujících mozek.

Kritérii pro zařazení do studie byla v posledních 6 týdnech prodělaná ischemická příhoda typu tranzitorní ischemické ataky (TIA), reverzibilního ischemického neurologického deficitu (RIND) nebo malého iktu („minor stroke“) dle modifikované Rankinovy škály (mRS) ≤ 2 a dále pozitivní nález na DSA: unilaterální stenóza extrakraniálního úseku ICA 70-99 % měřena metodou North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) ⁽⁹⁵⁾. Každý pacient byl před zařazením do studie poučen a podepsal informovaný souhlas.

Kritéria vylučující zařazení byla: závažné kardiální a/nebo plicní onemocnění, dekompenzovaná hypertenze, ischemie $> 1/3$ teritoria MCA nebo zasahující do bazálních ganglií dle CT, hemorhagický iktus, kontralaterální stenóza ICA $> 50\%$, intrakraniální stenóza, ischemické příznaky z kontralaterálního karotického řečiště nebo zadního povodí, jakákoliv intrakraniální expanze, srdeční selhání, diabetes mellitus s orgánovými komplikacemi a/nebo polyneuropatií.

Do studie bylo prospektivně zařazeno 69 pacientů po prodělané ischemické příhodě a se sonografickým nálezem ipsilaterální stenózy ICA $\geq 70\%$ tak, jak byli postupně doporučení z neurologických pracovišť.

Každý pacient byl vyšetřen klinicky a bylo provedeno nativní CT mozku. MRI mozku v sekvencích T1WI, T2WI a FLAIR bylo provedeno pouze u těch nemocných, u nichž bylo nutné zpřesnění grafického nálezu (normální nález na CT, vyloučení podezření na vedlejší abnormality). Nemocní byli rozděleni do dvou skupin. **Skupinu A** tvořili pacienti po TIA, RIND nebo malém iktu, u nichž byl vstupní topický neurologický nález v mezích normy nebo jen minimálně abnormní. Tato porucha nemocného nijak nelimitovala. **Skupina B** byla tvořena nemocnými po ischemickém infarktu, kdy vstupní topický neurologický nález vykazoval deficit lehkého stupně odpovídající straně cévní příhody a představoval pro nemocného určité omezení. Neurologická porucha byla typu mono-/hemiparézy, poruchy cití nebo fatické poruchy. Vždy byla zachována užitečná volní hybnost ve všech kloubech postižené končetiny, porucha řeči nebyla nikdy kompletní. Stupeň postižení byl klasifikován dle mRS a dosahoval nejvyšší hodnoty 2.

Následně byla provedena panangiografie (PAG) Seldingerovou metodou. Zobrazení každé bifurkace ICA bylo provedeno nejméně ve dvou na sebe kolmých projekcích. Hodnocena byla ta projekce, která zobrazovala větší stupeň stenózy^(12, 93). Na základě nálezu na DSA bylo dodatečně vyřazeno celkem 11 pacientů. Ze skupiny A byli vyřazeni 4 pacienti pro nález ipsilaterální stenózy < 70 % a 3 pacienti s nálezem oboustranné stenózy ICA, kdy kontralaterální stenóza byla > 50 %. Ze skupiny B byli vyřazeni 4 nemocní s kontralaterální stenózou > 50 %.

Definitivně bylo zařazeno a dále sledováno celkem 58 nemocných. 41 nemocných s neurologickým nálezem dle škály National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ≤ 2 bylo zařazeno do skupiny A a 17 pacientů klasifikovaných dle NIHSS > 2 a zároveň dle mRS ≤ 2 tvořilo skupinu B.

Skupinu A tvořilo 28 mužů a 13 žen průměrného věku 65,1 a 57,7 let. Celkové věkové rozmezí bylo 33-82 let, průměrný věk celé skupiny byl 63,9 let. 19 nemocných (46,3 %) mělo ischemickou příhodu z povodí ICA vpravo a 22 (53,7 %) z povodí ICA vlevo. Vstupní neurologický nález NIHSS byl v rozmezí 0-2 bodů. Průměrná hodnota byla 0,59 bodů. Časový odstup od příhody do provedení CEA byl v rozmezí 14-40 dnů, v průměru 28,7 dnů. 33 nemocných bylo léčeno pro hypertenzi (80,4 %), 16 pro ischemickou chorobu srdeční (ICHS) (39,0 %) a 14 pro diabetes mellitus bez orgánových změn (34,1 %). Hyperlipoproteinémie byla diagnostikována u 26 nemocných (63,4 %), 16 z nich bylo léčeno statiny.

Skupina B byla tvořena 12 muži a 5 ženami v průměrném věku 62,8 let a 58,2 let. Celkové věkové rozmezí bylo 42-83 let, průměrný věk celé skupiny byl 61,9 let. Ischemickou příhodu z pravostranného povodí ICA prodělalo 11 (64,7 %) a z levostranného 6 nemocných (35,3 %). Vstupní NIHSS bylo v rozmezí 3-8 bodů, průměrná hodnota byla 4,88 bodů. Časový odstup od příhody do provedení CEA byl v rozmezí 14-42 dnů, v průměru 25,76 dnů. 13 nemocných bylo léčeno pro hypertenzi (76,5 %), 6 pro ICHS (35,3 %), jeden prodělal infarkt myokardu 6 měsíců před zařazením do studie. Pro diabetes mellitus bylo léčeno 7 pacientů (41,2 %). Hyperlipoproteinémie byla u 10 (58,8 %), statiny bylo léčeno 5 z nich.

Každý nemocný byl před vyšetřením předem připraven. Užívání některých typů antihypertenziv (blokátory kalciových kanálů, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, beta blokátory) ovlivňující hemodynamiku mozkového řečiště ⁽¹³⁷⁾ bylo ukončeno vždy minimálně 24 hodin před vyšetřením. Po vyšetření byla medikace

obnovena v původní dávce. Rovněž 24 hodin před každým vyšetřením nepili kávu, čaj ani jiný nápoj obsahující kofein nebo theofylin.

Vyšetření bylo provedeno u každého nemocného celkem třikrát v následujících obdobích: 0-2 dny před CEA, 3.-7. den po CEA, 3 měsíce po CEA. Doba od zařazení do studie do CEA byla 3-5 dní. Pokud bylo vyšetření před CEA provedeno v den operace, bylo to vždy před premedikací.

Rychlost průtoku v MCA byla vyšetřována pomocí TCD, neuronální aktivita byla sledována pomocí SEPs.

5.2 Transkraniální Doppler (TCD)

Rychlost průtoku byla měřena v MCA oboustranně přístrojem Multidop T2 firmy DWL (Elektronische Systeme, Sipplingen, Germany). Sondy byly umístěny a fixovány pomocí „head setu“ Marc 600 (Spencer Technologies). Použity byly 2 MHz sondy, insonace byla skrz temporální okno v hloubce 54-58 mm ⁽¹⁾. Pro optimální akustickou vodivost byl použit kondukční gel Signa Gel (Parker Laboratories, Inc., Fairfield, New Jersey, U.S.A.).

Hodnocena byla průměrná hodnota PSV a V_{mean} získaná z intervalu ustáleného stavu „plateau“ každé fáze vyšetření trvající minimálně 30 s. Jako mez narušené cerebrovaskulární rezervy byla stanovena hodnota 20 % vzestupu střední rychlosti průtoku v MCA při hyperkapnii ^(27, 79).

5.3 Somatosenzorické evokované potenciály (SEPs)

Stimulace n. medianus byla povrchovou bipolární elektrodou na zápěstí. Podnět byl monofázický, pravoúhlý pulz šíře 200 μ s, frekvence 6,7 Hz a intenzity dostatečné k vyvolání jasně viditelné opozice palce.

Registrace korových odpovědí byla ze skalpu v zapojení C3'/C4'-Fz (dle mezinárodního rozdělení 10-20), pásmová propust 20-2000 Hz, časová základna 100 ms, citlivost záznamu 2-10 μ V a zprůměrněno bylo 200 záznamů na 1 set. Pro vyšetření SEPs byl vždy použit přístroj Epoch Lite firmy Axon Systems v. 3.67. Kritérium pro abnormní odpovědi bylo stanoveno na 20 % rozdílu proti straně druhé. Označením stran SEPs je myšlen vztah poloviny skalpu (registrace) a stenózy ICA. „Ipsilaterální strana“ je stranou stenózy.

Pro registraci byly použity povrchové Ag-AgCl elektrody. Kůže byla předem ošetřena lihobenzínem a abrazivní pastou NuPrep (D.O. Weaver and Co., Aurora, U.S.A.). Pro zajištění konstantní vodivosti byla použita vodivá pasta Ten20 Conductive EEG Paste (D.O. Weaver and Co., Aurora, U.S.A.). Zemní pásková elektroda, dostatečně navlhčená, byla umístěna okolo krku.

Každé vyšetření probíhalo ve třech fázích: v klidu, při hyperkapnii a v klidu následujícím po hyperkapnii. Všechna vyšetření probíhala vždy za stejných standardních podmínek. Nemocný byl v odhlučněné, mírně zatemněné místnosti, při teplotě vzduchu 22 °C, vsedě, maximálně uvolněn, se zavřenýma očima. Před zahájením vyšetření byl změřen krevní tlak manžetou na obou pažích. Nemocnému byly připevněny snímací elektrody na skalp nemocné strany (ipsilaterálně ke stenozované tepně), stimulační elektroda byla připevněna na zápěstí kontralaterálně a pásková zemní elektroda byla

umístěna okolo krku. Před zahájením samotného vyšetření byla nemocnému nasazena maska.

V první fázi (klid) nemocný dýchal přes masku atmosférický vzduch. V druhé fázi (hyperkapnie) dýchal maskou směs vzduchu a CO₂. Hyperkapnie byla zajištěna inhalací směsi 5 % CO₂ a 95 % O₂ maskou s jednocestným ventilem. et-CO₂ byla měřena pomocí infračerveného detektoru (Nellcor Ultra CAP N-6000, Pleasanton, CA, U.S.A.). Cílová hodnota et-CO₂ při hyperkapnii byla 7,0-7,5 kPa. Ve třetí fázi (klid po hyperkapnii) byla maska sejmuta a pacient dýchal atmosférický vzduch. V průběhu celého vyšetření byly paralelně snímány SEPs jednostranně z ipsilaterální poloviny skalpu vzhledem ke stenóze a TCD bilaterálně. Každá fáze vyšetření trvala minimálně 3 minuty. Důvodem bylo dosažení ustáleného stavu rychlosti průtoku dle TCD a získání nejméně 6 setů SEPs v každé fázi vyšetření. K hodnocení SEPs byly použity všechny po sobě následující sety záznamů vyjma prvního a posledního z každé fáze vyšetření. Důvodem pro vyřazení těchto záznamů z hodnocení byl častý výskyt pohybových artefaktů při úvodu inhalace CO₂ a při jejím ukončení. Artefakty byly způsobeny zvýšeným motorickým neklidem vyšetřovaného. Ty se ve zvýšené míře vyskytovaly v úvodu a při ukončení inhalace CO₂. Dále byly vyřazeny záznamy zjevně nekvalitní. Hlavním důvodem bylo zhoršení přechodného odporu dislokací elektrody nebo zvýšenou perspirací vyšetřovaného v průběhu vyšetření. Všechna vyšetření byla provedena při TK v mezích 120/70 – 140/90 mmHg. Ten byl změřen před a po každém vyšetření. V průběhu hyperkapnie TK měřen nebyl. Glykémie byla v rozmezí normálních hodnot 3,3-6,6 mmol/l, SpO₂ 96-99 %. Hodnoty byly naměřeny 1 hodinu před každým vyšetřením.

Hodnoceny byly aritmetické průměry hodnot SEPs registrované z ipsilaterální strany skalpu (latence N20, amplituda N20/P25 a integrál křivky v intervalu 15 až 100 milisekund (AUC 15-100)) a TCD registrované bilaterálně (PSV, V_{mean} a PI) pořízené v každé fázi vyšetření.

5.4 Statistika

Pro statistické vyhodnocení byl z důvodu nízkého počtu pozorování použit Wilcoxonův znaménkový test. Statisticky byly hodnoceny a srovnávány výsledky získané při vyšetřeních SEPs a TCD, které byly hlavním předmětem práce. Výsledky byly zpracovány statisticky, za spolupráce firmy SPSS Česká Republika, spol. s r.o. Ke zpracování byl použit software SPSS v.13. Hladina statistické významnosti byla předem stanovena ($p=0,05$).

Všichni nemocní podepsali informovaný souhlas s provedením uvedených vyšetření a s operací na vnitřní karotidě.

6 Výsledky

CT a MRI

Všichni nemocní měli před operací provedeno CT mozku. Výskyt morfologických deficitů v mozkové tkáni je uveden v Tabulka 1:. Ve skupině B byla nižší četnost normálních nálezů a zároveň vyšší výskyt teritoriálních ischemií v povodí kontralaterální ICA. Všechna kontralaterální ložiska byla v bílé hmotě mimo dvou pacientů ze skupiny B, kteří měli kortikální lézi. Všechna kontralaterální postischemická ložiska byla klinicky němá.

U všech pacientů s normálním nálezem na CT byla doplněna MRI. U 2 z nich, byli ze skupiny B, byla odhalena drobná subkortikální postischemická ložiska ipsilaterálně ke stenóze ICA. Výsledky srovnání morfologických nálezů nebyly statisticky hodnoceny.

CT	Skupina A		Skupina B	
normální nález	10	24,39%	3	17,65%
teritoriální ischemie	17	41,46%	8	47,06%
interteritoriální ischemie	14	34,15%	6	35,29%
kontralaterální ischemie	7	17,07%	5	29,41%
Celkem	41	100,00%	17	100,00%

Tabulka 1: Výskyt ischemických lézí na CT ve skupině A a B.

TCD

Ve skupině A nebylo možno získat dopplerovský signál z MCA u 5 pacientů (12,2 %), ve skupině B u 3 (17,6 %). Celková četnost neúspěšného vyšetření (absence temporálního okna) byla 13,8 %. Tito nemocní byli vyřazeni pouze z hodnocení CVR. Ze

skupiny A byly proto hemodynamické parametry hodnoceny pouze u 36 nemocných a ve skupině B u 14 nemocných. Pacienti s absencí temporálního okna nebyli vyřazeni z hodnocení neuronální aktivity.

SEPs

Ipsilaterální průměrné hodnoty amplitudy N20/P25 ve skupině A a AUC 15-100 v obou skupinách byly před CEA o více než 10 % vyšší než kontralaterální. Rozdíl byl však menší než 20 % (hranice významné asymetrie.). Za 3 měsíce po CEA přetrvávala pouze vyšší amplituda N20/P25 ve skupině A.

Ve skupině A byla nalezena významnější asymetrie pouze V_{mean} po CEA při hyperkapnii v neprospěch strany stenózy. Ipsilaterální PSV a V_{mean} ve skupině B byly před CEA v klidu i při hyperkapnii o více než 10 % nižší než kontralaterální. Po CEA se poměr obrátil ve prospěch ipsilaterální BFV. Mezistranové rozdíly za 3 měsíce po CEA již nebyly pozorovány. PI ve skupině B ipsilaterálně nejprve relativně poklesl po CEA a nakonec za 3 měsíce po CEA vzrostl na hodnotu na straně stenózy vyšší o více než 10 % než kontralaterálně [Tabulka 2-5].

parametr	Před CEA			3 měsíce po CEA		
	IPSI	KONTRA	mezistranový poměr	IPSI	KONTRA	mezistranový poměr
N20 latence	20,23	20,18	1,002	20,68	20,70	0,999
N20/P25 amplituda	2,92	2,53	1,154	2,64	2,36	1,119
AUC 15-100	47,60	41,82	1,138	46,59	42,94	1,085
PSV	68,67	72,93	0,942	78,00	82,64	0,944
V_{mean}	41,40	43,63	0,949	43,12	44,93	0,960
PI	1,016	1,013	1,003	1,228	1,243	0,989

Tabulka 2: Srovnání mezistranových rozdílů klidových hodnot neuronální aktivity a průtoku ve skupině A před CEA a 3 měsíce po CEA.

parametr	Před CEA			3 měsíce po CEA		
	IPSI	KONTRA	mezistranový poměr	IPSI	KONTRA	mezistranový poměr
N20 latence	20,50	20,30	1,010	20,38	20,64	0,987
N20/P25 amplituda	3,26	3,48	0,937	3,11	3,50	0,889
AUC 15-100	54,94	41,82	1,314	48,85	52,97	0,922
PSV	57,08	70,09	0,814	66,67	67,00	0,995
Vmean	34,34	44,03	0,780	36,73	39,74	0,924
PI	0,879	0,896	0,981	1,314	1,146	1,147

Tabulka 3: Srovnání mezistranových rozdílů klidových hodnot neuronální aktivity a průtoku ve skupině B před CEA a 3 měsíce po CEA.

Vyšetření	Parametr	klid			CO2		
		IPSI	KONTRA	RATIO	IPSI	KONTRA	RATIO
před CEA	PSV	68,67	72,93	0,942	108,97	104,33	1,044
	Vmean	41,40	43,63	0,949	69,89	69,44	1,006
	PI	1,016	1,013	1,003	0,848	0,867	0,978
po CEA	PSV	74,79	79,92	0,936	110,34	121,62	0,907
	Vmean	40,97	44,23	0,926	65,65	74,04	0,887
	PI	1,343	1,270	1,057	1,063	1,014	1,048
3m po CEA	PSV	78,00	82,64	0,944	116,50	127,14	0,916
	Vmean	43,12	44,93	0,960	75,24	80,39	0,936
	PI	1,228	1,243	0,988	0,985	0,902	1,092

Tabulka 4: Mezistranové rozdíly hemodynamických parametrů ve skupině A.

Vyšetření	Parametr	klid			CO2		
		IPSI	KONTRA	RATIO	IPSI	KONTRA	RATIO
před CEA	PSV	57,08	70,09	0,814	91,33	116,27	0,785
	Vmean	34,34	44,03	0,780	57,46	72,76	0,790
	PI	0,879	0,896	0,981	0,794	0,813	0,977
po CEA	PSV	70,60	65,62	1,076	105,70	80,75	1,309
	Vmean	37,41	30,45	1,229	60,80	50,80	1,197
	PI	1,218	1,388	0,878	1,014	0,996	1,018
3m po CEA	PSV	66,67	67,00	0,995	104,17	95,50	1,091
	Vmean	36,73	39,74	0,924	61,20	58,15	1,052
	PI	1,314	1,146	1,147	1,105	1,027	1,076

Tabulka 5: Mezistranové rozdíly hemodynamických parametrů ve skupině B.

Celkem bylo získáno 3959 záznamů (setů) SEPs (2730 ve skupině A, 1229 ve skupině B). Celkem bylo před hodnocením vyřazeno 1241 záznamů dle kritérií

zmíněných v kap.5. Do hodnocení bylo zařazeno celkem 2718 záznamů (1857 ze skupiny A, 861 ze skupiny B). Pro statistické zpracování byly použity aritmetické průměry nejméně 4 setů SEPs z každé fáze vyšetření u každého pacienta.

Současně se SEPs bylo pořízeno celkem 1147 minut záznamů TCD (797 ve skupině A, 350 ve skupině B).

6.1 Vliv hyperkapnie

Všichni nemocní snesli dobře požadovanou minimální dobu hyperkapnie (3 minuty) při všech vyšetřeních. Hodnoty BFV nebyly korigovány ve vztahu ke změně krevního tlaku.

Skupina A:

Před CEA: Vlivem hyperkapnie došlo k vzestupu amplitudy N20/P25 pouze u 16 pacientů (39,0 %) v rozmezí 0,08 – 0,91 μV , u jednoho se amplituda nezměnila. V rámci celé skupiny však došlo ke statisticky významnému poklesu amplitudy N20/P25 ($p=0,028$). Ve srovnání se změnami hemodynamickými byla statistická významnost znatelně nižší. Vzestup PSV vlivem hyperkapnie byl o 5,3 – 148,3 %, v průměru o 52,1 % (z 68,7 cm/s na 109,0 cm/s) ($p<0,001$). V_{mean} vzrostla o 19,5 – 158,1 %, v průměru o 65,8 % (z 41,4 cm/s na 69,9 cm/s) ($p<0,001$). Goslingův index pulzatility (PI) významně klesl z průměrné hodnoty 1,016 na 0,848 ($p<0,001$).

Po CEA: Vlivem hyperkapnie byl zaznamenán vzestup amplitudy N20/P25 u jiných 14 pacientů (34,1 %) v rozmezí 0,10 – 2,10 μV , u dvou se amplituda nezměnila. Celkově však došlo ke statisticky významnému poklesu amplitudy N20/P25 ($p=0,032$). AUC 15-100 se při hyperkapnii statisticky významně snížila ($p=0,04$). Vzestup PSV

vlivem hyperkapnie byl v rozmezí 8,3 – 110,9 %, v průměru o 52,2 % (z 74,8 cm/s na 110,3 cm/s) ($p < 0,001$). V_{mean} vzrostla v rozmezí 7,1 – 132,3 %, v průměru o 71,8 % (z 41,0 cm/s na 65,7 cm/s) ($p < 0,001$). PI klesl z průměrné hodnoty 1,343 na 1,063 ($p < 0,001$).

Za 3 měsíce po CEA: Vlivem hyperkapnie došlo ke statisticky nevýznamné změně amplitudy N20/P25 ($p = 0,5$). Amplituda N20/P25 vzrostla pouze u 10 pacientů (24,4%) v rozmezí 0,25 – 1,07 μV . Vzestup PSV vlivem hyperkapnie byl o 19,6 – 112,7 %, v průměru o 59,6 % (z 78,0 cm/s na 116,5 cm/s) ($p < 0,001$). V_{mean} vzrostla o 30,8 – 171,6 %, v průměru o 78,0 % (z 43,1 cm/s na 75,2 cm/s) ($p < 0,001$). PI významně klesl z průměrné hodnoty 1,228 na 0,985 ($p < 0,001$) [Tabulka č. 6, 7, 10, Obrázek č.1]

Latence N20 nevykazovaly statisticky významné rozdíly vlivem hyperkapnie v žádném z vyšetření. Všechny změny průtokových parametrů (PSV, V_{mean} , PI) byly vlivem hyperkapnie statisticky významné.

Období	Parametr	Klid \pm SD	Hyperkapnie \pm SD	P-hodnota
před CEA	N20 latence	20.23 \pm 1.02	20.19 \pm 1.03	NS
	N20/P25 amplituda	2.95 \pm 1.73	2.80 \pm 1.58	0.02779
	AUC 15-100	48.09 \pm 24.13	45.34 \pm 21.75	NS
po CEA	N20 latence	20.38 \pm 1.22	20.22 \pm 1.03	NS
	N20/P25 amplituda	2.93 \pm 1.27	2.68 \pm 1.05	0.03234
	AUC 15-100	51.03 \pm 32.50	46.05 \pm 20.08	0.04360
3 měsíce po CEA	N20 latence	20.66 \pm 0.76	20.67 \pm 0.73	NS
	N20/P25 amplituda	2.63 \pm 1.40	2.61 \pm 1.02	NS
	AUC 15-100	46.94 \pm 19.19	46.29 \pm 18.47	NS

Tabulka 6: Vliv hyperkapnie na SEPs n.medianus ve skupině A.

Období	Parametr	Klid \pm SD	Hyperkapnie \pm SD	P-hodnota
před CEA	PSV	68.67 \pm 20.48	108.97 \pm 35.45	<0.00001
	V _{mean}	41.40 \pm 12.80	69.89 \pm 21.18	<0.00001
	PI	1.016 \pm 0.334	0.848 \pm 0.237	0.00010
po CEA	PSV	74.79 \pm 23.08	110.34 \pm 41.00	<0.00001
	V _{mean}	40.97 \pm 15.49	65.65 \pm 29.46	<0.00001
	PI	1.343 \pm 0.500	1.063 \pm 0.374	0.00002
3 měsíce po CEA	PSV	78.00 \pm 30.49	116.50 \pm 45.68	0.00023
	V _{mean}	43.12 \pm 16.86	75.24 \pm 28.17	<0.00001
	PI	1.228 \pm 0.367	0.985 \pm 0.244	0.00001

Tabulka 7: Vliv hyperkapnie na BFV v MCA ve skupině A.

Skupina B:

Před CEA: Vlivem hyperkapnie došlo k vzestupu amplitudy N20/P25 u 8 pacientů (47,1 % nemocných ze skupiny B) v rozmezí 0,02 – 1,18 μ V. Celkově došlo ke statisticky nevýznamnému poklesu amplitudy N20/P25 ($p=0,310$). PSV významně vzrostla o 12,8 – 150,0 %, v průměru o 55,8 % (z 57,8 cm/s na 91,3 cm/s) ($p<0,001$), V_{mean} významně vzrostla o 11,3 – 169,3 %, v průměru o 63,5 % (z 34,3 cm/s na 57,5 cm/s) ($p<0,001$). PI významně klesl z průměrné hodnoty 0,879 na 0,794 ($p=0,0386$).

Po CEA: Vlivem hyperkapnie vzrostla amplituda N20/P25 pouze u 5 pacientů (29,4 %) v rozmezí 0,02 – 1,35 μ V. Celkově došlo ke statisticky nevýznamnému poklesu amplitudy N20/P25 ($p=0,1788$). PSV významně vzrostla o 25,7 – 86,7 %, v průměru o 50,2 % (z 70,6 cm/s na 105,7 cm/s) ($p=0,001$). V_{mean} významně vzrostla o 40,5 – 91,2 %, v průměru o 64,7 % (z 37,4 cm/s na 60,8 cm/s) ($p=0,001$). PI významně klesl z průměrné hodnoty 1,218 na 1,014 ($p=0,0322$).

Za 3 měsíce po CEA: Vlivem hyperkapnie vzrostla amplituda N20/P25 jen u 4 pacientů (23,5 %) v rozmezí 0,06 – 0,39 μ V. Při hodnocení skupiny jako celku, došlo vlivem hyperkapnie ke statisticky nevýznamnému poklesu amplitudy N20/P25

($p=0,1250$). Vzestup PSV vlivem hyperkapnie byl o 31,5 – 49,5 %, v průměru o 39,5 % (z 66,7 cm/s na 104,2 cm/s) ($p=0,0156$). V_{mean} vzrostla o 41,2 – 62,2 %, v průměru o 51,7 % (z 36,7 cm/s na 61,2 cm/s) ($p=0,0156$). PI klesl z průměrné hodnoty 1,314 na 1,105 ($p=0,0156$) [Tabulka 8-10, Obrázek 1].

Latence N20 i AUC 15-100 se ve všech vyšetřeních při hyperkapnii významně nezměnily. Všechny změny průtokových parametrů (PSV, V_{mean} , PI) byly vlivem hyperkapnie statisticky významné.

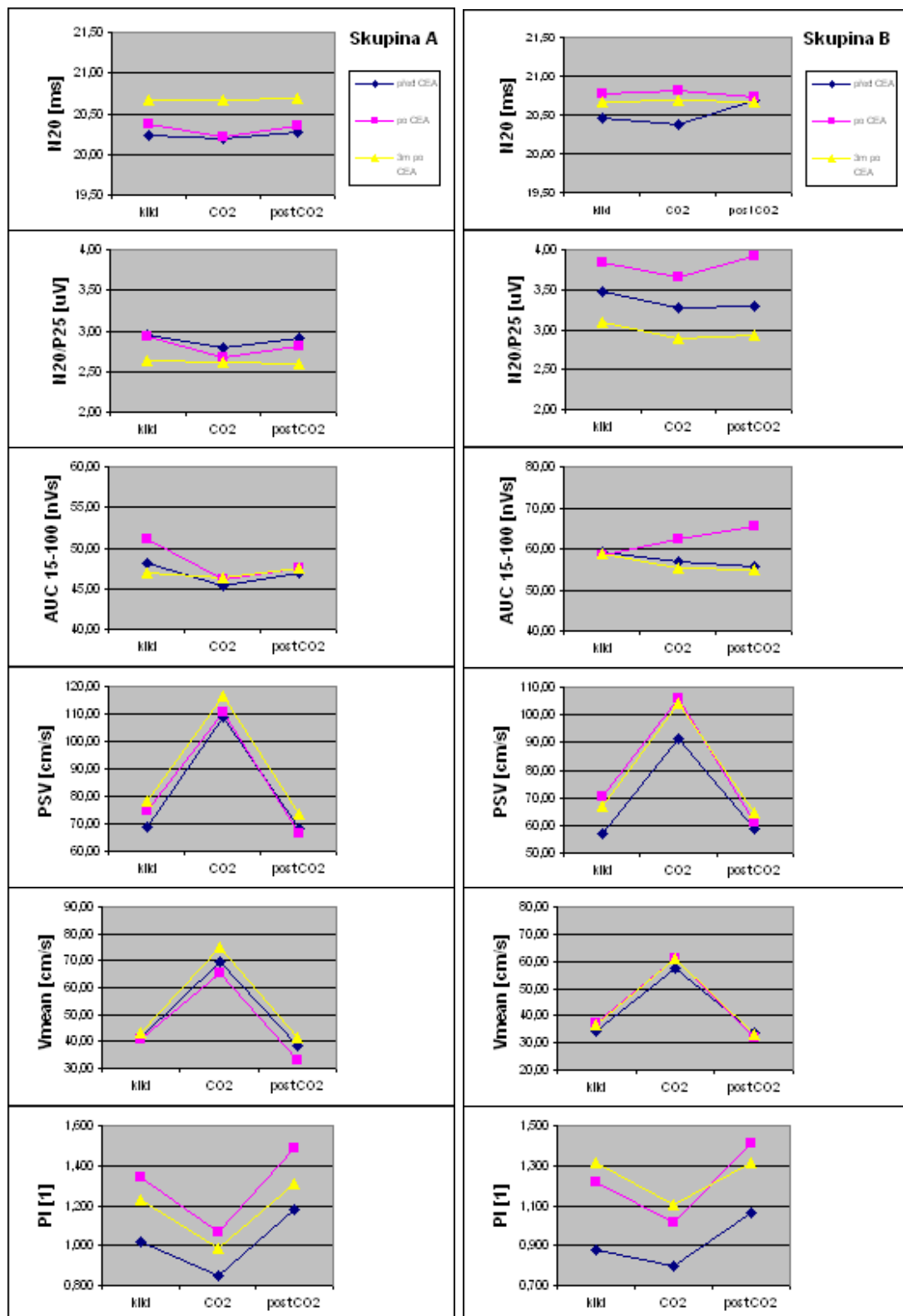
Porovnáním hodnot získaných v „klidu po hyperkapnii“ a při hyperkapnii bylo dosaženo v obou skupinách obdobných výsledků. Jediným rozdílem byl statisticky významný vzestup latence N20 „v klidu po hyperkapnii“ proti fázi „hyperkapnie“ ($p=0,03$) pouze před CEA. a pouze ve skupině B.

Období	Parametr	Klid \pm SD	Hyperkapnie \pm SD	P-hodnota
před CEA	N20 latence	20.46 \pm 0.85	20.37 \pm 0.74	NS
	N20/P25 amplituda	3.48 \pm 1.48	3.28 \pm 1.43	NS
	AUC 15-100	59.20 \pm 20.72	57.03 \pm 21.35	NS
po CEA	N20 latence	20.77 \pm 0.94	20.82 \pm 0.85	NS
	N20/P25 amplituda	3.83 \pm 2.26	3.66 \pm 2.36	NS
	AUC 15-100	58.51 \pm 34.05	62.47 \pm 37.37	NS
3 měsíce po CEA	N20 latence	20.66 \pm 1.31	20.69 \pm 1.55	NS
	N20/P25 amplituda	3.10 \pm 1.40	2.89 \pm 1.30	NS
	AUC 15-100	58.71 \pm 18.70	55.43 \pm 18.36	NS

Tabulka 8: Vliv hyperkapnie na SEPs ve skupině B.

Období	Parametr	Klid ± SD	Hyperkapnie ± SD	P-hodnota
před CEA	PSV	57.08 ± 27.80	91.33 ± 40.79	0.00024
	Vmean	34.34 ± 14.92	57.46 ± 21.98	0.00024
	PI	0.879 ± 0.266	0.794 ± 0.253	0.03857
po CEA	PSV	70.60 ± 14.53	105.70 ± 24.12	0.00098
	Vmean	37.41 ± 10.84	60.80 ± 15.70	0.00098
	PI	1.218 ± 0.542	1.014 ± 0.268	0.03223
3 měsíce po CEA	PSV	66.67 ± 17.45	104.17 ± 18.44	0.01563
	Vmean	36.73 ± 13.24	61.20 ± 15.44	0.01563
	PI	1.314 ± 0.290	1.105 ± 0.274	0.01563

Tabulka 9: Vliv hyperkapnie na BFV v MCA ve skupině B.



Obrázek 1: Grafické znázornění vývoje průměrných hodnot parametrů neuronální a vaskulární reaktivity vlivem hyperkapnie při všech vyšetřeních.

Parametr	Vyšetření/ fáze	Skupina A			Skupina B		
		klid	CO2	post CO2	klid	CO2	post CO2
N20	před CEA	20,23	20,19	20,27	20,46	20,37	20,69
	po CEA	20,38	20,22	20,35	20,77	20,82	20,72
	3m po CEA	20,66	20,67	20,69	20,66	20,69	20,66
N20/P25	před CEA	2,95	2,80	2,91	3,48	3,28	3,29
	po CEA	2,93	2,68	2,81	3,83	3,66	3,92
	3m po CEA	2,63	2,61	2,59	3,10	2,89	2,93
AUC 15-100	před CEA	48,09	45,34	46,93	59,20	57,03	55,55
	po CEA	51,03	46,05	47,52	58,51	62,47	65,50
	3m po CEA	46,94	46,29	47,58	58,71	55,43	54,93
PSV	před CEA	68,67	108,97	67,96	57,08	91,33	58,69
	po CEA	74,79	110,34	66,38	70,60	105,70	61,20
	3m po CEA	78,00	116,50	73,27	66,67	104,17	64,31
Vmean	před CEA	41,40	69,89	38,26	34,34	57,46	33,48
	po CEA	40,97	65,65	33,11	37,41	60,80	31,73
	3m po CEA	43,12	75,24	41,10	36,73	61,20	33,24
PI	před CEA	1,016	0,848	1,182	0,879	0,794	1,060
	po CEA	1,343	1,063	1,483	1,218	1,014	1,410
	3m po CEA	1,228	0,985	1,306	1,314	1,105	1,313

Tabulka 10: Průměrné hodnoty parametrů neuronální a vaskulární reaktivity znázorněné graficky v grafu 1. Změny neuronální aktivity (N20, N20/P25, AUC 15-100) jsou, až na výjimky, nevýznamné. Kontrastují vysoce významné změny průtoku MCA (PSV, V_{mean} , PI).

6.2 Vliv CEA

Skupina A:

Časně po CEA, pouze v klidu následujícím po hyperkapnii, klesla rychlost průtoku ve střední hodnotě (V_{mean}) ($p=0,017$). Dále došlo k vzestupu PI v klidu ($p<0,0001$), při hyperkapnii ($p=0,0057$) i v klidu následujícím po hyperkapnii ($p=0,004$) [Tabulka č.11, 12, 15, graf č.2]. Změny zmíněných parametrů byly statisticky významné. Za 3 měsíce byl již vzestup V_{mean} i PI proti předoperačním hodnotám nevýznamný.

Skupina B:

PSV statisticky významně vzrostla po CEA v klidu ($p=0,047$) a při hyperkapnii ($p=0,035$), V_{mean} však nevykazovala statisticky významných změn po operaci. Rychlosti průtoku v MCA (PSV i V_{mean}) za 3 měsíce po CEA byly v obou skupinách srovnatelné s rychlostmi předoperačními. PI se statisticky významně zvýšil pouze po CEA v klidu ($p=0,006$), při hyperkapnii ($p=0,014$) i v klidu následujícím po hyperkapnii ($p=0,05$) [Tabulka č.13-15, Obrázek č. 2].

Žádný z parametrů neuronální aktivity v obou skupinách se statisticky významně nezměnil ani po CEA, ani za 3 měsíce po CEA. Jedinými výjimkami byly: vzestup AUC 15-100 v klidu pouze krátce po CEA ($p=0,034$) a vzestup latence N20 pouze při porovnání hodnot 3 měsíce po CEA a před CEA a jen ve fázích hyperkapnie ($p=0,05$).

Období	Parametr	Před CEA ± SD	Po CEA ± SD	P-hodnota
klid	N20 latence	20.23 ± 1.02	20.38 ± 1.22	NS
	N20/P25 amplituda	2.95 ± 1.73	2.93 ± 1.27	NS
	AUC 15-100	48.09 ± 24.13	51.03 ± 32.50	0.03392
CO2	N20 latence	20.19 ± 1.03	20.22 ± 1.03	NS
	N20/P25 amplituda	2.80 ± 1.58	2.68 ± 1.05	NS
	AUC 15-100	45.34 ± 21.75	46.05 ± 20.08	NS
po CO2	N20 latence	20.27 ± 1.09	20.35 ± 1.13	NS
	N20/P25 amplituda	2.91 ± 1.94	2.81 ± 1.16	NS
	AUC 15-100	46.93 ± 24.78	47.52 ± 18.83	NS

Tabulka 11: Vliv CEA na SEPs ve skupině A.

Období	Parametr	Před CEA ± SD	Po CEA ± SD	P-hodnota
klid	PSV	68.67 ± 20.48	74.79 ± 23.08	NS
	Vmean	41.40 ± 12.80	40.97 ± 15.49	NS
	PI	1.016 ± 0.334	1.343 ± 0.500	0.00002
CO2	PSV	108.97 ± 35.45	110.34 ± 41.00	NS
	Vmean	69.89 ± 21.18	65.65 ± 29.46	NS
	PI	0.848 ± 0.237	1.063 ± 0.374	0.00572
po CO2	PSV	67.96 ± 18.56	66.38 ± 19.02	NS
	Vmean	38.26 ± 11.35	33.11 ± 13.96	0.01678
	PI	1.182 ± 0.421	1.487 ± 0.584	0.00359

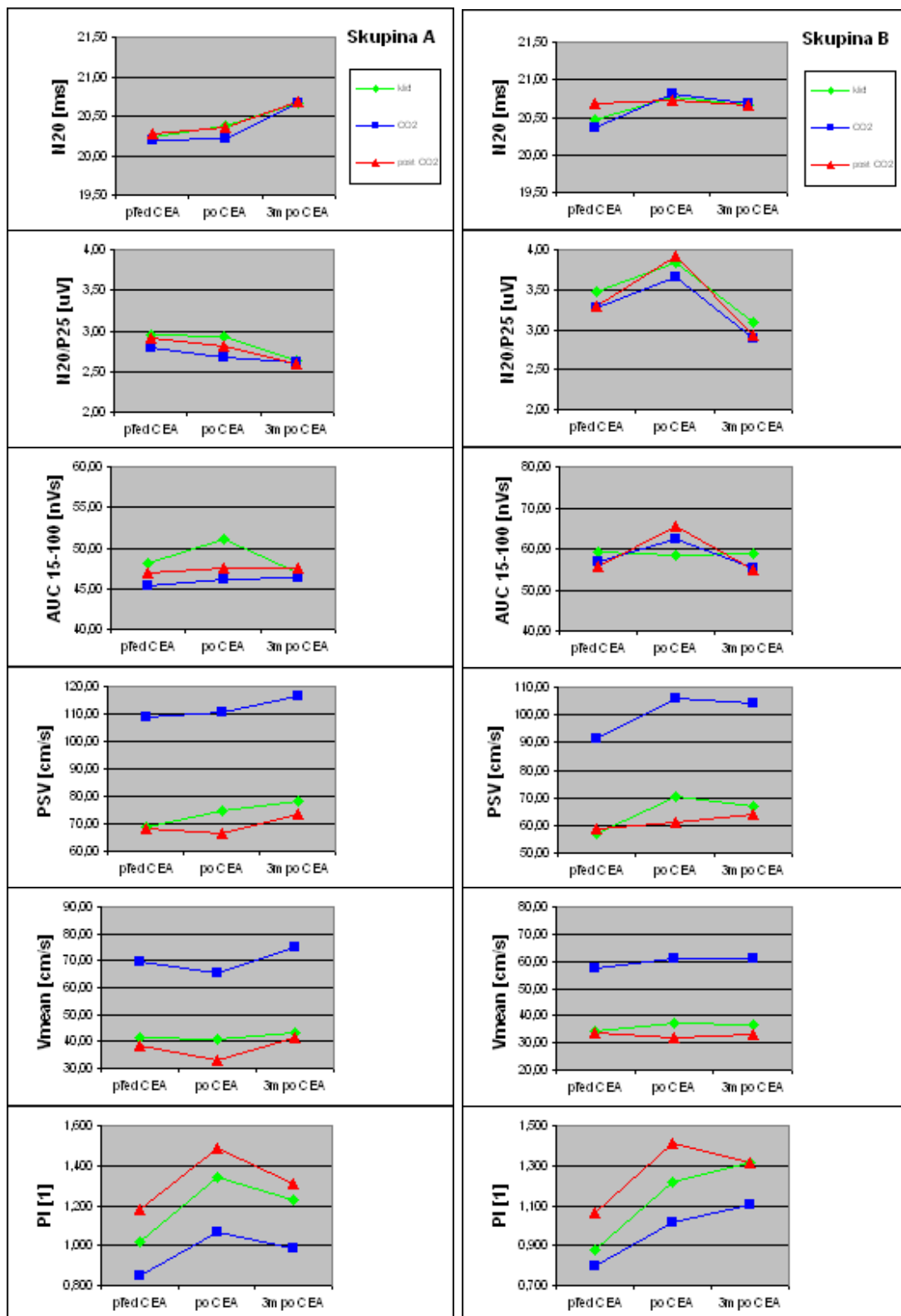
Tabulka 12: Vliv CEA na BFV v MCA ve skupině A.

Období	Parametr	Před CEA ± SD	Po CEA ± SD	P-hodnota
klid	N20 latence	20.46 ± 0.85	20.77 ± 0.94	NS
	N20/P25 amplituda	3.48 ± 1.48	3.83 ± 2.26	NS
	AUC 15-100	59.20 ± 20.72	58.51 ± 34.05	NS
CO2	N20 latence	20.37 ± 0.74	20.82 ± 0.85	NS
	N20/P25 amplituda	3.28 ± 1.43	3.66 ± 2.36	NS
	AUC 15-100	57.03 ± 21.35	62.47 ± 37.37	NS
po CO2	N20 latence	20.69 ± 0.88	20.72 ± 0.90	NS
	N20/P25 amplituda	3.29 ± 1.34	3.92 ± 2.21	NS
	AUC 15-100	55.55 ± 18.22	65.50 ± 40.96	NS

Tabulka 13: Vliv CEA na SEPs ve skupině B.

Období	Parametr	Před CEA ± SD	Po CEA ± SD	P-hodnota
klid	PSV	57.08 ± 27.80	70.60 ± 14.54	0.04688
	Vmean	34.34 ± 14.92	37.41 ± 10.84	NS
	PI	0.879 ± 0.266	1.218 ± 0.542	0.00586
CO2	PSV	91.33 ± 40.79	105.70 ± 24.12	0.03516
	Vmean	57.46 ± 21.98	60.80 ± 15.70	NS
	PI	0.794 ± 0.253	1.014 ± 0.268	0.01367
po CO2	PSV	58.69 ± 25.28	61.20 ± 15.08	NS
	Vmean	33.48 ± 14.15	31.73 ± 11.57	NS
	PI	1.060 ± 0.363	1.410 ± 0.741	0.04883

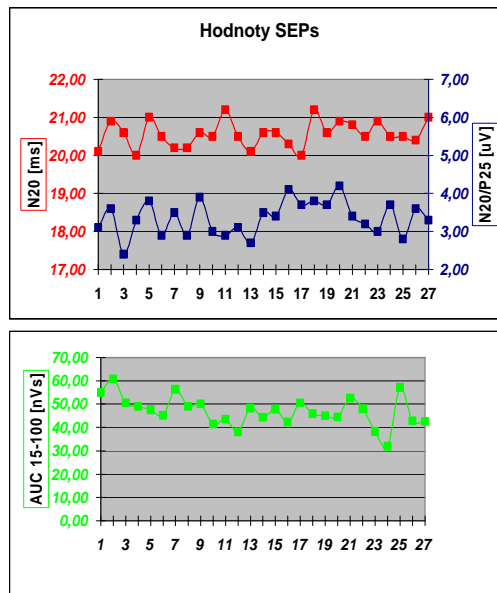
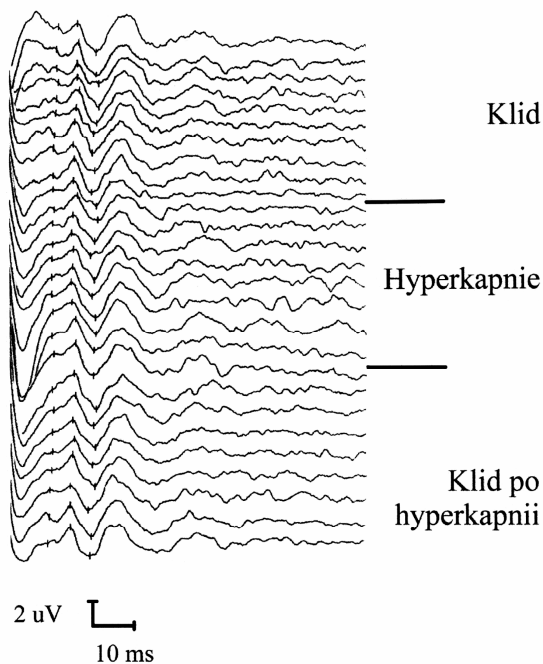
Tabulka 14: Vliv CEA na BFV v MCA ve skupině B.



Obrázek 2: Grafické znázornění vývoje průměrných hodnot parametrů neuronální a vaskulární reaktivity a ovlivnění CEA v jednotlivých fázích vyšetření.

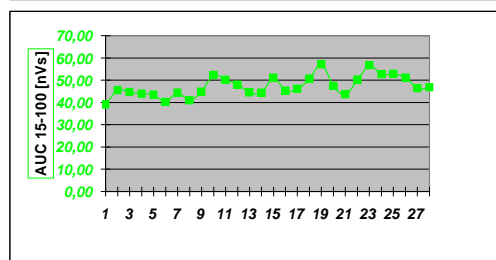
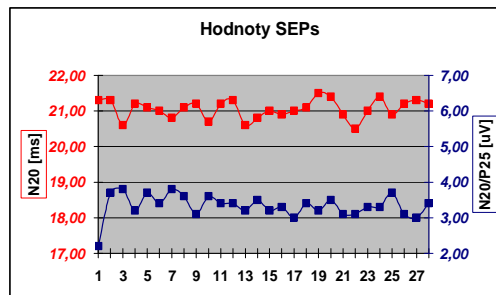
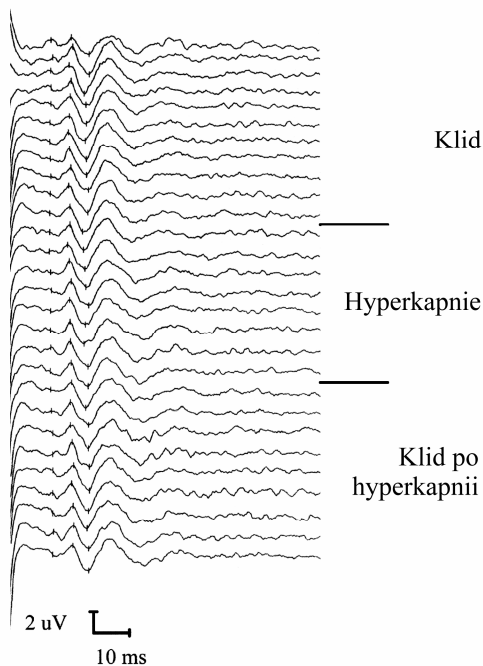
Parametr	Fáze/ vyšetření	Skupina A			Skupina B		
		před CEA	po CEA	3m po CEA	před CEA	po CEA	3m po CEA
N20	klid	20,23	20,38	20,66	20,46	20,77	20,66
	CO2	20,19	20,22	20,67	20,37	20,82	20,69
	post CO2	20,27	20,35	20,69	20,69	20,72	20,66
N20/P25	klid	2,95	2,93	2,63	3,48	3,83	3,10
	CO2	2,80	2,68	2,61	3,28	3,66	2,89
	post CO2	2,91	2,81	2,59	3,29	3,92	2,93
AUC 15-100	klid	48,09	51,03	46,94	59,20	58,51	58,71
	CO2	45,34	46,05	46,29	57,03	62,47	55,43
	post CO2	46,93	47,52	47,58	55,55	65,50	54,93
PSV	klid	68,67	74,79	78,00	57,08	70,60	66,67
	CO2	108,97	110,34	116,50	91,33	105,70	104,17
	post CO2	67,96	66,38	73,27	58,69	61,20	64,13
Vmean	klid	41,40	40,97	43,12	34,34	37,41	36,73
	CO2	69,89	65,65	75,24	57,46	60,80	61,20
	post CO2	38,26	33,11	41,10	33,48	31,73	33,24
PI	klid	1,016	1,343	1,228	0,879	1,218	1,314
	CO2	0,848	1,063	0,985	0,794	1,014	1,105
	post CO2	1,182	1,487	1,306	1,060	1,410	1,313

Tabulka 15: Průměrné hodnoty parametrů neuronální a vaskulární reaktivity znázorněné graficky v grafu 2. Významnost změn vlivem CEA je nízká a patrná pouze krátce po CEA (ve skupině A vzestup N20 a AUC 15-100 a pokles V_{mean} a ve skupině B vzestup PSV). Vzestup PI v obou skupinách byl významný více a přetrvával ve skupině B i 3 měsíce po CEA.



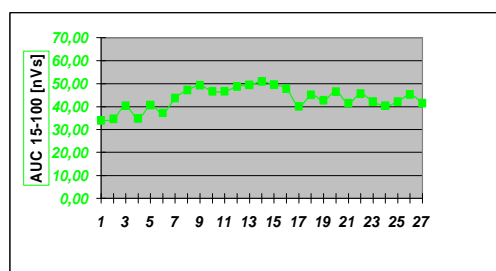
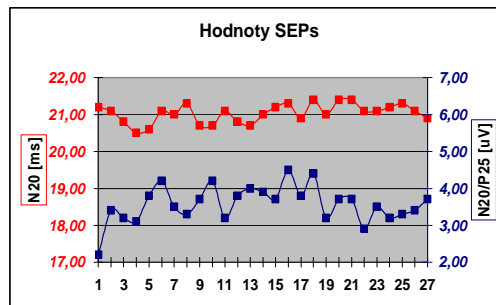
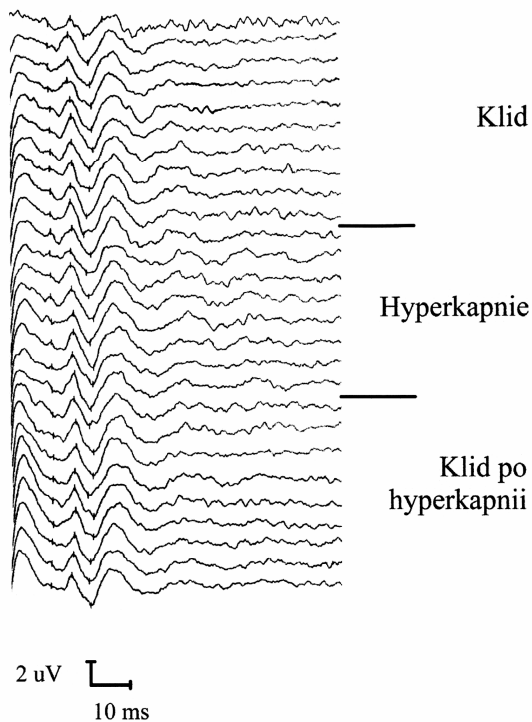
Záznam	Jednotlivé sety			Aritmetické průměry			Fáze
	N20 [ms]	N20/P25 [uV]	AUC 15-100 [nVs]	N20 [ms]	N20/P25 [uV]	AUC 15-100 [nVs]	
1	20,10	3,10	54,88	20,50	3,29	51,03	klid
2	20,90	3,60	60,78				
3	20,60	2,40	50,41				
4	20,00	3,30	48,92				
5	21,00	3,80	47,61				
6	20,50	2,90	45,24				
7	20,20	3,50	56,33				
8	20,20	2,90	48,89				
9	20,60	3,90	50,03				
10	20,50	3,00	41,40				
11	21,20	2,90	43,45	20,35	3,42	45,20	hyperkapnie
12	20,50	3,10	38,08				
13	20,10	2,70	48,31				
14	20,60	3,50	44,34				
15	20,60	3,40	47,77				
16	20,30	4,10	42,22				
17	20,00	3,70	50,49				
18	21,20	3,80	45,94				
19	20,60	3,70	45,05	20,64	3,41	45,03	klid po hyperkapnii
20	20,90	4,20	44,43				
21	20,80	3,40	52,61				
22	20,50	3,20	47,91				
23	20,90	3,00	38,22				
24	20,50	3,70	32,00				
25	20,50	2,80	57,19				
26	20,40	3,60	42,82				
27	21,00	3,30	42,59				

Obrázek 3: Jeden z pacientů ze skupiny A. Vyšetření před CEA. Záznamy SEPs, tabulky získaných hodnot, vypočítaných aritmetických průměrů a grafické znázornění jejich vývoje v průběhu vyšetření.



Záznam	Jednotlivé sety			Aritmetické průměry			Fáze
	N20 [ms]	N20/P25 [uV]	AUC 15-100 [nVs]	N20 [ms]	N20/P25 [uV]	AUC 15-100 [nVs]	
1	21,30	2,20	39,00	21,00	3,54	44,46	klid
2	21,30	3,70	45,55				
3	20,60	3,80	44,67				
4	21,20	3,20	43,90				
5	21,10	3,70	43,51				
6	21,00	3,40	40,15				
7	20,80	3,80	44,38				
8	21,10	3,60	40,90				
9	21,20	3,10	44,78				
10	20,70	3,60	52,27				
11	21,20	3,40	50,02				
12	21,30	3,40	48,02	20,90	3,27	47,03	hyperkapnie
13	20,60	3,20	44,57				
14	20,80	3,50	44,42				
15	21,00	3,20	51,16				
16	20,90	3,30	45,30				
17	21,00	3,00	46,09				
18	21,10	3,40	50,64				
19	21,50	3,20	57,23				
20	21,40	3,50	47,28	21,03	3,23	50,51	klid po hyperkapnii
21	20,90	3,10	43,66				
22	20,50	3,10	50,21				
23	21,00	3,30	56,65				
24	21,40	3,30	52,65				
25	20,90	3,70	52,85				
26	21,20	3,10	51,15				
27	21,30	3,00	46,38				
28	21,20	3,40	46,73				

Obrázek 4: Tentýž pacient ze skupiny A. Vyšetření po CEA. Záznamy SEPs, tabulky získaných hodnot, vypočítaných aritmetických průměrů a grafické znázornění jejich vývoje v průběhu vyšetření.



Záznam	Jednotlivé sety			Aritmetické průměry			Fáze
	N20 [ms]	N20/P25 [uV]	AUC 15-100 [nVs]	N20 [ms]	N20/P25 [uV]	AUC 15-100 [nVs]	
1	21,20	2,20	33,91	20,89	3,53	40,96	klid
2	21,10	3,40	34,58				
3	20,80	3,20	40,36				
4	20,50	3,10	34,68				
5	20,60	3,80	40,70				
6	21,10	4,20	37,22				
7	21,00	3,50	43,65				
8	21,30	3,30	47,16				
9	20,70	3,70	49,29				
10	20,70	4,20	46,68				
11	21,10	3,20	46,56	20,98	3,95	47,74	hyperkapnie
12	20,80	3,80	48,73				
13	20,70	4,00	49,38				
14	21,00	3,90	50,96				
15	21,20	3,70	49,49				
16	21,30	4,50	47,70				
17	20,90	3,80	40,17				
18	21,40	4,40	45,15				
19	21,00	3,20	42,72	21,23	3,39	43,41	klid po hyperkapnii
20	21,40	3,70	46,50				
21	21,40	3,70	41,52				
22	21,10	2,90	45,70				
23	21,10	3,50	42,26				
24	21,20	3,20	40,45				
25	21,30	3,30	42,23				
26	21,10	3,40	45,22				
27	20,90	3,70	41,53				

Obrázek 5: Tentýž pacient ze skupiny A. Vyšetření 3 měsíce po CEA. Záznamy SEPs, tabulky získaných hodnot, vypočítaných aritmetických průměrů a grafické znázornění jejich vývoje v průběhu vyšetření.

Chirurgické komplikace byly dvě, obě ve skupině A. Jednou byl velký podkožní hematom, který vyžadoval časnou revizi rány. Ta byla provedena 4 hodiny po dokončení jinak nekomplikované primární operace. Topický neurologický nález se nezměnil, další průběh již byl bez komplikací. U druhého nemocného došlo 2 týdny po operaci k mozkové hemorhagii ipsilaterálně k provedené CEA. Neurologický nález se po přechodném zhoršení z NIHSS 1 na 3 upravil k původnímu stavu. Celková 30denní morbidita byla souhrnně 3,4 % (ve skupině A 4,9 %, ve skupině B 0 %) mortalita nebyla zaznamenána.

Sonografické pooperační kontroly na základě urychlení krevního proudu stanovily u 3 nemocných ze skupiny A a u jednoho ze skupiny B restenózu > 50 % 12-24 měsíců (v průměru 19 měsíců) po CEA. DSA sonografický nález restenózy u žádného z těchto pacientů nepotvrdila. Všechna sonografická podezření na restenózu byla klinicky asymptomatická, vznikla pouze na základě pravidelných pooperačních sonografických kontrol. Mezi sonografickými a angiografickými nálezy není úplný soulad, zvláště pak u nižších stupňů stenózy⁽⁹³⁾.

Ve sledovaném souboru se amplituda SEPs registrovaných na ipsilaterální polovině skalpu nevýznamně lišila od odpovědí kontralaterálních.

Pokles nebo jen nevýznamné změny amplitudy N20/P25 v průběhu hyperkapnie, ani po CEA neprokázaly zvýšení elektrické aktivity korových neuronů u vyšetřovaných pacientů po ischemické příhodě.

7 Diskuze

Záměrem práce bylo odpovědět na definované otázky pomocí testů běžně používaných, co nejméně zatěžujících a v neurologické praxi dostupných. Použité testy mají i své omezení:

Pomocí TCD není možno přímo měřit rCBF, absolutní hodnoty BFV nekorelují s rCBF. Ale změny BFV při testování CVR poměrně dobře odráží změny rCBF. Vhodné je měření oboustranné, které podává zprávu i o míře symetrie změn.

Měření SEPs bylo vhodné provést oboustranně, ale muselo by se pak provést na druhé straně zvlášť, protože simultánní stimulace obou nn.mediani (při vysoké citlivosti přístrojů) vnáší signál i na ipsilaterální skalp⁽¹³⁴⁾. Provádění vyšetření dvakrát z důvodu snímání kontralaterálních SEPs by bylo neetické, proto byly provedeny kontralaterální záznamy pouze v klidu před započítáním samotného vyšetřovacího protokolu.

Výběr nemocných podmiňoval dokonalou kompenzaci TK. Tím sice vznikla vybraná skupina, ale omezil se vliv dekompenzované hypertenze na stav intrakraniální cirkulace.

Sledování TK v průběhu hyperkapnie a aproximace hodnot k TK přispívá ke zpřesnění výsledků⁽³⁴⁾. Všeobecně však vliv hypertenze při hyperkapnii (inhalaci 5 % CO₂) není považován za významný^(68, 148). Změny TK způsobené hyperkapnií jsou u zdravé populace nevýznamné⁽¹⁴⁰⁾. Význam změn systémového TK na intrakraniální cirkulaci lze očekávat u dekompenzovaných hypertoniků. Ve vyšetřovaném souboru normotoniků se stabilním deficitem, nebylo předpokládáno významnější ovlivnění intrakraniální hemodynamiky zvýšením TK při hyperkapnii (běžně 7-12 mmHg při inhalaci 5 % CO₂)⁽³⁴⁾. Dalším vlivem na stav hemodynamiky byla chronická

antihypertenzní medikace. Její vysazení umožňuje přesnější stanovení CVR. U nemocných s již prokázanou symptomatickou stenózou ICA nelze dosáhnout dostatečné eliminace vlivu antihypertenziv na CVR, která vyžaduje několikadenní vysazení medikace. Z důvodu trvajících zvýšeného rizika recidivy iktu po proběhlé atace takováto prodleva není přijatelná.

Rozdíly BFV měřené v místě stenózy ICA extrakraniálně a v MCA ukazují na místní podíl vazoreaktivity. Vzestup BFV v úrovni ICA má význam pro hodnocení stupně její stenózy. BFV nelineárně vzrůstá se stupněm stenózy až do 95 %. Při vyšší stenóze BFV prudce klesá^(45, 115, 116). Změny BFV v ICA nejsou zákonitou podmínkou změn průtoku intrakraniálního. Významné je při duplexním vyšetření také hodnocení charakteru toku v ICA.

Ztráta vaskulární odpovědi na vazodilatační podnět (hemodynamický kompromis) je jistě důvodem k tomu, aby se uvažovalo o revaskularizační operaci. Předpokladem pro sledování evokované aktivity neuronů senzomotorické oblasti byla představa okrsku mozkové tkáně, ve kterém je po ischemické příhodě průtok natolik snížen, že omezuje metabolické a energetické pochody přežívajících neuronů do té míry, že jsou elektricky němé. Potvrzením správnosti předpokladů byla očekávána pozitivní změna evokované aktivity neuronů při zvýšení průtoku mozkovou tkání v průběhu hyperkapnie a obdobné ovlivnění provedením CEA.

7.1 Vazoreaktivita

Skupiny A a B se lišily klinickým topickým neurologickým nálezem, funkčním omezením nemocného a četností ischemických ložisek mozku. Stupeň stenózy ICA, četnost komorbidit i doba od poslední ischemické příhody nevykazovaly významné

rozdíly. Odlišnosti skupin byly v hodnotách klidové BFV. Ve skupině B byla klidová BFV ipsilaterálně ke straně stenózy nižší než kontralaterálně. V případě hemodynamického kompromisu před operací lze předpokládat vyšší klidové hodnoty BFV v MCA a sníženou CVR. Nižší klidové hodnoty PSV ipsilaterálně (skupina B), vyrovnané hodnoty pooperační v obou skupinách a zachovaná CVR tomu neodpovídají. Pooperační vyšetření ukázalo zvýšení PSV v klidu a při hyperkapnii ipsilaterálně ve skupině B, V_{mean} významně klesla pouze ve skupině A v klidu po hyperkapnii. Poměr vůči hodnotám kontralaterální strany se za 3 měsíce po CEA ve skupině A významně nezměnil a ve skupině B se stranová asymetrie PSV i V_{mean} vyrovnala tak, že významný stranový rozdíl absolutních hodnot již nebyl patrný.

Zvýšení PSV pod hranicí stanovující neporušenou CVR vlivem hyperkapnie bylo v obou skupinách zaznamenáno vždy pouze u jednoho nemocného a záznam byl vždy technicky málo kvalitní. Přesto byl zařazen do hodnocení. S výjimkou zmíněných vyšetření nebylo snížení nebo vyčerpání CVR dle změn BFV vlivem hyperkapnie ani ve skupině A, ani B pozorováno. Hemodynamická rezerva byla vždy zachována. Vzestup BFV při hyperkapnii byl vždy nad hranicí označující narušení CVR.

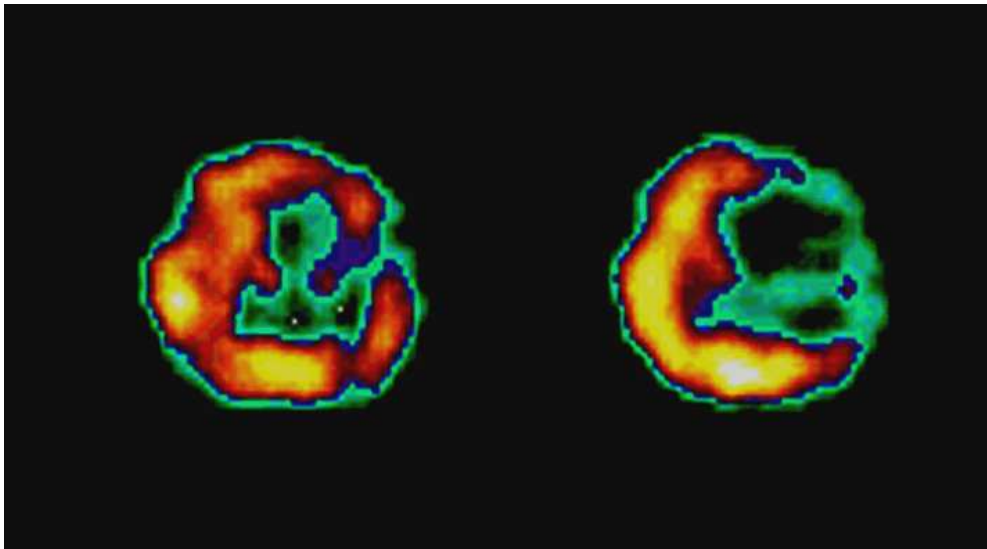
Zvýšené klidové absolutní hodnoty BFV v MCA nemusí vznikat jen na podkladě místní stenózy vyšetřovaného segmentu. Změny BFV v MCA mají hlavní význam při porovnávání klidového a zátěžového stavu intrakraniální cirkulace. Čím menší je vzestup BFV při hyperkapnii nebo po podání ACZ, tím těžší je porucha vazoreaktivity příslušné strany. Změny BFV v ICA přibližně odpovídají proudění v přímé trubici, kdežto změny BFV v MCA reprezentují změny intravaskulárního objemu periferního řečiště

způsobeného hyperkapnií. Krev není newtonovskou tekutinou, takže pro ni tyto zákony platí jen aproximativně a jen v určitém intervalu.

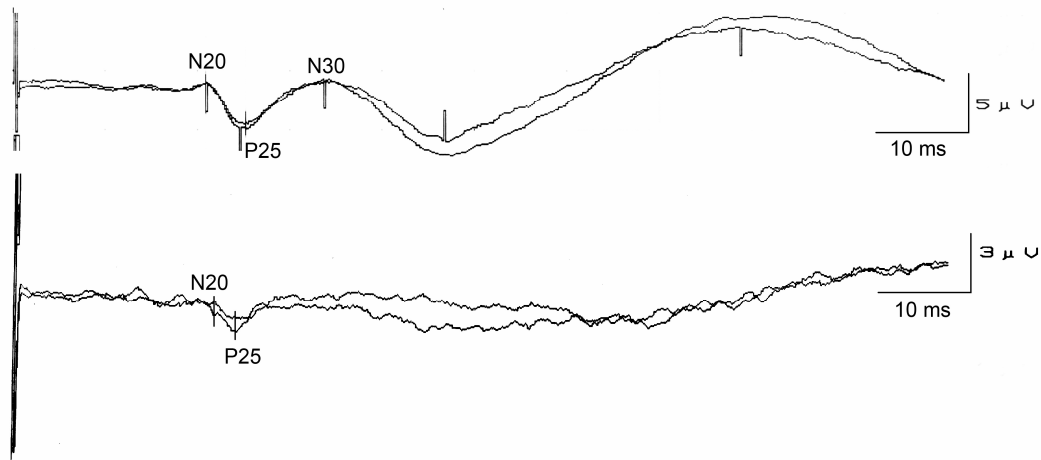
PI ukazuje na stav periferní rezistence mozkového řečiště. Předoperační hodnoty PI se pohybovaly v oblasti horní hranice širší normy nebo byly mírně abnormální. Hodnoty PI byly hyperkapnií i CEA ovlivněny nejen symetricky, ale také dlouhodobě (3 měsíce po CEA). Hyperkapnie způsobila symetrický pokles PI ve všech vyšetřeních v obou skupinách. CEA měla na PI opačný efekt. Vzestup PI byl rovněž symetrický. V řečišti za stenózou bychom při snížené CVR očekávali snížené hodnoty PI. Tato skutečnost nedává důvod k představě, že stenóza ovlivnila periferní rezistenci intrakraniálního řečiště. Ve vztahu k předpovědi rizika následného ischemického iktu (které se zvyšuje při hemodynamickém kompromisu ^(79, 122)) je PI je považován za nespolehlivý marker stavu hemodynamiky mozku. To podporuje i převažující úlohu embolizace při vzniku ischemických iktů. Předložený soubor byl malý a výskyt hemodynamického kompromisu byl výjimečný, ale zkušenosti z velkých souborů jsou obdobné. Na našem pracovišti, kde bylo provedeno více než 1200 CEA, se vyskytl pouze jeden příkladný nemocný s jasně vyjádřeným hemodynamickým kompromisem podmíněným jednostrannou symptomatickou stenózou ICA. Tuto stenózu lze považovat za hemodynamicky významnou v pravém slova smyslu.

68-letý pravák s opakovanými přechodnými poruchami řeči a parézou pravé horní končetiny a agrafií. Tento deficit vznikl vždy 20-30 minut po jídle a trval přibližně 30-90 minut. Některé příhody neměly kompletní úpravu a neurologický nález se pozvolna zhoršoval. Na DSA byla prokázána 90 % stenóza ICA vlevo a 45 % stenóza ICA vpravo dle NASCET, intrakraniálně se plnila levá ACA přes AComA zprava. Abnormity v zadním

povodí nebyly prokázány. Regionální hypoperfuze v povodí MCA vlevo byla prokázána vyšetřením SPECT provedeným před jídlem a po jídle při rozvoji deficitu. Amplituda primárního komplexu SEPs n.medianus se postprandiálně snížila přibližně o 50 % a pozdní vlny vymizely. V průběhu testování byla 24 hodin monitorována srdeční akce a krevní tlak, které se významně neměnily. Po provedení CEA vlevo se zlepšila paréza pravé horní končetiny i fatická porucha proti předoperačnímu nálezu. SPECT ukázal vyrovnání asymetrie perfuze hemisfér. Amplituda i diference časných i pozdních vln SEPs n.medianus se zvýšily. Postprandiální změny klinického stavu, SEPs i SPECT přestaly. Tři roky po CEA je neurologický stav pacienta stabilní, neprodělal již žádnou další ischemickou ataku.



Obrázek 6: SPECT prezentovaného pacienta. Vyšetření bylo nejprve provedeno před jídlem (vlevo), druhý den bylo zopakováno 30 minut po jídle (vpravo). Na vyšetření „po jídle“ je jasně patrné prohloubení hypoperfuze v levé hemisféře.



Obrázek 7: SEPs n.medianus vpravo, registrace C3'-Fz. Záznam před jídlem (nahore) a po jídle (dole). Při porovnání je patrné postprandiální vymizení pozdních vln a významné snížení amplitudy N20/P25. Citlivost záznamu při vyšetření po jídle bylo navíc nutné zvýšit na 3 μ V/div.

<p> <i> Děti: Milada Bukara - Hledíková Eva Bukara - Štrouhalová Zlatica Bukara - Šolcova Moníka - Milada Bukara uz Kingarová Člen 721 - předseda 25 let - 200, ager nom </i> </p>	
--	--

*Bukara G Resto Bukarov
 Bousová Ryn
 3 děti děly, manželka
 Člen 721, předseda 721*

Obrázek 6: Test psaní provedený před jídlem (nahore) a 30 min po jídle (dole). Je patrné jasné postprandiální zhoršení grafie.

Zmíněný případ potvrzuje určitý podíl hemodynamických iktů při extrakraniální stenóze ICA. Četnost takových případů je velmi nízká.

7.2 Neuronální aktivita

Významnost změn SEPs se ve srovnání s významností změn hemodynamických lišily velmi výrazně, často o 2 až 3 řády. Před a časně po CEA došlo ve skupině A na straně stenózy při hyperkapnii k významnému poklesu amplitudy N20/P25. Za 3 měsíce po CEA byly rozdíly už statisticky nevýznamné. Lze soudit, že po ischemické příhodě došlo k regionální paralýze kapilár, které byly za klidových podmínek maximálně dilatovány a dočasně ztratily schopnost konstriktce. V okolí postiženého ložiska arteficiální hyperkapnie způsobila vazodilataci a pokles periferního odporu. Indukovanou vazodilatací pak došlo k regionální redistribuci krve mezi oblastí se zachovanou autoregulací a oblastí vazoparalýzy. Důsledkem byla relativní hypoperfuze v regionu kapilární vazoparalýzy během hyperkapnie a s ní bylo spojeno přechodné snížení elektrické aktivity korových neuronů. To se projevilo poklesem amplitudy skalpových SEPs n.medianus v úvodních vyšetřeních (před CEA a po CEA). Po úpravě autoregulačních mechanismů, tj. při kontrole za 3 měsíce po CEA, byly již poměry v ložisku proběhlé ischemie vyrovnány: Restaurace tonu kapilár a autoregulace po ischemické atace trvá přibližně 4-6 týdnů^(79, 103, 131). Po uplynutí této doby k regionální redistribuci krve již nedocházelo.

Ve skupině B změny amplitudy N20/P25 nedosáhly statistické významnosti. Lze předpokládat, že při ischemické příhodě byl pokles rCBF významnější a trval déle než ve skupině A. Důsledkem byla větší oblast nečinných korových neuronů podmíněná jejich

rozsáhlejším a méně selektivním zánikem při ischemické příhodě. Tuto skutečnost podporuje i větší četnost a objem morfologických změn tkáně mozku. U většího ložiska ischemie se korové kolaterály mohly uplatnit pouze v okrajových částech malatického ložiska, kde byla vazoparalýza a zároveň přežívaly některé neurony. Tato zóna však zřejmě nedosahovala takového rozsahu, aby se významně projevila.

Významné změny SEPs se projevily pouze u nemocných ve skupině A. Pravděpodobných vysvětlení je více. Jedním z nich je nízký počet vyšetřených pacientů způsobený přísnými vstupními kritérii výběru obecně polymorbidních nemocných, což mohlo zvýšit pravděpodobnost statistické chyby. Významně vyšší počet sledovaných subjektů by umožnil statisticky přesnější výsledek. Druhým, a pravděpodobnějším vysvětlením, je fakt, že ischemií postižená oblast byla ve skupině A zřejmě malá, a možná i jen dočasná tak, že se neprojevila trvalou klinickou poruchou. Byla však dostatečně velká, aby se mohla projevit ve změně SEPs. Četnost CT/MRI nálezů odpovídajících normě byla ve skupině A vyšší. Selektivní ztrátu neuronů CT ani MRI neodhalí^(48, 90). V malých okřscích kůry v místě proběhlé ataky, které nepodlehly trvalému zániku, se mohly uplatnit kolaterály z okolí a určité, dostatečně velké množství, přežívajících neuronů v regionu paralyzovaných kapilár se mohlo významně podílet na změnách amplitudy SEPs v průběhu hyperkapnie.

Asymetrie klidové amplitudy SEPs byla ve skupině A ve prospěch symptomatické strany, ve skupině B tomu bylo naopak. Vždy to byla asymetrie v rámci normy⁽¹³⁴⁾. Tento poměr stabilně přetrvával i 3 měsíce po operaci. Nebyl tudíž CEA ovlivněn. Změny při hyperkapnii byly způsobeny proběhlou ischemickou příhodou a ne přítomnou extrakraniální stenózou.

Pokles amplitudy N20/P25 je citlivější známkou rozvíjející se nebo proběhlé ischemie mozku než prodloužení latence N20^(38, 136). Korové léze se podílejí na poklesu amplitudy snížením počtu aktivních neuronů. Primárních odpovědi SEPs n.medianus u nemocných po iktu mohou být i abnormálně zvýšené. Zvýšení amplitudy může být i oboustranné. Podkladem je pravděpodobně uvolnění tonických inhibičních mechanismů na různých úrovních (kmen, thalamus, kůra)⁽¹³⁴⁾. Klinický nález není v souladu s hodnotou amplitudy SEPs n.medianus. Subkortikální léze způsobují blok vedení thalamokortikální radiací, ale stačí pouze malá část „nejrychlejších“ vláken, aby signál dorazil do kortexu bez zpoždění a latence N20 zůstala nezměněna. Výsledkem může být desynchronizace odpovědi, případně pokles celkové amplitudy primární odpovědi.

Přechodová zóna mezi ischemickým jádrem a zdravou tkání má význam hlavně v akutní fázi iktu. Přežívání neuronů v této zóně je závislé na stavu rCBF a době trvání hypoperfuze, resp. na časovém intervalu mezi vznikem ischemie a reperfuzí příslušného regionu mozku. Po rozsáhlejších příhodách dochází v okrajových zónách malacie k přechodné regionální vazoparalýze. Množství léčebně ovlivnitelných (přežívajících) neuronů je však v této oblasti malý a změna elektrické aktivity vyvolaná redistribucí krve při hyperkapnii není tak velká, aby dosáhla statistické významnosti. Není ale možné stanovit, že tato populace neuronů neexistuje. Mikroskopicky byl prokázán plynulý přechod poklesu denzity přežívajících neuronů i pokles rCBF v hraniční zóně mezi jádrem chronického infarktu a normální tkání^(19, 86, 123).

V experimentu na opicích a psech při brisční okluzi MCA byla ukázána závislost amplitudy evokovaných odpovědí na změnách rCBF. Závislost změn rCBF a SEPs sice nebyla lineární, ale byla nalezena kritická hodnota rCBF, v jejímž bezprostředním okolí

docházelo k velkým změnám SEPs. Pokles rCBF pod tuto kritickou hodnotu způsobil úplné vymizení SEPs, po zvýšení rCBF nastala jejich plná restaurace⁽¹⁸⁾. Interval rCBF, který byl provázen takovými zásadními změnami SEPs, byl velmi úzký (12-16 ml/100g/min). Hyperkapnie v této fázi ischemie způsobila zvýšení rCBF i zvýšení amplitudy SEPs⁽⁹¹⁾. Tato pozorování závislosti elektrické aktivity neuronů a průtoku byla potvrzena i v humánních podmínkách intraoperačně v průběhu CEA. Soulad byl nalezen jak s nativní aktivitou, tak i s evokovanou^(17, 38, 126). Elektrická aktivita neuronů závisí na rCBF. Perfuze musí zajistit dostatečnou dodávku O₂ a glukózy neuronům tak, aby byl obrat těchto metabolitů dostatečný. Jinak přestává být neuron elektricky aktivní nebo nevratně zaniká. Pokud bychom uvažovali o oblasti kritické hypoxie, byl by tento interval velmi úzký. Také časový interval je úzký. Kolísání MAP může opakovaně způsobovat přechodnou ztrátu elektrické aktivity neuronů a její opětovné obnovení. Klinickým projevem potom bývá kolísavý neurologický deficit. Chronickým působením mírné hypoperfuze může být narušena řada metabolických pochodů, vznikají nevratné změny neuronů a nastupuje kaskáda dějů směřující k jejich zániku (apoptóze). Chronická hypoperfuze současně zhoršuje vyplavování mikroembolií, vznikají drobné ischemie a postupné neuronální ztráty. To vše se může podílet na vzniku neurologického deficitu. Tyto změny nastávají tím častěji, čím nižší je CVR. A čím nižší je CVR, tím víc se zvyšuje riziko ischemického iktu právě v těchto oblastech^(23, 30-32, 46, 68, 79, 81, 100, 103, 130, 149, 156, 162).

Neurologické poruchy se nutně nemusí klinicky projevit ihned, četnost vzniku pozdních deficitů je až 26 %⁽¹¹¹⁾. Podkladem pozdního deficitu je chronická hypoperfuze s hemodynamickým kompromisem.

Příčinou toho, že v souboru nebyla prokázána vada hemodynamiky, byl výběr nemocných k CEA. Do sledování nebyli zařazeni nemocní s postižením těžkého stupně (hemiplegie), postižením oboustranným, tlakově ani kardiálně dekompenzovaní. Stenóza ICA se vyvíjela pomalu a kolaterální oběh měl dostatek času se vyvinout. Z toho vyplývá skutečnost minimálního poškození mozku při dobře kompenzovaném cévním zásobení při dlouhodobě vznikající stenóze.

7.3 Komparace s experimenty

Pozorování změn rCBF pomocí TCD, SPECT, případně PET a elektrické aktivity neuronů (EEG, SEPs, BAEPs) bylo prováděno především na zvířatech (potkani, opice, kočky, psi, ...). Řada z těchto experimentů se zabývala reakcemi elektrické aktivity na vznik globální ischemie a obnovou jejich aktivity po reperfuzi. Jiné práce studovaly vliv regionální ischemie po okluzi MCA, kde se nacházejí oblasti s nízkým průtokem a větším ohrožením neuronů ^(18, 53, 54, 91).

Mezi zprávami z experimentů a předloženou prací na zvířatech je několik zásadních rozdílů: 1) Hlavní odlišností je časový odstup vzniku ischemie od hodnocení neuronální aktivity (minuty a hodiny versus týdny). 2) Objem ischemického ložiska byl v experimentech vždy větší (celé povodí MCA versus malé kortikální a subkortikální léze). 3) Způsob a časový faktor reperfuze a restaurace mikrocirkulace (náhlá a plná versus pozvolná, plynulá a obvykle neúplná reperfuze). O několik týdnů opožděné klinické a elektrofyziologické vyšetření mozku, ve kterém proběhl menší iktus, má omezenou naději na nález obdobný brutálnímu experimentu.

Vývoj amplitudy SEPs s odstupem od TIA nebo RIND v řádu týdnů nenaznačil zvýšení aktivace neuronů centrální oblasti, ani vlivem krátkodobé vazodilatace, ani

vlivem provedené CEA. Vysvětlením může být malý počet poškozených neuronů v porovnání s celkovým počtem funkčních neuronů senzomotorické oblasti. Avšak vývoj hodnot SEPs v čase ukazuje na přirozený průběh v chronické fázi iktu, který dosvědčuje neuronální reorganizaci a úpravu regionální vazoparalýzy. Tomu odpovídá, že významné změny SEPs byly patrné pouze ve skupině A, kde abnormality ve vstupním neurologickém skóre nebyly přítomny nebo byly pouze diskrétní a nelimitující. Zobrazovací metody odhalily méně ischemií a menšího rozsahu, kde bylo možno předpokládat zóny poiktové regionální vazoparalýzy s přežívajícími neurony. Ty byly pravděpodobně ovlivněny hyperkapnií a byly posléze zapojeny do procesu reorganizace bez ohledu na to, zda byla provedena CEA.

7.4 „Hemodynamicky významná stenóza ICA“

Hlavním rizikem stenózy vnitřní karotidy je vznik ischemického iktu na podkladě embolizace do distálního řečiště mozku. To potvrzuje řada důkazů o převažující emboligenní příčině ischemických iktů při symptomatické extrakraniální stenóze ICA^(23, 79). Zprůchodnění ICA v tomto úseku zásadním způsobem neovlivňuje průtok krve mozkiem ani její změny způsobené hyperkapnií.

V této práci bylo ukázáno, že narušení hemodynamiky intrakraniálního řečiště při jednostranné stenóze, resp. okluzi ICA zdaleka není pravidlem. Již dříve bylo potvrzeno, že četnost výskytu a závažnost poruchy intrakraniální hemodynamiky není závislá na stupni stenózy extrakraniálních tepen za předpokladu, že kontralaterální ICA je průchodná^(31, 32, 100, 103). Současná kontralaterální okluze však hemodynamiku ovlivnit může. Zásadním a klíčovým pro rozvoj hemodynamického kompromisu je stav kolaterál Willisova okruhu a doba, po kterou se stenóza/okluze vyvíjí. Nedostatečný kolaterální

oběh přes Willisův okruh je prediktorem poruchy intrakraniální hemodynamiky^(106, 107, 109). V autoptických nálezech normální populace byla abnormita Willisova okruhu prokázána ve 27 %⁽⁴⁾, u pacientů s neurologickým deficitem byla hypoplazie části okruhu zjištěna až v 79 %⁽¹⁰⁸⁾. Četnost vzniku pozdních deficitů je nápadně podobná četnosti abnormit Willisova okruhu u normální populace (viz kap. 7.2). Postupný vznik stenózy, což je pro aterosklerotické postižení příznačné, poskytuje dostatečný čas potřebný k adaptaci preformovaných kolaterál na zvýšený průtok. Náhlý uzávěr tepny však úpravu oběhu obvykle neumožní a ischemie vznikne. Zodpovědnost za intrakraniální hemodynamiku tudíž nese zejména stav kolaterál, hlavně Willisův okruh.

S rostoucím stupněm symptomatické stenózy ICA v intervalu 50-95 % roste BFV v ICA a roste rovněž i riziko ischemického iktu. Tehdy je CEA doporučeným postupem ke zlepšení prognózy. U stenóz > 95 % a pseudookluzí BFV v ICA prudce klesá a riziko iktu klesá též. CEA zde již postrádá protektivní úlohu^(115, 116). Tato skutečnost přispívá k závěru o převažující emboligenní příčině ischemického iktu. Vyšší rychlost proudící krve snáze uvolní trombus z plátu nebo vlastní hmotu ulcerovaného plátu. Při pseudookluzi se zpomalením proudu snižuje možnost uvolnění trombů z plátu, snižuje se tím i riziko jejich embolizace a snižuje se i riziko vzniku iktu⁽¹¹³⁾. Když je podklad ischemie dominantně hemodynamický, tak při pseudookluzi riziko iktu prudce vzroste ve srovnání s nižšími stupni stenózy.

Výsledky předkládané práce neprokázaly pomocí TCD výskyt narušené nebo vyčerpané CVR a neodhalily tedy ani dlouhodobě hypoperfundovaný region mozkové tkáně, kde by mohly přežívat elektricky němé neurony. Výsledky jsou v souladu se

zprávami o výskytu poruch hemodynamiky mozkového řečiště při symptomatické extrakraniální stenóze ICA. U těchto nemocných se stabilním neurologickým nálezem neprokazují přítomnost tkáně s obnovitelnou elektrickou aktivitou. Jen zachycením nemocných v akutní fázi iktu, s progresivně se zhoršujícím nebo fluktuujícím neurologickým deficitem a zároveň stenózou/okluzí příslušné krkavice, lze očekávat změny CVR i aktivity korových neuronů závislé na změnách rCBF. Tito nemocní jsou však zcela jinou skupinou, než ti, jejichž výsledky zde byly prezentovány. Hlavní odlišnosti jsou zjevné. Rizika chirurgické léčby i prognóza se rovněž významně liší proti nemocným přicházejícím k neurgentní CEA. Hlavním cílem urgentních CEA je obnova průtoku krve mozkem, méně často jím je eliminace zdroje sukcesivních embolizací. Neurgentní operace mají charakter prevence dalšího iktu při zachování současného neurologického stavu.

Převažující embolizační etiologie ischemických příhod při stenóze ICA nevyklučuje možnost hemodynamického podílu. Neurologická porucha, vzniklá na podkladě ischemie v regionu stenotické tepny, může mít podklad v regionální hypoperfuzi, která pouze sníží aktivitu neuronů a nezpůsobí jejich morfologický zánik. Pak lze navozenou vazodilatací v této situaci očekávat obnovu elektrické aktivity určité části postižených neuronů: Vulnerabilní neurony zanikly, zatímco rezistentní si udržely proteosyntézu a přežívají aniž však generují akční potenciály. Zprůchodnění stenotické tepny obnoví původní perfuzní poměry, elektrická aktivita těchto neuronů se obnoví a neurologická porucha se může změnit nebo i upravit. Počet těchto pacientů je malý (12 %) ⁽¹³⁵⁾.

8 Závěr

Na základě výsledků provedených vyšetření SEPs a TCD v prezentovaném souboru nemocných s jednostrannou symptomatickou stenózou ICA bylo zjištěno:

- 1) Při použití skalpových SEPs n.medianus nebyla ve sledovaném souboru nemocných s jednostrannou symptomatickou stenózou ICA, 2-6 týdnů po ischemické příhodě a před CEA, zjištěna významná abnormalita neuronální aktivity. Absolutní hodnoty, ani symetrie amplitudy N20/P25, ani latence N20 se významně nezměnily ani po CEA, ani za 3 měsíce po CEA.
- 2) Při použití hyperkapnie ke zvýšení průtoku krve mozkem nebylo zjištěno významné zvýšení neuronální aktivity centrální oblasti na straně stenózy. Nebyl zjištěn statisticky významný vzestup amplitudy N20/P25 při hyperkapnii. Vazodilací bylo dosaženo pouze statisticky významného poklesu amplitudy N20/P25 pouze u pacientů bez limitující poruchy (skupina A).
- 3) Za 2-6 týdnů po ischemické příhodě nebylo prokázáno významné zvýšení elektrické aktivity korových neuronů po CEA na straně stenózy v obraze amplitudy skalpových SEPs n.medianus. Skalповé SEPs n.medianus se za 3 měsíce po CEA nevýznamně lišily od předoperačních.

Aktivita neuronů byla při všech vyšetřeních symetrická a nebyla snižena. Lze předpokládat, že všechny neurony senzomotorické oblasti měly v klidovém stavu perfuze dostatečný přísun kyslíku a glukózy natolik, aby všechny mohly generovat a/nebo

převádět akční potenciály. Zvýšením perfuze vazodilatací ani provedením CEA již nebylo možno dalšího zvýšení elektrické aktivity neuronů dosáhnout.

9 Summary

Hypercapnia impact on vascular and neuronal reactivity in patients before and after carotid endarterectomy

Indications for carotid endarterectomy (CEA) of symptomatic and asymptomatic internal carotid artery (ICA) stenosis were based on numerous randomised studies [European Carotid Surgery Trial (ECST), North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)]. The benefit was rated relative to the lowered risk of ipsilateral stroke relapse.

Stroke is a leading cause of serious, long-term disability throughout the world. What happens to neurons in an ischaemic brain is currently the subject of a large number of studies after all. This concentrated interest is focussed on the following essential: at which point of the ischaemic sequence is it expedient and possible to intervene so as to stop the cascade of destruction and restore neuronal function?

There is evidence that rCBF correlates with brain electrical activity electroencephalography and somatosensory evoked potentials (EEG, SEPs). Somatosensory function is represented by evoked neuronal activity in central region. Under experimental conditions [anaesthetised and ventilated dogs after middle cerebral artery (MCA) occlusion], depression of SEPs was found to reflect the limits of cerebral O₂ transport during hypoxia and the brain's ability to utilise O₂ during recovery from severe hypoxia. In an experimental arrangement (MCA occlusion in anaesthetised baboons) Branston et al. demonstrated a relationship between cerebral blood flow (rCBF)

and SEPs in the acute stage of ischaemia. In ischaemic states SEPs seem to be reliable parameters for assessing brain function. Bipolar scalp SEP registration proved maximal voltage changes following hand stimulation at C3'/C4' (central region projection). Good spatial resolution could be elicited for neuronal activity generated at central region cortex. Mild hypercapnia (i.e. vasodilator) enhanced decreased rCBF and perfusion in ischaemic, non-infarcted brain tissue, but also induced suppressed SEPs restoration. However, increasingly long ischaemia would suppress SEP recovery. Of particular interest is the finding that an increase in rCBF is a consequence rather than a condition of enhanced neuronal activity: increased rCBF in the central region of the cortex resulted both from finger movements and induced somatosensory activation. Somatosensory stimulation causes local enhancement of perfusion and metabolism in areas of the primary somatosensory cortex, as evidenced by functional magnetic resonance (fMRI) and positron emission tomography (PET) as well as by regional dilation of cortical vessels.

Can the neuronal activity in primary somatosensory cortex be influenced by hypercapnia-induced increased rCBF in patients with ICA stenosis or is a change such as that permanent? Can it be influenced by endarterectomy? Is post-CEA change in vasomotor reactivity associated with change in neuronal activity? Apart from reducing the risk of stroke, would CEA have an influence on the electrical activity of cortical neurons in rolandic area?

The aim of the present study was to determine whether CEA in unilateral symptomatic stenosis in the extracranial vascular system had a bearing on neuronal activity in the central region of the cerebral cortex, even when CEA was performed with delay. Alternatively, is CEA just a preventive means of ensuring better vascular supply

to the brain, where protection against a new stroke with neuronal reactivity remains unaltered?

Material and methods

Prospectively investigated during the period from January 2002 to October 2005 patients were indicated for CEA based on a history of ischaemic attack, angiographic findings and CT/MRI scans of the brain.

The criteria for enrollment in the study were a history of ischaemic insult (TIA, RIND, minor stroke) less than six weeks before admission and unilateral stenosis of the ICA of 70-99 % measured on the digital subtraction angiography (DSA) with the NASCET method.

The criteria ruling out enrollment included major cardiac and pulmonary involvement, ischaemic stroke with ischaemia either exceeding one third of the MCA territory or involving basal ganglia detected on CT, haemorrhagic stroke, contralateral ICA stenosis > 50 % according to NASCET, signs of ischaemia from the contralateral or posterior vascular bed, intracranial tumour, cardiac failure, or diabetes mellitus with organ complications and polyneuropathy.

Included in the study were 69 post-stroke patients recommended for CEA, all with ultrasonography (USG) evidence of unilateral ICA stenosis ≥ 70 % and without a history of contralateral cerebral insult. CT and MRI of the brain showed no morphological defect or a defect smaller in size than one third of the MCA territory; also ruled out were any other types of intracranial pathology.

The whole cohort was divided into two groups (groups A and B). Group A was made up of patients after TIA or RIND with an intact or near normal post-admission topical neurological status. Group B was made up of patients after ischaemic insult with the post-admission topical neurological status showing a mild deficit ipsilateral to the site of the vascular accident. Their neurological complaint was consistent with mono-/hemiparesis and disordered sensation, however with useful voluntary movement preserved in all the joints of the affected extremity. All of the patients in group B were rated as degree ≤ 2 on the modified Rankin scale.

After four vessel angiography, four patients in group A had to be omitted because their ipsilateral stenosis was $< 70\%$, and three others for bilateral ICA stenosis with contralateral stenosis $> 50\%$. Excluded from group B were four patients with bilateral stenosis of $> 50\%$.

Enrolled in the final processing and follow-up were 58 patients, i.e. 41 after TIA or RIND with topical neurological findings within normal or near normal range (group A) and 17 after a minor stroke with hemiparesis or mild hemihyesthesia (mRS ≤ 2) (group B).

Group A consisted of 28 men and 13 women (mean age 65.1 and 57.7 years, respectively). Nineteen of these patients had the ischaemic episode from the right-sided ICA vascular bed and 22 from the left-sided ICA. Their initial National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) values ranged from 0 to 2 (average value 0.59).

Thirty-three (80.4 %) patients were treated for hypertension, 16 (39.0 %) suffered from ischaemic heart disease and 14 (34.1 %) were treated for diabetes mellitus. Hyperlipoproteinaemia was diagnosed in 26 patients, with 16 of these being on statins.

Group B was made up of 12 men and 5 women (mean age 62.8 and 58.2 years, respectively). Eleven patients had a stroke from the right-sided ICA region and six from the left-sided ICA region. The starting NIHSS value was within the range of 3 to 8, with an average of 4.88.

Thirteen patients (76.5%) received medication for hypertension, 6 (35.3%) had ischaemic heart disease, one patient (5.9%) had a heart attack and 7 (41.2%) were treated for diabetes mellitus. Hyperlipoproteinaemia was present in 10 patients (58.8%); 5 of these patients were on statins.

All patients were examined 0-2 days before CEA, on post-operative days 3-7 and 3 months after CEA. Each patient underwent clinical investigation, plain CT scan of the brain. All patients with normal CT scan underwent MRI in sequences T1WI, T2WI and FLAIR. Subsequent examination followed a unified protocol: median nerve SEPs and transcranial doppler ultrasound (TCD) (see below). Four vessel angiography made use of the Seldinger method, visualising both ICA bifurcations in at least two projections at right angles to each other. The one showing greater stenosis was up for assessment. The results of all imaging scans were stored in digital form on the hard drive of the radiological department server for archiving, subsequent assessment and processing.

The haemodynamic parameters of the cerebral vascular system are influenced by drugs (mainly antihypertensives and theophyllins). Thus, all patients were free of those drugs for 7 days before each examination.

SEPs were recorded under unified conditions and testing proceeded in three phases: at rest, during hypercapnia ($\text{et-CO}_2 = 7.0\text{-}7.5$ kPa) and at rest following hypercapnia. All patients were always examined in the same position (sitting)

in a soundproof room at a constant temperature of 22 °C. During the examination, the patients were completely relaxed with their eyes closed. Ag-AgCl electrodes were used for both stimulation and registration. The skin was first disinfected then abrasive paste NuPrep (D.O. Weaver and Co., Aurora, CO, USA) was used. For constant conductivity, the Ten20 Conductive EEG paste (D.O. Weaver and Co., Aurora, CO, USA) was applied with the tape-type ground electrode wrapped around the neck. The median nerve was stimulated on the wrist with monophasic, rectangular pulse, width 200 µs, at 6.7 Hz at the lowest intensity able to induce clearly visible opposition of the thumb.

Cortical responses were recorded in the C3'/C4'-Fz connection, using the 20-2000 Hz band filter, 100 ms time base, 2-10 µV recording sensitivity, averaging 200 records. An Axon System Epoch Lite system (v. 3.67) was invariably used for SEP scrutiny.

The MCA blood flow velocity (BFV) was measured with a TCD DWL Multidop T2 (Elektronische Systeme, Sipplingen, Germany), with the 2 MHz probes positioned and fixed by means of a Marc 600 headset manufactured by Spencer Technologies. Insonation proceeded through a temporal window. Under analysis were always the peak systolic and mean velocity obtained from the “plateau” interval of each phase of the test lasting at least 30 seconds. A cut-off point of a 20% increase in BFV during hypercapnia was used as the vasomotor reactivity impairment. Gosling's pulsatility index (PI) was calculated [peak systolic velocity (PSV) - end diastolic velocity (EDV) / mean velocity (V_{mean})].

Hypercapnia was induced by a 5 % CO₂ – 95 % O₂ mixture inhaled under a one-way valve mask. CO₂ concentration in exhaled air end-tidal (et-CO₂) was measured with

an infrared detector (Nellcor Ultra CAP N-6000, Pleasanton, CA, USA) and set within the 7.0 -7.5 kPa range. Exposed to the tests, all of the cohort patients endured the required time (i.e. 3 minutes) under hypercapnia.

In each phase at least six sets of SEPs were made, each part of the test lasting at least 3 minutes. All consecutive sets of records were used for assessment in each phase, except for the first and last one of each phase. Each time the arithmetic means of all the values were evaluated.

The following parameters were measured, monitored and rated: N20 latency, N20/P25 amplitude, integral of the median nerve SEPs curve at intervals of 15 up to 100 milliseconds (AUC 15-100), PSV and V_{mean} in the MCA and PI obtained bilaterally through TCD examination.

All the tests proceeded at a blood pressure in the range from 120/70 – 140/90 mmHg, glycaemia: 3.3 – 6.6 mmol/l, SpO₂: 96 – 100 %. The values of concern were measured 1 hour before each examination.

Values were statistically evaluated and observed impact of either hypercapnia or endarterectomy. The Wilcoxon signed-rank test was employed for statistical evaluation. The results were processed for statistical purposes in conjunction with SPSS Ltd., Czech Republic, using v.13 of SPSS software. The level of statistical significance was set at $p=0.05$. All patients had signed their informed consent to the above listed tests and to surgery on the ICA.

Results

CT and MRI

Frequency of particular ischaemic lesions separately for both groups are mentioned in table 1. In group B was detected higher frequency of either ipsilateral territorial or contralateral ischaemic lesions. All contralateral lesions were in white matter and asymptomatic in both groups. MRI followed normal CT scan showed ipsilateral ischaemic lesions in two more patients from group B.

CT	Group A		Group B	
normal	10	24,39%	3	17,65%
territorial ischaemia	17	41,46%	8	47,06%
interterritorial ischaemia	14	34,15%	6	35,29%
contralateral ischaemia	7	17,07%	5	29,41%
Total	41	100,00%	17	100,00%

Tab. 1: Ischaemic lesions in group A and B.

Effects of hypercapnia

Effect of hypercapnia in group A

Before CEA: There was a highly significant increase in PSV (5.3-148.3 %, i.e. 52.1 % on average); V_{mean} also increased highly significantly (19.5-158.1 %, i.e. 65.8 % on average). PI significantly dropped on average from 1.016 to 0.848. The amplitude of N20/P25 (hereinafter simply referred to as N20/P25) increased in 16 patients (i.e. 39.0 % of the cohort) within the range of 0.08 μV - 0.91 μV ; a significant decrease relative to the whole cohort, though compared with the increase of haemodynamic values. Although significant, the N20/P25 changes were rather low.

After CEA: haemodynamic improvement was likewise significant: PSV increased by an average of 52.2 %, V_{mean} by 71.8 % and PI decreased from an average of 1.343 to 1.063. N20/P25 increased in only 14 patients (34.1%) within the range of 0.10-

2.10 μV , i.e. the increase was more than before surgery and was statistically reliable. There was still a significant decrease in amplitude relative to the whole cohort. After CEA, there was also a significant hypercapnia-induced decrease in the voltage value of the AUC 15-100.

At 3 months after CEA: hypercapnia still exerted a significantly positive haemodynamic effect: PSV from 19.6 to 112.7 % (59.6 % on average), V_{mean} from 30.8 to 171.6 % (78.0 % on average) while PI dropped from 1.228 to 0.985. N20/P25 increased in only 10 patients (24.4 %) from 0.25 to 1.07 μV ; in comparison with group A as a whole, the figure was non-significant as was that of AUC 15-100 values [Tab. 2, 3].

Období	Parametr	Klid \pm SD	Hyperkapnie \pm SD	P-hodnota
před CEA	N20 latence	20.23 \pm 1.02	20.19 \pm 1.03	NS
	N20/P25 amplituda	2.95 \pm 1.73	2.80 \pm 1.58	0.02779
	AUC 15-100	48.09 \pm 24.13	45.34 \pm 21.75	NS
po CEA	N20 latence	20.38 \pm 1.22	20.22 \pm 1.03	NS
	N20/P25 amplituda	2.93 \pm 1.27	2.68 \pm 1.05	0.03234
	AUC 15-100	51.03 \pm 32.50	46.05 \pm 20.08	0.04360
3 měsíce po CEA	N20 latence	20.66 \pm 0.76	20.67 \pm 0.73	NS
	N20/P25 amplituda	2.63 \pm 1.40	2.61 \pm 1.02	NS
	AUC 15-100	46.94 \pm 19.19	46.29 \pm 18.47	NS

Tab 2: Hypercapnia influence on median SEPs in group A.

Období	Parametr	Klid \pm SD	Hyperkapnie \pm SD	P-hodnota
před CEA	PSV	68.67 \pm 20.48	108.97 \pm 35.45	<0.00001
	V_{mean}	41.40 \pm 12.80	69.89 \pm 21.18	<0.00001
	PI	1.016 \pm 0.334	0.848 \pm 0.237	0.00010
po CEA	PSV	74.79 \pm 23.08	110.34 \pm 41.00	<0.00001
	V_{mean}	40.97 \pm 15.49	65.65 \pm 29.46	<0.00001
	PI	1.343 \pm 0.500	1.063 \pm 0.374	0.00002
3 měsíce po CEA	PSV	78.00 \pm 30.49	116.50 \pm 45.68	0.00023
	V_{mean}	43.12 \pm 16.86	75.24 \pm 28.17	<0.00001
	PI	1.228 \pm 0.367	0.985 \pm 0.244	0.00001

Tab 3: Hypercapnia influence on BFV in MCA in group A.

Effect of hypercapnia in group B

Before CEA: PSV increased from 12.8 to 150.0 % (average 55.8 %), V_{mean} from 11.3 to 169.3 % (average 63.5 %) and PI dropped from an average of 0.879 to 0.794. As in group A, haemodynamic values increased significantly. The N20/P25 amplitude increased in 8 patients (47.1 % of group B) by an average of 0.02 – 1.18 μV , i.e. non-significantly.

After CEA: PSV increased from 25.7 to 86.7 % (50.2% on average), V_{mean} was equal to 40.5 – 91.2 % (average 64.7 %) and PI dropped significantly from an average of 1.218 to 1.014. In contrast, N20/P25 increased non-significantly (in five patients - 29.4 % of group B) by 0.02-1.35 μV .

At 3 months after CEA: the hypercapnia-induced increase in PSV was from 31.5 to 46.5 % (39.5 % on average), V_{mean} increased from 41.2 to 62.2 % (average 51.7 %) and PI dropped from 1.314 to 1.105. All blood flow parameters increased significantly under the impact of hypercapnia. On the whole, N20/P25 amplitude increased non-significantly (in 4 patients – 23.5 % of the group B) by 0.06- 0.39 μV [Tab. 4, 5].

Období	Parametr	Klid \pm SD	Hyperkapnie \pm SD	P-hodnota
před CEA	N20 latence	20.46 \pm 0.85	20.37 \pm 0.74	NS
	N20/P25 amplituda	3.48 \pm 1.48	3.28 \pm 1.43	NS
	AUC 15-100	59.20 \pm 20.72	57.03 \pm 21.35	NS
po CEA	N20 latence	20.77 \pm 0.94	20.82 \pm 0.85	NS
	N20/P25 amplituda	3.83 \pm 2.26	3.66 \pm 2.36	NS
	AUC 15-100	58.51 \pm 34.05	62.47 \pm 37.37	NS
3 měsíce po CEA	N20 latence	20.66 \pm 1.31	20.69 \pm 1.55	NS
	N20/P25 amplituda	3.10 \pm 1.40	2.89 \pm 1.30	NS
	AUC 15-100	58.71 \pm 18.70	55.43 \pm 18.36	NS

Tab 4: Hypercapnia influence on median SEPs in group B.

Období	Parametr	Klid ± SD	Hyperkapnie ± SD	P-hodnota
před CEA	PSV	57.08 ± 27.80	91.33 ± 40.79	0.00024
	Vmean	34.34 ± 14.92	57.46 ± 21.98	0.00024
	PI	0.879 ± 0.266	0.794 ± 0.253	0.03857
po CEA	PSV	70.60 ± 14.53	105.70 ± 24.12	0.00098
	Vmean	37.41 ± 10.84	60.80 ± 15.70	0.00098
	PI	1.218 ± 0.542	1.014 ± 0.268	0.03223
3 měsíce po CEA	PSV	66.67 ± 17.45	104.17 ± 18.44	0.01563
	Vmean	36.73 ± 13.24	61.20 ± 15.44	0.01563
	PI	1.314 ± 0.290	1.105 ± 0.274	0.01563

Tab 5: Hypercapnia influence on BFV in MCA in group B.

CEA impact

In group A the values of N20 latency and N20/P25 amplitude showed no significant CEA-induced changes. The only post-operative changes under the impact of CEA were seen in the AUC 15-100 values at rest ($p=0.034$); at 3 months after CEA, the resting value differences did not reach significance. However, during hypercapnia and in the subsequent period, there were significant differences between the 3-month post- and pre-operative values ($p=0.05$, $p=0.03$, respectively). CEA caused significant PI increases post-operatively at rest before hypercapnia ($p<0.0001$), during hypercapnia ($p=0.0057$) and in the post-hypercapnia period ($p=0.004$). At 3 months post-operatively, a comparison with pre-CEA values showed non-significant changes [Tab. 6, 7].

Období	Parametr	Před CEA ± SD	Po CEA ± SD	P-hodnota
klid	N20 latence	20.23 ± 1.02	20.38 ± 1.22	NS
	N20/P25 amplituda	2.95 ± 1.73	2.93 ± 1.27	NS
	AUC 15-100	48.09 ± 24.13	51.03 ± 32.50	0.03392
CO2	N20 latence	20.19 ± 1.03	20.22 ± 1.03	NS
	N20/P25 amplituda	2.80 ± 1.58	2.68 ± 1.05	NS
	AUC 15-100	45.34 ± 21.75	46.05 ± 20.08	NS
po CO2	N20 latence	20.27 ± 1.09	20.35 ± 1.13	NS
	N20/P25 amplituda	2.91 ± 1.94	2.81 ± 1.16	NS
	AUC 15-100	46.93 ± 24.78	47.52 ± 18.83	NS

Tab. 6: CEA influence on median SEPs in group A.

Období	Parametr	Před CEA ± SD	Po CEA ± SD	P-hodnota
klid	PSV	68.67 ± 20.48	74.79 ± 23.08	NS
	Vmean	41.40 ± 12.80	40.97 ± 15.49	NS
	PI	1.016 ± 0.334	1.343 ± 0.500	0.00002
CO2	PSV	108.97 ± 35.45	110.34 ± 41.00	NS
	Vmean	69.89 ± 21.18	65.65 ± 29.46	NS
	PI	0.848 ± 0.237	1.063 ± 0.374	0.00572
po CO2	PSV	67.96 ± 18.56	66.38 ± 19.02	NS
	Vmean	38.26 ± 11.35	33.11 ± 13.96	0.01678
	PI	1.182 ± 0.421	1.487 ± 0.584	0.00359

Tab. 7: CEA influence on BFV in MCA in group A.

In group B CEA resulted in no statistically significant changes, except in the MCA blood flow parameters. PSV increased post-operatively at rest and during hypercapnia ($p=0.047$, $p=0.035$, respectively). PI increased significantly in the post-operative period in all phases of the examination ($p=0.006$, $p=0.014$, $p=0.05$ respectively). However, at 3 months after CEA, the differences were no longer significant [Tab 8, 9].

Období	Parametr	Před CEA ± SD	Po CEA ± SD	P-hodnota
klid	N20 latence	20.46 ± 0.85	20.77 ± 0.94	NS
	N20/P25 amplituda	3.48 ± 1.48	3.83 ± 2.26	NS
	AUC 15-100	59.20 ± 20.72	58.51 ± 34.05	NS
CO2	N20 latence	20.37 ± 0.74	20.82 ± 0.85	NS
	N20/P25 amplituda	3.28 ± 1.43	3.66 ± 2.36	NS
	AUC 15-100	57.03 ± 21.35	62.47 ± 37.37	NS
po CO2	N20 latence	20.69 ± 0.88	20.72 ± 0.90	NS
	N20/P25 amplituda	3.29 ± 1.34	3.92 ± 2.21	NS
	AUC 15-100	55.55 ± 18.22	65.50 ± 40.96	NS

Tab. 8: CEA influence on median SEPs in group B.

Období	Parametr	Před CEA ± SD	Po CEA ± SD	P-hodnota
klid	PSV	57.08 ± 27.80	70.60 ± 14.54	0.04688
	Vmean	34.34 ± 14.92	37.41 ± 10.84	NS
	PI	0.879 ± 0.266	1.218 ± 0.542	0.00586
CO2	PSV	91.33 ± 40.79	105.70 ± 24.12	0.03516
	Vmean	57.46 ± 21.98	60.80 ± 15.70	NS
	PI	0.794 ± 0.253	1.014 ± 0.268	0.01367
po CO2	PSV	58.69 ± 25.28	61.20 ± 15.08	NS
	Vmean	33.48 ± 14.15	31.73 ± 11.57	NS
	PI	1.060 ± 0.363	1.410 ± 0.741	0.04883

Tab. 9: CEA influence on BFV in MCA in group B.

Two complications occurred in this cohort (both of them in group A). Wound haematoma developed in one patient (for this patient, surgical revision was performed up to 4 hours from completion of the previous surgery). No new neurological impairment developed. Another patient developed mild contralateral hemiparesis to formerly performed CEA; NIHSS changed from 1 to 3. New small intracerebral haematoma in the thalamus ipsilateral to CEA was revealed on CT. Hemiparesis resolved up to the next 3 weeks and haematoma absorbed. Overall, 30-day morbidity and mortality was 3.4 %. Carotids were examined by duplex sonography in all patients every third month. Restenosis was detected in 3 patients from group A and 1 patient from group B at 19 months after CEA in average. All four patients were asymptomatic. No restenosis was verified by angiography.

Discussion

Inclusion criteria were very rigorous. Thus, the number of patients included is not high enough, especially in group B, to allow parametric tests (those that assume an underlying normal distribution) and hence statistical mistakes may be high. Vasodilatory capacity, as tested by means of hypercapnia, has one major disadvantage,

namely that MAP increases during hypercapnia. Hypertension dilates vessels passively and therefore can overestimate the cerebral vasoreactivity status.

As already proved, the only independent predictive parameter of the risk of a new stroke in patients with carotid stenosis is depleted cerebrovascular reactivity (haemodynamic compromise), i.e. insufficiently increased cerebral BFV under conditions of artificially induced vasodilation. Autoregulatory vasodilation maintains normal rCBF by reducing vascular resistance. It should be noted here that BFV in the middle cerebral artery is unrelated either to the rate of rCBF or to the cerebral perfusion pressure (CPP). BFV changes may be considered as only approximately related to rCBF changes because no significant correspondence was confirmed between MCA diameter changes at rest and during hypercapnia. Moreover, MCA diameter has not been found constant. Gosling's pulsatility index reflects cerebrovascular resistance status and its changes can reflect microangiopathic changes. To maintain a normal cerebral oxygen metabolism rate (CMRO₂) by further reductions in perfusion pressure ("misery perfusion") the brain can increase the oxygen extraction fraction (OEF) and keep up neuronal metabolism. Cerebral artery occlusion encompasses a densely ischaemic focus with an rCBF reduced below 10-12 ml/100g/min, later to succumb to colliquative necrosis and a less densely ischaemic penumbra zone. The penumbra contains neurons "at risk", depending mainly for survival on three factors: intracellular calcium concentration, whose increase gives rise to membrane dysfunction, the degree of acidosis and the production of free radicals known to influence microvascular flow, cause vasodilation, blood flow stagnation and cytotoxic oedema.

Clearly, the length of time needed to maintain neuronal function with perfusion reduced is the cardinal question. Hypoperfusion alone, however, is not the underlying cause of neuronal dysfunction. More fundamental biochemical events occur. Moreover, not all neurons are affected equally. Morphological studies identified selectively vulnerable neurons (SVNs): hippocampal hilar and CA1 pyramidal neurons and neocortical pyramidal neurons in layers III and V. Mechanisms implicated in SVNs is the release of large amounts of amino acid neurotransmitters (e.g., glutamate) during ischaemia-induced depolarisation, massive increases of intracellular calcium, free fatty acids release and oxygen radicals excessive generation. However, therapeutic approaches directed at those mechanisms have failed, indicating that other important mechanisms (such as calpain-mediated proteolysis and inhibition of protein-synthesis initiation) are involved in death vulnerable neurons. Irreversible suppression of protein synthesis represents a lethal cellular lesion, whereas the recovery of protein synthesis is a prerequisite to neuronal salvage. The above information has been documented in detail (see, e.g., the review by White et al.). This is where three aspects deserve notice: the knowledge in question was obtained mainly from experiments with small rodents (rat and gerbil); it was obtained mainly under conditions of global brain ischaemia; and under scrutiny were mainly changes in hippocampal neurons.

It has yet to be adequately explained how and up to which point of the ischaemic cascade the biochemical changes progress in higher mammals, in the central cortical regions M1 and S1 and in the incomplete ischaemia zone (penumbra). The penumbra zone has no precisely demarcated limits. The degree of rCBF will determine the estimable survival time of neurons and their apoptosis. The most affected neurons may

remain viable for not more than several hours, whereas the less threatened neurons may have a longer fate. As shown by spectroscopic studies, it was exactly in those non-infarcted areas of ischaemic brain tissue that rCBF increased significantly in response to the vasodilatory influence of hypercapnia (e.g., arteries of less than 50 μm in diameter dilated significantly). The hypothesis of conceivable long-term maintenance of neuronal viability in the oligoemic zone is supported by the discovery that rCBF and CPP are not interdependent quantities: sufficient CPP can be preserved even if tissue energy demands are reduced. Consequently, the whole ischaemic cascade - starting with calcium entering the neuron and ending in its permanent depolarisation - can stop at a reversible point and the penumbra zone continues operating.

The reversibility of the cortical neuronal function has also been corroborated by magnetic resonance spectroscopy (HMRS) with identification of N-acetyl-aspartate (NAA). The NAA peak is generally regarded as indicative of the amount of functioning neurons and low NAA/choline ratio, which is associated with cerebral hypoperfusion, as an indicator of neuronal damage. After CEA, the NAA/choline ratio significantly increased.

Hence, there are reasons to believe that under conditions of hypoxia cerebral tissue is capable of prolonged survival. With those conditions improved, the surviving neurons, whose energy supplies would not do to generate the required quanta of mediators ensuring information reception and transmission, can restore their logistics in part or in full. Improved perfusion can be understood to mean CEA, too. It appeared, though, in a large cohort of 100 patients in a *retrospective study* that scalp SEPs of the median nerve recorded before and after CEA remained post-operatively unaltered

in terms of latency, area or the amplitude of the response. On the CEA side, the average N20/P25 amplitude in the whole cohort was 3.24 μV before and 3.21 μV after the operation while the contralateral values were 3.29 μV before and 3.25 μV after CEA.

Can better living conditions for neurons in the ischaemic penumbra be ensured by vasodilation to increase perfusion? That was the reason for undertaking the present *prospective study*. Group A consisted of patients with ICA stenosis after a transient ischaemic attack or a minor stroke with minimal residual deficit and minimal ischaemic foci on MRI. That could be expected to have not only a sufficient vasomotor reserve free from any threat of haemodynamic compromise but also a sufficient quantity of active neurons so that, given improved conditions (hypercapnia, vasodilation), somatosensory response generation would not be significantly enhanced (group A). In a brain with impaired perfusion certain populations of neurons may die off diffusely and to such an extent that no ischaemic focus is discernible on MRI scans. These appear to be consistent with the population of SVNs found in other regions of the brain.

Temporary regional vasoparalysis may develop after ischaemic attack in microcirculation and remain for several weeks. This outlasting regional vasoparalysis after preceding ischaemic attack could be associated with relative hypoperfusion and neuronal hypoactivity during artificial vasodilation. Paradoxical SEPs amplitude decrease under hypercapnia can be explained by recently preceding ischaemic attack. Amplitude decrease was detected only before and after CEA and the degrees of significance were rather low, with no significant changes detected after 3 months. The vanished amplitude decrease can be a probable marker of restored regional autoregulation. PI reduction during hypercapnia is marker of diminished vascular resistance

during vasodilation. Reduction of neuronal activity (N20/P25 amplitude) could be explained as a result of recent ischaemic insult and subsequent regional temporary vasoparalysis. This abnormality was detected even early after CEA. After 3 months, N20/P25 amplitude reduction ceased.

Group B included patients with a fixed, more serious deficit (hemiparesis, hemihypesthesia, speech disorder) and higher rate of ischaemic lesions than in group A. This could explain absence of significant SEPs amplitude changes in group B.

This is where a greater likelihood of haemodynamic impairment and lower neuronal activity was expected. Neuronal loss is highly probably permanent and corresponds with permanent neurological impairment. Group B showed no significant increase in somatosensory response under the impact of hypercapnia. Compared with the great significance of vasomotor response, the difference was obvious at first sight. It is necessary to stress that SEP measurement, while exact and open to assaying, falls far behind experimental conditions precision-wise.

When comparing pre- and post-operative values, significant increases were noted in PSV at rest or during hypercapnia in group B and in PI at all periods in both groups. Increase in PI was only transient, all haemodynamic parameters restored to preoperative values up to 3 months after CEA. The only significant change in neuronal activity was AUC 15-100 increase at hypercapnia in group A.

Nevertheless, given the current conditions of electrophysiological evidence in human studies, it should be concluded that CEA has mainly, if not exclusively, a preventive significance regarding the likelihood of a new stroke; however, it does not

immediately and substantially improve the actual living and functional conditions of neuronal populations in the central cerebral region.

Conclusion

- 1) There was not proved significant abnormality in cohort with unilateral symptomatic ICA stenosis 2-6 weeks after ischaemic stroke using scalp median SEP. Neither absolute values, nor N20/P25 amplitude symmetry and N20 latency changed significantly neither after CEA nor 3 months later.
- 2) There was not found significant increase of neuronal activity of central region on symptomatic side after induced vasodilation using hypercapnia. There was not found statistically significant increase of N20/P25 amplitude during hypercapnia. There was reached only statistically significant decrease of N20/P25 amplitude only in group A.
- 3) There was not documented consistent increase of electrical activity of cortical neurons on symptomatic side in scalp median SEP signal. Three months after CEA median SEP did not significantly differ from preoperative values.

Under human conditions, in a state of unilateral symptomatic high grade extracranial ICA stenosis ($\geq 70\%$), no haemodynamic compromise was detected.

State of the neuronal activity was of normal values in all examinations. Neither vasodilation nor perfusion improvement made by CEA could improve neuronal activity.

10 Literatura

1. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Non-invasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg*, 1982, 57, 769-774.
2. Alamowitch S, Eliasziw M, Agre A, Meldrum H, Barnett HJM, for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. Risk, causes, and prevention of ischaemic stroke in elderly patients with symptomatic internal-carotid-artery stenosis. *Lancet*, 2001, 357,14, 1154-1160.
3. Alamowitch S, Eliasziw M, Barnett HJM, for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) and the ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Groups. The risk and benefit of endarterectomy in women with symptomatic carotid artery disease. *Stroke*, 2005, 36, 27-31.
4. Alpers BJ, Berry RG, Paddison RM. Anatomical studies of the circle of Willis in normal brain. *Arch Neurol Psychiat* 1959, 81, 409-418.
5. Astrup J, Symon L, Branston NM, Lassen NA. Thresholds of cerebral ischemia; In: *Microsurgery for Stroke*. Schmiedek P (ed), Berlin, Springer, 1976, pp. 16-21.
6. Baird AE, Benfield A, Schlaug G, Siewert B, Lovblad KO, Edelman RR, Warach S. Enlargement of human cerebral ischemic lesion volumes measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1997, 41, 581-589.
7. Barnett HJM Hemodynamic Cerebral ischemia. An appeal for systematic data gathering prior to a new EC/IC trial. *Stroke* 1997, 28, 1857-1860.

8. Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Math M, Meldrum HE, Spence JD, for The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *New Engl J Med* 1998, 339 (20), 1415-1425.
9. Baron JC, Bousser MG, Rey A, Guillard A, Comar D, Castaigne P. Reversal of focal „miserere-perfusion syndrome“ by extra-intracranial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. A case study with ¹⁵O positron emission tomography. *Stroke* 1981, 12, 454-459.
10. Baron JC. Mapping the ischaemic penumbra with PET: Implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis* 1999, 9, 193-201.
11. Baumabch GL, Heistad DD. Effects of sympathetic stimulation and changes in arterial pressure on segmented resistance of cerebral vessels in rabbits and cats. *Circ Res* 1983, 52, 527-533.
12. Beneš V, Netuka D, Mandys V, Vrabec M, Mohapl M, Beneš V Jr, Kramář F. Comparison between degree of carotid stenosis observed at angiography and in histological examination. *Acta Neurochir (Wien)* 2004, 146, 671-7.
13. Bishop CC, Powell S, Rutt D, Browse NL. Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: A validation study. *Stroke* 1986, 17, 5, 913-915.
14. Bladin C, Chambers BR. Frequency and pathogenesis of hemodynamic stroke. *Stroke* 1994, 25, 2179-2182.

15. Blaser T, Hofmann K, Buerger T, Effenberger O, Wallesch CW, Goertler M. Risk of stroke, transient ischemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke*, 2002, 33, 1057-1062.
16. Bozzao A, Floris R, Gaudiello F, Finocchi V, Fantozzi LM, Simonetti G. Hemodynamic modifications in patients with symptomatic unilateral stenosis of internal carotid artery: evaluation with MR imaging perfusion sequences. *AJNR Am J Neuroradiology* 2002, 23, 1342-1345.
17. Boysen G. Cerebral hemodynamics in carotid surgery. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1973, 52, 3-86.
18. Branston NM, Symon L, Crockard HA, Pasztor E. Relationship between cortical evoked potential and local cortical blood flow following acute middle cerebral artery occlusion in the baboon. *Exp Neurol*, 1974, 95, 195-208.
19. Brierly JB. Experimental hypoxic brain damage. *J Clin Pathol* 1977, 30 Suppl (Roy Coll Path) 11, 181-187.
20. Bundo M, Inao S, Nakamura A, Kato T, Ito K, Tadokoro M, Kabeya R, Sugimoto T, Kajita Y, Yoshida Y. Changes of neural activity correlate with the severity of cortical ischemia in patients with unilateral major cerebral artery occlusion. *Stroke*, 2002, 33, 61-66.
21. Busija DW, Heistad DD. Factors involved in the physiological regulation of the cerebral circulation. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1984, 101, 161-211.
22. Butcher K, Parson M, Baird T, Barber A, Donan G, Desmond P, Tress B, Davis S. Perfusion thresholds in acute stroke management. *Stroke* 2003, 34, 2159-2164.

23. Caplan LR, Hennerici M. Impaired clearance of emboli (washout) in an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Arch Neurol* 1998, 55, 1475-1482.
24. Cikrit DF, Burt RW, Dalsing MC, Lalka SG, Sawchuk AP, Waymire B, Witt RM. Acetazolamide enhanced single photon emission computed tomography (SPECT) evaluation of cerebral perfusion before and after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 1992, 15, 747-753.
25. Cramer SC, Nelles G, Benson RR, Kaplan JD, Parker RA, Kwong KK, Kennedy DN, Finklestein SP, Rosen BR. A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke. *Stroke*, 1997, 28, 2518-2527.
26. Dahl A, Russell D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K, Mowinckel P. Simultaneous assessment of vasoreactivity using transcranial Doppler ultrasound and cerebral blood flow in healthy subjects. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1994a, 14, 974-981.
27. Dahl A, Russell D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K, Bakke SJ. Cerebral vasoreactivity in unilateral carotid artery disease. A comparison of blood flow velocity and regional blood flow measurements. *Stroke*, 1994b, 25, 621-626.
28. Dahl A, Russell D, Rootwelt K, Nyberg-Hansen R, Kerty E. Cerebral vasoreactivity assessed with transcranial doppler and regional cerebral blood flow measurements. Dose, serum concentration, and time course of the response to acetazolamide. *Stroke*, 1995, 26, 2302-2306.
29. Démolis P, Dinh YRT, Giudicelli JF. Relationships between cerebral regional blood flow velocities and volumetric blood flows and their respective reactivities to acetazolamide. *Stroke*, 1996, 27, 1835-1839.

30. Derdeyn CP, Yundt KD, Videen TO, Carpenter DA, Grubb RL, Powers WJ.
Increased oxygen extraction fraction is associated with prior ischemic events in patients with carotid occlusion. *Stroke*, 1998, 29, 754-758.
31. Derdeyn CP, Videen TO, Fritsch SM, Carpenter DA, Grubb RL, Powers WJ.
Compensatory mechanisms for chronic cerebral hypoperfusion in patients with carotid occlusion. *Stroke*, 1999, 30, 1019-1024.
32. Derdeyn CP, Grubb RL, Powers WJ. Cerebral hemodynamic impairment. Methods of measurement and association with stroke risk. *Neurology*, 1999, 53, 251-259.
33. Derdeyn CP, Videen TO, Yundt KD, Fritsch SM, Carpenter DA, Grubb RL, Powers WJ. Variability of cerebral blood volume and oxygen extraction: stages of cerebral hemodynamic impairment revisited. *Brain* 2002, 125, 585-607.
34. Dumville J, Panerai RB, Lennard NS, Naylor AR, Evans DH. Can cerebrovascular reactivity be assessed without measuring blood pressure in patients with carotid artery disease? *Stroke* 1998, 29, 968-964.
35. Ehler E. Ischemický polostín. *Čes a Slov Neurol a Neurochir* 1999, 62/95, 187-191.
36. European Carotid Stenosis Trialists` Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998, 351, 1379-1387.
37. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HWK, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, Taylor DW, Haynes RB, Finan JW, Hachinski VC, Barnett HJM, for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Collaborators. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Surgical Results in 1415 Patients. *Stroke*, 1999, 30, 1751-1758.

38. Florence G, Guérit JM, Gueguen B. Electroencephalography (EEG) and somatosensory evoked potentials (SEP) to prevent cerebral ischemia in the operation room. *Clin Neurophysiol.* 2004, 34, 17-32.
39. Frackowiak RSJ, Lenzi GL, Jones T, Heather JD. Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using ¹⁵O and positron emission tomography: theory, procedure, and normal values. *J Comput Assist Tomogr.* 1980 Dec;4 (6):727-36.
40. Furlan AJ, Craciun AR, Risk of stroke during coronary artery bypass graft surgery in patients with internal carotid artery disease documented by arteriography. *Stroke,* 1985, 16, 797-799.
41. Furlan M, Marchal G, Viader F, Derlon JM, Baron JC. Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. *Ann Neurol* 1996, 40, 216-226.
42. Gibbs JM, Leenders KL, Wise RJS, Jones T. Evaluation of cerebral perfusion reserve in patients with carotid-occlusion. *Lancet,* 1984, 11, 310-314.
43. Gideon P, Henriksen O, Sperling B, Christiansen P, Olsen TS, Jorgensen HS, Arlien Soborg P. Early time course N-acetylaspartate, creatine and phosphocreatine, and compounds containing choline in the brain after acute stroke. A proton magnetic resonance spectroscopy study. *Stroke* 1992, 23, 1566-1572.
44. Gooskens I, Schmidt EA, Czosnyka M, Piechnik SK, Smielewski P, Kirkpatrick PJ, Pickard JD. Pressure-autoregulation, CO₂ reactivity and asymmetry of haemodynamic parameters in patients with carotid artery stenotic disease. A clinical appraisal. *Acta Neurochir* 2003, 145, 527-532.

45. Gregová D, Termerová J, Korsá J, Peisker T, Kalvach P. Změny průtokových parametrů v cervikálním karotickém řečišti u pacientů se stenózou karotického bulbu. *Čes a Slov Neurol a Neurochir* 2005, 68/101, 5: 310-315.
46. Gur AY, Bova I, Bornstein NM. Is impaired cerebral vasomotor reactivity a predictive factor of stroke in asymptomatic patients? *Stroke* 1996, 27, 2188-2190.
47. Halsey JH, McDowell HA, Gelmon S, Morawetz RB. Blood velocity in the middle cerebral artery and regional cerebral blood flow during carotid endarterectomy. *Stroke*, 1989, 20, 1, 53-58.
48. Hatazawa J, Fujita H, Kanno I, Satoh T, Iida H, Miura S, Murakami M, Okudera T, Inugami A, Ogawa T. Regional cerebral blood flow, blood volume, oxygen extraction fraction, and oxygen utilization rate in normal volunteers measured by the autoradiographic technique and the single breath inhalation method. *Ann Nucl Med* 1995; 9: 15-21.
49. Heiss WD, Huber M, Fink GR, Herholz K, Pietrzyk U, Wagner R, Wienhard K. Progressive derangement of periinfarct viable tissue in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989, 9 (Suppl 1): S359.
50. Hlatký R, Kanta M, Furuya Y, Gonzales J, Valadka AB, Robertson CS. Xenon kontrastní výpočetní tomografie a příklady jejího využití v praxi. *Čes Slov Neurol a Neurochir* 2001, 64/97, 4, 199-206.
51. Hofmeijer J, Klijn CJ, Kapelle LJ, van Huffelen AC, van Gijn J. Collateral circulation via the ophthalmic artery or leptomeningeal vessels is associated with impaired cerebral vasoreactivity in patients with symptomatic carotid artery occlusion. *Cerebrovasc Dis* 2002, 14, 22-26.

52. Hosoda K, Kawaguchi T, Shibata Y, Kamei M, Kidoguchi K, Koyama J, Fujita S, Tamaki N. Cerebral vasoreactivity and internal carotid artery flow help to identify patients at risk for hyperperfusion after carotid endarterectomy. *Stroke*, 2001, 32, 1567-1573.
53. Hossmann KA, Lechtape-Grüter H, Hossmann V. The role of cerebral blood flow for the recovery of the brain after prolonged ischemia. *Z Neurol.* 1973, 204 (4), 281-299.
54. Hossmann KA, Kleihues P. Reversibility of ischemic brain damage. *Arch Neurol.* 1973, 29, 375-84.
55. Hromada J. Patofyziologické mechanizmy ischemických iktů. Abstrakta z neurologického sjezdu v Hradci nad Moravicí, *Neurologie pro praxi.* 2001, 2, str.9.
56. Huber P, Handa J. Effect of contrast material, hypercapnia, hyperventilation, hypertonic glucose and papaverine on the diameter of cerebral arteries. *Invest Radiol* 1967, 2, 171-174.
57. Hwang TL, Saenz A, Farrell JJ, Brannon WL. Brain SPECT with dipyridamole stress to evaluate cerebral blood flow reserve in carotid artery disease. *J Nucl Med.* 1996, 37, 1595-9.
58. Inao S, Tadokoro M, Nishino M, Mizutani N, Terada K, Bundo M, Kuchiwaki H, Yoshida J. Neural activation of the brain with hemodynamic insufficiency. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1998, 18, 960-967.
59. Kalvach P. Patogeneze ischemické cévní příhody. In: *Mozkové ischemie a hemoragie.* Kalvach P a kolektiv (eds.), Grada Publishing, Praha, 1997, 59-85.

60. Kalvach P. Pozitronová emisní tomografie. In: Mozkové ischemie a hemoragie. Kalvach P a kolektiv (eds.), Grada Publishing, Praha, 1997, 253-258.
61. Kalvach P, Keller J. Variace mozkového průtoku v zobrazovacích metodách. *Cesk Slov Neurol N* 2007, 70/103, 236-247.
62. Kazumata K, Tanaka N, Ischikawa T, Kuroda S, Houkin K, Mitsumori K. Dissociation to vasoreactivity to acetazolamide and hypercapnia. Comparative study in patients with chronic occlusive major cerebral artery disease. *Stroke*, 1996, 27, 2052-2058.
63. Keller HM, Imhof HG, Valavanis A. Is the extra-intracranial bypass patent and supplying the brain with additional blood? *Adv Neurosurg* 1985, 13, 117-125.
64. Kety SS, Schmidt CF. The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure, and normal values. *J Clin Invest* 1948, 27, 476-483.
65. Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, Starkman S, Vinuela F, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Vespa P, Villablanca JP, Liebeskind DS, Woods RP, Alger JR. Diffusion-perfusion MRI characterization of post-recanalization hyperperfusion in humans. *Neurology* 2001, 57, 2015-2021.
66. Klijn CJM, Kapelle LJ, Tulleken CAF, van Gijn J. Symptomatic carotid artery occlusion: a reappraisal of hemodynamic factors. *Stroke*, 1997, 28, 2084-2093.
67. Klijn CJM, Kapelle LJ, van der Grond J, Algra A, Tulleken CAF, van Gijn J. Magnetic resonance techniques for the identification of patients with symptomatic carotid artery occlusion at high risk of cerebral events. *Stroke* 2000, 31, 3001- 3007.

68. Kleiser B, Widder B. Course of carotid artery occlusion with impaired cerebrovascular reactivity. *Stroke*, 1992, 23, 171-174.
69. Kluytmans M, van der Grond J, Eikelboom BC, Viergever MA. Long-term hemodynamic effects of carotid endarterectomy. *Stroke* 1998; 29: 1567-1572.
70. Kontos HA, Wei EP, Navari RM, Levasseur JE, Rosenblum WI, Patterson JL Jr. Response of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. *Am J Physiol* 1978, 234, 4, H371-H383.
71. Kramář F, Beneš V. Základní anatomické a patofyziologické poznámky. In: *Ischémie mozku. Chirurgická a endovaskulární terapie*. Beneš V et al. (eds) Galén, Praha, 2003, 20-36.
72. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* 1959, 39, 183-238.
73. Levine RL, Lagreye HL, Dobkin JA, Hanson JM, Satter MR, Rowe BR, Nickles RJ. Cerebral vasoparalysis and TIAs. *Neurology* 1989, 39, 25-29.
74. Levine RL, Dobkin JA, Rozental JM, Satter MR, Nickles RJ. Blood flow reactivity to hypercapnia in strictly unilateral carotid disease: preliminary results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1991, 54, 204-209.
75. Lythgoe D, Simmons A, Pereira A, Cullinane M, Williams S, Markus HS. Magnetic resonance markers of ischaemia: their correlation with vasodilatory reserve in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001, 71, 58-62.
76. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiological reviews* 1999, 79: 1431-1568.

77. Markus HS, Harrison MJG. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke*, 1992, 23, 668-673.
78. Markus HS, Thomson N, Brown MM. Asymptomatic cerebral embolic signals in symptomatic and asymptomatic carotid artery disease. *Brain* 1995, 118, 1005-1011.
79. Markus HS, Cullinane M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain*, 2001, 124, 457-467.
80. Markus HS. Cerebral perfusion and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75, 353-361.
81. Marshall RS, Rundek T, Sproule DM, Fitzsimmons BFM, Schwartz S, Lazar RM. Monitoring of cerebral vasodilatory capacity with transcranial doppler carbon dioxide inhalation in patients with severe carotid artery disease. *Stroke* 2003, 34, 945-949.
82. Maruki Y, Koehler RC, Eleff SM, Traystman RJ. Intracellular pH during reperfusion influences evoked potential recovery after complete cerebral ischemia. *Stroke*, 1993, 2, 697-704.
83. Masdeu JC. Imaging of stroke with Single-Photon Emission Computed Tomography. In: *Imaging Cerebrovascular Disease*. Babikian VL, Wechsler LR, Higashida RT. (eds.), Elsevier Science, Philadelphia, PA. 2003, pp.131-143.
84. McPherson RW, Zeger S, Traystman RJ. Relationship of somatosensory evoked potentials and cerebral oxygen consumption during hypoxic hypoxia in dogs. *Stroke*, 1986, 17, 30-36.

85. McPherson RW, Eimerl D, Traystman R. Interaction of hypoxia and hypercapnia on cerebral hemodynamics and brain electrical activity in dogs. *Am J Physiol* 1987, 253 (4 Pt 2), H890-897.
86. Mies G, Auer LM, Ebhardt G, Traupe H, Heiss WD. Flow and neuronal density in tissue surrounding chronic infarction. *Stroke* 1983, 14, 22-27.
87. Miller BL. A review in chemical issues in ¹H-NMR spectroscopy: N-acetyl-L-aspartate, creatine and choline. *NMR Biomed* 1991, 4, 47-52.
88. Molloy J, Markus HS. Asymptomatic embolization predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis. *Stroke* 1999, 30, 1440-1443.
89. Müller M, Schimrigk K. Vasomotor reactivity and pattern of collateral blood flow in severe occlusive carotid artery disease. *Stroke* 1996, 27, 296-299.
90. Nakagawa Y, Yamamoto YL, Meyer E, Hodge CP, Feindel W. Effect of hypercapnia on enhancement of decreased perfusion flow in non-infarcted brain tissues. *Stroke*, 1981, 12, 85-92.
91. Nakagawa Y, Ohtsuka K, Tsuru M, Nakamura N. Effects of mild hypercapnia on somatosensory evoked potentials in experimental cerebral ischemia. *Stroke* 1984, 15 (2), 275-277.
92. Nakagawara J, Sperling B, Lassen NA. Incomplete brain infarction of reperfused cortex may be quantitated with iomazenil *Stroke* 1997; 28: 124-32.
93. Netuka D, Beneš V, Mandys V, Hlásenská J, Burkert J, Beneš V Jr. Accuracy of angiography and Doppler ultrasonography in the detection of carotid stenosis: a histopathological study of 123 cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006, 148, 511-20.
94. Nicolaides A. Asymptomatic carotid stenosis. *Int Angiol* 1995, 14, 1-4.

95. North American Symptomatic Carotid Artery Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 325: 445-453, 1991.
96. Obrist WD. Regional Cerebral Blood Flow by Xe-133 Clearance. In: *Imaging Cerebrovascular Disease*. Babikian VL, Wechsler LR, Higashida RT. (eds.), Elsevier Science, Philadelphia, PA. 2003, pp.107-113.
97. Ohyama M, Senda M, Kitamura S, Ishii K, Mishina M, Terashi A. Role of the nondominant hemisphere and undamaged area during word repetition in poststroke aphasics: A PET activation study. *Stroke* 1996, 27, 897-903.
98. Piepgras A, Schiedek P, Leinsinger G, Haberl RL, Kirsch CM, Einhüpl KM. A simple test to assess cerebrovascular reserve capacity used by transcranial Doppler sonography and acetazolamide. *Stroke* 1990, 21, 1306-1311.
99. Poulin MJ, Robins PA. Indexes of flow and cross-sectional area of the middle cerebral artery using doppler ultrasound during hypoxia and hypercapnia in humans. *Stroke* 1996, 27, 2244-2250.
100. Powers WJ, Press GA, Grubb RL, Gado M, Raichle ME. The effect of hemodynamically significant carotid artery disease on the hemodynamic status of cerebral circulation. *Ann Int Medicine*, 1987, 106, 27-35.
101. Powers WJ, Tempel LW, Grubb RL. Influence of cerebral hemodynamics on stroke risk: One-year follow-up of 30 medical treated patients. *Ann Neurol*, 1989, 25, 325-330.

102. Powers WJ, Grubb RL Jr, Raichle ME. Clinical results of extracranial-intracranial bypass surgery in patients with hemodynamic cerebrovascular disease. *J Neurosurg* 1989, 70, 61-67.
103. Powers WJ. Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Ann Neurol*, 1991, 29, 231-240.
104. Ratnatunga C, Adiseshiah M. Increase in middle cerebral artery velocity on breath-holding: A simplified test of cerebral perfusion reserve. *Eur J Vasc surg* 1990, 4, 519-523.
105. Reed RI, Seikert RG, Merideth J. Rarity of transient focal cerebral ischemia in cardiac dysrhythmia. *JAMA* 1973, 223, 893-895.
106. Reinhard M, Müller T, Roth M, Guschlbauer B, Timmer J, Hetzel A. Bilateral severe carotid artery stenosis or occlusion – cerebral autoregulation dynamics and collateral flow patterns. *Acta Neurochir (Wien)* 2003, 145, 1053-1060.
107. Reinhard M, Müller T, Guschlbauer B, Timmer J, Hetzel A. Dynamic cerebral autoregulation and collateral flow patterns with severe carotid stenosis or occlusion. *Ultrasound in Med & Biol* 2003, 29, 1105-1113.
108. Riggs HE, Rupp C. Variation in the form of circle of Willis. The relation of the variations of collateral circulation: Anatomic analysis. *Arch Neurol* 1963, 8, 24-30.
109. Ringelstein EB, Sievers C, Eckers S, Schneider PA, Otis JM. Noninvasive assessment of CO₂-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions. *Stroke*, 1988, 19, 963-969.

110. Ringelstein EB, van Eyck S, Mertens I. Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: Comparison of CO₂ to acetazolamide. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992, 12, 162-168.
111. Rooij WJ, Sluzewski M, Slob MJ, Rinkel GJ. Predictive Value of Angiographic Testing for Tolerance to Therapeutic Occlusion of the Carotid Artery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005, 26, 175–178.
112. Ropper AH, Wechsler LR, Wilson LS. Carotid bruit and the risk of stroke in elective surgery. *N Engl J Med* 1982, 307, 1388-1390.
113. Rossini PM, Altamura C, Ferretti A, Vernieri F, Zappasodi F, Caulo M, Pizzella V, Del Gratta C, Romani GL, Tecchio F. Does cerebrovascular disease affect the coupling between neuronal activity and local haemodynamics? *Brain*, 2004, 127, 99-110.
114. Rothwell PM, Warlow CP, for the European Carotid Surgery Trialists` Collaborative Group. Low risk of ischemic stroke in patients with reduced internal carotid artery lumen diameter distal to severe symptomatic carotid stenosis: cerebral protection due to low poststenotic flow? *Stroke* 2000, 31, 622-630.
115. Rothwell PM, Gutnikow SA, Warlow CP, for the European Carotid Surgery Trialists` Collaboration. Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke*, 2003, 34, 514-523.
116. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJM, for the European Carotid Surgery Trialists` Collaboration. Analysis of the pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*, 2003, 361, 11, 107-116.

117. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJM. Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and nondisabling stroke. *Stroke*. 2004, 35, 2855-2861.
118. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJM. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and Timing of surgery. *Lancet*, 2004, 363, 20,915-924.
119. Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke. Time window for prevention is very short. *Stroke*, 2005, 64, 817-820.
120. Rutgers Donders RCJM, Vriens EM, Kapelle LJ, van der Grond J. A comparison of cerebral hemodynamic parameters between transient monocular blindness, transient ischemic attack patients and control subjects. *Cerebrovasc Dis* 2000, 10, 307-314.
121. Rutgers DR, Osch MJP, Kapelle LJ, Mali WPTM, van der Grond J. Cerebral hemodynamics and metabolism in patients with symptomatic occlusion of the internal carotid artery. *Stroke*, 2003, 34, 648-652.
122. Schneider P, Rossman M, Bernstein E, Torem S, Ringelstein E, Otis S. Effect of internal carotid artery occlusion on intracranial hemodynamics: transcranial Doppler evaluation and clinical correlation. *Stroke* 1988, 19, 589-593.
123. Scholz W. Selective neuronal necrosis and its topistic patterns in hypoxemia and oligemia. *J Neuropath Exp Neurol* 1953, 12, 249-261.
124. Schreiber SJ, Gottschalk S, Weih M, Villringer A, Valdueza JM. Assessment of blood flow velocity and diameter of the middle cerebral artery during acetazolamide

- provocation test by use of transcranial doppler sonography and MR imaging. *AJNR*
Am J Neuroradiol 2000, 21, 1207-1211.
125. Sette G, Baron JC, Mazoyer B, Levasseur M, Pappata S, Crouzel C.. Local brain haemodynamics and oxygen metabolism in cerebrovascular disease. *Brain* 1989, 112, 931-951.
 126. Sharbrough FW, Messick JM Jr, Sundt TM Jr. Correlation of continuous electroencephalograms with cerebral blood flow measurements during carotid endarterectomy. *Stroke* 1973, 4, 674-683.
 127. Siebler M, Nachtmann A, Sitzler M, Rose G, Kleinschmidt A, Rademacher J, Steinmetz H.. Cerebral microembolism and the risk of ischemia in asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. *Stroke* 1995, 26, 2184-2186.
 128. Siesjö BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. *J Neurosurg*, 1992a, 77, 169-184.
 129. Siesjö BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part II: Mechanism of damage and treatment. *J Neurosurg*, 1992b, 77, 337-354.
 130. Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F, Troisi E, Caltagirone C. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 2000, 283, 2122-2127.
 131. Sinkhøj E, Høedt-Rasmussen K, Paulson OB, Larsen NA. Regional cerebral blood flow and its autoregulation in patients with transient focal cerebral ischemic attacks. *Neurology*. 1970, 20, 485-493.
 132. Soricelli A, Postiglione A, Cuocolo A, De Chiara S, Ruocco A, Brunetti A, Salvatore M, Ell PJ. Effect of adenosine on cerebral blood flow as evaluated by

- single-photon emission computed tomography in normal subjects and in patients with occlusive carotid disease. A comparison with acetazolamide. *Stroke*. 1995, 26, 1572-1576.
133. Starčuk Z, Krupa P, Starčuk Z jr., Horký J. 1H in vivo MR spektroskopie v klinické neurologii. *Neurologie pro praxi* 2005, 3, 140-148.
134. Stejskal L. Somatosenzorické evokované odpovědi. In: *Evokované odpovědi a jejich klinické využití*. Stejskal a kolektiv (eds.), Praha Publishing, Praha 1993 :pp.73-172.
135. Stejskal L., Kramář F., Mohapl M., Beneš V.jr. Somatosenzorické evokované odpovědi před a po karotické endarterektomii. *Čes a Slov Neurol Neurochir*, 2001, 64/97, 2,114-123.
136. Stejskal L, Kramář F, Mohapl M, Ostrý S, Limberk B, Beneš V. Experience of 500 cases of neurophysiological monitoring in carotid endarterectomy. *Acta Neurochir (Wien)* 2007, 149, 7:681-689.
137. Strandgaard S, Paulson OB. Antihypertensive drugs and cerebral circulation. *Eur J Clin Invest* 1996, 26, 625-30.
138. Sullivan JM, Alousi SS, Hikade KR, Rafols JA, Krause GS, White BC. Insulin induces dephosphorylation of eIFG2 α and restores protein synthesis in vulnerable hippocampal neurons following transient brain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999, 19, 1010-1019.
139. Sudzina R, Kohút A, Sudzinová S, Uher M, Haffnerová I. Ischemické cievne mozgové príhody a apoptóza. *Čes a Slov Neurol a Neurochir* 2002, 65/98, 139-144.

140. Ševčík P, Polívka J, Hess Z, Vašta Z. Reprodukovatelnost měření indexu CO₂-reaktivit mozkových tepen pomocí transkraniální dopplerometrie. Čes a Slov Neurol a Neurochir 2006, 69/102, 39-44.
141. Škoda O. Transkraniální dopplerovská sonografie. In: Neurosonologie. Školoudík D et al. (eds.), Galén, Praha, 2003, str. 147-162.
142. Školoudík D, Brozman M. Základy ultrazvukového vyšetření a hemodynamiky. In: Neurosonologie. Školoudík D et al. (eds.), Galén, Praha, 2003, str. 1-26.
143. Torvik A, Skullerud K. How often are brain infarcts caused by hypotensive disorders. Stroke 1976, 3, 255-9-7.
144. Valdueza JM, Draganski B, Hoffmann O, Dirnagl U, Einhüpl KM. Analysis of CO₂ vasomotor reactivity and vessel diameter changes by simultaneous venous and arterial Doppler recordings. Stroke 1999; 30: 81-86.
145. Valton L, Larrue V, le Traon AP, Massabuau P, Geraud G. Microemboli signals and risk of recurrence in patients with stroke or transient ischemic attack. Stroke 1998, 29, 2125-2128.
146. van der Grond J, Eikelboom BC, Mali WPTM. Flow-related anaerobic metabolism changes in patients with severe stenosis of the internal carotid artery. Stroke 1996, 27, 2026-2032.
147. van der Grond J, Ramos LMP, Eikelboom BC, Mali WPTM. Cerebral metabolic differences between severe and critical hypoperfused brain. Neurology 1996, 47, 399-404.

148. Václavík D, Školoudík D. Diagnostika postižení drobných mozkových tepen pomocí barevné transkraniální sonografie hodnocením rezistenčního indexu. Čes a Slov Neurol a Neurochir 2004, 67/100, 99-103.
149. Vernieri F, Pasqualeni P, Passarelli F, Rossini PM, Silvestrini M. Outcome of carotid artery occlusion is predicted by cerebrovascular reactivity. Stroke, 1999, 30, 593-598.
150. Visser GH, van Huffelen AC, Wieneke GH, Eikelboom BC. Bilateral increase in CO₂ reactivity after unilateral cortical endarterectomy. Stroke, 1997, 28, 898-905.
151. Vorstrup S. Tomographic cerebral blood flow measurements in patients with ischemic cerebrovascular disease and evaluation of the vasodilatory capacity by the acetazolamide test. Acta Neurol Scand Suppl. 1988, 114, 1-48.
152. Vymazal J. Magnetická rezonance v diagnostice iktů. In: Mozkové ischemie a hemoragie. Kalvach P a kol. (eds.), Grada Publishing, Praha 1997, 209-244.
153. Walker M, Deshmukh S, Harbison DL, Partovi S. CT Perfusion Imaging. Barrow Quarterly, 2001, 17, 3,
154. Warlow CP. Epidemiology of stroke. Lancet, 1998, 352, Suppl III, 1-4.
155. White BC, Sullivan JM, DeGracia DJ, O'Neil BJ, Neumar RW, Grossman LI, Rafols JA, Krause GS. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury. J Neurol Sci, 2000, 179, 1-33.
156. White RP, Markus HS. Impaired dynamic cerebral autoregulation in carotid artery stenosis. Stroke, 1997, 28, 1340-1344.
157. White R, Vallance P, Markus HS. The effect of nitric oxid synthase inhibition on dynamic cerebral autoregulation in man. Clin Sci (Colch) 2000, 99, 555-560.

158. Wiart M, Berthezène Y, Adeleine P, Feugier P, Trouillas P, Froment JC, Nighoghossian N. Vasodilatory response of border zone to acetazolamide before and after endarterectomy. An echoplanar imaging - dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI study in patients with high-grade unilateral internal carotid artery stenosis. *Stroke* 2000, 31, 1561-1565.
159. Widder B, Paulat K, Hackspacher J, Myer E. Transcranial Doppler CO₂ test for the detection of hemodynamically critical carotid stenosis and occlusion. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*, 1986, 236. 162-168.
160. Widder B. Use of breath holding for evaluating cerebrovascular reserve capacity. *Stroke* 1992, 23, 1680. [comment].
161. Wise RJS, Bernardi S, Frackowiak RSJ, Legg NJ, Jones T. Serial observations on the pathophysiology of acute stroke: The transition from ischemia to infarction as reflected in regional oxygen extraction. *Brain*, 1983, 106, 197-222.
162. Yonas H, Smith HA, Durham SR, Pentheny SL, Johnson DW. Increased stroke risk predicted by compromised cerebral blood flow reactivity. *J Neurosurg* 1993, 79, 483-489.
163. Yonas H, Pindzola RR. Physiological determination of cerebrovascular reserves and its use in clinical management. *Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews* 1994, 6, 325-340.
164. Yonas H, Levy EI. Xenon-Enhanced Computed Tomography Cerebral Blood Flow. In: *Imaging Cerebrovascular Disease*. Babikian VL, Wechsler LR, Higashida RT. (eds.), Elsevier Science, Philadelphia, PA. 2003, pp.145-157.

165. Young WL, Prohovnik I, Ornstein E, Ostapkovich N, Matteo RS. Cerebral blood flow reactivity to changes in carbon dioxide calculated using end-tidal versus arterial tension. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998, 11, 1031-1035.
166. Zauner A, Muizelaar JP. Brain metabolism and cerebral blood flow. In: *Head Injury. Physiology and Management of Severe Closed Injury*. Reilly P, Bullock R. (eds.), Chapman and Hall Medical, London. 1997, pp.89-99.

11 Publikace autora

A Monografie:

1. **Ostrý S.** Monitorace při operacích hemisferálních nádorů. In: Intraoperační stimulační monitorace v neurochirurgii. Stejskal a kolektiv (eds). Praha, Grada Publishing, 2006, s. 21-33.
2. **Ostrý S.** Monitorace při operacích lební báze a zadní jámy lební. In: Intraoperační stimulační monitorace v neurochirurgii. Stejskal a kolektiv (eds). Praha, Grada Publishing, 2006, s. 39-50
3. **Ostrý S.** Monitorace při operacích tumorů páteřního kanálu. In: Intraoperační stimulační monitorace v neurochirurgii. Stejskal a kolektiv (eds). Praha, Grada Publishing, 2006, s. 51-78.

B Články v časopisech s impakt faktorem (IF):

1. Bláha M, **Ostrý S.** Vliv kofeinu na průtok mozdem. Čes a Slov Neurol a Neurochir 2003, 66/99, 5: 335-337. **IF: 0,047**
2. **Ostrý S,** Stejskal L, Plas J. Peroperační monitorování při mikrovaskulární dekompresi pro faciální hemispasmus a neuralgii trigeminu. Čes a Slov Neurol a Neurochir 2003, 66/99, 6: 404-408. **IF: 0,047**
3. Stejskal L, Štětkářová I, **Ostrý S.** Poznámky k „frontálnímu somatosenzorickému generátoru“. Předmluva k článku „Evidence for perirolandic generators of median nerve SEPs from differential scalp recording“. Čes a Slov Neurol a Neurochir 2004, 67/100, 1: 24-28. **IF: 0,037**

4. Kozler P, Netuka D, **Ostrý S**. Lehká mozková poranění a jejich akutní management: zkušenosti z neurochirurgického pracoviště. Čes a Slov Neurol a Neurochir 2004, 67/100, 3: 162-168. **IF: 0,037**
5. Stejskal L, Kramář F, **Ostrý S**, Beneš V, Mohapl M, Limberk B. Experience of 500 cases of neurophysiological monitoring in carotid endarterectomy. Acta Neurochir (Wien) 2007, 149, 7:681-689. **IF: 1,064**
6. **Ostrý S**, Stejskal L, Kramář F, Netuka D, Mohapl M, Beneš V. Hypercapnia impact on vascular and neuronal reactivity in patients before and after carotid endarterectomy. Zentralbl Neurochir 2007, 68, 2:59-66. **IF: 0,842**
7. Häckel M, Štětkářová I, Chrobok J, Hořínek D, Stejskal L, **Ostrý S**. Efekt jedno- a dvousegmentové krční diskektomie s mezitělovou náhradou: prospektivní jednorocní studie. Česk Slov Neurol N 2007, 70/103, 3: 253-258. **IF: 0,070**

C Ostatní články:

1. Stejskal L, **Ostrý S**, Kramář F, Mohapl M, Beneš V. Activation of cortical somatosensory generator in patients with carotid stenosis. Cerebrovascular reactivity before and after carotid endarterectomy from the electrophysiological point of view. EANS, Monduzzi Editore S.p.A.-MEDIMOND Inc., 2003, pp. 333-337.
2. Masopust V., Netuka D., Šnajdr P., Rychlý Z., Beneš V., Rokyta R., **Ostrý S.:** Úžinové syndromy, možnosti chirurgické léčby. Bolest 2003, 6 (Suppl. 1): 9-55.
3. Masopust V, Häckel M, **Ostrý S**, Netuka D, Beneš V, Vrabec M. Hodnocení některých vstupních indikačních kritérií e vztahu k výsledku chirurgické léčby nemocných s výhřezem meziobratlové ploténky. Bolest 2004, 7: 39-44.

D Abstrakta v časopisech s impakt faktorem:

1. Stejskal L, Štětkářová I, **Ostrý S**. Enhanced SEPs in hemispherical tumours with epileptic seizures. In: 5th European Congress on Epileptology, Madrid, Spain, October 6-10, 2002. *Epilepsia* 2002, 48, Suppl 8: 96. **IF**
2. **Ostrý S**, Stejskal L, Kramář F, Mohapl M, Beneš V. Vascular and neuronal reactivity in patients with asymptomatic ACI stenosis. In: Society Proceedings, 50th Congress of the Czech and Slovak Society of Clinical Neurophysiology. *Clin Neurophysiol* 2004, 115: 1958. **IF**
3. **Ostrý S**, Stejskal L, Mohapl M, Kramář F, Limberk B, Beneš V. Intraoperative neurophysiological monitoring in 500 carotid endarterectomies. In: Program book, 8th Joint Annual Meeting AANS/CNS Cerebrovascular section and the ASITN, New Orleans, Louisiana, U.S.A., February 1-4, 2005, Abstracts of Oral Proceedings. *J Neurosurg* 2005, 102, 2: A408-A409. **IF**
4. **Ostrý S**, Stejskal L, Kramář F, Mohapl M, Netuka D, Beneš V. Neuronal reactivity in cerebral cortex is influenced by carotid endarterectomy in patients with symptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. In: Abstracts, International Stroke Conference 2006, Poster presentations, Kissimmee, Florida, U.S.A., February 16-17, 2006. *Stroke* 2006, 37, 2: 693. **IF**
5. **Ostrý S**, Stejskal L, Kramář F, Mohapl M, Netuka D, Beneš V. Neuronální reaktivita u nemocných se symptomatickou stenozou vnitřní karotidy a její ovlivnění hyperkapnií a endarterektomií. In: Abstrakta, XXXIV. Česko-slovenské neurovaskulární sympozium s mezinárodní účastí, Zlín, Česká Republika, 15.-16.července 2006. *Čes a Slov Neurol Neurochir* 2006, 69/102 (Suppl 2): 17. **IF**

6. Netuka D, Beneš V, Charvát F, Mohapl M, **Ostrý S**. Výsledky léčby aneuryzmat a. communicans anterior. In: Abstrakta, XXXIV. Česko-slovenské neurovaskulární sympozium s mezinárodní účastí, Zlín, Česká Republika, 15.-16. července 2006. Čes a Slov Neurol Neurochir 2006, 69/102 (Suppl 2): 20-21. **IF**

E Ostatní abstrakta:

1. **Ostrý S**, Plas J. Intraoperative monitoring during microvascular decompression for trigeminal neuralgia and facial hemispasm. In: Collection of abstracts, Second Central European Neurosurgical Society Meeting, Brno, Czech Republic, November 6-8, 2002.
2. Stejskal L, **Ostrý S**. Peroperační monitorování při operacích intramedullárních expanzí za použití transkraniální elektrické motorické stimulace. In: Sborník abstrakt, Kuncův memoriál, Praha, Česká Republika, 13.-14. března 2003.
3. **Ostrý S**, Stejskal L. Intraoperative mapping of motor cortex during procedures in Rolandic region. In: Collection of abstracts, Neuro-ski, Harrachov, Czech Republic, 22.-23.3.2003.
4. Stejskal L, **Ostrý S**. Intraoperative monitoring of cranial nerves. In: Collection of abstracts, IXth Skull base surgery congress, Ústí nad Labem, Czech republic, September 16-19, 2003.
5. Beneš V, Kozler P, **Ostrý S**. Benigní a neprogresivní léze – Neurochirurgický pohled. In: Sborník abstrakt, VII. postgraduální kurz epileptologie „Dny Jiřího Dolanského“, Průhonice u Prahy, Česká Republika, 19.-20. září 2003.

6. Beneš V, Kozler P, **Ostrý S**. Epileptický záchvat z pohledu neurochirurga. In: Sborník abstrakt, Pracovní dny České neurochirurgické společnosti 2003, Praha, Česká Republika, 6.-8. listopadu 2003, s.9.
7. Netuka D, **Ostrý S**, Kozler P. Lehká mozková poranění a jejich akutní management: zkušenosti z neurochirurgického pracoviště. In: Sborník abstrakt, Kuncův memoriál 2004, Praha, Česká Republika, 18.-19. března 2004, s.12.
8. **Ostrý S**, Stejskal L, Kramář F, Mohapl M, Beneš V. Cévní a neuronální reaktivita u nemocných s asymptomatickou stenózou ACI. In: Sborník abstrakt, 50. Společný sjezd České a Slovenské společnosti pro klinickou neurofyzilogii, Brno, Česká Republika, 24.-25. listopadu 2003, CD-ROM.
9. **Ostrý S**, Kramář F, Mohapl M, Beneš V, Stejskal L. Activation of cortical somatosensory generator and cerebrovascular reactivity in patients with high-grade carotid stenosis before and after carotid endarterectomy. In: Program book, 7th Joint Annual Meeting AANS/CNS Cerebrovascular section and the ASITN, San Diego, California, U.S.A., February 1-4, 2004, p.85.
10. Stejskal L, **Ostrý S**, Kramář F, Mohapl M, Beneš V. Cerebrovascular versus neuronal reactivity in patients with carotid stenosis before and after carotid endarterectomy. In: Abstracts of the 8th Congress of the EFNS, Paris, France, September 4-7, 2004, p.53.
11. Stejskal L, **Ostrý S**, Zuskinová L. „Killed-end potential“ (injury potential) mozkového původu. In: Sborník anotací, 51. Společný sjezd České a Slovenské společnosti pro klinickou neurofyzilogii. Srní, Česká Republika, 3.-6. listopadu 2004, s.48.

12. **Ostrý S**, Stejskal L, Kramář F, Beneš V. Peroperační monitoring u 500 karotických endarterektomií. In: Sborník abstrakt, Pracovní dny České neurochirurgické společnosti 2004, Liberec, Česká Republika, 2.-4. prosince, 2004.
13. **Ostrý S**, Stejskal L. Bezpečnost intraoperační monitorace intramedulárních tumorů. In: Sborník abstrakt, Kuncův memoriál 2005, Praha, Česká Republika, 24.-25.března 2005, s.27.
14. Mohapl M, Kramář F, **Ostrý S**, Stejskal L, Beneš V. Vyšetřování cerebrovaskulární cévní rezervní kapacity u nemocných s postižením magistrálních tepen mozku. In: Sborník abstrakt, Kuncův memoriál 2005, Praha, Česká Republika, 24.-25. března 2005, s.21.
15. **Ostrý S**, Kramář F, Mohapl M, Stejskal L, Beneš V, Limberk B. Peroperační monitorace u karotických endarterektomií – EEG, TCD, SEP. In: Sborník, program, odborné přednášky. XII. Postgraduální kurz v neurochirurgii, Hradec Králové, Česká Republika, 6.-8.dubna 2005, s.11-12.
16. **Ostrý S**, Kramář F, Mohapl M, Stejskal L, Beneš V, Limberk B. Intraoperační monitorace u 500 karotických endarterektomií – TCD, EEG, SEP. Výhody a limity. In: Abstrakty, XXXIII. Mezinárodní slovenské a české neurovaskulárně sympóziium, Nitra, Slovenská Republika, 9.-10. června, 2005, Neurologie pro praxi 6, 2/2005, s.25.
17. **Ostrý S**, Stejskal L, Kramář F, Mohapl M, Netuka D, Beneš V. Neuronal reactivity in cerebral cortex is influenced by carotid endarterectomy in patients with symptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. In: Programme and Abstracts. Fifth Conference of the Czech Neuroscience society and The Annual Meeting of the

Network of European Neuroscience Institutes. Prague, Czech Republic, November 19-21, 2005, p.114.

18. **Ostrý S**, Stejskal L, Kramář F, Mohapl M, Netuka D, Beneš V. Změny neuronální reaktivity u nemocných se symptomatickou stenozou vnitřní karotidy. In: Program, Pracovní dny České neurochirurgické společnosti 2005, Praha, Česká Republika, 30. listopadu – 2. prosince 2005.
19. **Ostrý S**, Stejskal L, Beneš V. Intraoperační neurofyziologická monitorace při operacích intradurálních míšních tumorů. In: Sborník abstrakt, Kuncův Memoriál 2006, Praha, Česká Republika, 16.-17. března 2006, s.23.
20. **Ostrý S**, Stejskal L, Beneš V. The importance of intraoperative monitoring in surgery for intradural spinal tumours. In: Symposium Handbook, Programme and abstracts, 38th International Danuše Symposium for Neurological Science and Continuing Education, Brno, Czech Republic, April 6-8, 2006, Neurologie pro praxi, 2006, 7, (Suppl B): B61.
21. Štětkářová I, **Ostrý S**, Stejskal L, Chrobok J, Häckel M. Sdružená komprese kořene a nervu v úžině u krční radikulopatie In: Abstrakta VII. výroční kongres České spondylochirurgické společnosti a I. výroční kongres České a Slovenské spondylochirurgické společnosti 14.-15. září 2006, Ostrava, Česká Republika.
22. **Ostrý S**, Stejskal L, Netuka D, Beneš V. Význam snímání pudendálních odpovědí u expanzí míšního konu. In: Abstrakta VII. výroční kongres České spondylochirurgické společnosti a I. výroční kongres České a Slovenské spondylochirurgické společnosti 14.-15. září 2006, Ostrava, Česká Republika.

23. **Ostrý S**, Stejskal L, Netuka D, Mohapl M, Beneš V. Intraoperative motor evoked potentials monitoring during middle cerebral artery aneurysm surgery. In: Intraoperative Neurophysiological Monitoring in Neurosurgery Intracranial part I: Surgery of sensori-motor areas and posterior fossa. Verona, Italy, September 29-30, 2006.
24. Stejskal L, **Ostrý S**, Voldřich M. Jaká je spolehlivost stanovení smrti mozku pomocí SEPs a BAEPs. In: Sborník abstrakt a odborný program. 53. Společný sjezd České a Slovenské společnosti klinické neurofyzologie, Praha, Česká Republika, 30. listopadu – 1. prosince 2006, s. 9-10.

K tématu dizertační práce mají vztah tyto práce:

B2, B5, B6, C1, D2, D4, D5, E8, E9, E10, E14, E17, E18