

UNIVERZITA KARLOVA

2. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



**Diagnostika nestabilního aterosklerotického plátu karotid
a vliv na cerebrální hemodynamiku**

Unstable atherosclerotic carotid plaque diagnosis
and influence on cerebral hemodynamics

Petra Kešnerová

Praha, 2022

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Neurovědy na Neurologické klinice 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy.

Školitel: prof. MUDr. David Školoudík, Ph.D., FESO

Oponenti:

Obhajoba se bude konat před komisí pro obhajoby oborové rady Neurovědy dne v odhod.

Předsedou komise pro obhajobu disertační práce byl jmenován:

Předseda oborové rady a garant doktorského studijního programu:

prof. MUDr. Jan Laczó, Ph.D., Neurologická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole.

Děkan fakulty: prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc.

S disertační prací je možno se seznámit na Oddělení Ph.D. studia děkanátu 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, V Úvalu 84, 150 06, Praha 5 (tel. 224 435 836).

Obsah

Abstrakt.....	4
Abstract	5
1. ÚVOD	6
2. CÍLE A HYPOTÉZY	10
3. METODIKA.....	11
4. VÝSLEDKY	11
5. SOUHRNY JEDNOTLIVÝCH STUDIÍ	12
5.1. Studie č. 1: Vizuální hodnocení a digitální analýza ultrazvukového obrazu u stabilního a progredujícího aterosklerotického plátu v karotické tepně.....	12
5.2. Studie č. 2: Shear-wave elastografie umožňuje identifikaci nestabilního karotického plátu	15
5.3. Studie č. 3: Srovnání měření průtokových parametrů v oblasti karotické stenózy in vivo a in vitro – pilotní testování hemodynamického fantomu	17
5.4. Studie č. 4: Periferní vaskulární rezistence v mozkových arteriích u pacientů s karotickou aterosklerózou – dílčí výsledky studie Charakteristiky aterosklerotického plátu asociované s mírou progresu plátu a rizikem cévní mozkové příhody v karotické bifurkaci (ANTIQUÉ)	20
5.5. Studie č. 5: Měření objemu průtoku krve v cervikálních a intrakraniálních tepnách pomocí kvantitativní magnetické rezonanční angiografie a duplexní sonografie (Bocaccia) – prospektivní observační studie	22
6. DISKUZE	26
7. ZÁVĚRY STUDIÍ, ZHODNOCENÍ CÍLŮ A HYPOTÉZ	35
8. SOUHRN	38
9. SUMMARY	40
10. LITERATURA.....	42
11. SOUHRN PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI.....	46
11.1. Původní vědecké práce in extenso, které jsou podkladem disertace	46
11.2. Původní vědecké práce in extenso související s tématem disertace, které nejsou jejím podkladem	47
11.3. Původní vědecké práce in extenso bez vztahu k tématu disertace	48
11.4. Publikace přijaté do tisku	49

Diagnostika nestabilního aterosklerotického plátu karotid a vliv na cerebrální hemodynamiku

Abstrakt

Ateroskleróza karotických tepen patří k nejvýznamnějším rizikovým faktorům cévní mozkové příhody, zejména při nálezů nestabilních plátů. Vznik plátů a jejich přechod do nestabilního stádia však zatím nejsou plně objasněny. Cílem práce bylo zmapovat aktuální možnosti diagnostiky postižení karotických tepen, inovace v této oblasti a prozkoumat dopady na cerebrovaskulární hemodynamiku. V dílčích studiích se podařilo identifikovat ultrazvukové charakteristiky aterosklerotického plátu karotid zvyšující riziko jeho progresu, kterými jsou šíře plátu, nerovný povrch a ulcerace. Byly nalezeny rozdíly v elasticitě mezi stabilními a nestabilními pláty měřené prostřednictvím nové metody shear-wave elastografie, s významně vyšší průměrnou elasticitou plátů asymptomatických stabilních než u plátů asymptomatických progresivních a plátů symptomatických. V rámci rozšíření možností výzkumu plátů *in vitro* byl sestaven hemodynamický model karotické bifurkace s vložením plátu vyjmutého během karotické endarterektomie, jehož funkčnost byla při studiu hemodynamických změn v oblasti karotické stenózy v pilotní studii potvrzena. Nárůst rezistence a pulzatility mozkových tepen u karotické aterosklerózy koreluje s rozvojem jejich poškození (mikroangiopatie). Podařilo se identifikovat nezávislé rizikové faktory cerebrovaskulární remodelace (věk, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, šíře karotického plátu a mužské pohlaví), a byla provedena i analýza měření objemu minutového krevního průtoku detekovaného v krčních a mozkových tepnách pomocí duplexní sonografie a kvantitativní magnetické rezonanční angiografie s dobrou korelací i reprodukcibilitou obou metod pro klinickou praxi.

Klíčová slova

Karotická ateroskleróza, nestabilní plát, ultrazvuk, cerebrovaskulární hemodynamika, mikroangiopatie, transkraniální dopplerovská sonografie

Unstable atherosclerotic carotid plaque diagnosis and influence on cerebral hemodynamics

Abstract

Atherosclerosis of carotid arteries belongs to most important risk factors of stroke especially if unstable plaques are detected. However, the formation of the plaques and their transformation to unstable stage are not fully clarified. The aim of this work was to map the actual diagnostic possibilities, innovations in this field and to explore the impacts on cerebrovascular hemodynamics. In partial studies we succeeded to identify the ultrasound characteristics of the atherosclerotic carotid plaque which increases the risk of its progression. Those are the width of plaque, surface irregularities and ulcerations. The differences in elasticity between stable and unstable plaque were found using the novel method of shear-wave elastography with significantly higher average elasticity in plaques asymptomatic stable then in plaques asymptomatic progressive or plaques symptomatic. To extend research opportunities to in vitro studies the hemodynamic model of carotid bifurcation was constructed with the insertion of the plaque extracted during carotid endarterectomy and its function for the studies of hemodynamic changes in carotid stenoses was confirmed. The increase in resistance and pulsatility of cerebral arteries in carotid atherosclerosis correlates with the development of their impairment (microangiopathy). We aimed to identify the independent risk factors of cerebrovascular remodulation (the age, high blood pressure, diabetes mellitus, width of carotid plaque and male gender) and we performed the analysis of the measurement of minute blood flow detected in cervical and cerebral arteries with duplex sonography and quantitative magnetic resonance angiography with good correlation of both methods and their reproducibility for the clinical practice.

Keywords

Carotid atherosclerosis, unstable plaque, ultrasound, cerebrovascular hemodynamics, microangiopathy, transcranial doppler ultrasound

1. ÚVOD

Ateroskleróza je komplexní onemocnění cévní stěny, které v důsledku její remodelace vede ke vzniku aterosklerotických plátů. Jednou z nejvíce predisponovaných oblastí vaskulárního systému je oblast karotické bifurkace a tyto pláty patří k nejčastějším příčinám ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) (Flaherty et al., 2012), a to jak díky možné embolizaci z plátů, tak v důsledku rozvoje stenookluzivního postižení distálního úseku remodelované tepny. V současné diagnostice je kromě klinických symptomů hlavním faktorem ovlivňující pacientovu léčbu tíže karotické stenózy na základě zhodnocení hemodynamických parametrů. Nicméně přibývá důkazů, že i složení a charakter karotického plátu hrají klíčovou roli v jeho stabilitě a riziku vzniku ipsilaterální CMP. Etiopatogeneze a rozvoj aterosklerotického postižení tepen do stadia nestabilního aterosklerotického plátu zatím nejsou plně objasněny (Fishbein, 2010). Stenóza karotidy je příčinou 18–25 % iCMP, přičemž riziko iktu narůstá s narůstajícím procentem stenózy až do preokluze (stenózy nad 95 %), u které naopak toto riziko klesá (Školoudík et al., 2003). Riziko iCMP se však vyskytuje i u méně významných stenóz pod 50 %. Lze předpokládat, že část kryptogenních iktů by mohla být způsobena nestabilním pláty se stenózou do 50 %. Odhaduje se, že by to mohla být až třetina neobjasněných ischemických iktů, což je předmětem výzkumu včetně velkých multicentrických studií (Bayer-Karpinska et al., 2013). Z uvedeného vyplývá, že včasná detekce i léčba aterosklerotického postižení karotid by mohly výrazně snížit riziko iktu u pacientů s verifikovanou makroangiopatickou etiologií CMP (Spence & Hackam, 2010). I přes intenzivní výzkum aterosklerózy je však v oblasti progresu aterosklerotických plátů mnoho nejasností (Kešnerová et al., 2018; Naghavi et al., 2003) Zatím není jasné, zda rizikové faktory vzniku aterosklerotického plátu jsou shodné s těmi, které ovlivňují jeho následnou progresi. Jedním z diskutovaných rizikových faktorů vzniku iCMP je složení aterosklerotického plátu v karotidách. Studie identifikovaly jako rizikové

faktory různé charakteristiky plátů, např. ulcerace povrchu, heterogenní složení plátu nebo anechogenní pláty zejména při povrchu (Kešnerová et al., 2018). Histologicky tyto oblasti odpovídají lipidům, krvácení do plátu a neovaskularizacím. U nestabilních plátů byly také zjištěny zánětlivé změny a narušená fibrózní čepička (Hellings et al., 2010) Jako významné faktory progresu aterosklerotického plátu byly identifikovány tíže (procento) stenózy, tandemová stenóza, progresu celkové plochy plátu resp. celkového objemu plátu (Gupta et al., 2013). Nicméně stále není zcela jasné, zda složení plátu ovlivňuje také riziko jeho progresu a na tuto otázku jsme hledali odpověď v naší první studii.

Závažnost karotické stenózy stoupá s jejím procentuálním nárůstem. Klinické studie potvrdily benefit karotické endarterektomie u symptomatických pacientů se stenózou nad $\geq 70\%$, ovšem benefit u symptomatických stenóz mezi 50 až 70 % a u asymptomatických stenóz $\geq 60\%$ zůstává předmětem debat (Paraskevas et al., 2018). Proto jsou zkoumány další faktory, které identifikují vysoce rizikovou karotickou stenózu (Kamtchum-Tatuene et al., 2020). Shear-wave elastografie (SWE) je nová ultrazvuková technika ke kvantifikaci elasticity tkání a jejich abnormalit (Sigrist et al., 2017). Použitelnost elastografie u karotid je výzvou z důvodu jejich malé velikosti, morfologické různorodosti, pulzatilním a respiračním artefaktům a heterogenního tkáňového okolí (Ramnarine et al., 2014b; Pruijssen et al., 2020). Nicméně publikované práce ukazují, že SWE v cévních fantomových modelech *in vitro* i při měření *in vivo* prokázaly klinickou využitelnost s dobrou reprodukcibilitu (Ramnarine et al., 2014a).

Studium plátů *in vivo* je velmi limitováno a vědecké úsilí se zaměřuje i na využití *in vitro* modelů. Z těchto důvodů autoři sestrojili cévní fantom s možností vložení aterosklerotického plátu vyjmutého během karotické endarterektomie ke studiu hemodynamiky. S růstem plátu i procentem stenózy tepny se zvyšuje riziko trombembolie do mozkových tepen (Kešnerová et al., 2018; Roubec et al., 2019). Proces růstu plátů a rozvoj nestability s trombembolizací stále není plně objasněn

(Kešnerová et al., 2018; Roubec et al., 2019; Charvát et al., 2020). Pouhé zhodnocení procenta stenózy není v současnosti dostatečné ke stanovení ročního rizika CMP (Spence & Hackam, 2010). K podrobnější diagnostice se užívá kombinace metod (CTA, MRA, PET, DS aj.) vedoucí ke zpřesnění terapeutických postupů i indikací intervenčních metod včetně karotické revaskularizace (Paraskevas et al., 2014). Pro sledování vývoje je však nutné jejich opakování, což je značnou limitací v *in vivo* vyšetřeních, a snaha o její překonání vedla k vytvoření hemodynamického modelu, jehož funkčnost byla předmětem naší pilotní studie.

Hemodynamický dopad a mikroembolizace z aterosklerotických plátů jsou příčiny poškození cerebrálního řečiště, které jsou dobře známé. V další studii jsme zkoumali i to, zda existují souvislosti mezi karotickou aterosklerózou a remodelací cerebrálního řečiště. Transkraniální Doppler (TCD), a transkraniální barevně kódovaná duplexní sonografie (TCCS), jsou ultrazvukové metody k analýze průtokových charakteristik v mozkových cévách, schopné detekovat změny v mozkové perfúzi přes intaktní lebku (Bartels, 1995). Umožňují také diagnostikovat intrakraniální vaskulární abnormality, jako je arteriální stenóza, okluze nebo vazospasmus (Alexandrov et al., 2012; Tegeler et al., 2013). Lze detekovat i mikroembolické signály (MES), u nestabilních plátů. Nejčastěji užívanými parametry změny cévní reaktivity jsou rezistenční index (RI) a pulzatilní index (PI) derivované z průtokových křivek. Jsou počítány prostřednictvím softwaru s korekcí vyšetřujícím sonografistou (Tegeler et al., 2013). Jde o rychlou a neinvazivní metodu s možností detekovat mikroangiopatii mozkových cév neboli small vessel disease (SVD), která působí různé typy mozkových lézí (Wardlaw et al., 2019) a odhaduje se, že je příčinou asi 25 % všech iCMP a většiny hemoragických CMP; navíc je příčinou vaskulární demence a nalézáme ji i u demence Alzheimerovské (Wardlaw et al., 2019; Bos et al., 2018). Ke zvýšení obou indexů dochází na podkladě aterosklerózy vedoucí k arteriální ztuhlosti (Lee et al., 2000; Pantoni, 2010) s následným rozvojem endoteliální dysfunkce a mikrovaskulárního poškození (Shi et al., 2018). To vede ke zhoršení mozkového

průtoku a snížení cerebrovaskulární reaktivity detekovatelné jako zvýšení rezistence a pulzatility. Proto jsou RI i PI neinvazivním nepřímým markerem SVD pozitivně korelující s tíží difúzního SVD (Shi et al., 2018; Sabayan et al., 2012). Oba indexy lze velmi snadno měřit prostřednictvím TCD/TCCS v arteria cerebri media (ACM). Přesto, informací o tom, jaké rizikové faktory se u pacientů s aterosklerózou karotid podílí i na remodelaci intrakraniálních arterií, je dosud známo naprosté minimum.

Dalším důležitým faktorem ke zpřesnění diagnostiky neurovaskulárních onemocnění je cerebrální průtok. Jeho kvantifikace umožňuje identifikovat pacienty s rizikem ischemie mozku v důsledku fragilní hemodynamiky a tím i zpřesnit indikace invazivních terapeutických postupů (Amin-Hanjani et al., 2005; Amin-Hanjani et al., 2019). V praxi dosud detekujeme běžně pouze změny průtokových rychlostí v tepnách, ale přímé změření dopadu na objem mozkové cirkulace je zatím předmětem studií. Zkoumány jsou zejména metody neinvazivní, a to kvantitativní magnetická rezonanční angiografie (qMRA) a duplexní sonografie pro měření cervikálních arterií (DS/CA) and TCCS k měření v intrakraniálních arteriích (Payen et al., 1982; Eicke & Tegeler, 1995; Tegeler et al., 2013). Metoda qMRA již byla užita v několika studiích s různými indikacemi včetně zdravých dobrovolníků ke stanovení referenčních hodnot normy (Amin-Hanjani et al., 2005; Amin-Hanjani et al., 2019; van Veluw et al., 2017). DS umožňuje získat obdobné parametry za užití Dopplerovského modu, měření rychlostí toku, kalkulace indexů a z morfologických dat z B-modu (Alexandrov et al., 2012). Ke kvantifikaci volumu lze pak použít různé přístupy (Alexandrov et al., 2012; Lee et al., 2000). Obě metody duplexní sonografie (DSCA a TCCS) i qMRA mohou být použity k měření celkového i regionálního objemu průtoku krve mozkiem. V naší pilotní studii jsme se zaměřili na korelaci obou metod, abychom zjistili, zda je možné tyto techniky využít v klinické praxi k upřesnění změn celkového či lokálního průtoku v mozkových arteriích, a tím i zlepšili identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem iCMP.

2. CÍLE A HYPOTÉZY

Hlavním cílem naší práce bylo zaměřit se na aspekty karotické aterosklerózy z pohledu současné diagnostiky, jejich inovací i širšího kontextu s analýzou remodelace vaskulárního systému mozku u tohoto onemocnění. Tyto záměry byly rozpracovány v jednotlivých studiích, jejichž cíle jsou shrnuty níže.

Cíl č. 1: Cílem prospektivní observační studie bylo zjistit, zda charakteristika karotického aterosklerotického plátu identifikovatelná pomocí duplexní sonografie ovlivňuje riziko progresu plátu.

Hypotéza č. 1: Ultrazvukovým vyšetřením lze identifikovat charakteristiky aterosklerotického plátu, které zvyšují riziko jeho progresu do budoucna

Cíl a hypotézu č. 1 zkoumá studie č. 1.

Cíl č. 2: Cílem studie bylo najít rozdíly v elasticitě aterosklerotického plátu u pacientů se symptomatickou, asymptomatickou progresivní a asymptomatickou stabilní karotickou stenózou.

Hypotéza č. 2: Elasticita aterosklerotického plátu v karotidě měřená pomocí shear-wave elastografie se liší u stabilních a nestabilních plátů.

Cíl a hypotézu č. 2 zkoumá studie č. 2.

Cíl č. 3: Cílem studie bylo zjistit, zda lze v hemodynamickém modelu nasimulovat průtokové parametry v oblasti stenózy karotické bifurkace srovnatelné se stavem *in vivo* před provedením karotické endarterektomie.

Hypotéza č. 3: Průtokové parametry v karotických tepnách naměřené pomocí duplexní sonografie v hemodynamickém fantomu se neliší od parametrů *in vivo* před karotickou endarterektomií.

Cíl a hypotézu č. 3 zkoumá studie č. 3.

Cíl č. 4: Cílem studie bylo identifikovat faktory, které ovlivňují zvýšení rezistenčního a pulzatilního indexu detekované transkraniální duplexní sonografií jako markery angiopatie drobných mozkových tepen u karotické aterosklerózy.

Hypotéza č. 4: U pacientů s aterosklerózou v karotických tepnách lze nalézt rizikové znaky, které nepříznivě ovlivňují hemodynamiku cerebrálního řečiště v důsledku mikroangiopatické remodelace tepen korelující se zvýšením pulzatilního a rezistenčního indexu.

Cíl a hypotézu č. 4 zkoumá studie č. 4.

Cíl č. 5: Cílem studie bylo zhodnotit korelaci měření minutového průtokového objemu krve v krčních i intrakraniálních arteriích mezi duplexní sonografií a kvantitativní magnetickou rezonanční angiografií a zhodnocení inter- i intra-observační shody k přesnějšímu hodnocení neurovaskulárních patologií.

Hypotéza č. 5: Zhodnocení minutového průtokového objemu v extrakraniálních i intrakraniálních arteriích lze provést kvantitativní magnetickou rezonancí i ultrazvukovým vyšetřením, přičemž obě tyto metody spolu dobře korelují.

Cíl a hypotézu č. 5 zkoumá studie č. 5.

3. METODIKA

Použitá metodika je popsána v odpovídajících sekcích u jednotlivých studií.

4. VÝSLEDKY

Výsledky jsou uvedeny v odpovídajících sekcích jednotlivých studií.

5. SOUHRNY JEDNOTLIVÝCH STUDIÍ

5.1. Studie č. 1: Vizuální hodnocení a digitální analýza ultrazvukového obrazu u stabilního a progredujícího aterosklerotického plátu v karotické tepně

5.1.1. Pacienti

Pro analýzu byli vybráni všichni pacienti ze studie ANTIQUE (Atherosclerotic Plaque Characteristics Associated with a Progression Rate of the Plaque and a Risk of Stroke in Patients with the Carotid Bifurcation Plaque Study; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02360137), kteří absolvovali všechna klinická a ultrazvuková vyšetření během 36 měsíců od zařazení do studie. Vstupní kritéria pro zařazení do studie byla věk 30 – 90 let, aterosklerotický plát lokalizovaný v karotické bifurkaci nebo v proximální části vnitřní karotidy šíře $\geq 2,0$ mm, dostatečná kvalita zobrazení aterosklerotického plátu v ultrazvukovém B-obraze, soběstačnost subjektu definovaná jako Rankinovo skóre 0 – 2 body a podepsaný informovaný souhlas. Vylučovací kritéria byla závažné onemocnění s nízkou pravděpodobností dožití minimálně 3 let od zařazení do studie nebo objektivní překážky bránící absolvování pravidelných půlročních kontrol. Studie byla provedena v souladu s Helsinskou deklarací z roku 1975. Pacienti ke studii poskytli písemný informovaný souhlas.

5.1.2. Metodika a provedení studie

Všichni pacienti zařazení do analýzy absolvovali neurologické a fyzikální vyšetření při zařazení a následně v 6měsíčních intervalech po dobu 36 měsíců. Při každé kontrole byly pacientům zaznamenány fyziologická měření, demografické a klinické údaje a komplexní anamnéza se zacílením na vaskulární rizikové faktory. Přehled demografických dat je uveden v Tabulce č. 1. Byly léčeny ovlivnitelné cévní rizikové faktory pomocí strategie „lčba tepen místo léčby rizikových faktorů“ („treating arteries instead of risk factors“) (Spence & Hackam, 2010); u

progrese šířky aterosklerotického plátu o $\geq 0,1$ mm mezi dvěma návštěvami byla pacientům terapie eskalována. Při vstupní vizitě bylo provedeno neurosonologické vyšetření, další o 2 týdny později a poté v 6měsíčních intervalech po dobu 36 měsíců. Byly hodnoceny: maximální šíře plátu, echogenita a homogenita plátu homogenita povrch plátu a přítomnost kalcifikací. Digitální analýza složení plátu byla provedena pomocí programu CEREB BMode Assist.

Tab. 1 Demografické a klinické charakteristiky pacientů zařazených do studie ANTIQUE a pacientů zařazených do analýzy

	Studie ANTIQUE	Pacienti zařazení do analýzy	Pacienti nezařazení do analýzy	
Počet pacientů (n)	1591	1391	200	
Věk (roky); průměr ± SD	69,2 ± 10,2	68,5 ± 10,3	73,7 ± 8,8	
Mužské pohlaví; n (%)	583 (36,6 %)	466 (33,5 %)	117 (58,5 %)	
Hmotnost (kg); průměr ± SD	80,8 ± 14,8	80,5 ± 14,7	82,8 ± 15,3	
Výška (cm); průměr ± SD	168,3 ± 9,3	168,1 ± 9,1	169,5 ± 10,0	
Body mass index; průměr ± SD	28,5 ± 4,4	28,4 ± 4,4	28,8 ± 4,7	
Systolický krevní tlak (mm Hg); průměr ± SD	134,4 ± 12,4	134,4 ± 12,4	134,1 ± 12,2	
Diastolický krevní tlak (mm Hg); průměr ± SD	79,9 ± 8,7	79,8 ± 8,8	80,5 ± 8,1	
Arteriální hypertenze; n (%)	1252 (78,7 %)	1091 (78,4 %)	161 (80,5 %)	
Diabetes mellitus; n (%)	341 (21,4 %)	299 (21,5 %)	42 (21,0 %)	
Hyperlipidémie; n (%)	855 (53,7 %)	754 (54,2 %)	101 (50,5 %)	
Ischemická choroba srdeční; n (%)	410 (25,8 %)	355 (25,5 %)	55 (27,5 %)	
Fibrilace síní; n (%)	193 (12,1 %)	165 (11,9 %)	28 (14,0 %)	
Srdeční infarkt; n (%)	149 (9,4 %)	131 (9,4 %)	18 (9,0 %)	
CMP; n (%)	328 (20,6 %)	279 (20,1 %)	49 (24,5 %)	
Operace/stent tepny; n (%)	246 (15,5 %)	218 (15,7 %)	29 (14,5 %)	
Kouření; n (%)	202 (12,7 %)	183 (13,2 %)	20 (10,0 %)	
Alkohol (IU/den); n (%)	0	676 (42,5 %)	598 (43,0 %)	78 (39,0 %)
	1	596 (37,5 %)	526 (37,8 %)	70 (35,0 %)
	2	297 (18,7 %)	249 (17,9 %)	48 (24,0 %)
	3 a více	26 (1,6 %)	22 (1,6 %)	4 (2,0 %)

5.1.3. Statistická analýza

Demografické údaje byly vyjádřeny jako průměr a směrodatná odchylka, event. jako počet a procento. K identifikaci charakteristik aterosklerotického plátu v karotidě ovlivňující jeho progresi byla použita jednorozměrná i vícerozměrná logistická regresní analýza (metoda forward stepwise). Do vícerozměrné analýzy byly zahrnuty pouze faktory s hodnotou $p < 0,1$ v jednorozměrné analýze.

5.1.4. Výsledky

Do studie ANTIQUE bylo zařazeno celkem 1 591 pacientů (583 mužů a 1 008 žen; průměrný věk $69,2 \pm 10,2$ let), z nichž 119 (77 mužů a 42 žen; průměrný věk $76,1 \pm 7,2$ let) zemřelo a 81 pacientů neabsolvovalo všechny návštěvy. Do analýzy bylo zařazeno 1 391 pacientů (466 mužů a 925 žen; průměrný věk $68,5 \pm 10,3$ roku). Chyba UZ měření šíře plátu stanovená jako 99. percentil rozdílu mezi prvními dvěma měřeními byla 0,2 mm. Stabilní aterosklerotické pláty v obou karotických řečištích byly detekovány u 332 pacientů (125 mužů a 207 žen, průměrný věk $66,7 \pm 9,7$ let). Progredující aterosklerotický plát v alespoň v jedné karotické tepně byl detekován u 255 pacientů (126 mužů a 129 žen, průměrný věk $69,5 \pm 8,3$ roku). Jednorozměrná logistická regresní analýza identifikovala 3 rizikové faktory progresu plátu: šíře aterosklerotického plátu při vstupní vizitě s odds ratio (OR) 1,713 ($p < 0,0001$), nerovný povrch aterosklerotického plátu s OR = 1,900 ($p = 0,001$) a ulcerovaný povrch s OR = 2,328 ($p < 0,0001$). Vícerozměrná logistická regresní analýza potvrdila, že vliv všech 3 faktorů je nezávislý na ostatních sledovaných faktorech, přičemž s nárůstem šíře aterosklerotického plátu o 1 mm (odpovídající růstu stenózy o přibližně 10 %) narůstá riziko progresu plátu v následujících 3 letech o 73,5 % ($p < 0,0001$), nerovný povrch plátu zvyšuje riziko progresu o 56,4 % ($p = 0,007$) a ulcerovaný plát o 81,9 % ($p = 0,025$).

5.2. Studie č. 2: Shear-wave elastografie umožňuje identifikaci nestabilního karotického plátu

5.2.1. Pacienti

Byli zahrnuti konsektivní pacienti ze souboru ANTIQUE splňující kritéria v období 36 měsíců a pacienti, kteří prodělali iCMP nebo tranzitorní ischemickou ataku (TIA) v důsledku stenózy krkavice a podstoupili ultrazvukové vyšetření do 1 měsíce od mozkové příhody. Zařazovací kritéria byla zpřísněna na šíři aterosklerotického $\geq 3,0$ mm v transverzální rovině B-modu a navíc detekci karotické stenózy ≥ 50 %.

5.2.2. Metodika a provedení studie

Klinická vyšetření jsou shodná a uvedena v Souhrnu Studie 1. Byla provedena ultrazvuková vyšetření a zobrazení SWE k měření střední, maximální a minimální elasticity bylo provedeno pouze u plátů se stenózou ≥ 50 %. Byla použita technika SWE, která byla popsána dříve (Ramnarine et al. 2014 b) s kvantifikací průměrného Youngova modulu v kilopascálech (kPa) v oblasti zájmu zahrnující celý plát v podélném řezu. Vyšetření prováděli dva certifikovaní sonografisté (D.S. a P.K) k vyhodnocení inter- a intra- observační variability. Karotické stenózy byly rozděleny do tří skupin (symptomatické, asymptomatické progresivní a asymptomatické stabilní karotické pláty) podle anamnézy v předchozích 3 letech. Symptomatický plát byl definován jako plát, který se projevil iCMP nebo TIA v příslušném arteriálním teritoriu do 1 měsíce před SWE vyšetřením. Stabilní plát byl definován jako plát s maximálním rozdílem šířky plátu mezi počátečním a konečným měřením (interval 36 měsíců) < 1 chybou měření. Progresivní plát byl definován jako plát s rozdílem šířky mezi počátečním a konečným měřením > 2 chyby měření. Pláty s maximálním rozdílem šířky mezi počátečním a konečným měřením 1-2 chybami měření nebyly zahrnuty. Pokud byl v karotickém teritoriu

zjištěn více než jeden plát, byl do analýzy zahrnut největší plát způsobující nejzávažnější stenózu.

5.2.3. Statistická analýza

Velikost vzorku byla spočítána na základě očekávaného 30 % rozdílu v elasticitě (Youngova modulu) mezi asymptomatickými stabilními, asymptomatickými progresivními, a/nebo symptomatickými pláty. Pre-studijní kalkulace prokázaly, nutnost zařadit minimálně 11 pacientů do každé skupiny k dosažení statisticky signifikantního výsledku s $p < 0,05$.

5.2.4. Výsledky

Hodnota chyby měření stanovená jako 99. percentil rozdílu mezi dvěma měřeními byla 0,2 mm. Z 97 účastníků (50 žen, 47 mužů; průměrný věk \pm SD $67,7 \pm 9,0$ let) se stenózou krkavice (průměr 59 % + 12,0 %) zařazených do studie byla symptomatická stenóza zjištěna u 11 (6 žen, 5 mužů; průměrný věk 64,5 let, \pm 10,2 roku), asymptomatická progresivní stenóza u 12 (7 žen, 5 mužů; průměrný věk, $65,7 \pm 8,4$ roku) a asymptomatická stabilní stenóza u 74 (37 žen, 37 mužů; průměrný věk, $68,6 \pm 8,7$ roku). Účastníci ve třech skupinách se nelišili v žádných zaznamenaných zdravotních faktorech kromě CMP a TIA v anamnéze; ty byly významně častěji u symptomatické stenózy ve srovnání s asymptomatickou.

Úspěšná analýza SWE byla provedena u všech 97 plátů. Průměrný Youngův modul v celém souboru plátů se pohyboval mezi 5 a 193 kPa, přičemž u skupiny asymptomatických stabilních plátů byl významně vyšší než u skupiny asymptomatických progresivních (52,2 vs. 30,4 kPa; $p < 0,001$) a symptomatických (52,2 vs. 36,4 kPa; $p = 0,033$) plátů. Nebyly zjištěny žádné významné rozdíly mezi asymptomatickými progresivními a symptomatickými pláty ($p > 0,1$).

Asymptomatické stabilní, asymptomatické progredující a symptomatické pláty se nelišily v echogenitě, homogenitě, výskytu ulcerovaného povrchu, kalcifikací ani v krvácení do plátu ($p < 0,05$ ve všech případech). Byla zjištěna pouze slabá pozitivní korelace mezi elasticitou plátu a věkem ($r = 0,224$). Naopak jediná slabá negativní korelace byla zjištěna mezi elasticitou plátu a závažností stenózy ($r = 0,120$).

5.3. Studie č. 3: Srovnání měření průtokových parametrů v oblasti karotické stenózy in vivo a in vitro – pilotní testování hemodynamického fantomu

5.3.1. Pacienti

Do studie byli zařazeni pacienti sledovaní v rámci studie ANTIQUE, u kterých byla při vyšetření UZ detekována stenóza v oblasti karotické bifurkace $\geq 50\%$ a byli indikováni dle platných kritérií (Brott et al., 2011) ke karotické endarterektomii. Vylučovacími kritérii bylo nedostatečné zobrazení lumina tepny v oblasti a srdeční arytmie výrazně ovlivňující tok v karotické bifurkaci.

5.3.2. Metodika a provedení studie

Klinická vyšetření jsou shodná a uvedena v Souhrnu Studie 1. Všichni pacienti absolvovali duplexní sonografické vyšetření krčních a mozkových tepen. V oblasti stenózy nad 50 % byly změřeny rozměry plátů (šířka, délka), šířka reziduálního lumina, šířka tepny v místě stenózy a za stenózou. Na straně stenózy byly v dopplerovském modu zobrazeny průtokové křivky se změřením průtokových rychlostí před stenózou, ve stenóze i za stenózou. Hodnota průtokových rychlostí byla získána zprůměrováním měření během 4 srdečních cyklů. Stupeň karotické stenózy byl hodnocen podle dříve publikovaných kritérií. U všech pacientů bylo před karotickou endarterektomií provedeno standardní vyšetření CT angiografické od kraniálního oblouku aorty až nad Willisův kruh. Zdrojová data byla uložena jako 1 mm multiplanární rekonstrukce. Ze skenů CTA byla následně provedena 3D

rekonstrukce reziduálního lumina i stěny karotických tepen (ACC, ACI a ACE) pro následný tisk cévního řečiště. Ze snímků CTA byly vybrány snímky z oblasti 4 cm kraniálně a 4 cm distálně, které byly s odpovídajícími vzdálenostmi vloženy do programu Blender 2.90.1. Následně byla vytvořena 3D rekonstrukce karotického řečiště a data byla přesunuta do programu pro 3D tiskárny a 3D model karotického řečiště byl vytištěn na 3D tiskárně s použitím vlákna Gembird 3DP-TPE1.75-01W (Gembird Software Ltd., Almere, Nizozemsko).

Karotická endarterektomie byla provedena podle standardního protokolu (Hrbáč et al., 2017), u všech pacientů bez zavedení shuntu. Aterosklerotický plát z oblasti stenózy v karotické bifurkaci a proximální části ACI by vyjmut z tepny bez poškození, a to vcelku jako 1 blok. Operace byla provedena s pomocí 3D mikroskopu s monitorováním průtoků v ipsilaterální ACM pomocí kontinuální TCD. Plát byl po vyjmutí vložen do perfúzního roztoku a zchlazen na 4 °C. Následně byla vytvořena sestava fantomu, skládajícího se z 3D tisknutých anatomických modelů karotického povodí, do kterých byly vloženy explantované pláty. Tyto modely byly uchyceny na hadicové trny a vloženy do 3D tisknutého držáku s připojením ke generátoru pulzatilního proudění. Celý držák s modelem cévy byl pro zajištění akusticky vhodného prostředí naplněn perfúzním roztokem. Pro generování definovaného průtoku s modulovanou průtočnou pulzatilní vlnou byla vytvořena sestava lineárního pístového čerpadla se speciálním ovládacím softwarem - technické řešení je popsáno v rámci užitého vzoru (Matějka et al., 2020). Tato sestava generátoru byla pomocí silikonových hadiček propojena s 3D tištěným modelem karotidy s vloženým aterosklerotickým plátem. Pro zvýšení akustického odrazu proudící kapaliny a lepší detekci pomocí dopplerovské sondy byla jako imitace krve použita suspenze mikročástic uhlíku. Řízení systému bylo zajištěno pomocí průmyslového kontroleru myRIO-1950 s vlastním ovládacím softwarem. Funkčnost modelu byla ověřena pomocí ultrazvukového vyšetření v B-obraze, barevném a dopplerovském modu. Byly zobrazeny průtokové křivky se změřením průtokových rychlostí před stenózou, ve stenóze, 4 cm za stenózou. Po

ukončení měření byly aterosklerotické pláty vyjmuty z 3D modelu karotických tepen, fixovány v roztoku formaldehydu a následně zpracovány pro histologické vyšetření.

5.3.3. Statistická analýza

Odhad minimální velikosti vzorku byl vypočten pro odhalení signifikantního rozdílu 20 % mezi naměřenými průtokovými rychlostmi *in vivo* a *in vitro* s hladinou významnosti alfa = 5 % a silou beta = 80 %. Statistické výpočty určily, že nutná minimální velikost vzorku je 13 pacientů.

5.3.4. Výsledky

Do studie bylo během 4 měsíců zařazeno 13 pacientů (6 mužů; průměrný věk $67,3 \pm 9,9$ let) se stenózou karotické tepny ≥ 50 %, kteří byli indikováni ke karotické endarterektomii. U 7 pacientů se jednalo o symptomatickou stenózu, u 6 byla stenóza asymptomatická. Demografická data jsou uvedena v Tabulce č. 1 ve Studii č. 1. Průměrná tíže stenózy byla $70,8 \pm 9,4$ %, procento stenózy se pohybovalo mezi 60 a 90 %. Čtyři stenózy byly tvořeny hypoechogenním měkkým plátem, u 2 pacientů byly pláty kalcifikované, u 7 pacientů se jednalo o heterogenní pláty. U 2 pacientů byl povrch plátu hladký, u 5 nerovný a u 6 pacientů byl plát exulcerovaný.

U všech pacientů bylo úspěšně provedeno ultrazvukové vyšetření karotických tepen jak *in vivo* před operací, tak i *in vitro* v hemodynamickém modelu. V žádném z měřených hemodynamických parametrů nebyly zjištěny statisticky signifikantní rozdíly mezi měřením *in vivo* a *in vitro*. Průměrná odchylka v naměřené PSV v oblasti stenózy byla 18,9 cm/s, což odpovídá odchylce 7 %. U EDV byla v oblasti stenózy průměrná odchylka měření 8,2 cm/s odpovídající odchylce 11,1 %.

5.4. Studie č. 4: Periferní vaskulární rezistence v mozkových arteriích u pacientů s karotickou aterosklerózou – dílčí výsledky studie Charakteristiky aterosklerotického plátu asociované s mírou progresu plátu a rizikem cévní mozkové příhody v karotické bifurkaci (ANTIQUÉ)

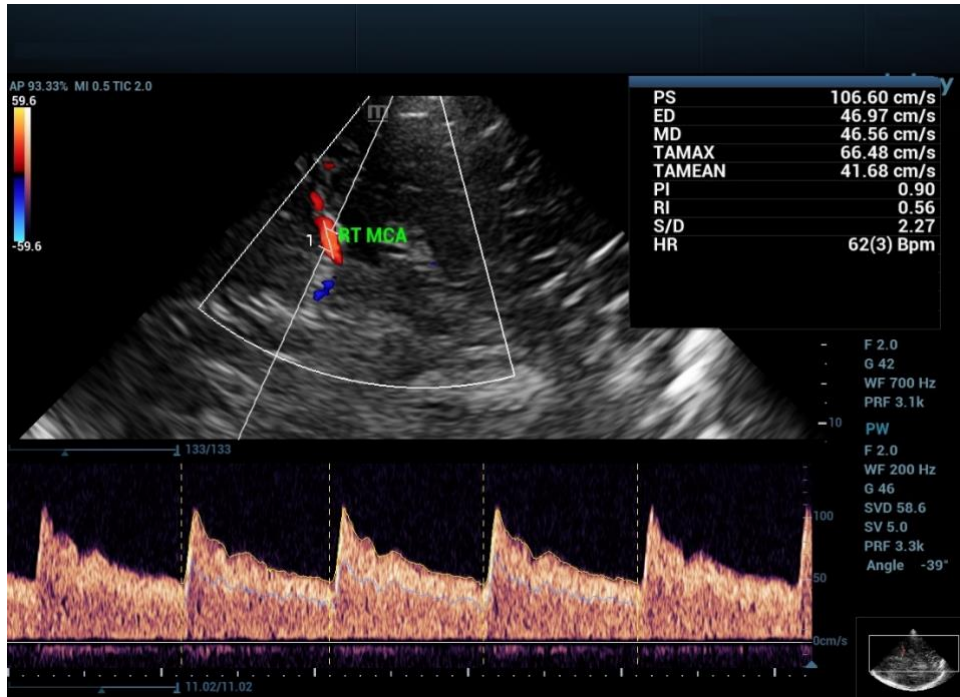
5.4.1. Pacienti

Do studie byli zařazeni všichni po sobě jdoucí pacienti ze studie ANTIQUÉ s aterosklerotickým plátem v karotické bifurkaci nebo v proximální části vnitřní karotidy o šířce $\geq 2,0$ mm v transverzální rovině UZ B-modu. Výpočet hraničních hodnot indexů rezistence a pulzatility byl odvozen ze skupiny zdravých kontrol. Vylučovací kritéria byla nedostatečné akustické okno temporální kosti, akutní nebo chronické srdeční selhání, anamnéza závažného onemocnění srdečních chlopní nebo stenózy aortálního oblouku, arteriální stenóza > 70 % v karotických, vertebrálních nebo intrakraniálních tepnách, oboustranné stenózy karotid > 50 %; závažné onemocnění s nízkou pravděpodobností tříletého přežití a překážky bránící pravidelnému šestiměsíčnímu sledování.

5.4.2. Metodika a provedení studie

Klinická vyšetření jsou shodná a uvedena v Souhrnu Studie 1. V souboru zdravých kontrol následná vyšetření probíhala pravidelně jednou ročně praktickým lékařem. Neurosonologické vyšetření proběhlo u všech pacientů za standardních podmínek. Extrakraniálně byly vyšetřeny karotické a vertebrální tepny se změřením šířky aterosklerotického plátu v karotické bifurkaci nebo ACI v axiální rovině, byla hodnocena echogenita, homogenita, povrchové nerovnosti a kalcifikace plátu. Stupeň stenózy ACI byl hodnocen podle dříve publikovaných kritérií (von Reutern et al., 2012). Transkraniálním vyšetřením byla změřena maximální systolická rychlost a rychlost průtoku krve na konci diastoly, RI a PI, v obou ACM v hloubce 55 mm. U pacientů s okluzí nebo 50 - 70% stenózou společné krkavice, ACI nebo ACM byly hodnoceny pouze kontralaterální RI a PI. Byly použity průměrné

hodnoty RI a PI ze tří měření získaných během čtyř srdečních cyklů v pravé a levé ACM. Všechna sonografická vyšetření prováděl zkušený certifikovaný neurosonografista (DŠ). Zdraví dobrovolníci v derivační kohortě podstoupili kontrolní ultrazvuková vyšetření provedená dvěma sonografisty (DŠ a PK) v intervalu 2 týdnů pro vyhodnocení inter- a intra-observační variability.



Obr. 8 Měření úhlem korigované maximální systolické rychlosti (PSV), konečné diastolické rychlosti (EDV), rezistenčního (RI) a pulzatilního indexu (PI) ve střední mozkové tepně (ACM)

5.4.3. Statistická analýza

Horní hranice normálních hodnot byla stanovena jako 99. percentil hodnot u zdravých subjektů (derivační kohorta). Tato hodnota byla odhadnuta na základě minimální pravděpodobnosti intrakraniální cévní patologie v populaci bez diagnostikované aterosklerózy nebo cévních rizikových faktorů. Dle znalostí autorů však histopatologické údaje o cévách v takové populaci nejsou k dispozici. K identifikaci nezávislých rizikových faktorů zvýšených RI a PI byla použita univarianní a multivarianní logistická regresní analýza. Do vícerozměrné analýzy byly zahrnuty pouze faktory s hodnotou $p < 0,1$ v jednorozměrné analýze.

5.4.4. Výsledky

Do studie bylo zařazeno celkem 1863 pacientů, z toho bylo 133 zdravých dobrovolníků v derivační kohortě (50 mužů; průměrný věk $55,54 \pm 7,06$ let) a 1724 pacientů s aterosklerózou karotid ve validační kohortě (777 mužů; průměrný věk $68,73 \pm 9,39$ let). Demografické údaje jsou uvedeny v Tabulce č. 1 v kapitole Studie 1. Hraniční hodnoty indexů stanovené na základě údajů zdravých dobrovolníků z derivační kohorty byly 0,63 pro RI a 1,21 pro PI. Inter- a intra-observační shoda vyšetření byla velmi vysoká: intra-observační ICC = 0,85 a inter-observační ICC = 0,82. Žádná z vlastních charakteristik plátu významně nezvyšovala riziko nárůstu RI a PI, tj. echogenita plátu, kalcifikace plátu, homogenita plátu a povrch plátu. Nezávislými faktory spojenými se zvýšením RI byly identifikovány věk, šířka karotického plátu, výskyt arteriální hypertenze a DM. Nezávislými faktory spojenými se zvýšením PI byly věk, mužské pohlaví a výskyt DM.

5.5. Studie č. 5: Měření objemu průtoku krve v cervikálních a intrakraniálních tepnách pomocí kvantitativní magnetické rezonanční angiografie a duplexní sonografie (Bocaccia) – prospektivní observační studie

5.5.1. Pacienti

Pacienti byli zařazeni do plánované observační dvouměsíční studie. Kritéria byla: věk 25 - 70 let; indikace k provedení qMRA nebo DS kvůli podezření na cervikální nebo intrakraniální vaskulární patologii; podepsaný informovaný souhlas. Vylučovací kritéria byla: kontraindikace k MR vyšetření a stavy, které by pacientovi nedovolovaly poklidné ležení na zádech na delší dobu.

5.5.2. Metodika a provedení studie

Všichni pacienti podstoupili qMRA, DSCA a TCCS v průběhu 4 hodin. Obě vyšetření DSCA a TCCS byla provedena dvěma sonografisty za použití 2

sonografií. Celkový objem průtoku krve byl definován jako součet objemů průtoků krve ACC a V2 úseků vertebrálních tepen. Objem průtoku krve mozem byl definován jako součet objemů toků ACI a vertebrálních tepen na obou stranách. Deset pacientů podstoupilo qMRA a DSCA/TCCS, které provedli stejní lékaři dvakrát v časovém intervalu 2-10 dnů. Participující vyšetřující lékaři diagnózu předem neznali.

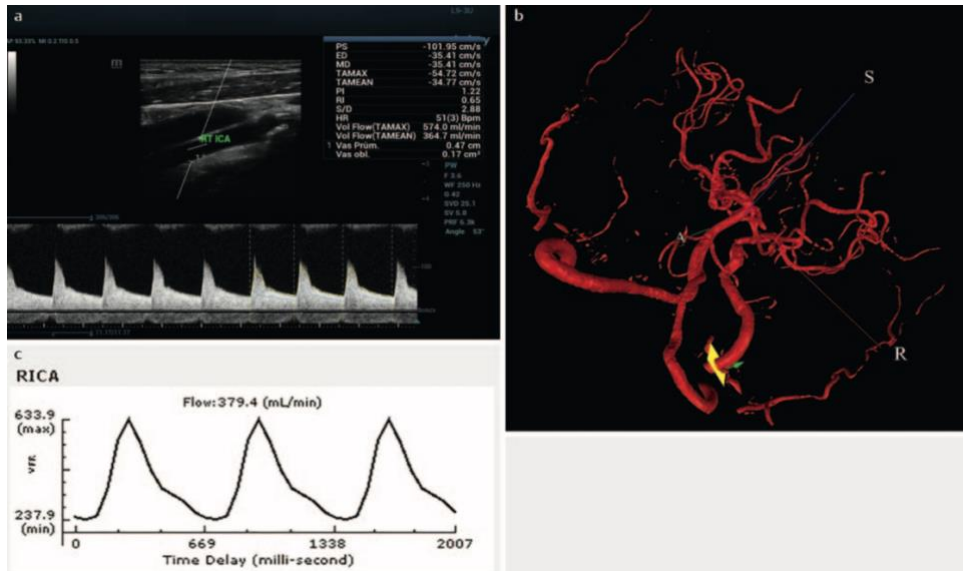
Snímky qMRA byly získány pomocí 3T (Tesla) celotělového skeneru. Skener byl vybaven komerčně dostupným qMRA softwarem NOVA pro analýzu průtoku. Vyšetřením byl získán standardní axiální trojrozměrný time-of-flight MRA obraz intrakraniálních a cervikálních tepen, snímky byly poté přeneseny na pracovní stanici za účelem rekonstrukce 3D povrchově vykresleného obrazu cév, byl proveden retrospektivní gating a rychlá 2D (dvoudimenzionální) fázově kontrastní sekvence. Kódování rychlosti bylo automaticky upraveno softwarem a ověřeno radiologem. Objemy průtoku krve v jednotlivých arteriích byl vypočten.

K provedení duplexní sonografie byly použity dva ultrazvukové skenery: Mindray Resona 7 a Toshiba Aplio 500. U všech pacientů byly měřeny průtokové rychlosti s korekcí úhlu, včetně průměrů rychlostí, průměr tepny, časový průměr maximální rychlosti průtoku krve, časový průměr okamžité rychlosti průtoku krve. K posouzení spolehlivosti měření mezi vyšetřujícími lékaři, byla u všech pacientů provedena DS dvěma sonografisty za užití dvou různých přístrojů. Provedení vyšetření qMRA i DS je vyobrazeno níže – Obrázek č. 10.

5.5.3. Statistická analýza

Statistické výpočty provedené před samotnou studií stanovily minimální velikost vzorku na 21 pacientů. Hlavním cílem bylo zhodnotit korelaci měření průtoku krve mezi qMRA a DS. Sekundární cíle byly zaměřené na zhodnocení intra- i inter-observační spolehlivosti v obou metodách. Korelace mezi měřeními byly

vyhodnoceny pomocí Spearmanova korelačního koeficientu. Všechny testy byly provedeny na hladině významnosti 0,05 α .



Obř. 9 Zobrazení proximální části ACI s měřením objemu krevního průtoku (včetně měření průměru tepny, úhlově korigovaných rychlostí, střední a časově průměrované maximální rychlosti toku a středního objemu průtoku) – **a**) prostřednictvím duplexní sonografie **b**) stejná část tepny za použití kvantitativní magnetické rezonance **c**) s měřením objemu krevního průtoku

5.5.4. Výsledky

Do studie bylo zařazeno celkem 21 pacientů (15 mužů, 6 žen, průměrný věk 56,3 ± 6,2 let). 12 pacientů mělo arteriální patologii krční nebo intrakraniální tepny (3 pacienti s okluzí ACI, 2 pacienti s okluzí ACI a intrakraniálním bypassem, 2 pacienti se stenózou ACI, 2 pacienti s arteriovenózní malformací, 1 pacient se stenózou ACM, 1 pacient s okluzí brachiocefalického kmene s vertebrálním steal syndromem a 1 pacient s okluzí vertebrální tepny); 9 pacientů mělo fyziologický nález.

Inter-observační spolehlivost mezi měřeními objemu průtoku krve metodou duplexní sonografie ve všech vyšetřovaných tepnách pomocí dvou různých přístrojů byla vynikající s ICC = 0,972. Intra-observační spolehlivost qMRA a DS byla podobná s ICC = 0,995, pro qMRA a ICC = 0,992 pro DS.

Při měření objemu mozkového krevního průtoku v krčních tepnách byli mezi qMRA a DS zaznamenány vysoké korelace, korelace měřené pomocí dvou různých ultrazvukových přístrojů byly vysoké nebo velmi vysoké. Avšak korelace mezi objemem průtoku krve mozkem v intrakraniálních tepnách měřených pomocí qMRA a TCCS nebo dvou různých ultrazvukových přístrojů, byly většinou nízké až střední.

6. DISKUZE

Ateroskleróza je ve vyspělých zemích rozšířeným onemocněním, přičemž stenóza krční tepny se vyskytuje až u 75 % mužů a 62 % žen ve věku nad 65 let (Yanez et al., 2009). Ve studii Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study se dokonce prokázalo, že aterosklerotické pláty lze detekovat u 48,8 % mužů ve věku nad 42 let se zvyšující se incidencí s rostoucím věkem. Prevalence ve věku 42 let byla 14 %, ve věku 48 let již 32 % a ve věku 54 let dokonce 68 % (Salonen et al., 1988). Dosud zavedená konvence hodnotit tíži aterosklerotického onemocnění karotid pouze na podkladě stupně stenózy je v současnosti zjevně nedostatečná a klinická potřeba dalších informací včetně detailnější architektiky karotického plátu je zřejmá. Ultrazvuk je v klinické praxi rozšířená metoda s několika novými modalitami, které umožňují zlepšení detekce nestabilního plátu. Má schopnost identifikovat většinu morfologických charakteristik plátu a zatím nedostatečné rozlišení některých z nich může být překonáno použitím pokročilejších metod, uvedených dále.

Na možnosti současné ultrazvukové diagnostiky jsme se zaměřili ve studii č. 1. Prokázali jsme, že z běžně hodnocených sonografických charakteristik aterosklerotických plátů pouze větší šíře plátu, odpovídající vyššímu procentu stenózy tepny, a nerovný nebo ulcerovaný povrch plátu jsou nezávislými rizikovými faktory jeho progresu. Naproti tomu žádný z typů aterosklerotického plátu dle jeho převažující echogenity, homogenity nebo složení, a to jak dle vizuální, tak digitální analýzy obrazu, nebyl identifikován jako rizikový faktor pro progresi plátu. Konvenčně jsou za nestabilní považovány pláty anechogenní, heterogenní, s neovaskularizací, krvácením do plátu, známkami zánětu či nerovným povrchem (Kešnerová et al., 2018; Zhu et al., 2020; Roubec et al., 2019; Charvát et al., 2020). Stále však není jasné, zda lze včasné identifikovat pacienty, u kterých je riziko progresu stabilních plátů do stadia nestabilního. Výsledky naší studie ukazují, že šíře aterosklerotického plátu, která odpovídá zvyšujícímu se

procentu stenózy, je spojená také se zvýšeným rizikem progresu aterosklerotického plátu, přičemž velikost plátu měřená pomocí MR nebo DS je lepším prediktorem progresu plátu a vaskulární příhody v povodí dané tepny než pouhé měření procenta stenózy tepny (Spence et al., 2002; Xu et al., 2014). Naopak jsme neprokázali, že by složení aterosklerotického plátu bylo rizikovým faktorem pro jeho progresi. Nicméně je prokázáno, že nerovnosti či ulcerace povrchu plátu jsou způsobeny patologickými aktivitami uvnitř plátu, jako jsou zánět, nekróza či krvácení do plátu a tyto lze tedy považovat za známku pokročilejšího stadia s vyšším rizikem jeho progresu i rozvoje symptomů včetně vzniku cévní mozkové příhody (Esposito-Bauer et al., 2013). Z uvedeného vyplývá, že je potřeba místo simplexního hodnocení procenta karotické stenózy zahrnout další vyšetřovací parametry jako je složení plátu, jeho velikost i povrch. Optimálně by se screeningové sonografické vyšetření k detekci aterosklerózy mělo provádět ve věku asi 50 let, kdy jsou pláty v tepnách detekovatelné přibližně u 50 % populace (Salonen et al., 1988), ale většina z těchto lidí nemá koronární nebo cerebrovaskulární příhody. K optimalizaci léčby by měla být prováděna kontrolní vyšetření se sledováním vývoje plátů a kratší intervaly by se měly volit především u pacientů s většími a nerovnými či ulcerovanými pláty s časnou indikací intervenční léčby při splnění příslušných kritérií (Brott et al., 2011). Tato léčebná strategie může vést ke snížení rizika vaskulárních příhod (Spence & Hackam, 2010).

Ve studii č. 2 jsme navázali na uvedené výzkumem nových ultrazvukových technik k rozlišení stabilních a nestabilních aterosklerotických plátů. Byla zkoumaná analýza plátů metodou shear-wave elastografie. Studie potvrdila proveditelnost i klinickou validaci SWE při hodnocení elasticity karotického aterosklerotického plátu, která byla prokázána i v publikovaných studiích *in vitro* a *in vivo* (Ramnarine et al., 2014b; Pruijssen et al., 2020). SWE také umožnila kvantifikovat elasticitu plátu pomocí Youngova modulu u stenóz $\geq 50\%$, bez ohledu na procento stenózy nebo složení plátu. Youngův modul plátu byl významně vyšší u

asymptomatických stabilních plátů než u asymptomatických progresivních nebo symptomatických plátů, přičemž optimální hraniční hodnota byla 26 kPa. Námi naměřené hodnoty Youngova modulu se nejvíce blížily hodnotám zjištěným ve studii (Chai et al., 2013), které byly vypočteny přímým měřením Youngova modulu karotického plátu získaného z endarterektomie pomocí indentačního testu. Medián Youngova modulu v této studii byl 30 kPa pro fibrózní tkáň, 40 kPa pro hustý, strukturovaný kolagen, 80 kPa pro volný, nestruturovaný kolagen a 16 kPa pro lipidy.

Tato studie je jedinečná, protože rozdělila asymptomatické pláty na stabilní a progresivní skupinu. Výsledky jasně ukazují, že stabilní a progresivní aterosklerotické pláty se významně liší v měřených průměrných, minimálních a maximálních hodnotách Youngova modulu. Naměřené hodnoty Youngova modulu u asymptomatických progresivních plátů byly dokonce nižší, i když ne významně než u symptomatických plátů. Toto zjištění podporuje hypotézu, že progresse aterosklerotického plátu je rizikovým faktorem pro vznik nestabilních plátů. Měření elasticity plátu pomocí SWE by tedy mohlo být použito jako doplňkový parametr k rozlišení stability plátu. Limitací studie byl však nízký počet účastníků, který nám neumožnil vyhodnotit další faktory, které mohou potenciálně ovlivňovat elasticitu plátu. Dále, asymptomatictí účastníci této studie nepodstoupili zobrazovací vyšetření mozku a nebylo možné u nich vyloučit ischemickou mozkovou příhodu v oblasti stenotického úseku krkavice bez klinických symptomů.

Z obou prezentovaných studií je zřejmé, že podrobnější a zejména opakovaná analýza plátů, stejně jako predikce vývoje a výzkum v oblasti hemodynamiky karotické bifurkace je v nemalé míře omezen podmínkami *in vivo*. To vedlo výzkumný tým ke snaze přenést částečně možnosti výzkumu k vytvoření *in vitro* fantomového modelu karotické bifurkace.

V naší studii č. 3 výsledky ukázaly, že v sestaveném hemodynamickém fantomu je možné dobře simulovat charakteristiky průtoku tekutiny v oblasti karotické stenózy způsobené aterosklerotickým plátem. Ultrazvukem měřené průtokové charakteristiky v hemodynamickém modelu byly srovnatelné se stavem *in vivo* před endarterektomií. Průměrná odchylka v naměřené maximální průtokové rychlosti v oblasti stenózy byla pouze 7 %, u konečné diastolické rychlosti 11 %.

Proces vývoje aterosklerotického plátu lze studovat *in vivo* pomocí neinvazivních (např. DS, CT, MR), semiinvazivních (např. CTA, kontrastní MR, kontrastní duplexní sonografie, PET) nebo invazivních metod (např. intravaskulární UZ) většinou s velmi limitovanou možností opakování. Sledování procesu karotické aterosklerózy v čase je přitom jedním ze základních požadavků z mnoha zmíněných důvodů. Ačkoli je přímé měření hemodynamických parametrů v lidských tepnách proveditelné, jedná se o invazivní výkon, který je spojen s nezanedbatelným rizikem embolizace do distálního řečiště (Heinen et al., 2018). Z těchto důvodů je snaha nahradit toto invazivní přímé měření matematickými modely (Heinen et al., 2019; Duanmu et al., 2019) nebo měřením v arteficiálních modelech (Yang et al., 2017). Hlavní limitací těchto modelů je, že deformační vlastnosti vytištěné stenózy se liší od stavu *in vivo*, tedy deformačních vlastností aterosklerotických plátů. Tyto limitace jsme v námi sestrojeném hemodynamickém modelu překonali vložením reálného aterosklerotického plátu, který byl vyjmut vcelku z oblasti karotické bifurkace. Po úspěšném ověření funkčnosti a možnosti modelovat reálné průtokové tlaky a rychlosti v oblasti karotické stenózy jsou v další fázi projektu plánovaná přímá měření průtokových charakteristik pomocí čidel umístěných v modelu. Sestrojený hemodynamický model umožňuje srovnání přímo měřených průtokových parametrů s měřením hemodynamických parametrů pomocí neinvazivních metod, např. duplexní sonografie nebo kvantitativní MRA (Fiedler et al., 2020), nebo s daty z matematických modelů, což je plánováno v další fázi projektu. Limitací je absence elastických vlastností cévní stěny, což nelze dosáhnout bez použití cévní náhrady. Druhou, naopak snadno překonatelnou,

limitací je úprava reologických vlastností kapaliny za použití lidské nebo zvířecí krve.

Proces karotické aterosklerózy není izolovanou modifikací jedné tepny, neboť ateroskleróza je chronické degenerativně – zánětlivé onemocnění celého vaskulárního systému. Obvykle začíná již v mládí a přes intenzivní výzkum není jeho etiopatogeneze přesně objasněna (Peeters et al., 2009). Ještě daleko méně informací než u karotických tepen, které jsou častým vyšetřovacím modalitám dobře dostupné, máme o aterosklerotické remodelaci tepen mozku. Zde se v diagnostice postižení cévní změny hodnotí především ze známek nepřímých. Jednou z neinvazivních technik je TCCS, s detekcí remodelace mozkových cév prostřednictvím hodnot RI a PI.

Ve studii č. 4 bylo cílem zjistit, které rizikové faktory u souborů pacientů s karotickou aterosklerózou ovlivňují i remodelaci vlastního cerebrálního řečiště. Nezávislými rizikovými faktory zvýšeného RI a/nebo PI v ACM nad hraniční hodnoty jako markery SVD byly detekovány vyšší věk, mužské pohlaví, výskyt DM, arteriální hypertenze a závažnost aterosklerózy karotid (šířka aterosklerotického plátu). Horní hranice pro oba indexy byla stanovena jako 99. percentil hodnot zdravé populace a činila 0,63 pro RI a 1,21 pro PI. Podle poznatků autorů se jedná o ojedinělou studii, která identifikuje faktory ovlivňující zvýšený RI a PI v intrakraniálních tepnách jako markery SVD u pacientů s aterosklerózou karotických tepen včetně charakteristik plátu a hemodynamiky v karotických tepnách.

Všechny identifikované rizikové faktory zvýšení intrakraniálního RI nebo PI v prezentované studii, jako je vyšší věk, mužské pohlaví, výskyt DM a arteriální hypertenze, jsou také známými rizikovými faktory aterosklerózy karotid (Crouse et al., 1987). Zvýšený RI a PI navíc koreloval s tíží stupně aterosklerózy karotid. Tyto výsledky naznačují, že nález zvýšeného RI nebo PI jako známky SVD by

nemělo vést ke změnám v léčbě rizikových faktorů u pacientů s aterosklerózou karotid.

Věk jako prediktor zvýšeného RI a PI u osob starších 50 let byl popsán již dříve (Ackerstaff et al., 1990). Publikované studie prokázaly slabou korelaci mezi RI a/nebo PI v intrakraniálních tepnách a věkem u velké populace starších osob bez cévní mozkové příhody a u žen ve velké multietnické populaci (Tegeler et al., 2013; Yang et al., 2016). O nejednoznačnosti rozdílů mezi pohlavími v RI a PI se hovořilo již dříve a je třeba vzít v úvahu mnoho faktorů (Tegeler et al., 2013; Reeves et al., 2008). Vliv pohlaví na mozkovou hemodynamiku může mít významné důsledky v rozdílech u cévních mozkových příhod a poklesu kognitivních funkcí mezi muži a ženami, a proto by měla být předmětem dalšího výzkumu (Yang et al., 2016). Mikroangiopatie, včetně postižení mozkových cév, je častou komplikací DM (Fulesdi et al., 1997). Lee et al. prokázali, že PI v ACM je významně vyšší u pacientů s DM s komplikacemi než u pacientů bez komplikací a u zdravých kontrol a úzce koreluje s délkou trvání DM. Hemodynamické změny jsou pozorovány nejen u DM 2. typu, ale i u DM 1. typu a jsou významnější ve skupině dlouhodobě nemocných s diabetem. Zvýšení PI je asociováno s arteriální hypertenzí (Cho et al., 1997) a byla zjištěna korelace mezi délkou trvání arteriální hypertenze a zvýšeným PI v ACM a ACI u pacientů s hypertenzí bez anamnézy cévní mozkové příhody (Schmieder et al., 2011). Na rozdíl od rezistence je pulzatilita v tomto ohledu komplexnějším parametrem, která odráží souhru mnoha faktorů v průběhu srdečního cyklu, a lze tedy zjistit rozdíly. Rozdílné účinky arteriální hypertenze na RI a PI je třeba prozkoumat v budoucích studiích.

Stupeň aterosklerózy karotid byl identifikován jako faktor, který negativně ovlivňuje poměr pravděpodobnosti patologicky zvýšeného RI o 26 % na 1 mm šířky (přibližně 10 % stenózy cévy). Lze tedy předpokládat, že vyšší stupeň aterosklerotického postižení karotických tepen znamená závažnější aterosklerotické postižení i malých mozkových tepen.

Studie ANTIQUE zahrnovala velký soubor s analýzou několika dalších parametrů a onemocnění ve vztahu k mozkovým hemodynamickým ukazatelům. Přesto nebyl zjištěn žádný další rizikový faktor. Hyperlipidemie jako známý rizikový faktor aterosklerózy karotid nebyla potvrzena jako nezávislý rizikový faktor, přestože hodnoty RI a PI byly u pacientů s hyperlipidemií vyšší. Rovněž kouření, nadměrné požívání alkoholu, obezita nebo vlastnosti karotického plátu nebyly identifikovány jako nezávislé rizikové faktory pro zvýšení RI nebo PI. Byli zahrnuti pouze pacienti s aterosklerotickým plátem v karotických tepnách, proto jsou výsledky limitované pouze pro populaci s aterosklerotickými pláty v karotidách.

V souvislosti s výše uvedeným lze usuzovat, že stav jak přírodního, tak vlastního mozkového cévního řečiště, má významný dopad na vlastní objem krve zásobující tkáň mozku, která je zásadním parametrem dostatečné kvality metabolismu mozkové tkáně. Náš další výzkum vedl tedy i k otázce možnosti změření reálného objemu průtoku krve mozkem, což bylo předmětem studie č. 5. Bylo potvrzeno, že jak qMRA, tak duplexní sonografie, včetně DSCA a TCCS, byly schopny měřit skutečný objem krevního průtoku zejména v krčních a mozkových tepnách s celkově vynikající inter- a intra-observační spolehlivostí. Korelace mezi měřením objemu průtoku krve mozkem prostřednictvím qMRA a DS, zejména krčními tepnami, byly většinou vysoké. Také korelace mezi objemy průtoku krve mozkem měřené pomocí dvou různých ultrazvuků byly vysoké nebo velmi vysoké. Ovšem korelace mezi objemem průtoku krve mozkem v intrakraniálních tepnách měřených pomocí qMRA a TCCS nebo dvou různých ultrazvuků byly většinou střední až nízké. Podobně jako naše výsledky potvrdily dříve publikované studie vysokou reprodukovatelnost qMRA i DSCA při měření objemu mozkového krevního průtoku s nízkou intra-observační variabilitou (Oktar et al., 2006; Dörfler et al., 2000; Ho & Metreweli, 2000; Ho & Metreweli, 2002). Obě metody jsou schopny měřit objem krevního průtoku také v ACC, ACI a vertebrální tepně s vysokou spolehlivostí, i když stále zůstávají závislé na dovednostech a zkušenostech vyšetřujícího specialisty, zejména u sonografického měření (Dörfler

et al., 2000; Ho & Metreweli, 2002). Ve srovnání s metodami v jiných studiích je hlavní výhodou MR a DS jejich neinvazivita (Payen et al., 1982; Zhao et al., 2007), která je předpokladem pro jejich běžné klinické použití. Úroveň objemu mozkového průtoku (474 až 748 ml/min) zjištěná u dospělých je srovnatelná s našimi měřeními (745,5 a 588,8 ml/min pro DS a 695,5 ml/min pro qMRA) (Zhao et al., 2007; Oktar et al., 2006; Dörfler et al., 2000; Ho & Metreweli, 2002; Schöning & Hartig, 1996; Scheel et al., 2000).

Při měření rychlosti průtoku stanoveného pomocí qMRA nedochází, na rozdíl od Dopplerovské sonografie, k nerovnoměrným měřením. Měření objemu krevního průtoku pomocí qMRA by tedy mohlo být přesnější (Uematsu et al., 1983). Chyby v měření objemu krevního průtoku při použití sonografických technik vznikají nepřesnostmi v záznamu rychlostí a diametru cév při měření mimo osu, vliv mají i cévní tortuozity, turbulentní nebo non-axiální průtok, artefakty při špatném nastavení přístroje a pohybové artefakty cévní stěny (Eicke & Tegeler, 1995; Ho & Metreweli, 2000). U měření intrakraniálních cév je chyba sonografických měření vyšší a roli hrají menší průměr vyšetřovaných tepen, krátké tepenné segmenty a častější ohyby intrakraniálních tepen, dále nižší kvalita snímků v B-modu při použití sondy s nižšími ultrazvukovými frekvencemi při TCCS vyšetření a použití barevného režimu nebo režimu Power Mode namísto režimu B-mod pro měření arteriálního průměru. Při měření objemu průtoku duplexní sonografií může přitom drobná chyba v měření průměru cévy dramaticky změnit odhadovaný objem průtoku. Zanedbatelné rozdíly mezi měřením objemu průtoku krve v ACC a jejích větvích, ACI a ACE, pomocí qMRA i DS potvrdily, že obě metody jsou schopny měřit skutečný objem průtoku krve v krčních tepnách v běžné klinické praxi. Korelace mezi měřením objemu průtoku krve v intrakraniálních tepnách byly, na rozdíl od cervikálních tepen, nízké nebo střední, a z důvodů výše uvedených. Limitací ve studii č. 5 bylo zařazení omezeného počtu pacientů a omezený počet vaskulárních patologií a jejich typů nám neumožnili testovat limity obou metod u konkrétních tepen. Navíc, měření průměru intrakraniálních tepen je

v naší studii jedinečné a tato metoda musí být validována dalšími odborníky. Pro srovnání našich výsledků neexistuje žádný referenční standard.

7. ZÁVĚRY STUDIÍ, ZHODNOCENÍ CÍLŮ A HYPOTÉZ

V našich studiích se nám podařilo splnit vytyčené cíle a potvrdili jsme námi stanovené hypotézy. V první studii byla potvrzena hypotéza, že na základě ultrazvukového vyšetření lze identifikovat charakteristiky aterosklerotického plátu, které zvyšují riziko jeho progresu do budoucna, a to větší šířka plátu, nerovnosti a ulcerace jeho povrchu. Každý 1 mm šířka aterosklerotického plátu zvyšuje riziko progresu plátu v následujících 3 letech o 73,5 %, nerovný povrch o 56,4 % a ulcerace plátu o 81,9 %.

Ve druhé studii jsme potvrdili hypotézu, že nové vyšetřovací modalita shear-wave elastografie rozliší stabilní a nestabilní karotický plát, neboť průměrná elasticita měřená pomocí Youngova modulu je významně vyšší u asymptomatických stabilních plátů ve srovnání s asymptomatickými progresivními a symptomatickými pláty. Mezi asymptomatickými progresivními a symptomatickými pláty nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v elasticitě. Shear-wave elastografie je užitečnou modalitou pro diagnostiku nestabilních aterosklerotických plátů v karotidách.

Ve třetí studii jsme potvrdili, že k podrobnějším studiím hemodynamických změn v oblasti stenózy způsobené karotickým plátem lze využít i modely sestavené *in vitro*. Hemodynamický model umožňuje srovnání přímo měřených průtokových parametrů s měřením hemodynamických parametrů pomocí neinvazivní metody duplexní sonografie. V žádném z měřených parametrů nebyly zjištěny statisticky signifikantní rozdíly mezi měřením *in vivo* a *in vitro*. Průměrná odchylka v naměřené maximální systolické rychlosti v oblasti stenózy byla 18,9 cm/s, což odpovídá odchylce 7 %. U konečné diastolické rychlosti byla v oblasti stenózy průměrná odchylka měření 8,2 cm/s odpovídající odchylce 11,1 %.

Ve studii čtvrté byla potvrzena hypotéza, že u pacientů postižených aterosklerózou karotid lze nalézt rizikové znaky, které nepříznivě ovlivňují hemodynamiku

cerebrálního řečiště v důsledku mikroangiopatické remodelace tepen korelující se zvýšením rezistenčního a pulzatilního indexu. Identifikovali jsme nezávislé prediktory zvýšené mozkové arteriální rezistence ($RI > 0,63$ v ACM) a pulzatility ($PI > 1,21$ v ACM). Těmito jsou vyšší věk, mužské pohlaví, výskyt diabetes mellitus, arteriální hypertenze a závažnost aterosklerózy měřené jako šířka plátu v karotických tepnách.

V páté studii byla potvrzena hypotéza o korelaci metod kvantitativní magnetické rezonance a ultrazvukového vyšetření při zhodnocení mozkového průtoku extrakraniálních i intrakraniálních arterií. Výsledky prokázaly, že obě metody qMRA i DS jsou schopny měřit skutečný objem průtoku především v cervikálních arteriích s vysokou inter- i intra- observační shodou, a vysokou korelací mezi qMRA a DS, což se potvrdilo zejména pro krční tepny. Nicméně u arterií mozku byly korelace nízké až střední při srovnání qMRA a TCCS i při srovnání dvou ultrazvukových přístrojů. Potenciální bias v měření objemu krevního průtoku je zvláště u mozkových tepen výrazně vyšší než u tepen krčních, zejména u TCCS metody.

I přes limitace všech studií lze shrnout, že uvedený výzkum přináší inovativní přístupy v oblasti cerebrovaskulární medicíny. Zkoumali jsme nově vyvíjené techniky softwarové analýzy ultrazvukového B obrazu k detailnější analýze plátu včetně respektování jeho architektiky, na jejímž vývoji se členové tohoto týmu podílejí. Použití této techniky u karotické aterosklerózy by v budoucnu mohlo výrazně zpřesnit indikace i časování intervenčních metod. Některé naše závěry byly zcela jedinečné např. rozdělení asymptomatických karotických plátů na stabilní a progresivní skupinu prostřednictvím techniky SWE, která je u karotické aterosklerózy nově zkoumanou technikou. Rozšíření běžného ultrazvukového vyšetření o techniku SWE by mohlo zpřesnit identifikaci pacientů ve zvýšeném riziku CMP a zavčas tak upravit preventivní terapeutické postupy. Nové možnosti pro budoucí výzkum karotické aterosklerózy přináší validace duplexní sonografie

při studiu hemodynamických parametrů *in vitro* v uměle sestrojeném hemodynamickém fantomu. To rozšiřuje experimentální možnosti zejména výzkumu progresu karotické stenózy tepen. Popsaná technika vložení reálného karotického plátu do uměle sestrojeného anatomického modelu cévy je zcela nově navrženým postupem. Byli prezentovány pilotní výsledky při úspěšné identifikaci nezávislých faktorů přispívajících k remodelaci mozkových cév u pacientů s karotickou aterosklerózou. Autoři této práce nenalezli obdobná data ani v literatuře, obzvláště u takto velkého souboru pacientů. Tyto data přitom zásadním způsobem mohou zpřesnit klinická doporučení v prevenci cerebrovaskulárních onemocnění. Srovnáním korelací neinvazivních technik duplexní sonografie a kvantitativní magnetické rezonance při měření cerebrovaskulárního průtoku v různých úsecích cévního řečiště (extrakraniálního versus intrakraniálního) byla zjištěna vysoká spolehlivost při měření zejména v oblasti cervikálních arterií, naopak u intrakraniálního řečiště byla nalezena korelace střední až nízká. Je však potřeba uvést, že měření intrakraniálních arterií metodou duplexní sonografie nebylo dosud provedeno a jednalo se tak o pilotní práci možného využití sonografie. Přitom je ultrazvuk metodou zcela neinvazivní, široce dostupnou a v důsledku dynamického vývoje v posledních letech s výrazně rozšířeným spektrem možností uplatnění i v oblasti cerebrovaskulární medicíny. Velmi dobrá klinická dostupnost i možnost rychlého převedení nově získaných poznatků do praxe jsou tak jedním z důležitých důvodů, proč se autorka této práce věnuje právě výzkumu této metody.

Další studie, které by mohly být příslibem zajímavých výsledků a rozšíření dalších aplikací ultrazvuku do budoucna, již v našich týmech probíhají.

8. SOUHRN

Cílem předkládané práce bylo zhodnotit možnosti diagnostiky nestabilního plátu, včetně inovativních metod i vlivu karotické aterosklerózy na cerebrovaskulární hemodynamiku. V rámci provedených studií jsme se zabývali různými aspekty této problematiky, a potvrdili jsme několik důležitých hypotéz s možným impaktem pro klinickou praxi.

Bylo potvrzeno, že na základě ultrazvukového vyšetření lze identifikovat tři nezávislé znaky aterosklerotického plátu, které zvyšují riziko jeho progresu do budoucna, a to větší šíři aterosklerotického plátu korespondující s procentem stenózy tepny, nerovný povrch plátu a ulcerace jeho povrchu. Tyto jsou detekovatelné i při běžném sonografickém vyšetření a mělo by vést k častějším sonografickým kontrolám těchto pacientů.

Rovněž bylo zjištěno, že nové vyšetřovací ultrazvukové modalities jako je shear-wave elastografie mohou pomoci odlišit stabilní a nestabilní karotický plát, což se potvrdilo i u plátů asymptomatických. Jde tedy o užitečnou metodu v diagnostice nestabilních aterosklerotických plátů v karotických tepnách.

Díky experimentálnímu výzkumu na hemodynamickém fantomu jsme zjistili, že korelace vyšetření hemodynamických parametrů prostřednictvím duplexní sonografie lze validovat i v podmínkách *in vitro*. Fantomové studie tedy mohou rozšířit výzkumné aktivity na poli karotické aterosklerózy s velmi dobrou reprodukcibilitou pro podmínky *in vivo*.

U pacientů s karotickou aterosklerózou existují nezávislé prediktory zvýšené mozkové arteriální rezistence a pulzatility, jako známkou mikroangiopatické remodelace tepen mozku. Těmi jsou vyšší věk, mužské pohlaví, výskyt diabetu, arteriální hypertenze a závažnost aterosklerózy měřené jako šířka plátu v karotických tepnách. U těchto pacientů by měla být přísnější korekce

modifikovatelných faktorů s předpokladem příznivého dopadu i na cerebrální hemodynamiku, což by mělo být předmětem dalších studií.

Možnost měřit skutečný objem cirkulující krve mozkovými arteriemi byla potvrzena metodami kvantitativní magnetické rezonanční angiografie a duplexní sonografie, a to výrazně přesněji, jsou-li tato měření provedena v oblasti cervikálních arterií. Uvedená zjištění by měla vést ke zpřesnění léčebně preventivních opatření s cílem zmezit poškození mozkové tkáně včetně rozvoje cévní mozkové příhody.

9. SUMMARY

Atherosclerosis is a chronic progressive disease with high incidence in population. Its predominant location is in carotid bifurcation and is one of the most important causes of ischemic stroke especially if unstable plaque is detected. The aim of this work was to evaluate the diagnostic options of unstable plaque diagnostic including innovations and evaluating the impact of carotid atherosclerosis on cerebrovascular hemodynamics. In performed studies we analyzed different aspects in this field and verified several important hypotheses with possible impact to clinical practice.

It was confirmed that the ultrasound examination can identify three independent markers of atherosclerotic plaque which increases the risk of its progression in the future. Those are larger plaque width corresponding with the percentage of the artery stenosis, irregular plaque surface and ulcerations. These markers are detectable in routine sonographic examination and should lead to more frequent sonographic controls of such patients with adequate therapeutic recommendations. We also found that novel diagnostic ultrasound methods as shear-wave elastography can differentiate stable and unstable carotid plaque which was confirmed also in asymptomatic plaques. The modality was confirmed as a useful modality in diagnostics of unstable atherosclerotic plaques in the carotid arteries. Due to experimental research on the hemodynamic phantom, we found that the correlation of the examination of hemodynamic parameters by duplex sonography can be validated in *in vitro* conditions. Thus, phantom studies can expand research activities of carotid atherosclerosis with very high reproducibility for *in vivo* conditions.

In patients with carotid atherosclerosis exists independent predictors of increased cerebral arterial resistance and pulsatility as sign of microangiopathic cerebral arteries remodeling. These are higher age, male gender, incidence of diabetes, arterial hypertension, and severity of atherosclerosis measured as plaque width in

the carotid arteries. Stricter correction of modifiable factors should be recommended in these patients, assuming a beneficial effect on cerebral hemodynamics, which should be the subject of further studies.

The ability to measure the actual blood flow volume of the cerebral arteries has been confirmed by quantitative magnetic resonance angiography and duplex sonography, much more accurately when these measurements are made in the cervical arteries. In future, this could lead to more precise medical preventive measures to reduce brain tissue damage, including the development of stroke.

10. LITERATURA

1. Ackerstaff, R. G. A., Keunen, R. W. M., Van Pelt, W., Montauban Van Swijndregt, A. D., & Stijnen, T. (1990). Influence of biological factors on changes in mean cerebral blood flow velocity in normal ageing: A transcranial Doppler study. *Neurological Research*, *12*(3), 187-191.
2. Alexandrov, A. V., Sloan, M. A., Tegeler, C. H., Newell, D. N., Lumsden, A., Garami, Z., ... Tsivgoulis, G. (2012). Practice Standards for Transcranial Doppler (TCD) Ultrasound. Part II. Clinical Indications and Expected Outcomes. *Journal of Neuroimaging*, *22*(3), 215-224.
3. Amin-Hanjani, S., Du, X., Zhao, M., Walsh, K., Malisch, T. W., & Charbel, F. T. (2005). Use of quantitative magnetic resonance angiography to stratify stroke risk in symptomatic vertebrobasilar disease. *Stroke*, *36*(6), 1140-1145.
4. Amin-Hanjani, S., Stapleton, C. J., Du, X., Rose-Finnell, L., Pandey, D. K., Elkind, M. S. V., ... Charbel, F. T. (2019). Hypoperfusion Symptoms Poorly Predict Hemodynamic Compromise and Stroke Risk in Vertebrobasilar Disease. *Stroke*, *50*(2), 495-497.
5. Bartels, E., Fuchs, H. H., & Flügel, K. A. (1995). Color Doppler Imaging of Basal Cerebral Arteries: Normal Reference Values and Clinical Applications. *Angiology*, *46*(10), 877-884.
6. Bayer-Karpinska, A., Schwarz, F., Wollenweber, F. A., Poppert, H., Boeckh-Behrens, T., Becker, A., ... Saam, T. (2013). The carotid plaque imaging in acute stroke (CAPIAS) study: protocol and initial baseline data. *BMC Neurology*, *13*(1), 201.
7. Bos, D., Wolters, F. J., Darweesh, S. K. L., Vernooij, M. W., de Wolf, F., Ikram, M. A., & Hofman, A. (2018). Cerebral small vessel disease and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of population-based evidence. *Alzheimer's and Dementia*, *14*(11):1482-1492
8. Brott, T. G., Halperin, J. L., Abbara, S., Bacharach, J. M., Barr, J. D., Bush, R. L., Taylor, A. J. (2011). 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: Executive summary. *Journal of the American College of Cardiology*, *57*(8), 1002–1044.
9. Chai, C. K., Akyildiz, A. C., Speelman, L., Gijzen, F. J. H., Oomens, C. W. J., van Sambeek, M. R. H. M., ... Baaijens, F. P. T. (2013). Local axial compressive mechanical properties of human carotid atherosclerotic plaques-characterisation by indentation test and inverse finite element analysis. *Journal of Biomechanics*, *46*(10), 1759-1766.
10. Charvát, F., Vrána, J., Netuka, D., Cihlár, F., Krajina, A., Chovanec, V., ... Malucelli, A. (2020). Atherosclerotic plaque characteristics and the risk of brain ischemia during internal carotid artery stenting. *Cesk Slov Neurol N*, *83*(1), 84-94.
11. Cho, S. J., Sohn, Y. H., Kim, G. W., & Kim, J.-S. (1997). Blood flow velocity changes in the middle cerebral artery as an index of the chronicity of hypertension. *Journal of the Neurological Sciences*, *150*(1), 77–80.
12. Crouse, J. R., Toole, J. F., McKinney, W. M., Dignan, M. B., Howard, G., Kahl, F. R., ... Harpold, G. H. (1987). Risk factors for extracranial carotid artery atherosclerosis. *Stroke*, *18*(6), 990-996.
13. Dörfler, P., Puls, I., Schlieber, M., Mäurer, M., & Becker, G. (2000b). Measurement of cerebral blood flow volume by extracranial sonography. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *20*(2), 269–271.

14. Duanmu, Z., Chen, W., Gao, H., Yang, X., Luo, X., & Hill, N. A. (2019). A One-Dimensional Hemodynamic Model of the Coronary Arterial Tree. *Frontiers in Physiology*, *10*, 853
15. Eicke, B. M., & Tegeler, C. H. (1995). Ultrasonic quantitative flow volumetry of the carotid arteries: Initial experience with a color flow m-mode system. *Cerebrovascular Diseases*, *5*(2), 145-149.
16. Esposito-Bauer, L., Saam, T., Ghodrati, I., Pelisek, J., Heider, P., Bauer, M., ... Poppert, H. (2013). MRI Plaque Imaging Detects Carotid Plaques with a High Risk for Future Cerebrovascular Events in Asymptomatic Patients. *PLoS ONE*, *8*(7), e67927.
17. Fiedler, J., Reiser, M., Košťál, P., Kubále, J., Ostrý, S., Hrbáč, T., ... Školoudík, D. (2020). Blood Flow Volume Measurement in Cervical and Intracranial Arteries using Quantitative Magnetic Resonance Angiography and Duplex Sonography (Bocaccia) – A Prospective Observational Study. *Ultraschall in Der Medizin - European Journal of Ultrasound*, *42*(1), 65-74.
18. Fishbein, M. C. (2010). The vulnerable and unstable atherosclerotic plaque. *Cardiovascular Pathology*, *19*(1), 6–11.
19. Flaherty, M. L., Kissela, B., Khoury, J. C., Alwell, K., Moomaw, C. J., Woo, D., ... Kleindorfer, D. (2012). Carotid artery stenosis as a cause of stroke. *Neuroepidemiology*, *40*(1), 36–41.
20. Fulesdi, B., Limburg, M., Bereczki, D., Michels, R. P. J., Neuwirth, G., Legemate, D., ... Csiba, L. (1997). Impairment of cerebrovascular reactivity in long-term type 1 diabetes. *Diabetes*, *46*(11), 1840–1845.
21. Gupta, A., Baradaran, H., Schweitzer, A. D., Kamel, H., Pandya, A., Delgado, D., ... Sanelli, P. C. (2013). Carotid plaque MRI and stroke risk: A systematic review and meta-analysis. *Stroke*, *44*(11), 3071–3077.
22. Heinen, S. G., De Boer, S. W., Van Den Heuvel, D. A., Huberts, W., Dekker, P., Van De Vosse, F. N., ... De Vries, J. P. (2018). Hemodynamic significance assessment of equivocal iliac artery stenoses by comparing duplex ultrasonography with intra-arterial pressure measurements. *Journal of Cardiovascular Surgery*, *59*(1), 37-44.
23. Heinen, S. G. H., Huberts, W., van den Heuvel, D. A. F., van de Vosse, F. N., de Vries, J. P. P., & Delhaas, T. (2019). A comparative study of geometry-based methods and intra-arterial pressure measurements to assess the hemodynamic significance of equivocal iliac artery stenoses. *Vascular*, *27*(2), 119-127.
24. Hellings, W. E., Peeters, W., Moll, F. L., Piers, S. R. D., van Setten, J., Van der Spek, P. J., ... Pasterkamp, G. (2010). Composition of Carotid Atherosclerotic Plaque Is Associated With Cardiovascular Outcome. *Circulation*, *121* (17), 1941 LP – 1950.
25. Ho, Stella S.Y., & Metreweli, C. (2000). Preferred technique for blood flow volume measurement in cerebrovascular disease. *Stroke*, *31*(6), 1342-1345.
26. Ho, Stella Sin Yee, Yu, L. C., Yeung, D. K. W., & Metreweli, C. (2002). Blood flow volume quantification of cerebral ischemia: Comparison of three noninvasive imaging techniques of carotid and vertebral arteries. *American Journal of Roentgenology*, *178*(3), 551-556.
27. Kamtchum-Tatuene, J., Noubiap, J. J., Wilman, A. H., Saqur, M., Shuaib, A., & Jickling, G. C. (2020). Prevalence of High-risk Plaques and Risk of Stroke in Patients with Asymptomatic Carotid Stenosis: A Meta-analysis. *JAMA Neurology*, *77*(12), 1524-1535.
28. Kešnerová, P., Školoudík, D., & Vizslayová, D. (2018). Detection of unstable carotid plaque in ischemic stroke prevention. *Cesk Slov Neurol N* *81/114*(4), 378–391.
29. Lee, K. Y., Sohn, Y. H., Baik, J. S., Kim, G. W., & Kim, J. S. (2000). Arterial pulsatility as an index of cerebral microangiopathy in diabetes. *Stroke*, *31*(5), 1111-1115.

30. Naghavi, M., Libby, P., Falk, E., Casscells, S. W., Litovsky, S., Rumberger, J., ... Willerson, J. T. (2003a). From vulnerable plaque to vulnerable patient: A call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*, *108*(14), 1664-1672.
31. Naghavi, M., Libby, P., Falk, E., Casscells, S. W., Litovsky, S., Rumberger, J., ... Willerson, J. T. (2003b). From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient: A Call for New Definitions and Risk Assessment Strategies: Part II. *Circulation*, *108*(15), 1772-1778.
32. Oktar, S. O., Yücel, C., Karaosmanoglu, D., Akkan, K., Ozdemir, H., Tokgoz, N., & Tali, T. (2006). Blood-flow volume quantification in internal carotid and vertebral arteries: Comparison of 3 different ultrasound techniques with phase-contrast MR imaging. *American Journal of Neuroradiology*, *27*(2), 363-369.
33. Pantoni, L. (2010). Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *The Lancet Neurology*, *9*(7), 689-701.
34. Paraskevas, K. I., Veith, F. J., & Spence, J. D. (2018). How to identify which patients with asymptomatic carotid stenosis could benefit from endarterectomy or stenting. *Stroke and Vascular Neurology*, *3*(2), 92-100.
35. Payen, D. M., Levy, B. I., Menegalli, D. J., Lajat, Y. I., Levenson, J. A., & Nicolas, F. M. (1982). Evaluation of human hemispheric blood flow based on non invasive carotid blood flow measurements using the range-gated doppler technique. *Stroke*, *13*(3), 392-398.
36. Peeters, W., Hellings, W. E., De Kleijn, D. P. V., De Vries, J. P. P. M., Moll, F. L., Vink, A., & Pasterkamp, G. (2009). Carotid atherosclerotic plaques stabilize after stroke insights into the natural process of atherosclerotic plaque stabilization. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *29*(1), 128–133.
37. Pruijssen, J. T., de Korte, C. L., Voss, I., & Hansen, H. H. G. (2020). Vascular Shear Wave Elastography in Atherosclerotic Arteries: A Systematic Review. *Ultrasound in Medicine and Biology*, *46*(9), 2145–2163.
38. Ramnarine, K. V., Garrard, J. W., Dexter, K., Nduwayo, S., Panerai, R. B., & Robinson, T. G. (2014). Shear wave elastography assessment of carotid plaque stiffness: Invitro reproducibility study. *Ultrasound in Medicine and Biology*, *40*(1), 200-209.
39. Ramnarine, K. V., Garrard, J. W., Kanber, B., Nduwayo, S., Hartshorne, T. C., & Robinson, T. G. (2014). Shear wave elastography imaging of carotid plaques: Feasible, reproducible and of clinical potential. *Cardiovascular Ultrasound*, *12*(1), 49.
40. Reeves, M. J., Bushnell, C. D., Howard, G., Gargano, J. W., Duncan, P. W., Lynch, G., ... Lisabeth, L. (2008). Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *The Lancet Neurology*, *7*(10), 915–926.
41. Roubec, M., Školoudík, D., Hrbáč, T., Havelka, J., Jonszta, T., & Herzig, R. (2019b). Intraplaque hemorrhage in symptomatic and asymptomatic progressive internal carotid artery stenosis - a pilot study. *Cesk Slov Neurol N*, *82*(6), 638–643.
42. Sabayan, B., Jansen, S., Oleksik, A. M., van Osch, M. J. P., van Buchem, M. A., van Vliet, P., ... Westendorp, R. G. J. (2012). Cerebrovascular hemodynamics in Alzheimer's disease and vascular dementia: A meta-analysis of transcranial Doppler studies. *Ageing Research Reviews*, *11*(2), 271–277.
43. Salonen, R., Seppanen, K., Rauramaa, R., & Salonen, J. T. (1988). Prevalence of carotid atherosclerosis and serum cholesterol levels in eastern Finland. *Arteriosclerosis*, *8*(6), 788-792.
44. Scheel, P., Ruge, C., Petruch, U. R., & Schöning, M. (2000). Color duplex measurement of cerebral blood flow volume in healthy adults. *Stroke*, *31*(1), 147-150.
45. Schmieder, R. E., Schmidt, B. M. W., Raff, U., Bramlage, P., Dörfler, A., Achenbach, S., ... Kolominsky-Rabas, P. (2011). Cerebral microangiopathy in treatment-resistant hypertension. *Journal of Clinical Hypertension*, *13*(8), 582-587.

46. Schöning, M., & Hartig, B. (1996). Age dependence of total cerebral blood flow volume from childhood to adulthood. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *16*(5), 827-833.
47. Shi, Y., Thrippleton, M. J., Marshall, I., & Wardlaw, J. M. (2018). Intracranial pulsatility in patients with cerebral small vessel disease: a systematic review. *Clinical Science*, *132*(1), 157–171.
48. Sigrist, R. M. S., Liao, J., Kaffas, A. El, Chammas, M. C., & Willmann, J. K. (2017). Ultrasound elastography: Review of techniques and clinical applications. *Theranostics*, *7*(5), 1303-1329..
49. Spence, J. D., Eliasziw, M., DiCicco, M., Hackam, D. G., Galil, R., & Lohmann, T. (2002). Carotid plaque area: A tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke*, *33*(12), 2916–2922.
50. Spence, J. D., & Hackam, D. G. (2010a). Treating arteries instead of risk factors: A paradigm change in management of atherosclerosis. *Stroke*, *41*(6), 1193–1199.
51. Spence, J. D., & Hackam, D. G. (2010b). Treating arteries instead of risk factors: A paradigm change in management of atherosclerosis. *Stroke*, *41*(6), 1193–1199.
52. Tegeler, C. H., Crutchfield, K., Katsnelson, M., Kim, J., Tang, R., Passmore Griffin, L., ... Evans, G. (2013). Transcranial doppler velocities in a large, healthy population. *Journal of Neuroimaging*, *23*(3), 466–472.
53. Uematsu, S., Yang, A., Preziosi, T. J., Kouba, R., & Toung, T. J. (1983). Measurement of carotid blood flow in man and its clinical application. *Stroke*, *14*(2), 256-266.
54. van Veluw, S. J., Shih, A. Y., Smith, E. E., Chen, C., Schneider, J. A., Wardlaw, J. M., ... Biessels, G. J. (2017). Detection, risk factors, and functional consequences of cerebral microinfarcts. *The Lancet Neurology*, *16*(9), 730-740.
55. von Reutern, G.-M., Goertler, M.-W., Bornstein, N. M., Sette, M. Del, Evans, D. H., Goertler, M.-W., ... Yasaka, M. (2012). Grading Carotid Stenosis Using Ultrasonic Methods. *Stroke*, *43*(3), 916–921.
56. Wardlaw, J. M., Smith, C., & Dichgans, M. (2019). Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *The Lancet Neurology*, *18*(7), 684-696.
57. Wardlaw, J. M., Smith, E. E., Biessels, G. J., Cordonnier, C., Fazekas, F., Frayne, R., ... Dichgans, M. (2013). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *The Lancet Neurology*, *12*(8), 822-838.
58. Xu, D., Hippe, D. S., Underhill, H. R., Oikawa-Wakayama, M., Dong, L., Yamada, K., ... Hatsukami, T. S. (2014). Prediction of high-risk plaque development and plaque progression with the carotid atherosclerosis score. *JACC: Cardiovascular Imaging*, *7*(4), 366-373.
59. Yanez, N. D., Burke, G. L., Manolio, T., Gardin, J. M., & Polak, J. (2009). Sibling History of Myocardial Infarction or Stroke and Risk of Cardiovascular Disease in the Elderly: The Cardiovascular Health Study. *Annals of Epidemiology*, *19*(12), 858-866.
60. Yang, D., Cabral, D., Gaspard, E. N., Lipton, R. B., Rundek, T., & Derby, C. A. (2016). Cerebral hemodynamics in the elderly a transcranial doppler study in the Einstein aging study cohort. *Journal of Ultrasound in Medicine*, *35*(9), 1907–1914.
61. Yang, Y., Liu, X., Xia, Y., Wu, W., Xiong, H., Zhang, H., ... Huang, W. (2017). Impact of spatial characteristics in the left stenotic coronary artery on the hemodynamics and visualization of 3D replica models. *Scientific Reports*, *7*(1), 15452.
62. Zhao, M., Amin-Hanjani, S., Ruland, S., Curcio, A. P., Ostergren, L., & Charbel, F. T. (2007). Regional cerebral blood flow using quantitative MR angiography. *American Journal of Neuroradiology*, *28*(8), 1470-1473.
63. Zhu, G., Hom, J., Li, Y., Jiang, B., Rodriguez, F., Fleischmann, D., ... Wintermark, M. (2020). Carotid plaque imaging and the risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, *10*(4), 1048-1067.

11. SOUHRN PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI

11.1. Původní vědecké práce in extenso, které jsou podkladem disertace

a) s impakt faktorem

Školoudík D., **Kešnerová P.**, Hrbáč T., Netuka D., Vomáčka J., Langová K., Roubec M., Herzig R., Belšan T. Vizuální hodnocení a digitální analýza ultrazvukového obrazu u stabilního a progredujícího aterosklerotického plátu v karotické tepně. Visual and digital analysis of the ultrasound image in a stable and progressive carotid atherosclerotic plaque. Cesk Slov Neurol N, 2021, vol. 84, s. 38-44. ISSN 1210-7859. **IF = 0,35**

Školoudík D, **Kešnerová P**, Vomáčka J, Hrbáč T, Netuka D, Forostyak S, Roubec M, Herzig R, Belšan T; ANTIQUE Trial Group. Shear-Wave Elastography Enables Identification of Unstable Carotid Plaque. Ultrasound Med Biol. 2021 Jul;47(7):1704-1710. **IF = 2,998**

Školoudík D., Hrbáč T., Matějka R., Forostyak S., Hofmanová J., Netuka D., **Kešnerová P.**, Belšan T., Školoudík A. Srovnání měření průtokových parametrů v oblasti karotické stenózy in vivo a in vitro - pilotní výsledky testování hemodynamického fantomu. Comparison of in vivo and in vitro measurements of flow parameters in carotid stenosis – pilot results of hemodynamic phantom testing. Cesk Slov Neurol N, 2020, vol. 83, s. 627-632. ISSN 1210-7859. **IF = 0,35**

Kešnerová P, Školoudík D, Herzig R, Netuka D, Szegedi I, Langová K; ANTIQUE Trial Group. Peripheral Vascular Resistance in Cerebral Arteries in Patients With Carotid Atherosclerosis - Substudy Results of the Atherosclerotic Plaque Characteristics Associated With a Progression Rate of the Plaque and a Risk of Stroke in Patients With the Carotid Bifurcation Plaque Study (ANTIQUÉ). J Ultrasound Med. 2022 Jan;41(1):237-246. **IF = 2,72**

Fiedler J, Reiser M, Košťál P, Kubále J, Ostrý S, Hrbáč T, **Kešnerová P**, Fadrná T, Langová K, Herzig R, Školoudík D. Blood Flow Volume Measurement in Cervical and Intracranial Arteries using Quantitative Magnetic Resonance Angiography and Duplex Sonography (Bocaccia) - A Prospective Observational Study. Ultraschall Med. 2021 Feb;42(1):65-74. **IF = 6,548**

b) bez impakt faktorů

Nejsou.

11.2. Původní vědecké práce in extenso související s tématem disertace, které nejsou jejím podkladem

a) s impakt faktorem

Kešnerová P, Školoudík D, Herzig R, Netuka D, Szegedi I, Langová K; ANTIQUE Trial Group. Peripheral Vascular Resistance in Cerebral Arteries in Patients With Carotid Atherosclerosis - Substudy Results of the Atherosclerotic Plaque Characteristics Associated With a Progression Rate of the Plaque and a Risk of Stroke in Patients With the Carotid Bifurcation Plaque Study (ANTIQUE). *J Ultrasound Med.* 2022 Jan;41(1):237-246. **IF = 2,153**

Školoudík D, **Kešnerová P**, Hrbáč T, Netuka D, Vomáčka J, Langová K, Herzig R, Belšan T. Risk factors for carotid plaque progression after optimising the risk factor treatment: substudy results of the Atherosclerotic Plaque Characteristics Associated with a Progression Rate of the Plaque and a Risk of Stroke in Patients with the carotid Bifurcation Plaque Study (ANTIQUE). *Stroke Vasc Neurol.* 2022 Apr;7(2):132-139. **IF = 4,081**

Školoudík D, **Kešnerová P**, Vomáčka J, Hrbáč T, Netuka D, Forostyak S, Roubec M, Herzig R, Belšan T; ANTIQUE Trial Group. Shear-Wave Elastography Enables Identification of Unstable Carotid Plaque. *Ultrasound Med Biol.* 2021 Jul;47(7):1704-1710. **IF = 2,998**

Fiedler J, Reiser M, Košťál P, Kubále J, Ostrý S, Hrbáč T, **Kešnerová P**, Fadrná T, Langová K, Herzig R, Školoudík D. Blood Flow Volume Measurement in Cervical and Intracranial Arteries using Quantitative Magnetic Resonance Angiography and Duplex Sonography (Bocaccia) - A Prospective Observational Study. *Ultraschall Med.* 2021 Feb;42(1):65-74. **IF = 6,548**

Svoboda N, Voldřich R, Mandys V, Hrbáč T, **Kešnerová P**, Roubec M, Školoudík D, Netuka D. Histological Analysis of Carotid Plaques: The Predictors of Stroke Risk. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2022 Mar;31(3):106262. **IF = 2,136.**

Školoudík D, Kuliha M, Hrbáč T, Jonszta T, Herzig R; SONOBUSTER Trial Group (**Kešnerová P incl.**). Sonolysis in Prevention of Brain Infarction During Carotid Endarterectomy and Stenting (SONOBUSTER): a randomized, controlled trial. *Eur Heart J.* 2016 Oct 21;37(40):3096-3102. **IF = 29.983**

Hrbáč T, Netuka D, Beneš V, Nosál' V, **Kešnerová P**, Tomek A, Fadrná T, Beneš V Jr, Fiedler J, Přibáň V, Brozman M, Langová K, Herzig R, Školoudík D. SONOlalysis in prevention of Brain InfaRctions During Internal carotid

Endarterectomy (SONOBIRDIE) trial – study protocol for randomized controlled trial. *Trials*. 2017 Jan 17;18(1):25. **IF = 2,279**

Školoudík D., **Kešnerová P.**, Hrbáč T., Netuka D., Vomáčka J., Langová K., Roubec M., Herzig R., Belšan T. Vizuální hodnocení a digitální analýza ultrazvukového obrazu u stabilního a progredujícího aterosklerotického plátu v karotické tepně. Visual and digital analysis of the ultrasound image in a stable and progressive carotid atherosclerotic plaque. *Cesk Slov Neurol N*, 2021, vol. 84, s. 38-44. ISSN 1210-7859. **IF = 0.35**

Charvát F., Vrána J., Netuka D., Cihlář F., Krajina A., Chovanec V., Herzig R., Procházka V., Roubec M., **Kešnerová P.**, Školoudík D., Belšan T., Coufalová L., Meluzín J. Charakteristika aterosklerotického plátu a riziko mozkové ischemie při stentování vnitřní karotidy. *Cesk Slov Neurol N*, 2020, vol. 83, s. 84-94. ISSN 1210-7859. **IF = 0,35**

Školoudík D., Hrbáč T., Matějka R., Forostyak S., Hofmanová J., Netuka D., **Kešnerová P.**, Belšan T., Školoudík A. Srovnání měření průtokových parametrů v oblasti karotické stenózy in vivo a in vitro - pilotní výsledky testování hemodynamického fantomu. Comparison of in vivo and in vitro measurements of flow parameters in carotid stenosis – pilot results of hemodynamic phantom testing. *Cesk Slov Neurol N*, 2020, vol. 83, s. 627-632. ISSN 1210-7859. **IF = 0,35**

Kešnerová P., Vizslayová D., Školoudík D. Detekce nestabilního karotického plátu v prevenci ischemické cévní mozkové příhody. Detection of unstable carotid plaque in ischemic stroke prevention. *Cesk Slov Neurol N*, 2018, vol. 81(4), s. 378-391. ISSN 1210-7859. **IF = 0,35**

b) bez impakt faktorů

Kešnerová P. Hodnocení aterosklerotických plátů v karotických tepnách pomocí duplexní sonografie. Atherosclerotic plaque evaluation in the carotid arteries by duplex sonography. *Neurol. praxi*, 2017, vol. 18, s. 229-232. ISSN 1213-1814.

11.3. Původní vědecké práce in extenso bez vztahu k tématu disertace

a) s impakt faktorem

Roubec M., Krajíčková D., Hommerová J., **Kešnerová P.**, Klimošová S., Rapantová P., Herzig R., Školoudík D. Prediktory pozitivního léčebného výsledku u pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou podstupujících endovaskulární léčbu - výsledky z registru CERBERUS. Predictors of Good Clinical Outcome in Patients with Acute Stroke Undergoing Endovascular Treatment - Results from

CERBERUS. Cesk Slov Neurol N, 2017, vol. 80, s. 666-674. ISSN 1210-7859. **IF = 0,35**

Roubec M., Kuliha M., Školoudík D., Šanák D., Langová K., Krajičková D., Vítková E., Kusyn M., Eichlová Z., Havlíček R., **Kešnerová P.**, Procházka V., Jonszta T., Krajča J. Registr mechanických rekanalizací u akutního iktu - pilotní výsledky multicentrického registru. A Registry of Mechanical Recanalization Procedures in Acute Stroke - Pilot Results from a Multicentre Registry Cesk Slov Neurol N, 2015, vol. 78, s. 205-208. ISSN 1210-7859. **IF = 0,35**

Šrámek M., Růžičková T., **Kešnerová P.**, Kadlecová P., Mikulík R. Zkrácení door-to-needle intervalu, zkušenosti z Iktového centra Kladno. Reducing the Door-to-needle Interval, Experience from the Stroke Centre in Kladno. Cesk Slov Neurol N, 2014, vol. 77, s. 747-752. ISSN 1210-7859. **IF = 0,35**

b) bez impakt faktorů

Nejsou.

11.4. Publikace přijaté do tisku

Školoudík D., Pakizer D., Netuka D., Hrbáč T., Vrána J., Charvát F., Jonszta T., **Kešnerová P.**, Herzig R., Langová K. Vulnerability Characteristics of Atherosclerotic Plaques in Carotid Arteries and Risk of Stroke: Substudy Results of the Atherosclerotic Plaque Characteristics Associated with a Progression Rate of the Plaque and a Risk of Stroke in Patients with the Carotid Bifurcation Plaque Study (ANTIQUÉ). Journal of the Neurological Sciences Manuscript, Ahead print **IF 3,115**

Souhrnný IF: 55,743