

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Neurovědy



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. Richard Voldřich

*Atypické intrakraniální cévní malformace:
Jejich chování, léčba a sledování*

*Atypical intracranial vascular malformations:
their behavior, treatment and follow-up*

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. David Netuka Ph.D.

Praha, 2023

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 5.1.2023

Richard Voldřich

Podpis:

Poděkování

V první řadě děkuji svému školiteli prof. MUDr. Davidu Netukovi, Ph.D. Ten se zásadně podílel na mém nástupu na Neurochirurgickou a neuroonkologickou kliniku 1. LF a ÚVN v roce 2018, kdy ve mně snad viděl i víc než dobrého spoluhráče do tenisové čtyřhry. Profesor Netuka mě vždy podporoval ve výzkumné činnosti a zásadním způsobem se podílel na výsledcích z ní vznikajících. Poté, co jsem v průběhu postgraduálního studia propadl tajům atypických cévních malformací, podpořil mě i ve změně tématu disertační práce a v odpovídajícím klinickém rozvoji. Davide, vděčím Ti za mnohé a děkuji.

Dále děkuji i všem kolegům, kteří se podíleli na vzniku publikací vycházejících z mého postgraduálního studia, jmenovitě prof. MUDr. Vladimíru Benešovi, DrSc., za jehož vedení jsem nastoupil na neurochirurgickou kliniku, MUDr. Janu Grygarovi, MUDr. Jozefu Malíkovi a zejména doc. MUDr. Františku Charvátovi, Ph. D., bez jehož znalostí a zkušeností by tato práce nikdy nemohla vzniknout. Děkuji i všemu personálu Neurochirurgické a neuroonkologické kliniky a Radiologického oddělení ÚVN. Úspěchy vzniklých studií nejsou mými, nýbrž našimi.

Hlavní díky však patří našim pacientům, těm, kteří tak statečně čelí všem krutým diagnózám. Vaše nekonečná odvaha mi dává sílu neustále se snažit být lepším lékařem, lepším člověkem. Tuto práci, stejně jako všechny po ní, věnuji Vám.

Identifikační záznam

VOLDŘICH, Richard. Atypické intrakraniální cévní malformace: Jejich chování, léčba a sledování [*Atypical intracranial vascular malformations: their behavior, treatment and follow-up*]. Praha 2023. 89s., Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova, 1. Lékařská fakulta, Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF a ÚVN Praha. Vedoucí práce Netuka, David.

Abstrakt

Terapie a následné sledování pacientů s atypickými cévními malformacemi nejsou standardizovány. Cíli této disertační práce jsou srovnání relevantních léčebných a zobrazovacích metod, stanovení optimálního sledovacího programu v závislosti na typu léze či charakteru terapie a zdokumentování chování atypických malformací po inkompletní léčbě.

Dlouhodobá observace 195 embolizovaných durálních arteriovenózních malformací (DAVM) vedla k potvrzení vysoké úspěšnosti materiálu Onyx ve srovnání s jinými embolizáty – kompletní okluze bylo dosaženo v 88% případů oproti 35% v kontrolní skupině. Celkem 93% DAVM po užití Onyxu pak bylo uzavřeno na poslední kontrole. Materiál se rovněž projevil jako dlouhodobě stabilní. Recidiva byla diagnostikována u 1,8% pacientů. Výsledky práce potvrzují, že recidivy DAVM vznikají na podkladě akcentace původně zanedbatelných cévních zkratů neviditelných na postintervenční digitální subtrakční angiografii (DSA). Prospektivní srovnání magnetické rezonanční angiografie (MRA) a DSA vedlo k závěru, že pacienty po kompletní embolizaci durální fistuly lze bezpečně sledovat jen pomocí MRA.

V případě karotido-kavernózních píštělí (KKP) byly analyzovány grafické a klinické výsledky tradičních a nových endovaskulárních materiálů stejně jako neinvazivních technik. Na základě přehledové studie nepřímých KKP jsou jednotlivé endovaskulární materiály ekvivalentní. Neinvazivní metody, stereotaktická radioterapie a komprese krkavice, dosáhly menší úspěšnosti okluze (72% vs 83%), ale minimálně stejných klinických výsledků. Retrospektivní monocentrická analýza nicméně odhalila signifikantně vyšší riziko ischemických komplikací při použití tekutých embolizátů (23%) u nepřímých fistul. Flow-diverter stenty ve srovnání s prostým coilem neprokázaly signifikantní výhody, proto jsou na základě výstupů statistické analýzy sekundární alternativou pro coilingem neřešitelné přímé KKP. Při prospektivním sledování pacientů po částečné embolizaci KKP bylo zaznamenáno vysoké procento spontánní trombotizace (90%). U 21% pacientů však MRA nezobrazila perzistující fistulu. Nezbytné je proto grafického sledování pacienta po parciální embolizaci KKP pomocí DSA do confirmace okluze.

Klíčová slova

Angiografie, durální arteriovenózní malformace, embolizace, karotido-kavernózní fistula, magnetická rezonance

Abstract

Therapy and follow-up of patients with atypical vascular malformations are not standardized. The goals of this dissertation are the comparison of relevant treatment and imaging methods, the determination of an optimal follow-up program based on the type of lesion or the character of therapy, and the documentation of the behavior of atypical malformations after incomplete closure.

Long-term observation of 195 embolized dural arteriovenous malformations (DAVM) confirmed the high success rate of Onyx embolic material compared to other agents – complete occlusion was achieved in 88% of cases compared to 35% in the control group. A total of 93% of DAVMs treated with Onyx were closed at the last follow-up. The material also proved to be stable in the long term. Recurrence was diagnosed in 1,8% of patients. The recurrences of DAVM occur due to the accentuation of originally negligible vascular fistulas that are not visible on post-interventional digital subtraction angiography (DSA). Prospective comparison of magnetic resonance angiography (MRA) and DSA concluded that patients after complete embolization of dural fistula can be safely followed using only MRA.

In the case of carotid-cavernous fistulas (CCFs), imaging and clinical outcomes of traditional and new endovascular materials, as well as non-invasive techniques, were analyzed. According to a review study of indirect CCFs, endovascular materials are equal. Non-invasive methods, stereotactic radiotherapy and carotid compression, achieved a lower occlusion rate (72% vs. 83%) but at least equivalent clinical outcomes. Retrospective monocentric analysis revealed a significantly higher risk of ischemic complications (23%) when using liquid embolizates in indirect CCFs. Flow-diverters, compared to coils, did not show significant advantages; therefore, they should be considered a secondary option for direct CCFs that cannot be treated by coiling only. In prospective study of patients after partial embolization of CCF, a high percentage of spontaneous thrombosis (90%) was recorded. In 21% of patients, MRA did not show a persistent fistula. Therefore, it is essential to monitor the patient after partial embolization of CCF using DSA until the confirmation of CCF closure.

Keywords

Angiography, carotid-cavernous fistula, dural arteriovenous malformation, embolization, magnetic resonance

Seznam zkratek

2D TOF = dvojdimenzionální „time of flight“ sekvence

ACC = arteria carotis communis

ACE = arteria carotis externa

ACI = arteria carotis interna

ASA = acetylsalicylová kyselina

AV = arteria vertebralis

AVM = arteriovenózní malformace

BCVA = nejlepší korigovaná zraková ostrost

CCF = carotid cavernous fistula

CT = výpočetní tomografie

CTA = výpočetně tomografická angiografie

CVD = kortikální venózní drenáž

DAC = catetr pro distální přístup

DAPT = duální antideštičková léčba

DAVM = durální arteriovenózní malformace

DSA = digitální subtrakční angiografie

EVOH = ethylenvinyl alkohol

EVT = endovaskulární terapie

F = jednotka French

FD = flow diverter

ICP = intrakraniální tlak

ICH = intracerebrální hemorhagie

IOP = intraokulární tlak

IU = mezinárodní jednotka

KKP = karotido-kavernózní píštěl

min = minuta

ml = mililitr

mmHg = milimetr rtuti

MR = magnetická rezonance

MRA = magnetická rezonanční angiografie

mRS = modifikovaná Rankinova škála

n = počet

NBCA = n-butylcyanoakrylát

NHND = nehemorhagický neurologický deficit
OCT = optická koherentní tomografie
PAVM = piální arteriovenózní malformace
PET = pozitronová emisní tomografie
PHIL = precipitující hydrofilní injektibilní tekutina
pO₂ = parciální tlak kyslíku
POI = protuberantia occipitalis interna
RNFL = vrstva nervových vláken terče zřetivového nervu
rs = neparametrická Spearmanova korelace
rw = lineární korelace
SAH = subarachnoidální hemorhagie
SAS = statistický analytický systém
SC = sinus cavernosus
SD = standardní deviace
SDH = subdurální hemorhagie
SFCT = subfoveální choroidální tloušťka
SO = sinus occipitalis
SPECT = jednofotonová emisní výpočetní tomografie
SPI = sinus petrosus inferior
SPS = sinus petrosus superior
SR = sinus rectus
SS = sinus sigmoideus
SSI = sinus sagitalis inferior
SSS = sinus sagitalis superior
ST = sinus transversus
TAE = transarteriální embolizace
TVE = transvenózní embolizace
USA = Spojená státy americké
VEGF = vaskulární endotelový růstový faktor

Obsah

I. ÚVOD	12
1.1 Intrakraniální cévní malformace	12
1.1.1 Historické klasifikace	12
1.1.2 Přehled malformací.....	12
1.2 Anatomické poznámky.....	14
1.3 Definice a klasifikační systémy atypických malformací.....	18
1.4 Etiologie a patogeneze.....	21
1.5 Epidemiologie a demografie	22
1.6 Klinická symptomatologie	22
1.7 Zobrazovací metody	25
1.7.1 CT angiografie	25
1.7.2 MR angiografie.....	25
1.7.3 Digitální subtrakční angiografie.....	26
1.8 Léčba atypických intrakraniálních cévních malformací.....	28
1.8.1 Observace, neinvazivní léčba.....	28
1.8.2 Chirurgická léčba.....	28
1.8.2.1 Historické poznámky.....	28
1.8.2.2 Současnost chirurgické léčby.....	29
1.8.3 Stereotaktická radioterapie.....	29
1.8.4 Endovaskulární léčba.....	29
1.8.4.1 Historické poznámky.....	30
1.8.4.2 Transarteriální embolizace.....	30
1.8.4.3 Transvenózní embolizace.....	32
1.8.5 Úspěšnost terapeutických modalit.....	33
II. CÍLE A HYPOTÉZY	35
2.1 Evaluace Onyxu v terapii DAVM a stanovení jeho dlouhodobé stability.....	35
2.2 Mechanismus recidivy DAVM.....	35
2.3 Stanovení efektivity nových endovaskulárních materiálů a alternativních terapeutických modalit při léčbě KKP.....	35
2.4 Chování parciálně embolizovaných KKP a jejich sledování	36
2.5 Stanovení optimálního sledovacího programu po embolizaci malformací.....	36

III. METODOLOGIE	37
3.1 Evaluace Onyxu v terapii DAVM, jeho dlouhodobá stabilita a mechanismus recidiv po kompletní embolizaci.....	37
3.1.1 Selekce pacientů.....	37
3.1.2 Klinická data.....	37
3.1.3 Design studie.....	37
3.1.4 Endovaskulární léčba.....	38
3.2 Stanovení efektivity nových endovaskulárních materiálů a alternativních terapeutických modalit při léčbě KKP.....	38
3.2.1. Zhodnocení literatury, nepřímé KKP.....	38
3.2.1.1 Selekce studií, vstupní kritéria.....	38
3.2.1.2 Statistická analýza.....	39
3.2.2 Monocentrická studie, přímé i nepřímé KKP.....	39
3.2.2.1 Selekce pacientů.....	39
3.2.2.2 Klinická data.....	39
3.2.2.3 Endovaskulární léčba.....	39
3.2.3.4 Statistická analýza.....	40
3.3 Chování KKP po parciální embolizaci a jejich sledování.....	41
3.3.1 Selekce pacientů.....	41
3.3.2 Klinická data.....	41
3.3.2.1 Základní demografická a klinická data	41
3.3.2.2 Radiologické výstupy.....	41
3.3.2.3 Oftalmologické vyšetření	41
3.3.3 Protokol prospektivního sledování.....	42
3.3.4 Endovaskulární léčba.....	42
3.4 Stanovení sledovacího programu po embolizaci atypické cévní malformace.....	42
IV. VÝSLEDKY	43
4.1 Evaluace Onyxu v terapii durálních fistul, jeho dlouhodobá stabilita a mechanismus recidiv po kompletní embolizaci.....	43
4.1.1 Demografická data.....	43
4.1.2 Klinická symptomatologie a výsledný stav.....	43
4.1.3 Grafické výsledky a endovaskulární léčba.....	43
4.1.4 Prospektivní skupina.....	44

4.2 Stanovení efektivity nových endovaskulárních materiálů a alternativních terapeutických modalit při léčbě KKP.....	50
4.2.1 Zhodnocení literatury, nepřímé KKP.....	50
4.2.2 Výsledky monocentrické studie přímých i nepřímých KKP.....	52
4.2.2.1 Demografická data, klinické výsledky	52
4.2.2.2 Radiologické výsledky.....	54
4.2.2.3 Srovnání embolizačních materiálů.....	55
4.3 Chování KKP po parciální embolizaci a jejich sledování.....	56
4.3.1 Demografická data, klinické výsledky.....	56
4.3.2 Oftalmologické výsledky.....	58
4.3.3 Radiologické výsledky.....	59
4.3.4 Srovnání MRA a DSA.....	59
V. SOUHRNNÁ DISKUSE	63
5.1 Onyx v terapii DAVM, jeho dlouhodobá stabilita a mechanismus recidiv.....	63
5.2 Stanovení efektivity nových endovaskulárních materiálů a alternativních terapeutických modalit při léčbě KKP.....	67
5.3 Chování KKP po parciální embolizaci a jejich sledování.....	71
5.4 Grafické sledovací programy po EVT.....	73
VI. ZÁVĚRY PRÁCE, ZHODNOCENÍ CÍLŮ A HYPOTÉZ	74
VII. SOUHRN.....	77
VIII. SUMMARY	78
Použitá literatura	79
Seznam publikací doktoranda	88

I. ÚVOD

1.1 Intrakraniální cévní malformace

1.1.1 Historické klasifikace

První angiografické zobrazení intrakraniální cévní malformace bylo publikováno švédským patologem Hildingem Bergstrandem v roce 1936 (Bergstrand et al., 1936). Stejný autor rozdělil tyto léze na kavernózní a racemózní. Zatímco kavernózní malformace byly charakterizovány absencí separujícího parenchymu, cévy racemózních byly mozkovou tkání odděleny. Racemózní malformace se pak dále členily na teleangiektázie, Sturge-Weberovu nemoc, angioma racemosum arteriale, angioma racemosum venosum a aneurysma arteriovenosum. (Bergstrand et al., 1936; Olivecrona et al., 1948) Jedním z prvních novodobých členění, ze kterého vychází i většina současných systémů, je McCormickova klasifikace z roku 1966. (McCormick et al., 1966) Ta rozdělila intrakraniální cévní malformace na arteriovenózní malformace (také piální arteriovenózní malformace, PAVM), kavernózní malformace (také kavernomy, kavernózní angiomy, kavernózní hemangiomy), kapilární teleangiektázie a vývojové žilní anomálie (také žilní angiomy). K těmto skupinám byly později přiřčeny také arteriovenózní fistuly, patologické zkraty mezi tepnou a žílou, do nichž řadíme i durální arteriovenózní malformace (DAVM), karotido-kavernózní píštěle (KKP) a malformace Galenovy žíly. (Chaloupka et al., 1998)

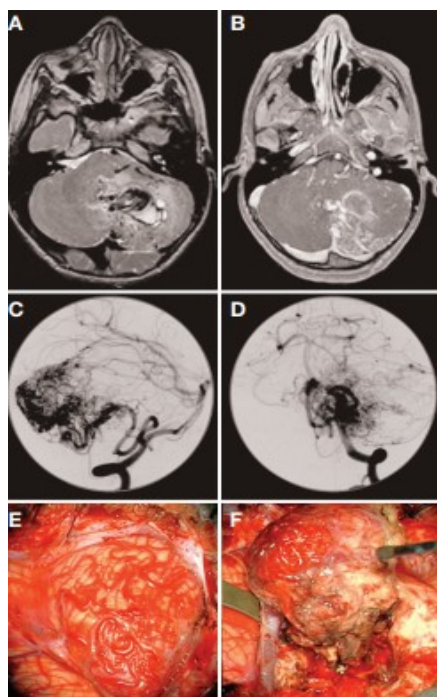
1.1.2 Přehled malformací

Kapilární teleangiektázie jsou malé skupiny kapilárních cév makroskopicky patrných na povrchu mozku. Prevalence je odhadována na 0,4% populace a přesná etiologie vzniku není známá. Pravděpodobně se jedná o hereditární formace benigního charakteru, které jsou zpravidla diagnostikovány post mortem. (Lee et al., 1997) Nejsou proto indikovány k intervenci a nevyžadují pravidelné sledování pacienta.

Vývojové žilní anomálie jsou charakterizovány skupinou žil, které drénují mozkovou tkáň a sbíhají se do společného žilního kmene. Na diagnostické angiografii proto tvoří charakteristický obraz „caput medusae“. Garner et al. studovali chování venózních angiomů, riziko ruptury a krvácení bylo vypočítáno na 0,22% za život pacienta. (Gamer et al., 1991) Ani tyto léze tak nejsou indikovány k terapeutické intervenci a nevyžadují grafické kontroly.

Vzhledem k benigní podstatě kapilárních teleangiektázií a venózních angiomů jsou v popředí zájmů především PAVM, kavernomy, méně pak zbylé, vzácnější malformace - DAVM (ke kterým se často řadí i malformace galenské žíly) a KKP. **Piální AVM** jsou nejčastější intrakraniální cévní malformace (až 60%). (McCormick et al., 1966) Jedná se o vrozené léze definované jako patologické vysokoprůtokové zkraty mezi tepnou a drenážní žílou bez vmezežené kapilární sítě (**Obrázek 1**). Pacienta ohrožují zejména krvácením (více než 50% případů), dále epileptickým záchvatem, útlakem mozkové tkáně či ischemií. (Drake et al., 1979) Roční riziko krvácení se pohybuje mezi 2 – 4% v závislosti především na struktuře malformace, její velikosti či přítomnosti intranidálního aneurysmatu. (Kondziolka et al., 1995; Spetzler et al., 1992; Jayaraman et al., 2007; Stapf et al., 2006) Následky krvácení jsou, vzhledem k vysokoprůtokovému charakteru této patologie, destruktivní – 10% mortalita a až 50% trvalá morbidita s každou hemorhagickou epizodou. (Hartman et al. 1998) Ačkoli PAVM lze zobrazit na výpočetně tomografické angiografii (CTA) i na magneticko rezonanční angiografii (MRA), stěžejní je diagnostika cestou digitální subtrakční angiografie (DSA), ze které vychází i nepoužívanější klasifikace podle Spetzler – Martina. (Spetzler&Martin, 1986) Terapie PAVM je nesmírně složitá a velmi individuální. Metodou první volby by vždy měla být chirurgická resekce. Pakliže rizika operace převyšují statistický benefit pro pacienta, jsou alternativami stereotaktická radiochirurgie či prostá observace. Endovaskulární terapie je zpravidla využívána pouze jako suplementární metoda.

Kavernomy jsou nízkoprůtokové malformace postrádající typické přírodní a odvodné cévy jako PAVM. Jedná se o formace morušovitého tvaru mající obvykle do 5 cm. Mohou vznikat de novo během života, zmenšovat se i zvětšovat. (Detwiler et al., 1997; Clatterbuck et al., 2000) Představují asi 15% všech intrakraniálních cévních malformací a pacienta ohrožují především epileptickými záchvaty, méně pak krvácením. (Moriarty et al. 1999; Robinson et al., 1991; Del Curling et al., 1991; Kim et al., 1997) Stěžejní zobrazovací metodou je magnetická rezonance, jelikož kavernózní malformace se nezobrazují na DSA. Ačkoli někteří autoři připouští resekci incidentálních kavernomů uložených povrchově v neelokventních oblastech, většina asymptomatických lézí je observována. Chirurgicky přístupné symptomatické malformace jsou indikovány k operaci. Význam stereotaktické radiochirurgie u kavernomů je velmi sporný, zatímco některé studie popisují benefit této léčebné modalitty, jiné ji zcela zavrhuji. (Hasegawa et al., 2002; Karlsson et al., 1998; Liu et al., 2005; Pollock et al., 2000)



Obrázek 1 – Zobrazení PAVM pomocí MR (snímky A a B), DSA (snímky C a D) a pod mikroskopem (snímky E a F); (zdroj: Lawton, M. T., Kim, H., McCulloch, C. E., Mikhak, B., & Young, W. L. (2010). A supplementary grading scale for selecting patients with brain arteriovenous malformations for surgery. *Neurosurgery*, 66(4), 702-713.)

Durální arteriovenózní malformace a karotido-kavernózní fistuly jsou nejčastěji léčeny endovaskulárně. Z důvodu rapidního vývoje zobrazovacích metod, endovaskulárních technik a embolizačních materiálů nejsou u těchto diagnóz ani v současnosti jasně stanoveny pevné terapeutické postupy a sledovací programy. Právě této problematice se věnoval náš výzkum.

1.2 Anatomické poznámky

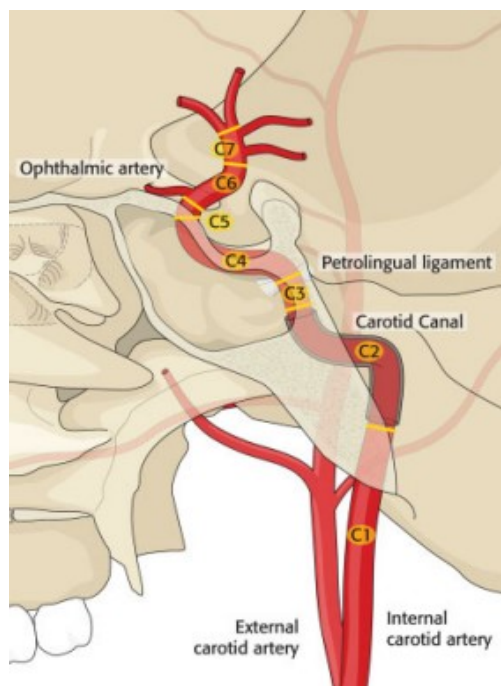
Mozek představuje pouhých 2% hmotnosti lidského těla, přesto spotřebuje asi 15% minutového srdečního výdeje. Na 100 gramů mozkové tkáně se spotřebuje 50 – 60 ml krve za minutu, což tvoří celkově zhruba 750 ml/min. Krevní zásobení mozku zprostředkovávají 2 páry tepen – vnitřní karotické tepny (ACI) a vertebrální tepny (AV). Až 85% celkového objemu krve přitom přitéká cestou ACI. Vnitřní krkavice je větví arteria carotis communis (ACC), která zpravidla odstupuje vzpravo z truncus brachiocephalicus a vlevo z oblouku aorty. Ve výši meziobratlové ploténky mezi třetím a čtvrtým krčním obratlem se ACC dělí na ACI a arteria carotis externa (ACE). Zevní krkavice narozdíl od ACI vydává na krku četné větve. Jsou jimi arteria thyroidea superior, arteria lingualis, arteria facialis, arteria pharyngea ascendens, arteria occipitalis a arteria auricularis posterior. Terminálními větvemi jsou arteria temporalis superficialis a arteria

maxillaris. Jednou z větví poslední jmenované je i arteria meningea media, která se skrze foramen spinosum dostává do intrakraniálního prostoru, kde je častou zdrojovou tepnou atypických intrakraniálních cévních malformací. Průběh ACI můžeme dělit podle řady klasifikačních systémů. Jedním z nejužívanějších je ten od Bouthilliera et al., který rozděluje ACI do sedmi segmentů (**Obrázek 2**). (Bouthillier et al., 1996) Vnitřní krkavice končí bifurkací na arteria cerebri anterior a arteria cerebri media. Prvním segmentem je úsek cervikální (C1) začínající nad bifurkací společné krkavice. Probíhá nervově cévním svazkem krčním a končí vstupem tepny do os temporale. Na krku ACI nevydává větve. Druhý úsek, pars petrosa (C2), je definován karotickým kanálem kosti skalní. Karotida zde za průběhu vydává jen drobné větve, arteriae caroticotympanicae a arteria canalis pterygoidei. Třetím úsekem (C3) je část foramen lacerum. Ani zde ACI významné větve nevydává. Oblast zvláštního zájmu, vzhledem k tématu disertační práce, je čtvrtý segment (C4), pars cavernosa. Začíná na hranici ligamentum petrolinguale a končí proximálním durálním prstencem. Zpravidla má vertikální část, zadní záhyb, horizontální část, přední záhyb. (Bouthillier et al., 1996) Vztahy ACI a okolních hlavových nervů jsou ilustrovány na **Obrázku 3B**. Významnými větvemi jsou meningohypofyzeální trunkus, částá zdrojová tepna DAVM, inferolaterální trunkus a kapsulární arterie. Pátý segment, C5 (pars processus clinoides), začíná proximálním a koční distálním durálním prstencem. ACI zde nevydává významné větve. Předposledním úsekem je pars ophthalmica (C6), která navazuje na předchozí a končí proximálně od odstupu arteria communicans posterior. Významnými odstupy jsou arteria ophthalmica a arteria hypophysialis superior. Závěrečný úsek, C7, začíná odstupem arteria communicans posterior a končí bifurkací ACI, která se zde dělí na arteria cerebri anterior a media. Důležitou větví je arteria choroidea anterior. Spojením zadní komunikanty a arteria cerebri posterior (viz dále) se uzavírá Willisův okruh. Arteria cerebri anterior se dále dělí na: a) A1, pars horizontalis, úsek do arteria communicans anterior, vydává mediální lenticulostriální perforátory; b) A2, pars verticalis, po arteria communicans anterior, vydává arteria recurrens Heubneri, orbitofrontalis a frontopolatis; c) A3, pars precallosa, vydává arteria pericallosa a callosomarginalis; d) A4, pars supracallosa; e) A5, pars postcallosa. Arteria cerebri media se dělí na: a) M1, pars horizontalis, odevzdává především mnohočetné perforátory, arteria temporalis anterior, arteria temporopolaris, arteria uncalis; b) M2, pars insularis, která se nejčastěji dělí na 2-3 terminální kmeny; c) M3, pars opercularis; d) M4, pars corticalis.

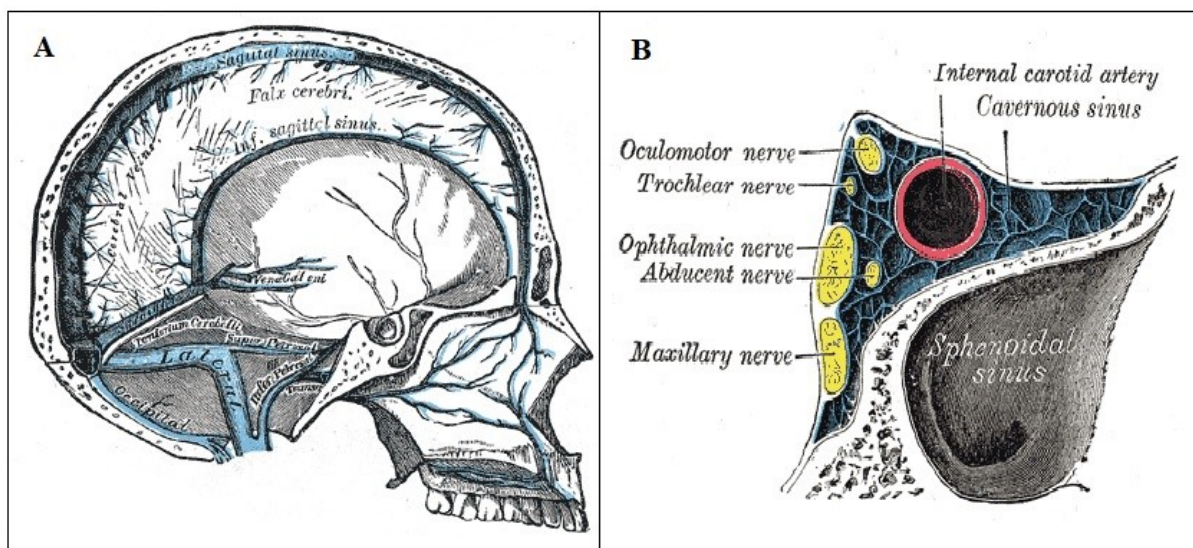
Vertebrální artérie se rovněž člení do úseků. Preforaminální segment (V1) vede od odstupu z arteria subclavia po foramen processus transversi šestého krčního obratle. Foraminální segmentem (V2) rozumíme část vertebrální artérie vedoucí foraminy transversních výběžku po

axis. Extradurální segment (V3) navazuje na předešlý a končí penetrací tepny tvrdou plenou, kde začíná intradurální segment (V4). V posledním segmentu také z AV odstupuje arteria cerebelli posterior inferior. Poté se obě AV spojí v arteria basilaris, která ve svém krátkém průběhu na klivu odevzdává párové arteriae cerebelli anteriores inferiores, arteriae labyrinthi, arteriae cerebelli superiores a četné perforátory pro mozkový kmen, a dělí se na dvě arteriae cerebri posteriores. Ty se podobně jako arteriae cerebri přední cirkulace dělí do segmentů: a) P1, pars precommunicalis, před odstupem arteria communicans posterior; b) P2, pars postcommunicalis; c) P3, pars quadrigeminalis, která vede skrze kvadrigeminální cisternu a končí při vstupu tepny do rýh okcipitálního laloku; d) P4, pars corticalis; e) P5, pars terminalis. Stran venózní drenáže mozku je pro problematiku KKP a DAVM důležitější popis systému splavů než vlastních mozkových žil. Žilní splavy, sinus durae matris, jsou odtoky mezi původními listy tvrdé pleny, které tvoří dva systémy. Oba drenují krev skrze foramen jugulare do vena jugularis interna. První systém se nachází na lební klenbě. Tvoří jej sinus sagittalis superior (SSS), sinus sagittalis inferior (SSI), sinus rectus (SR), sinus occipitalis (SO), sinus transversus (ST), sinus sigmoideus (SS) – viz **Obrázek 3A**. SSS je nepárový spav začínající od foramen caecum, odkud pokračuje ve střední čáře až k protuberantia occipitalis interna (POI). SSI se nachází pod ním zavzatý ve falx cerebri až po tentorium cerebelli, kde přechází v SR, který rovněž pokračuje k POI. Sinus occipitalis vzniká soutokem párových sinus marginales vedoucích po okrajích foramen magnum, odkud pokračuje, stejně jako předchozí, k POI. V místě POI se nachází soutok splavů (torcula, confluens sinuum) ze kterého horizontálně odstupují oba ST. Ty se následně esovitě stáčí kaudálně do foramen jugulare jako SS. Druhý systém žilních splavů začíná jako párový sinus sphenoparietales pod okraji malých křídel klínové kosti. Ústí do sinus cavernosus (SC). Ten vyžaduje vzhledem k diagnóze KKP a svému úzkému vztaku k ACI a hlavovým nervům zvláštní pozornost. Je proto popsán na **Obrázku 3B**. Ze SC pokračují sinus petrosi superiores (SPS) et inferiores (SPI), které se variabilně vlévají do sinus sigmoideus.

Vlastní žíly mozku se dělí na systém hluboký a povrchový (kortikální). Povrchové žíly se člení do horní, střední a spodní skupiny, zpravidla ústí do žilních splavů. Významnými kortikálními žilami jsou Sylviova, Trolardova nebo Labbého. Hluboký žilní systém se stéká do nepárové vena magna cerebri (Galenská žíla). Ta vzniká spojením pravé a levé vena cerebri interna a pravé a levé vena basalis. Samotná vena magna cerebri pak drénuje krev do sinus rectus (**Obrázek 3A**).



Obrázek 2 - Segmenty arteria carotis interna; (zdroj: Lee, T. S., Ducic, Y., Gordin, E., & Stroman, D. (2014). Management of carotid artery trauma. *Craniomaxillofacial trauma & reconstruction*, 7(3), 175-189.)



Obrázek 3 – Základní přehled žilních splavů mozku (A) a anatomie kavernózního splavu (B); zdroj: Henry Gray (1918) *Anatomy of the Human Body*, Gray's Anatomy, Plate 568

1.3 Definice a klasifikační systémy atypických malformací

DAVM jsou patologické zkraty (fistuly, píštěle) mezi durálními arteriemi a žilními splavy či leptomeningeálními žilami. Durální píštěle jsou velice heterogenní skupinou patologií, existuje tak celá řada klasifikačních systémů. Ty založené na anatomické lokalizaci členily durální fistuly na malformace přední jámy lební, konvexitární a parasagitální, malformace sinus sigmoideus a sinus transversus, léze tentoria, někdy k těmto základním skupinám byly přiřazeny i malformace Galenské žíly či durální malformace kavernózního splavu, které však analyzujeme v rámci této práce samostatně. V roce 1973 Aminoff a Kendall rozdělili DAVM na anterioinferiorní skupinu, jejichž drenáž byla do sinus basalis, sinus cavernosus, sinus petrosi či sinus sphenoparietalis a posteriosuperiorní skupinu drenující do sinus sagitalis superior, sinus transversus či sinus sigmoideus. (Aminoff & Kendall, 1973) V roce 1976 pak Castaigne et al. navrhli systém, který jako první vyčleňoval fistuly s kortikální venózní drenáží (CVD), viz dále. (Castaigne et al., 1976) Klasifikace založené na angiografické struktuře durální malformace mají rovněž prediktivní význam stran rizika krvácení a jsou proto preferovány. Tři základní klasifikace, tedy Djinjian - Merlandova, Cognardova a Bordenova, jsou uvedeny v **Tabulkách 1, 2 a 3**. (Borden et al., 1995; Cognard et al., 1995; Djinjian et al., 1973) Nejpoužívanější z uvedených je Bordenova škála. Evidentní je přitom samostatná skupina malformací s kortikální venózní drenáží (případně s žilním varixem) jakožto hlavním rizikovým faktorem pro intrakraniální krvácení viz **Obrázek 4**. Mezi novější klasifikace řadíme například Zipfelovu (ta vedle angiografického nálezu zvažuje i konkrétní klinické příznaky, na základě kterých určuje urgenci a charakter terapie) nebo Baltsaviasovu, která na základě tří angiografických kritérií člení DAVM hned do 8 skupin. Ani jedna však prozatím není globálně využívána. (Zipfel et al., 2009; Baltsavias et al., 2015)

Karotido-kavernózní píštěle definujeme jako patologické zkraty mezi arteria carotis interna, arteria carotis externa či jejich větvemi a sinus cavernosus. (Barrow et al., 1985) I v případě karotických fistul existuje řada klasifikačních systémů. Podle anatomie žilního odtoku můžeme KKP rozdělit na: a) drénující do oftalmických žil; b) drenující do kortikálních žil; c) drenující do sinus petrosi; d) drenující do sinus sphenoparietalis; e) drenující skrze forament rotundum do plexus pterygoideus. Podle charakteru cévního toku dělíme fistuly na vysokoprůtokové a nízkoprůtokové, čemuž většinou odpovídá i rozdělení na KKP přímé a nepřímé. Přímé KKP jsou zpravidla vysokoprůtokové zkraty mezi intrakavernózní částí ACI a kavernózním splavem (**Obrázek 5A**), oproti tomu nepřímé KKP jsou nejčastěji nízkoprůtokové zkraty mezi větvemi ACI, ACE či obou těchto tepen (**Obrázek 5B**). Uvedené rozdělení v podstatě opisuje

celosvětově nejužívanější škálu pro členění KKP, Barrow klasifikaci uvedenou v **Tabulce 4**. (Barrow et al., 1985) Podle etiologie dělíme karotické píštěle na spontánní, posttraumatické a aneurysmatické (viz dále).

Tabulka 1 - Djinjian-Marlandova klasifikace

Djinjian - Marlandova klasifikace	
Typ I	Žilní drenáž do splavu či meningeální žíly
Typ II	Žilní drenáž do splavu s refluxem do kortikální žíly ustící do splavu
Typ III	Žilní drenáž pouze do kortikální žíly
Typ IV	Žilní drenáž přes durální jezírka do subarachnoidálních žil

Tabulka 2 - Cognardova klasifikace

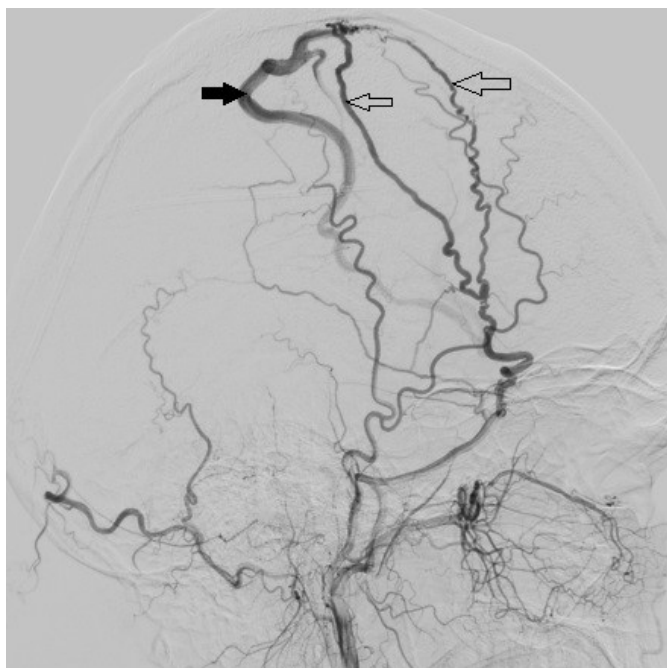
Cognardova klasifikace	
Typ I	Antegrádní žilní drenáž do splavu či meningeální žíly
Typ IIa	Viz typ I, pouze s retrográdním tokem
Typ IIb	Reflux do kortikálních žil
Typ III	Přímá kortikální venózní drenáž bez žilní dilatace
Typ IV	Přímá kortikální venózní drenáž s žilní dilatací
Typ V	Spinální žilní drenáž

Tabulka 3 - Bordenova klasifikace

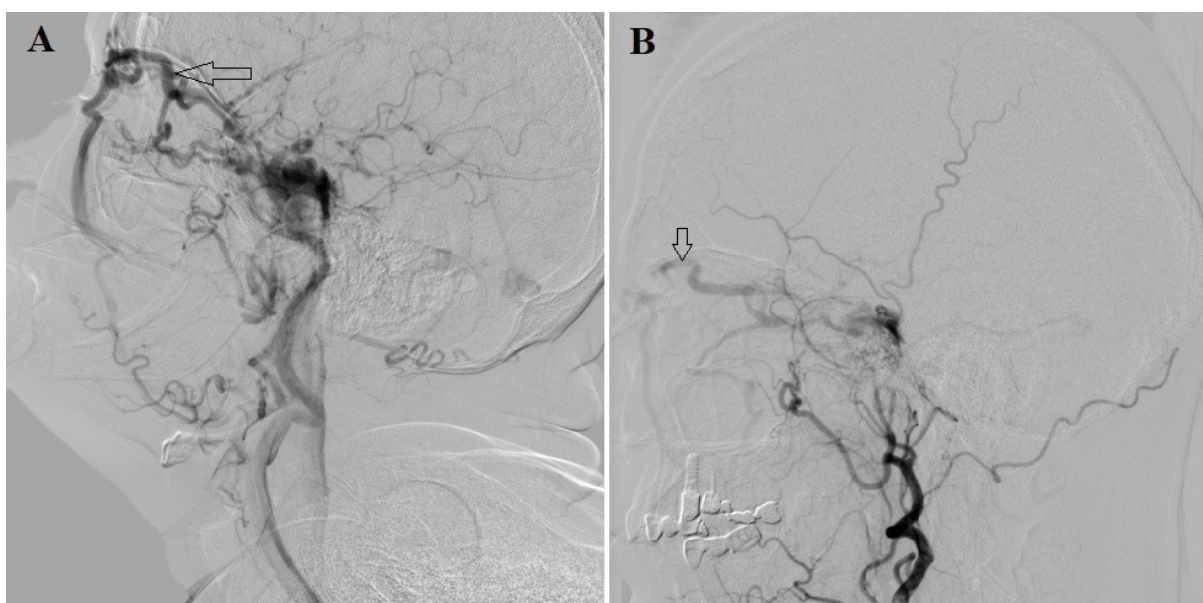
Bordenova klasifikace	
Typ I	Přímá žilní drenáž do splavu či meningeální žíly
Typ II	Nepřímá kortikální venózní drenáž přes splav
Typ III	Přímá kortikální venózní drenáž

Tabulka 4 - Barrow klasifikace

Barrow klasifikace	
Typ A	Přímý zkrat mezi vnitřní krkavicí a kavernózním splavem
Typ B	Nepřímý zkrat mezi větvemi vnitřní krkavice a kavernózním splavem
Typ C	Nepřímý zkrat mezi větvemi zevní krkavice a kavernózním splavem
Typ D	Nepřímý zkrat mezi větvemi vnitřní i zevní krkavice a kavernózním splavem



Obrázek 4 – Bočný angiogram zevní karotické tepny zobrazující DAVM Borden III s dvěmi přívodnými tepnami (prázdné šipky) a kortikální venózní drenáží (plná šipka)



Obrázek 5 – **A:** Bočný angiogram vnitřní karotické tepny zobrazující přímou vysokoprůtokovou píštěl Barrow A s charakteristickou drenáží do horní oftalmické žíly (šipka); **B:** Bočný angiogram zevní karotické tepny zobrazující nízkoprůtokovou píštěl Barrow C rovněž s drenáží do horní oftalmické žíly (šipka)

1.4 Etiologie a patogeneze

Podle současných konceptů jsou durální píštěle považovány za patologie získané. Přesný mechanismus vzniku není doposud objasněn, předpokládá se však, že souvisí s trombózou žilního splavu. Hlavními rizikovými faktory jsou hyperkoagulační stavy (hormonální antikoncepce, těhotenství, infekce středního ucha, deficit proteinu S) nebo lokální trauma, včetně operací. (Matsubara et al., 2014) V meta-analýze durálních fistul byly tyto faktory zaznamenány u 66% pacientů. (Lucas et al., 1997) Usuzuje se, že úraz může vést k ruptuře tepny, která se nachází v těsné blízkosti žíly, popřípadě trauma iniciuje trombózu splavu, která vede k přechodné venózní hypertenzi a kongestivní hypoperfuzi mozkové tkáně. To resultuje v produkci proangiogenních faktorů, zejména vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) a hypoxií indukovatelného faktoru 1-alfa, které potencují angiogenezi a tím i tvorbu arteriovenózních zkratů. (Byrne, 2012) Alternativní hypotézou je, že změna v arteriovenózních tlakových gradientech vede ke zvýraznění fyziologických mikroskopických zkratů mezi tepnou a žílou. Alterace gradientů opět souvisejí s rozvojem žilní trombózy, nicméně přesný vztah trombózy a DAVM není zcela jasný – sraženina žilního splavu může vzniknout i bez DAVM a DAVM může vzniknout bez sraženiny. (Lalwani et al., 1993; Roy&Raymond, 1997)

Rovněž KKP jsou považovány za léze získané. Podle etiologie vzniku je dělíme na posttraumatické a spontánní. Trauma je hlavní příčinou přímých, vysokoprůtokových, KKP. Vnitřní krkavice je fixována v oblasti nad SC (durální prstenec) i pod ním (spánková kost a foramen lacerum). Intrakavernózní úsek ACI je proto vulnerabilní k poškození, které vzniká především při kraniofaciálních deceleračních úrazech. (Hamby, 1966) Hlavní příčinou bývají dopravní autonehody, pády z výšek, méně pak iatrogenní peroperační poškození ACI (otevřené i endovaskulární). (Walker&Allegre 1956; Takahashi et al., 1969) Ačkoli se předpokládá, že trhlina v ACI vzniká na podkladě přímého poškození, Helmke et al. navrhli teorii vycházející z přechodné peritraumatické elevace intraluminálního tlaku ACI, která v kombinaci s kompresí karotidy na přechodu segmentů C4 a C5 vede k ruptuře stěny. Nejčastější příčinou vzniku spontánní přímé KKP je intrakavernózní aneurysma. Jeho rupturou dojde k vytvoření fistuly mezi ACI a SC. Literatura se přitom poměrně rozchází v zastoupení Barrow A fistul způsobených prasknutím intrakavernózní výdutě. Uvádí se proto velmi široké rozpětí 2 – 22%. (Ellis et al., 2012; Lewis et al., 1995) Výrazně méně častými spontánními příčinami jsou onemocnění pojiva podmiňující oslabení stěny ACI – Ehlers-Danlosův syndrom, pseudoxanthoma elasticum nebo fibromuskulární dysplázie. (Byrne, 2012) Podobně jako u DAVM je i etiologie spontánních (většinou nepřímých) KKP kontroverzní a podobně jako u

DAVM se předpokládá buď etiologický faktor ruptury tenkostěnné tepny fyziologicky přecházející přes kavernózní splav nebo ještě pravděpodobněji reaktivní proces navazující na spontánní intravenózní trombózu různého stupně. (Houser et al., 1979; Takahashi&Nakano, 1980) Rizikovými faktory jsou vrozená onemocnění pojiva, hypertenze, ateroskleróza, těhotenství nebo diabetická vaskulopatie. (Ellis et al., 2012)

1.5 Epidemiologie a demografie

DAVM jsou nejčastější získané intrakraniální cévní malformace. Většina autorů uvádí, že představují až 15% všech těchto lézí. (Albright et al., 1983) Některé novější studie nicméně upozorňují, že jejich zastoupení může být významně nižší (okolo 7%). (Al-Shahi et al., 2003) V roce 1997 publikovali Lucas et al. meta-analýzu publikací popisující DAVM, která čítala 248 pacientů. (Lucas et al., 1997) Střední věk pacientů byl 50.3 let, zastoupení mužů bylo 55%. Jiné práce naopak tvrdí, že výskyt durálních fistulí je, i vzhledem k některým rizikovým faktorům jako těhotenství či hormonální antikoncepce, vyšší u žen. (Miller, 2012) Ačkoli se durální malformace vyskytují především ve středním věku, jsou popsány i případy dětských DAVM. (Albright et al., 1983)

Drtivá většina (75-80%) KKP jsou přímé, posttraumatické léze. Vzhledem k faktu, že hlavním etiologickým činitelem jsou traumata při dopravních nehodách, nejčastěji se vyskytují u mužů mladšího a středního věku. Statisticky jsou diagnostikovány u 0,2% kranio cerebrálních poranění a u 4% zlomenin baze lební. Spontánní fistuly zastupují zbylých 20-25% KKP a vyskytují se častěji u žen středního a vyššího věku. (Ellis et al., 2012) Přesná epidemiologická data v současnosti nejsou dostupná vzhledem k vzácnosti diagnózy a faktu, že řada spontánních a zpravidla nízkoprůtokových KKP bývá pouze ambulantně observována bez stanovení angiografické diagnózy.

1.6 Klinická symptomatologie

Klinické příznaky DAVM jsou dané lokalizací malformace a charakterem žilní drenáže. Hned v úvodu kapitoly je přitom nutné vyzdvihnout, že durální fistuly jsou dynamickou patologií. Jejich grafický charakter se může měnit stejně jako klinická symptomatologie. Dynamika příznaků a angiografický obraz malformace přitom nemusí korespondovat. (Awad et al., 1990) Awad a Barrow ve své knize popisují rozdílné zastoupení významných symptomů vzhledem k lokalizaci DAVM. V případě přední jámy lební bylo nejčastěji diagnostikováno

subarachnoidální krvácení (SAH) v 63% pacientů, intracerebrální hematom (ICH) 50% pacientů a subdurální hematom (SDH) u 25% pacientů. U malformací tentoria se zastoupení lišilo (80% SAH, 60% ICH, 42% nehemorhagický neurologický deficit [NHND]), stejně tak u nejčastějších lézí v oblasti sinus transversus/sinus sigmoideus (pulsatilní tinnitus 70%, cefalea 46%, NHND 13%). Awad a Barrow rovněž rozdělují klinické příznaky na arteriální a venózní, které dále člení na mechanické, ischemické a hydrodynamické. (Awad&Barrow, 1993) Arteriální příznaky jsou v kontextu DAVM vzácné, rozumíme jimi „steal fenomén“, který se častěji vyskytuje u SC v případě KKP. U DAVM se pak může vyskytnout arteriální steal v oblasti foramen jugulare, kde podmiňuje parézu nižších hlavových nervů a pulsatilní tinnitus. Právě pulsatilní tinnitus je nejčastějším příznakem durálních malformací, vyskytuje se až u 70% pacientů. Je způsobem subjektivním vnímáním proudění arterializované krve žilním varixem v blízkosti vnitřního ucha. Zpravidla má rytmus srdeční akce a nezřídka je auskultovatelný fonendoskopem. (Byrne, 2012) Zvýšený intravenózní tlak vede ke kongesci a ischemii mozku v asi 15% - 25% případů. (Byrne, 2012; Gross et al., 2016) Vzniklý NHND, který se může prezentovat i jako epileptický záchvat, je determinovaný lokalizací DAVM. Některé malformace (Cognard stupeň V) mohou dokonce na podkladě spinální žilní drenáže podmínit poruchu chůze, bulbární syndrom nebo dysfunkci autonomního nervového systému. Žilní městnání může dále vést k rozvoji intrakraniální hypertenze na podkladě snížené absorpce mozkomíšního moku arterializovanými splavy. S těmito příznaky se častěji setkáváme u pacientů bez CVD, tedy u DAVM drenovaných do splavů. Zatímco nemocní s DAVM mající CVD jsou více ohroženi fokálními příznaky, ti bez CVD jsou predisponováni k difuzní neurologické symptomatologii. (Corbet, 1983; Kosmorsky, 2014) Důsledkem elevace intrakraniálního tlaku (ICP) může být i edém papily očního nervu, v krajních případech porucha vědomí a koma. Pacienti s DAVM jsou nicméně nejvíce ohroženi intrakraniálním krvácením. Celkový roční risk krvácení u všech DAVM se uvádí 2%. (Chaichana et al., 2012) Determinující pro výskyt hemorhagické epizody je charakter žilní drenáže – v modelovém případě se žilní stěna pod zvýšeným intraluminálním tlakem dilatuje a varix následně praská. Gross a Du studovali přirozený průběh durálních malformací. Zatímco u DAVM Borden I, nebylo krvácení zaznamenáno, při nepřímé CVD bylo roční riziko krvácení 6%, u přímé CVD 10% a za přítomnosti žilního varixu dokonce 21%. (Gross&Du, 2012)

Multicentrická studie z roku 2017 analyzující chování neléčených DAVM prezentovala následující výsledky: skupina Djindjian typ I malformací byla bez výskytu NHND či krvácení, Djindjian typ II 18% NHND a 6% krvácení, Djindjian typ III 24% NHND a 22% krvácení a

Djindjian typ IV 31% NHND a 28% krvácení. (Gross et al., 2017) Riziko hemorrhagie se zvyšuje s krvácením předchozím. (Davies et al., 1996) Až 35% opakovaných krváceníh vzniká v akutní fázi do dvou týdnů od primární epizody. (Duffau et al., 1999)

Žilní drenáž determinuje charakter klinických příznaků i u KKP, rychlost průtoku pak rozhoduje o míře vyjádření symptomů. Vysokoprůtokové píštěle se často prezentují dramatickou symptomatologií, naopak nízkoprůtokové mohou probíhat i velmi nenápadně. V extrémních případech může steal do kavernózního splavu způsobit až hypoperfuzi mozkové hemisféry. (Takahashi et al., 2006) Naopak low-flow fistuly jsou často mírné, chronické, mají relaps-remitentní průběh a jejich diagnostika tak bývá zpožděna až v 50% případů. (Newton&Hoyt; 1970) Nejčastějšími subjektivními příznaky jsou především pultatilní šum (často výraznější než u DAVM) až u 80% pacientů, dále rozmazané vidění (59%), diplopie nebo cefalea (oboje 53%). (Kupersmith, 2012) Karotické fistuly jsou drenovány zejména do oftalmických žil (viz **Obrázek 5**), čímž podmiňují venózní kongesci a rozvoj charakteristické trias: exophthalmus, konjunktivální městnání s chemózou a ophthalmoplegií (nejedná se o parézu okohybných nervů, nýbrž o poruchu hybnosti způsobenou otokem intraorbitálních svalů). Dle různých zdrojů se s proptózou můžeme setkat u 72% - 98%, s chemózou u 55% - 100% a ophthalmoplegií u 23-63% pacientů. (Ellis et al., 2012) Z dlouhodobého hlediska může venózní kongesce podmiňovat zvýšený intraokulární tlak (glaukom) a žilní retinopatii. (Feiner et al., 2003; Kupersmith, 2012; Satomi et al., 2005) Předpokládaným mechanismem parézy okohybných nervů je buďto rozvoj steal fenoménu a alterace jejich cévního zásobení cestou vasa nervorum či prostá mechanická komprese zvětšeným splavem. (Byrne, 2012) Předpokládaný výskyt je 17% - 44%. (Gupta et al., 2006; Lewis et al., 1995) Veškeré oční příznaky se přitom mohou vyskytovat vzhledem ke zkratu ipsilaterálně, bilaterálně, či dokonce kontralaterálně. S kortikální venózní drenáží, tedy i s NHND a krvácením, se u KKP setkáváme relativně vzácně, u méně než 5% pacientů. (Gupta et al., 2006; Huai et al., 2008; Turner et al., 1983)

1.7 Zobrazovací metody

Vedle klinického vyšetření jsou pro stanovení diagnózy atypické intrakraniální cévní malformace stěžejní zobrazovací metody. Výpočetní tomografie (CT) bývá často prvním zobrazením pacienta s intrakraniálním krvácením (například z DAVM), pozitronová emisní tomografie (PET) a jednofotonová emisní výpočetní tomografie (SPECT) mohou zobrazit regionální změny v průtoku krve vlivem malformace a nativní magnetická rezonance (MR) zobrazí její nepřímé známky (edém, krvácení, dilatované cévy). Pro určení charakteru léze jsou nicméně jednoznačně preferovány CT angiografie (CTA), MR angiografie (MRA) a především digitální subtrakční angiografie (DSA).

1.7.1 CT angiografie

Výpočetní tomografie je zobrazovací metodou využívající ionizující záření ke zobrazení tkání s různou rentgenologickou denzitou. V případě CTA navíc dochází ke zobrazení cév díky injekci jodové kontrastní látky v celkovém množství asi 75ml (3-4ml za sekundu). Výhodami CTA jsou její rychlost, dostupnost i cena. Navíc dokáže velmi dobře zobrazit větší přívodné tepny i žilní varixy. V případě posttraumatických KKP výpočetní tomografie stanoví i rozsah doprovodného kraniofaciálního poranění. V retrospektivní studii 53 pacientů Chen et al. dokonce zdokumentovali superioritu CTA nad MRA před embolizací. (Chen et al., 2005) Nespornými zápory jsou nicméně radiační zátěž, riziko alergické reakce na jodovou kontrastní látku a především interference s embolizačními materiály v postintervenčním sledování pacienta. Platinové coily i materiál Onyx (obsahuje tantalový prášek pro rentgenové zobrazení) vytvářejí zobrazovací artefakty, které činí CTA ve sledování pacienta až terciální metodou.

1.7.2 MR angiografie

Magnetická rezonance je metoda využívající ke zobrazení jednotlivých tkání měření změn magnetických momentů atomových jader vodíku. MRA pak umožňuje zobrazení cév dvěma způsoby: a) kontrastní MRA využívá gadoliniové kontrastní látky a používá se častěji pro extrakraniální cévy; b) bezkontrastní MRA využívá s tokem související enhancující techniky, zejména 2D „time of flight“ (2D TOF), a je častější pro intrakraniální cévy

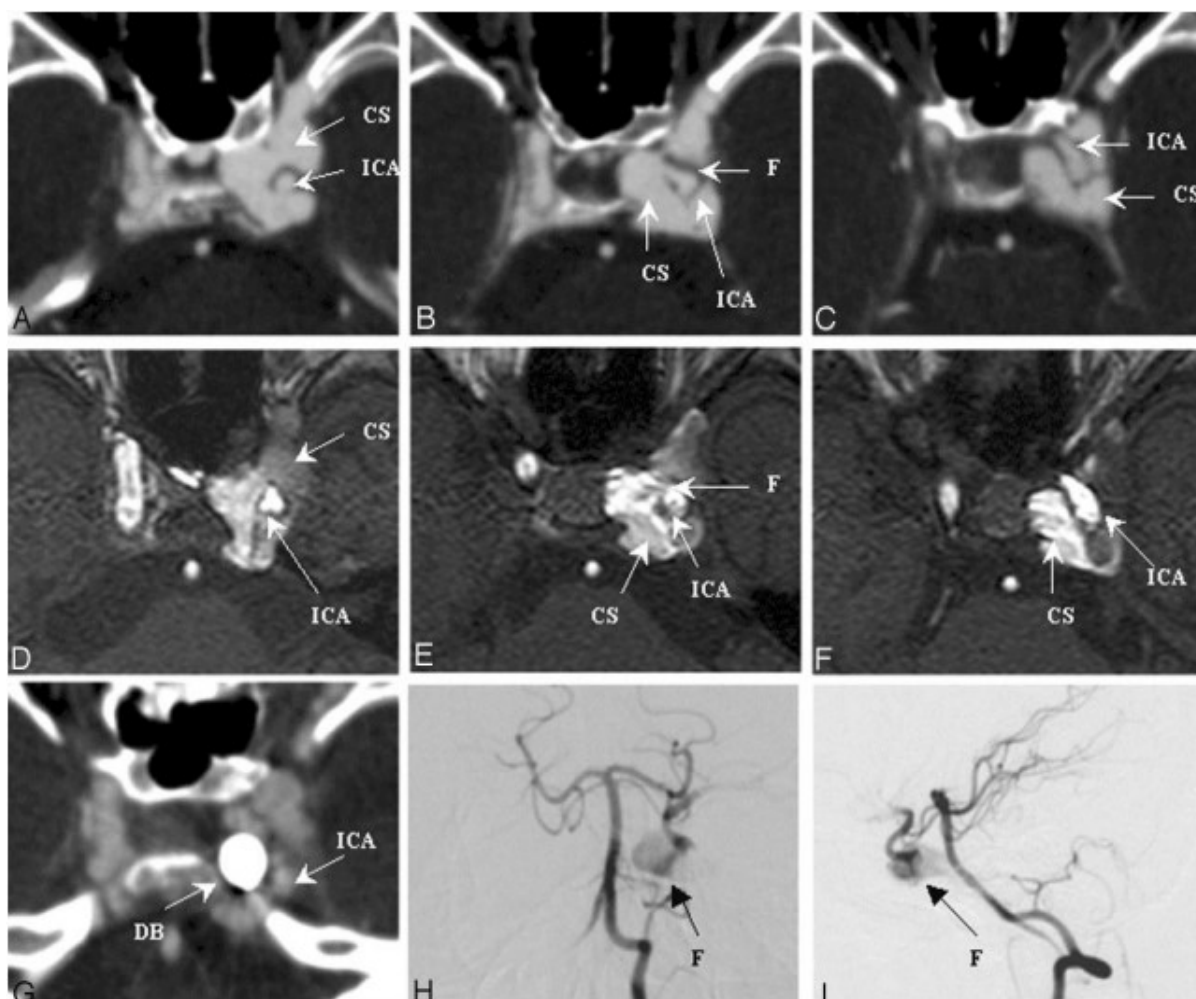
Jak bylo zmíněno, MRA nepředstavuje lepší předintervenční zobrazení než CTA, navíc nelze použít při implantovaných zařízeních typu kardiostimulátoru. Její výhody spočívají v absenci radiační zátěže, minimálnímu riziku alergické reakce a také v možnosti jejího využití pro

sledování pacientů po embolizaci DAVM či KKP. Význam MRA se u posledního zmíněného dle mnohých autorů liší. Zatímco někteří uvádí nutnost repetitivního DSA zobrazení, jiní preferují, vzhledem k minimálním doprovodným rizikům, MRA. (Ambekar et al., 2016; Chandra et al., 2014; Rangel-Castilla et al., 2015) I na tuto problematiku se zaměřil náš výzkum.

1.7.3 Digitální subtrakční angiografie

DSA je z uvedených metodou nejstarší a nadále nejvýznamnější. Objevena byla již v roce 1927. Jedná se opět o zobrazení využívající rentgenového záření, narozdíl od CT je však DSA metodou invazivní. Diagnostická DSA se provádí zpravidla v místním znecitlivění. Přístupovou tepnou bývá nejčastěji arteria femoralis či arteria radialis. Po přípravě operačního pole a aplikaci lokálního anestetika se primárně rentgenologicky zaměřuje hlavice femuru, na kterou je mířená punkce femorální tepny. Skrze punktovanou arterii se následně zavádí vodící drát, po kterém se do arteria femoralis vsune vstupní zařízení s chlopní označované jako „sheath“. Z něj se poté vyjme dilatátor a přes zaváděcí drát se opět nasune diagnostický katetr, kterým se sonduje cílená tepna. Po vyjmutí drátu se katetr napojuje na pumpu, která s definovaným zpožděním a tlakem injikuje jodovou kontrastní látku. Při všech popsáných úkonech je přitom nezbytné dodržovat prevenci vzduchové embolie. Dalšími, i když vzácnými, komplikacemi diagnostické DSA mohou být tříselný postpunkční hematom, femorální pseudoaneurysma, retroperitoneální hematom, tromboembolická příhoda či disekce tepny. Vzhledem k povaze metody je nutné také zmínit riziko alergické reakce, zatížení ledvin kontrastní látkou a ionizující záření.

Navzdory popsáným rizikům je DSA nadále považována za zlatý standard v diagnostice atypických intrakraniálních cévních malformací. Umožňuje superselektivní katetrizaci a zobrazení přírodních tepen fistuly a především nejpřesnější zobrazení vlastního zkratu a dynamiky krevního toku celé malformace. Na diagnostickou angiografii navíc může navázat endovaskulární intervence, která zpravidla bývá metodou první volby v léčbě DAVM i KKP. Otazná je však role DSA v následném sledování pacienta. Menší zátěž a riziko pro pacienta bezesporu představuje MRA, její dostatečná senzitivita je však některými autory zpochybňována. (Ambekar et al., 2016)



Obrázek 4 – Komparativní zobrazení karotido-kavernózní píštěle Barrow A

A-C: CTA zobrazení, koronární řezy; D-E: MRA zobrazení, koronární řezy; G: Zobrazení po embolizaci odpojitelným balónkem, axiální řez H-I: DSA zobrazení, H předozadní projekce, I bočná projekce;

CS = kavernózní splav, DB = odpojitelný balónek, F = fistula, ICA = arteria carotis interna (Zdroj: Chen, C. C. C., Chang, P. C. T., Shy, C. G., Chen, W. S., & Hung, H. C. (2005). CT angiography and MR angiography in the evaluation of carotid cavernous sinus fistula prior to embolization: a comparison of techniques. American journal of neuroradiology, 26(9), 2349-2356.)

1.8 Léčba atypických intrakraniálních cévních malformací

Léčba cévních malformací obecně prodělala v posledních dekáдах radikální vývoj. Zatímco v případě PAVM a kavernomů je chirurgická resekce nadále metodou první volby (pokud benefit operace nepřevažují rizika), rapidní vývoj endovaskulárních technologií a materiálů vedl k tomu, že endovaskulární léčba (EVT) je považována za zlatý standard terapie DAVM a KKP. Navíc jsou stále častější publikace prezentující vynikající výsledky stereotaktické radioterapie. Rozhodnutí o indikaci a charakteru léčby by proto mělo být vždy velmi individuální.

1.8.1 Observace, neinvazivní léčba

Durální malformace jsou dynamické léze, charakter jejich žilní drenáže se může měnit, stejně tak se DAVM může, ač relativně vzácně, spontánně uzavřít. (Sasaki et al., 1988) Asymptomatické či oligosymptomatické (záleží na toleranci pacienta) malformace bez CVD by měly být indikovány k observaci. (Luciani et al., 2001) Nezbytné jsou však pravidelné grafické kontroly, které buď odhalí změnu stupně malformace či potvrdí spontánní okluzi. Historicky byly zejména nízkoprůtokové KKP považovány za benigní diagnózu. Starší studie tak doporučovaly observaci s popsanou okluzí u 10% – 73% pacientů. (Sasaki et al., 1988; Vinuela et al., 1984). Neinvazivní léčebnou metodou atypických malformací, tedy těch neindikovaných k intervenci, může být manuální karotická komprese. Kai et al. popsali 35% úspěšnost grafického a klinického vyléčení u KKP léčených touto modalitou, popsány jsou i případy vyléčené DAVM. (Kai et al., 2007, Schumacher et al., 2007)

1.8.2 Chirurgická léčba

1.8.2.1 Historické poznámky

Atypické AVM, zejména KKP, byly jednou z prvních diagnostikovaných intrakraniálních vaskulárních lézí z důvodu velmi evidentní oční symptomatologie. V roce 1809 byla 28 letá pacientka vyšetřena pro pulzující protruzi bulbu reagující na kompresi krkavice. Britský chirurg Benjamin Travers tedy provedl hunteriánskou ligaci a zasloužil se tak o první případ zdokumentované léčby KKP. (Travers, 1811) Po následujících více než 150 let byla chirurgická léčba metodou první volby. Lansdown byl v roce 1874 prvním, kdo pro pulzatilní exoftalmus provedl ligaci oftalmické žíly. (Lansdown, 1875) Roku 1904 Murray jako první navrhl selektivní ligaci ACI, o 35 let později Dandy pro KKP nasadil klip na ACI intrakraniálně.

(Dandy, 1939; Murray, 1904). Morbidita a mortalita těchto pionýrských operací byla vysoká. V roce 1973 Parkinson publikoval kazuistiky 2 pacientů, u nichž byla chirurgicky vyřazena KKP za současného zachování ACI. (Parkinson, 1973) Technická složitost operace však zabránila jejímu rozšíření. O rok později navíc objev Serbiněnka a jeho týmu znamenal zrození endovaskulární léčby (viz dále).

1.8.2.2 Současnost chirurgické léčby

V současnosti je chirurgická léčba metodou suplementární – indikována je u endovaskulárně neřešitelných, dobře chirurgicky přístupných malformací. Cílem je nejen koagulace či ligace přívodných tepen, ale také vlastní fistuly a patologické části venózního konce. Některými autory bývají DAVM přední jámy lební indikovány primárně k operaci. (McConnell et al., 2009). Tu et al. prezentovali soubor 77 pacientů, z nichž 23% podstoupilo neurochirurgickou operaci. (Tu et al., 1997) Takto vysoké zastoupení je však v současné literatuře vzácné.

1.8.3 Stereotaktická radioterapie

Principem této modality je radiační poškození stěny cévy a iniciace spontánní trombózy fistuly. Hlavní nevýhodou je riziko zprodlení, stereotaktická radioterapie se proto zpravidla doporučuje u méně rizikových typů malformací či u těch, u nichž selhaly ostatní léčebné metody. V systematickém zhodnocení dostupné literatury Chen et al. zdokumentovali úspěšnost léčby ve 44-87% případů. Výsledek stereotaktické radioterapie byl přitom do značné míry determinován charakterem žilní drenáže. Za přítomnosti CVD bylo dosaženo trombózy v 56%, bez ní v 75% případů. (Chen et al., 2015) Dvě velké série o 206 a 146 pacientech preferovali stereotaktickou terapii jako metodu první volby v léčbě durálních fistul. Dohromady dosáhly 72% okluze, ale 98% klinického zlepšení. (Pan et al., 2013; Wu et al., 2006)

1.8.4 Endovaskulární léčba

Cílem EVT je uzavření nejen přívodných tepen malformace, ale především proximálního konce žilní drenáže za současného zachování fyziologického arteriálního přívodu a venózního odtoku krve. Endovaskulární léčbu atypických intrakraniálních cévních malformací můžeme klasifikovat podle embolizačního materiálu (odpojitelný balónek, spirálka [coil], stent, FD stent, embolizační částice, tekuté embolizáty) nebo na základě přístupové cesty (transvenózní embolizace [TVE], transarteriální embolizace [TAE]). Materiály a přístupy je přitom možné kombinovat. Volba závisí na angiostruktuře malformace, přístupnosti přívodných tepen a

odvodných žil, a v neposlední řadě i na zkušenostech operátora s danou diagnózou a s dostupnými materiály.

1.8.4.1 Historické poznámky

První zárodky endovaskulární léčby se datují do poloviny 19. století. V roce 1851, Brainard provedl první injekci prokoagulačního média do dilatované oftalmické žíly. Pacient nicméně přišel o zrak. (Brainard, 1853) V roce 1964 Hamby adoptoval „Brooksovu embolizaci“ kdy se krevním tokem navigovaným embolem tvořeným svalovým štěpem pokusil o okluzi karotido-kavernózní píštěle. (Hamby, 1964). Přesně o dekádu později Fedor Serbiněnko jako první vyléčil přímou KKP za použití odpojitelného balónkového katetru a současného zachování ACI. (Serbinenko, 1974) Inspirací k vývoji tohoto zařízení Serbiněnkovi měly být héliové balóny, které viděl na moskevském Rudém náměstí v roce 1959. (Lang et al., 2016) Tímto převratným objevem došlo k naprosté revoluci na poli léčby atypických intrakraniálních cévních malformací. V roce 1979 Mullan prezentoval retrogradní (transvenózní) embolizaci za využití okluzního balónku a trombogenních vláken. (Mulland, 1979) O další roky později Guido Guglielmi prezentoval objev odpoutatelné trombogenní spirálky – coilu. (Guglielmi et al., 1991) Jednalo se o další milník v rozvoji endovaskulární intervence. Materiál Onyx byl na americký trh uveden v roce 2005. V roce 2007 Carlson et al. jako první publikovali úspěšnou embolizaci durální fistuly za použití tohoto materiálu. (Carlson et al., 2007)

1.8.4.2 Transarteriální embolizace

Transarteriální přístup je popsán u diagnostické angiografie (viz výše). V případě DAVM je TAE za využití tekutých embolizátů, zejména Onyxu, metodou první volby většiny autorů. Superiorita Onyxu oproti jiným materiálům (n-butyl-2-cyanoakrylát [NBCA], precipitační hydrofilní injektibilní látka [PHIL, Microvention], Suid [Emboflu], Squid [Balt]) byla rovněž doložena četnými studii. (Ghobrial et al., 2013; Gross et al., 2017; Johnson et al., 2018; Natarjan et al., 2010) Onyx je ethylenvinylalkohol polymer (EVOH), který je rozpuštěný v dimethyl sulfoxidu s tantalovým práškem (pro rentgenovou viditelnost) – **Obrázek 5**. Jeho nespornými výhodami jsou neadhezivní chování, které umožňuje kontrolovanou aplikaci. Dále Onyx pomaleji precipituje, což zvyšuje pravděpodobnost penetrace embolizátu do žilní části fistuly, která je nezbytná pro kompletní a trvalou okluzi. V neposlední řadě vlastnosti tohoto materiálu umožňují jedinou injekcí okluzi i vícečetných zásobujících tepen refluxním mechanismem. Navzdory přednostem je dlouhodobá stabilita Onyxu otázná a výsledky studií zaměřených na tuto problematiku si vzájemně odporují. (Ambekar et al., 2016; Chandra et al., 2014; Rangel-Castilla et al., 2015) Z toho pak plyne i nejednotná struktura sledovacích

programů pacienta po embolizaci. V případě KKP po embolizaci Onyxem (viz dále) jsou také popsány případy perivaskulárního zánětu, který vedl k následné paréze intrakavernózních hlavových nervů. (Natarjan et al., 2009) Při TAE Onyxem je procedura zastavena před dosažením funkční kortikální drenáže (**Obrázek 6a**). Jako protektivní materiál může být využit retrográdně zavedený balónkový katetr.

Transarteriální embolizace je metodou první volby i u přímých KKP. Původně byl preferovaným embolizačním materiálem odpoutatelný balónek. Ten prodělal od svého uvedení v 70. letech jen malý vývoj – částečné nafouknutí vede k jeho tokem navigovanému umístění do vysokoprotokové fistuly s následným uzavřením zkratu. Kvůli problémům s chlopenním mechanismem byly v roce 2003 odpojitelné balónkové katetry staženy z amerického trhu. Dalším problémem byla horší ovladatelnost zařízení. V USA, stejně jako jinde na světě se následně transarteriální coiling stal metodou první volby v léčbě Barrow A fistul. (Gemmete et al., 2009; Siniluoto et al., 1997). Technický princip TAE za využití coilů je jednoduchý – po zajištění transarteriálního přístupu je trhlina ve stěně ACI proniknuta do SC, který se vyplní protrombotickými spirálkami (**Obrázek 6b**). Slabinou této metody je vyšší riziko recidivy fistuly a přeplnění kavernózního splavu, které může rezultovat v parézu hlavových nervů. Přímou úměru objemu coilu k pravděpodobnosti postembolizační parézy intrakavernózních hlavových nervů zdokumentovali Nishino et al.. (Nishino et al., 2008) Konkrétně v případě přímých KKP mohou být využity ještě nízkoporózní (otevřené) stenty. Ty, podobně jako u endovaskulární léčby aneurysmat, slouží k upevnění coilů v pozici a k prevenci jejich dislokace do ACI. Recentně jsou pak stále častěji zaváděny vysokoporózní „flow-diverter“ stenty (FD stenty). (Baranoski et al., 2019; Wendl et al., 2017) Ty významně upravují charakter proudění krve, redukují reziduální tok fistulou, podporují spontánní trombózu a snižují tak riziko recidivy KKP. Dále remodelují postiženou ACI a umožňují zachování její patence. Ačkoli FD stenty by podle většiny intervenčních radiologů/neurochirurgů měly sloužit pouze jako suplement ke coilům, existují menší studie dokumetující superioritu FD stentu nad odpojitelnými balónky. (Yin et al., 2013) Flow divertery se zavádějí transarteriálně a zpravidla navazují na popsanou embolizaci coilu. Jejich nevýhodou je nutnost dočasné duální antideštičkové terapie (DAPT), následného trvalého užívání acetylsalicylové kyseliny (ASA) a vysoká cena. Transarteriální embolizace přímé KKP s využitím tekutých embolizátů byla až do nedávna pro vysoké riziko periferní embolizace pro mnoho autorů nemyslitelná. V poslední dekádě se však objevují četné práce prezentující velmi dobré výsledky. (Yu et al., 2012; Yu et al., 2014) Primárním cílem transarteriální embolizace přímé KKP je vždy kompletní okluze zkratu při zachování patence ACI. V krajních případech, pokud šetrnější postupy selžou, je možné provést iatrogenní okluzi

ACI a tím vyřadit fistulu. Tomuto postupu by vždy měl předcházet balónkový okluzní test, při kterém je simulováno uzavření ACI a sledována tolerance pacienta.

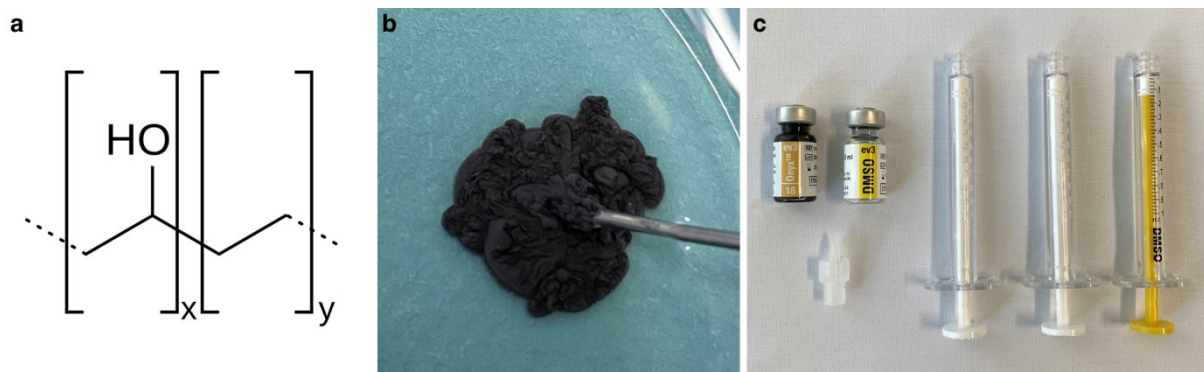
Vzhledem k podobnosti nepřímých KKP a DAVM není překvapením, že se stále častěji objevují publikace prezentující TAE s tekutými embolizáty. (Pashapour et al., 2014) Jiní autoři však zdůrazňují vyšší riziko periferní embolizace při užití této strategie. (Alexander et al., 2019)

1.8.4.3 Transvenózní embolizace

Cílem TVE u DAVM je, podobně jako u TAE, okluzí proximální části žilní drenáže malformace za současného zachování přirozeného žilního odtoku nervové tkáně. V této fázi již nízkotlaké arteriální přívody se sekundárně uzavírají. Využít se k této intervenci dají tekuté embolizáty i coily. I v případě TVE se jako prevence nežádoucího úniku embolizačního materiálu dají použít protektivní balónky. Ačkoli drtivá většina operatérů již v současnosti preferuje TAE a Onyx, existují i práce prezentující primoterapii z transvenózního přístupu. (Kim et al., 2006)

Rovněž v případě KKP Barrow A je TVE metodou sekundární. Zhruba 5% přímých KKP může mít více než jednu komunikaci s ACI. (Byrne, 2012) V těchto případech lze využít transvenózní coiling jehož principy jsou shodné s TVE nepřímých KKP (viz dále).

Pokud je TVE u DAVM a přímých KKP pouze metodou druhotnou, v případě nepřímých KKP je transvenózní coiling zcela jednoznačně intervencí první volby. Po přípravě operačního pole (zpravidla v pravém třísele) je zajištěn žilní vstup do vena femoralis. Princip je stejný jako u popsáního transarteriálního přístupu, žíla se v třísele nachází mediálně od tepny. Následuje katetrizace vlastní fistuly a to nejčastěji přes SPI, méně často přes SPS, vena facialis a následně horní nebo dolní oftalmickou žílu či přes plexus pterygoideus. Možná je i přímá punkce horní oftalmické žíly. Závěrem je proveden vlastní uzávěr fistuly trombogenními spirálkami. Výhodami transvenózního coilingu jsou relativně nízké riziko periferní embolizace a dlouhodobá zkušenost s materiálem a technikou. (Alexander et al., 2019) V jedné z recentních studií bylo popsáno nižší riziko recidivy KKP při srovnání kombinace coilingu společně s tekutými embolizáty oproti prostému coilingu. (Castro-Afonso et al., 2018)



Obrázek 5 – Onyx

a) Chemická struktura materiálu; b) Vzhled materiálu po precipitaci; c) Jednotlivé složky tvořící výsledný embolizát (zdroj: Vollherbst, D. F., Chapot, R., Bendszus, M., & Möhlenbruch, M. A. (2022). *Glue, onyx, squid or PHIL? Liquid embolic agents for the embolization of cerebral arteriovenous malformations and dural arteriovenous fistulas. Clinical Neuroradiology, 1-14.*)

1.8.5 Úspěšnost terapeutických modalit

V současnosti neexistuje prospektivní randomizovaná studie, která by srovnávala jednotlivé léčebné modalit. Veškeré výsledky a doporučené postupy vycházejí nejčastěji z monocentrických studií, jejichž rozsah je, i vzhledem k relativní vzácnosti atypických malformací, omezen.

Z předešlých kapitol plyne, že navzdory historickému přesvědčení by atypické intrakraniální cévní malformace neměly být, v případě kortikální venózní drenáže, signifikantní neurologické nebo oftalmologické symptomatologie, řešeny konzervativně. Komprese společné krkavice na krku po dobu 3 – 4 týdnů může sloužit jako suplementární metoda, úspěšnost uzavření fistuly je uváděna jako 35%. (Kai et al., 2007)

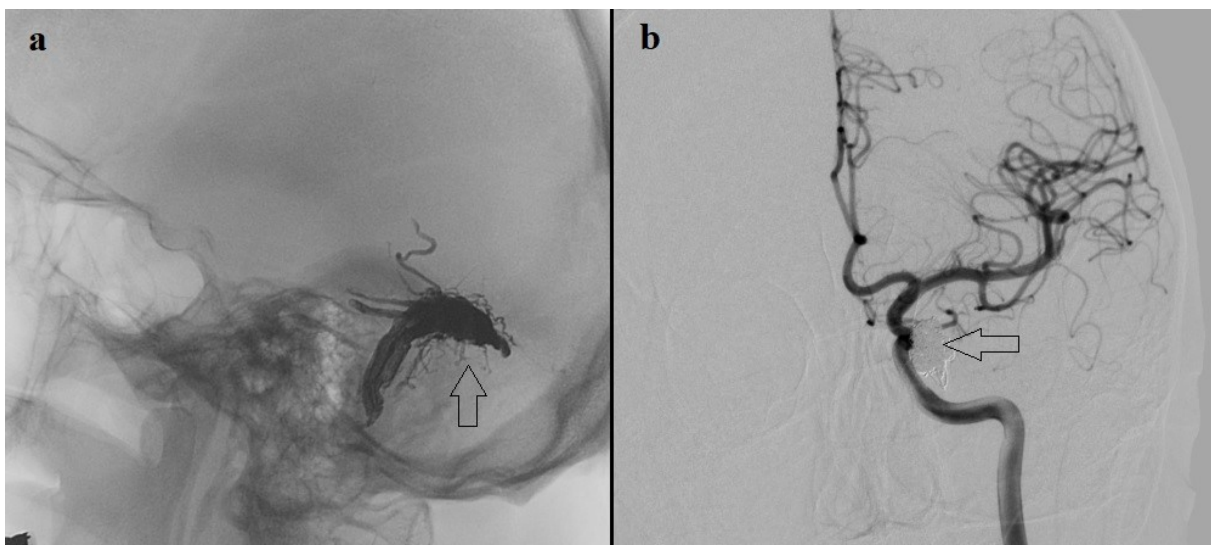
Oproti tomu úspěšnost chirurgické léčby se blíží 100%. Kakarla et al. stanovili úspěšnost chirurgické léčby u komplexních a rizikových lézí na 92%. Morbidita a mortalita souboru nicméně byla 13%. (Kakarla et al., 2007) Vysoká úspěšnost EVT a menší rizika s ní spojená vedla k ústupu otevřených operací, které jsou v současnosti rezervované jen pro endovaskulárně neřešitelné léze.

Stereotaktická radioterapie je velmi účinnou modalitou. Největší série dosahují dosahují klinického výstupu srovnatelného s EVT, tedy zlepšení stavu u více než 90% pacientů. Nicméně nižší je úspěšnost grafického uzavření malformace (70 - 73%). (Pan et al., 2013; Wu

et al., 2006). Problematické je pak zejména časové prodlení k uvávěru zkratu a nižší úspěšnost léčby u DAVM či KKP s kortikální drenáží. (Chen et al., 2015)

Durální AVM jsou z hlediska prognostického považovány za daleko závažnější léze. Stěžejní pro léčbu DAVM bylo uvedení Onyxu, který dramaticky zlepšil úspěšnost léčby této diagnózy. V anglické literatuře se tak nezřídka setkáváme s pojmy „pre-Onyx era“ a „Onyx era“. V roce 1997, tedy v periodě před Onyxem, Lucas et al. retrospektivně hodnotili 258 případů DAVM. U pouhých 40-80% z nich bylo embolizací dosaženo kompletní okluze malformace. Oproti tomu v současné literatuře již úspěšnost endovaskulární léčby přesahuje 90% při současné morbiditě pod 10%. (Cognard et al., 2008; Rangel-Castilla et al., 2013)

Narozdíl od DAVM jsou KKP považované za léze relativně benigní a i historicky je úspěšnost jejich endovaskulární léčby vysoká. Rychlost a míra postintervenčního zlepšení závisí na době trvání a tíži předoperačního deficitu. Zatímco paréza hlavových nervů v optimálním případě ustupuje v řádu týdnů, chemóza a protruze bulbu zpravidla vymizí za hodiny až dny. (Ellis et al., 2012) Soubory přímých i nepřímých fistul dosahují klinického zlepšení a kompletního grafického uzavření ve více než 90% případů. (Ducruet et al., 2013; Leone et al., 2019; Lewis et al., 1995; Meyers et al., 2002)



Obrázek 6 – Zobrazení základních embolizačních materiálů

a) rentgenologické zobrazení materiálu Onyx (šipka) po embolizaci durální malformace Borden III, bočná projekce; b) zobrazení coilů (šipka) po embolizaci karotido-kavernózní fistuly Barrow A, předozadní projekce

II. CÍLE A HYPOTÉZY

Terapie atypických intrakraniálních cévních malformací je velmi složitá a komplexní. Endovaskulární léčba jakožto preferovaná modalita je v současnosti pokročilá, nicméně i v kontextu nejmodernějších technik, materiálů a zobrazovacích metod vyvstávají nezodpovězené otázky. Cílem této práce je pokusit se odpovědět na následující z nich.

2.1 Evaluace Onyxu v terapii DAVM a stanovení jeho dlouhodobé stability

Navzdory nesporným výhodám oproti jiným embolizačním materiálům a vynikajícím klinickým výsledkům byl Onyx v literatuře opakovaně zpochybňován stran dlouhodobé stability.

Cíle: a) zhodnotit klinické výsledky po embolizaci durální arteriovenózní malformace materiálem Onyx; b) srovnat tyto výsledky s jinými relevantními materiály v rámci monocentrické analýzy; c) prospektivně zhodnotit riziko recidivy po kompletní embolizaci fistuly

Hypotézy: a) embolizace Onyxem dosahuje vysoké úspěšnosti klinického i grafického vyléčení durálních malformací; b) oproti starším materiálům, zejména NBCA a coilu, jsou výsledky Onyxu superiorní, měl by proto být materiálem první volby; c) při správném provedení embolizace, tedy přetlačení Onyxu do proximální části žilního konce fistuly, je riziko recidivy velmi malé, materiál je dlouhodobě stabilní

2.2 Mechanismus recidivy DAVM

Stejně jako četnost recidiv je i jejich přesný mechanismus doposud neobjasněn. Popsány byly teorie o resorpci embolizátu, perzistujících mikrokanálech v precipitovaném materiálu či novotvorbě zkratových cév při neproniknutí Onyxu do žilního konce.

Cíle: a) studium a prezentace literární teorie recidivy DAVM po embolizaci Onyxem; b) objasnění mechanismu recidivy na podkladě analýzy monocentrický výsledků

Hypotéza: recidiva DAVM je vzácná a nevzniká na podkladě selhání materiálu či novotvorby cév, pakliže je embolizátem dosaženo žilního konce malformace

2.3 Stanovení efektivity nových endovaskulárních materiálů a alternativních terapeutických modalit při léčbě KKP

Ačkoli coiling představuje vynikající léčebnou metodu v endovaskulární terapii karotido-kavernózních píštělí, stále častěji jsou prezentovány výborné výsledky s alternativními materiály, zejména tekutými embolizáty a „flow-diverter“ stenty.

Cíle: a) zhodnocení dostupné literatury stran problematiky nových embolizačních materiálů a neinvazivních terapeutických metod, jejich statistické srovnání vzhledem ke zlatému standardu,

coilingu; b) monocentrická analýza tekutých embolizátů a FD stentů v terapii karotických fistul, definice výhod, nevýhod a indikací jednotlivých modalit

Hypotézy: a) FD stenty jsou vhodné pouze u přímých, tekuté embolizáty u nepřímých KKP; b) coil v kombinaci s FD stentem představují vysoce efektivní alternativu u prostým coilingem neřešitelných KKP; c) tekuté embolizáty jsou metodou druhé volby v terapii fistul po selhání konvenčních metod

2.4 Chování parciálně embolizovaných KKP a jejich sledování

Ačkoli je úspěšnost léčby KKP vysoká, z výsledků studií nevyplývá, do jaké míry jsou zastoupeny fistuly uzavřené ihned po embolizaci a jak často dochází k fenoménu spontánní embolizace po zpomalení toku krve zkratem. Zároveň není zdokumentováno, jak se parciálně ošetřená KKP chová, jaký je její efekt na oční aparát, zrak a jak jí sledovat.

Cíle: a) prospektivní sledování pacientů po parciální embolizaci KKP a analýza zastoupení spontánní trombózy reziduálního zkratu; b) zhodnocení relevantní literatury, identifikace rizik pro pacienta, zdokumentování dlouhodobého efektu reziduální píštěle na zrak a oko **Hypotézy:** a) parciálně embolizované KKP spontánně trombotizují při dostatečném zpomalení toku zkratem; b) spontánní uzavření zkratu je relativně rychlé, nevede k poškození pacienta

2.5 Stanovení optimálního sledovacího programu po embolizaci atypických malformací

Vzhledem obrazovým artefaktům z coilu či Onyxu na CT angiografii jsou MR angiografie a digitální subtrakční angiografie jediné racionální metody ke sledování pacientů po embolizaci. Studie se přitom v doporučení jedné či druhé zobrazovací modality liší.

Cíle: a) určení optimálního grafického sledování po kompletní embolizaci atypické malformace na podkladě prospektivního srovnání MRA a DSA; b) stanovení optimálního grafického sledování po parciální embolizaci atypické malformace na podkladě prospektivního srovnání MRA a DSA.

Hypotézy: a) MRA je dostatečně senzitivní metodou pro sledování pacientů po kompletní embolizaci; b) vzhledem k hrozcím rizikům je nutné pacienty po parciální embolizaci sledovat opakovanými klinickými kontrolami a DSA zobrazeními.

III. METODOLOGIE

Jednotlivé cíle vedeného výzkumu vyžadovaly různá selekční kritéria pacientů, statistické metody, vyšetření i charakter endovaskulární intervence. Metodologická kapitola je proto strukturovaná do odpovídajících segmentů. Veškeré léčebné i diagnostické úkony byly vykonány v souladu s Helsinskou deklarací. Pacienti zařazení do výzkumu byli před každým zákrokem informováni a podepsali souhlas se zamýšleným postupem. Jelikož v žádné z následujících studií nebyly použity neověřené nebo experimentální postupy či materiály, lokální etická komise nevyžadovala nadstandardní souhlas zúčastněných se začleněním do studie.

3.1 Evaluace Onyxu v terapii DAVM, jeho dlouhodobá stabilita a mechanismus recidiv po kompletní embolizaci

3.1.1 Selekce pacientů

Mezi roky 2002 a 2023 bylo na Neurochirurgické a neuroonkologické klinice Ústřední vojenské nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy léčeno 192 pacientů s durální arteriovenózní malformací. Každý nemocný před definitivním stanovením diagnózy podstoupil diagnostickou angiografii. Embolizované piální malformace a durální malformace, u nichž byla pozorována spontánní okluze bez endovaskulární intervence, nebyly zařazeny do studie. Karotido-kavernózní píštěle byly analyzovány samostatně. Případy recidivy DAVM po kompletní embolizaci Onyxem byly zanalyzovány a jejich předpokládaných mechanismus a četnost byly srovnány s dostupnou literaturou.

3.1.2 Klinická data

Demografická data pacientů, klinická symptomatologie před a po intervenci, počet endovaskulárních výkonů stejně jako angiografické nálezy a klasifikace DAVM byly zaznamenány a analyzovány. Dále byly zaregistrovány přístupové cesty k embolizaci fistul, embolizační materiály, délka sledování pacienta, počet kontrol a charakter grafického sledování. Durální malformace byly rozděleny na vyléčené a reziduální, u kterých byla zdokumentována adjuvantní terapie. Relevantní klinické a grafické výstupy po embolizaci Onyxem byly srovnány s ostatními materiály.

3.1.3 Design studie

Uvedená klinická data byla retrospektivně vyhodnocena. Následovala prospektivní analýza 15 pacientů, kteří byli více než 5 let po kompletní embolizaci DAVM materiálem Onyx. Tito pacienti podstoupili klinické vyšetření, MR angiografii a 10 z nich také DSA. Přesnost zobrazení obou grafických metod byla nezávisle srovnána neurochirurgem a radiologem, kterými byla i zhodnocena citlivost v záchytu případných recidiv.

3.1.4 Endovaskulární léčba

Každý pacient před zamýšlenou intervencí podstoupil diagnostickou angiografii všech magistrálních krčních tepen (ACI, ACE, AV) od časně arteriální do pozdní žilní fáze. Všechny embolizace byly provedeny jedním zkušeným intervenčním neuroradiologem v celkové anestezii pro minimalizaci pohybu nemocného. Endovaskulární intervence probíhaly pod kontinuální heparinizací pacienta - 2500 IU intravenózním bolusem po zavedení sheathu s opakováním každých 30 minut a kontinuálním heparinizovaným proplachováním katétru.

Výkon byl zahájen přístupem do femorální tepny přes 6F sheath (Terumo). Následně byla prostřednictvím vodícího katétru 6F Chaperon (MicroVention) provedena superselektivní katetrizace přívodné tepny a pomocí mikrokatétru Marathon 1.5F (ev3), nebo Sonic 1.2F25 (Balt) s mikrodrátem Hybrid 0.007D, 0.008D (Balt) nebo Mirage (ev3) dosaženo nidu malformace. V případě angiograficky složitějších fistul byl použit intermediální katétr DAC 044 (Stryker) pro podporu stability. Před každou embolizací byla provedena superselektivní angiografie. Onyx-18 (ev3) byl naším materiálem první volby pro transarteriální embolizaci. V některých případech byl Onyx kombinován s dalšími materiály, zejména NBCA nebo coils. Při neúspěchu TAE byla provedena transvenózní embolizace skrze femorální žílu a 6F sheath. TAE i TVE byly v několika případech kombinovány. Na konci každé intervence byla provedena kontrolní diagnostická angiografie, na základě níž byla DAVM klasifikována jako kompletně či parciálně vyřazená.

3.2 Stanovení efektivity nových endovaskulárních materiálů a alternativních terapeutických modalit při léčbě KKP

Efektivita, benefity a zápory jednotlivých metod léčby KKP byly analyzovány ve 2 studiích. První byla zaměřena na zhodnocení dosavadní publikované literatury věnující se terapii nepřímých fistul. Předmětem druhé bylo zhodnocení monocentrických výsledků a komparace konvenčních endovaskulárních metod s novými u všech typů karotických fistul. Součástí obou prací byla i statistická analýza.

3.2.1. Zhodnocení literatury, nepřímé KKP

3.2.1.1 Selekce studií, vstupní kritéria

Pro vytvoření finálního souboru byly prohledány databáze Pubmed a Google Scholar za využití následujících klíčových slov: terapie karotido-kavernózní fistuly, embolizace karotido-kavernózní fistuly, transarteriální embolizace karotido-kavernózní fistuly, transvenózní embolizace karotido-kavernózní fistuly, chirurgická léčba karotido-kavernózní fistuly, observace karotido-kavernózní fistuly, komprese karotické tepny při terapii karotido-kavernózní fistuly a radioterapie karotido-kavernózní fistuly. Vzhledem k vývoji nových

materiálů byly zváženy pouze studie publikované po roce 2000 čítající 20 a více pacientů. Nezbytné bylo uvedení radiologických i klinických výsledků, specifikace přístupové cesty a embolický materiál (v případě EVT). Zařazeny byly pouze studie v anglickém jazyce. Přímé KKP i kazuistiky byly vyřazeny.

3.2.1.2 Statistická analýza

Jelikož většina zařazených studií nevztahovala konkrétní komplikace, radiologické či klinické výsledky ke konkrétnímu embolizačnímu materiálu či terapeutické modalitě, uvedené proměnné byly převedeny na relativní procenta. Poté proběhla kalkulace korelace analyzovaných studií. Byly použity dvě statistické metody: a) lineární korelace vážená počtem pacientů (rw); b) neparametrická Spearmanova (rs) korelace na neváženém vzorku.

3.2.2 Monocentrická studie, přímé i nepřímé KKP

3.2.2.1 Selekcce pacientů

V letech 2004 až 2022 podstoupilo na našem pracovišti embolizaci pro KKP 42 pacientů. Přímé i nepřímé fistuly byly zahrnuty do studie a analyzovány samostatně. V rámci obou skupiny byly srovnávány KKP léčené konvečním coilingem a alternativními materiály – FD stenty u přímých a tekuté embolizáty u nepřímých píštělí.

3.2.2.2 Klinická data

Uvedené podskupiny byly statisticky porovnány z hlediska počtu intervencí na pacienta, celkové doby výkonů, periprocedurálních komplikací, klinického výsledku, rizika recidivy, kompletního vyřazení fistuly ihned po intervenci a při poslední ambulantní kontrole. Neurooftalmologický klinický výsledek byl kvantifikován podle modifikované Rankinovy škály (mRS).

3.2.2.3 Endovaskulární léčba

Každý pacient v uvedené monocentrické studii podstoupil diagnostickou angiografií se selektivním zobrazením obou ACI, ACE a AV. Po diagnostické angiografii byla zobrazená fistula klasifikována podle Barrow škály. Na základě angiostruktury byla naplánována strategie embolizace. Všechny intervence, stejně jako u DAVM, byly provedeny v celkové anestezii a s kontinuální periprocedurální heparinizací. EVT byla vždy léčba první linie – TAE s použitím coilu v případě přímé KKP, TVE coilem v případě nepřímé KKP. Při selhání primární terapie byly aplikovány alternativní endovaskulární techniky (viz níže).

V případě KKP Barrow A byl použit přístup do femorální tepny přes 6F sheath (Terumo). Následně byl do ipsilaterální ACI zaveden vodící katetr 6F Chaperon (MicroVention). Naši primární strategií bylo provést transarteriální coiling skrze trhlínu v ACI. Ve vzácných případech neúspěšné transarteriální embolizace byl proveden transvenózní coiling přes dolní

petrózní sinus (SPI), popřípadě přes faciální žílu a horní nebo dolní oftalmickou žílu. V případě významného perzistujícího toku krve fistulou i přes extenzivní coiling bylo za jedné intervence přistoupeno k inserci FD stentu (Silk, Silk Vista [Balt], FRED [MicroVention] nebo Pipeline [Medtronic]). V případech, kdy parciální okluze fistuly coilem nevedla ke spontánnímu uzavření zkratu a vstupní klinické příznaky přetrvávaly, byl FD stent indikován sekundárně. Samotný flow diverter nebyl považovaný za optimální terapeutickou modalitu přímých KKP z důvodu nedostatečné redukce toku fistulou a riziku vícečetných přítoků. Každý pacient s FD stentem měl před výkonem laboratorně verifikovanou funkční duální protidestičkovou léčbu, která pokračovala 3 měsíce po EVT, kyselina acetylsalicylová byla indikována trvale. FD stent byl kontraindikován v případě rezistence na protidestičkovou terapii nebo v případě anatomických variant (tvar ACI, atypický oblouk aorty), které neposkytovaly dostatečnou stabilitu systému pro bezpečnou implantaci FD stentu. Na základě našich zkušeností nebyly tekuté embolizační materiály použity pro vysoké riziko periferní embolizace.

Nepřímé KKP byly primárně léčeny transvenózní embolizací coilů přes 6F sheath ve femorální žíle. Transvenózní coiling byl preferovanou metodou kvůli nižšímu riziku periferní embolizace. Přístup přes SPI (alternativně přes faciální a následně horní či dolní oftalmickou žílu) byl proveden pomocí katetru SL-10 (Excelsior). V případě neúspěšné TVE byla použita TAE s tekutým embolizátem přes 6F sheath ve femorální tepně a s dimethylsulfoxid kompatibilním tokem naváděným mikrokatétrem. Důvodem neúspěšného transvenózního přístupu byly zejména uzavřené žilní přístupy. TVE s použitím tekutého embolizátu byla indikována až jako třetí možnost v případě neúspěšného transvenózního coilingu, neúspěšného TAE s použitím tekutých embolizačních látek nebo když transvenózní coiling vedl k neuspokojivému uzavření píštěle a bylo možné očekávat nedostatečnou spontánní trombotizaci. Po uvedení Onyxu se tento materiál stal naším preferovaným tekutým embolizátem a téměř kompletně nahradil NBCA.

Ihned po skončení intervence každý pacient podstoupil kontrolní diagnostickou angiografii. Další klinická a grafická kontrola (MR angiografie, angiografie) byla indikována individuálně za 3-6 měsíců dle postintervenčního nálezu.

3.2.3.4 Statistická analýza

Pro všechny statistické výpočty byl použit Statistický analytický systém (SAS) verze 9.4 (SAS Institute Inc.). Souhrnná statistika pro určité proměnné byla vyjádřena formou frekvence a procent. U kontinuálních proměnných jsou celkový čas a věk uvedeny jako průměr \pm standardní odchylka (SD) nebo případně ve formě mediánů a kvartilů. Chí-kvadrát test byl proveden za účelem porovnání tří podskupin pro kategorické proměnné. Podskupiny byly

porovnány pomocí Wilcoxonova testu pro kontinuální proměnné. Pro všechny hypotézy indikovala p-hodnota $<0,05$ statistickou významnost. Všechny testy byly provedeny jako oboustranné.

3.3 Chování KKP po parciální embolizaci a jejich sledování

3.3.1 Selekce pacientů

V případě reziduálního proudění krve skrze KKP i po poslední intervenci byl pacient začleněn do prospektivní studie. Přímé i nepřímé píštěle byly zařazeny. Vstupní kritéria splňovalo 23 pacientů, přičemž dva z nich odmítli jakékoli další sledování či vyšetření vzhledem ke kompletnímu ústupu klinických příznaků.

3.3.2 Klinická data

3.3.2.1 Základní demografická a klinická data

U 21 prospektivně sledovaných pacientů byl zaznamenán jejich věk, pohlaví a vstupní klinický stav kvantifikovaný podle mRS. Ten byl následně srovnán s klinickým stavem při poslední kontrole a pacienti byli rozčleněni do skupin zlepšených, stabilních a zhoršených.

3.3.2.2 Radiologické výstupy

U všech pacientů byl zaznamenán počet endovaskulárních intervencí, celkový čas, Barrow klasifikace fistuly, přístupová cesta, embolizační materiál a v neposlední řadě periprocedurální komplikace. V postintervenčním období pak byl analyzován celkový sledovací čas, typ grafických kontrol, výskyt spontánního uzavření píštěle, čas do okluze a recidiva KKP.

3.3.2.3 Oftalmologické vyšetření

Po vyšetření předního segmentu štěrbínovou lampou a examinací očního pozadí jsme u každého pacienta určili nejlepší korigovanou zrakovou ostrost (BCVA) dle Snellenova optotypu, změřili jeho nitrooční tlak (IOP) pomocí bezkontaktního tonometru a vyšetřili jsme prominenci bulbu Hertelovým exoftalmometrem. Zorné pole pacientů bylo vyšetřeno automatickým perimetrem v rozsahu 60° . Pomocí optické koherentní tomografie (OCT) byly dále oftalmologicky analyzovány makula a disk zrkového nervu včetně subfoveální choroidální tloušťky a vrstvy nervových vláken sítnice. Dále bylo provedeno OCT angiografické vyšetření peripapilární oblasti a retinální oxymetrie. Subfoveální choroidální tloušťka (SFCT) byla měřena na transfoveolárním skenu. SFCT byla definována jako vertikální vzdálenost od vnější části hyperreflexní linie odpovídající retinálnímu pigmentovému epitelu (komplex Bruchovy membrány) k hyperreflexní linii vnitřního povrchu skléry. Hustota cév a perfuze na OCT angiografii byly měřeny dle standardu „Early Treatment Diabetic Retinopathy Study“ s centrací na disk zrkového nervu za využití analytického softwaru. Retinální oxymetrie byla prováděna pomocí analyzátoru Oxymap (Oxymap ehf.) připojeného ke kameře Topcon fundus (Topcon

inc.). Stanovení saturace a parametrů pO₂ bylo provedeno pomocí systému Oxymap Analyzer 3.1.4. Veškerá popsaná oční vyšetření byla provedena jedním neurooftalmologem.

3.3.3 Protokol prospektivního sledování

Po parciální embolizaci KKP byla pacientům doporučena DSA za 3-6 měsíců s krátkodobou hospitalizací, za které byla současně provedena MRA a oftalmologické vyšetření. Následující kontrola stejného charakteru byla indikována za 3-6 měsíců při neměnném klinickém nálezu a při perzistující KKP na zobrazovacích metodách. Zhoršení nálezu (klinického či grafického) vedlo ke zvážení další endovaskulární intervence, operační léčby či stereotaktické radioterapie na základě nového angiografického zobrazení. V případě uzavření KKP byl pacient sledován ambulantně pomocí MRA.

3.3.4 Endovaskulární léčba

Princip a strategie endovaskulární léčby byl u přímých i nepřímých KKP stejný jako ve studii analyzující efektivitu alternativních endovaskulárních materiálů (viz výše). Primárním cílem endovaskulární léčby byla vždy kompletní a bezpečná okluze zkratu. Pakliže rizika radikální embolizace fistuly převažovaly benefit pro pacienta, sekundárním cílem byla redukce toku krve zkratem a tím úleva od klinických příznaků za současné iniciace spontánní trombózy v nyní již nízkoprůtokové KKP. Pacienti u nichž tato sekundární strategie byla zvolena byli následně prospektivně sledováni.

3.4 Stanovení sledovacího programu po embolizaci atypické cévní malformace

Metodologie posledního cíle disertační práce vyplývá z předchozích. Rozlišovány přitom byly 2 různé sledovací programy: a) monitoring pacientů po částečné embolizaci malformace; b) monitoring pacientů po kompletní embolizaci malformace. V obou případech bylo u definované skupiny pacientů provedeno MRA a DSA vyšetření. Obě metody následně vyhodnotili a nezávisle srovnali radiolog a neurochirurg. Na základě případného nesouhlasu mezi oběma zobrazovacími modalitami bylo rozhodnuto o struktuře sledovacího programu.

IV. VÝSLEDKY

4.1 Evaluace Onyxu v terapii durálních fistul, jeho dlouhodobá stabilita a mechanismus recidiv po kompletní embolizaci

4.1.1 Demografická data

Celkem 192 pacientů se 195 durálními arteriovenózními malformacemi bylo zařazeno do studie, 105 (55%) z nich byli muži a 87 (45%) byly ženy. Střední věk v době léčby byl 60 ± 14 let. Nejmladšímu pacientovi bylo v době EVT 17, nejstaršímu 88 roků.

4.1.2 Klinická symptomatologie a výsledný stav

Nejčastějším zaznamenaným příznakem bylo intrakraniální krvácení ($n=79$, 41%), po němž následoval pulsatilní tinitus ($n=37$, 19%) a nehemorhagický neurologický deficit ($n=31$, 16%). Patnáct (8%) léčených pacientů s CVD bylo asymptomatických. Nejčastějším stupněm na modifikované Rankinově škále před endovaskulární intervencí byl grade I (73 pacientů, 38%). Při poslední klinické kontrole bylo 114 (59%) pacientů asymptomatických, tedy mRS grade 0. Při srovnání vstupního mRS a stupně při poslední kontrole došlo ke klinickému zlepšení u 145 (76%) pacientů, 36 (18%) včetně všech asymptomatických zůstalo stabilních. Uspokojivého klinického výsledku, tedy $mRS < 3$ bylo dosaženo u 168 (88%) pacientů. Morbidita spojená s intervencí byla zaznamenána u 11 (6%) pacientů – všichni podstoupili transarteriální embolizaci, jeden podstoupil TAE i TVE. Šest (3%) pacientů zemřelo na následky ruptury DAVM – 2 (1%) absolvovali parciální embolizaci prasklé malformace s naplánováním časně re-intervence. V meziobdobí však došlo k opětovné ruptuře s fatálním výstupem. Zbylí 4 (2%) pacienti zemřeli na následky intrakraniální krvácení po úspěšné kompletní embolizaci DAVM. Kompletní klinická a demografická data jsou uvedena v **Tabulce 5**.

4.1.3 Grafické výsledky a endovaskulární léčba

Durální arteriovenózní malformace byly klasifikovány podle Bordenovy škály – nejčastější byly malformace typu Borden III ($n=152$, 78%), následovány skupinami Borden II ($n=39$, 20%) a Borden I ($n=4$, 2%). Nejčastější lokalizací DAVM byl přechod sinus transversus se sinus sigmoideus ($n=94$, 48%), následovaly malformace při sinus sagitalis superior ($n=32$, 16%) a tentoriální malformace ($n=25$, 13%). Pacienti celkově podstoupili 259 endovaskulárních intervencí, tedy 1,33 EVT na malformaci. Výhradně transarteriální embolizace byla provedena u 179 pacientů (92%), TAE v kombinaci s TVE u 15 (8%) pacientů, v jediném případě (0.5%) byla využita pouze TVE. Celkem u 161 (83%) pacientů bylo dosaženo kompletní embolizace DAVM, přitom u 129 (80%) v jediném sezení. Periprocedurální komplikace byly zaznamenány v 9 (5%) případech – jednalo se o 6 ischemických a 3 hemorhagické příhody. Transarteriální

embolizace byla ve srovnání s TAE+TVE asociována s vyšší úspěšností kompletní okluze (88% vs 81%). Šest pacientů po parciální embolizaci podstoupilo stereotaktickou radioterapii, u 4 z nich byla zdokumentována kompletní okluze fistuly. Neurochirurgická operace byla indikována ve 6 případech – 4x pro intracerebrální hematom, 2x pro konkomitantní PAVM. Na poslední kontrole bylo graficky potvrzeno 177 (91%) kompletně uzavřených DAVM. Průměrná doba sledování byla v době uzavření studie 24,7 měsíců.

Celkem 178 malformací bylo embolizovaných materiálem Onyx, zbylých 17 coilem či NBCA. Kompletní okamžitá okluze bylo dosaženo u 157 (88%) fistul léčených Onyxem a u 6 (35%) léčených jiným materiálem. Rovněž procento uzavřených DAVM na poslední kontrole bylo signifikantně vyšší ve skupině léčené Onyxem (93 vs 65%), poměr klinického zlepšení oproti předintervenčnímu stavu byl v obou skupinách srovnatelný (81% vs 88%).

U 2 (1%) pacientů byla zaznamenána progrese rezidua zdánlivě kompletně embolizované fistuly materiálem Onyx (*cíleně nepoužit pojem recidiva pozn.aut.*). V obou případech bylo toto reziduum primárně diagnostikováno na MRA a sekundárně potvrzeno na DSA, první pacient podstoupil dodatečnou embolizaci rezidua (**Obrázek 7**), druhý je s asymptomatickým reziduem bez CVD sledován (**Obrázek 8**). Ve skupině ne-Onyxových embolizátů byla recidiva zaznamenána v 1 (0,5%) případě určeném k observaci. Kompletní grafické výsledky, výsledky EVT a postintervenční monitorace jsou uvedeny v **Tabulce 6**.

4.1.4 Prospektivní skupina

Do prospektivní skupiny bylo zařazeno celkem 15 pacientů, kteří byli více než 5 let po kompletní embolizaci Onyxem. Všichni pacienti podstoupili MRA a klinické vyšetření, 10 pacientů současně souhlasilo s provedením DSA. Klinicky nedošlo u žádného z pacientů ke klinickému horšení v průběhu postintervenčního sledování. U jednoho pacienta byla na MRA diagnostikována recidiva DAVM, kterou sekundárně potvrdila DSA. Kompletní výsledky prospektivní skupiny jsou uvedeny v **Tabulce 7**. **Obrázek 8** je grafickou dokumentací případu záchytu recidivy DAVM po embolizaci materiálem Onyx v rámci prospektivní skupiny.

Tabulka 5 – Klinické výsledky po embolizaci DAVM

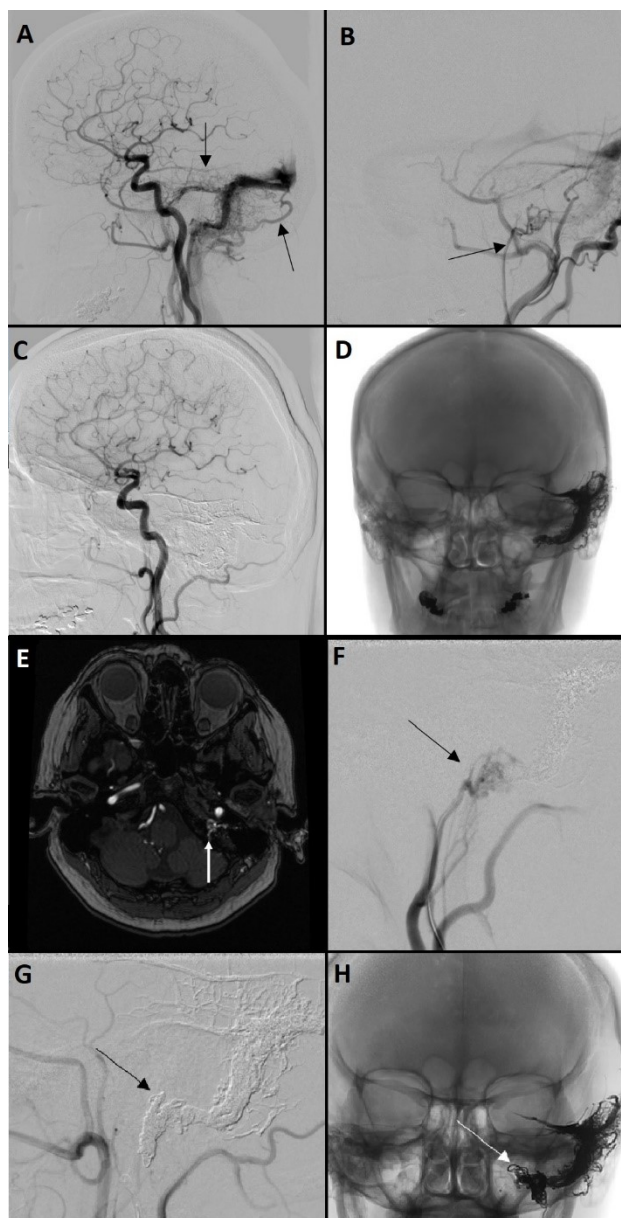
Demografie		n
	Počet pacientů	192
	Počet žen/mužů	87/105
	Střední věk	60 ± 14
Klinické příznaky		n (%)
	Krvácení	79 (41)
	NHND	31 (16)
	Tinitus nebo šum	37 (19)
	Cefalea	19 (10)
	Horšení zraku	11 (6)
	Bez příznaků	15 (8)
Modifikovaná Rankinova škála (vstupní : výsledný stav)		n (%) : n (%)
	Grade 0	15 (8) : 114 (59)
	Grade I	73 (38) : 43 (22)
	Grade II	39 (20) : 11 (6)
	Grade III	32 (17) : 12 (6)
	Grade IV	15 (8) : 6 (3)
	Grade V	18 (9) : 1(0,5)
	Grade VI	0 (0) : 6 (3)
Klinický výstup		n (%)
	Zlepšení	145 (76)
	Stabilní	36 (18)
	Zhoršení	11 (6)

Tabulka 6 – Grafické výsledky embolizace DAVM

Angiografický nález		n (%)
Počet DAVM		195 (100)
Borden klasifikace	Grade I	4 (2)
	Grade II	39 (20)
	Grade III	152 (78)
Anatomická lokalizace	Sinus transversus/sinus sigmoideus	94 (48)
	Sinus sagitalis superior	32 (16)
	Tentorium	25 (13)
	Přední jáma lební	10 (5)
	Vena magna Galeni	5 (2,6)
	Confluens sinuum	7 (3,6)
	Jiné	22 (11)
Endovaskulární léčba		n (%)
Počet intervencí		259 (100)
Přístupová cesta	TAE	179 (92)
	TAE/TVE	15 (8)
	TVE	1 (0,5)
Embolický materiál	Onyx	149 (76)
	Onyx+NBCA	14 (7)
	Onyx/coily	13 (7)
	Onyx+NBCA+coil	2 (1)
	NBCA	13 (7)
	NBCA+coil	2 (1)
	Coil	1 (0,5)
Grafický výsledek	Kompletní okluze	161 (83)
	Nekompletní okluze	34 (17)
	Vyléčené DAVM (poslední kontrola)	177 (91)
Grafické sledování		n
Střední doba sledování (měsíce)		24,7
Grafická modalita	Pouze MRA	88
	Pouze DSA	22
	MRA i DSA	41
	Pacienti sledování jinde	9
	Pacienti ztraceni ze sledování	35
DAVM recidiva (%)		
3 (1,5)		

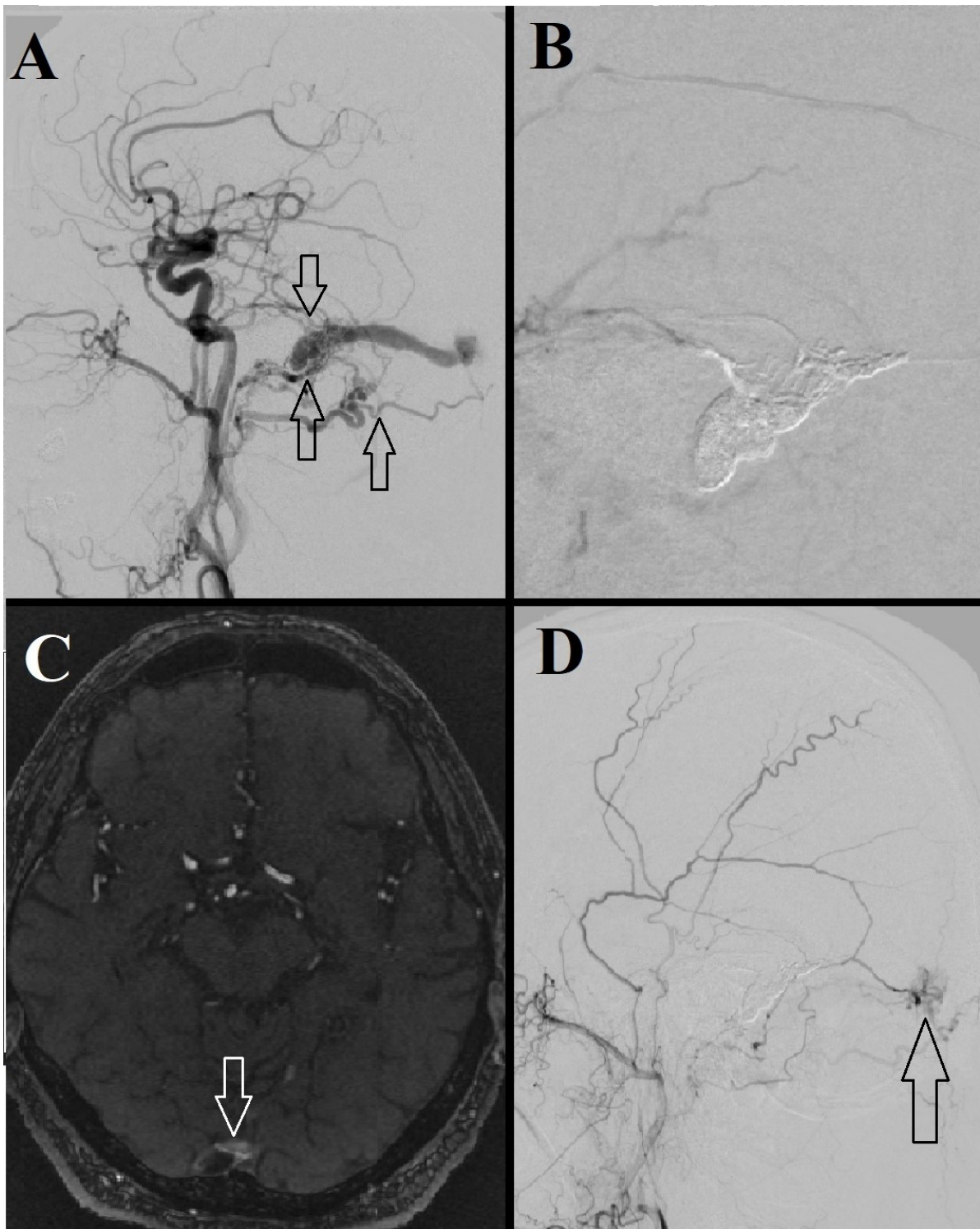
Tabulka 7 – Prospektivní skupina pacientů po embolizaci DAVM materiálem ONYX

Pacient	Pohlaví	Příznaky	mRS	Borden	Lokalizace	Počet EVT	Přístup	Embolizát	Kompletní okluze	MRA	DSA	Recidiva
1	žena	zhoršení zraku	2/0	II	SSS	2	TAE	Onyx	ano	ano	ne	ne
2	žena	tinnitus	2/0	II	Confluens	4	TAE/TVE	Onyx	ano	ano	ne	ne
3	žena	NHND	2/0	III	SSS	1	TAE	Onyx	ano	ano	ne	ne
4	muž	krvácení	1/0	III	SS/ST	1	TAE	Onyx	ano	ano	ne	ne
5	žena	asymptomatický	0/0	III	Tentorium	1	TAE	Onyx	ano	ano	ano	ne
6	muž	tinnitus	1/0	II	SS/ST	1	TAE	Onyx	ano	ano	ano	ano
7	muž	NHND	2/0	II	SS/ST	1	TAE	Onyx	ano	ano	ano	ne
8	muž	asymptomatický	0/0	II	SS/ST	1	TAE	Onyx	ano	ano	ano	ne
9	muž	krvácení	1/0	III	SS/ST	1	TAE	Onyx	ano	ano	ano	ne
10	muž	NHND	1/0	III	Přední jáma	1	TAE	Onyx	ano	ano	ano	ne
11	muž	asymptomatický	0/0	III	SSS	1	TAE	Onyx	ano	ano	ano	ne
12	muž	NHND	2/0	III	SS/ST	3	TAE	Onyx, NBCA	ano	ano	ano	ne
13	muž	tinnitus	1/0	III	SS/ST	3	TAE/TVE	Onyx, coils	ano	ano	ano	ne
14	muž	cefalea	1/0	III	SSS	1	TAE	Onyx	ano	ano	ne	ne
15	muž	cefalea	.1/1	II	Tentorium	1	TAE	Onyx	ano	ano	ano	ne



Obrázek 7 - Klinický průběh symptomatické recidivy DAVM

A: Borden grade II malformace soutoku sinus sigmoideus/sinus transversus zásobovaná střední a zadní meningeální tepnou (šipky) a ascendentní faryngeální tepnou; **B:** Šikmý zadní pohled na ascendentní faryngeální tepnu (šipka); **C:** Kompletní embolizace DAVM; **D:** Předozadní pohled; **E:** Axiální MRA zobrazující recidivu DAVM (šipka); **F:** Superselektivní angiogram ukazující recidivu DAVM (šipka) cestou ascendentní faryngeální artérie; **G:** Poslední EVT DAVM. Recidiva je uzavřena spirálkami (šipka). **H:** Předozadní pohled ukazující cívky (šipka).



Obrázek 8 – Klinický průběh asymptomatické recidivy DAVM

A: Borden grade II DAVM zásobovaná vícečetnými větvemi ACE (šipky); **B:** Kompletní embolizace DAVM; **C:** MR angiografie zobrazující recidivu DAVM (šipka) - hyperintenzivní arteriální krev v confluens sinuum; **D:** Laterální angiogram potvrzující recidivu DAVM (šipka).

4.2 Stanovení efektivity nových endovaskulárních materiálů a alternativních terapeutických modalit při léčbě KKP

4.2.1 Zhodnocení literatury, nepřímé KKP

Vstupní kritéria uvedená výše splnilo 22 studií čítajících celkem 1550 pacientů. Z nich 17 (77%) preferovalo transvenózní embolizaci nepřímé píštěle jako metodu první volby. Dvě (9%) studie preferovaly transarteriální embolizaci, 2 (9%) stereotaktickou radioterapii a jediná (4,5%) studovala výsledky komprese a observace. Všechny studie zařazené do přehledu jsou uvedené v **Tabulce 8**. Stran embolizačních materiálů byl coil preferovaný u 16 sérií (73%), tekuté embolizáty a jiné alternativní metody (radioterapie, komprese) byly shodně upřednostněny ve 3 (14%) případech. Coil byl celkem použit ve 755 případech (55%), tekutý embolizát ve 134 (9%) a jejich kombinace ve 211 (14%) případech. Statistická analýza odhalila silnou spojitost TVE a coilu ($rw = 0.66$, $p=0.0012$; $rs=0.53$, $p=0.0138$), TAE byla signifikantně asociovaná s tekutými embolizáty ($rw = 0.44$, $p=0.0434$; $rs=0.64$, $p=0.0018$). Transvenózní coiling byl nejčastější zvolenou endovaskulární strategií následovaný transarteriální embolizací tekutým lepidlem. Radioterapie a komprese s observací (tedy metody bez embolického materiálu) byly celkově upřednostněny u 416 (27%) pacientů. Kompletní okluze bylo celkově dosaženo u 1227 (79%) KKP, ke klinickému zlepšení došlo ve 1428 (92%) případech. Kompletní shrnutí výsledků literárního přehledu je uvedeno v **Tabulce 9**.

Při srovnání jednotlivých endovaskulárních materiálů a postupů, žádná z metod neměla statisticky významně lepší výsledky než ostatní. Transarteriální embolizace s tekutým lepidlem dosáhla nevýznamně lepších klinických výsledků ($rw = 0.20$, $p=0.3845$; $rs=0.08$, $p = 0.7186$). TVE vykazala nevýznamně vyšší míru obliterace než TAE nebo TVE+TAE ($rw = 0,40$, $p = 0,0662$; $rs = 0,24$, $p = 0,2742$). Tekuté embolizáty vykazaly nevýznamně vyšší úspěšnost kompletního uzavření KKP ($rw = 0.24$, $p=0.2890$; $rs=0.31$, $p = 0.1750$) oproti ostatním materiálům. Konzervativní metody (radioterapie, observace, komprese) prokázaly minimálně stejný klinický výstup ve srovnání s invazivními technikami, zastoupení kompletní okluze však bylo signifikantně nižší ($rw = -0.48$, $p=0.0254$; $rs= -0.45$, $p=0.0371$).

Tabulka 8 – Studie zařazené do literárního přehledu embolizace nepřímých KKP

Studie	Rok	Pacienti	TVE	TAE	TVE+TAE	Radioterapie	Radioterapie +EVT	Kompresce	Operace	Coil	Lepidlo	Kombinace	Ostání	Bez embolizátů	Odkuze	Zlepšení
Alexander et al.	2019	267	192	67	7	0	0	0	1	196	14	38	19	0	231	249
Castro-Alonso et al.	2017	61	58	2	1	0	0	0	0	32	8	21	0	0	61	58
Duchet et al.	2014	58	35	5	5	0	3	10	0	34	5	8	0	11	38	48
Guo et al.	2018	45	45	0	0	0	0	0	0	0	0	45	0	0	31	40
He et al.	2007	31	31	0	0	0	0	0	0	31	0	0	0	0	30	30
Holland et al.	2018	23	13	0	0	0	0	10	0	8	3	2	0	10	21	19
Cheng et al.	2003	27	26	0	1	0	0	0	0	26	0	1	0	0	24	27
Jung et al.	2011	76	40	28	8	0	0	0	0	52	16	8	0	0	53	67
Kai et al.	2006	23	0	0	0	0	0	23	0	0	0	0	0	23	8	8
Kim et al.	2006	56	39	6	11	0	0	0	0	39	4	11	2	0	29	51
Kirsch et al.	2006	141	109	0	32	0	0	0	0	109	0	32	0	0	114	127
Nishimura et al.	2017	50	39	2	5	0	4	0	0	44	2	4	0	0	50	45
Nishino et al.	2008	31	20	0	11	0	0	0	0	20	0	11	0	0	26	31
Pan et al.	2013	206	0	0	0	193	13	0	0	0	0	13	0	193	144	206
Pashapour et al.	2014	46	10	26	10	0	0	0	0	10	26	10	0	0	45	45
Rodrigues et al.	2014	38	23	5	0	1	0	9	0	24	1	3	0	10	26	31
Salegh et al.	2021	34	31	2	1	0	0	0	0	1	30	3	0	0	28	33
Theaudin et al.	2007	27	16	4	0	0	0	7	0	16	0	0	4	7	19	24
Vu et al.	2006	146	0	0	0	146	0	0	0	0	0	0	0	146	107	140
Yoshida et al.	2010	44	36	2	4	0	2	0	0	42	2	0	0	0	36	35
Yu et al.	2007	98	61	21	0	0	0	16	0	71	1	1	9	16	84	92
Zhang et al.	2010	22	0	8	14	0	0	0	0	0	22	0	0	0	22	22

Tabulka 9 – Celkové výsledky literárního přehledu embolizace nepřímých KKP

Proměnná		Počet (%)
Participující studie		22 (100)
Pacienti		1550 (100)
Terapeutické modality	EVT - TVE	824 (53)
	EVT - TAE	178 (11)
	EVT - TVE+TAE	110 (7)
	Radioterapie	340 (22)
	Radioterapie + EVT	22 (1,4)
	Komprese a observace	75 (5)
	Operace	1 (0,06)
Embolizační materiál	Coil	755 (49)
	Tekutý embolizát	134 (9)
	Ostatní	34 (2)
	Kombinace	211 (14)
	Nic	416 (27)
Radiologický výstup	Kompletní obliterace	1227 (79)
Klinický výstup	Zlepšení	1428 (92)
	Stabilní	98 (6)
	Zhoršení	24 (1,5)

4.2.2 Výsledky monocentrické studie přímých i nepřímých KKP

4.2.2.1 Demografická data, klinické výsledky

Do monocentrické studie bylo celkem zařazeno 42 pacientů se 42 píštělemi. Z nich bylo 25 (60%) byly ženy a 17 (40%) byli muži. Průměrný věk byl $58 \pm 14,6$ let. Pacienti v sérii podstoupili 66 EVT, 1 (2,4%) pacient byl indikován ke stereotaktické radioterapii pro reziduální KKP s kortikální žilní drenáží po parciální embolizaci. Nejčastějším vstupním příznakem byly exophthalmus a chemóza shodně u 29 (69%) pacientů. Následovaly okohybná porucha (n=23, 55%), alterace zraku (n=8, 19%) a pulsatilní tinitus (n=6, 14%). Dvě (5%) fistuly byly asymptomatické. Klinická symptomatologie byla kvantifikována podle mRS, při srovnání předintervenčního a postintervenčního stupně došlo ke zlepšení u 31 (74%) pacientů, 8 (19%) bylo klinicky stabilních a 3 (7%) se zhoršili (viz dále). Kompletní klinické výsledky jsou uvedeny v **Tabulce 10**.

Tabulka 10 – Přehled klinických a radiologických výsledků, monocentrická studie embolizačních materiálů u KKP

Demografická data			
	Počet pacientů	42	
	Počet žen/mužů	25/17	
	Průměrný věk	58 ±14,6	
Radiologická data			
	Počet intervencí	66	
	Čas výkonu na pacienta (min) ±SD	170 ±111	
	Počet výkonů na pacienta ±SD	1.6 ±0,9	
	Barrow klasifikace (%)	Barrow A	22 (52)
		Barrow B	8 (19)
		Barrow C	4 (10)
		Barrow D	8 (19)
	TAE (%)	28 (67)	
	TVE (%)	11 (26)	
	TAE+TVE (%)	3 (7)	
	Kompletní okluze (%)	37 (88)	
	Ischemické komplikace (%)	3 (7)	
	Recidivy (%)	5 (12)	
	Doba sledování ±SD (měsíce)	42±63	
Klinická data (%)			
	Příznaky	Exophthalmus	29 (69)
		Chemóza	29 (69)
		Okohybná porucha	23 (55)
		Porucha zraku	8 (19)
		Tinitus	6 (14)
		Asymptomatické	2 (5)
	mRS před a po intervenci	mRS 0	2 (5) 16 (38)
		mRS 1	6 (14) 10 (24)
		mRS 2	16 (38) 8 (19)
		mRS 3	15 (36) 6 (14)
		mRS 4	3 (7) 2 (5)
		mRS 5	0 (0) 0 (0)
	Zlepšení	31 (74)	
	Stabilní	8 (19)	
	Zhoršení	3 (7)	

* = Dva pacienti byli sledováni na jiném pracovišti a nebyli doporučení do našeho centra s recidivou nebo reziduem

4.2.2.2 Radiologické výsledky

Přímá KKP (Barrow A) byla diagnostikována u 22 (52 %) pacientů, z toho u 2 (9%) bylo příčinou prasklé intrakavernózní aneurysma. Zastoupení nepřímých KKP bylo následující: Barrow B 8 (19 %), Barrow C 4 (10 %) a Barrow D 8 (19 %). Transarteriální embolizace byla preferována u 28 (67%) pacientů, transvenózní embolizace u 11(26%). Kombinace obou technik bylo využito ve 3 (7%) případech.

Přímé KKP byly embolizovány převážně transarteriálně (n=18, 82%), kombinace TAE a TVE bylo využito u 3 (14%) KKP, TVE byla indikována u 1 (4,5%) fistuly po neúspěšném transarteriálním přístupu. FD stent byl nejčastějším endovaskulárním materiálem u 12 (55 %) pacientů v případě přímých KKP, následovalo 10 (45%) případů coilingu s otevřeným stentem nebo bez něj. U 8 Barrow typ B píštělí byl tekutý embolizát použit v 6 (75 %) případech. TAE a TVE byly shodně využity ve 4 (50 %) případech. U 4 píštělí Barrow typu C byly 2 (50%) embolizovány transvenózně coily, 2 (50%) transarteriálně tekutým lepidlem. U píštělí Barrow typu D byl nejčastějším materiálem tekutý embolizát (5 pacientů, 63 %). Přístupy u Barrow typ D fistul byly shodně transarteriální a transvenózní u 4 pacientů. Základní radiologické výsledky jsou uvedeny v **Tabulce 10**. Výsledky vzhledem k angiostruktuře KKP jsou uvedeny v **Tabulce 11**.

Tabulka 11 – srovnání výsledků vztahených k typu KKP

Proměnná		Barrow A	Barrow B	Barrow C	Barrow D
Počet Pacientů		22	8	4	8
Intervencí na pacienta ±SD		1.7±0.95	1.4±0.74	1±0.0	1.75±0.88
Čas na pacienta (minuty) ±SD		154±74	176±146	100±28	240±159
Materiál (%)	Coil ± stent	10 (45)	2 (25)	2 (50)	3 (37.5)
	FD stent ± coil	12 (55)	0 (0)	0 (0)	0
	Lepidlo	0 (0)	6 (75)	2 (50)	5 (62.5)
Přístup (%)	TAE	18 (82)	4 (50)	2 (50)	4 (50)
	TAE + TVE	3 (14)	0 (0)	0	0
	TVE	1 (4)	4 (50)	2 (50)	4 (50)
Kompletní okluze (%)		19 (86)	7 (88)	4 (100)	7 (88)
Recidivy* (%)		2 (9)	1 (12,5)	1 (12,5)	1 (12,5)
Komplikace (%)		0 (0)	1 (12,5)	1 (12,5)	1 (12,5)

* = Dva pacienti byli sledováni na jiném pracovišti a nebyli doporučeni do našeho centra s recidivou nebo reziduem

4.2.2.3 Srovnání embolizačních materiálů

Nejčastěji užitým materiálem byl coil v 17 případech (40%). FD stenty byly použity výhradně u přímých fistul, tekuté embolizáty u nepřímých KKP. Prostý stent byl použit u 4 (24%) pacientů v coilové skupině. Onyx byl preferovaným tekutým embolizátem u nepřímých KKP (n=8, 62,5%). Ve 2 (15%) případech byl použit pouze NBCA, u dalších 2 (15 %) pístěli byla provedena EVT s Onyxem i NBCA. U 1 (7,5 %) pacienta byla při EVT použita kombinace Onyxu, NBCA a coilu. Ve skupině FD stentů byl coil současně použit v 11 (92 %) případech, u 1 (8 %) Barrow A fistuly byl FD stent jediným materiálem.

V případě přímých KKP byly srovnávány coily (n=9, 41%) a FD stenty (n=13, 59%). Prostý coiling vyžadoval v průměru menší počet EVT na pacienta a celkově kratší čas (1,4 EVT a 130 minut versus 1,8 EVT a 171 minut), zároveň dosáhl větší míry klinického zlepšení (n=7, 78% versus n=9, 70%). Naopak ve skupině FD stentu bylo dosaženo nižší výsledné průměrné hodnoty mRS (1,2 versus 1,8). Ani v jedné skupině nebyla zaznamenána periprocedurální komplikace. Kompletní okluze bylo dosaženo u 11 (85%) KKP s FD stentem a u 8 (89%) s coilem. U zbylých 3 reziduálních fistul byla zvolena observace ve 2 případech a stereotaktická radioterapie pro přítomnou CVD v 1 případě. Jedna recidiva byla diagnostikována v obou skupinách. Žádná z výše uvedených proměnných nedosáhla statistické významnosti. Jediným statisticky významným rozdílem obou srovnávaných skupin v rámci přímých KKP bylo zastoupení kompletní okluze ihned po EVT, které bylo vyšší u coilingu (n=6; 67% versus n=3; 23%, p=0.0409). Nicméně okluze na poslední kontrole již byly ekvivalentní (n=8; 89% versus n=11; 85%).

V případě nepřímých KKP byly srovnávány coily (n=7, 35%) a tekuté embolizáty (n=13, 65%). Užití tekutých lepidel vyžadovalo nižší průměrný intervenční čas (171 versus 214 minut), ale vyšší průměrný počet intervencí na pacienta (2 versus 1,8). Celkem 3 (23%) embolizace tekutým materiálem byli inkompletní oproti 1 (14%) intervenci ve skupině coilů. Žádná z výše uvedených proměnných nedosáhla statistické významnosti. V rámci studie byly zaznamenány 3 (7%) ischemické komplikace, všechny v rámci skupiny tekutých embolizátů, což rezultovalo ve statisticky významně vyšší poměr klinického zhoršení (p=0,0333). U každého typu nepřímé fistuly (Barrow B, C i D) byla zaznamenána jedna ischemická komplikace, vždy se stejným mechanismem. Po neúspěšném transvenózním coilingu bylo přistoupeno k TAE Onyxem. Ischemie vznikla jako výsledek necílené periferní embolizace skrze spojky mezi zevním a vnitřním karotickým rečištěm. Jeden pacient se zhoršil z mRS 1 na 3, druhý z mRS 2 na 4 a třetí z mRS 2 na 3. Kompletní srovnání embolických materiálů je uvedeno v **Tabulce 12**.

Tabulka 12 – Srovnání embolických materiálů a statistická analýza

Proměnná	Přímé KKP		Nepřímé KKP	
	Coil (%)	FD stent (%)	Coil (%)	Lepidlo (%)
Počet pacientů	9 (41)	13 (59)	7 (35)	13 (65)
Počet EVT	1.4 ± 1	1.8 ± 0.9	1.6 ± 0.79	1.4 ± 0.77
Průměrný čas (minuty)	130 ± 42	165 ± 89	214 ± 174	171 ± 127
Klinický výstup	Zlepšen	7 (78)	9 (70)	5 (71)
	Stejný	2 (22)	4 (31)	2 (29)
	Zhoršen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ischemické komplikace	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (23)
Obliterace ihned po EVT	6 (67)	3 (23)	2 (29)	5 (38)
Obliterace na poslední kontrole	8 (89)	11 (85)	6 (86)	11 (85)
Recidiva	1 (11)	1 (8)	2 (29)	1 (8)

4.3 Chování KKP po parciální embolizaci a jejich sledování

4.3.1 Demografická data, klinické výsledky

Celkem 21 pacientů bylo zařazeno do studie, z nich 14 (66%) byly ženy a 7 (33%) byli muži. Průměrný věk byl 66 let. Oftalmologické příznaky byly nejčastějším vyjádřením přímé i nepřímé fistuly (n=18, 86%). Klinická symptomatologie byla opět kvantifikována podle mRS. Stupně 2 (n=9, 43%) a 3 (n=8, 38%) byly zastoupeny mezi pacienty nejčastěji. Klinického zlepšení, čili snížení stupně na modifikované Rankinově škále, bylo dosaženo u 17 (88%) pacientů, 2 (10%) vstupně asymptomatických (mRS 0) pacienti s kortikální venózní drenáží zůstali po embolizaci stabilní. Příznivý klinický výsledek byl definován jako mRS nižší než 3 – toho bylo dosaženo u 19 (90%) pacientů. U 2 (10%) pacientů došlo k periprocedurální komplikaci, periferní embolizaci tekutého lepidla při EVT nepřímé píštěle, vlivem které došlo i ke klinickému zhoršení a zvýšení stupně mRS. Přehled základních demografických údajů a klinických výsledků je uveden v **Tabulce 13**. Individuální výsledky pacientů shrnuje **Tabulka 14**.

Tabulka 13 – Základní demografická, klinická a radiologická data po parciální embolizaci KKP

Demografická data			
	Pacienti	21	
	Muži : Ženy	7 : 14	
	Průměrný věk ± SD	66 ± 13	
Klinická data			
	Modifikovaná Rankinova škála (mRS)	Před EVT (%)	Po EVT (%)
	mRS 0	2 (10)	11 (52)
	mRS 1	2 (10)	5 (24)
	mRS 2	9 (43)	3 (14)
	mRS 3	8 (38)	2 (10)
	mRS 4	0 (0)	0 (0)
	mRS 5	0 (0)	0 (0)
	Zlepšení (%)	17 (81)	
	Stabilní (%)	2 (10)	
	Zhoršení (%)	2 (10)	
Radiologická data			
	Počet EVT	31	
	Počet EVT na pacienta ± SD	1,5 ± 0,8	
	Barrow klasifikace (%)	Barrow A	9 (43)
		Barrow B	3 (14)
		Barrow C	4 (19)
		Barrow D	5 (24)
	Přístupová cesta (%)	Přímé KKP	Nepřímé KKP
	TAE	7 (78)	6 (50)
	TVE	0	5 (42)
	TAE+TVE	2 (22)	1 (8)
	Embolický materiál (%)	Coil	5 (42)
		FD stent + coil	0
		Lepidlo	6 (50)
		Coil + Lepidlo	0
			1 (8)
	Grafické sledování (%)	DSA + MRA	14 (67)
		DSA + CTA	1 (5)
		DSA	3 (14)
		MRA	3 (14)
	Ischemické komplikace (%)	2 (10)	
	Recidivy (%)	1 (5)	
	Okluze na poslední kontrole (%)	19 (90)	
	Čas do okluze (měsíce) ± SD	5 ± 5,4	
	Doba sledování (měsíce) ± SD	53 ± 64	

Tabulka 14 – Individuální výsledky pacientů po parciální embolizaci KKP

Pacient	Barrow	Materiál	mRS před EVT	mRS po EVT	Komplikace	Okluze po EVT	Okluze celkově	DSA	MRA	DSA/MRA shoda
1	A	Coil + stent	3	0	-	-	+	+	+	+
2	A	Coil + FD	3	0	-	-	+	+	+	+
3	A	Coil + stent	3	2	-	-	+	+	-(CTA)	NA
4	A	Coil + FD	3	1	-	-	+	+	+	+
5	A	Coil	3	2	-	-	+	+	+	+
6	A	Coil + FD	3	2	Recidiva x 2	-	+	+	+	-
7	A	Coil + FD	3	0	-	-	+	+	+	-
8	A	Coil + FD	2	1	-	-	+	+	+	+
9	A	Coil + FD	0	0	-	-	+	+	+	+
10	B	Coil	0	0	-	-	+	+	+	+
11	B	Coil	2	0	-	-	+	+	+	+
12	B	NBCA	2	1	-	-	+	-	+	NA
13	C	Coil	1	0	-	-	+	+	+	+
14	C	EVOH	2	0	-	-	+	+	-	NA
15	C	EVOH	2	3	Ischemie	-	+	+	-	NA
16	C	Coil	2	1	-	-	-	+	+	-
17	D	Coil	3	0	-	-	+	+	+	+
18	D	EVOH	2	0	-	-	+	-	+	NA
19	D	Coil+NBCA+EVOH	2	0	-	-	+	+	+	+
20	D	EVOH, NBCA	1	3	Ischemie	-	+	-	+	NA
21	D	EVOH	2	1	-	-	-	+	-	NA

4.3.2 Oftalmologické výsledky

Celkem 16 (76%) pacientů podstoupilo oční examinaci. Zbýlých 5 (24%), i přes naše doporučení, nepodstoupilo uvedená vyšetření, jejich obtíže subjektivně zcela vymizely. Nejčastějšími vstupními objektivními příznaky byly chemóza, okohybná porucha (oboje n=13, 62%) a protruze očního bulbu (n=11, 52%). U všech pacientů bylo dosaženo kompletní remise chemozy a protruze. Výjimkou byl pouze pacient/ka číslo 6 u něž/níž reziduální příznaky přetrvávaly. Průběh léčby pacienta/ky číslo 6 byl komplikovaný opakovanou recidivou KKP. V případě okohybné poruchy bylo kompletní úpravy dosaženo v 6 (46%) případech. U 16 pacientů, tedy 32 očí, byla BCVA 1,0 nebo lepší zaznamenána v 15 (47%) případech. U 7 (33%) očí byla diagnostikována zraková ostrost 0,25 nebo horší. Jedno (5%) oko bylo slepé. Důvodem byla centrální žilní trombóza vzniklá před intervencí jako důsledek vlastní KKP. Protruze bulbu měřená Hertelovým exophthalmometrem zaznamenala u jediné/ho pacienta/ky interbulbární rozdíl 2 mm a vyšší unilaterální protruzi ve srovnání s tabulkovými hodnotami

(14-21 mm). Jednalo se opět o pacienta/ku 6 (viz výše). Z celkového počtu 26 vyšetřených zorných polí, 16 (62%) bylo normálních, popřípadě odchylky neměly souvislost s diagnózou KKP či fistulou indukovaného glaukomu. Zbýlých 10 (38%) vyšetření bylo označeno za nevyhovující. Důvody byly nespolupráce pacienta, katarakta nebo onemocnění sítnice. Střední intraokulární tlak byl 15.2 ± 3.49 mmHg. Nebyl zaznamenán signifikantní interokulární rozdíl mezi dvojicí očí žádného pacienta. Pouze u 1 (6%) pacienta byl naměřen zvýšený IOP – tento pacient/ka dlouhodobě odmítal spádovým oftalmologem doporučené léky a došlo u něj k časné okluzi reziduální KKP během prvních 3 měsíců po intervenci. Kompletní oftalmologické výsledky jsou vedeny v **Tabulce 15**.

4.3.3 Radiologické výsledky

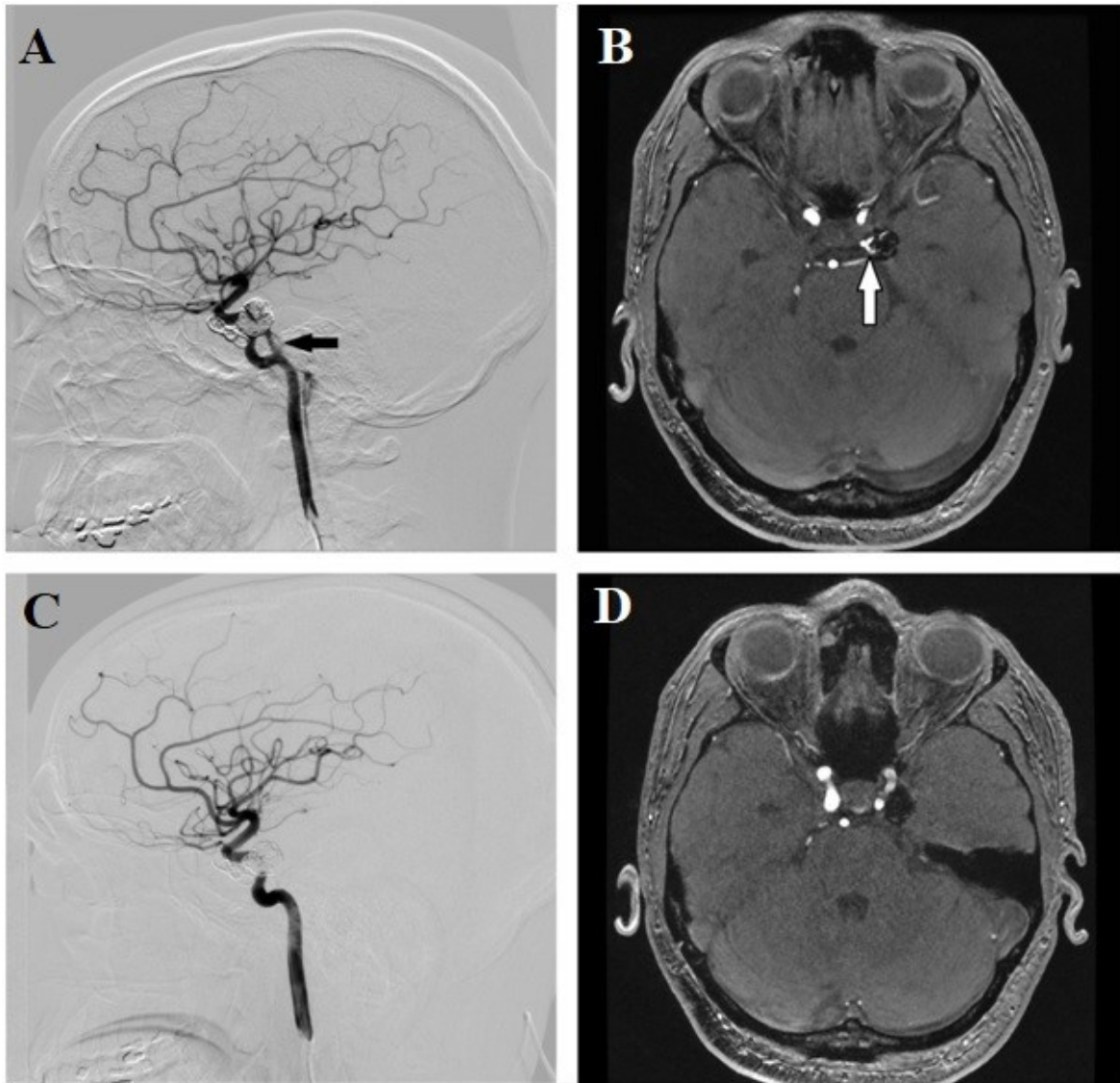
Do studie bylo zařazeno a následně prospektivně sledováno 9 (43%) Barrow A fistul, 3 (14%) Barrow B fistuly, 4 (19%) Barrow C fistuly a 5 (24%) Barrow D fistul. Nejčastějším embolizačním materiálem pro přímé KKP byl samotný coil a FD stent s coilem, obé v 6 (67%) případech. Nepřímé píštěle byly nejčasteji embolizovány tekutými embolizáty (n=7, 58%). U 19 (90%) pacientů došlo ke spontánní trombóze reziduální fistuly. Klinický průběh spontánní trombózy parciálně embolizované KKP je demonstrován na **Obrázku 8**. Reziduální fistula byla zobrazena při poslední kontrole u 2 (10%) pacientů – pacient/ka číslo 21 podstoupil/a grafickou kontrolu 6 měsíců po EVT s nálezem reziduální KKP, následně se odstěhoval/a do zahraničí a ztratil/a se ze sledování. Pacient/ka 16 byl/a v rámci prospektivního sledování diagnostikován/a s oligosymptomatickým reziduem KKP, které však pro CVD bylo indikováno ke stereotaktické radioterapii. Toto reziduum včetně CVD přitom nebylo zachyceno na iniciální MRA a diagnózu stanovilo až DSA zobrazení (**Obrázek 9**). Průměrný čas do okluze KKP po parciální embolizaci byl 5 ± 5.4 měsíců. Celkové radiologické výsledky jsou uvedeny v **Tabulce 13**, individuální radiologické výsledky v **Tabulce 14**.

4.3.4 Srovnání MRA a DSA

Čtrnáct (67%) pacientů podstoupilo kompletní doporučený zobrazovací program, tedy MRA i DSA. Neshoda mezi oběma metodami byla zaznamenána ve 3 (21%) případech. Ve všech MRA nedokázala zobrazit reziduum KKP, které bylo objeveno na DSA (**Obrázek 9**).

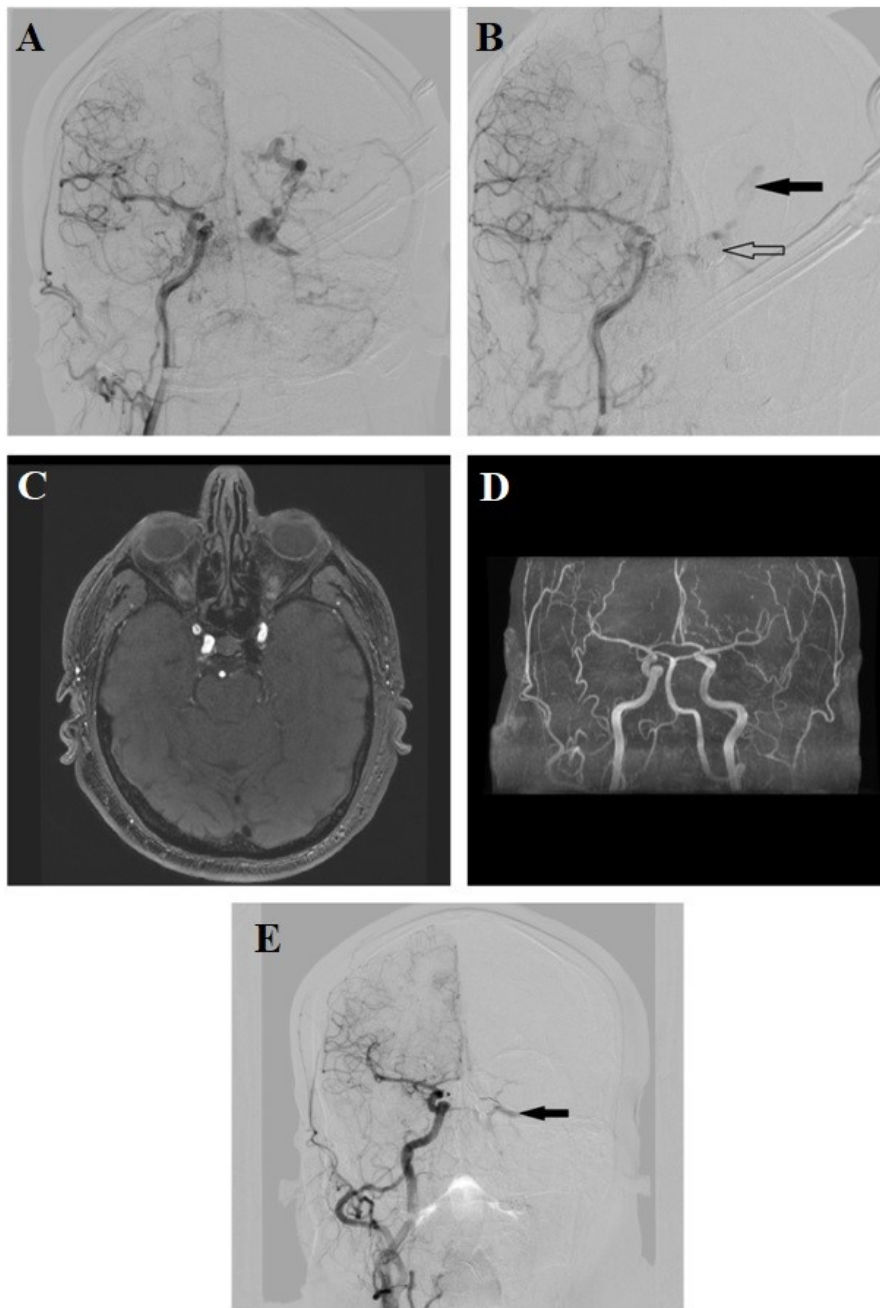
Tabulka 15 – Oftalmologické výsledky pacientů po parciální embolizaci KKP

Patient	1	3	4	5	6	7	8	9	11	13	14	16	17	18	19	20
Oko	pravé	obě	pravé	levé	levé	pravé	levé	levé	levé	pravé	obě	levé	levé	levé	levé	levé
Zraková ostrost; pravé/levé oko	1/1	0,05 / 0,75	0,4/ 1	0,5/ 0,25	1/0,8	0,25/ 0,75	1,5/1,5	HM/ 0,25	1/NLP	1/1	0,8/0,6	1/1	0,75/ 0,75	0,5/0,7	1/1	1/1
Intraokulární tlak; pravé/levé oko (mmHg)	18/14	10/18	26/20	14/15	15/15	14/13	17/13	10/10	19/20	16/17	19/19	15/12	17/19	12/17	12/13	16/14
Hertelův exophthalmometr (mm)	15/15	N/A	N/A	12/12	20/22	N/A	15/15	N/A	N/A	12/12	N/A	N/A	15/15	N/A	8/8	10/10
OCTA vaskulární densita; pravé/levé oko	16 / 18	N/A	N/A	N/A	19/18	17/16	19/19	18/18	N/A	N/A	N/A	19/19	17/16	N/A	19/20	18/18
OCTA perfuze; pravé/levé oko (%)	40 / 47	N/A	N/A	N/A	49/47	44/38	48/49	47/45	N/A	N/A	N/A	48/48	44/40	N/A	48/50	47/48
OCT RNFL tloušťka pravé/levé oko (µm)	109/10 7	N/A	N/A	N/A	125/ 118	119/ 123	119/ 119	94/91	N/A	103/ 107	N/A	85/90	54/52	N/A	127/ 132	107/ 117
OCT subfoveální choroidální tloušťka(µm)	203/31 1	N/A	N/A	N/A	N/A	280/ 322	N/A	66/218	N/A	290/ 264	N/A	235/ 233	241/ 113	N/A	N/A	224/ 328
Arteriální O2 saturace; pravé/levé oko (%)	95 /97	N/A	N/A	N/A	N/A	92/94	93/94	97/97	N/A	90/94	N/A	95/94	N/A	N/A	86/90	79/88
Arteriální pO2; pravé/levé oko (mmHg)	>50/ >50	N/A	N/A	N/A	N/A	>50/ >50	>50/ >50	>50/ >50	N/A	>50/ >50	N/A	>50/ >50	N/A	N/A	>50/ >50	43/ >50
Venózní O2; saturace pravé/levé oko (%)	64/58	N/A	N/A	N/A	N/A	57/60	61/62	69/70	N/A	49/62	N/A	67/68	N/A	N/A	47/56	28/50
Venózní pO2; pravé/levé oko (mmHg)	33/30	N/A	N/A	N/A	N/A	30/31	32/32	36/36	N/A	27/32	N/A	35/35	N/A	N/A	26/29	18/27
Arteriovenózní rozdíl; pravé/levé oko (mmHg)	31/39	N/A	N/A	N/A	N/A	35/34	32/32	29/27	N/A	41/33	N/A	28/26	N/A	N/A	39/34	51/39



Obrázek 8 – Proces spontánní okluze parciálně embolizované KKP

A: první angiogram po EVT, bočná projekce, reziduální KKP (černá šipka); B: první MRA po EVT, axiální řez, reziduální fistula (bílá šipka); C: finální angiogram, bočná projekce, zobrazující spontánní trombotizaci rezidua KKP; D: poslední MRA, axiální řez, kompletní okluze KKP



Obrázek 9 – Nesouhlas mezi MRA a DSA (Pacient/ka 16)

A: preembolizační angiogram, předozadní projekce, KKP Barrow typ D; B: časný postembolizační angiogram, předozadní projekce, reziduální fistula (černá šipka), coil (prázdňá šipka); C: kontrolní MR, axiální řez, bez průkazu rezidua KKP; D: MRA TOF sekvence bez jasného rezidua fistuly; E: angiogram, předozadní projekce, provedený časně po MRA (snímky C a D) prokazující na předešlých vyšetření nepozorovanou reziduální fistulu s kortikální venózní drenáží (šipka)

V. SOUHRNNÁ DISKUSE

Cévní malformace jsou jednou z nejtěžších operačních výzev pro neurochirurga či intervenčního radiologa. Jejich charakter může být zcela benigní, mohou však způsobit dramatické oftalmologické příznaky, fokální neurologickou symptomatologii a v neposlední řadě i fatální krvácení. Tradičně se tyto léze dělily na klasické mozkové (piální) arterivenózní malformace, kavernomy, venózní angiomy a teleangiektázie. K uvedeným skupinám se později přidaly i zkratové malformace, fistuly, dělicí se durální arteriovenózní malformace a karotidokavernózní píštěle. Jejich podstata je oproti častějším malformacím jiná, strategie léčby se tedy liší. Vzhledem k relativní vzácnosti DAVM a KKP oproti kavernomům a PAVM mluvíme o atypických cévních malformacích.

Historicky byly pionýrské pokusy o operaci cévních lézí jedinou terapeutickou možností. I přes fascinující dovednosti dnes již legendárních neurochirurgů byla morbidita a mortalita těchto intervencí zdrcující. Technologický vývoj ve 20. a 21. století znamenal revoluci v medicíně, tedy i v léčbě intrakraniálních cévních malformací. Stěžejní bylo zejména zdokonalení operačních technik, standardizace operačního mikroskopu, v kontextu atypických cévních malformací však především zrod endovaskulární intervence na počátku 70. let 20. století. Právě EVT se postupně stala terapeutickou metodou první volby pro DAVM i KKP. Ačkoli výsledky léčby jsou i byly velmi dobré, rozvoj tohoto odvětví je rychlý a dochází k vývoji nových materiálů, z nichž se do popředí dostali zejména tekuté embolizáty a flow-diverter stenty. Navzdory studiím prezentujícím vynikající výsledky s těmito materiály při terapii atypických intrakraniálních cévních malformací, zůstává řada otázek neozodpovězena.

Otazná je i kapitola zobrazovacích metod, kde dochází ke „generačnímu souboji“ dvou modalit. Zatímco digitální subtrakční angiografie brzy oslaví století od svého vzniku, magnetická rezonance je relativně mladá a stále se vyvíjející zobrazovací metoda. Současná literatura pak neposkytuje odpověď, zdali již nadešla doba, kdy invazivní DSA nahradí MRA, nebo jestli je angiografie stále zlatým standardem zobrazení intrakraniálních cév.

5.1 Onyx v terapii DAVM, jeho dlouhodobá stabilita a mechanismus recidiv

Prognóza neléčených DAVM je nepříznivá. Pacienta ohrožují především intrakraniální krvácení a nehemoragický neurologický deficit (NHND). Rizikové jsou zejména malformace mající kortikální venózní drenáž, ať už přímou či nepřímou. To zohledňují i klasifikace durálních fistul založené na angiografickém nálezu – v současnosti nejčastější jsou Cognardova a Bordenova škála. (Borden et al., 1995; Cognard et al., 1995) Druhá zmíněná je přitom užívána i na našem pracovišti. Principem NHND je ischemie mozkové tkáně vznikající na podkladě

žilní kongesce, která podmiňuje fokální neurologický deficit. Krvácení vzniká na podkladě zvýšeného intraluminálního tlaku v CVD kdy pod tlakovým nápořem žíla praská. Roční riziko krvácení může být u Borden III malformací i více než 20%. (Gross&Du, 2012). Transarteriální embolizace je metodou volby v terapii DAVM, přičemž materiál Onyx je díky svým specifickým vlastnostem preferovaným embolizačním činidlem většiny neurochirurgů a intervenčních radiologů. (Ghobrial et al., 2013; Gross et al., 2017; Johnson et al., 2018; Natarjan et al., 2010)

V průběhu 21 let se na našem pracovišti podařilo sestavit soubor 192 pacientů s diagnózou DAVM – jeden z největších v současné literatuře. Ve shodě s jinými studiemi byla téměř polovina malformací lokalizovaná v oblasti sinus transversus a sinus sigmoideus (48%). Celkem 78% lézí mělo přímou kortikální venózní drenáž a bylo tak klasifikováno jako Borden III. Uvedená základní data jsou v souladu s dalšími zahraničními sériemi. V sérii 75 DAVM Moenninghoff et al. zaznamenali 48% fistul v lokalizaci SS/ST, přímou kortikální venózní drenáž mělo 50% pacientů. (Moenninghoff et al., 2020) Ve stejné lokalizaci uvádí 51% DAVM i Hu et al., CVD byla zobrazena u 57% lézí. (Hu et al., 2011) V kontextu vysoké reprezentace Borden III malformací v naší sérii se zdá být logické, že nejčastějším důvodem hospitalizace bylo intrakraniální krácení u 41% pacientů. Nicméně v jiných pracích bylo krvácení uvedeno méně často. Oh et al. zaznamenali hemorhagickou příhodu u 27% nekavernózních durálních fistul, Hu et al. u 22%, Moenninghoff et al. dokonce pouze u 13%. (Oh et al., 2019; Moenninghoff et al., 2020; Hu et al., 2011) Prasklé DAVM jsou prognosticky méně příznivé a intervenčně náročnější. Zkušenosti pracoviště intervenční radiologie Ústřední vojenské nemocnice a částečná centralizace pacientů pak může být vysvětlením tohoto nesouladu. Dalším důvodem je beze sporu i vyšší zastoupení malformací s CVD. Rozdílem oproti některým sériím bylo také zastoupení otevřených neurochirurgických operací – žádný pacient v našem souboru nepodstoupil chirurgickou intervenci pro diagnózu DAVM (pouze pro konkomitantní PAVM či expanzivní intrakraniální krvácení). Někteří autoři přitom považují chirurgickou koagulaci durálních fistul zejména u malformací přední jámy lební za metodu první volby z důvodu velmi obtížného endovaskulárního přístupu do nidu malformace v této lokalizaci. (McConnell et al., 2009) Moenninghoff et al. provedli chirurgickou intervenci v 9%, Oh et al. ve 13% a Amberkar et al. dokonce ve 38% případů. (Ambekar et al., 2016; Oh et al., 2019; Moenninghoff et al.) Vysvětlením naší odlišné filosofie jsou dlouhodobé a velmi dobré výsledky s EVT DAVM, včetně malformací přední jámy, které nás nevedly k indikaci operace. Celkem 10 (5%) DAVM bylo klasifikováno jako malformace přední jámy, 8 (80%) z nich bylo kompletně embolizováno Onyxem, 1 (10%) Onyxem a NBCA a 1 (10%) kombinací NBCA a

coilu. U všech pacientů došlo ke klinickému zlepšení oproti předintervenčnímu stavu. Navzdory uvedeným rozdílům byly klinické a radiologické výsledky souboru minimálně stejné jako u jiných zahraničních sérií – 93% malformací léčených Onyxem bylo při poslední postintervenční kontrole kompletně vyřazeno, 94% pacientů se klinicky zlepšilo nebo zůstalo stabilních. Literatura je značně heterogenní stran úspěšnosti embolizace DAVM (47 – 100%), přičemž k signifikantnímu nárůstu úspěšnosti EVT došlo po uvedení Onyxu (viz níže). Sadeh-Gonike et al. v systematickém přehledu a meta-analýze sérií zaměřených na transarteriální embolizaci Onyxem popisují postintervenční okluzi u 82% a komplikace u 7% DAVM. Souhrnná periprocedurální morbidita byla 3%. (Sadeh-Gonike et al., 2018) Onyx, ethylen vinyl alkohol kopolymer, je většinou využíván při TAE, stejně tomu bylo i v naší sérii. (Ghobrial et al., 2013; Gross et al., 2017; Johnson et al., 2018; Natarjan et al., 2010) Celkem 92% pacientů bylo léčeno výhradně transarteriální embolizací, u 8% byla využita také TVE. Transarteriální embolizace měla lepší úspěšnost okluze (88%) oproti kombinaci TAE a TVE (81%). Tuto statisticky nevýznamnou odchylku lze přisoudit faktu, že kombinace obou přístupů byla patrně využita u složitějších, komplexnějších malformací. Navzdory publikacím většiny autorů (včetně naší), Oh et al. prezentovali lepší úspěšnost kompletní embolizace při využití TVE oproti TAE (84% versus 42%). (Oh et al., 2019) Je proto nutné zdůraznit, že úspěšnost endovaskulární léčby je daná nejen přístupem či užitým materiálem, ale také zkušenostmi intervenčního radiologa či neurochirurga a některými vlastnostmi samotné fistuly. Například sycení malformace cestou arteria pharyngea ascendens nebo vícečetné přívodné cévy jsou považovány za rizikové faktory pro inkompletní embolizaci. (Vollherbst et al., 2019) Naše výsledky potvrzují, že Onyxem lze úspěšně transarteriálně embolizovat drtivou většinu durálních malformací. Nicméně Onyx jako materiál byl opakovaně zpochybňován stran dlouhodobé stability a dalších nežádoucích účinků. (Adamczyk et al., 2012; Ambekar et al., 2016; Ghobrial et al., 2013; Hu et al., 2011; Luo et al., 2014) Naším primárním cílem tak bylo vyvrátit či potvrdit tyto teorie.

Na začátku tohoto století byl preferovaným tekutým embolizátem pro endovaskulární okluzi cévních malformací n-butylycyanoakrylát (NBCA). První úspěšné ošetření DAVM materiálem Onyx bylo publikováno v roce 2007. (Carlson et al., 2007) Od té doby mnoho studií prokázalo superioritu Onyxu nad NBCA. V anglické literatuře se tak často setkáváme s pojmy „Onyx era“ a „pre-Onyx era“. Rabinov et al. prezentovali kompletní embolizaci u 83% DAVM s využitím Onyxu oproti 33% malformací, u kterých použitý nebyl. Rovněž v našem souboru znamenalo uvedení Onyxu na trh enormní zvýšení úspěšnosti endovaskulární léčby z původních 35% úspěšných okamžitých okluzí na současných 88%. Ačkoli krátkodobé výsledky lze označit za

skvělé, dlouhodobá stabilita materiálu zůstala neznámá. Drtivá většina sérií totiž disponovala krátkodobým sledováním pacientů, užití grafické metody navíc nebyly standardizované. V neposlední řadě pak byly popsány kazuistiky Onyxem iniciovaného perivaskulárního zánětu, který vedl k paréze hlavových nervů při embolizaci KKP (tato problematika bude probírána samostatně v kapitole kavernózních píštělí, u DAVM jsme se s podobnou komplikací nesetkali). (Ghobrial et al., 2016) Do roku 2021 v literatuře existovaly 3 práce prezentující výsledky dlouhodobého sledování pacientů po embolizaci DAVM Onyxem. Ambekar et al. publikovali sérii 58 pacientů – u 21 z nich provedli kontrolní DSA po 14 měsících a detekovali asymptomatickou recidivu DAVM ve 14,3%. Závěrem této studie tedy je, že i pacienti po kompletní embolizaci durální malformace Onyxem by měli podstupovat kontrolní angiografické vyšetření pro vysoké riziko recidivy. Jako hlavní riziko recidivy uvádějí insuficientní penetraci embolického materiálu do venózního segmentu DAVM. (Ambekar et al., 2016) Právě penetrace Onyxu do proximální části žilního kompartmentu zkratu je však z našeho pohledu esenciální pro ustanovení kompletní a úspěšné embolizace (viz dále). Oproti tomu Chandra et al. ve své sérii 40 konsekutivních pacientů srovnávali výsledky časně (6 měsíců po kompletní embolizaci Onyxem) a pozdní angiografie (medián 28 měsíců). Ačkoli recidiva byla zaznamenána na první DSA u 6% pacientů, u žádného nedošlo k porušení stability materiálu na pozdním vyšetření. Skupina tak považovala materiál za stabilní a byla vznesena hypotetická otázka možnosti sledování pacientů pouze pomocí MRA. (Chandra et al., 2014) Rangel-Castilla et al. zkoumali stabilitu Onyxu po 6, 12, 24 a 46 měsících. Celkem 100%, 95%, 94% a 92% DAVM zůstalo v těchto časových úsecích stabilních, uzavřených. (Rangel-Castilla et al., 2015) Závěry uvedených prací jsou tedy protichůdné. Všechny uvedené série jsou menší oproti naší (178 DAVM) a všechny mají kratší dobu sledování. V souboru pacientů léčených Onyxem na našem pracovišti jsme zaznamenali pouze 2 „recidivy“, klinický průběh byl u obou pacientů odlišný. V prvním případě se pacient/ka dostavil/a 5 měsíců po kompletní embolizaci DAVM Borden II s recidivou tinnitu. Primárně byla provedena časná MRA na níž byl nález vysoce suspektní pro recidivu malformace. Toto potvrdila i DSA na základě níž byla indikována EVT, která proběhla nekomplikovaně, malformace byla vyřazena. Dotyčný/ná je od té doby observován/a. Klinický průběh je zachycen na **Obrázku 7**. Druhá „recidiva“ fistuly byla zachycena v rámci prospektivní skupiny.

Prospektivní skupina byla založena za účelem evaluace nejdelší možné stability Onyxu a k prospektivnímu srovnání dvou relevantních zobrazovacích metod, MRA a DSA. Z celkem 15 pacientů všichni podstoupili klinické vyšetření, MRA a 10 z nich i konvenční diagnostickou angiografií. Grafický nález byl nezávisle hodnocen radiologem a neurochirurgem. V rámci

skupiny nebyl ani jednou zaznamenán nesouhlas mezi MRA a DSA. Zachycena byla jedna asymptomatická „recidiva“ DAVM, která byla primárně diagnostikována na MRA a potvrzena na DSA (viz **Obrázek 8**). Předpokládaná patogeneze tohoto nálezu je přitom identická jako u pacienta/ky prezentované/ho výše. Detaily ke srovnání MRA a DSA a k navrhovanému sledovacímu programu po kompletní embolizaci malformace jsou vedeny v závěrečné kapitole souhrnné diskuse.

Literatura nabízí několik možných vysvětlení pro recidivu DAVM po embolizaci Onyxem. První popisuje možnost mikrokanálů ve vlastním materiálu, které nejsou angiograficky zobrazitelné, přesto mohou vést k pozdější symptomatické recidivě malformace. (Ghobrial et al., 2013). Druhá připouští patogenezi založenou na nedostatečné penetraci embolizátu do žilního konce. Tím nedojde k narušení předpokládaného mechanismu tvorby DAVM založeného na produkci angiogenních faktorů – perzistující žilní drenáž tak vede k vytvoření nových přívodných tepen a recidivě vysokoprůtokové fistuly. (Ambekar et al., 2016; Rangel-Castilla et al., 2015; Nogueira et al., 2008). Třetí teorie předpokládá, že uzavřením angiograficky zobrazené části DAVM dojde k rozvoji postupných hemodynamických změn, které akcentují reziduální části malformace, které byly původně maskovány vysokoprůtokovým zkratem. Spíše než o recidivu by se tak jednalo o progresi rezidua zdánlivě kompletně embolizované fistuly. Právě s posledním popsáním mechanismem jsme se setkali u obou domnělých „recidiv“ našeho souboru. Popsané závěry je nezbytné v budoucnosti potvrdit větší multicentrickou prospektivní studií.

5.2 Stanovení efektivity nových endovaskulárních materiálů a alternativních terapeutických modalit v léčbě KKP

V 70. letech minulého století došlo díky rozvoji endovaskulární intervence k revoluci v terapii KKP. Do té doby preferované, náročné a rizikové, neurochirurgické operace byly nahrazeny embolizací. Ačkoli je transvenózní coiling jasně preferovanou metodou léčby nepřímých karotických fistul, recentně se objevují stále četnější studie prezentující vynikající výsledky s tekutými embolizáty nebo stereotaktickou radioterapií. Až do naší publikace přitom neexistovalo „review“, které by uvedené metody statisticky srovnávalo.

Vstupní kritéria literárního přehledu analyzující různé terapeutické strategie v léčbě nepřímých KKP splnilo 22 studií čítajících celkem 1550 pacientů. (Al Saiegh et al., 2021; Alexander et al., 2019; Castro-Afonso et al., 2018; Cheng et al., 2003; Ducruet et al., 2013; Guo et al., 2018; He et al., 2007; Holland et al., 2019; Jung et al., 2011; Kai et al., 2007; Kim et al., 2006; Kirsch et al., 2006; Nishimuta et al., 2017; Nishino et al., 2008; Pan et al., 2013; Pashapour et al., 2014; Rodrigues et al., 2014; Théaudin et al., 2007; Wu et al., 2006; Yoshida et al., 2010; Yu et al.,

2007; Zhang et al., 2010) Dle očekávání byla endovaskulární léčba preferovanou modalitou u 19 (86%) z nich. Nejčastějším přístupem byla TVE (17 studií), mezi materiály jasně vedl coil (72%). Největší zařazenou sérií byla ta od Alexandera et al., která prezentovala výsledky multicentrické analýzy embolizace nepřímých KKP u 267 pacientů. Výstupem statistické analýzy byla nižší efektivita a vyšší rizikovost tekutých embolizátů ve srovnání s tradičním coilingem. Kompletní obliterace bylo dosaženo v 86,5%, klinického zlepšení v 93% případů. (Alexander et al., 2019) Závěry některých, byť menších souborů, jsou však protichůdné. Pashapour et al. publikovali výsledky 46 pacientů, u nichž ve 36 případech byl použitý tekutý embolizát, 98% fistul bylo kompletně uzavřeno a stejné procento pacientů se i klinicky zlepšilo. (Pashapour et al., 2014) Zhangova skupina publikovala 100% úspěšnost embolizace u 22 pacientů s nepřímou KKP po embolizaci Onyxem a Castro-Afonso et al. dokonce demonstrovali větší úspěšnost embolizace při použití lepidla s coilem oproti coilu samotnému. (Castro-Afonso et al., 2018; Zhang et al., 2010) Výsledky naší statistické analýzy v kontextu EVT odhalily, že transarteriální embolizace byla signifikantně asociovaná s tekutými materiály, transvenózní s coily. Žádný z endovaskulárních materiálů či přístupů nicméně nebyl významně lepší než ostatní stran klinického nebo grafického výstupu.

Neinvazivní techniky byly preferovanou modalitou ve 3 (14%) zbývajících studiích. Kai et al. léčili nepřímé KKP pouze karotickou kompresí, okluze fistuly bylo dosaženo u 35% pacientů. (Kai et al., 2007) Repetitivní tlak na bifurkaci ACI by tak měl být užíván pouze jako adjuvantní metoda u jedinců bez kalcifikovaných aterosklerotických plátů krkavice. Dvě velké série o 206 a 146 pacientech publikovaly výsledky stereotaktické radioterapie. Ačkoli úspěšnost okluze byla nižší ve srovnání s EVT (71%), zlepšení klinického stavu bylo zaznamenáno u 98% pacientů. Z uvedeného tedy vyplývá, že ačkoli je neinvazivní techniky dosahují u fistul nižší kompletní obliterace, klinický outcome je minimálně srovnatelný s EVT. (Pan et al., 2013; Wu et al., 2006) Důvody, proč je radioterapie stále považována za sekundární terapeutickou volbu jsou její nižší úspěšnost u malformací a fistul s CVD a zejména latence mezi ozářením a vlastním uzavřením zkratu. (Chen et al., 2015) Vzhledem k charakteru symptomatologie KKP může tak prodlení vést k poškození zraku, očního aparátu a ke zvýšení rizika intrakraniálního krvácení.

Nové endovaskulární materiály byly podrobeny analýze i v rámci naší monocentrické studie, která zahrnovala celkem 42 přímých a nepřímých KKP. Barrow typ A bylo 52% píštělí, typ B 19%, typ C 10% a typ D 19%. Nejčastějšími příznaky byly exophthalmus a chemóza u 69% pacientů, následovala okohybná porucha (55%) a porucha zraku (19%), mRS 2 byl nejčastěji zastoupený stupněm ve 38% případů. Srovnatelně například Kirsch et al. prezentovali chemózu,

proptózu a okohybnou poruchu jako nejčastější symptomy ve svém souboru 141 pacientů a Nishimuta et al. zaznamenali mRS 2 jako nejčastější stupeň postižení nemocného. (Kirsch et al., 2006; Nishimuta et al., 2017) Rovněž klinický výstup naší série odpovídal dosavadní literatuře – u 74% pacientů došlo ke snížení stupně na mRS, dalších 19% zůstalo stabilních. Celkem u 81% pacientů bylo dosaženo příznivého výsledného statutu mRS 2 a méně. Na poslední kontrole bylo 88% KKP vyřazeno. Pro srovnání Ducruet et al. zaznamenali klinické zlepšení u 92% pacientů s přímou a 83% pacientů s nepřímou KKP. (Ducruet et al., 2013)

V čem se však náš soubor od zbylé literatury lišil byly 2 aspekty: a) častější zastoupení atypických embolických materiálů (FD stenty u přímých a tekuté embolizáty u nepřímých KKP); b) nižší procento kompletní okluze fistuly ihned po intervenci, avšak více než 90% uzavření reziduálních zkratů při poslední kontrole vlivem spontánní trombózy. Zatímco druhý fenomén byl předmětem samostatné prospektivní studie (viz dále), první nás vedl ke statistickému srovnání zlatého standardu terapie KKP, coilingu, a alternativních embolizátů. Články prezentující výsledky s FD stenty a tekutými lepidly se již v literatuře vyskytují. (Baranoski et al., 2019; Sumdami et al., 2021; Yu et al., 2012; Yu et al., 2014) Nicméně exkluzivní užití FD stentů u přímých a tekutých embolizátů u nepřímých fistul se současným téměř proporcionalním rozdělením pacientů nám umožnilo provést monocentrickou analýzu srovnávající coil versus FD stent u Barrow A a coil versus tekuté embolizáty u Barrow B, C a D píštělí.

V rámci přímých KKP bylo, vždy naší primární strategií provést prostý transarteriální coiling vzhledem k dlouhodobým zkušenostem a dobrým klinickým i grafickým výsledkům s touto terapeutickou modalitou. V případě nutnosti stabilizace coilu byl užit otevřený stent (44% coilovaných fistul). Od roku 2011 byl do našeho endovaskulárního arsenálu zařazen i FD stent. Jeho výhodami jsou zachování a remodelace poškozené ACI, redukce toku zkratem a tím i podpora následné spontánní trombózy. Nevýhodami jsou cena a nutnost duální protideštičkové léčby po dobu 3 měsíců s acetylasalicylovou kyselinou doživotně. FD stenting je navíc insuficientní terapií bez předešlého coilingu. (Sumdami et al., 2021) Indikací k bezprostřední inserci FD stentu na našem pracovišti byla nedostatečná redukce toku fistulou i přes extenzivní coiling. Sekundárně bylo k využití FD stentu přistoupeno u pacientů s persistující fistulou a klinickými příznaky, kdy nedošlo k očekávané spontánní trombóze KKP na kontrolním zobrazení i přes subtotální okluzy coilem. FD stenty byly využity v 59% přímých píštělích. Jedinou statisticky významnou proměnnou mezi srovnávanými skupinami (coil versus FD stent) bylo zastoupení okamžité grafické okluze KKP – 67% versus 23% ve prospěch coilingu. Vzhledem k podstatě fungování FD stentů, tedy redukce toku zkratem a podpoře

spontánní trombózy, byl tento rozdíl očekávatelný. Zastoupení kompletní okluze na poslední grafické kontrole již bylo mezi oběma skupinami ekvivalentní (89% versus 85%). V roce 2021 Sumdani et al. publikovali literární přehled analyzující EVT KKP za použití FD stentů. Celkem bylo zařazeno 41 pacientů. (Sumdani et al., 2021) Baranoski et al. ve své minisérii 5 pacientů zdokumentovali úspěšnou okluzi ve všech případech, vždy byl přítom použitý FD stent a další embolizační materiál (coil, lepidlo). (Baranoski et al., 2019) Největším zařazeným souborem byl ten od Wendla et al., který zahrnoval 14 přímých KKP. Úspěšné embolizace bylo dosaženo ve 100% případů, mRS <3 u všech krom jednoho pacienta. (Wendl et al., 2017) Jedna polovina pištělí však byla iatrogenních, což činí našich 13 Barrow A KKP léčených FD stentem největším non-iatrogenním souborem v dosavadní literatuře. Naše výsledky přitom indikují, že léčba přímých KKP coilem s následným zavedením FD stentu je vynikající alternativou pro prostým coilingem endovaskulárně neřešitelné přímé fistuly.

V případě nepřímých KKP jsou současné literární výsledky jednoznačné. Transvenózní coiling skrze sinus petrosus inferior je zlatým standardem léčby, který dosahuje vynikající klinické i grafické úspěšnosti přes 90%. Největší multicentrické studie zdůrazňují superioritu TVE coilem před například tekutými embolizáty. (Alexander et al., 2019) Přesto se v poslední dekádě nezdá objevují publikace, které prezentují až 100% úspěšnost léčby nepřímých KKP za využití tekutých embolizátů (viz literární přehled výše). (Zhang et al., 2010) V naší sérii byly NBCA nebo Onyx použity u 65% nepřímých pištělí. Důvody k aplikaci tekutých lepidel i přes dobré výsledky coilingu byly následující: a) mikrokatetrem užívaným k injekci tekutých embolizátů je možné dosáhnout cév signifikantně nižšího průměru než v případě spirálových katetrů; b) chronická nepřímá KKP vede k rozvoji přestavby žilního řečiště, tížený transvenózní přístup se tak časem může stát nemožným a zbývá transarteriální embolizace přírodních větví nepřímé fistuly lepidlem; c) v neposlední řadě jsou to dobré a dlouhodobé zkušenosti s Onyxem popsané u DAVM, sesterských lézí k nepřímým KKP. Embolizace Onyxem nebo NBCA byla prováděna převážně transarteriálně, zaznamenala (statisticky nevýznamně) kratší celkový procedurální čas, nižší počet EVT na pacienta a vyšší procento klinického zlepšení. Stěžejní pro výstup studie byl ale fakt, že všechny ischemické komplikace resultující ve zhoršení klinického stavu pacienta byly zaznamenány ve skupině nepřímých KKP embolizovaných tekutým lepidlem. Tento fenomén dosáhl statistické významnosti ($p=0,0333$) a výsledky monocentrické analýzy jsou tak nesouhlasné s literárním přehledem. Důvodem periferní embolizace byl únik materiálu z ACE do ACI skrze fyziologické spojky, konkrétně meningohypofyzeální a inferolaterální trunks. Další nevýhodou zejména Onyxu u léčby KKP je již zmiňované riziko v kazuistikách popsaného perivaskulárního zánětu. Tento jev vzniká důsledku dráždění stěny

cévy ethylenvinyl alkoholem, které vede ke sterilní inflamaci okolí. Vzhledem k těsné blízkosti cév a hlavových nervů v sinus cavernosus toto může resultovat v parézu hlavových nervů. (Lv et al., 2008). S Onyxem iniciovaným perivaskulárním zánětem jsme se v sérii nesetkali. Naše výsledky a zkušenosti však vedou k závěru, že transvenózní coiling pro nás zůstává metodou první volby v léčbě nepřímých KKP. V případě selhání tohoto postupu je alternativou TAE tekutým lepidlem, která však znamená vyšší riziko ischemické komplikace pro pacienta.

5.3 Chování KKP po parciální embolizaci a jejich sledování

Studovaný soubor 42 KKP našeho pracoviště se vedle frekvence užití netradičních endovaskulárních materiálů vyjímal i vysokým procentem (50%) píštělí, které byly po poslední EVT označeny jako pouze „částečně embolizované“. Tyto léze byly následně prospektivně sledovány a chování KKP, klinické i grafické výstupy byly evaluovány.

V předešlých kapitolách bylo popsáno, že karotido-kavernózní píštěle jsou atypické cévní malformace s relativně dobrou prognozą. Klinické série dosahují úspěšnosti léčby 90% a více. (Alexander et al., 2019; Lewis et al., 1992) Z publikovaných výsledků však není jasné, jestli se jedná o úspěšnou okluzi ihned po EVT, jaké je zastoupení spontánní trombózy reziduální fistuly a jaký má případná perzistující píštěl vliv na klinický stav pacienta, kdy i asymptomatická KKP může v dlouhodobém horizontu vést k rozvoji glaukomu, postižení očního perimetru i slepotě. (Feiner et al., 2003; Kupersmith, 2012; Satomi et al., 2005) Cílem analýzy naší klinické série bylo zodpovězení těchto otázek.

Ze 42 léčených KKP na našem pracovišti bylo při poslední kontrole 95% označeno za graficky vyléčené. Přesně u poloviny z nich byl přitom zaznamenán reziduální tok krve zkratem po poslední endovaskulární intervenci. Z uvedených 21 sledovaných lézí 90% spontánně trombotizovalo a uzavřelo se. Průměrná doba ke grafickému stanovení okluze byla 5 měsíců a jelikož pacienti byli při příznivém klinickém průběhu zváni na první ambulantní kontrolu za 3-6 měsíců od EVT, lze vyvodit, že většina KKP již při první prohlídce byla definitivně vyléčena. Podobných závěrů dosáhli i Cheng et al., u nichž celková grafická úspěšnost byla 89% i přes okamžitou okluzi KKP u pouhých 30% pacientů. (Cheng et al., 2003)

Spontánní okluze vlivem trombózy KKP je známý fenomén. (Nishimuta et al., 2019; Piton et al., 1984; Satomi et al., 2005 Uranishi et al., 1999; Viñuela et al., 1984) Vychází z něj i některé starší studie doporučující pouze observaci nízkoprůtokových fistul v kombinaci s kompresí ACI. Například Sasakiho skupina v roce 1988 prezentovala regresi klinických symptomů u 73% pacientů, nicméně grafické potvrzení uzavření fistuly proběhlo jen u 4 z 26 pacientů. (Sasaki et al., 1988) V současnosti už je známo, že spontánní trombóza KKP je dynamický proces, při kterém může docházet ke změně angiostruktury malformace. (Nishimuta

et al., 2019; Satomi et al., 2005) Může tak nastat situace, že píštěl původně drénovaná do oftalmických žil si vlivem trombózy vytvoří kortikální venózní drenáž, jejíž rizika u KKP sice nejsou doposud prostudována, nicméně u DAVM dochází k ruptuře žilního varixu až u 20% pacientů ročně. (Gross&Du, 2012; Satomi et al., 2002) V sérii 17 pacientů po parciální embolizaci či observaci Satomiho et al. došlo ke spontánní okluzi KKP u 6 a ke změně drenážní struktury fistuly u 11 pacientů. (Satomi et al., 2005) Nishimuta et al. sledovali 10 pacientů po parciální embolizaci (ze souboru 50), u všech zaznamenali trombózu a okluzi. (Nishimuta et al., 2019) Ačkoli by kompletní a bezpečná embolizace měla být vždy primárním terapeutickým cílem, z výsledků naší série i uvedených studií můžeme vyvodit, že parciálně embolizované KKP mají tendenci spontánně trombotizovat při dostatečné redukci toku fistulou. Vždy je nutné upřednostit klinický nad grafickým výstupem, jelikož literatura opakovaně zdokumentovala přímou úměru mezi objemem intrakavernózních spirál a rizikem postintervenční oftalmoparézy. (Nishino et al., 2008) Z důvodu dynamických změn žilní drenáže je však nezbytné pacienty graficky sledovat do konfirmace okluze.

Vzhledem k artefaktům coilů či Onyxu na CT angiografii jsou MRA a DSA jediné racionální zobrazovací metody po EVT. Celkem 14 pacientů podstoupilo ve skupině obě grafická vyšetření. U 21% z nich došlo k nesouladu, MRA nezaznamenala reziduální tok zkratem, včetně pacienta/ky číslo 16 s CVD (viz **Tabulka 14**). Podobně Chen et al., demonstrovali nesouhlas u 2 ze 3 pacientů při srovnání obou metod. (Chen et al., 1992) Do konfirmace okluze by tak pacient měl podstupovat klinické kontroly včetně DSA za krátkodobé hospitalizace. Při upřednostnění MRA hrozí zanedbání perzistující KKP včetně případné nově vytvořené CVD. Ačkoli chybí písemné podklady ke vlivu parciálně embolizované KKP na oko a zrak, logika věci napovídá, že perzistující elevace tlaku v oftalmických žilách by mohla být škodlivá. Proto pacienti naší skupiny vedle grafických podstoupili i extenzivní oftalmologická vyšetření. Jediný pacient/ka souboru byl/a diagnostikován/a s elevací intraokulárního tlaku při chronické non-compliance a odmítání antiglaukomové medikace. Krom pacienta/ky 6 zároveň nebyla naměřená signifikantní pravolevá diference Hertelovým exoptalmometrem. Ani ostatní analyzované proměnné nenasvědčovaly negativnímu vlivu reziduální KKP v dlouhodobém horizontu. Parciální embolizace s redukcí toku fistulou se tak jeví jako plnohodnotná a bezpečná alternativa k radikální embolizaci.

5.4 Grafické sledovací programy po EVT

Výsledky studií prezentovaných v předešlých kapitolách nás vedly k ustanovení grafických sledovacích programů po endovaskulární embolizaci atypických intrakraniálních cévních malformací. Vzhledem k velmi malému riziku recidivy DAVM po embolizaci materiálem

Onyx a relativně benignímu charakteru většiny KKP doporučujeme sledovat pacienty po kompletní embolizaci pomocí MRA. Jedná se o metodu prakticky bezrizikovou, kterou je možné provádět za současné ambulantní kontroly. Pacienti by první vyšetření měli podstoupit za 3-6 měsíců od embolizace, následně za dalších 12, 24, 60 a 120 měsíců. Signifikantní prodloužení mezi 3. a 4. kontrolou odůvodňujeme faktem, že články studující recidivy atypických cévních malformací zaznamenaly recidivy téměř výhradně v prvních 2 letech po embolizaci. (Ambekar et al., 2016; Chandra et al., 2014; Rangel-Castilla et al., 2015) V případě recidivy symptomů či nejasného nálezu na MRA by měl pacient podstoupit DSA, na základě které bude směřována další léčba.

V případě parciálně embolizovaných malformací, vzhledem k nepříznivé prognóze DAVM a riziku rozvoje CVD u KKP, by pacient měl podstoupit repetitivní angiografické vyšetření do potvrzení okluze a to i v případě aplikace neinvazivních terapeutických modalit typu stereotaktické radioterapie. První kontrola by opět měla proběhnout za 3-6 měsíců, poté jedenkrát ročně při stabilním klinickém stavu. V případě potvrzení okluze je vhodné pokračovat ve sledovacím programu navrženém pro kompletně embolizované malformace.

VI. ZÁVĚRY PRÁCE, ZHODNOCENÍ CÍLŮ A HYPOTÉZ

Disertační práce rozebírá výsledky analýzy jednoho z největších světových souborů durálních arteriovenózních malformací embolizovaných materiálem Onyx. Zároveň nabízí nejdelší zdokumentované klinické a grafické sledování mezi sériemi podobného rozsahu. V kontextu uvedeného bylo naším cílem objektivně zhodnotit četnost a mechanismus recidiv DAVM. Na základě dosažených výsledků usuzujeme, že transarteriální embolizace materiálem Onyx by měla být považována za standard terapie durálních malformací. Kompletní okluze léze bylo dosaženo v 93% případů. Vzhledem ke vzácnosti recidivy (1,8%) v našem souboru usuzujeme, že Onyx je dlouhodobě stabilním materiálem. Stěžejní pro úspěch endovaskulární léčby je uzavření všech arteriálních přívodů a dosažení proximálního konce žilní drenáže embolizátem. U obou „recidiv“ našeho souboru byl zaznamenán stejný mechanismus – došlo k odhalení původně na postintervenční DSA neviditelných arteriálních spojek, které vlivem hemodynamických změn po embolizaci progredovaly a vedly k vytvoření nové píštěle. Tekutý embolizát u obou případů zůstal stabilní, nedošlo k jeho resorbci či rekanalizaci.

Zhodnocení dostupné literatury prezentující výsledky léčby nepřímých karotido-kavernózních píštělí poukazuje na fakt, že TVE s coily je jasně nejčastější terapeutickou metodou první volby. Menší série nicméně dokumentují srovnatelné klinické a grafické výsledky při použití tekutých embolizátů. Statistika při srovnání endovaskulárních modalit neodhalila signifikantní rozdíl v procentu úspěšné okluze ani v klinickém výstupu. Alternativní, méně invazivní techniky, jsou málo časté. Komprese a observace nízkoprůtokových fistul dosahuje významně nižší úspěšnosti uzavření KKP. Ačkoli stereotaktická radioterapie vede k signifikantně nižší míře okluze KKP, klinické výsledky jsou minimálně srovnatelné s EVT ($r_w = -0.48$, $p = 0.0254$; $r_s = -0.45$, $p = 0.0371$).

Celkem 42 pacientů s diagnózou přímé či nepřímé KKP embolizovaných na Neurochirurgické a neuroonkologické klinice Ústřední vojenské nemocnice a 1. Lékařské fakulty University Karlovy bylo posuzováno stran klinického a grafického výstupu. Cílem bylo zhodnocení efektivity alternativních embolizačních materiálů, FD stentů u přímých a tekutých embolizátů u nepřímých fistul oproti standardní terapeutické volbě, coilingu. Naše výsledky nás vedou k závěru, že FD stent v kombinaci s coilem představuje výbornou alternativu pro prostým coilingem neřešitelné Barrow A fistuly. Výhodami tohoto materiálu jsou redukce toku zkratem a usnásnění případné spontánní trombózy a remodelace poškozené karotické tepny. Nevýhodami jsou cena a nutnost dočasné duální a permanentní mono-antidestičkové medikace. Statistická analýza neodhalila signifikantní diferenci v žádné ze studovaných proměnných, která by vedla k indikaci implantace FD stentu jako materiálu první volby. Navzdory

výsledkům literárního přehledu monocentrický rozbor poukázal na signifikantně vyšší riziko periferní embolizace tekutého embolizátu při EVT nepřímých KKP, což rezultovalo i v signifikantně vyšší procento klinického zhoršení pacienta po EVT (23%, $p=0.0333$). Z tohoto důvodu pro nás zůstává transvenózní coiling zlatým standardem v léčbě fistul typu Barrow B, C a D. V případě selhání této metody lze přistoupit k transarteriální intervenci tekutým embolizátem.

Ačkoli by primární strategií léčby všech atypických intrakraniálních cévních malformací měla být vždy kompletní okluze, výsledky prospektivní studie parciálně embolizovaných KKP naznačují, že ke spontánní trombóze reziduálního zkratu dochází až v 90% případů. Cílem by tedy měla být maximální možná redukce toku krve fistulou a upřednostnění klinického před grafickým výstupem. Perzistující fistula nevede k poškození očního aparátu či zraku, ke kompletnímu uzavření KKP dochází v prvních 5 měsících po částečné embolizaci. Pacienty je však nutné klinicky i graficky sledovat vzhledem k riziku vytvoření CVD. MRA se zdá být nedostatečnou kontrolní metodou, do konfirmace kompletního uzavření by měla být preferována DSA.

Jedním z hlavních klinických dopadů této práce mělo být vytvoření schémat grafického sledování pacientů po kompletní a parciální embolizaci atypických intrakraniálních cévních malformací. Rozhodování mezi MRA a DSA bylo doposud palčivou otázkou v rámci této diagnózy. Věříme, že MRA je dostatečnou zobrazovací metodou ke sledování pacientů po kompletní embolizaci malformace. U obou „recidiv“ DAVM byla léze primárně zaznamenána na MRA a sekundárně potvrzena na DSA. U KKP je riziko recidivy rovněž velmi nízké, navíc jsou zpravidla doprovázeny i evidentní oftalmologickou symptomatologií. V případě suspektního nálezu na MRA či recidivy příznaků by měl pacient vždy podstoupit DSA. Při prospektivním srovnání MRA a DSA u parciálně embolizovaných KKP nebyla magnetická rezonance schopna zachytit perzistující píštěl ve 21% případů a to včetně případu s CVD. Vzhledem k tomuto výsledku a nepříznivé prognóze nevléčených DAVM by pacient po neúplné EVT atypické intrakraniální cévní malformace měl podstupovat repetitivní DSA do konfirmace okluze.

Na základě uvedených informací věřím, že disertační práce splnila vytyčené cíle a potvrdila či vyvrátila všechny hypotézy. Stěžejními výstupy jsou následující body:

1. TAE Onyxem je metodou první volby při embolizaci DAVM. Materiál je stabilní i více než po 5 letech po EVT.

2. „Recidivy“ DAVM vznikají na podkladě hemodynamických změn, které vedou ke zvýraznění původně zanedbatelných cévních spojek. Mluvíme tak o akcentaci původně neviditelných reziduí fistuly.
3. FD stenty v kombinaci s coily představují výbornou pro prostým coilingem neléčitelné přímé KKP
4. Tekuté embolizáty lze použít jako metodu druhé volby při léčbě nepřímých KKP, představují však vyšší riziko pro periprocedurální ischemickou komplikaci.
5. Parciálně embolizované KKP spontánně trombotizují. Perzistující fistula nevede ke zhoršení klinického výstupu pacienta.
6. Parciálně embolizované malformace je nutné sledovat pomocí DSA do confirmace okluze.
7. MRA je dostatečnou grafickou metodou pro sledování pacientů po kompletní embolizaci atypické intrakraniální cévní malformace.

VII. SOUHRN

Transarteriální embolizace Onyxem je v současnosti metodou první volby v terapii DAVM i přes otaznou dlouhodobou stabilitu tohoto materiálu. Mechanismus recidivy je přitom nejasný. Ve studovaném souboru 192 pacientů se 195 DAVM bylo intrakraniální krvácení nejčastějším vstupním příznakem (41%) a Borden III nejčastějším typem malformace (78%). Okamžité kompletní embolizace bylo dosaženo u 88% pacientů léčených Onyxem, vlivem adjuvantní terapie či spontánní trombózy rezidua bylo při poslední kontrole vyřazeno 93% z nich. Celkem 94% pacientů se zlepšilo či zůstalo stabilních. V skupině pacientů léčených ethylenvinyl alkoholem byly zaznamenány 2 „recidivy“, u obou byl přitom objeven stejný mechanismus – akcentace původně neviditelného rezidua fistuly na podkladě postembolizačních hemodynamických změn.

Transvenózní coiling je metodou první volby většiny autorů při EVT nepřímých KKP. Recentně se však stále častěji objevují studie dosahující vynikajících výsledků alternativními postupy. Do literárního přehledu bylo zařazeno 22 studií a celkem 1550 pacientů. TVE byla preferována v 53% pacientů a byla signifikantně asociována s coilingem ($rw=0.66$, $p=0.0012$; $rs=0.53$, $p=0.0138$), TAE preferovalo 11% autorů a byla silně asociována s tekutými embolizáty ($rw=0.44$, $p=0.0434$; $rs=0.64$, $p=0.0018$). Žádná z endovaskulárních technik nebyla významně nadřazená ostatním stran klinického či grafického výstupu. Neinvazivní techniky, stereotaktická radioterapie (22%) a komprese ACI (5%), byly oproti EVT méně časté. Zaznamenaly významně nižší úspěšnost okluze ($rw= -0.48$, $p=0.0254$; $rs= -0.45$, $p=0.0371$), nicméně klinické výsledky byly minimálně srovnatelné. Při monocentrickém srovnání FD stentů přímých a tekutých embolizátů u nepřímých KKP s tradičním coilingem byly tekuté embolizáty usvědčeny z vyššího rizika ischemických komplikací při léčbě ($p=0.0333$). FD stenty se prokázaly jako vynikající alternativa pro coilem neléčitelné Barrow A fistuly, v primoterapii však neprokázaly signifikantní výhody.

Celkem 22 parciálně embolizovaných KKP bylo prospektivně sledováno. Spontánní trombóza a kompletní okluze byla zaznamenána u 90% z nich, u 90% pacientů bylo rovněž dosaženo $mRS<3$. Perzistující KKP nevedla ke zhoršenému klinickému výstupu. Při prospektivním srovnání MRA a DSA nebyla magnetická rezonance schopna zobrazit reziduum původní fistuly ve 21% případů včetně jednoho případu s CVD.

Z toho také plyne, že atypické intrakraniální cévní malformace po parciální embolizaci by měly být kontrolovány pomocí DSA do confirmace okluze. Pro malformace po kompletní embolizaci se však MRA jeví dostatečnou. Obě „recidivy“ DAVM byly původně zobrazeny na MRA a potvrzeny na DSA.

VIII. SUMMARY

TAE with Onyx is currently the method of choice in DAVM therapy despite the questionable long-term stability. Also the mechanism of recurrence is unclear. In the group of 192 patients with 195 DAVMs, Borden III was the most common type of malformation (78%) and intracranial bleeding was the most common presenting symptom (41%). Complete embolization with Onyx was achieved in 88% of patients and due to adjuvant therapy or spontaneous thrombosis, 93% of these DAVMs were occluded at the last follow-up. A total of 94% of patients improved or remained stable. There were 2 "recurrences" in the group, in both of which the same pathogenesis was observed – hemodynamic changes leading to the accentuation of the originally invisible fistula residue.

Transvenous coiling is the method of choice of most authors for EVT of indirect CCF. However, studies achieving excellent results with alternative materials are frequent in the last decade. Twenty-two studies and 1550 patients were included in the literature review. TVE was preferred in 53% of patients and was associated with coils ($rw=0.66$, $p=0.0012$; $rs=0.53$, $p=0.0138$), TAE was preferred in 11% of cases and was associated with liquid embolisesates ($rw=0.44$, $p=0.0434$; $rs=0.64$, $p=0.0018$). None of the endovascular techniques was significantly superior to the others in terms of clinical or imaging outcome. Non-invasive techniques, stereotactic radiotherapy (22%) and ACI compression (5%), recorded a significantly lower occlusion rate ($rw= -0.48$, $p=0.0254$; $rs= -0.45$, $p=0.0371$), however, the clinical results were at least equal to EVT. In a monocentric comparison of alternative endovascular materials (FD stents in direct and liquid embolisesates in indirect CCFs) to traditional coiling, liquid embolisesates were found to have a higher risk of ischemic complications ($p=0.0333$). FD stents have proven to be an excellent alternative for Barrow A fistulas that are untreatable by coiling; however, they have not shown significant advantages in primary therapy.

A total of 22 partially embolized CCFs were prospectively followed. Spontaneous thrombosis and complete occlusion were recorded in 90% of them, and $mRS < 3$ was achieved in 90% of patients. Persistent CCF did not lead to a worse clinical outcome. In a prospective comparison of MRA and DSA, magnetic resonance was unable to visualize the residue of the fistula in 21% of patients including one case with CVD.

For this reason, atypical intracranial vascular malformations after partial embolization should be followed with DSA until confirmation of occlusion. However, for malformations after complete embolization, MRA appears to be sufficient imaging method. Both DAVM "recurrences" were initially shown on MRA and confirmed on DSA.

Použitá literatura

1. Adamczyk, P., Amar, A. P., Mack, W. J., & Larsen, D. W. (2012). Recurrence of “cured” dural arteriovenous fistulas after Onyx embolization. *Neurosurgical focus*, 32(5), E12.
2. Al Saiegh, F., Baldassari, M. P., Sweid, A., Bilyk, J., Mouchtouris, N., Hafazalla, K., ... & Jabbour, P. (2021). Onyx embolization of carotid-cavernous fistulas and its impact on intraocular pressure and recurrence: a case series. *Operative Neurosurgery*, 20(2), 174-182.
3. Albright, L. A., Latchaw, R. E., & Price, R. A. (1983). Posterior dural arteriovenous malformations in infancy. *Neurosurgery*, 13(2), 129-135.
4. Alexander, M. D., Halbach, V. V., Hallam, D. K., Cooke, D. L., Ghodke, B. V., Dowd, C. F., ... & Meyers, P. M. (2019). Long-term outcomes of endovascular treatment of indirect carotid cavernous fistulae: superior efficacy, safety, and durability of transvenous coiling over other techniques. *Neurosurgery*, 85(1), E94-E100.
5. Al-Shahi, R., Bhattacharya, J. J., Currie, D. G., Papanastassiou, V., Ritchie, V., Roberts, R. C., ... & Warlow, C. P. (2003). Prospective, population-based detection of intracranial vascular malformations in adults: the Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS). *Stroke*, 34(5), 1163-1169.
6. Ambekar, S., Gaynor, B. G., Peterson, E. C., & Elhammady, M. S. (2016). Long-term angiographic results of endovascularly “cured” intracranial dural arteriovenous fistulas. *Journal of neurosurgery*, 124(4), 1123-1127.
7. Aminoff, M. J., & Kendall, B. E. (1973). Asymptomatic dural vascular anomalies. *The British Journal of Radiology*, 46(549), 662-667.
8. Awad, I. A. & Barrow, D.L. (1993) *Dural arteriovenous malformations*. George Thieme Verlag
9. Awad, I. A., Little, J. R., Akrawi, W. P., & Ahl, J. (1990). Intracranial dural arteriovenous malformations: factors predisposing to an aggressive neurological course. *Journal of neurosurgery*, 72(6), 839-850.
10. Baltsavias, G., Roth, P., & Valavanis, A. (2015). Cranial dural arteriovenous shunts. Part 3. Classification based on the leptomeningeal venous drainage. *Neurosurgical review*, 38, 273-281.
11. Baranoski, J. F., Ducruet, A. F., Przybylowski, C. J., Almefty, R. O., Ding, D., Catapano, J. S., ... & Albuquerque, F. C. (2019). Flow diverters as a scaffold for treating direct carotid cavernous fistulas. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 11(11), 1129-1134.
12. Barrow, D. L., Spector, R. H., Braun, I. F., Landman, J. A., Tindall, S. C., & Tindall, G. T. (1985). Classification and treatment of spontaneous carotid-cavernous sinus fistulas. *Journal of neurosurgery*, 62(2), 248-256.
13. Bergstrand, H., Olivecrona, H., & Tönnis, W. (1936). Gefäßmissbildungen und gefäßgeschwülste des gehirns. In *Gefäßmissbildungen und gefäßgeschwülste des gehirns* (pp. 181-181).
14. Borden, J. A., Wu, J. K., & Shucart, W. A. (1995). A proposed classification for spinal and cranial dural arteriovenous fistulous malformations and implications for treatment. *Journal of neurosurgery*, 82(2), 166-179.
15. Bouthillier, A., Van Loveren, H. R., & Keller, J. T. (1996). Segments of the internal carotid artery: a new classification. *Neurosurgery*, 38(3), 425-32.
16. Brainard, D. (1853). Case of erectile tumour of the orbit, cured by infiltration with the solution of the lactate of iron and puncture with hot needles, after the ligation of the carotid artery had failed: with observations on the effect of that solution in obliterating the bloodvessels. *The Lancet*, 62(1564), 162-164.

17. Byrne, J. V. (2012). *Tutorials in endovascular neurosurgery and interventional neuroradiology*. New York: Springer.
18. Carlson, A. P., Taylor, C. L., & Yonas, H. (2007). Treatment of dural arteriovenous fistula using ethylene vinyl alcohol (onyx) arterial embolization as the primary modality: short-term results. *Journal of neurosurgery*, 107(6), 1120-1125.
19. Castaigne, P., Bories, J., Brunet, P., Merland, J. J., & Meininger, V. (1976). Meningeal arterio-venous fistulas with cortical venous drainage. *Revue Neurologique*, 132(3), 169-181.
20. Castro-Afonso, L. H., Trivelato, F. P., Rezende, M. T., Ulhôa, A. C., Nakiri, G. S., Monsignore, L. M., ... & Abud, D. G. (2018). Transvenous embolization of dural carotid cavernous fistulas: the role of liquid embolic agents in association with coils on patient outcomes. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 10(5), 461-462.
21. Clatterbuck, R. E., Moriarity, J. L., Elmaci, I., Lee, R. R., Breiter, S. N., & Rigamonti, D. (2000). Dynamic nature of cavernous malformations: a prospective magnetic resonance imaging study with volumetric analysis. *Journal of neurosurgery*, 93(6), 981-986.
22. Cognard, C., Gobin, Y. P., Pierot, L., Bailly, A. L., Houdart, E., Casasco, A., ... & Merland, J. J. (1995). Cerebral dural arteriovenous fistulas: clinical and angiographic correlation with a revised classification of venous drainage. *Radiology*, 194(3), 671-680.
23. Cognard, C., Januel, A. C., Silva, N. A., & Tall, P. (2008). Endovascular treatment of intracranial dural arteriovenous fistulas with cortical venous drainage: new management using Onyx. *American journal of neuroradiology*, 29(2), 235-241.
24. Corbett, J. J. (1983). Problems in the diagnosis and treatment of pseudotumor cerebri. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 10(4), 221-229.
25. Dandy, W. E. (1939). The treatment of internal carotid aneurysms within the cavernous sinus and the cranial chamber: report of three cases. *Annals of surgery*, 109(5), 689.
26. Davies, M. A., TerBrugge, K., Willinsky, R., Coyne, T., Saleh, J., & Wallace, M. C. (1996). The validity of classification for the clinical presentation of intracranial dural arteriovenous fistulas. *Journal of neurosurgery*, 85(5), 830-837.
27. Del Curling, O., Kelly, D. L., Elster, A. D., & Craven, T. E. (1991). An analysis of the natural history of cavernous angiomas. *Journal of neurosurgery*, 75(5), 702-708.
28. Detwiler, P. W., Porter, R. W., Zabramski, J. M., & Spetzler, R. F. (1997). De novo formation of a central nervous system cavernous malformation: implications for predicting risk of hemorrhage: case report and review of the literature. *Journal of neurosurgery*, 87(4), 629-632.
29. Djindjian, R., Merland, J. J., Rey, A., Thurel, J., & Houdart, R. (1973). Super-selective arteriography of the external carotid artery. Importance of this new technic in neurological diagnosis and in embolization. *Neuro-chirurgie*, 165-171.
30. Drake, C. G. (1979). Cerebral arteriovenous malformations: considerations for and experience with surgical treatment in 166 cases. *Neurosurgery*, 26, 145-208.
31. Ducruet, A. F., Albuquerque, F. C., Crowley, R. W., & McDougall, C. G. (2013). The evolution of endovascular treatment of carotid cavernous fistulas: a single-center experience. *World neurosurgery*, 80(5), 538-548.
32. Duffau, H., Lopes, M., Janosevic, V., Sichez, J. P., Faillot, T., Capelle, L., ... & Fohanno, D. (1999). Early rebleeding from intracranial dural arteriovenous fistulas: report of 20 cases and review of the literature. *Journal of neurosurgery*, 90(1), 78-84.
33. Ellis, J. A., Goldstein, H., Connolly, E. S., & Meyers, P. M. (2012). Carotid-cavernous fistulas. *Neurosurgical focus*, 32(5), E9.

34. Feiner, L., Bennett, J., & Volpe, N. J. (2003). Cavernous sinus fistulas: carotid cavernous fistulas and dural arteriovenous malformations. *Current neurology and neuroscience reports*, 3(5), 415-420.
35. Garner, T. B., Del Curling, O., Kelly, D. L., & Laster, D. W. (1991). The natural history of intracranial venous angiomas. *Journal of neurosurgery*, 75(5), 715-722.
36. Gemmete, J. J., Ansari, S. A., & Gandhi, D. M. (2009). Endovascular techniques for treatment of carotid-cavernous fistula. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 29(1), 62-71.
37. Ghobrial, G. M., Marchan, E., Nair, A. K., Dumont, A. S., Tjoumakaris, S. I., Gonzalez, L. F., ... & Jabbour, P. (2013). Dural arteriovenous fistulas: a review of the literature and a presentation of a single institution's experience. *World Neurosurgery*, 80(1-2), 94-102.
38. Gross, B. A., & Du, R. (2012). The natural history of cerebral dural arteriovenous fistulae. *Neurosurgery*, 71(3), 594-603.
39. Gross, B. A., Albuquerque, F. C., McDougall, C. G., Jankowitz, B. T., Jadhav, A. P., Jovin, T. G., & Du, R. (2017). A multi-institutional analysis of the untreated course of cerebral dural arteriovenous fistulas. *Journal of neurosurgery*, 129(5), 1114-1119.
40. Gross, B. A., Albuquerque, F. C., Moon, K., & McDougall, C. G. (2016). Evolution of treatment and a detailed analysis of occlusion, recurrence, and clinical outcomes in an endovascular library of 260 dural arteriovenous fistulas. *Journal of neurosurgery*, 126(6), 1884-1893.
41. Guglielmi, G., Viñuela, F., Sepetka, I., & Macellari, V. (1991). Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach: Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *Journal of neurosurgery*, 75(1), 1-7.
42. Guo, H., Yin, Q., Liu, P., Guan, N., Huo, X., & Li, Y. (2018). Focus on the target: Angiographic features of the fistulous point and prognosis of transvenous embolization of cavernous sinus dural arteriovenous fistula. *Interventional Neuroradiology*, 24(2), 197-205.
43. Gupta, A. K., Purkayastha, S., Krishnamoorthy, T., Bodhey, N. K., Kapilamoorthy, T. R., Kesavadas, C., & Thomas, B. (2006). Endovascular treatment of direct carotid cavernous fistulae: a pictorial review. *Neuroradiology*, 48, 831-839.
44. Hamby, W. B. (1964). Carotid-cavernous fistula: report of 32 surgically treated cases and suggestions for definitive operation. *Journal of neurosurgery*, 21(10), 859-866.
45. Hartmann, A., Mast, H., Mohr, J. P., Koennecke, H. C., Osipov, A., Pile-Spellman, J., ... & Young, W. L. (1998). Morbidity of intracranial hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformation. *Stroke*, 29(5), 931-934.
46. Hasegawa, T., McInerney, J., Kondziolka, D., Lee, J. Y., Flickinger, J. C., & Lunsford, L. D. (2002). Long-term results after stereotactic radiosurgery for patients with cavernous malformations. *Neurosurgery*, 50(6), 1190-1198.
47. He, H. W., Jiang, C. H., Wu, Z. X., Li, Y. X., & Wang, Z. C. (2007). Transvenous embolization of cavernous dural arteriovenous fistula: report of 28 cases. *Chinese medical journal*, 120(24), 2229-2232.
48. Henry Gray (1918) *Anatomy of the Human Body, Gray's Anatomy*
49. Holland, L. J., Mitchell Ranzcr, K., Harrison, J. D., Brauchli, D., Wong, Y., & Sullivan, T. J. (2019). Endovascular treatment of carotid-cavernous sinus fistulas: ophthalmic and visual outcomes. *Orbit*, 38(4), 290-299.
50. Houser, O. W., Campbell, J. K., Campbell, R. J., & Sundt Jr, T. M. (1979, October). Arteriovenous malformation affecting the transverse dural venous sinus an acquired lesion. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 54, No. 10, pp. 651-661).

51. Hu, Y. C., Newman, C. B., Dashti, S. R., Albuquerque, F. C., & McDougall, C. G. (2011). Cranial dural arteriovenous fistula: transarterial Onyx embolization experience and technical nuances. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 3(1), 5-13.
52. Huai, R. C., Yi, C. L., Ru, L. B., Chen, G. H., Guo, H. H., & Luo, L. (2008). Traumatic carotid cavernous fistula concomitant with pseudoaneurysm in the sphenoid sinus. *Interventional Neuroradiology*, 14(1), 59-68.
53. Chaichana, K. L., Coon, A. L., Tamargo, R. J., & Huang, J. (2012). Dural arteriovenous fistulas: epidemiology and clinical presentation. *Neurosurgery Clinics*, 23(1), 7-13.
54. Chaloupka, J. C., & Huddle, D. C. (1998). Classification of vascular malformations of the central nervous system. *Neuroimaging clinics of North America*, 8(2), 295-321.
55. Chandra, R. V., Leslie-Mazwi, T. M., Mehta, B. P., Yoo, A. J., Rabinov, J. D., Pryor, J. C., ... & Nogueira, R. G. (2014). Transarterial onyx embolization of cranial dural arteriovenous fistulas: long-term follow-up. *American Journal of Neuroradiology*, 35(9), 1793-1797.
56. Chen, C. C. C., Chang, P. C. T., Shy, C. G., Chen, W. S., & Hung, H. C. (2005). CT angiography and MR angiography in the evaluation of carotid cavernous sinus fistula prior to embolization: a comparison of techniques. *American journal of neuroradiology*, 26(9), 2349-2356.
57. Chen, C. J., Lee, C. C., Ding, D., Starke, R. M., Chivukula, S., Yen, C. P., ... & Sheehan, J. P. (2015). Stereotactic radiosurgery for intracranial dural arteriovenous fistulas: a systematic review. *Journal of neurosurgery*, 122(2), 353-362.
58. Chen, J. C., Tsuruda, J. S., & Halbach, V. V. (1992). Suspected dural arteriovenous fistula: results with screening MR angiography in seven patients. *Radiology*, 183(1), 265-271.
59. Cheng, K. M., Chan, C. M., & Cheung, Y. L. (2003). Transvenous embolisation of dural carotid-cavernous fistulas by multiple venous routes: a series of 27 cases. *Acta neurochirurgica*, 145, 17-29.
60. Jayaraman, M. V., Marcellus, M. L., Do, H. M., Chang, S. D., Rosenberg, J. K., Steinberg, G. K., & Marks, M. P. (2007). Hemorrhage rate in patients with Spetzler-Martin grades IV and V arteriovenous malformations: is treatment justified?. *Stroke*, 38(2), 325-329.
61. Johnson, C. S., Chiu, A., Cheung, A., & Wenderoth, J. (2018). Embolization of cranial dural arteriovenous fistulas in the liquid embolic era: A Sydney experience. *Journal of Clinical Neuroscience*, 49, 62-70.
62. Jung, K. H., Kwon, B. J., Chu, K., Noh, Y., Lee, S. T., Cho, Y. D., ... & Roh, J. K. (2011). Clinical and angiographic factors related to the prognosis of cavernous sinus dural arteriovenous fistula. *Neuroradiology*, 53, 983-992.
63. Kai, Y., Hamada, J. I., Morioka, M., Yano, S., & Kuratsu, J. I. (2007). Treatment of cavernous sinus dural arteriovenous fistulae by external manual carotid compression. *Neurosurgery*, 60(2), 253-258.
64. Kakarla, U. K., Deshmukh, V. R., Zabramski, J. M., Albuquerque, F. C., McDougall, C. G., & Spetzler, R. F. (2007). Surgical treatment of high-risk intracranial dural arteriovenous fistulae: clinical outcomes and avoidance of complications. *Neurosurgery*, 61(3), 447-459.
65. Karlsson, B., Kihlström, L., Lindquist, C., Ericson, K., & Steiner, L. (1998). Radiosurgery for cavernous malformations. *Journal of neurosurgery*, 88(2), 293-297.
66. Kim, D. J., Kim, D. I., Suh, S. H., Kim, J., Lee, S. K., Kim, E. Y., & Chung, T. S. (2006). Results of transvenous embolization of cavernous dural arteriovenous fistula: a single-center experience with emphasis on complications and management. *American Journal of Neuroradiology*, 27(10), 2078-2082.

67. Kim, D. S., Park, Y. G., Choi, J. U., Chung, S. S., & Lee, K. C. (1997). An analysis of the natural history of cavernous malformations. *Surgical neurology*, 48(1), 9-17.
68. Kirsch, M., Henkes, H., Liebig, T., Weber, W., Esser, J., Golik, S., & Kühne, D. (2006). Endovascular management of dural carotid-cavernous sinus fistulas in 141 patients. *Neuroradiology*, 48, 486-490.
69. Kondziolka, D., McLaughlin, M. R., & Kestle, J. R. (1995). Simple risk predictions for arteriovenous malformation hemorrhage. *Neurosurgery*, 37(5), 851-855.
70. Kosmorsky, G. S. (2014). Idiopathic intracranial hypertension: pseudotumor cerebri. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 54(2), 389-393.
71. Kupersmith, M. J. (2012). *Neuro-vascular neuro-ophthalmology*. Springer Science & Business Media.
72. Lalwani, A. K., Dowd, C. F., & Halbach, V. V. (1993). Grading venous restrictive disease in patients with dural arteriovenous fistulas of the transverse/sigmoid sinus. *Journal of neurosurgery*, 79(1), 11-15.
73. Lang, M., Habboub, G., Mullin, J. P., & Rasmussen, P. A. (2016). A brief history of carotid-cavernous fistula. *Journal of Neurosurgery*, 126(6), 1995-2001.
74. Lansdown, F. P. (1875). A case of varicose aneurism of the left orbit, cured by ligation of the diseased vessels. *British Medical Journal*, 1(753), 736.
75. Lee, R. R., Becher, M. W., Benson, M. L., & Rigamonti, D. (1997). Brain capillary telangiectasia: MR imaging appearance and clinicohistopathologic findings. *Radiology*, 205(3), 797-805.
76. Leone, G., Renieri, L., Enriquez-Marulanda, A., Dmytriw, A. A., Nappini, S., Laiso, A., ... & Limbucci, N. (2019). Carotid cavernous fistulas and dural arteriovenous fistulas of the cavernous sinus: validation of a new classification according to venous drainage. *World Neurosurgery*, 128, e621-e631.
77. Lewis, A. I., Tomsick, T. A., Tew, J. M., & Lawless, M. A. (1996). Long-term results in direct carotid-cavernous fistulas after treatment with detachable balloons. *Journal of neurosurgery*, 84(3), 400-404.
78. Liu, K. D., Chung, W. Y., Wu, H. M., Shiau, C. Y., Wang, L. W., Guo, W. Y., & Pan, D. H. C. (2005). Gamma knife surgery for cavernous hemangiomas: an analysis of 125 patients. *Journal of neurosurgery*, 102(Special_Supplement), 81-86.
79. Lucas, C. P., Zabramski, J. M., Spetzler, R. F., & Jacobowitz, R. (1997). Treatment for intracranial dural arteriovenous malformations: a meta-analysis from the English language literature. *Neurosurgery*, 40(6), 1119-1132.
80. Luciani, A., Houdart, E., Mounayer, C., Saint Maurice, J. P., & Merland, J. J. (2001). Spontaneous closure of dural arteriovenous fistulas: report of three cases and review of the literature. *American Journal of Neuroradiology*, 22(5), 992-996.
81. Luo, C. B., Chang, F. C., Teng, M. M. H., Lin, C. J., Wu, H. M., Guo, W. Y., & Chang, C. Y. (2014). Transarterial Onyx embolization of intracranial dural arteriovenous fistulas: a single center experience. *Journal of the Chinese Medical Association*, 77(4), 184-189.
82. Lv X, Jiang C, Li Y & Wu Z (2008) Results and complications of transarterial embolization of intracranial dural arteriovenous fistulas using Onyx-18. *J Neurosurg*. 109:1083-90
83. Matsubara, S., Satoh, K., Satomi, J., Shigekiyo, T., Kinouchi, T., Miyake, H., & Nagahiro, S. (2014). Acquired pial and dural arteriovenous fistulae following superior sagittal sinus thrombosis in patients with protein S deficiency: a report of two cases. *Neurologia medico-chirurgica*, 54(3), 245-252.

84. McConnell, K. A., Tjoumakaris, S. I., Allen, J., Shapiro, M., Bescke, T., Jabbour, P. M., ... & Nelson, P. K. (2009). Neuroendovascular management of dural arteriovenous malformations. *Neurosurgery Clinics*, 20(4), 431-439.
85. McCormick, W. F. (1966). The pathology of vascular ("arteriovenous") malformations. *Journal of neurosurgery*, 24(4), 807-816.
86. Meyers, P. M., Halbach, V. V., Dowd, C. F., Lempert, T. E., Malek, A. M., Phatouros, C. C., ... & Higashida, R. T. (2002). Dural carotid cavernous fistula: definitive endovascular management and long-term follow-up. *American journal of ophthalmology*, 134(1), 85-92.
87. Miller, N. R. (2012). Dural carotid-cavernous fistulas: epidemiology, clinical presentation, and management. *Neurosurgery Clinics*, 23(1), 179-192.
88. Moeninghoff, C., Pohl, E., Deuschl, C., Wrede, K., Jabbarli, R., Radbruch, A., ... & Wanke, I. (2020). Outcomes after Onyx embolization as primary treatment for cranial dural arteriovenous fistula in the past decade. *Academic Radiology*, 27(6), e123-e131.
89. Moriarity, J. L., Clatterbuck, R. E., & Rigamonti, D. (1999). The natural history of cavernous malformations. *Neurosurgery clinics of North America*, 10(3), 411-417.
90. Mullan, S. (1979). Treatment of carotid-cavernous fistulas by cavernous sinus occlusion. *Journal of neurosurgery*, 50(2), 131-144.
91. Murray, F. W. (1904). XI. The treatment of pulsating exophthalmos. *Annals of Surgery*, 39(3), 421.
92. Natarajan, S. K., Born, D., Ghodke, B., Britz, G. W., & Sekhar, L. N. (2009). Histopathological changes in brain arteriovenous malformations after embolization using Onyx or N-butyl cyanoacrylate. *Journal of neurosurgery*, 111(1), 105-113.
93. Natarajan, S. K., Ghodke, B., Kim, L. J., Hallam, D. K., Britz, G. W., & Sekhar, L. N. (2010). Multimodality treatment of intracranial dural arteriovenous fistulas in the Onyx era: a single center experience. *World neurosurgery*, 73(4), 365-379.
94. Newton, T. H., & Hoyt, W. F. (1970). Durale arteriovenöse Kurzschlüsse in der Region des Sinus cavernosus. *Neuroradiology*, 1, 71-81.
95. Nishimuta, Y., Awa, R., Sugata, S., Nagayama, T., Makiuchi, T., Tomosugi, T., ... & Arita, K. (2017). Long-term outcome after endovascular treatment of cavernous sinus dural arteriovenous fistula and a literature review. *Acta Neurochirurgica*, 159, 2113-2122.
96. Nishino, K., Ito, Y., Hasegawa, H., Kikuchi, B., Shimbo, J., Kitazawa, K., & Fujii, Y. (2008). Cranial nerve palsy following transvenous embolization for a cavernous sinus dural arteriovenous fistula: association with the volume and location of detachable coils. *Journal of neurosurgery*, 109(2), 208-214.
97. Nogueira, R. G., Dabus, G., Rabinov, J. D., Eskey, C. J., Ogilvy, C. S., Hirsch, J. A., & Pryor, J. C. (2008). Preliminary experience with onyx embolization for the treatment of intracranial dural arteriovenous fistulas. *American journal of neuroradiology*, 29(1), 91-97.
98. Oh, S. H., Choi, J. H., Kim, B. S., Lee, K. S., & Shin, Y. S. (2019). Treatment outcomes according to various treatment modalities for intracranial dural arteriovenous fistulas in the Onyx era: a 10-year single-center experience. *World Neurosurgery*, 126, e825-e834.
99. Olivecrona, H., & Riives, J. (1948). Arteriovenous aneurysms of the brain: their diagnosis and treatment. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 59(5), 567-602.
100. Pan, D. H. C., Wu, H. M., Kuo, Y. H., Chung, W. Y., Lee, C. C., & Guo, W. Y. (2013). Intracranial dural arteriovenous fistulas: natural history and rationale for treatment with stereotactic radiosurgery. *Gamma Knife Radiosurgery for Brain Vascular Malformations*, 27, 176-194.

101. Parkinson, D. (1973). Carotid cavernous fistula: direct repair with preservation of the carotid artery. *Journal of neurosurgery*, 38(1), 99-106.
102. Pashapour, A., Mohammadian, R., Salehpour, F., Sharifipour, E., Mansourizade, R., Mahdavi-fard, A., ... & Davaraltafi, G. F. (2014). Long-term endovascular treatment outcome of 46 patients with cavernous sinus dural arteriovenous fistulas presenting with ophthalmic symptoms: a non-controlled trial with clinical and angiographic follow-up. *The Neuroradiology Journal*, 27(4), 461-470.
103. Piton, J. (1984). Fistulae of the lateral sinus. *J Neuroradiol*, 11, 143-159.
104. Pollock, B. E., Garces, Y. I., Stafford, S. L., Foote, R. L., Schomberg, P. J., & Link, M. J. (2000). Stereotactic radiosurgery of cavernous malformations. *Journal of neurosurgery*, 93(6), 987-991.
105. Rangel-Castilla, Barber, S. M., L., Zhang, Y. J., Klucznik, R., & Diaz, O. (2015). Mid-and long-term outcomes of carotid-cavernous fistula endovascular management with Onyx and n-BCA: experience of a single tertiary center. *Journal of neurointerventional surgery*, 7(10), 762-769.
106. Robinson, J. R., Awad, I. A., & Little, J. R. (1991). Natural history of the cavernous angioma. *Journal of neurosurgery*, 75(5), 709-714.
107. Rodrigues, T., Willinsky, R., Agid, R., TerBrugge, K., & Krings, T. (2014). Management of dural carotid cavernous fistulas: a single-centre experience. *European radiology*, 24, 3051-3058.
108. Roy, D., & Raymond, J. (1997). The role of transvenous embolization in the treatment of intracranial dural arteriovenous fistulas. *Neurosurgery*, 40(6), 1133-1144.
109. Sadeh-Gonike, U., Magand, N., Armoiry, X., Riva, R., Labeyrie, P. E., Lamy, B., ... & Gory, B. (2018). Transarterial Onyx embolization of intracranial dural fistulas: a prospective cohort, systematic review, and meta-analysis. *Neurosurgery*, 82(6), 854-863.
110. Sasaki, H., Nukui, H., Kaneko, M., Mitsuka, S., Hosaka, T., Kakizawa, T., ... & Naganuma, H. (1988). Long-term observations in cases with spontaneous carotid-cavernous fistulas. *Acta neurochirurgica*, 90, 117-120.
111. Satomi, J., Satoh, K., Matsubara, S., Nakajima, N., & Nagahiro, S. (2005). Angiographic changes in venous drainage of cavernous sinus dural arteriovenous fistulae after palliative transarterial embolization or observational management: a proposed stage classification. *Neurosurgery*, 56(3), 494-502.
112. Satomi, J., van Dijk, J. M. C., Terbrugge, K. G., Willinsky, R. A., & Wallace, M. C. (2002). Benign cranial dural arteriovenous fistulas: outcome of conservative management based on the natural history of the lesion. *Journal of neurosurgery*, 97(4), 767-770.
113. Serbinenko, F. A. (1974). Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels. *Journal of neurosurgery*, 41(2), 125-145.
114. Schumacher, M., & Szczeponik, N. (2007). Successful treatment of dural AV fistulas by manual compression—a matter of perseverance. *Neuroradiology*, 49, 495-498.
115. Siniluoto, T., Seppänen, S., Kuurne, T., Wikholm, G., Leinonen, S., & Svendsen, P. (1997). Transarterial embolization of a direct carotid cavernous fistula with Guglielmi detachable coils. *American journal of neuroradiology*, 18(3), 519-523.
116. Spetzler, R. F., & Martin, N. A. (1986). A proposed grading system for arteriovenous malformations. *Journal of neurosurgery*, 65(4), 476-483.
117. Spetzler, R. F., Hargraves, R. W., McCormick, P. W., Zabramski, J. M., Flom, R. A., & Zimmerman, R. S. (1992). Relationship of perfusion pressure and size to risk

- of hemorrhage from arteriovenous malformations. *Journal of neurosurgery*, 76(6), 918-923.
118. Stapf, C., Mast, H., Sciacca, R. R., Choi, J. H., Khaw, A. V., Connolly, E. S., ... & Mohr, J. P. (2006). Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Neurology*, 66(9), 1350-1355.
 119. Sumdani H, Aguilar-Salina P, Avila MJ, El-Ghanem M & Dumont TM (2021) Carotid Cavernous Fistula Treatment via Flow Diversion: A Systematic Review of the Literature. *World Neurosurg.* 149:E369–77.
 120. Takahashi, M., & Nakano, Y. (1980). Magnification angiography of dural carotid-cavernous sinus fistulae: With emphasis on clinical and angiographic evolution. *Neuroradiology*, 19, 249-256.
 121. Takahashi, M., Killeffer, F., & Wilson, G. (1969). Iatrogenic carotid cavernous fistula: Case report. *Journal of Neurosurgery*, 30(4), 498-500.
 122. Takahashi, S., Sakuma, I., Otani, T., Yasuda, K., Tomura, N., Watarai, J., ... & Mizoi, K. (2006). Carotid-cavernous fistula associated with an intracranial lesion caused by cortical venous reflux. *Interventional Neuroradiology*, 12(1_suppl), 167-173.
 123. Théaudin, M., Saint-Maurice, J. P., Chapot, R., Vahedi, K., Mazighi, M., Vignal, C., ... & Houdart, E. (2007). Diagnosis and treatment of dural carotid-cavernous fistulas: a consecutive series of 27 patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(2), 174-179.
 124. Travers, B. (1811). A case of aneurism by anastomosis in the orbit, cured by the ligature of the common carotid artery. *Medico-Chirurgical Transactions*, 2, 1.
 125. Tu, Y. K., Liu, H. M., & Hu, S. C. (1997). Direct surgery of carotid cavernous fistulae and dural arteriovenous malformations of the cavernous sinus. *Neurosurgery*, 41(4), 798-805.
 126. Turner, D. M., Vangilder, J. C., Mojtahedi, S., & Pierson, E. W. (1983). Spontaneous intracerebral hematoma in carotid-cavernous fistula: report of three cases. *Journal of neurosurgery*, 59(4), 680-686.
 127. Uranishi, R., Nakase, H., & Sakaki, T. (1999). Expression of angiogenic growth factors in dural arteriovenous fistula. *Journal of neurosurgery*, 91(5), 781-786.
 128. Viñuela, F., Fox, A. J., Debrun, G. M., Peerless, S. J., & Drake, C. G. (1984). Spontaneous carotid-cavernous fistulas: clinical, radiological, and therapeutic considerations: experience with 20 cases. *Journal of neurosurgery*, 60(5), 976-984.
 129. Vollherbst, D. F., Herweh, C., Schönenberger, S., Seker, F., Nagel, S., Ringleb, P. A., ... & Möhlenbruch, M. A. (2019). The influence of angioarchitectural features on the success of endovascular embolization of cranial dural arteriovenous fistulas with Onyx. *American Journal of Neuroradiology*, 40(12), 2130-2136.
 130. Walker, A. E., & Allegre, G. E. (1956). Carotid-cavernous fistulas. *Surgery*, 39(3), 411-422.
 131. Wendl, C. M., Henkes, H., Martinez Moreno, R., Ganslandt, O., Bätzner, H., & Aguilar Pérez, M. (2017). Direct carotid cavernous sinus fistulae: vessel reconstruction using flow-diverting implants. *Clinical neuroradiology*, 27, 493-501.
 132. Wu, H. M., Pan, D. H. C., Chung, W. Y., Guo, W. Y., Liu, K. D., Shiao, C. Y., ... & Chen, S. J. (2006). Gamma Knife surgery for the management of intracranial dural arteriovenous fistulas. *Journal of neurosurgery*, 105(Supplement), 43-51.
 133. Yin, B., Sheng, H. S., Wei, R. L., Lin, J., Zhou, H., & Zhang, N. (2013). Comparison of covered stents with detachable balloons for treatment of posttraumatic carotid-cavernous fistulas. *Journal of Clinical Neuroscience*, 20(3), 367-372.

134. Yoshida, K., Melake, M., Oishi, H., Yamamoto, M., & Arai, H. (2010). Transvenous embolization of dural carotid cavernous fistulas: a series of 44 consecutive patients. *American journal of neuroradiology*, 31(4), 651-655.
135. Yu, S. C., Cheng, H. K., Wong, G. K., Chan, C. M., Cheung, J. Y., & Poon, W. S. (2007). Transvenous embolization of dural carotid-cavernous fistulae with transfacial catheterization through the superior ophthalmic vein. *Neurosurgery*, 60(6), 1032-1038.
136. Yu, Y., Huang, Q., Xu, Y., Hong, B., Zhao, W., Deng, B., ... & Liu, J. (2012). Use of onyx for transarterial balloon-assisted embolization of traumatic carotid cavernous fistulas: a report of 23 cases. *American journal of neuroradiology*, 33(7), 1305-1309.
137. Yu, Y., Li, Q., Huang, Q., Zhang, Y., Fang, Y., Xu, Y., ... & Liu, J. (2014). Embolization of direct carotid cavernous fistula with Onyx and coils under transarterial balloon protection. *CardioVascular and Interventional Radiology*, 37, 679-685.
138. Zhang, J., Lv, X., Jiang, C., Li, Y., Yang, X., & Wu, Z. (2010). Transarterial and transvenous embolization for cavernous sinus dural arteriovenous fistulae. *Interventional Neuroradiology*, 16(3), 269-277.
139. Zipfel, G. J., Shah, M. N., Refai, D., Dacey, R. G., & Derdeyn, C. P. (2009). Cranial dural arteriovenous fistulas: modification of angiographic classification scales based on new natural history data. *Neurosurgical focus*, 26(5), E14.

Seznam publikací doktoranda:

Publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace:

Impaktované publikace:

1. Voldřich, R., Netuka, D., Charvát, F., & Beneš, V. (2021). **Long-term stability of Onyx: is there any indication for repeated angiography after dural arteriovenous fistula embolization?**. *Journal of Neurosurgery*, 136(1), 175-184. [IF 5,526](#)
2. Voldřich, R., Charvát, F., Beneš, V., & Netuka, D. (2022). **What is the most effective method to treat indirect carotid-cavernous fistula?**. *Neurosurgical Review*, 46(1), 9. [IF 2,8](#)
3. Voldřich, R., Charvát, F., & Netuka, D. (2023). **Copolymer liquid embolization of dural arteriovenous fistulas: A 20-year single-center experience.** *Journal of Neuroimaging*, 33, 926–932. [IF 2,342](#)
4. Voldřich, R., Charvát, F., & Netuka, D. (2023). **Indications for alternative endovascular techniques in carotid-cavernous fistulas: A 20-year single-center experience.** *Interventional Neuroradiology* – in press [IF 1,764](#)

Publikace *in extenso* bez vztahu k tématu disertace:

Impaktované publikace:

1. Voldřich, R., Májovský, M., Chovanec, M., & Netuka, D. (2019). **First case report of bilateral spontaneous otogenic pneumocephalus.** *World Neurosurgery*, 125, 179-182. [IF 1,829](#)
2. Voldřich, R., Netuka, D., & Beneš, V. (2019). **Spinální meningiomy: 92 pacientů operovaných na našem pracovišti.** *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 82(6). [IF 0,375](#)
3. Voldřich, R., Netuka, D., & Beneš, V. (2020). **Spinal meningiomas: Is Simpson grade II resection radical enough?**. *Acta neurochirurgica*, 162, 1401-1408. [IF 2,216](#)
4. Grassner L, Petr O, Warner FM, Dedeciusova M, Mathis AM, Pinggera D, Gsellmann S, Meiners LC, Freigang S, Mokry M, Resch A, Kretschmer T, Rossmann T, Navarro FR, Gruber A, Spindel M, Winkler PA, Marhold F, Sherif C, Wais JP, Rössler K, Pfisterer W, Mühlbauer M, Trivik-Barrientos FA, Rath S, Voldrich R, Krska L, Lipina R, Kerekanic M, Fiedler J, Kasik P, Priban V, Tichy M, Krupa P, Cesak T, Kroupa R, Callo A, Haninec P, Pohlodek D, Krahulik D, Sejkorova A, Sames M, Dvorak J, Suchomel P, Tomas R, Klener J, Juran V, Smrcka M, Linzer P, Kaiser M, Hrabovsky D, Jancalek R, Kálin V, Bozinov O, Niggli C, Serra C, Guatta R, Kuhlen DE, Wanderer S, Marbacher S, Lavé A, Schaller K, Esculier C, Raabe A, Kramer JLK, Thomé C, Netuka D. (2021). **Trends and outcomes for non-elective neurosurgical procedures in Central Europe during the COVID-19 pandemic.** *Scientific reports*, 11(1), 6171. [IF 4,379](#)
5. Svoboda, N., Voldřich, R., Mandys, V., Hrbáč, T., Kešnerová, P., Roubec, M., Netuka, D. (2022). **Histological analysis of carotid plaques: the predictors of stroke risk.** *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 31(3), 106262. [IF 2,677](#)
6. Ostrý, S., Nevšimal, M., Reiser, M., Voldřich, R., Krtička, O., Kubále, J., Fiedler, J. (2022). **Intraoperative neurophysiological monitoring during urgent surgical extracranial internal carotid artery recanalization.** *Clinical Neurophysiology*, 138, 221-230. [IF 4,861](#)
7. Petr, O., Grassner, L., Warner, F. M., Dedeciusová, M., Voldřich, R., Geiger, P., Netuka, D. (2022). **Current trends and outcomes of non-elective neurosurgical care**

in Central Europe during the second year of the COVID-19 pandemic. *Scientific Reports*, 12(1), 14631. IF 4,379

Neimpaktované publikace:

1. Růžička E., Bednařík J., Bezuchová E., Dušek P., Dušek P., Forgáč M., Gál O., Hoskovcová M., Chudomel O., Jeřábek J., Kadaňka Z., Kemlink D., Komárek V., Krasulová E., Voldřich R. , et al.. **Neurologie** . Praha: Triton, 2021, 629 s. ISBN 978-80-7553-908-3.
2. Astl J., Bělina F., Běrešová M., Duda I., Fedák D., Froněk J., Chlupáč J., Hlávek R., Hojer A., Janoušek L., Kasalický M., Kolařík J., Kučerová J., Kuchta B., Voldřich R. , et al.. **Chirurgie pro bakalářské a magisterské studium v oboru ošetřovatelství II** . Brno, Nové sady: Code Creator, s.r.o., 2022, 260 s. ISBN 978-80-88246-89-3.

Souhrnný IF: **33,148**

Souhrnný IF článků, ve kterých jsem 1. autorem: **16,852**