

Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni



DIZERTAČNÍ PRÁCE

MUDr. Jan Mraček

Neurochirurgické oddělení Fakultní nemocnice v Plzni

**Vliv neuroprotektce na mozkové metabolické parametry a
kognitivní funkce při karotické endarterektomii**

**The impact of neuroprotection on brain metabolism and
cognitive function during carotid endarterectomy**

2010

OBSAH

1. Současný stav výzkumu	3
1.1. Anatomie a fyziologie mozkového krevního průtoku	3
1.2. Patofyziologie mozkové ischemie	6
1.3. Neuroprotektce u akutní ischemické CMP	9
1.4. Přehled testovaných neuroprotektiv	11
1.5. Postavení karotické endarterektomie v prevenci ischemické CMP	24
1.6. Endogenní kognitivní evokované potenciály (ERPs)	27
2. Úvod	28
3. Cíl práce	30
4. Metodika	30
4.1. Vstupní kritéria	30
4.2. Použitá neuroprotektce	31
4.3. Způsob podané anestézie	32
4.4. Operační technika	32
4.5. Primární sledované cíle	34
4.6. Sekundární sledované cíle	35
4.7. Statistická analýza	36
5. Výsledky	37
5.1. Demografická charakteristika souborů	37
5.2. Timing operace	38
5.3. Stupeň stenózy	39
5.4. Výsledný klinický stav	40
5.5. Frekvence zavádění peroperačního shuntu	41
5.6. Primární sledované cíle	42
5.6.1. 100B protein	42
5.6.2. Laktát	43
5.6.3. pH	44
5.6.4. Glykémie	45
5.6.5. SvjO ₂ (Saturace jugulárního bulbu)	46
5.6.6. MMSE (Mini Mental State Exam)	47
5.6.7. ERPs (Endogenní kognitivní evokované potenciály)	48
5.7. Sekundární sledované cíle	51
5.7.1. Spokojenost nemocných s podanou anestézií	51
5.7.2. Preference typu anestézie	52
6. Diskuze	53
7. Závěr	58
8. Význam pro klinickou praxi	59
8.1. Důvody selhávání neuroprotektce	59
8.2. Budoucnost neuroprotektce	61
9. Resumé v anglickém jazyce	64
10. Použité zkratky	66
11. Seznam obrazových příloh a tabulek	67
12. Literatura	68
13. Publikační aktivita autora	82

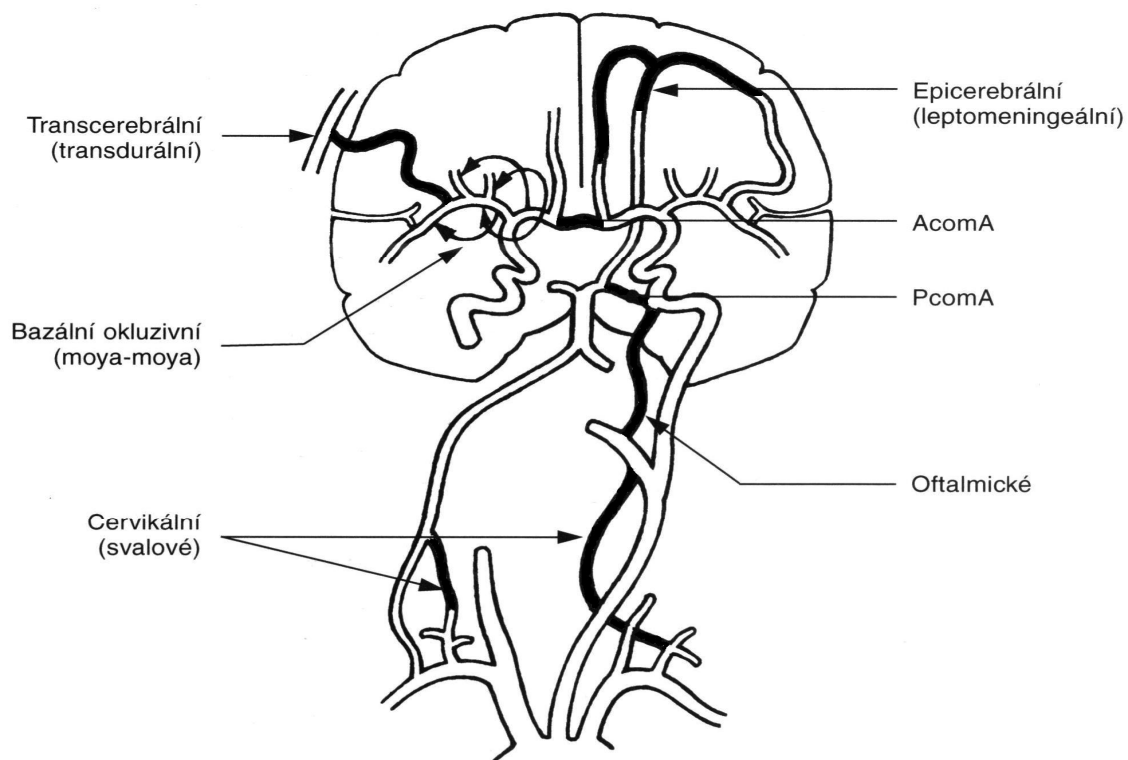
1. SOUČASNÝ STAV VÝZKUMU

1.1. Anatomie a fyziologie mozkového krevního průtoku

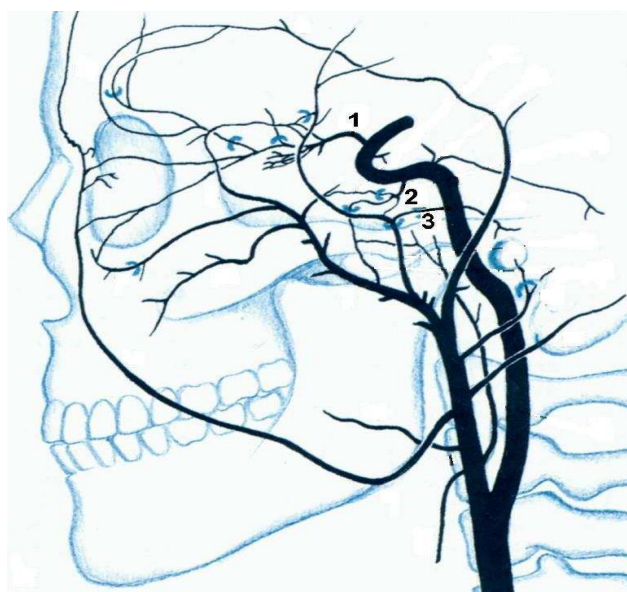
Přestože mozek tvoří pouze 2% celkové váhy lidského těla, spotřebuje 15% srdečního výdeje a 20% dodaného kyslíku. Při zástavě krevního průtoku přežívají nejcitlivější nervové buňky bez kyslíku pouze 3 – 8 minut. Jelikož smrt mozku odpovídá vždy smrti jedince, je tento fakt vývojově zohledněn v anatomii mozkového cévního zásobení. Pro mozek je vytvořen poměrně dokonalý cévní systém s výkonnými kolaterálami. Jedná se o čtyřnásobné jištění krevního průtoku. Čtyři magistralní mozkové tepny se na bázi lebeční spojují ve Willisův kruh, popsany Willisem již roku 1664, který zajišťuje distribuci krve do všech mozkových povodí i v případě, kdy je ze čtyř tepen průchodná pouze jedna. Kolaterály Willisova kruhu však nejsou vždy dostatečně vyvinuté a nelze proto na jeho neporušenou funkci stoprocentně spoléhat. Perfúze mozkového kmene pochází z arteria basilaris, která vzniká spojením dvou vertebrálních tepen. Jedná se o unikátní a nejlepší možné jištění krevního zásobení nejdůležitější mozkové struktury. Naproti tomu jednotlivá cévní povodí jsou periferně propojena insuficientními piálními anastomózami. Hluboké mozkové oblasti včetně mozkového kmene jsou zásobeny perforujícími artériemi, které jsou konečné a nemají možnost žádného kolaterálního přítoku.

Suficience mozkového cévního kolaterálního oběhu závisí na jedné straně na jeho anatomické stavbě a na straně druhé na rychlosti vzniku potřeby kolaterálního přítoku. Embolizace do střední mozkové tepny nemá šanci na zajištění včasného kolaterálního zásobení. Naproti tomu pomalu vznikající uzávěr krkavice umožní včasné rozšíření nebo vytvoření kolaterál a příhoda může proběhnout i asymptomaticky. Mezi fyziologické kolaterály, které spolehlivě fungují i při poměrně rychlé potřebě kolaterálního zásobení, patří přední a zadní komunikanta, leptomeningeální spojky a přirozené extrakraniální-intrakraniální spojky (arteria ophtalmica, truncus inferolateralis, arteria canalis pterygoidei Vidiani). Při závažné chronické poruše perfúze se rozvíjejí patologické kolaterály (transdurální transcerebrální, bazální (moya-moya) a cervikální svalové mezi arteria vertebralis a arteria occipitalis) (Obr.1.1., 1.2.).

Obrázek 1.1. Mozkové kolaterály. Vpravo fyziologické, vlevo patologické. AcomA – a.communicans anterior, PcomA – a.communicans posterior (upraveno podle Beneše).



Obrázek 1.2. Fyziologické extra-intrakraniální spojky (1 - a. ophthalmica, 2 – truncus inferolateralis, 3 – a. canalis pterygoidei Vidiani).



Krevní průtok mozkem (cerebral blood flow – CBF) dosahuje v průměru 50 ml/100g tkáně/min. Šedá hmota mozková obsahuje třikrát více kapilár než hmota bílá a také CBF je v šedé hmotě vyšší než v hmotě bílé. Dle užití metody měření se krevní průtok kůrou pohybuje kolem 60-90 ml/100g/min a bílou hmotou pak 20 ml/100g/min (Kemna 2001, Helenius 2003). Vztah mezi velikostí mozkového průtoku a parametry hemodynamiky definuje Poiseuilleův-Hagenův zákon, podle kterého je průtok závislý na rozdílu tlaků na začátku a konci trubice (perfúzní tlak), na poloměru trubice a na viskozitě tekutiny. Začátky moderních úvah o velikosti CBF pochází z roku 1945, kdy Kety a Schmidt vyvinuli metodu měření průtoku na Fickově principu, měřením koncentrace oxidu dusného v arteriální krvi a v krvi jugulárních žil (Kety 1948).

Na rozdíl od ostatních orgánů má mozek unikátní možnost regulovat vlastní krevní průtok. Autoregulace je schopnost umožňující nepřerušovaný konstantní CBF při hodnotách středního arteriálního tlaku (MAP) kolísajících v rozmezí 60 – 160 mmHg. Při poklesu systémového tlaku (TK) dochází v mozkovém řečišti k vazodilataci, zatímco v orgánech splanchniku naopak k vazokonstrikci a krev je tak redistribuována k mozku a srdci. Mozkový perfúzní tlak závisí vedle MAP také na intrakraniálním tlaku (ICP). Autoregulace proto probíhá také při výkyvech ICP. Podstatou autoregulace jsou mechanismy myogenní, chemickometabolické a neurogenní. Myogenní faktory (kontrakce hladkých svalových vláken ve stěně arterií) se uplatňují zejména při vzestupu TK (Bergel 1978). Silným stimulem pro změny průtoku jsou metabolické nároky mozkové tkáně. Excitace neuronů se projeví zvýšenou extracelulární koncentrací vodíkových iontů, draslíku a laktátu, klesá pH. Během tří vteřin dochází k lokální vazodilataci a zvýšení regionálního CBF. Silným stimulem pro vazodilataci je hyperkapnie, hypoxie, adenosin (Kemna 2001). Hypokapnie způsobuje vazokonstrikci. Neurogenní kontrola CBF je pomocným mechanismem. Uplatňuje se při ní vegetativní a trigeminovaskulární nervový systém (zevní neurální regulace) (Edvinsson 1971). Vlákná vycházející přímo z CNS, z dorzální medulární retikulární formace a z nucleus fastigii, jsou zodpovědná za tzv. vnitřní neuronální regulaci. Autoregulaci mozkového průtoku je však třeba považovat za multifaktoriální komplexní proces, který není dosud spolehlivě objasněn.

1.2. Patofyziologie mozkové ischemie

Mozková ischemie může být globální nebo fokální, je však vždy následkem primárního patologického procesu. Fokální ischemie vzniká nejčastěji při uzávěru mozkové tepny. Jiným mechanismem je útlak mozkové tkáně expanzivním procesem nitrolebečním (např. hematodem), kdy dochází k ischemii bez vztahu k patologii cévního zásobení. Na globální ischemii se může podílet pokles krevního tlaku nebo vzestup tlaku nitrolebečního, kdy mohou vzniknout tzv. water-shed (border zone) infarkty v hraničních oblastech jednotlivých mozkových povodí.

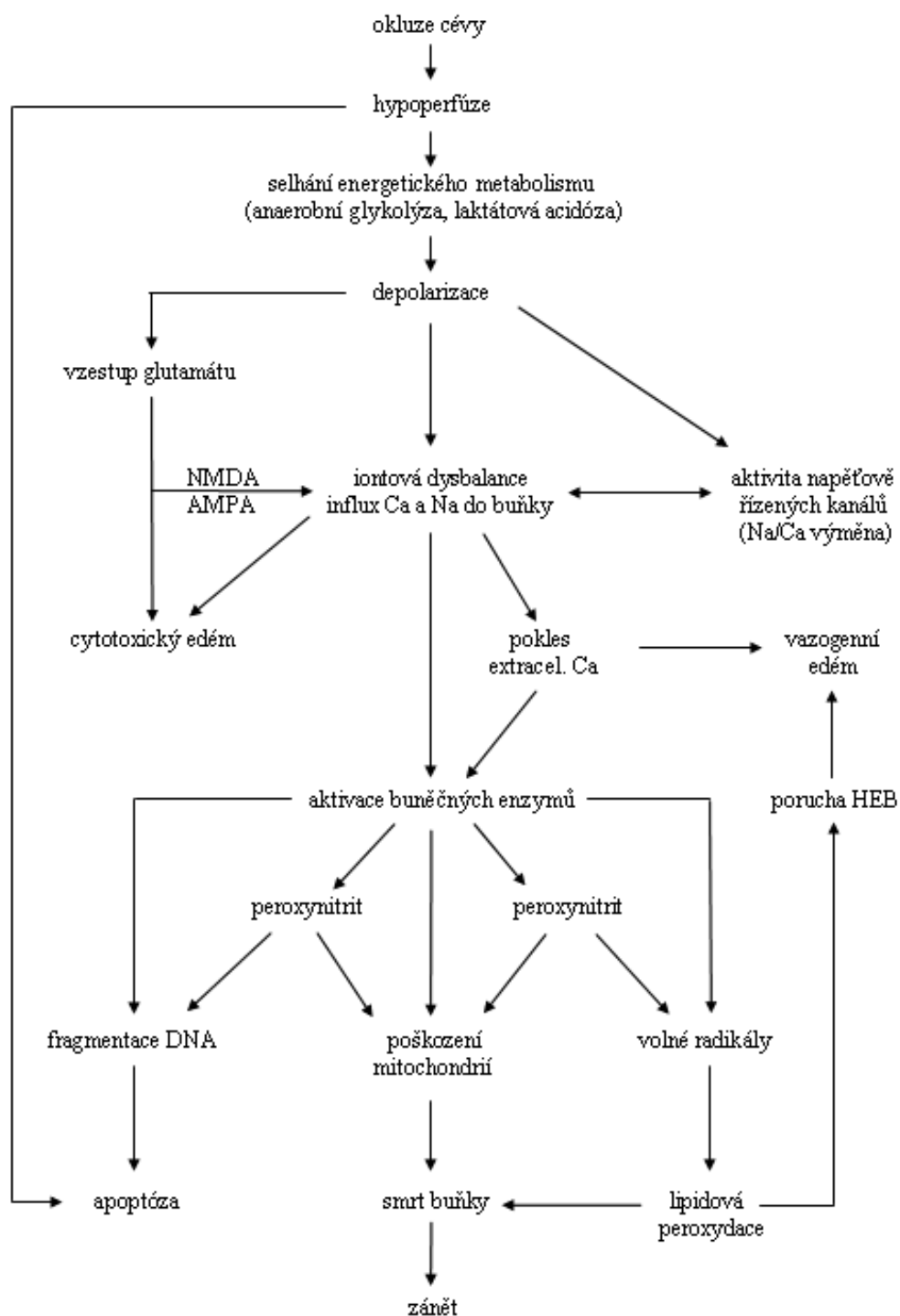
Mozek, na rozdíl od většiny ostatních orgánů, nemá sám žádné rezervní energetické možnosti nebo zásoby energie pro případ blokády v jejich přívodu. Zatímco ostatní tkáň vydrží delší dobu anaerobního metabolismu pomocí lipidů a proteinů, mozek nikoliv. Veškerá kyslíková zásoba v mozku umožňuje přežití při náhlé zástavě krevního průtoku 3-8 minut. Ztráta neuronální funkce však nastává již po deseti vteřinách. Hlavním energetickým zdrojem pro mozkovou tkáň je glukóza. V situaci krajní nouze i mozek metabolizuje jiné zdroje, avšak na úkor poruchy nervové funkce a ireverzibilních strukturálních změn. Za fyziologického stavu mozek kryje své energetické potřeby oxidativní fosforylací, kdy z 1 mol glukózy získává 38 mol adenosintrifosfátu (ATP). V anaerobních podmínkách, při anaerobní glykolýze, je výtěžek pouze 2 mol ATP. Kyslíková nabídka v normální arteriální krvi převyšuje jeho mozkovou potřebu dvojnásobně, nabídka glukózy pak asi dvacetinásobně. Výsledný klinický stav při ischemii mozku závisí na rychlosti vzniku poruchy perfúze, hloubce této poruchy a na délce jejího trvání. Při uváděném průměrném průtoku krve mozkovou tkání 50ml/100g/min se jeho snížení projeví neurologickým deficitem až při poklesu k hodnotám kolem 20 ml/100g/min. Pokles aktivity neuronů (snížený energetický obrát) je současně ochranou tkáně před zhoubným vlivem hypoxie. Při průtoku pod 18 ml/100g/min se oplošťuje EEG, při dalším poklesu pod 15ml/100g/min vyhasínají somatosenzorické evokované potenciály (Hakim 1987). Tento stav, kdy neurony mají ještě zachovanou vitalitu, ale depolarizovaná neuronální membrána již neumožňuje nervovou funkci, se nazývá ischemickým polostínem (penumbrou). Zatímco jádro ischemie je většinou postiženo úplnou anoxií, periferní penumbrální oblast je částečně zásobena z kolaterálního oběhu. Penumbra je tedy přechodná zóna nacházející se mezi prahem letálním (ionic failure) a prahem vyhaslé funkce. Práh vyhaslé funkce je totožný s prahem zaniklé elektrické aktivity (electrical failure). Oblast polostínu, která obkružuje budoucí malatické ložisko, je

předmětem našich léčebných nadějí (Hakim 1987). Jednorázovým klinickým vyšetřením nelze rozlišit mezi neurologickým deficitem vzniklým v důsledku poruchy funkce při zachované vitalitě neuronů a mezi funkcí vyhaslou navždy při zhroucení vnitřního prostředí a zániku nervové buňky. Vyšetření magnetickou rezonancí vážené difúzí (DWI MRI) zobrazí oblast, v které v důsledku významné hypoperfúze vyhasla natrium-kaliová pumpa na membráně neuronů a dochází k přesunu vody intracelulárně. Toto ischemické jádro i s okolní penumbrální mozkovou tkání, která je vystavena méně významné hypoperfúzi, ale ještě udržuje membránové napětí a metabolický obrat kyslíku a glukózy, lze zobrazit na perfúzním vážení magnetické rezonance (PWI MRI). Nesoulad mezi difúzním a perfúzním vyšetřením (diffusion-perfusion mismatch) nepřímo poukazuje na oblast ischemického polostínu (Kalvach 2010).

Pokles CBF je nejprve kompenzován zvýšením extrakční frakce kyslíku (oxygen extraction fraction – OEF). Snížení OEF znamená prohraný boj o vitalitu nervové buňky a její degradaci. Při dalším poklesu průtoku je dodávka kyslíku nedostatečná a klesá mozkový metabolický obrat kyslíku ($CMRO_2$), začíná anaerobní metabolismus a rozvíjí se laktátová acidóza. Během dvou minut dochází ke spotřebování zásob ATP, selhávají iontové kanály. Depolarizace způsobuje otevření napěťově řízených kanálů, což vede k influxu Ca^{2+} a Na^+ do buněk. K uvolnění intracelulárních zásob vápníku z endoplazmatického retikula, které je jeho buněčnou zásobárnou, dochází po selhání Ca^{2+} ATPázy. Na influxu vápníku se podílí také excitotoxický mechanismus. Excitační aminy (aspartát, glutamát), uvolněné z depolarizovaných presynaptických zakončení do extracelulárního prostoru, aktivují receptorové NMDA (N-methyl-D-aspartate) a AMPA (alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol propionate) kanály. Přes tyto receptorové kanály dochází k dalšímu influxu vápníku a sodíku do buněk. Masivní vzestup volného intracelulárního kalcia aktivuje degradační enzymy (lipázy, proteázy, endonukleázy), které lipolýzou a proteolýzou rozkládají membrány a neurofilamenta. Hyperexcitabilita poškozených neuronů může při influxu kalcia vést ke vzniku epileptického záchvatu s akcelerovanou deplecí ATP a tím k urychlení bludného kruhu. Reakcí superoxidu a oxidu dusnatého dochází k formování peroxynitritu, tvoří se volné kyslíkové radikály, spouští se proces lipidové peroxidace a dochází k destrukci cytoskeletu. Porucha proteinové fosforylace vede k narušení genové transkripce a pravděpodobně k nastartování sebevražedného mechanismu – apoptózy. K iniciaci apoptózy dochází pravděpodobně již v oblasti penumbrálního průtoku. Zvýšená koncentrace volných intracelulárních iontů vyvolá osmotický gradient a nasávání vody do buňky. Cytotoxický edém vzniká v počátečních fázích mozkové ischémie. V pokročilém stádiu ischémie, při

destrukci membrán a hemato-encefalické bariéry (HEB) dochází k extravazaci krevních proteinů a biogenních aminů a k rozvoji vazogenního edému (Awad 1992) (Obr. 1.3.).

Obrázek 1.3. Patofyziologická kaskáda ischemie mozku



Z mozkových buněk je k ischemii nejcitlivější neuron. Nejnižší toleranci k anoxii mají pyramidové buňky hipokampu, neurony III., V. a VI. vrstvy neokortexu, Purkyňovy buňky mozečku a některé buňky striata. Teprve s časovým odstupem po poškození neuronů nastává rozvrat také v buňkách astroglie, poté mikroglie a nakonec cévního endotelu. V mikrocirkulaci se po okluzi tepny snižuje průtok ve vénách a venulách, dochází k desaturaci krve. Následně se zpomaluje rychlost krevního toku v arteriolách, zvyšuje se viskozita krve (penízkovatění erytrocytů) a cévní rezistence (Beneš 2003).

Infarktové ložisko nakonec podléhá nekróze a kolikvuje. Po čase se mění v postmalatickou pseudocystu.

1.3. Neuroprotektce u akutní ischemické CMP

Fokální ischemická cévní mozková příhoda (iCMP) bývá nejčastěji způsobena zástavou krevního průtoku při uzávěru mozkové tepny trombem nebo embolem. Porucha perfúze mozkové tkáně vede k nastartování patofyziologických dějů vedoucích k ireverzibilnímu poškození mozkové tkáně – mozkovému infarktu (Obr. 1.3). Z pohledu terapeutického lze patofyziologii mozkové ischemie rozdělit do dvou oblastí zájmu: na cévní řečiště a vlastní mozkovou tkáň. Cílem reperfuční léčby je prostřednictvím trombolýzy nebo mechanické rekanalizace zprůchodnit obliterovanou cévu a včas obnovit průtok do postižené oblasti mozku. Jedná se o protektivní zásah na úrovni mozkového cévního řečiště. Ochrana hypoperfundované nervové tkáně ovlivněním ischemické kaskády (metabolismu neuronů) a omezení škodlivých pochodů při reperfúzi je cílem neuroprotektivní léčby. Neuroprotektce se považuje za specifickou léčbu iCMP (Kalvach 2010, Ehler 2001, Kalita 2006).

Neuroprotektce je definována jako strategie nebo kombinace strategií, která antagonizuje, přerušuje nebo zpomaluje škodlivé biochemické a molekulární děje, které, pokud zůstanou neovlivněny, vedou k ireverzibilnímu ischemickému poškození mozku (Ginsberg 2008) Složitost patofyziologické kaskády ischemického poškození umožňuje zásah na mnoha úrovních (Tab. 1.1.). Možné léčebné strategie jsou dány různými mechanismy působení neuroprotektiv na ischemickou kaskádu. Fundamentální podmínkou potenciální úspěšnosti neuroprotektivní terapie je existence ischemické tkáně, která je aspoň částečně perfundována

a není tak ireverzibilně poškozena. Reziduální průtok umožní dodání neuroprotektiva do cílové oblasti, která tak může být zachráněna i bez časné reperfúze (Fisher 2004).

Vznik zájmu o neuroprotektivní léčebnou strategii je datován do doby, kdy byla pochopena patofyziologie mozkové ischemie. Do konce osmdesátých let se vyskytují pouze sporadické informace o neuroprotektu. Exponenciální nárůst zájmu o tuto problematiku je patrný od počátku devadesátých let, od té doby bylo publikováno téměř 9000 odborných sdělení.

Experimentální studie na zvířecích modelech předložily jednoznačné důkazy, že při časném podání neuroprotektivních přípravků lze dosáhnout významné redukce objemu infarktového ložiska (až o 85%) (Ginsberg 2008, Ginsberg 2009). Bohužel drtivá většina látek úspěšných v preklinickém testování selhala ve studiích klinických (Savitz 2007). „Everything works in animals but nothing in humans“ je často užívaný slogan charakterizující propast mezi úspěšným preklinickým a neúspěšným klinickým výzkumem (Savitz 2007, O'Collins 2006). V roce 2006 byly publikovány výsledky klinické studie SAINT, která testovala antioxidant NXY-059. Jednalo se o první klinickou studii fáze III, která prokázala statisticky signifikantní léčebný efekt neuroprotektiva (Lees 2006). Počáteční euforie z historicky prvního úspěchu však byla vystřídána rozčarováním po publikaci SAINT II, která výsledky předchozí studie nepotvrdila. Studie nezjistila statisticky významné rozdíly v léčebných výsledcích mezi léčenou a kontrolní skupinou (Shuiab 2007). NXY-059 bylo vyřazeno z dalšího testování. V následujícím období bylo patrné rozčarování, pesimismus a ústup zájmu o neuroprotektu. Postupně se však objevila snaha nalézt pro neuroprotektu nové uplatnění. Vzhledem k obrovské diskrepanci mezi úspěšným preklinickým a neúspěšným klinickým výzkumem je prvním cílem analyzovat důvody existujícího rozporu.

1.4. Přehled testovaných neuroprotektiv

V přehledu je uveden výběr neuroprotektiv, která prošla extenzivním preklinickým výzkumem a byla testována ve významných klinických studiích, zmíněny jsou i nové nadějně přípravky.

Tabulka 1.1. Testovaná neuroprotektiva

1. Antagonisté glutamátu

- NMDA antagonisté
 - Kompetitivní (Seltofel)
 - Nekompetitivní (Dizocilpin, Dextrorfan, Cerestat, Magnesium)
 - Nepřímí antagonisté
 - Antagonisté glycinové části NMDA receptoru (Gavestinel)
 - Antagonisté polyaminové části NMDA receptoru (Eliprodil)
- Modulátory uvolňování glutamátu (Sipatrigine, Lubeluzol)
- AMPA antagonisté (NBQX, ZK200775, YM872)

2. Ovlivnění jiných neurotransmiterů

- GABA agonisté (Clomethiazol, Diazepam, Tiagabin, Vigabatrin, Topiramát, Lamotrigin, Lifarizin)
- Agonisté serotoninu (Repinotan, Trazodon, ONO2506)
- Opioidní antagonisté (Naloxon, Nalmefen)

3. Modulátory iontových kanálů

- Antagonisté Ca kanálu (Nimodipin, Nicardipin, Israpidin, Daropidin, Flunarizin)
- Antagonisté Na kanálu (Fenytoin, Fosfenytoin)
- Aktivátory K kanálu (Maxipost)

4. Antioxidanty (zametači volných kyslíkových radikálů)

(NXY-059, Tirilazad, Ebselen, Edaravon)

5. Inhibitory proteáz (kaspázy, calpain)

6. Protizánětlivé přípravky (Enlimomab, UK 279, UK 276, LeukArrest, rNIF,

Minocyclin, FK-506, Steroidy, Pentoxifylin)

7. Stabilizátory membrán a neurotrofika (Gangliosid, Cerebrolysin, Citicolin,

Erythropoetin, růstové faktory)

8. Ostatní (Caffeinol, Propofol, Statiny, Albumin, oxygenoterapie, elevace TK,

hypotermie, kmenové buňky, koktejly)

1. Antagonisté glutamátu

Glutamát je hlavní excitační nervový přenašeč, který indukuje excitotoxické neuronální poškození v průběhu ischemie. Aktivací postsynaptických receptorů NMDA (N-methyl-D-aspartate) a AMPA (alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol propionate) způsobuje vstup vápníku do buněk (Arundine 2004).

Kompetitivní NMDA antagonisté blokují glutamát přímým navázáním na glutamátové vazebné místo, nekompetitivní antagonisté blokují s NMDA přidružené iontové kanály (use-dependent). U přímých antagonistů byly zjištěny nežádoucí účinky (fencyklidové), které vedly ke studiu nepřímých antagonistů vážících se na jiná vazebná místa NMDA receptoru (glycin, polyamin) (Dawson 2001).

Modulátory uvolňování glutamátu jsou heterogenní přípravky, které různými mechanismy (zejména blokadou iontových kanálů) inhibují vyplavení glutamátu.

Blokáda AMPA receptorů působí proti vstupu sodíku do neuronů a brání sekundární aktivaci NMDA receptorů a napětově řízených vápníkových kanálů. Výhodou AMPA antagonistů proti NMDA antagonistům je protekce nejenom šedé, ale potenciálně i subkortikální bílé hmoty (Labiche 2004).

A/ NMDA antagonisté

▪ Kompetitivní

Selfotel. V klinických studiích byla zjištěna malá bezpečnost i tolerance Seltofelu (Grotta 1995). Dvě klíčové studie byly pozastaveny pro vzestup nežádoucích účinků a mortality i přes poloviční dávku ve srovnání s dávkou účinnou v experimentu (Pérez-Pinzón 1995).

▪ Nekompetitivní

Dizocilpin, Dextrorfan a Cerestat. V klinických studiích bylo jejich podání doprovázeno závažnými neuropsychiatrickými vedlejšími účinky a arteriální hypertenzí, další klinické zkoušky byly proto ukončeny (Alberts 1995). Cerestat byl přesto dále testován. Nižší dávky byly dobře snášeny, při vyšším dávkování byla zjištěna vyšší mortalita než u placebo. Studie byla předčasně ukončena (Muir 1995, Alberts 2001).

Hořčík ovlivňuje ischemickou kaskádu mnoha mechanismy. Vedle blokády NMDA receptorů prostřednictvím napětově řízených iontových kanálů je endogenním antagonistou kalciových kanálů, inhibuje uvolňování excitačních aminokyselin a má účinek vazodilatační

a protidestičkový (Ovbiagele 2003). Klinická studie IMAGES neprokázala klinickou účinnost (BI, mRS) magnesium sulfátu podaného do 12 hodin od vzniku příhody. Analýza podskupin nemocných zjistila benefit $MgSO_4$ pouze u nemocných s lakunárními infarkty. Dceřiná studie MRI IMAGES nezjistila signifikantní rozdíl velikosti infarktového ložiska proti placebo (Kidwell 2009). Magnesium je prototypem neuroprotektiva, které lze bezpečně podat před CT vyšetřením. V pilotní studii FAST-MAG nebyly při aplikaci před hospitalizací (střední doba podání 100 minut) zjištěny nežádoucí účinky (Saver 2004). V současné době probíhá klinická studie FAST-MAG fáze III, která testuje vliv časného podání $MgSO_4$ (do 1 hodiny a do 2 hodin, před přijetím do nemocnice) na dlouhodobý funkční výsledný stav (Los Angeles motor scale). Akutní iCMP byla zjištěna u 73% zařazených nemocných (www.strokecenter.org). V předběžných výsledcích podání hořčíku ve vysoké koncentraci neovlivnilo účinnost trombolýzy (Stewart 2006).

- **Nepřímí NMDA antagonisté**

Gavestinel (antagonista glycinové pozice NMDA receptoru) je nejbezpečnější NMDA antagonist. Dvě nezávislé randomizované studie (GAIN I, II) neprokázaly pozitivní vliv Gavestinelu na výsledný klinický stav (Barthelův index - BI) ani mortalitu (Sacco 2001, Lees 2000). Přípravek neovlivňoval ani velikost infarktu na magnetické rezonanci (MR) (Warach 2006).

Eliprodil (antagonista polyaminové pozice NMDA receptoru) neměl u nemocných prokazatelný léčebný efekt. Další klinické použití bylo zastaveno pro patologické změny na elektrokardiogramu (Lees 1997).

B/ Modulátory uvolňování glutamátu

Sipatrigin inhibuje presynaptické uvolňování glutamátu prostřednictvím ovlivnění sodíkového kanálu. Klinické testování Sipatriginu neprokázalo klinické zlepšení (modifikovaná Rankinova škála - mRS, BI) a bylo doprovázeno závažnými neuropsychiatrickými vedlejšími účinky. Studie byly předčasně zastaveny (Muir 2000).

Lubeluzol pozitivně ovlivňuje neuronální aktivitu v oblasti penumbry inhibicí vyplavení glutamátu cestou blokady kalciových a sodíkových kanálů a snižuje neurotoxicitu oxidu dusnatého (Lesage 1996). Dvě multicentrické studie (americko-kanadská a evropsko-australská) nezjistily prokazatelný léčebný efekt přípravku. Americká studie ukázala lepší kondici a soběstačnost (BI), evropská pak nižší mortalitu u podskupiny nemocných s lehkou příhodou (Grotta 1997, Diener 1998). Třetí velká studie nezjistila rozdíl ve výsledném

klinickém stavu (mortalita, mRS, BI) mezi podáním placebo a Lubeluzolu (Diener 2000). Metaanalýza provedených studií neodhalila vliv Lubeluzolu na mortalitu a stupeň závislosti nemocných. Další testování přípravku bylo zastaveno (Gandolfo 2002).

C/ AMPA antagonisté

Klinické testování **NBQX** a **ZK200775** bylo zastaveno pro nefrotoxicitu resp. sedaci (Turski 1998). Nedávno byl v terapeutickém okně šesti hodin u nemocných s prokázanou penumbrou na MR vyšetření testován přípravek **YM872** (studie fáze II - ARTIST MRI). Zjišťován byl vliv přípravku na objem ischemického ložiska na MR a na klinický výsledný stav. Současně proběhla studie ARTIST + (fáze III), která porovnávala efekt YM872 a trombolýzy s efektem placebo a trombolýzy na neurologický stav při podání přípravku do 3 hodin. Obě studie byly předčasně ukončeny po předběžné analýze pro neúčinnost přípravku. Závěry studií nebyly publikovány (www.strokecenter.org).

2. Ovlivnění jiných neurotransmiterů

A/ GABA agonisté

Gamaaminomáselná kyselina (GABA) je hlavní inhibiční mozkový neurotransmitter. GABA agonisté stabilizují klidové membránové potenciály v okolí mozkového infarktu, inhibují tak depolarizaci a brání další progresi ischemie.

Clomethiazol je krátkodobě působící sedativum s antikonvulzivním efektem, u kterého byly v experimentu zjištěny neuroprotektivní účinky (Sydserff 1995). Studie CLASS prokázala u podskupiny nemocných s velkým iktem v předním povodí funkční zlepšení (BI) (Wahlgren 1999). Navazující CLASS-1 však toto zjištění nepotvrdila (Lyden 2002). Pilotní studie CLASS-T, testující efekt Clomethiazolu v kombinaci s trombolýzou, zjistila ve srovnání s placebem výraznější klinické zlepšení (BI) 90. den (Lyden 2001).

Diazepam má GABAergní aktivitu a inhibuje tvorbu neuronální NO syntetázy (NOS). Randomizovaná studie EGASIS, podávající přípravek do 12 hodin od vzniku příhody, nezjistila signifikantní rozdíly v nezávislosti nemocných tři měsíce po iktu (mRS) (Lodder 2006).

Tiagabin, Vigabatrin, Topiramát, Lamotrigin a Lifarizine jsou antiepileptika s prokázaným neuroprotektivním účinkem u experimentálního modelu ischemie. Protektivní

efekt je zprostředkován aktivací GABA receptorů (A, B) a modulací sodíkových a vápníkových kanálů (Costa 2004, Square 1996).

B/ Agonisté serotoninu vedle aktivace serotoninových receptorů snižují uvolňování glutamátu, excitabilitu neuronů a inhibují apoptózu (Davies 1987).

Repinotan byl testován ve studii fáze II/III (BRAINS). Byl zjištěn lepší výsledný klinický stav nemocných (National Institutes of Health Stroke Scale - NIHSS) ve srovnání s placebem, rozdíly však nebyly statisticky významné (Ginsberg 1995).

Trazodon. Malá randomizovaná studie neprokázala pozitivní vliv přípravku na mortalitu a úpravu neurologického deficitu u nemocných s akutním hemisferálním mozkovým infarktem (Ramirez-Lessepas 1986).

ONO-2506 je poměrně nové neuroprotektivum, které ovlivňuje přenos glutamátu, GABA receptory a možnost uplatnění různých astrocytových faktorů (Labiche 2004). Studie RREACT testující účinnost léčby (mRS) podané do šesti hodin od vzniku příznaků byla předčasně ukončena a její závěry nebyly publikovány (www.strokecenter.org).

C/ Opioidní antagonisté. Endogenní opioidy působí na kappa opioidních receptorech jako excitační neurotransmitery.

Naloxon je nespecifický opioidní antagonist. Při testování vykazoval pozitivní vliv na výsledný klinický stav nemocných, výsledky však nebyly statisticky signifikantní (Fallis 1984, Olinger 1990). Pozornost byla následně upřena na selektivní antagonisty.

Nalmefen (Cervene) působí na opioidní receptory selektivně. Studie fáze II zjistila jeho bezpečnost a potenciální účinnost (BI, Glasgow outcome scale - GOS) u nemocných mladších sedmdesáti let (Clark 1990). Při podání přípravku do šesti hodin nebyl po třech měsících prokázán signifikantní rozdíl funkčního výsledného stavu (BI, GOS) proti placebo (studie Cervene) (Clark 2000).

3. Modulátory iontových kanálů

A/ Antagonisté vápníkového kanálu redukuje vstup vápníku (Ca) do buňky v počátečním stádiu ischemie prostřednictvím ovlivnění napěťově a receptorově řízených kanálů. Jelikož kalcium hraje zásadní roli v patofyziologii mozkové ischemie, byly do

antagonistů vápníkových kanálů vkládány velké naděje. Jejich hlavním nežádoucím účinkem je systémová hypotenze, která je považována za důvod jejich selhání.

Nimodipin je antagonist a vápníkových kanálů, který navíc selektivně dilatuje mozkové cévy. Studie testující perorální podání Nimodipinu nezjistily pozitivní ovlivnění výsledného klinického stavu (TRUST Study Group 1990, American Nimodipine Study Group 1992, Kaste 1994). Intravenózní aplikace (studie INWEST) dokonce vedla ke zvýšení mortality související se snížením diastolického tlaku (Wahlgren 1994). Metaanalýza studií zjistila zlepšení funkčního neurologického stavu pouze při perorálním podání do 12 hodin od vzniku příhody (Mohr 1994). Studie VENUS, testující závěry metaanalýzy, však nepotvrdila efekt (mRS) Nimodipinu ani při časně p.o. aplikaci a byla ukončena předčasně (Horn 2001). Poslední provedená metaanalýza nepotvrdila benefit perorální formy Nimodipinu a naopak zjistila, že intravenózní aplikace byla spojena s horšími klinickými výsledky (mortalita, závislost) (Horn 2000). Nimodipin tak zůstává pouze součástí prevence vazospazmů po subarachnoidálním krvácení (Feigin 2000).

Ani použití dalších inhibitorů kalciových kanálů (**Nicardipin, Israpidin, Daropidin, Flunarizin**) nemělo pozitivní vliv na funkční a neurologický výsledný stav (mRS, BI, Orgogozo scale) (Franke 1996).

B/ Antagonisté sodíkového kanálu

Fenytoin a Fosfenytoin jsou antiepileptika, která blokadou sodíkových kanálů a inhibicí šíření depolarizace v oblasti penumbry inhibují vyplavení glutamátu. Fosfenytoin se rychle metabolizuje na Fenytoin. Klinická studie fáze III nezjistila pozitivní vliv Fosfenytoinu na funkční klinický stav a byla předčasně ukončena (Labiche 2004).

C/ Aktivátory draslíkového kanálu

Maxipost (BMS-204352) je aktivátor napětově řízených draslíkových kanálů. Vyvolává neuronální hyperpolarizaci, snižuje vstup vápníku do buněk a vyplavení glutamátu. Klinická studie fáze III (POST) prokázala bezpečné použití přípravku, avšak ve srovnání s placebem nezjistila lepší výsledný klinický stav (Bozik 2001).

4. Antioxidanty (zametači volných kyslíkových radikálů)

Volné kyslíkové radikály se v ložisku ischemie objevují v pozdější fázi a během reperfúze. Neurony poškozují prostřednictvím lipidové peroxidace. Podání antioxidantů by mělo proto ovlivnit pozdní fázi ischemické kaskády.

NXY-059 je derivát phenyl butyl nitronu (PBN). Dvě velké randomizované studie (SAINT I, SAINT II) podávaly NXY-059 v terapeutickém okně šesti hodin. SAINT I zjistila signifikantní zlepšení výsledného stavu (mRS) ve srovnání s placebem (Lees 2006). Jednalo se o první studii fáze III, která prokázala signifikantní léčebný efekt neuroprotektce. Studie SAINT II však pozitivní efekt přípravku nepotvrdila a navíc zaznamenala vážné hypokalémie (Shuaib 2007). Rozborem příčin odlišných výsledků bylo zjištěno, že popsané klinické zlepšení ve studii SAINT I bylo velmi malé. Do obou studií byly zařazení nemocní léčení zároveň trombolýzou, zastoupení těchto nemocných bylo však různé a v analýze nebylo zohledněno. Euforie z pozitivních výsledků studie SAINT I byla vystřídána rozčarováním po publikaci SAINT II.

Tirilazad mesylat je 21-aminosteroid. Tirilazad byl testován ve studii RANTASS a RANTASS II (terapeutické okno šest hodin) (The RANTTAS Investigators 1996). Obě studie byly předčasně ukončeny, neprokázaly pozitivní vliv na funkční stav ani velikost infarktového ložiska a navíc se objevily pochybnosti o bezpečnosti přípravku (van der Worp 2002). Metaanalýza studií, včetně nepublikovaných, zjistila, že podání Tirilazadu zvyšuje mortalitu a invaliditu o 1/5. (Tirilazad International Steering Committee 2000).

Ebselen je látka obsahující organický selen. Při perorálním podání bylo patrné zlepšení funkčního stavu jeden měsíc po příhodě. Po třech měsících již nebyl ve srovnání s placebem žádný rozdíl (Yamaguchi 1998). Dosud probíhá randomizovaná studie fáze III testující podání Ebselenu u nemocných s kortikálními infarkty (www.strokecenter.org).

Edaravon patří mezi novější antioxidanty. Studie fáze II, testující podání přípravku do 72 hodin, prokázala zlepšení výsledného stavu (mRS) po třech měsících. (Edaravone Acute Infarction Study 2003).

5. Inhibitory proteáz

A/ Inhibitory kaspáz (Z-VAD, M826, MX1013)

Kaspázy jsou cysteinové proteázy, které štěpí bílkoviny podílející se na apoptóze.

Inhibitory kaspáz špatně pronikají hematoencefalickou bariérou (HEB) a působí ireverzibilně, proto byly testovány zatím jen v experimentálních studiích.

B/ Inhibitory Calpainu (AK275, AK295)

Calpain je neutrální, vápníkem aktivovaná proteáza cytosolu, která spouští ireverzibilní proteolýzu cytoskeletu. Za fyziologického stavu se vyskytuje jako neaktivní proenzym aktivovaný pouze při nervovém poškození. Inhibitory Calpainu by proto neměly vést ke vzniku nežádoucích účinků (Wang 2006). Testovány byly zatím v preklinických studiích (Ehler 2001).

6. Protizánětlivé přípravky

Ischémie je doprovázena zánětem. Zánět je na jedné straně přirozeným ochranným mechanismem, na straně druhé zánětlivé mediátory poškozují ischemickou nervovou tkáň. Protizánětlivá terapie má u experimentální ischémie ochranné účinky.

Enlimomab je myší monoklonální protilátka působící proti adhezi leukocytů. Při klinickém testování (studie EAST) byla zjištěna vyšší mortalita a horší výsledný klinický stav (mRS) u léčené skupiny nemocných (Furuya 2001). Důvodem selhání přípravku byly nežádoucích účinky (febrilie, pneumonie, meningitidy a kardiální potíže), za jejichž příčinu je považována paradoxní zánětlivá reakce (Zhang 1995).

UK 279 a **UK 276** jsou rekombinantní bílkovinné inhibitory CD receptorů leukocytů. Studie ASTIN byla ukončena předčasně pro neúčinnost přípravku (Scandinavian stroke scale) (Krams 2003). Důvodem selhání bylo působení přípravku pouze ve fázi reperfúze (Sughrue 2004).

LeukArrest je humanizovaná monoklonální protilátka blokuje průnik neutrofilů do ischemického ložiska navázáním na CD adhezivní molekulu neutrofilů. Fáze III klinického testování (současně podávána trombolýza) byla ukončena předčasně pro klinickou neúčinnost. Negativní výsledky nebyly publikovány (www.strokecenter.org).

rNIF (recombinant neutrophil inhibitory factor) působí proti zánětlivé kaskádě prostřednictvím inhibice adheze polynukleárních na endotel. Jeho neuroprotektivní účinky byly prokázány u experimentálního modelu ischémie (Juany 1998).

Minocyklin. Tetracyklinová antibiotika inhibují enzymy ischemické kaskády. Působí protizánětlivě prostřednictvím inhibice mikroglie a zánětlivých mediátorů (Yrjänheikki 1999). Minocyklin má dobrý průnik do CNS. V roce 2007 byla publikována první klinická

studie prokazující signifikantní klinické zlepšení (NIHSS, mRS, BI) u nemocných léčených Minocyklinem (Lampl 2007). V současné době probíhá studie fáze II, která v předběžných výsledcích prokázala bezpečné podání vyšších dávek, dobrou snášenlivost a nezaznamenala toxické účinky přípravku (www.strokecenter.org).

FK 506 je imunosupresivní přípravek používaný primárně v prevenci orgánové rejekce po transplantacích. Inhibicí kalcineurinu brání proliferaci T lymfocytů (Asai 1999). Je plánována randomizovaná klinická studie s časovým oknem 12 hodin (Labiche 2004).

Kortikosteroidy ovlivňují zánětlivou kaskádu doprovázející mozkovou ischemii a zlepšují regionální průtok postiženou oblastí (Kozler 2004). V klinických studiích kortikosteroidy selhaly, nebylo prokázáno pozitivní ovlivnění mortality a kvality přežití (Norris 1986). Zaznamenány byly závažné infekční komplikace a hyperglykemie. Za důvod selhání bylo považováno použité dlouhé terapeutické okno a pravděpodobná neselektivní transkripční genomová aktivita steroidů (Vayssiere 1997). Dosud není dostatek důkazů k použití kortikosteroidů v akutní fázi akutního mozkového infarktu (Qizilbash 2000).

Pentoxifylin patří mezi xantinové preparáty, má vazodilatační a rheologické účinky. Inhibicí fosfodiesterázy zvyšuje koncentraci cyklického adenosinmonofosfátu a ovlivňuje tak adhezivitu leukocytů. Randomizovaná studie fáze II neprokázala vliv přípravku na mortalitu a funkční deficit (Hsu 1988). Zlepšení kognitivních funkcí po podání pentoxifilinu u nemocných s vaskulární demencí prokázala evropská multicentrická studie (European Pentoxifylline Multi-Infarct Dementia Study group 1996).

7. Stabilizátory membrán a neurotrofika

GM1 je gangliosid, který působí neuroprotektivně. Má neurotrofické účinky a omezuje exitotoxicitu. Přípravek byl testován ve třech randomizovaných studiích, které neprokázaly jednoznačný léčebný efekt (SASS Trial group 1994, Argentino 1989, Lenzi 1994). Léčebný benefit (mortalita, BI, Toronto stroke scale) GM1 byl zjištěn pouze při podání do čtyř hodin. Metaanalýza studií neprokázala existenci důkazů o účinnosti GM1, navíc byl zjištěn výskyt syndromu Guillain-Barre (Candelise 2001).

Cerebrolysin je sloučenina obsahující volné aminokyseliny a malé peptidy. Působí jako kombinace endogenních neurotrofických faktorů. Inhibicí calpainu a kaspáz inhibuje apoptózu a má podpůrný vliv na neurogenezi, neuroreparaci a porušený oxidativní metabolismus mozku (Wronski 2000). Pozitivní vliv Cerebrolysinu na motorické a

kognitivní funkce a na zmenšení infarktového ložiska byl prokázán v randomizovaných studiích (Skvortsova 2004, Ladurner 2005). Potvrzení klinické účinnosti (mRS, BI, NIHSS) a bezpečnosti Cerebrolysinu je testováno v probíhající velké asijské studii CASTA (Hong 2009).

Piracetam je nootropikum s neuroprotektivními, hemorheologickými a protideštičkovými účinky. Stabilizuje buněčnou membránu a zlepšuje metabolismus mitochondrií. Studie PASS neprokázala signifikantní rozdíly mezi léčenou skupinou a placebem (Orgogozo scale, BI). Dodatečná analýza zjistila pozitivní vliv přípravku na výsledný klinický stav u podskupiny léčené do sedmi hodin (De Deyn 1997). V návaznosti na toto zjištění bylo testováno časné podání Piracetamu v dosud oficiálně neukončené studii PASS II. Metaanalýza ukázala nesignifikantním vzestup mortality u nemocných léčených Piracetamem jeden měsíc od vzniku příhody (Ricci 2006).

Erythropoetin (EPO) má multifaktoriální neuroprotektivní účinky. Aktivací cytokinového receptoru zprostředkovává fyziologickou odpověď na hypoxii, podporuje buněčnou proliferaci, inhibuje apoptózu, stimuluje diferenciaci erytroblastů, má antioxidační účinky a zvyšuje odolnost neuronů na toxické působení glutamátu (Brines 2000). Pilotní studie prokázaly bezpečnost podání přípravku. Zatím nebyly publikovány výsledky studií REGENESIS testující vliv přípravku NTX-265 (kombinace lidského choriového gonadotropinu a EPO alfa) na výsledný neurologický stav (mRS, NIHSS, BI) a vznik nežádoucích účinků (www.strokecenter.org).

Citicolin je exogenní forma cytidin 5-difosfocholinu působící protektivně mnoha mechanismy. Podílí se na syntéze fosfatidilcholinu, který reparuje poškozené membrány neuronů, inhibuje uvolňování volných mastných kyselin, tvorbu kyseliny arachidonové a glutamátem indukovanou apoptózu. Čtyři randomizované studie testovaly perorální podání Citicolinu (Clark 1997, Clark 1999, Clark 2001, Warach 2000). Metaanalýza studií zjistila signifikantní účinek přípravku na úpravu klinického stavu, přičemž největší profit byl při podání dávky 2 g. Také intravenózní aplikace přípravku, testovaná v menších studiích, vedla k funkčnímu klinickému zlepšení (Corso 1982). Citicolin je považován za bezpečné slabé neuroprotektivum s pozitivním ovlivněním neuronální plasticity. Výsledky probíhající multicentrické studie ICTUS, testující vliv přípravku na úpravu klinického stavu (NIHSS, mRS, BI), by měly být známy koncem roku 2010 (www.strokecenter.org).

Růstové faktory jsou endogenní polypeptidy, které mají vedle přímého neuroprotektivního účinku na oblast penumbry (inhibice excitotoxicity a apoptózy) také účinek vazodilatační, regenerační a proliferační. Podporují synaptogenezi a větvení dendritů

(Kawamata 1998). Jejich hlavní význam tkví pravděpodobně ve funkční úpravě po mozkovém infarktu. Problémem je obtížný průnik růstových faktorů HEB. Je proto studována jejich aplikace společně s nosičem OX26-SA (Song 2002). Pouze basic fibroblast growth factor (bFGF) prošel do klinického výzkumu (Fisher 2000). Provedené studie však byly předčasně ukončeny pro nesignifikantní rozdíly výsledného klinického stavu, resp. vyšší mortalitu (Labiche 2004, Bogousslavsky 2002).

8. Ostatní neuroprotektiva

Caffeinol je neuroprotektivum obsahující kofein a etanol. Protektivní účinek kombinace obou látek je dán ovlivněním rovnováhy mezi excitačními a inhibičními neurotransmitery, blokadou NMDA receptorů a posílením aktivity GABA. V experimentu vykázal silnější neuroprotektivní účinky než většina ostatních neuroprotektiv (zmenšení infarktového ložiska o 83%). Pilotní klinická studie prokázala proveditelnost podání Caffeinolu v kombinaci s hypotermií u nemocných léčených trombolýzou (Martin-Schild 2009). Nebylo zjištěno vyšší riziko intracerebrální hemoragie ani snížení účinnosti trombolýzy (Aronowski 2003). Je plánováno další klinické testování nadějného přípravku.

Propofol (total intravenous anesthesia – TIVA). Propofol působí protektivně prostřednictvím suprese excitačních neurotransmiterů a potenciací inhibiční aktivity podílející se na redukci excitotoxického poškození (Koerner 2006, Bayona 2004). Ve srovnání s volatilními anestetiky je podání TIVA spojeno s rychlejší úpravou kognitivních funkcí u starých nemocných (Tan 2009). V literatuře je dostatek spolehlivých důkazů o neuroprotektivním působení neuroanestézie u experimentálního modelu ischemie. Bohužel klinických studií, které by potvrdily efektivitu některého neuroanestetika v klinické praxi není mnoho. Za obecné neuroprotektivní účinky neuroanestézie jsou považovány: vyšší tolerance ke vzniku iCMP při sníženém mozkovém metabolismu, kvalitnější ventilace a oxygenace (použití $FiO_2=1$) a možnost urgentního ovlivnění vitálních funkcí.

Statiny vedle známých lipidových účinků mají i účinky neuroprotektivní, tzv. nelipidové, pleiotropní. Statiny zvyšují expresi endoteliální NO syntetázy, inhibují cytokiny, snižují produkci kyslíkových radikálů, působí antioxidantně, protizánětlivě a ovlivňují aktivitu trombocytů (Kalvach 2010, van der Most 2009). Klinická studie NeuSTART prokázala bezpečnost podání vysoké dávky Lovastatinu (Elkind 2009). Očekávány jsou klinické studie testující efektivitu statinů u nemocných s akutní iCMP. Neuroprotektivní

efekt je prokazatelný při dlouhodobém podávání, použití statinů je proto směřováno do oblasti profylaktické neuroprotektce.

Albumin je protein, který při podání vysoké dávky prokazuje mnoho neuroprotektivních mechanismů. Inhibicí lipidové peroxidace a vazbou volných mastných kyselin působí antioxidačně, inhibuje apoptózu, normalizuje mikrovaskulární permeabilitu a mikrocirkulaci, působí antiadhezivně na krevní elementy, způsobuje hemodiluci a ovlivňuje NO systém (Ginsberg 2008, Labiche 2004). Pilotní klinická studie ALIAS prokázala pozitivní účinek vysoké dávky Albuminu na výsledný klinický stav (NIHSS, mRS, BI), synergické působení s trombolýzou a dobrou snášenlivost přípravku (Palech 2006, Ginsberg 2006). Povzbudivé výsledky vedly k nastartování multicentrické studie ALIAS fáze III testující klinický efekt (mRS, NIHSS) přípravku a možné ovlivnění intravenózní a intraarteriální trombolýzy. Studie, jako jedna z mála, používá krátké terapeutické okno (pět hodin) (www.strokecenter.org).

Oxygenoterapie. Použití **normobarické oxygenoterapie** je jednodušší, dostupnější a bezpečnější než její hyperbarické alternativy. Při akutním mozkovém infarktu není většinou krevní průtok zastaven totálně. Faktorem, který je při rozvoji ischemie rozhodující, je proto dostupnost kyslíku. Při pokusech s hypoxií byly kritické průtokové prahy vyšší, když saturace krve kyslíkem byla dostatečná. Při hodnotách saturace krve kyslíkem nad 92% je normobarická oxygenoterapie však dnes považována za nepotřebnou (Kalvach 2010). **Hyperbarická oxygenoterapie** zvyšuje množství rozpuštěného kyslíku v krvi a pravděpodobně tím zvyšuje dodávku kyslíku do oblastí penumbry a prodlužuje její funkční přežití. Protektivně působí také prostřednictvím snížení hladiny glukózy, glutamátu a pyruvátu a zabráněním sekvestrace leukocytů v okolí infarktového ložiska (Labiche 2004). Pilotní klinická studie prokázala bezpečnost a efektivitu hyperbaroxie. Skupina léčená hyperbaroxií dosáhla lepšího funkčního výsledku než nemocní léčení hyperbarií (Nighoghossian 1995). Hyperbaroxie o delší expozici a vyšším tlaku aplikovaná v kratším intervalu je bezpečná avšak bez benefitu pro nemocné (Rusyniak 2003).

Elevace krevního tlaku (TK). Použití indukované arteriální hypertenze v akutní fázi iCMP je racionální. V oblasti penumbry ischemického ložiska dochází v důsledku ztráty autoregulačních mechanismů k maximální dilataci arteriol a prekapilár a mozkový průtok je zcela pasivně závislý na výši TK. Arteriální hypertenze může být účinná zejména u lakunárních infarktů a při okluzi extrakraniálních cév, kdy zlepšuje kolaterální průtok (Bergui 2002). Léčba arteriální hypertenze u akutního iktu je v současné době doporučována až při vzestupu TK nad 220/120 mmHg (Kalita 2006). Zatímco součástí primární a

sekundární prevence iktu je snaha vyvarovat se arteriální hypertenze, v akutní fázi je vyšší hodnota TK naopak žádoucí.

Hypotermie (lehká - 34°C, střední - 32°C). Při nižší teplotě má mozek nižší nároky na dodávku kyslíku a glukózy, nastává redukce aktivity lyzozomálních enzymů, zvýšené excitotoxicity, intracelulární acidózy a zánětu. Hypotermie inhibuje apoptózu, chrání HEB a udržuje rovnováhu neurotransmiterů (Gunn 2005). Provedené studie prokázaly bezpečnost a proveditelnost navození hypotermie povrchním i intravenózním chlazením u sedovaných a řízeně ventilovaných, ale i u nemocných při vědomí (Kammersgaard 2000, Krieger 2001, Georgiadis 2001). Probíhají studie testující proveditelnost a bezpečnost kombinace hypotermie a trombolýzy. Dosud je však hypotermie prokazatelně efektivní pouze u nemocných s hypoxickou encefalopatií po srdeční zástavě a u novorozenců s perinatální asfyxií (Bernard 2002, van der Worp 2010). Randomizované studie testující hypotermii u akutního mozkového infarktu zatím chybí.

Kmenové buňky. Možnost transplantace kmenových buněk u nemocných s mozkovým infarktem je v současné době velmi intenzivně studována. Pozitivní vliv kmenových buněk je dán nejenom náhradou ztracené funkce, ale také aktivací endogenních reparačních mechanismů (trofické faktory, neurogeneze, angiogeneze, pučení axonů a synaptogeneze) (Zhang 2009, Arvidsson 2002). Testovány byly neuronální kmenové buňky, kmenové buňky kostní dřeně, fetální a embryonální kmenové buňky a buňky pupečnickové krve (Padma 2009). První provedená klinická studie fáze I prokázala po transplantaci neuronálních kmenových buněk průměrné klinické zlepšení o 2,9 bodu (European Stroke Scale). Testována byla skupina 12 nemocných s iCMP v oblasti bazálních ganglií (Kondziolka 2000). Iniciální klinické studie proveditelnosti ukazují, že transplantace kmenových buněk u nemocných s mozkovým infarktem je reálná (Locatelli 2009). Problémem zůstává obtížný průnik kmenových buněk HEB (Kalita 2006).

Koktejly. Podání kombinace látek, která by ovlivnila ischemickou kaskádu různými mechanismy, se jeví jako velmi atraktivní a potenciálně optimální strategie. Koktejl, složený z přípravků, které nezvyšují riziko intracerebrální hemoragie a nesnižují účinnost trombolýzy, by bylo možné podat záhy po vzniku příznaků, ještě před stanovením diagnózy iCMP. Nejznámější testovanou kombinací byl v osmdesátých letech tzv. „Sendai cocktail“, který obsahuje Manitol, vitamin E a Bethamethason. Antioxidační efekt koktejlu u zvířecího modelu mozkové ischemie byl prokázán pomocí chemiluminiscenční spektrální analýzy (Suzuki 1985). Přestože přípravek neprošel kvalitním klinickým testováním, je na některých pracovištích používán během cévních neurochirurgických výkonů.

1.5. Postavení karotické endarterektomie v prevenci iCMP

Přestože existence obliterace krkavice je známá již několik století, v písemnictví byla zmiňována ojedinele (Savory 1856, Penzoldt 1880). Příčinou sporadických zpráv byla absence vyšetřovacích metod u žijících a nesprávná pitevní technika u pitvaných (Chiary 1905, Hunt 1914). Mozkové infarkty byly přisuzovány trombóze střední mozkové tepny, krční úsek krkavice proto při pitvě unikal pozornosti. Diagnóza obliterace krkavice byla spolehlivě umožněna až zavedením arteriografie Egasem Monizem v roce 1927 (Moniz 1934, Moniz 1937). Fisher v roce 1951 rozpoznal souvislost klinických cerebrálních příznaků (mozkový infarkt) s trombózou krkavice, situaci označil jako karotický syndrom (karotickou hemiplegii), a zmínil možnost chirurgického zásahu (Fisher 1951). Již o dva roky později byla provedena pravděpodobně první úspěšná karotická trombendarterektomie (DeBakey). Karotická endarterektomie (CEA) se stala nejčastější cévně chirurgickou operací a třetí nejčastější operací vůbec (Náhlovský 2006).

Jako jedinou cévně neurochirurgickou operaci lze CEA považovat za léčebný postup založený na podložených důkazech (evidence based medicine). Indikace operace jsou založeny na randomizovaných prospektivních studiích NASCET, ECST, ACAS a ACST (European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group 1991, North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators 1991, Barnett 1998, Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study 1995, MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group 2004). Studie potvrdily, že stupeň stenózy krkavice je nejvýznamnější determinantou prospěšnosti CEA. Vedle stupně stenózy hraje další významnou roli perioperační morbidita a mortalita (MM) konkrétního pracoviště. Přínos CEA v porovnání s konzervativní léčbou byl prokázán u symptomatických stenóz nad 50% a asymptomatických stenóz nad 60%. Požadovaná MM pracoviště provádějící operaci je podle American Heart Association (AHA) 6% pro symptomatickou stenózu a 3% pro asymptomatickou stenózu (Sacco 2006, Biller 1998). V posledních letech, také vlivem rozvoje alternativních endovaskulárních technik (karotický stenting – CAS), dochází ke zpřísnování operačních kritérií. Podle posledních doporučení European Stroke Organisation (ESO) je CEA efektivní v prevenci recidivy mozkového infarktu u nemocných se stenózou krkavice přesahující 70% za předpokladu, že MM provádějícího pracoviště nepřesahuje 6% (třída I, úroveň A), resp. u stenózy 50-69% při MM do 3% (třída III, úroveň C) (The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee

2008). Procento MM dříve udávané pro operaci asymptomatické stenózy je nyní vyžadováno pro operaci stenózy symptomatické. Rezervovaný přístup, zejména neurologické obce, je patrný u operací asymptomatických stenóz. CEA pro asymptomatickou stenózu není vůbec doporučována s výjimkou nemocných s vysokým rizikem iCMP (třída I, úroveň C). (The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee 2008).

Jedním z faktorů ovlivňujících morbiditu a mortalitu CEA je načasování operace po proběhlé ischemické příhodě (Mraček 2008). Ještě donedávna byla CEA tradičně odkládána o šest týdnů po prodělané příhodě. Důvodem byla obava z hemoragické transformace ischemického ložiska a z progresu ischemie při časném provedení operace (Little 1989). Na druhé straně bylo zjevné, že odklad výkonu je spojen s rizikem recidivy iCMP (Gasecki 1994) a rizikem okluze krkavice (Hunter 1965). Podkladem časové prodlevy byla vysoká MM při časném provedení operace po iCMP. Toto zjištění pochází ze studií, které byly prováděny před érou CT a lze proto předpokládat, že nebyli vyřazeni nemocní s již existující intracerebrální hemoragií, popřípadě s rozsáhlou ischemií a často byli operováni i nemocní v bezvědomí (Bruteman 1963, Wylie 1964, Blaisdel 1969). Nové prospektivní studie a metaanalýzy původních multicentrických studií však neprokazují vyšší riziko časně CEA a upozorňují na významně časově vázaný přínos CEA (Bond 2003, Ballota 2002, Rothwell 2004). Riziko recidivy iCMP je nejvyšší časně po proběhlé iCMP a s rostoucím časovým odstupem od příhody výrazně klesá. Kombinované riziko opakování iCMP a plánované CEA proto často převyšuje riziko časněho výkonu, který recidivě příhody zabrání (Gasecki 1998). Paušální odkládání CEA o 4-6 týdnů po proběhlé ischemické příhodě se proto jeví jako neopodstatněné. Poslední doporučení uvádějí, že nemocní po transitorní ischemické atace (TIA) nebo stabilním neinvalidizujícím mozkovém infarktu profitují s časně provedené CEA, nejlépe provedené do 14 dnů od příhody (třída II, úroveň B) (The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee 2008).

Vedle benefitu časněho provedení operace bylo napříč všemi podskupinami nemocných zjištěno, že z CEA profitují více muži a nemocní starší 75 let. Spolehlivé vysvětlení tohoto fenoménu dosud nebylo podáno (Rothwell 2004).

CEA byla zpočátku prováděna v místním znecitlivění. S rozvojem oboru anesteziologie začala být na většině pracovišť užívána celková anestézie. Provádění CEA v narkóze bylo spojeno s nutností zavádět shunt paušálně u všech operací. Přestože dosud nebyly publikovány dostatečné důkazy o vzestupu rizika peroperační ischemické příhody při používání karotického shuntu, domníváme se, že shunt rizika CEA zvyšuje (Rerkasem

2009). Například Mazul-Sunko et al. poukazují na častější poruchy kognitivních funkcí po CEA s peroperačním shuntem (Mazul – Sunko 2010). Rozvoj peroperační neuromonitorace, zejména elektrofyziologických technik, umožnil shuntovat jen v indikovaných případech. Paušální zavádění shuntu při CEA se stalo obsolentním přístupem. Druhou možností individuálního zavádění shuntu bylo použití lokoregionálních anesteziologických technik (Čertík 2005). Tento trend je patrný zejména na cévně chirurgických pracovištích a na neurochirurgických pracovištích nemajících k dispozici kvalitní elektrofyziologické zázemí. Do této doby lze datovat vznik diskuzí a zahájení studií celková versus lokální anestézie. Mezinárodní multicentrická studie Gala, publikovaná v roce 2008, nezjistila rozdíly celkového klinického stavu (procento peroperační iCMP, infarktu myokardu a mortality) u nemocných operovaných v celkové nebo lokální anestézii (GALA Trial Collaborative Group 2008). Na podkladě závěrů této studie je zřejmé, že oba anesteziologické přístupy jsou si rovnocenné a typ anestézie u nemocných podstupujících CEA lze volit individuálně.

1.6. Endogenní kognitivní evokované potenciály

Endogenní kognitivní evokované potenciály (event related potentials – ERPs) představují elektrickou odpověď mozku na zaměřené události. Jiné označení ERPs zní proto také evokované potenciály na zaměřené události. Vybavitelnost ERPs, na rozdíl od exogenních evokovaných potenciálů, je nezávislá na fyzikálních vlastnostech stimulu, na jeho sensorické modalitě, ale vyžaduje angažovanost subjektu na zpracování podnětu. Při stimulaci různým sensorickým podnětem, sluchovým nebo vizuálním, vyvoláme kognitivní odpověď, pokud se na ni subjekt zaměří. Tato koncentrace může být i podvědomá. U ERPs lze hodnotit více komponent, v praxi se nejčastěji využívá vlna P3 (P300) (Duncan 2009).

Pro vybavení ERPs existuje více paradigmat. Nejčastěji se využívá paradigma „odd - ball“. V praxi to znamená, že subjekt je vystaven sérii sensorických podnětů s určitou fyzikální charakteristikou. Tyto stimuly, nazývané maskovací (frequent), mají danou frekvenci. Mezi stimuly jsou nepravidelně zařazeny méně frekvenční podněty s jinou fyzikální charakteristikou, nejčastěji však stejné sensorické modality. Tyto stimuly jsou nazývány terčové (target). Subjekt je instruován tyto terčové podněty počítat. Výsledkem vyšetření jsou dva separátní záznamy, jeden odpovídající maskovacím podnětům a druhý podnětům terčovým. Terčovými podněty je vybaven komplex P1 N1 P2 N2 P3. Vlna P3 (P300) je z komplexu nejvýraznější a představuje pozornostní zpracování podnětu, tzn. že subjekt zaregistroval a pozornostně zpracoval terčový stimul mezi maskovacími stimuly. Vlna P3 je generována z více podkorových i korových oblastí mozku: frontální, temporální a parietální kortex, gyrus cinguli a thalamus (Olofsson 2008).

Maskovací podněty vyvolávají odpověď N1 nebo P2, kde dominantou komplexu je vlna N1 (N100). Vlna N1 představuje jen percepci stimulu, je pozdním sluchovým potenciálem a nemá žádnou korelaci s kognitivním procesem. Generována je v primárním sluchovém kortexu v Heschelových gyrech a asociačním sluchovém kortexu (Polich 2007).

Obecně je obtížné stanovit normu v oblasti kognitivní neurofyzologie. Odpovědi jsou závislé na aktuálním kognitivním stavu pacienta. U nemocných s kognitivní poruchou vlna P3 zcela chybí, nebo je snížena amplituda často společně s latencí odpovědi. Výsledky vyšetření kognitivních funkcí se porovnávají s kontrolní skupinou zdravé populace.

2. ÚVOD

Karotická endarterektomie je účinná operace v primární i sekundární prevenci mozkového infarktu za předpokladu, že morbidita a mortalita operací na pracovišti nepřesahuje doporučovanou úroveň (The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee 2008). Komplikace CEA lze rozdělit na neurologické, interní a chirurgické. Za neurologickou MM je z velké části zodpovědná peroperační ischemická cévní mozková příhoda způsobená embolizací nebo hypoperfuzí. Snahou operačního týmu je minimalizovat riziko vzniku peroperační iCMP, resp. hloubku neurologického deficitu pokud k iCMP dojde. Vznik iCMP po operaci, jejímž cílem je právě vzniku ischemické příhody zabránit, je vždy frustrující komplikací.

Jednou z možností, jak snížit následky peroperační iCMP, je užití neuroprotektivních opatření. Neuroprotektce je definována jako strategie působící proti škodlivým biochemickým a molekulárním dějům, které, pokud zůstanou neovlivněny, vedou k ischemickému poškození mozku (Ginsberg 2008). Přes prokazatelný pozitivní vliv neuroprotektce na zmenšení rozsahu ischemie u zvířecího modelu, dosud nebyl prokázán statisticky signifikantní léčebný efekt neuroprotektce ve III. fázi klinického testování (Ginsberg 2009). Za hlavní příčinu neúspěchu neuroprotektce u nemocných s akutním mozkovým infarktem je považováno příliš dlouhé terapeutické okno (Ginsberg 2009, Savitz 2007). Účinnost neuroprotektce v preklinickém výzkumu byla prokázána při podání do šesti hodin od vzniku příznaků iCMP. Největšího efektu však bylo dosaženo při podání před vznikem příhody (Cheng 2004). Toto zjištění vedlo ke vzniku nového konceptu tzv. profylaktické neuroprotektce (Savitz 2007). Preventivní používání neuroprotektiv před rizikovými výkony z pohledu vzniku iCMP (typickým příkladem je právě CEA), by mohlo nemocným přinést benefit.

Výskyt peroperačních iCMP při CEA je však velmi nízký. Ve velkých sestavách se pohybuje v intervalu od desetin procenta až po jednotlivá procenta. V celém našem souboru karotických endarterektomií se iCMP vyskytla v 0,5%. K posouzení vlivu neuroprotektce na výskyt iCMP by proto bylo nezbytné hodnotit soubory obsahující řádově tisíce pacientů. Tak vysokých počtů při prospektivním sledování lze v praxi metodicky dosáhnout pouze v mezinárodních multicentrických studiích. Dosud nebyla podobná studie publikována. Již ze samotné definice neuroprotektce je zřejmé, že vzniku vlastní iCMP předchází změny na biochemické úrovni (mozkový metabolismus) a změny subklinické. V naší studii proto

hodnotíme vliv neuroprotektce na mozkové metabolické parametry a souvislost s event. následnými klinickými konsekvencemi a kognitivními změnami.

3. CÍL PRÁCE

Cílem práce bylo zhodnotit, zda profylaktické podání kombinace neuroprotektivních strategií při CEA je prospěšné. Primárním cílem bylo posoudit dopady aplikovaných neuroprotektivních opatření na mozkové metabolické parametry a kognitivní funkce.

Sekundárním cílem práce bylo zhodnotit spokojenost nemocných s typem podané anestézie.

4. METODIKA

4.1. Vstupní kritéria

Do prospektivní studie bylo zařazeno 35 nemocných sledovaného souboru a 35 nemocných kontrolního souboru, u kterých byla provedena elektivní CEA pro symptomatickou stenózu vnitřní krkavice v období 2007 - 2008.

Vstupními kritérii byl stav po prodělané tranzitorní ischemické atace nebo dokonané malé iCMP s minimálním reziduálním deficitem (National Institutes of Health Stroke Scale - NIHSS < 3), nález na počítačové tomografii (CT) bez známek čerstvé hypodenzity, stenóza ACI přesahující 50% dle CT angiografie a podepsaný informovaný souhlas.

Do studie nebyli zařazeni nemocní, u kterých by aktuální klinický stav, insuficience kolaterálního cévního řečiště nebo aktuální stav mozkové tkáně mohly ovlivnit primární hodnocené parametry (neurologická nestabilita, kontralaterální okluze ACI, čerstvá hypodenze na CT, CEA provedená do 14 dnů od příhody).

S výjimkou nemocných po velké iCMP, operujeme všechny nemocné se symptomatickými stenózami krkavice co nejdříve po proběhlé příhodě podle současných platných guidelines (viz kapitola 1.5). Timing operací nebyl v žádném případě cíleně odkládán, aby vyhověl vstupním kritériím studie. Dlouhý časový odstup operací od proběhlých příhod je dán pozdním odesláním nemocných z neurologických pracovišť a nezařazením skupiny nemocných paradoxně správně operovaných do 14 dnů od iCMP.

4.2. Použitá neuroprotektce

U sledovaného souboru byla využita baterie preventivních neuroprotektivních opatření, která zahrnovala (Tab. 4.1):

1. Sendai koktejl podaný během 30 minut po úvodu do celkové anestézie (20% Manitol 150 ml, Phenhydan 500 mg, Solumedrol 1g – vše i.v. + Tokoferol 300 mg i.m.).
2. Cerebrolysin (50 ml i.v.) podaný během 30 minut po úvodu do celkové anestézie.
3. Ventilaci 100% O₂ (FiO₂=1) v období zasvorkování tepen.
4. Indukovanou systémovou arteriální hypertenzi (elevace středního arteriální tlaku (MAP) na hodnotu 100 mmHg) v období zasvorkování tepen.
5. Podání neuroanestézie (TIVA – totální intravenózní anestézie).

U nemocných kontrolního souboru operovaných v regionální anestézii nebyla neuroprotektce podána.

Tabulka 4.1. Kombinace použitých neuroprotektivních strategií.

FiO₂ – fraction of inspired oxygen, MAP - middle arterial pressure,
TIVA – total intravenous anesthesia.

Kombinace neuroprotektivních strategií
Sendai koktejl (Manitol, Phenhydan, Solumedrol, Tokoferol)
Cerebrolysin
FiO ₂ =1
MAP = 100 mm Hg
TIVA

4.3. Způsob podané anestézie

Nemocní sledovaného souboru byli operováni v celkové anestézii, která patří do naší neuroprotektivní strategie. Použita byla standardní neuroanestézie (TIVA) užívaná při CEA: premedikace opiátem dle váhy nemocného, standardní úvod do anestézie (Propofol 1,5 – 2 mg /kg, Sufentanyl 5-10 microg, Atracurium 0,5–0,6 mg/kg), po tracheální intubaci byl nemocný ventilován do podání Heparinu směsí O₂ a N₂O (1:1) a byla udržována normokapnie, anestézie byla vedena kontinuálním intravenózním podáváním 1% Propofolu (3-10 mg/kg/h) s opakovanými bolusy relaxancia a opioidu (Atracurium 0,1-0,15 mg/kg, Sufentanyl 5-10 microg).

Nemocní kontrolního souboru byli operováni v regionálním znecitlivění. Použita byla blokáda cervikálního plexu (cervikální blok): premedikace opiátem dle váhy nemocného. Vlastní blokáda hluboké krční pleteně byla prováděna aplikací 6-8ml 0,75% Ropivacainu k příčným výběžkům obratlů C2 a C3 ze dvou vpichů bez použití neurostimulátoru. K anestézii povrchní krční pleteně byla aplikována směs 4ml 0,75% Naropinu a 5-10 ml 1% Mesocainu v místě křížení v. jugularis externa a m. sternocleidomastoideus v hloubce asi 1cm mírně vějířovitě a podél kývače. V průběhu výkonu byly dle potřeby podávány nízké dávky Midazolamu (0,5-1 mg i.v.) či Alfentanilu (0,25mg i.v.) případně doplněné výplachem operačního pole nebo lokální infiltrací 1% Mesocainem.

4.4. Operační technika

Operaci provádíme v poloze nemocného na zádech s horní polovinou těla elevovanou o 20° a hlavou ukloněnou od operované strany. Při operaci v celkové anestézii jsou v průběhu operace kontinuálně monitorovány mozkové funkce prostřednictvím somatosenzorických evokovaných potenciálů (oboustranné SEP n. medianus) a šestisvodového EEG. U nemocných operovaných v regionální anestézii sledujeme neurologický obraz.

Z klasického anterolaterálního řezu podél předního okraje m. sternocleidomastoideus vypreparujeme nejprve společnou krkavici (ACC) s bifurkací a poté i vnitřní (ACI) a zevní krkavici (ACE). K zabránění nežádoucím vegetativním reflexům vyplachujeme operační pole lokálním anestetikem a karotický glomus infiltrujeme Marcainem. Odhalujeme dolní okraj

m. biventer a identifikujeme n. XII. ACI izolujeme vždy nad předpokládaný konec sklerotického plátu. Po vypreparování tepen jsou nemocní heparinizováni (dle váhy 7500 – 10000 t.j.). Následně pokračujeme mikrochirurgickou technikou. Arteria thyroidea superior, ACE a ACI svorkujeme aneuryzmatickými svorkami, ACC “buldokem”. Techniku everzní endarterektomie indikujeme vyjíměčně při současné významné elongaci ACI (kinking, coiling). V drtivé většině případů volíme podélnou arteriotomii z ACC do ACI. Shunt zavádíme pouze v indikovaných případech. O nutnosti zavedení shuntu nás informuje pokles neuronálních funkcí zjištěný prostřednictvím SEP a EEG, resp. rozvoj neurologické výpadové symptomatiky (hemiparéza, fatická porucha, porucha vědomí) při operaci v regionálním znecitlivění. Indikací k zavedení shuntu při operaci v CA je pokles amplitud vln N20/P25 o více než 50%. Vlastní sklerotický plát tupě odlučujeme nejprve v ACC, kde jej ostře přetínáme. Poté pokračujeme do ACE, odkud plát odstraňujeme everzně. Velmi pečlivě odstraňujeme plát z ACI. Většinou se nám daří pomocí mikroskopu jej odstranit do ztracena. V případě nutnosti fixujeme distální intimu v ACI jednotlivými stehy 8/0. Dokonalé ošetření distální intimy je bez zvětšení a osvětlení mikroskopem obtížně proveditelné. Cévní lumen vyplachujeme roztokem Heparinu a odstraňujeme v proudu patrné vlající jemné zbytky sklerotického plátu. Sutura cévy provádíme pokračovacím stehem (6/0) v jedné vrstvě. Zvětšení mikroskopem nám umožňuje zabírat do stehu jen minimum cévní stěny, sutura je hustá, vodotěsná a stěna tepny je spíše v nadbytku. Při použití shuntu ponecháváme v ACC asi 1 cm neuzavřený úsek, kterým shunt extrahujeme. Před dokočením sutury tepnu vždy vyplachujeme roztokem Heparinu, uvolňujeme svorku z ACI a zkoušíme tak vydatnost zpětného toku a vyplavujeme eventuální zbytky sklerotických hmot. Po dokončení stehu tepny krátce opět uvolňujeme svorku z ACI, poté snímáme svorky z ACE a ACC a po několika vteřinách, kdy krevní proud prošel tepnami, definitivně snímáme svorku z ACI. Tímto postupem zajistíme spolehlivé odplavení potenciálních embolů do řečiště zevní krkavice. Na suturu pokládáme plátek Surgicelu, vyplachujeme operační pole a pečlivě koagulujeme všechny drobné zdroje krvácení. Heparinizaci antagonizujeme většinou jen z jedné poloviny. Do karotického lůžka přikládáme podtlakovou drenáž a operační ránu uzavíráme po anatomických vrstvách. Nemocný je anesteziologem vždy probuzen na operačním sále. Všichni nemocní jsou kontinuálně 24 hodin sledováni na JIP neurochirurgického oddělení. Po operaci je pokračováno v antiagregační léčbě a miniheparinizaci. Nemocné většinou propouštíme do domácí péče po zhojení rány a odstranění intradermálního stehu týden po operaci. První kontrola na neurochirurgické cévní

ambulanci probíhá dva měsíce po operaci a dále po půl roce, kdy je provedeno kontrolní sonografické vyšetření operované tepny.

4.5. Primární sledované cíle

Primárním cílem bylo posoudit dopady aplikovaných neuroprotektivních opatření na mozkové metabolické parametry a kognitivní funkce (Tab. 4.2.).

Sledovány byly hodnoty těchto metabolických mozkových parametrů: S100B protein, laktát, glykémie, saturace jugulárního bulbu – SvjO₂, pH. Hodnoty uvedených metabolických mozkových parametrů byly získávány v průběhu operace punkcí homolaterální vnitřní jugulární žíly. Náběr žilní krve byl proveden před uvolněním cévních svorek.

Potencionální vliv mozkových metabolických změn na výsledný klinický stav byl posuzován prostřednictvím NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) před operací a první a sedmý pooperační den.

Kognitivní funkce byly hodnoceny prostřednictvím MMSE (Mini Mental State Exam) a evokovaných potenciálů na zaměřené události (ERPs) - vlny P300 a N100. Vyšetření byla prováděna vždy jeden den před operací a první a šestý pooperační den. Pro vybavení ERPs byla použita sluchová stimulace, dva frekvenčně rozdílné burst stimuly, maskovací podnět 1000 Hz a terčový podnět 2000 Hz. Zprůměrněno bylo 500 stimulů. Registrace byla prováděna na skalpu ve vertexové sagitální linii (Fz, Cz, Pz). Hodnocena byla amplituda a latence vln P300 a N100.

Tabulka 4.2. Primární sledované cíle. SvjO₂ - jugular vein bulb oxygen saturation, MMSE – Mini Mental State Exam.

Primární sledované cíle
S100B protein
laktát
glykémie
SvjO ₂
pH
MMSE
P300, N100

4.6. Sekundární sledované cíle

Sekundárním cílem práce bylo zhodnotit spokojenost nemocných s typem podané anestézie a preferenci celkové anestézie nebo regionální anestézie při podobném operačním zákroku v budoucnosti (Tab.4.3.). Názory nemocných byly získávány vyplněním dotazníku v průběhu hospitalizace.

Znění dotazníku:

1. Byla(a) jsem spokojen(a) s typem podané anestézie?
A/ ANO B/ NE (vyjmenujte důvody)
2. Kdybych měl(a) možnost volby, příště bych volil(a) operaci:
A/ v celkové anestézii (narkóza)
B/ při vědomí

Tabulka 4.3. Sekundární sledované cíle.

Sekundární sledované cíle
Spokojenost s podanou anestézií
Preference typu anestézie

4.7. Statistická analýza

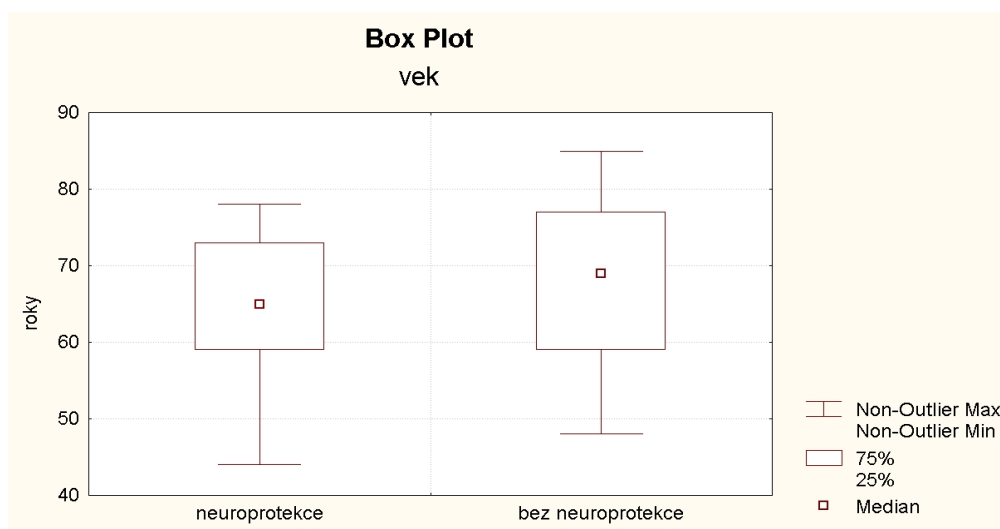
Sledované parametry byly vyhodnoceny a výsledky v obou souborech porovnány. Statistická analýza byla provedena s užitím software Statistica 9.0. Pro měřené parametry v celém souboru a v jednotlivých skupinách a podskupinách byly počítány základní statistické údaje. Hladina významnosti byla stanovena ve výši 5%. Na porovnání distribucí jednotlivých parametrů v různých skupinách a podskupinách, vzhledem k distribucím těchto proměnných, byl použit neparametrický dvouvýběrový Wilcoxonův test. Pro zjištění závislosti zkoumaných znaků, vzhledem k negaussovskému rozdělení těchto proměnných, byl použit Spearmanův koeficient korelace. Změny zkoumaných parametrů v čase byly, vzhledem k rozložení daných proměnných, analyzovány užitím neparametrické Friedman ANOVY a rozdíly mezi časovými okamžiky byly testovány párovým znaménkovým testem. Analýza vývoje zkoumaných parametrů v čase a mezi danými skupinami byla zpracována užitím parametrické ANOVY (repeated design).

5. VÝSLEDKY

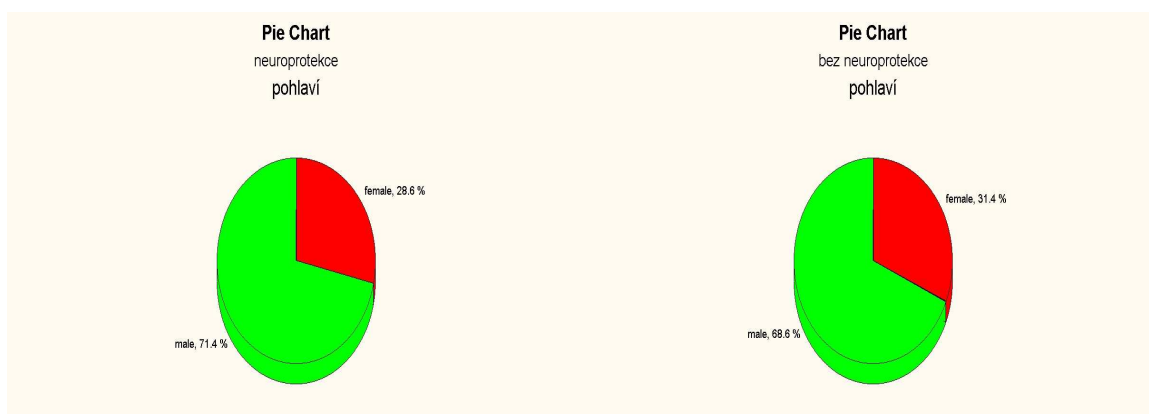
5.1. Demografická charakteristika souboru

Ve sledovaném dvouletém období (2007-2008) byla CEA s využitím neuroprotektce provedena u 35 nemocných (25 mužů, 10 žen) ve věku 44 – 77 (medián 65) a u 35 nemocných kontrolního souboru (24 mužů, 11 žen, věk 48-84 (medián 69)). Rozložení věku ani pohlaví se mezi oběma soubory signifikantně nelišilo (Graf 5.1., Graf 5.2.).

Graf 5.1. Věkové rozložení nemocných. Nesignifikantní rozdíl.



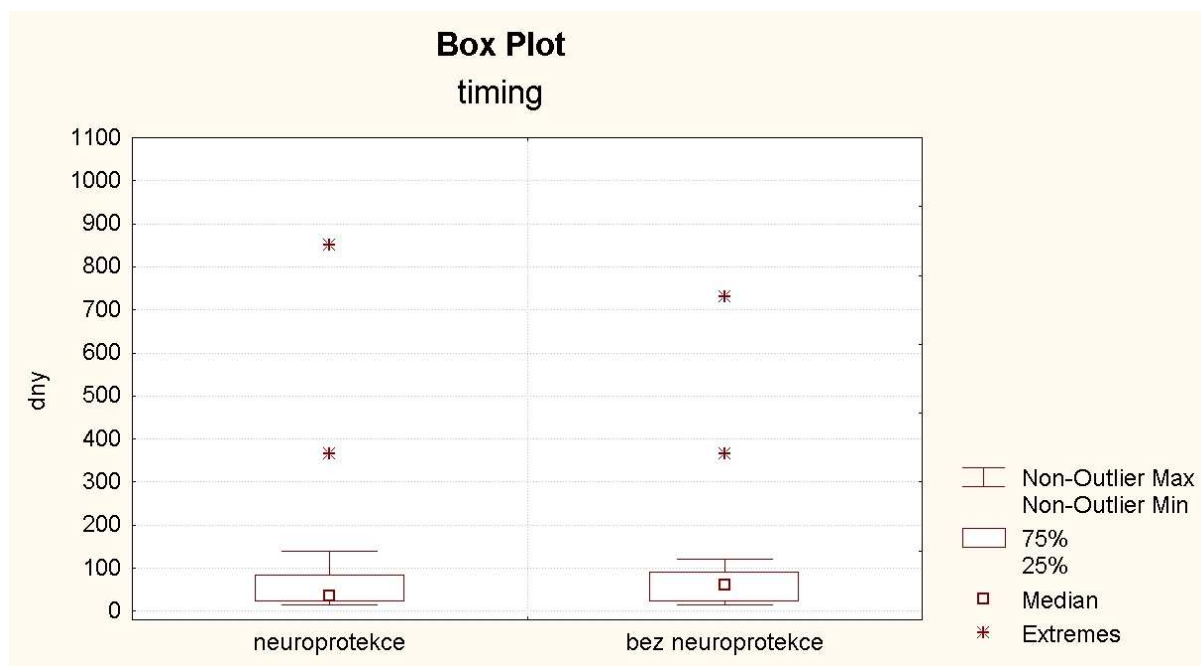
Graf 5.2. Zastoupení pohlaví. Nesignifikantní rozdíly.



5.2. Timing operace

Aby nedošlo k ovlivnění sledovaných parametrů proběhlou iCMP, byli do studie zařazeni nemocní, kteří nebyli operováni dříve než 14. den po ischemické příhodě. Nezjistili jsme statisticky významné rozdíly mezi oběma soubory v načasování operace po proběhlé iCMP (Graf 5.3.). Časový interval operace ve sledovaném souboru od proběhlé iCMP (dny): min 14, median 36, max 851. Timing operace v kontrolním souboru: min 14, median 60, max 730.

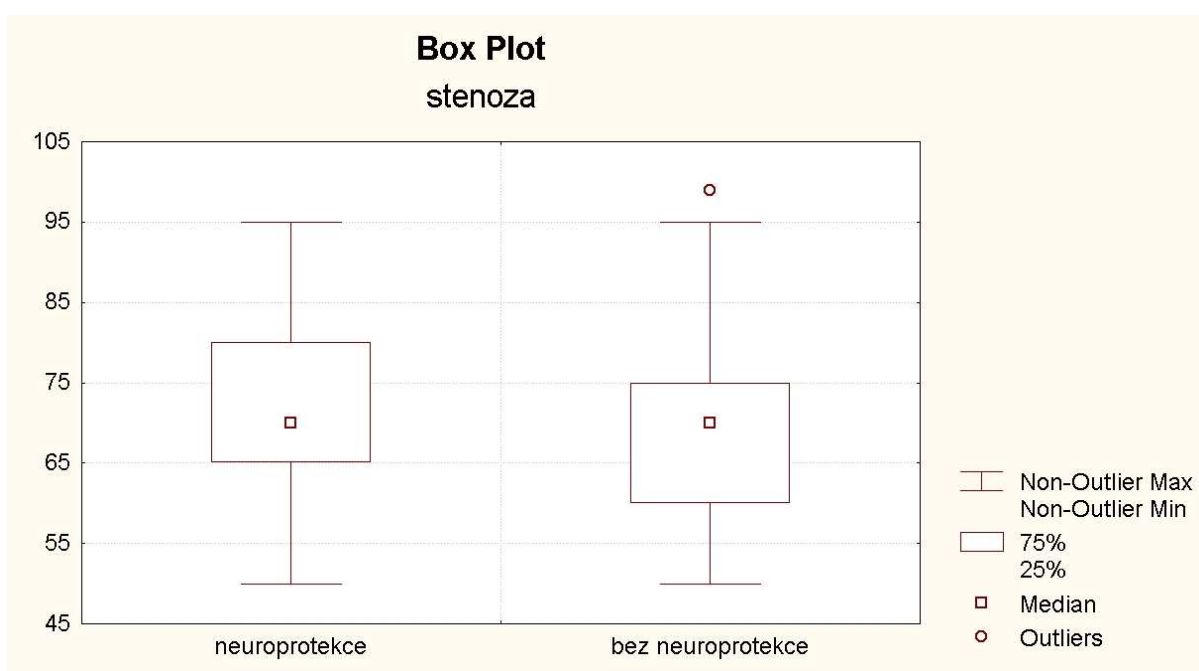
Graf 5.3. Timing operace po proběhlé iCMP. Nesignifikantní rozdíly.



5.3. Stupeň stenózy

Do studie byli zařazeni nemocní se symptomatickou stenózou 50-99 %. Stupeň stenózy se mezi oběma soubory signifikantně nelišil (Graf 5.4.). Sledovaný soubor (%): min 50, median 70, max 95, kontrolní soubor (%): min 50, median 70, max 99.

Graf 5.4. Porovnání stupně stenózy. Nesignifikantní rozdíl.



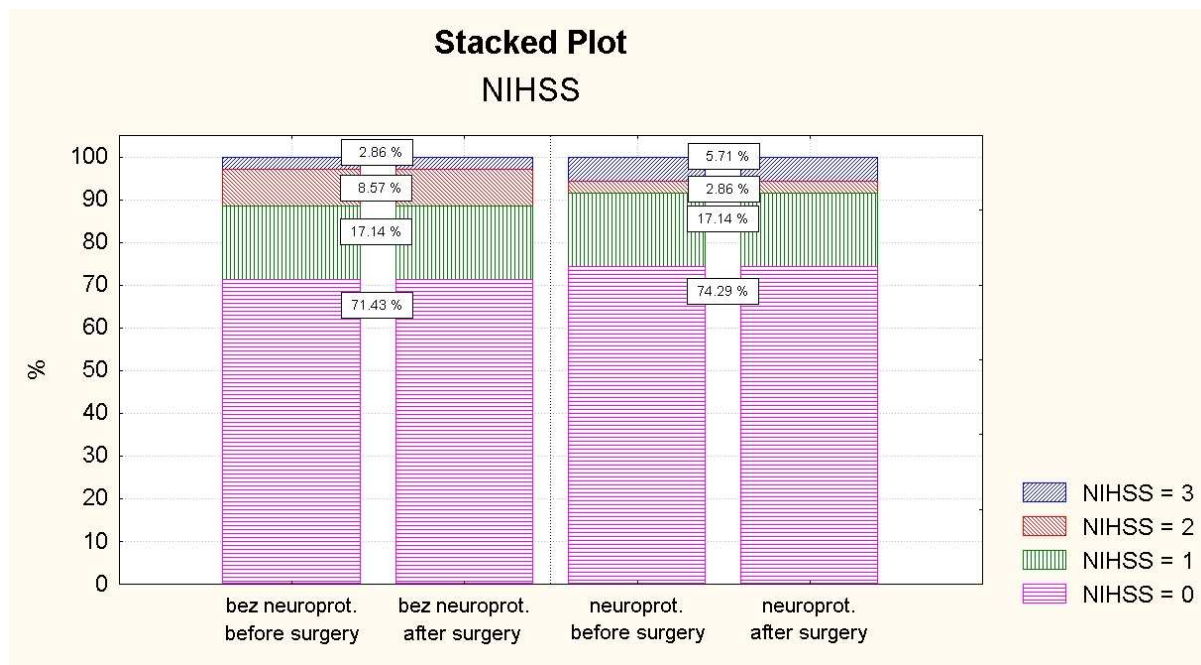
5.4. Výsledný klinický stav

Devět nemocných sledovaného souboru mělo před operací lehký reziduální neurologický deficit (NIHSS 1-3), ostatní měli normální neurologický nále. V kontrolním souboru mělo lehký reziduální neurologický deficit před operací deset nemocných (NIHSS 1-3), ostatní byli bez neurologického deficitu.

V obou souborech nebyla zaznamenána žádná peroperační iCMP, předoperační a pooperační NIHSS se nelišilo u žádného nemocného. Zjištěné signifikantní rozdíly hladin některých metabolických parametrů neměly vliv na výsledný klinický stav (Graf 5.5).

Nebyl prokázán statisticky signifikantní rozdíl mezi sledovaným a kontrolním souborem v předoperačním ani pooperačním neurologickém stavu (NIHSS 0 – 74% vs. 71% , NIHSS 1 – 17% vs. 17% - , NIHSS 2 – 3% vs. 9%, NIHSS 3 – 6% vs. 3%).

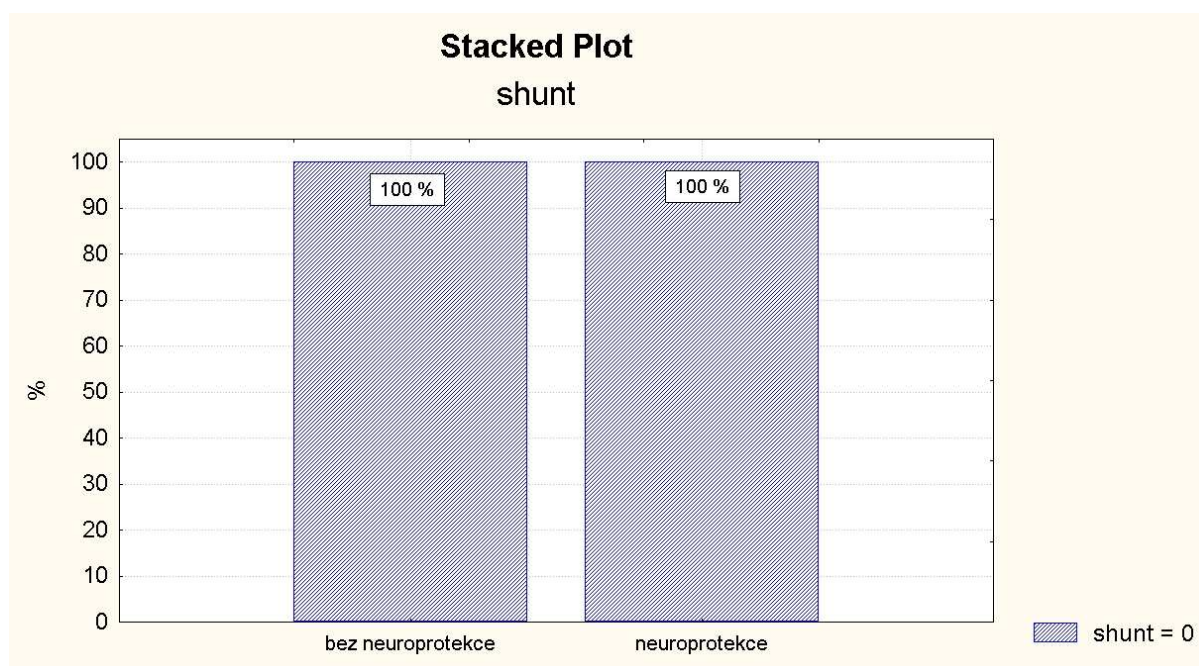
Graf 5.5. Předoperační a pooperační NIHSS. Nesignifikantní rozdíly. NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale.



5.5. Frekvence zavádění peroperačního shuntu

V obou skupinách nebylo nutné ani v jednom případě zavést peroperační shunt (Graf 5.6.).

Graf 5.6. Frekvence peroperačního shuntování.

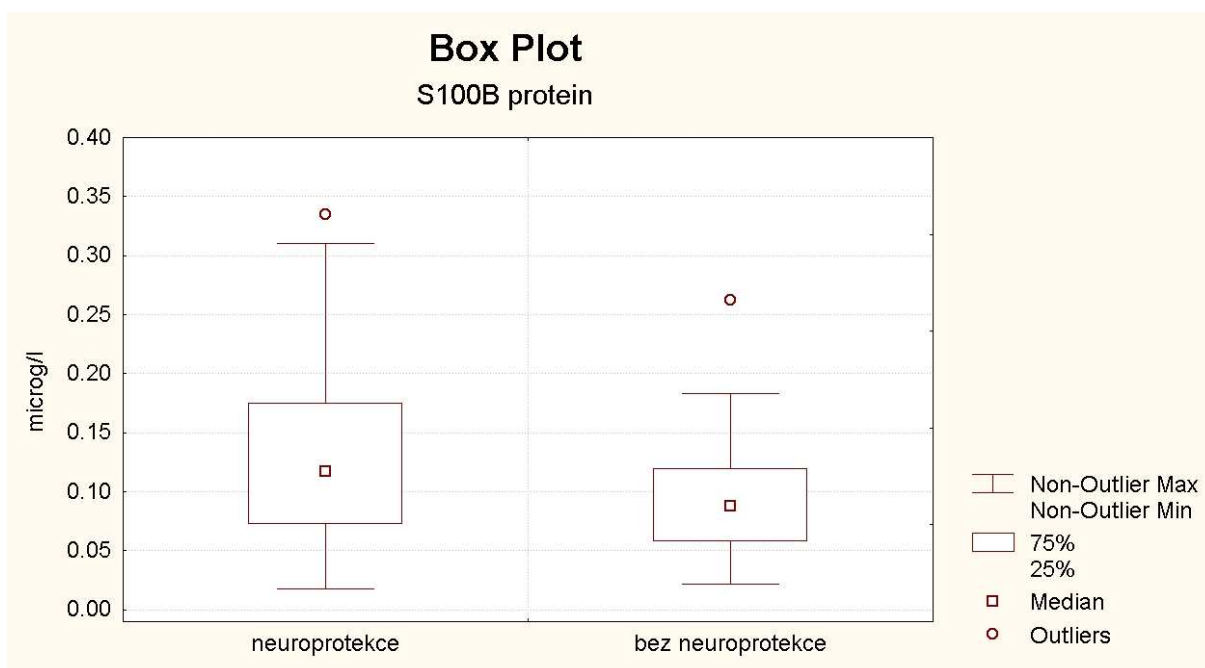


5.6. Primární sledované cíle

5.6.1. 100B protein

Ve sledovaném souboru ve srovnání se souborem kontrolním byly zjištěny signifikantně vyšší hladiny S100B proteinu (microg/l) (min 0,018, median 0,117, max 0,335 vs. min 0,022, median 0,088, max 0,262; $p < 0,0182$) (Graf 5.7.). Ve většině případů (83% sledovaného souboru, 89% kontrolního souboru) se hodnoty pohybovaly ve fyziologickém referenčním rozmezí (0,001 - 0,14 microg/l).

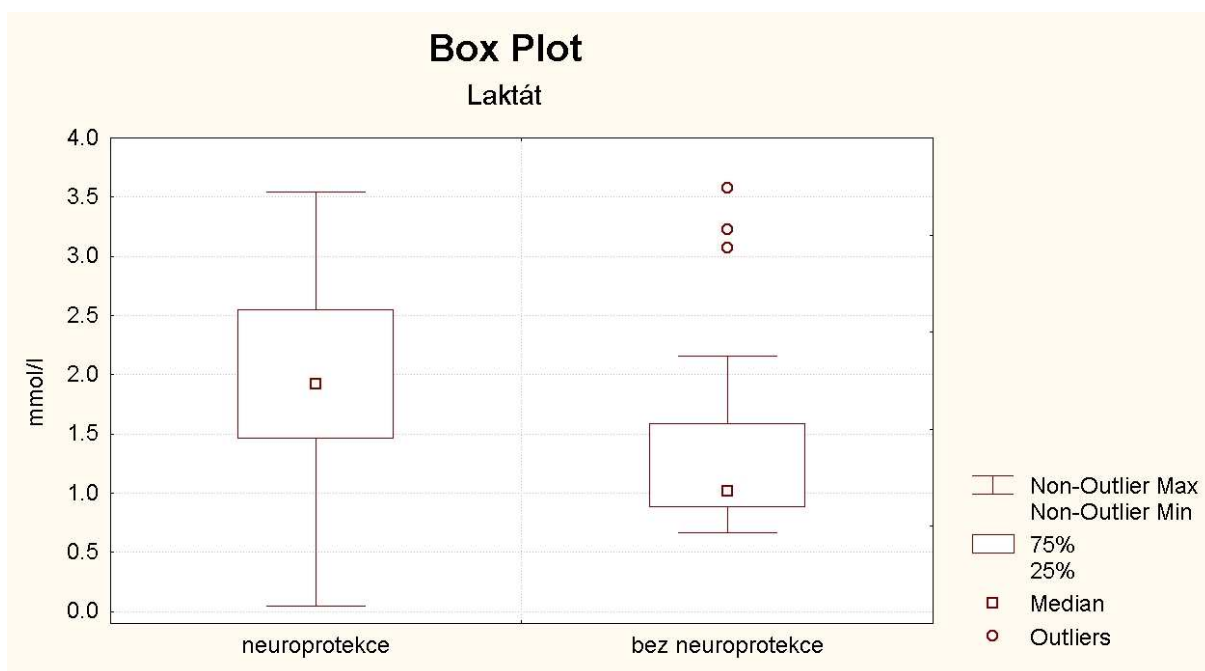
Graf 5.7. S100B protein. Signifikantně vyšší hodnoty ve sledovaném souboru ($p < 0,0182$).



5.6.2. Laktát

Ve sledovaném souboru ve srovnání se souborem kontrolním byly zjištěny signifikantně vyšší hladiny laktátu (mmol/l) (min 0,050, median 1,92, max 3,540 vs. min 0,670, median 1,020, max 3,580; $p < 0,0006$) (Graf 5.8). Ve většině případů (83% sledovaného souboru, 91% kontrolního souboru) se hodnoty pohybovaly ve fyziologickém referenčním rozmezí (0,6 – 2,4 mmol/l).

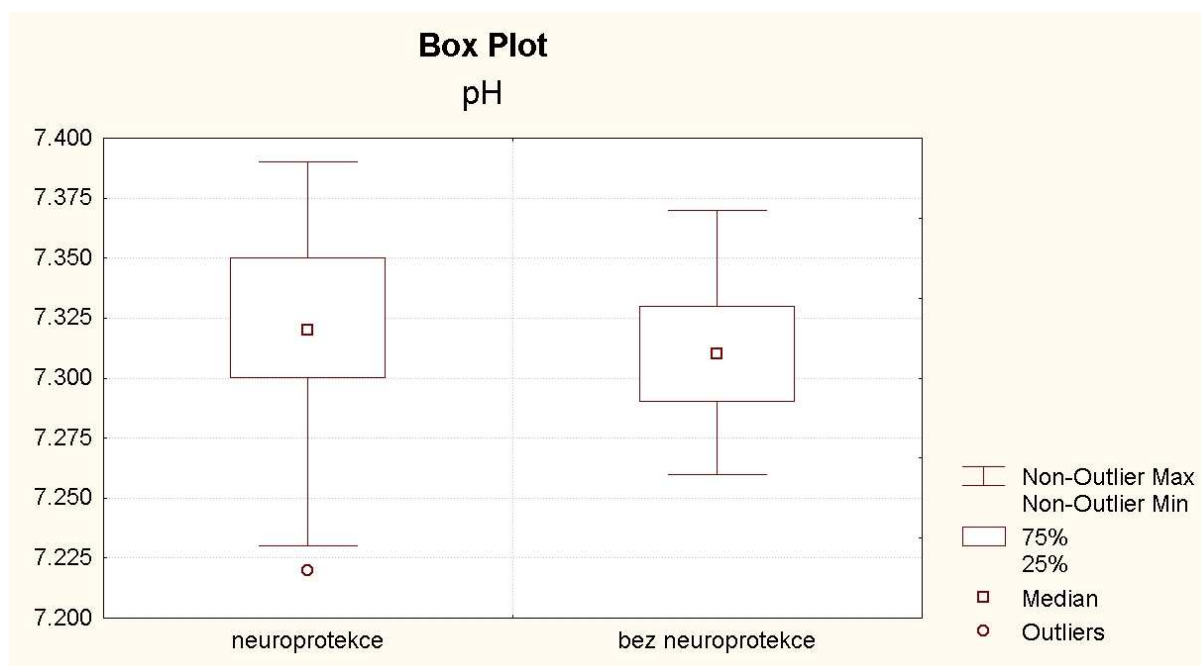
Graf 5.8. Laktát. Signifikantně vyšší hodnoty ve sledovaném souboru. ($p < 0,0006$).



5.6.3. pH

Mezi oběma soubory nebyly zjištěny statisticky signifikantní rozdíly v hodnotě pH. Sledovaný soubor: min 7,22, median 7,32, max 7,39. Kontrolní soubor: min 7,26, median 7,31, max 7,37 (Graf 5.9.). V obou souborech se většina hodnot (77% sledovaného souboru, 91% kontrolního souboru) pohybovala pod fyziologickým referenčním rozmezím (7,36 - 7,44) v oblasti mírné acidózy.

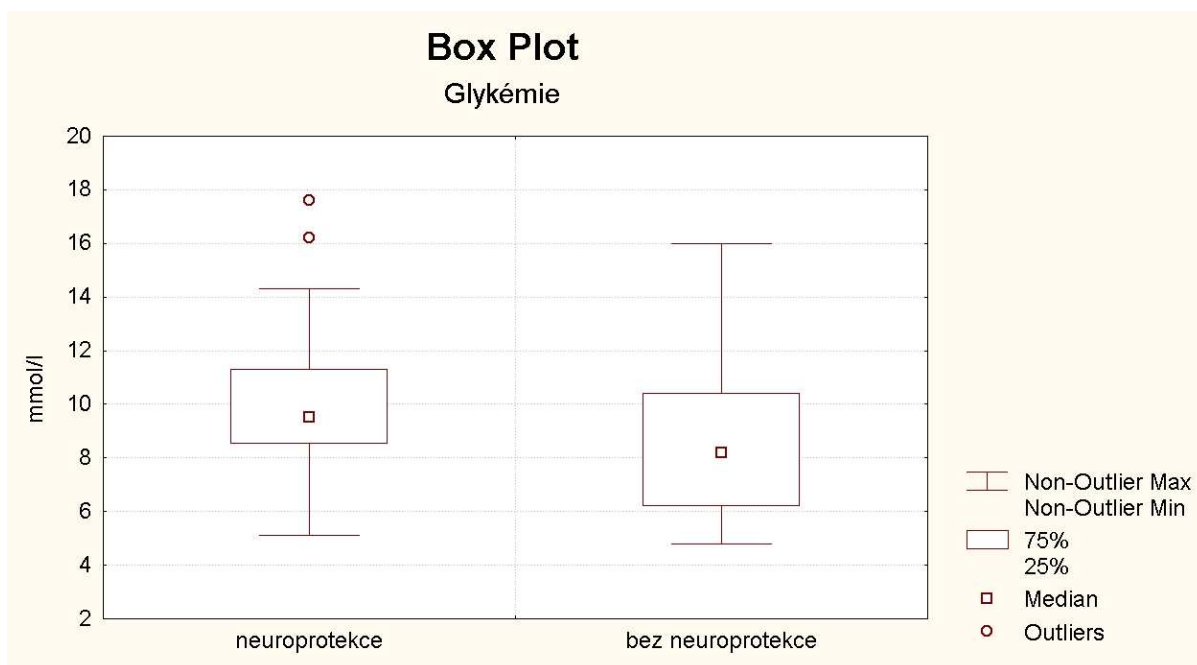
Graf 5.9. Hodnoty pH. Nesignifikantní rozdíl.



5.6.4. Glykémie

Ve sledovaném souboru ve srovnání se souborem kontrolním byly zjištěny signifikantně vyšší hladiny glykémie (mmol/l) (min 5,1, median 9,5, max 17,6 vs. min 4,8, median 8,2, max 16,0; $p < 0,0243$) (Graf 5.10.). Drtivá většina hodnot (97% sledovaného souboru, 91% kontrolního souboru) přesáhla fyziologické referenční rozmezí (3,6 - 5,6mmol/l).

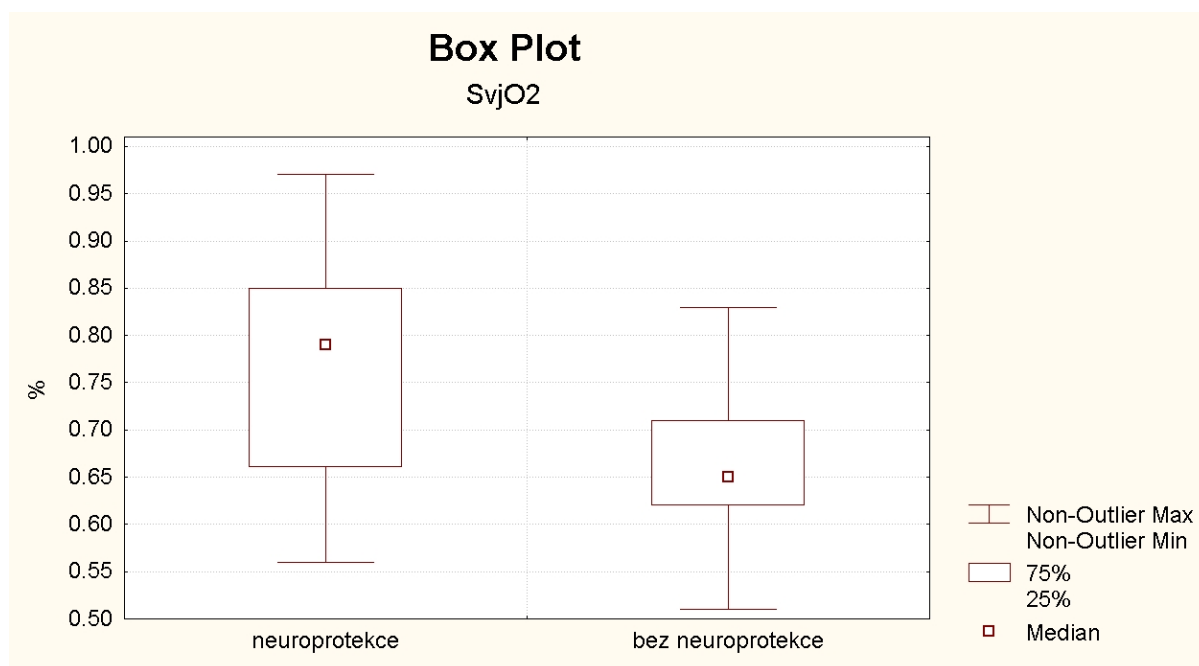
Graf 5.10. Glykémie. Signifikantně vyšší hodnoty ve sledovaném souboru ($p < 0,0243$).



5.6.5. SvjO₂ (Saturace jugulárního bulbu)

Ve sledovaném souboru ve srovnání se souborem kontrolním byly zjištěny signifikantně vyšší hodnoty SvjO₂ (%) (min 0,56, median 0,79, max 0,97 vs. min 0,51, median 0,65, max 0,83; $p < 0,0001$) (Graf 5.11.). Hodnoty SvjO₂ u sledovaného souboru přesahovaly fyziologické referenční rozmezí (55-71%) u 66% případů. V kontrolním souboru byla v jednom případě (3%) zaznamenána hodnota nižší než je fyziologické rozpětí, v 97% byly zjištěny fyziologické hodnoty.

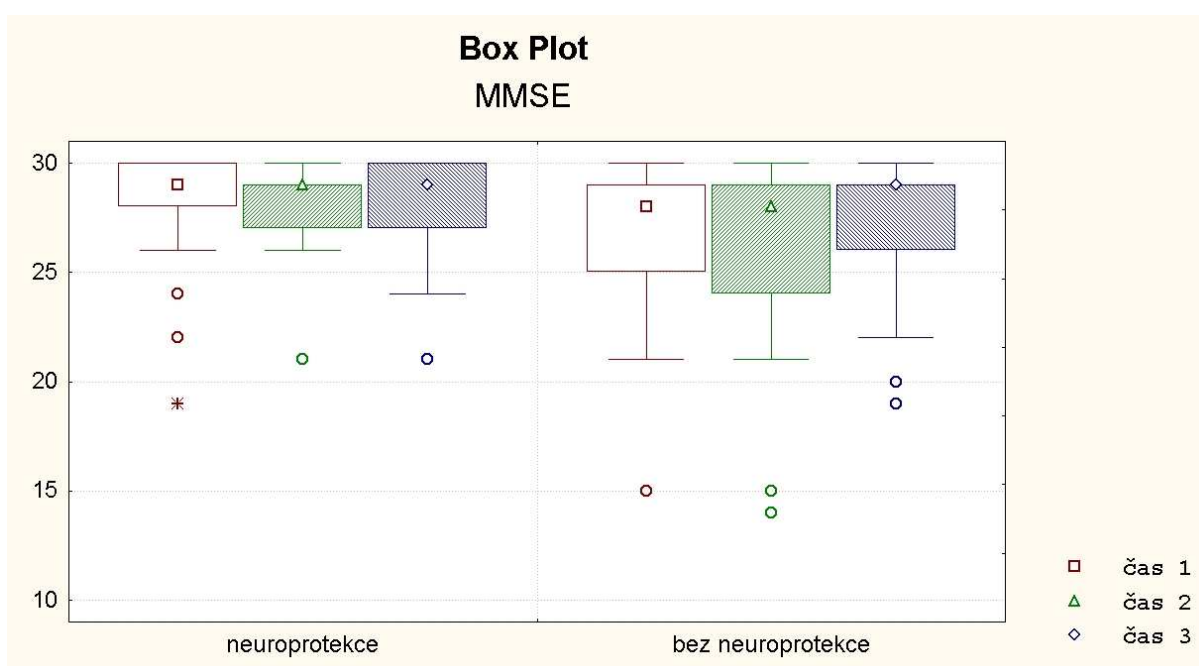
Graf 5.11. Saturace v jugulárním bulbu. Signifikantně vyšší hodnoty ve sledovaném souboru ($p < 0,0001$).



5.6.6. MMSE (Mini Mental State Exam)

Kognitivní funkce hodnocené prostřednictvím MMSE se signifikantně nelišily (Graf 5.12.). Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl MMSE u sledované a kontrolní skupiny v daných časech, ani ve vývoji MMSE v čase (median 29-29-29 vs. 28-28-29).

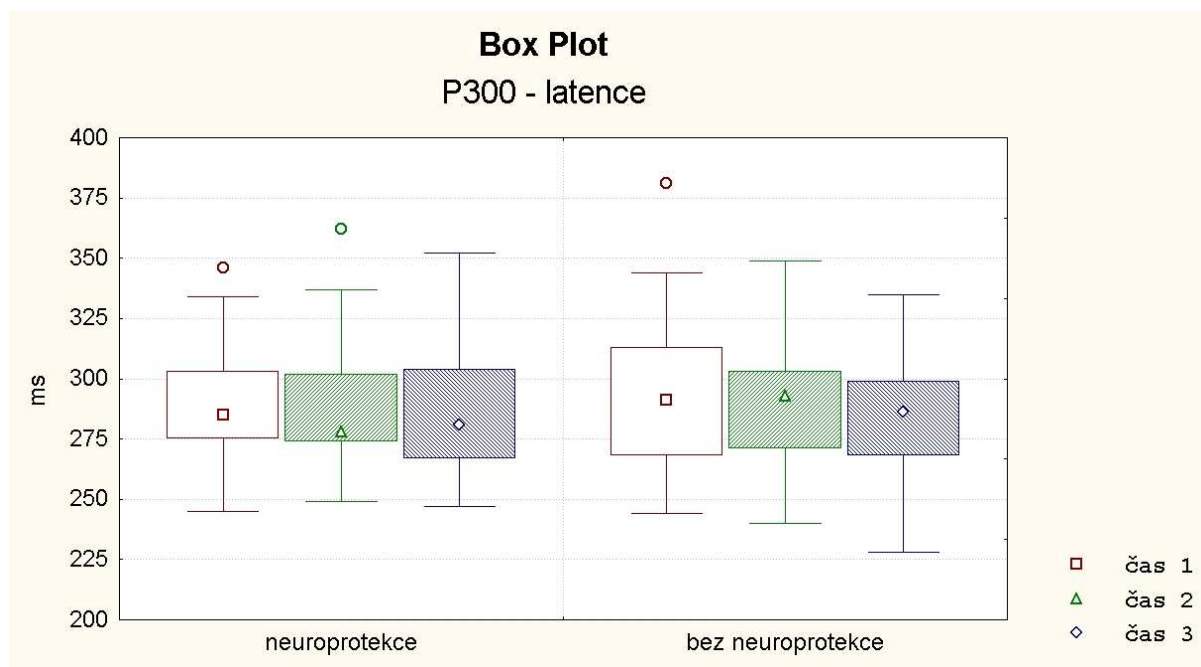
Graf 5.12. Mini Mental State Exam. Nesignifikantní rozdíly. MMSE – Mini Mental State Exam.



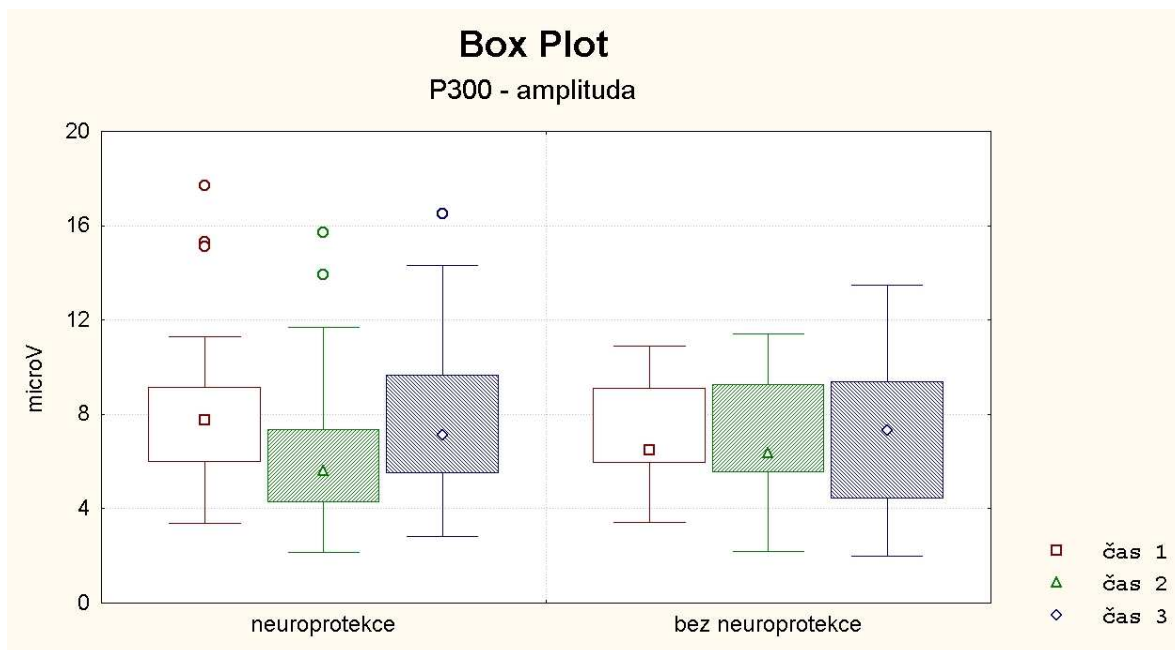
5.6.7. ERPs (Endogenní kognitivní evokované potenciály)

Elektrofyzilogické vyšetření nebylo u šesti nemocných z každého souboru úplné, hodnoceno proto bylo 29 nemocných v obou skupinách. Signifikantní rozdíly byly zjištěny u amplitud vln P300 a N100 při druhém měření a u latence vlny N100. Latence P300 se signifikantně mezi soubory nelišily v žádném z měření, nebyl zaznamenán ani vývoj latence P300 v čase (Graf 5.13.). Ve sledovaném souboru došlo k signifikantně většímu poklesu amplitudy P300 při druhém měření než v souboru kontrolním (microV) (median 7,8 - 5,6 vs. 6,5 - 6,4; $p < 0,0046$) (Graf 5.14.). U obou souborů došlo k poklesu amplitudy N100 při druhém měření, pokles se však u obou souborů signifikantně nelišil (microV) (median 6,1 - 4,2 vs. 6,1 - 4,3) (Graf 5.15.). V kontrolním souboru bylo prokázáno malé, avšak statisticky významné, prodlužování latence N100 v čase ($p < 0,0180$). U sledovaného souboru tento vývoj latence N100 zaznamenán nebyl (Graf 5.16.).

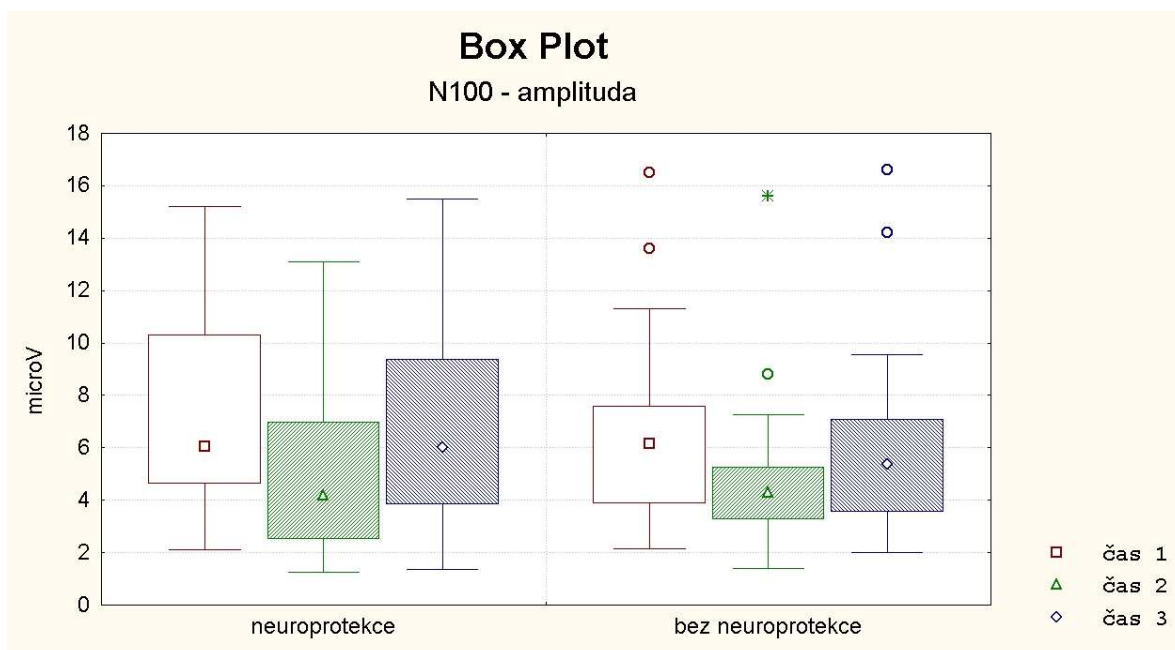
Graf 5.13. Vývoj latence vlny P300 v čase. Nesignifikantní změny.



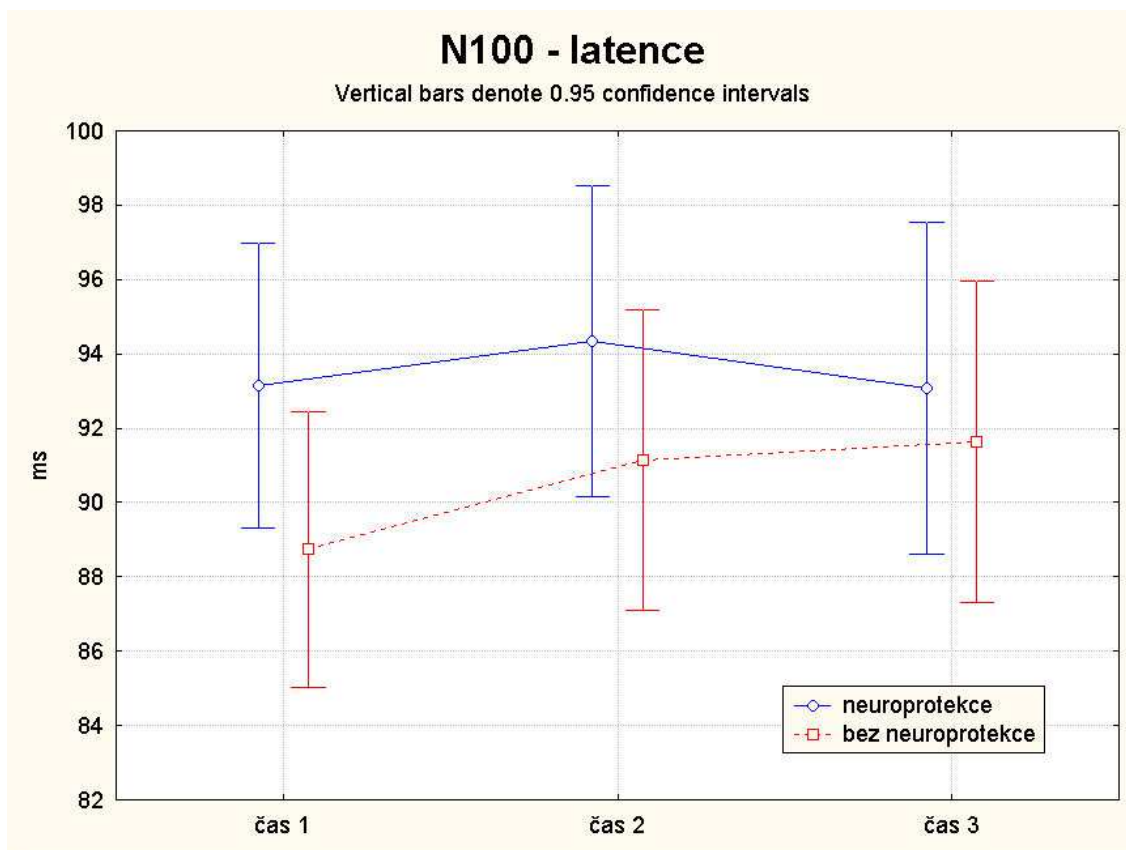
Graf 5.14. Vývoj amplitudy vlny P300 v čase . Signifikantní pokles při druhém měření u sledovaného souboru ($p < 0,0046$).



Graf 5.15. Vývoj amplitud vlny N100 v čase. Pokles při druhém měření se v obou souborech signifikantně neliší.



Graf 5.16. Vývoj latence vlny N100 v čase. Mírné avšak statisticky významné prodloužení latence v kontrolním souboru.

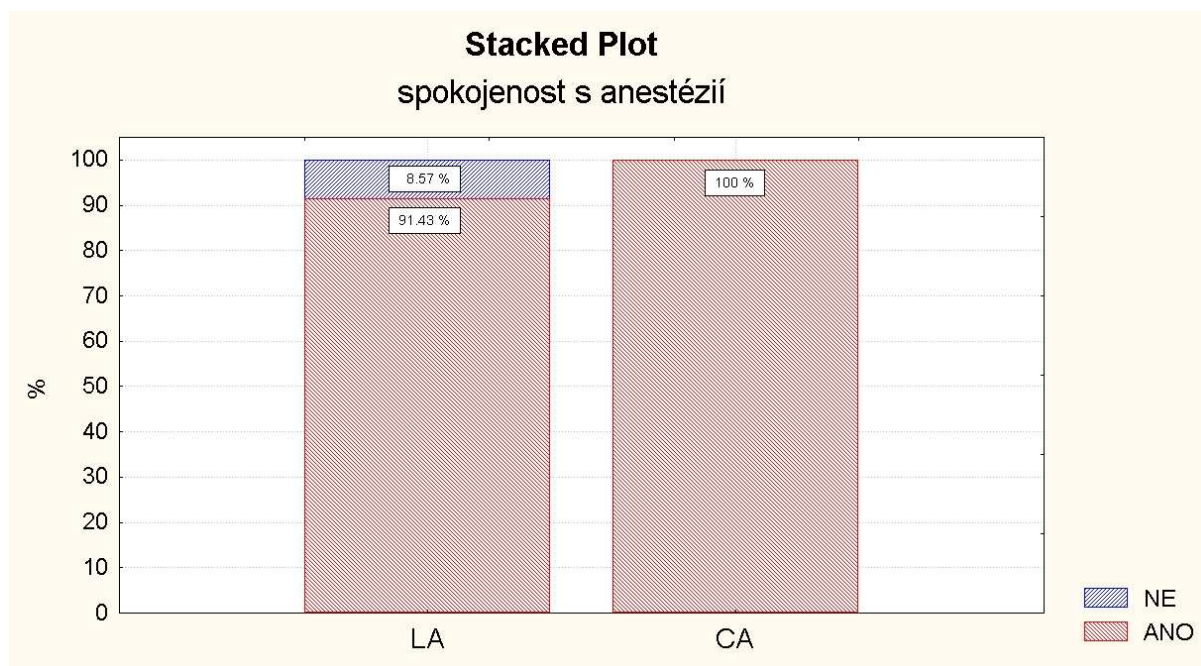


5.7. Sekundární sledované cíle

5.7.1. Spokojenost nemocných s podanou anestézií

Všichni nemocní operovaní v celkové anestézii (sledovaný soubor) byli spokojeni se způsobem podané anestézie. Nemocní operovaní v regionálním znečítlivění (kontrolní soubor) byli spokojeni s podanou anestézií v 91,4%, v 8,6% byli nespokojeni. Důvod nespokojenosti s regionálním znečítlivěním (3 nemocní) byl 1x dyskomfort a 2x bolest. Rozdíly ve spokojenosti mezi oběma soubory nejsou statisticky významné (Graf 5.17.).

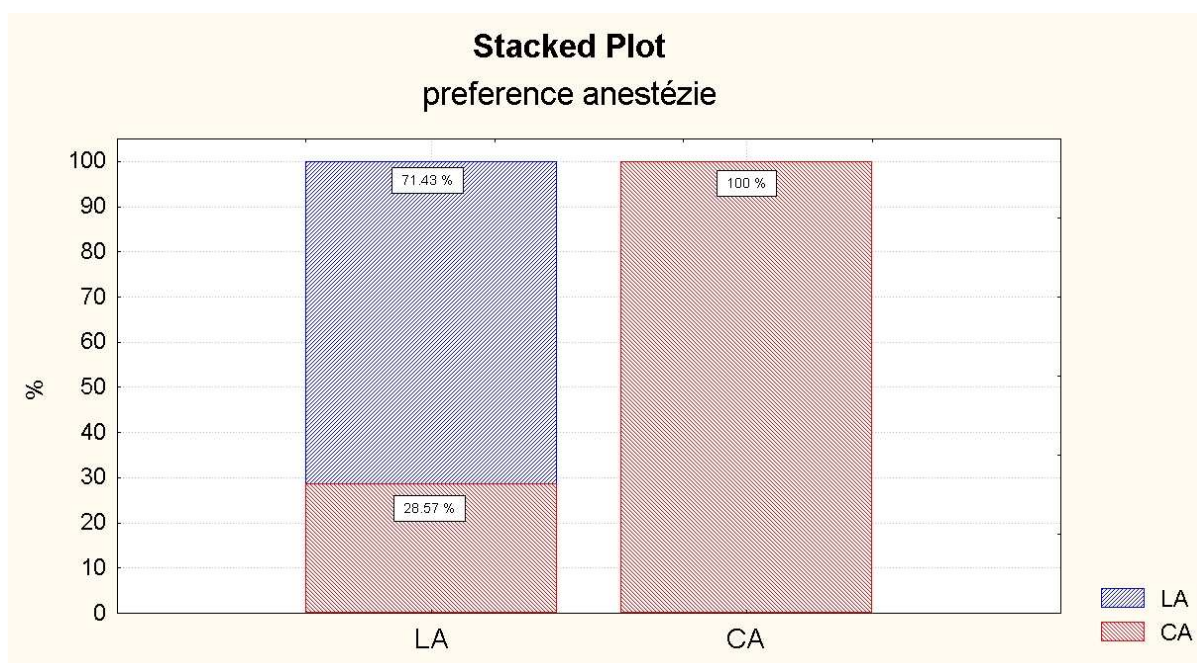
Graf 5.17. Spokojenost nemocných s podaným typem anestézie. Nesignifikantní rozdíl. ANO – spokojený, NE – nespokojený, LA – lokoregionální anestézie, CA – celková anestézie.



5.7.2. Preference typu anestézie

Nemocní operovaní v celkové anestézii, pokud by příště měli možnost volby, by preferovali ve 100% opět operaci v CA. Nemocní operovaní v regionálním znecitlivění by znovu preferovali LA v 71,4%, CA by raději zvolilo 28,6% nemocných. Zjištěný rozdíl v preferenci typu podané anestézie je statisticky významný ($p < 0,0001$) (Graf 5.18.).

Graf 5.18. Preference typu anestézie. Signifikantní rozdíl ve prospěch CA ($p < 0,0001$). LA – lokoregionální anestézie, CA – celková anestézie.



6. DISKUZE

K provedení prezentovaného výzkumu jsme měli několik důvodů. Jednak to byl velmi nízký výskyt symptomatických peroperačních iCMP (0,5%) a nízká frekvence zavádění peroperačního shuntu (2,75%) v našem dosavadním souboru CEA. Shunt zavádíme na našem pracovišti výrazně méně často, než se uvádí v literatuře (6-16 %) (Beneš 2003, Kim 2002, Astarci 2007). Dosažené výsledky si vysvětlujeme pozitivním vlivem uvedené kombinace neuroprotektivních opatření a celkové anestézie, které užíváme standardně a dlouhodobě (Mraček 2003).

Druhým důvodem studie bylo zahájení CEA na našem pracovišti také v lokoregionální anestézii a snaha o porovnání obou anesteziologických přístupů. Výsledky studie Gala, která neprokázala rozdíly ve výsledném klinickém stavu u nemocných po CEA prováděné v celkové nebo lokální anestézii, nás v tomto úmyslu podpořily (GALA Trial Collaborative Group 2008). V naší studii jsme chtěli porovnat vliv obou anesteziologických způsobů na sledované veličiny a spokojenost nemocných s typem podané anestézie.

Poslední motivací k zahájení výzkumu byla idea nového konceptu profylaktické neuroprotektce, která vykazuje větší benefit neuroprotektce při aplikaci před začátkem iCMP (Savitz 2007). Kombinace TIVA s baterií preventivních neuroprotektivních opatření, jejichž podání je celkovou anestézií podmíněno, je typickým příkladem uvedeného konceptu.

Neuroprotektivní účinnost všech postupů použitých v naší studii, byla prokázána, stejně jako u všech dosud používaných neuroprotektiv, pouze v experimentálních studiích a klinických studiích fáze jedna a dva (Chalmers 2000, Kalvach 2010, Kalita 2006, Yuan 2010, Mraček - v tisku). Větší šanci na úspěch má kombinace (koktejl) různých neuroprotektivních přípravků působících na několika etážích patofyziologické ischemické kaskády (Savitz 2007). Největší neuroprotektivní efekt zjistil Cheng při podání přípravku ještě před vznikem vlastní příhody (Cheng 2004). Náš způsob kombinující několik neuroprotektivních strategií (farmakologických, fyzikálních) aplikovaných profylakticky před potenciálním vznikem iCMP oba uvedené požadavky naplňuje. Celkovou anestézií považujeme za nezastupitelnou součást použitých neuroprotektivních opatření, která je navíc podmínkou podání celé baterie opatření (umožňuje $FiO_2=1$). V literatuře se uvádí dostatek spolehlivých důkazů o profylaktickém působení neuroanestézie (Bayona 2004).

Pacienti sledovaného a kontrolního souboru neměli signifikantně rozdílnou demografickou charakteristiku ani vstupní neurologický obraz a timing operace. Všichni

nemocní byli po operaci nepřetržitě 24 hodin sledováni na neurochirurgické JIP, kde bylo hodnoceno i první NIHSS. V tomto období jsme byli schopni spolehlivě detekovat nejenom iCMP, ale i symptomaticky drobné TIA a jiné projevy potenciálně související s peroperační hypoperfúzí nebo mikroembolizací (psychická alterace, zmatenost, delirium, kognitivní poruchy). Přes zmíněné důkladné klinické sledování nebyla zaznamenána žádná z uvedených příhod, NIHSS se po operaci v obou souborech nezměnilo a nelišilo.

Přestože dosud nebyly publikovány dostatečné důkazy o vzestupu rizika peroperační ischemické příhody při používání karotického shuntu, domníváme se, že shunt rizika CEA zvyšuje (Rerkasem 2009). Mazul-Sunko et al. poukazují na častější poruchy kognitivních funkcí po CEA s peroperačním shuntem (Mazul-Sunko 2010). Frekvence shuntování se v naší studii v obou skupinách nelišila, shunt nebyl zaveden ani v jednom případě. Vzhledem k nízkému procentu shuntování při karotické endarterektomii a malý souborům to není překvapivé zjištění. Možné vysvětlení lze také hledat ve volbě vstupních kritérií, která pravděpodobnost použití shuntu snížila. Do studie nebyli zařazeni nemocní s insuficientním kolaterálním oběhem (druhostranný uzávěr ACI, afunkční kolaterály Willisova kruhu), u kterých lze zavedení shuntu předpokládat. V těchto případech je z hemodynamických důvodů shunt často nezbytný a neuroprotektce by jeho zavedení nemohla ovlivnit. Neuroprotektce by mohla potenciálně zabránit použití shuntu jen u nemocných s hraniční mozkovou perfúzí, kdy pokles amplitud somatosenzorických evokovaných potenciálů se pohybuje těsně pod 50%, kolísá a operační tým váhá, zda shunt zavést či nikoliv. Z výše uvedených důvodů nelze z nulového výskytu zavádění shuntu v obou našich souborech činit žádné závěry.

Markery metabolismu mozkové tkáně byly stanoveny z krve získané v průběhu operace punkcí vnitřní jugulární žíly před uvolněním cévních svorek. V tomto období, kdy je homolaterální mozková hemisféra zásobena více či méně suficientním kolaterálním oběhem, lze nejpravděpodobněji očekávat potenciální hypoperfúzi s negativním dopadem na metabolismus mozku.

Vyšší hladiny S100B proteinu byly překvapivě prokázány v souboru s neuroprotektcí. S100B protein je kalcium vážící protein, který je v posledních letech používán jako marker závažnosti poškození mozku. Jeho biologický poločas není známý (Zimmer 1995). Lavička et al. uvádí, že k normalizaci hodnot S100B proteinu u nemocných s lehkým mozkovým poškozením dochází během tří dnů (Lavička 2007). Abychom měli jistotu, že hladina S100B proteinu není ovlivněna primární iCMP, nebyli do studie zařazeni nemocní operovaní do 14 dnů a nemocní po větší ischemické příhodě. Ve studii jsme nezjistili souvislost mezi hladinou S100B proteinu a časovým intervalem od proběhlé iCMP (timingem operace). Hladiny

S100B proteinu byly sice ve sledovaném souboru signifikantně vyšší ($p < 0,0182$), ale ve většině případů (83%) se pohybovaly na horní hranici normy (0,001-0,14 microg/l). Extracerebrální zdroje S100B proteinu (placenta, tuková tkáň kostí při zlomenině) se v naší studii nemohly uplatnit.

Překvapivé je zjištění, že ve sledovaném souboru byla pozorována i signifikantně vyšší hladina laktátu ($p < 0,0006$), přestože součástí podané neuroprotektce byl interval vdechování 100% kyslíku při řízené ventilaci. Nabídka kyslíku v arteriální krvi převyšovala jeho spotřebu více než při fyziologických podmínkách (Frackowiak 1980). Laktát vzniká spalováním cukrů při nedostatku kyslíku (anaerobní glykolýza), jeho vzestup je dokladem omezené oxidativní fosforylace. Vzestup laktátu by se dal vysvětlit hypoxií, systémovou hypotenzí nebo větší krevní ztrátou (Chytra 2007). V úvodu do anestézie, v jejím průběhu ani při vlastní operaci však nebyla zaznamenána žádná z uvedených příhod. Hladina laktátu, stejně jako ostatních metabolických parametrů byla navíc získávána na konci fáze, kdy byl nemocný ventilován 100% O₂. Vzestup laktátu nebyl doprovázen laktátovou acidózou (poklesem pH).

Ve sledovaném souboru byla zjištěna i signifikantně vyšší hladina glukózy ($p < 0,0243$). V této souvislosti je významné, že nebyl mezi oběma skupinami zjištěn rozdíl ve výskytu diabetes mellitus (DM) a nebyl ani prokázán vztah výskytu DM a zvýšené glykémie. Metabolismus glukózy, laktátu a kyslíku spolu úzce souvisí. Hyperglykémie zvyšuje rozsah ischemického ložiska a vede k metabolickému posunu směrem k anaerobní glykolýze, jejímž důsledkem je vzestup laktátu (Kalvach 2010). Hyperglykémie je z pohledu patofyziologie mozkové ischemie jednoznačně škodlivým faktorem (Lindsberg 2005). Udává se, že zvýšená glykémie je ve více než 50% průvodním jevem mozkového infarktu (stresová hyperglykémie) (Kalita 2006). Toto vysvětlení však v naší studii nelze uplatnit, neboť žádný z nemocných neprodělal peroperační iCMP. Hyperglykémie přítomná v předischemické fázi zhoršuje postischemickou perfúzi mozku a získávání ATP, což způsobuje hromadění laktátu. Bylo prokázáno, že při těžké ischemii může intracelulární pH klesnout až na 5,3. Tak těžká acidóza se může podílet na difúzní nekróze korových buněk (Awad 1992, Kalvach 2010). Na druhé straně vyšší hladina glukózy ve vzorku krve z jugulární žíly může souviset s nižším metabolickým obratem glukózy (CMRGl) při nižších energetických nárocích mozku ovlivněného neuroprotekcí. Tuto interpretaci podporuje i zjištěná signifikantně vyšší SvjO₂ u sledovaného souboru, kterou lze vysvětlit nižší spotřebou kyslíku (snížený mozkový metabolický obrat kyslíku – CMRO₂) nebo jeho zvýšenou dodávkou. Na obou uvedených mechanismech se pravděpodobně podílela podaná neuroprotektce (FiO₂ = 1). Průměrná

spotřeba kyslíku v mozku (O_2ER - oxygen extraction ratio) byla ve sledovaném souboru nižší než v souboru kontrolním (21% vs. 33%).

Kognitivní funkce se v obou souborech ve většině sledovaných proměnných nelišily. Pokles amplitud vln P300 i N100 u sledovaného souboru při druhém vyšetření (1. pooperační den) neinterpretujeme jako negativní dopad neuroprotektce na kognitivní funkce, ale jako dočasný vliv celkové anestézie. Druhé pooperační vyšetření (6. pooperační den) prokázalo úpravu kognitivních funkcí, amplitudy se vrátily na úroveň předoperačních hodnot. Ovlivnění kognitivních funkcí celkovou anestézií v časném pooperačním období, zejména u starších nemocných, bylo v literatuře opakovaně popsáno (postoperative cognitive dysfunction – POCD) (Papaioannou 2005, Jungwirth 2009). Přes prokázané neuroprotektivní účinky i Propofol (TIVA) ovlivňuje časně kognitivní funkce i když méně než volatilní anestetika (Röhm 2006). Tan ve své práci však popisuje rychlejší úpravu POCD po anestézii Propofolem ve srovnání s Isofluranem (Tan 2009). Korelace mezi snížením amplitudy P300 a věkem nebyla v naší studii potvrzena. Ve prospěch neuroprotektce nepřímo hovoří snížení amplitudy N100 v prvním pooperačním měření v kontrolním souboru a malé, ale statisticky významné postupné prodloužování latence N100 v kontrolním souboru.

Zjištěné hodnoty metabolických markerů lze považovat za kontroverzní. Některé posuzované parametry mozkového metabolismu byly neuroprotektcí ovlivněny pozitivně, jiné negativně (Tabulka 6.1.) . Překvapivě vyšší hladina S100B proteinu a laktátu ve sledovaném souboru hovoří jednoznačně v neprospěch neuroprotektce. Také vyšší hodnoty glukózy byly zjištěny ve sledovaném souboru. Přestože hyperglykémie akceleruje patofyziologické změny v ischemickém ložisku a v experimentu zvětšuje objem infarktu, lze ji také považovat za projev nižších metabolických potřeb mozku a z tohoto úhlu pohledu interpretovat tuto skutečnost i jako pozitivní vliv neuroprotektce. Vyšší $SvjO_2$ u sledovaného souboru je pak jednoznačně pozitivním vlivem neuroprotektce.

V naší studii jsme se snažili zjistit vzájemnou souvislost mezi zjištěnými hodnotami metabolických markerů a mezi metabolickými markery a kognitivními funkcemi. Statisticky signifikantní korelace mezi zvýšenou hladinou S100 beta proteinu, glykémie a laktátu však nebyla prokázána. Nepotvrdili jsme ani v literatuře zmiňovaný vzájemný vztah mezi vzestupem S100B proteinu a alterací kognitivních funkcí po CEA (Connolly 2001).

Tabulka 6.1. Vliv neuroprotektce na hodnocené parametry.

+ **pozitivní**; - **negativní**; +/- **kontroverzní**; **0** **žádný**.

SvjO₂ - jugular vein bulb oxygen saturation,

MMSE – Mini Mental State Exam.

Hodnocený parametr	Vliv neuroprotektce
S100B protein	-
laktát	-
glykémie	+/-
SvjO ₂	+
pH	0
MMSE	0
P300, N100	+/-

Vyšší spokojenost nemocných s cekovou anestézií a její preference nemocnými pro nás nebyla překvapivým zjištěním. Největší podíl na tomto subjektivním hodnocení má bezesporu vyšší komfort, který CA operovanému přináší. V současné době se na našem pracovišti o typu anestézie rozhodujeme vždy individuálně. Na rozhodnutí se podílí operatér, anesteziolog a nemocný. Celkovou anestézií preferujeme při nepříznivých anatomických poměrech (krátký tlustý krk, vysoko uložená bifurkace nebo dlouhá, pod bazi se propagující stenóza), při vyšší pravděpodobnosti zavedení shuntu (druhostranný uzávěr, insuficience Willisova kruhu), u nespolupracujících a neurologicky nestabilních nemocných, při hemokoagulační poruše (Clopidogrel) a při syndromu spánkové apnoe nebo těžké respirační insuficienci. Naopak lokoregionální znecitlivění je voleno při závažných interních komorbiditách, obtížné intubaci nebo nemožnosti elektrofyzilogické monitorace (kardiostimulátor). Pokud nejsou přítomny výše uvedené odborné důvody, vždy se snažíme respektovat svobodné rozhodnutí pacienta. Závěry studie podporují náš současný individuální přístup k volbě způsobu podané anestézie.

7. ZÁVĚR

Dopady kombinace neuroprotektivních strategií před CEA na sledované cíle jsou kontroverzní. Neuroprotektace použitá v naší studii ovlivnila některé parametry mozkového metabolismu a kognitivních funkcí, jak ve smyslu pozitivním tak negativním, avšak bez vlivu na výsledný klinický stav. Neprokázali jsme statisticky signifikantní korelaci mezi hodnotami jednotlivých hodnocených metabolických parametrů. Nepotvrdili jsme ani popisovaný zájemný vztah mezi vzestupem S100B proteinu a alterací kognitivních funkcí vyskytující se po CEA.

Naše neočekávané zklamání z nejednoznačných výsledků tak odpovídá všeobecné deziluzi z neúspěchu neuroprotektace v klinických studiích. Podle posledních guidelines European Stroke Organisation (ESO) v současnosti není žádné doporučení léčby neuroprotektivy u pacientů s ischemickým iktem (třída I, úroveň A). V nejbližší době nelze očekávat, že by se indikace použití neuroprotektace stala součástí „evidence based medicine“. Terapeutické postavení neuroprotektace u akutní iCMP je dosud založeno na experimentálních studiích. S ohledem na uvedené skutečnosti je při použití neuroprotektiv třeba brát v úvahu poměr přínosu a nákladů (cost/ benefit).

Přestože neuroprotektiva v léčbě akutní iCMP u lidské populace dosud selhávají, je třeba pokračovat v dalším klinickém výzkumu a nevyhýbat se publikaci i negativních výsledků.

8. VÝZNAM PRO KLINICKOU PRAXI

8.1. Důvody selhávání neuroprotektce

Chybný design studií

Přestože mnohé experimentální studie zaznamenaly výrazný úspěch, lze prapříčinu neúspěchu klinického testování nalézt právě v oblasti výzkumu preklinického. Jen málo experimentálních prací splňovalo STAIR kritéria (Stroke Therapy Academic Industry Roundtable) - doporučení mající zajistit správný design experimentálních studií (Savitz 2007). Ve studiích často nebylo rozlišováno, zda ischemie byla navozena dočasnou nebo permanentní okluzí tepny. Některé přípravky byly přeneseny do klinického výzkumu i přes malou nebo neprůkaznou účinnost, studie se lišily v kvalitě a hodnověrnosti. Navíc se ukázalo, že negativní experimentální výsledky často nebyly vůbec publikovány. Výsledky většiny klinických studií navíc byly neprůkazné, protože se jednalo o studie fáze I. Pouze 1/3 přípravků pokračovala do fáze II a III klinického testování. Více než polovina studií byla podporována farmaceutickým průmyslem, nešlo o nestranné, ale o komerčně zaměřené projekty často s chybným statistickým zpracováním (Savitz 2007, Ginsberg 2008).

Dlouhé terapeutické okno

Přes jednoznačné zjištění experimentálních studií, že podmínkou úspěchu neuroprotektce je podání do šesti hodin od vzniku iktu, drtivá většina klinických studií doporučené terapeutické okno významně přesáhla. Přípravky tak byly testovány v období dokonané příhody, kdy již pravděpodobně nemohly být úspěšné (Savitz 2007). Ze 160 recentních klinických studií, pouze dvě podávaly přípravek do 4-6 hodin od začátku ischemie. Ukazuje se tak, že klinické studie pracující s časovým oknem, v kterém je neuroprotektce potenciálně efektivní, jsou mimořádně vzácné (Ginsberg 2009).

Rozdílný způsob hodnocení efektu léčby

Zatímco většina experimentálních studií hodnotila vliv podaných látek na redukci objemu infarktového ložiska, klinické studie posuzovaly neuroprotektivní efekt sledováním neurologického obrazu (Savitz 2007, Ginsberg 2008, Cheng 2004). Používaly byly klinické skórovací stupnice NIHSS, mRS, a BI. Objem infarktového ložiska však prokazatelně

nekoreluje z hloubkou neurologické symptomatiky (Cheng 2004). Malé ložisko ve funkční krajině může být zodpovědné za významný deficit, a naopak velké ložisko ve funkčně „němé“ oblasti může být i asymptomatické.

Nehomogenní hodnocená populace

Zatímco u zvířecích modelů byla k vyvolání mozkové ischemie standardně užívána okluze střední mozkové tepny, studie klinické testovaly nehomogenní populaci. Zařazení byli nemocní s infarkty různého stupně, typu i lokalizace (Ginsberg 2009, Savitz 2007, Cheng 2004). Nemocní s lehkým iktem mají přitom vysokou šanci na spontánní úpravu klinického stavu ve srovnání s nemocnými s těžkou příhodou, kde je spontánní úprava nepravděpodobná. Neuroprotektivní efekt se uplatňuje přednostně v oblasti mozkové kůry (nervové buňky), v oblasti bílé hmoty (nervové dráhy) je jeho účinek malý (Savitz 2007). Poměr bílé a šedé hmoty u mozku lidského a krysího se zásadně liší. Šedá hmota tvoří u hlodavců více než 90%, u lidského mozku jen asi 50% (Dewar 1999). Lokalizace ischemického ložiska (kortex, bílá hmota, bazální ganglia, přední/zadní povodí) má proto zásadní vliv na účinnost léčby. Dalším faktorem ovlivňujícím funkční výsledky je rozdílná celková kondice laboratorních zvířat a nemocných. V experimentech byla používána mladá a zdravá zvířata. Naproti tomu typickým pacientem postiženým mozkovou mrtvicí je starší člověk s mnoha komorbiditami, což významně ovlivňuje konečný funkční výsledek (Demchuk 2001).

Rozdílné dávkování

U preklinických a klinických studií byly použity různé dávky, koncentrace i způsoby aplikace přípravků. Aby bylo zabráněno vzniku nežádoucích účinků byly v klinických studiích podávány nižší dávky, které tak pravděpodobně nemohly být účinné. Minimální účinná dávka nebyla často vůbec stanovena. Způsob podání látek v experimentu byl většinou krátkodobý a intravenózní. Klinické studie měly různá aplikační schémata, pohybující se od jedné intravenózní dávky až po dlouhodobé orální podávání (Savitz 2007, Ginsberg 2009, Cheng 2004).

8.2. Budoucnost neuroprotektce

Minulé dvě dekády nepřinesly přes intenzivní výzkum žádné spolehlivě účinné neuroprotektivum (Savitz 2007, Ginsberg 2009, Kalvach 2010, Kalita 2006). Ischemická kaskáda je nicméně natolik složitý a komplexní proces, že stále nabízí nepřehledné množství možných cílů zásahu pro výzkum dalších potenciálních neuroprotektiv. Nalezení efektivní neuroprotektce u akutního mozkového infarktu je stále velmi žádoucí, zejména v prodloužení terapeutického okna pro trombolýzu (Kalvach 2010, Kalita 2006, Ehler 2001). Za nejnadějnější strategie jsou paradoxně považovány známé a finančně dostupné léčebné postupy, které však nebyly, z důvodů nezájmu farmaceutického sektoru, finančně podporovány a neprošly kvalitními studii (hypotermie, albumin, magnézium, tetracyklinová antibiotika, Caffeinol - kombinace etanolu s kofeinem) (Ginsberg 2008, Labiche 2004). Významnou roli bude pravděpodobně hrát molekulární genetika. Optimálním řešením by byl dobře tolerovaný přípravek aktivovaný patologickým procesem, který má za úkol inhibovat (Ginsberg 2008). Z pohledu blízké budoucnosti je nezbytné zejména sjednotit design studií, soustředit se na nadějně neuroprotektivní strategie a podskupiny nemocných.

Sjednocení designu studií

Podmínkou testování přípravku v klinických studiích fáze III by měla být spolehlivě a opakovaně potvrzená úspěšnost u zvířecího modelu a úspěšné absolvování fází I a II klinického testování. Dodržení krátkého terapeutického okna použitého v preklinickém výzkumu je kardinálním předpokladem potenciální účinnosti neuroprotektce ve studiích klinických (Savitz 2007, Ginsberg 2009, Cheng 2004). Nevyhnutelné je ujednotit cíl (endpoint) experimentálních a klinických studií, který by měl zahrnovat jak hodnocení objemu infarktového ložiska, tak klinického obrazu prostřednictvím vhodné skórovací stupnice (Savitz 2007, Ginsberg 2009, Cheng 2004, Fisher 2000).

Experimentální studie standardně užívají k navození mozkové ischemie okluzi střední mozkové tepny, proto i do klinických studií by měla být vybírána pouze homogenní skupina nemocných s mozkovým infarktem v povodí střední mozkové tepny (Savitz 2007, Ginsberg 2009, Cheng 2004). Zařazení by měli být pouze nemocní se středně těžkým iktem (NIHSS 7 - 21), u kterých je optimální šance prokázat účinek léčby (Cheng 2004).

Koncentrace na podskupinu s penumbrou

Další cestou jak sjednotit preklinický a klinický výzkum je soustředit se na podskupinu s existujícím ischemickým polostínem (penumbrou). Nemocní s mozkovým infarktem a prokázanou penumbrou by měli z léčby více profitovat, podobně jako v případě trombolýzy (Savitz 2007, Cheng 2004). Přítomnost penumbry je prokazatelná prostřednictvím difúzního (DWI) a perfúzního (PWI) vážení magnetické rezonance. Penumbra odpovídá oblasti hypoperfúze na PWI s normálním nálezem na DWI (PWI/DWI mismatch). Experimentální studie prokázaly, že MR lze použít k průkazu penumbry i u zvířecího modelu (Ebisu 2004). Existence ischemického polostínu by měla být podmínkou zařazení do klinické i experimentální studie, navíc by dokonce umožnila prodloužení terapeutického okna na 9 hodin (Furlan 2006).

Kombinovaná léčba

Větší šanci na úspěch mají multimodální přípravky, u nichž se předpokládá působení na několika etážích ischemické kaskády nebo kombinace léčiv (koktejl) (Savitz 2007). Z pohledu průkazu úspěšnosti při testování je nejvhodnější použití monoterapie s multifaktoriálním mechanismem účinku (Savitz 2007).

Větší úspěšnost neuroprotektce byla prokázána při její kombinaci s trombolýzou (Zivin 1991). Synergické působení rekanalizační a neuroprotektivní léčby lze očekávat. Trombolýzou rekanalizovaná tepna zajistí dodání neuroprotektiva do ischemické tkáně a na druhé straně neuroprotektce umožní oblasti s reziduální perfúzí dočkat se rekanalizace. Kombinovaná léčba má budoucnost, neboť by měla umožnit rychlejší a bezpečnější rekanalizaci a reperfúzi a prodloužit časové okno (Lyden 1995).

Koncept profylaktické neuroprotektce

Pozdní podání přípravku se považuje za hlavní příčinu selhání neuroprotektce v klinických studiích. Studie na zvířatech potvrdily významně větší léčebný efekt při podání přípravku před vznikem ischemie (Cheng 2004). Toto zjištění není relevantní pro léčbu akutní iCMP, ale pro její prevenci a vedlo ke vzniku nového konceptu tzv. profylaktické neuroprotektce (Savitz, Fisher 2007). Vhodné je preventivní podání neuroprotektce před rizikovými výkony resp. u rizikových nemocných ohrožených vznikem mozkového infarktu. V současné době je prováděno mnoho cévních invazivních výkonů, které jsou doprovázeny

poměrně vysokou neurologickou morbiditou, za kterou zodpovídá zejména ischemické poškození mozku. Kardiologické a kardiochirurgické výkony, karotická endarterektomie a karotický stenting, mozkové cévní výkony (clipping a coiling aneuryzmat, embolizace arteriovenózní malformace) ale i samotná katetrizační angiografie jsou výkony, u kterých by použití krátkodobé profylaktické neuroprotektce mohlo přinést nemocným prospěch (Savitz, Fisher 2007).

Ze střednědobého hlediska by vhodnými adepty preventivního podávání neuroprotektce byla podskupina nemocných po transitorní ischemické atace (TIA) s vysokým rizikem recidivy příhody. Využitím skórovacích systémů lze tyto nemocné poměrně spolehlivě určit a vybrat (Wolf 1991, Johnston 2000, Rothwel 2005).

Hovoří se i o podskupině pacientů, kteří by měli prospěch z dlouhodobého podávání neuroprotektivních přípravků. Potenciálními kandidáty jsou nemocní s fibrilací síní, intrakraniální tepennou stenózou, symptomatickou stenózou krkavice konzervativně léčenou a nemocní s vysokým rizikem TIA. Dle přítomných rizikových faktorů lze rozpoznat nemocné s ročním rizikem iktu 5% a více, u kterých by dlouhodobá neuroprotektce přinesla užitek. Hlavní podmínkou chronického užívání je, aby nežádoucí účinky léčby nepřevýšily její benefit (Savitz, Fisher 2007). Pro dlouhodobou neuroprotektci jsou vhodné léky indikované pro léčbu jiného onemocnění, jejichž vedlejším účinkem je neuroprotektivní působení (beta blokátory III. generace, ACE inhibitory, antidiabetika, statiny). Očekávají se studie mající potvrdit efekt profylaktické neuroprotektce (Savitz, Fisher 2007).

9. RESUME

The impact of neuroprotection on brain metabolism and cognitive function during carotid endarterectomy

Introduction: Neuroprotection is a strategy that works against the biochemical and molecular manifestations that lead to ischemic brain injury. The aim of neuroprotection is to protect the hypoperfused brain region through influence upon ischemic cascade and by reducing the progress of injurious reperfusion. The development of neuroprotection has been proceeding alongside a growing understanding of brain ischemia pathophysiology. In spite of the demonstrable effects of many agents in animal models, until now none of the tested neuroprotective agents have been shown to improve the outcome in a phase III clinical trial.

Objectives: Primary objective of this study was to evaluate the impact of neuroprotection, administered before carotid endarterectomy, on brain metabolism and cognitive function. The potential influence of metabolic changes within the brain on clinical outcome was assessed. The secondary objective was to assess the satisfaction of patients with the type of anesthesia administered (general or local) and to consider the preference for general or local anesthesia during similar operations in the future.

Methods: A total of 35 patients underwent carotid endarterectomy with prophylactic combine neuroprotection (Sendai cocktail: Mannitol, Phenhydan, Solumedrol, Tokoferol; Cerebrolysin; fraction of inspired oxygen (F_iO_2) =1, middle arterial pressure (MAP) = 100 mmHg, total intravenous anesthesia - TIVA). The influence of neuroprotection on the clinical outcome, brain metabolism (S100B, glycaemia, lactate, pH, jugular vein bulb oxygen saturation - $S_{vj}O_2$), and cognitive function (MMSE - Mini mental state exam, event-related potential (ERPs) - P300, N100) was evaluated. Metabolic parameters were acquired from jugular bulb during operation just before vessel unclamping. There were 35 patients in the control group who were operated on under local anesthesia without any neuroprotection. The results from both groups of patients were compared and statistically analyzed.

Results: Postoperative NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) did not change in any patients in either group. In the neuroprotection group there were significantly higher levels of S100B (median 0.117 vs. 0.088; $p < 0.0182$), lactate (median 1.92 vs. 1.020; $p < 0.0006$), glycaemia (median 9.5 vs. 8.2; $p < 0.0243$), and $S_{vj}O_2$ (median 0.79 vs. 0.65;

$p < 0.0001$). A significant decrease in P300 amplitude in first postoperative measurement was detected in neuroprotection group ($p < 0.0046$). A significant decrease in N100 amplitude was detected equal in both groups during the first postoperative measurement. A significant increase in time latency of N100 was observed in the control group ($p < 0.0180$). All patients operated on under general anesthesia were satisfied with this type of anesthesia and all of them would prefer general anesthesia again. 91,4% of patients operated on under local anesthesia were satisfied with this type of anesthesia but only 71,4% of them would prefer local anesthesia again (28.6% would prefer general anesthesia). The difference in the preference of the type of anesthesia is significant ($p < 0,0001$). No significant differences were observed in other evaluated parameters.

Conclusions: Neuroprotection administered before carotid endarterectomy influences some brain metabolism parameters, both positively and negatively, however without impact on the clinical outcome.

Clinical consequences and the future: The main reasons that may have caused the failure of past clinical trials of neuroprotection are: extended therapeutic window, heterogeneous population of stroke patients, low dose administration, inadequate endpoints, discrepancies on outcome assessments in experimental and clinical trials, irregular study design and inadequate statistical evaluation. The future of neuroprotection is seen in concentration on the subgroup with existing penumbra, the combination of neuroprotection and thrombolysis and in prophylactic neuroprotection. The unification of the design in experimental and clinical trials is the main prerequisite for potential success of the clinical testing.

10. POUŽITÉ ZKRATKY

ACC – arteria carotis communis
ACE – arteria carotis externa
ACI – arteria carotis interna
AMPA - alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol propionate
ATP – adenosintrifosfát
bFGF - basic fibroblast growth factor
BI – Barthelův index
CAS - karotický stenting
CBF – mozkový krevní průtok
CEA – karotická endarterektomie
CMRGl – cerebrální metabolickým obrat glukózy
CMRO₂ - mozkový metabolický obrat kyslíku
CNS – centrální nervový systém
DNA – deoxyribonukleová kyselina
DWI – difúzní vážení
EEG – elektroencefalografie
EPO - Erytropoetin
ERPs - Evokované potenciály na zaměřené události
ESO - European stroke organisation
FiO₂ – fraction of inspired oxygen
GABA – gamaaminomáselná kyselina
GOS - Glasgow outcome scale
HEB – hematoencefalická bariéra
iCMP - ischemická cévní mozková příhoda
ICP – intrakraniální tlak
JIP – jednotka intenzivní péče
MAP – střední arteriální tlak
MM - morbidita a mortalita
MMSE – Mini Mental State Exam
MRI – magnetická rezonance
mRS – modifikovaná Rankinova škála
NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale
NMDA - N-methyl-D-aspartate
NOS – NO syntetáza
OEF – extrakční frakce kyslíku
O₂ER - oxygen extraction ratio
PBN - phenyl butyl nitron
POCD - postoperative cognitive dysfunction
PWI – perfuzní vážení
rNIF - recombinant neutrophil inhibitory factor
SEP – somatosenzorické evokované potenciály
STAIR - Stroke Therapy Academic Industry Roundtable
SvjO₂ – saturace jugulárního bulbu
TIA - tranzitorní ischemická ataka
TIVA – totální intravenózní anestézie
TK – krevní tlak

11. SEZNAM OBRAZOVÝCH PŘÍLOH A TABULEK

Obrázky

Obrázek 1.1. Mozkové kolaterály.

Obrázek 1.2. Fyziologické extra-intrakraniální spojky.

Obrázek 1.3. Patofyziologická kaskáda ischemie mozku.

Tabulky

Tabulka 1.1. Testovaná neuroprotektiva.

Tabulka 4.1. Kombinace použitých neuroprotektivních strategií.

Tabulka 4.2. Primární sledované cíle.

Tabulka 4.3. Sekundární sledované cíle.

Tabulka 6.1. Vliv neuroprotektce na hodnocené parametry.

Grafy

Graf 5.1. Věkové rozložení nemocných.

Graf 5.2. Zastoupení pohlaví.

Graf 5.3. Timing operace po proběhlé iCMP.

Graf 5.4. Porovnání stupně stenózy.

Graf 5.5. Předoperační a pooperační NIHSS.

Graf 5.6. Frekvence peroperačního shuntování.

Graf 5.7. Hodnoty S100B proteinu.

Graf 5.8. Hodnoty laktátu.

Graf 5.9. Hodnoty pH.

Graf 5.10. Hodnoty glykémie.

Graf 5.11. Hodnoty saturace v jugulárním bulbu.

Graf 5.12. Výsledky MMSE.

Graf 5.13. Vývoj latence vlny P300.

Graf 5.14. Vývoj amplitud vlny P300.

Graf 5.15. Vývoj amplitud vlny N100.

Graf 5.16. Vývoj latence vlny N100.

Graf 5.17. Spokojenost nemocných s podanou anestézií.

Graf 5.18. Preference anestézie.

12. LITERATURA

Albert's GW, Atkinson RP, Kelley RF, Rosenbaum DM. Safety, tolerability and pharmacokinetics of the N-methyl-D-aspartame antagonist dextrorphan in patients with acute stroke. Dextrorphan Study Group. *Stroke* 1995; 26: 254-258.

Albert's GW, Goldstein LB, Hall D, Lesko LM. Aptinagel hydrochloride in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 2673-2682.

American Nimodipine Study Group. Clinical trial of nimodipine in acute ischemic stroke. The American Nimodipine Study Group. *Stroke* 1992; 23: 3-8.

Argentino C, Sacchetti ML, Toni D, Savoini G, D'Arcangelo E, Erminio F et al. GM1 ganglioside therapy in acute ischemic stroke. Italian Acute Stroke Study - Hemodilution + Drug. *Stroke* 1989; 20(9): 1143-1149.

Aronowski J, Strong R, Shirzadi A, Grotta JC. Ethanol plus caffeine (caffeinol) for treatment of ischemic stroke: preclinical experience. *Stroke* 2003; 34(5): 1246-1251.

Arundine M, Tymianski M. Molecular mechanism of glutamate-dependent neurodegeneration in ischemia and traumatic brain injury. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 657-668.

Arvidsson A, Collin T, Kirik D, Kokaia Z, Lindvall O. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat Med* 2002; 8(9): 963-970.

Asai A, Qiu J, Narita Y, Chi S, Saito N, Shinoura N et al. High level calcineurin activity predisposes neuronal cells to apoptosis. *J Biol Chem* 1999; 274(48): 34450-34458.

Astarci P, Guerit JM, Robert A, Elkhoury G, Noirhomme P, Rubay J et al. Stump pressure and somatosensory evoked potentials for predicting the use of shunt during carotid surgery. *Ann Vasc Surg* 2007; 21(3): 312-317.

Awad IA. A unified concept of cerebrovascular occlusive disease and brain ischemia. *Neurosurgical topics*. Rolling Meadows:AANS, 1992.

Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1415-1425.

Ballota E, Da Giau G, Barachini C, Abbruzzese E, Saladini M, Meneghetti G. Early versus delayed carotid endarterectomy after a nondisabling ischemic stroke: a prospective randomized study. *Surgery* 2002; 131: 287-93.

Bayona NA, Gelb AW, Jiang Z, Wilson JX, Urquhart BL, Cechetto DF Propofol neuroprotection in cerebral ischemia and its effects on low-molecular-weight antioxidants and skilled motor tasks. *Anesthesiology* 2004; 100(5): 1151-1159.

- Beneš V.** Ischémie mozku (chirurgická a endovaskulární terapie). Praha: Galén 2003.
- Bergel DH.** Mechanics of the arterial wall in health and disease. In: Artery system. Proceedings of the International Symposium on Dynamics and Control on Arterial System. Erlangen 1978.
- Bergui M, Bradac GB.** Progressive stroke, lacunae, and systemic blood pressure. *Stroke* 2002; 33: 2735-6.
- Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G et al.** Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002; 346(8): 557-563.
- Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whittlemore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ et al.** Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1998; 29(2): 554-62.
- Blaisdell WF, Clauss RH, Galbraith JG, Imprato AM, Wylie EJ.** Point study of Extracranial arterial occlusion. IV. A review of surgical consideration. *Jama* 1969; 209: 1889-95.
- Bogousslavsky J, Victor SJ, Salinas EO, Pallay A, Donnan GA, Fieschi C et al.** Fibrinolytic (alteplase) in acute stroke: results of the European-Australian phase II/III safety and efficacy trial. *Cerebrovasc Dis* 2002; 14(3-4): 239-251.
- Bond R, Rerkasem K, Rothwell PM.** Systematic review of the risk of carotid endarterectomy in relation to the clinical indication for and timing of surgery. *Stroke* 2003; 34: 2290-301.
- Bozik M, Hommel M, Grotta J.** Efficacy and safety of MaxiPost in patients with acute stroke. *JNS* 2001; 187: S252.
- Brines ML, Ghezzi P, Keenan S, Agnello D, de Lanerolle NC, Cerami C et al.** Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(19): 10526-10531.
- Bruetman ME, Fields WS, Crawford ES, DeBakey ME.** Cerebral hemorrhage in carotid artery surgery. *Arch Neurol* 1963; 9: 458-467.
- Candelise L, Ciccone A.** Gangliosides for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD000094.
- Čertík B. a kol.** Onemocnění karotid a velkých cév aortálního oblouku. 1. vydání. Praha. Grada Publishing 2005.
- Chalmers J, Macmahon S, Anderson C, Neal B, Rodgers A.** Clinical's manual on blood pressure and stroke prevention. London. Science Press 2000 (second edition)
- Cheng YD, Al-Khoury L, Zivin JA.** Neuroprotection for ischemic stroke: two decade of success and failure. *NeuroRx* 2004; 1: 36-45.

Chiari H: Ueber das Verhalten des Teilungswinkels der Carotis communis bei der Endarteriitis chronica deformans. Verh Dtsch Ges Pathol. 1905; 9, 326-330.

Chytra I, Pradl R, Bosman R, Pelnár P, Kasal E, Zidková A. Esophageal Doppler-guided fluid management decreases blood lactate levels in multiple-trauma patients: a randomized controlled trial. Crit Care 2007;11(1):R24.

Clark W, Ertag W, Orecchio E, Raps E. Cervene in acute ischemic stroke: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-comparison study. J Stroke Cerebrovasc Dis 1999; 8(4): 224-230.

Clark WM, Raps EC, Tong DC, Kelly RE. Cervene (Nalmefene) in acute ischemic stroke: final results of a phase III efficacy study. The Cervene Stroke Study Investigators. Stroke 2000; 31(6):1234-1239.

Clark WM, Warach SJ, Pettigrew LC, Gammans RE, Sabounjian LA. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Citicoline Stroke Study Group. Neurology 1997; 49(3): 671-678.

Clark WM, Wechsler LR, Sabounjian LA, Schwiderski UE; Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. Neurology 2001; 57(9): 1595-1602.

Clark WM, Williams BJ, Selzer KA, Zweifler RM, Sabounjian LA, Gammans RE. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. Stroke 1999; 30(12): 2592-2597.

Connolly ES Jr, Winfree CJ, Rampersad A, Sharma R, Mack WJ, Mocco J et al. Serum S100B protein levels are correlated with subclinical neurocognitive declines after carotid endarterectomy. Neurosurgery 2001; 49(5): 1076-1082.

Corso EA, Arena M, Ventimiglia A, Bizzarro G, Campo G, Rodolico F. CDP choline in cerebral vasculopathy: clinical evaluation and instrumental semiology. Clin Ter 1982; 102(4): 379-386.

Costa C, Leone G, Saulle E, Pisani F, Bernardi G, Calabresi P. Coactivation of GABA(A) and GABA(B) receptor results in neuroprotection during in vitro ischemia. Stroke 2004; 35(2): 596-600.

Davies MF, Deisz RA, Prince DA, Peroutka SJ. Two distinct effects of 5-hydroxytryptamine on single cortical neurons. Brain Res 1987; 423(1-2): 347-352.

Dawson DA, Wadsworth G, Palmer AM. A comparative assessment of the efficacy and side-effect liability of neuroprotective compounds in experimental stroke. Brain Res 2001; 892: 344-350.

De Bakey ME, Crawford ES, Cooley DA, et al: Cerebral arterial insufficiency: One to 11 year results following arterial reconstructive operation. Ann Surg 1965, 161, 921-945.

De Deyn PP, Reuck JD, Deberdt W, Vlietinck R, Orgogozo JM. Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. Members of the Piracetam in Acute Stroke Study (PASS) Group. *Stroke* 1997; 28(12): 2347-2352.

Demchuk AM, Buchan AM. Predictors of stroke outcome. *Neurol Clin* 2001; 18: 455-473.

Dewar D, Yam P, McCulloch J. Drug development for stroke: importance of protecting cerebral white matter. *Eur J Pharmacol* 1999; 375: 47-50.

Diener HC. Multinational randomized controlled trial of lubeluzol in acute ischaemic stroke. European and Australian Lubeluzole Ischaemic Stroke Study Group. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 172-181.

Diener HC, Cortens M, Ford G, Grotta J, Hacke W, Kaste M et al. Lubeluzol in acute ischemic stroke treatment: A double-blind study with an 8-hour inclusion window comparing a 10-mg daily dose of lubeluzol with placebo. *Stroke* 2000; 31: 2543-2551.

Duncan CC, Barry RJ, Connolly JF, Fischer C, Michie PT, Näätänen R, Polich J, Reinvang I, Van Petten C. Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin Neurophysiol* 2009 Nov;120(11):1883-908.

Ebisu T, Mori Y, Katsuta K. Neuroprotective effect of an immunosuppressant agent on diffusion/perfusion mismatch in transient focal ischemia. *Magn Reson Med* 2004; 51: 1173-1180.

Edaravone Acute Infarction Study. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo controlled, double blind study at multicenters. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 222-229.

Edvinsson L, Owman C, West KA. Changes in cerebral blood volume of mice at various time-periods after superior cervical sympathectomy. *Acta Physiol Scand* 1971 Aug; 82(4): 521-6.

Ehler E. Cévní mozkové příhody – neuroprotektivní léčba. *Neurol pro praxi* 2001; 4:173-177.

Elkind MS, Sacco RL, Macarthur RB, Peerschke E, Neils G, Andrews H et al. High-dose lovastatin for acute ischemic stroke: results of the phase I dose escalation neuroprotection with statin therapy for acute recovery trial (NeuSTART). *Cerebrovasc Dis* 2009; 28(3): 266-275.

European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-90%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991; 337: 1235-43.

European Pentoxifylline Multi-Infarct Dementia Study group. European Pentoxifylline Multi-Infarct Dementia Study. *Eur Neurol* 1996; 36(5): 315-321.

Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995; 273(18):1421-8.

Fallis RJ, Fisher M, Lobo RA. A double blind trial of naloxone in the treatment of acute stroke. *Stroke* 1984; 15(4): 627-629.

Feigin VL, Rinkel GJ, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000277.

Fisher M: Occlusion of the internal carotid artery. *Arch Neurol Psychiatry*, 1951, 65, 346-377

Fisher M. The ischemic penumbra: identification, evolution and treatment concepts. *Cerebrovasc Dis* 2004;17 Suppl 1:1-6.

Fisher M, Schaebitz W. An overview of acute stroke therapy. *Arch Intern Med* 2000; 27: 3196-3205.

Frackowiak RS, Lenzi GL, Jones T, Heather JD. Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using O₂ and positron emission tomography: theory, procedure, and normal values. *J Comput Assist Tomogr* 1980; 4(6): 727-736.

Franke CL, Palm R, Dalby M, Schoonderwaldt HC, Hantson L, Eriksson B et al. Flunarizin in stroke treatment (FIST): a double-blind placebo-controlled trial in Scandinavia and the Netherlands. *Acta Neurol Scand* 1996; 93: 56-60.

Furlan AJ, Eyding D, Albers WW. Dose escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006; 37: 1227-1231.

Furuya K, Takeda H, Azhar S, McCarron RM, Chen Y, Ruetzler CA et al. Examination of several potential mechanisms for the negative outcome in a clinical stroke trial of enlimomab, a murine anti-human intercellular adhesion molecule-1 antibody: a bedside-to-bench study. *Stroke* 2001; 32(11): 2665-2674.

GALA Trial Collaborative Group, Lewis SC, Warlow CP, Bodenham AR, Colam B, Rothwell PM, Torgerson D et al. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9656): 2132-2142.

Gandolfo C, Sandercock P, Conti M. Lubeluzole for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD001924.

Gasecki AP, Eliasziw M. Timing of carotid endarterectomy. Response. *Stroke* 1998; 29: 2667-8.

Gasecki AP, Ferguson GG, Eliasziw M, Clagett GP, Fox AJ, Hatchinski V et al. Early endarterectomy for severe carotid artery stenosis after a nondisabling stroke: results from the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *J Vasc Surg* 1994; 20: 288-295.

Georgiadis D, Schwarz S, Kollmar R, Schwab S. Endovascular cooling for moderate hypothermia in patients with acute stroke: first results of a novel approach. *Stroke* 2001; 32(11): 2550-2553.

Ginsberg MD. Neuroprotection in brain ischemia –an update – Parts I and II. *Neuroscientist* 1995; 95: 103-164.

Ginsberg MD. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology* 2008; 55(3): 363-89.

Ginsberg MD. Current status of neuroprotection for cerebral ischemia: synoptic overview. *Stroke* 2009; 40: 111-114.

Ginsberg MD, Hill MD, Palesch YY, Ryckborst KJ, Tamariz D. The ALIAS Pilot Trial: a dose-escalation and safety study of albumin therapy for acute ischemic stroke--I: Physiological responses and safety results. *Stroke* 2006; 37(8): 2100-2106.

Grotta J. Lubeluzol treatment of acute ischemic stroke. The US and Canadian Lubeluzol Ischemic Stroke Study Group. *Stroke* 1997; 28: 2338-2346.

Grotta J, Clark W, Coull B, Pettigrew LC, Mackay B, Goldstein LB et al. Safety and tolerability of the glutamate antagonist CGS 19755 (Seltofel) in patients with acute ischemic stroke. Result of a phase II a randomized trial. *Stroke* 1995; 26: 602-605.

Gunn AJ, Battin M, Gluckman PD, Gunn TR, Bennet L. Therapeutic hypothermia: from lab to NICU. *J Perinat Med* 2005; 33(4): 340-346.

Hakim AM. The cerebral ischemic penumbra. *Can J Neurol Sci* 1987; 14(4): 557-559.

Helenius J, Perkiö J, Soinne L et al. Cerebral hemodynamics in a healthy population measured by dynamic susceptibility contrast MR imaging. *Acta Radiol* 2003 Sep; 44(5): 538-46.

Hong Z, Moessler H, Bornstein N, Brainin M, Heiss WD; CASTA-Investigators. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of Cerebrolysin in patients with acute ischaemic stroke in Asia--CASTA. *Int J Stroke* 2009; 4(5): 406-412.

Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, Limburg M. Very Early Nimodipine Use in Stroke (VENUS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke* 2001; 32(2): 461-465.

Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD001928.

Hsu CY, Norris JW, Hogan EL, Bladin P, Dinsdale HB, Yatsu FM, Earnest MP et al. Pentoxifylline in acute nonhemorrhagic stroke. A randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Stroke* 1988; 19(6): 716-722.

- Hunt JR:** The role of the carotid arteries, in the causation of vascular lesion of the brain, with remarks on certain special features of the symptomatology. *Am J Med Sci*, 1914, 147, 704-713.
- Hunter JA,** Julian DC, Dye WS Javid H. Emergency operation for acute cerebral ischemia due to carotid artery obstruction: review of 26 cases. *Ann Surg*; 1965: 162: 901-904.
- Jiang N,** Chopp M, Chahwala S. Neutrophil inhibitory factor treatment of focal cerebral ischemia in the rat. *Brain Res* 1998; 788(1-2): 25-34.
- Johnston SC,** Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000; 284(22): 2901-2906.
- Jungwirth B,** Zieglgänsberger W, Kochs E, Rammes G. Anesthesia and postoperative cognitive dysfunction (POCD). *Mini Rev Med Chem* 2009; 9(14):1568-1579.
- Kalita Z** a kol. Akutní cévní mozkové příhody. Praha. Maxdorf Jessenius. 2006
- Kalvach** a kol. Mozkové ischemie a hemoragie. 3. vydání: Grada Publishing 2010.
- Kammersgaard LP,** Rasmussen BH, Jørgensen HS, Reith J, Weber U, Olsen TS. Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling: A case-control study: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 2000; 31(9): 2251-2256.
- Kaste M,** Fogelholm R, Erilä T, Palomäki H, Murros K, Rissanen A et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nimodipine in acute ischemic hemispheric stroke. *Stroke* 1994; 25(7): 1348-1353.
- Kawamata T,** Ren J, Chan TC, Charette M, Finklestein SP. Intracisternal osteogenic protein-1 enhances functional recovery following focal stroke. *Neuroreport* 1998; 9(7): 1441-1445.
- Kemna LJ,** Posse S, Tellmann L et al. Interdependence of regional and global cerebral blood flow during visual stimulation: an O-15-butanol positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metabol* 2001 Jun; 21(6): 664-70.
- Kety SS,** Schmidt CF. The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man; theory, procedure and normal values. *J Clin Invest* 1948 Jul; 27(4): 476-83.
- Kidwell CS,** Lees KR, Muir KW, Chen C, Davis SM, De Silva DA, Weir CJ, Starkman S, Alger JR, Saver JL; MR IMAGES Investigators. Results of the MRI substudy of the intravenous magnesium efficacy in stroke trial. *Stroke* 2009 May; 40(5): 1704-9.
- Kim GE,** Cho YP, Lim SM. The anatomy of the circle of Willis as a predictive factor for intra-operative cerebral ischemia (shunt need) during carotid endarterectomy. *Neurol Res* 2002; 24(3): 237-240.

- Koerner IP**, Brambrink AM Brain protection by anesthetic agents. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19(5): 481-486.
- Kondziolka D**, Wechsler L, Goldstein S, Meltzer C, Thulborn KR, Gebel J et al. Transplantation of cultured human neuronal cells for patients with stroke. *Neurology* 2000; 55(4): 565-569.
- Kozler P**, Pokorný J. Effects of intracarotid injection of methylprednisolone on cellular oedema after osmotic opening of the blood-brain barrier in rats. *Prague Med Rep.* 2004;105(3):279-90.
- Krams M**, Lees KR, Hacke W, Grieve AP, Orgogozo JM, Ford GA. ASTIN Study Investigators. Acute Stroke Therapy by Inhibition of Neutrophils (ASTIN): an adaptive dose-response study of UK-279,276 in acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34(11): 2543-2548.
- Krieger DW**, De Georgia MA, Abou-Chebl A, Andrefsky JC, Sila CA, Katzan IL et al. Cooling for acute ischemic brain damage (cool aid): an open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke. *Stroke* 2001; 32(8): 1847-1854.
- Labiche LA**, Grotta JC. Clinical trials for cytoprotection in stroke. *NeuroRx* 2004; 1: 46-70.
- Ladurner G**, Kalvach P, Moessler H; Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. *J Neural Transm* 2005; 112(3): 415-428.
- Lampl Y**, Boaz M, Gilad R, Lorberboym M, Dabby R, Rapoport A et al. Minocycline treatment in acute stroke: an open-label, evaluator-blinded study. *Neurology* 2007; 69(14): 1404-1410.
- Lavička P**, Pikner R, Kormunda S, Topolčan O, Bosman R, Chytra I et al. Význam stanovení S100B proteinu u pacientů s izolovaným poraněním hlavy. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 70/103(5): 521-526.
- Lees KR**. Cerestat and other NMDA antagonists in ischemic stroke. *Neurology* 1997; 49 (Suppl 4): 66-69.
- Lees KR**, Asplund K, Carolei A, Davis SM, Diener HC, Kaste M et al. Glycine antagonist (gavestinel) in neuroprotection (GAIN international) in patients with acute stroke: a randomized controlled trial. GAIN International Investigators. *Lancet* 2000; 355: 1949-1954.
- Lees KR**, Zivin JA, Ashwood T, Davalos A, Davis SM, Diener HC et al. NXY-059 for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2006; 354(6): 588-600.
- Lenzi GL**, Grigoletto F, Gent M, Roberts RS, Walker MD, Easton JD et al. Early treatment of stroke with monosialoganglioside GM-1. Efficacy and safety results of the Early Stroke Trial. *Stroke* 1994; 25(8): 1552-1558.
- Lesage AS**, Peeters L, Leysen JE. Lubeluzol a novel long-term neuroprotectant inhibits the glutamate-activated nitric oxide synthase pathway. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 279: 759-766.

- Lindsberg PJ**, Roine RO. Hyperglycemia in acute stroke. *Stroke* 2004; 35: 363-364.
- Little JR**, Moufarrij NA, Furlan AJ. Early carotid endarterectomy after cerebral infarction. *Neurosurgery* 1989; 24: 334-338.
- Locatelli F**, Bersano A, Ballabio E, Lanfranconi S, Papadimitriou D, Strazzer S et al. Stem cell therapy in stroke. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66(5): 757-772.
- Lodder J**, van Raak L, Hilton A, Hardy E, Kessels A. Diazepam to improve acute stroke outcome: results of the early GABA-ergic activation study in stroke trial. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21:120-127.
- Lyden PD**, Lonzo L, Nunez S. Combination chemotherapy extends the therapeutic window to 60 after stroke. *J Neurotrauma* 1995; 12: 223-230.
- Lyden P**, Jacoby M, Schim J, Albers G, Mazzeo P, Ashwood T et al. The Clomethiazole Acute Stroke Study in tissue-type plasminogen activator-treated stroke (CLASS-T): final results. *Neurology* 2001; 57(7):1199-1205.
- Lyden P**, Shuaib A, Ng K, Levin K, Atkinson RP, Rajput A et al. CLASS-I/H/T Investigators. Clomethiazole Acute Stroke Study in ischemic stroke (CLASS-I): final results. *Stroke* 2002; 33(1): 122-128.
- Martin-Schild S**, Hallevi H, Shaltoni H, Barreto AD, Gonzales NR, Aronowski J et al. Combined neuroprotective modalities coupled with thrombolysis in acute ischemic stroke: a pilot study of caffeinol and mild hypothermia. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009; 18(2): 86-96.
- Mazul-Sunko B**, Hromatko I, Tadinac M, Sekulić A, Ivanec Z, Gvozdenović A et al. Subclinical neurocognitive dysfunction after carotid endarterectomy-the impact of shunting. *J Neurosurg Anesthesiol* 2010; 22(3): 195-201.
- Mohr JP**, Orgogozo JM, Harrison MJG, Hennerici M, Wahlgren NG, Gelmers HJ et al. Meta-analysis of oral nimodipine trials in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4: 197-203.
- Moniz E**. L'angiographie cérébrale, Paris 1934.
- Moniz E**, Lima A, de Lacerda R: Hémiparalyses par thrombose de la carotide interne. *Presse Med*, 1937, 45, 977-980.
- Mraček J**, Richt P, Bludovský D, Holečková I. Karotická mikroendarterektomie. *Čas Lék Čes* 2003; 9: 541-544.
- Mraček J.**, Holečková I., Mork J., Choc M. Timing karotické endarterektomie. *Cesk Slov Neurol N* 2008; 71/104: 414-421.
- Mraček J**. Farmakologická neuroprotektce u akutní ischemické cévní mozkové příhody. *Cesk Slov Neurol N*. V tisku.

MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363(9420):1491-502.

Muir KW, Grosset DG, Lees KR. Clinical pharmacology of CNS 1102 in volunteers. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 765: 279-289.

Muir KW, Holwapfel L, Lees KR, Phase II clinical trial of sipatrigine (619C89) by continuous infusion in acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 431-436.

Náhlavský J et al. *Neurochirurgie*. První vydání. Praha. Galén. 2006.

Nighoghossian N, Trouillas P, Adeleine P, Salord F. Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke. A double-blind pilot study. *Stroke* 1995; 26(8): 1369-1372.

Norris JW, Hachinski VC. High dose steroid treatment in cerebral infarction. *Br Med J* 1986; 292(6512): 21-23.

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445-53.

O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, Horkey LL, van der Worp BH, Howells DW. 1,026 experimental treatments in acute stroke. *Ann Neurol* 2006; 59: 467-477.

Olinger CP, Adams HP Jr, Brott TG, Biller J, Barsan WG, Toffol GJ et al. High-dose intravenous naloxone for the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke* 1990; 21(5): 721-725.

Olofsson JK, Nordin S, Sequeira H, Polich J. Affective picture processing: an integrative review of ERP findings. *Biol Psychol* 2008 Mar;77(3):247-65.

Ovbiagele B, Kidwell CS, Starkman S, Saver JL. Neuroprotective agents for the treatment of acute ischemic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003; 3: 9-20.

Padma Srivastava MV. Restorative therapy in stroke using stem cells. *Neurol India* 2009; 57(4): 381-386.

Palesch YY, Hill MD, Ryckborst KJ, Tamariz D, Ginsberg MD. The ALIAS Pilot Trial: a dose-escalation and safety study of albumin therapy for acute ischemic stroke - II: neurologic outcome and efficacy analysis. *Stroke* 2006; 37(8): 2107-2114.

Papaioannou A, Fraidakis O, Michaloudis D, Balalis C, Askitopoulou H. The impact of the type of anaesthesia on cognitive status and delirium during the first postoperative days in elderly patients. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22(7): 492-499.

Penzoldt F: Ueber Thrombose (autochthone oder embolische) der Carotis. *DTSCH Arch Klin.* 1880, 28, 80-93.

Pérez-Pinzón MA, Maier CM, Yoon EJ, Sun GH, Giffard RG, Steinberg GK. Correlation of CGS 19755 neuroprotection against in vitro excitotoxicity and focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; 15(5): 865-876.

Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol* 2007 Oct;118(10):2128-48.

Qizilbash N, Lewington SL, Lopez-Arrieta JM. Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000064.

Rerkasem K, Rothwell PM. Routine or Selective Carotid Artery Shunting for Carotid Endarterectomy and Different Methods of Monitoring in Selective Shunting. *Stroke*. In press 2009.

Ramirez-Lessepas M, Patrick BK, Snyder BD, Lakatua DJ. Failure of central nervous system serotonin blockage to influence outcome in acute cerebral infarction. A double blind randomized trial. *Stroke* 1986; 17(5): 953-956.

Ricci S, Celani MG, Cantisani AT, Righetti E. Piracetam for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD000419.

Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJM. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363: 915-24.

Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, Lovelock CE, Redgrave JN, Warlow CP, Mehta Z. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet* 2005; 366(9479): 29-36.

Röhm KD, Piper SN, Suttner S, Schuler S, Boldt J. Early recovery, cognitive function and costs of a desflurane inhalational vs. a total intravenous anaesthesia regimen in long-term surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50(1): 14-18.

Rusyniak DE, Kirk MA, May JD, Kao LW, Brizendine EJ, Welch JL et al. Hyperbaric Oxygen in Acute Ischemic Stroke Trial Pilot Study. Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: results of the Hyperbaric Oxygen in Acute Ischemic Stroke Trial Pilot Study. *Stroke* 2003; 34(2): 571-574.

Sacco RL, DeRosa JT, Haley EC, jr, Levin B, Ordonneau P, Phillips SJ et al. Glycine antagonist in neuroprotection for patients with acute stroke: GAIN Americas: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1719-1728.

Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37(2):577-617.

SASS Trial group. Ganglioside GM1 in acute ischemic stroke. The SASS trial. *Stroke* 1994; 25: 1141-1148.

Saver JL, Kidwell C, Eckstein M, Starkman S; FAST-MAG Pilot Trial Investigators. Prehospital neuroprotective therapy for acute stroke: results of the Field Administration of Stroke Therapy-Magnesium (FAST-MAG) pilot trial. *Stroke* 2004; 35(5): 106-108.

Savitz SI, Fisher M. Prophylactic neuroprotection. *Current Drug Targets* 2007; 8: 846-849.

Savitz SI. Future of neuroprotection for acute stroke: in the aftermath of the SAINT trials. *Ann Neurol* 2007; 61: 396-402.

Savory WS: Case of a young woman in whom the main arteries of both upper extremities and of the left side of the neck were throughout completely obliterated. *Med Chir Trans London* 1856, 39: 205-219

Shuaib A, Lees KR, Lyden P, Grotta J, Davalos A, Davis SM et al. NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2007; 357(6): 562-571.

Skvortsova VI, Stakhovskaia LV, Gubskii LV, Shamalov NA, Tikhonova IV, Smychkov AS. [A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Cerebrolysin safety and efficacy in the treatment of acute ischemic stroke]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2004; (Suppl 11): 51-55.

Song BW, Vinters HV, Wu D, Pardridge WM. Enhanced neuroprotective effects of basic fibroblast growth factor in regional brain ischemia after conjugation to a blood-brain barrier delivery vector. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301(2): 605-610.

Square IB, Lees KR, Pryse-Phillips W, Kertesz A, Bamford J. The Effects of Lifarizine in Acute Cerebral Infarction: A Pilot Safety Study. *Cerebrovasc Dis* 1996; 6: 156-160.

Stewart D, Marder VJ, Starkman S, Saver JL. Magnesium sulfate neither potentiates nor inhibits tissue plasminogen activator-induced thrombolysis. *J Tromb Haemost* 2006; 4(7): 1575-1579.

Sughrue ME, Connolly ES Jr. Effectively bridging the preclinical/clinical gap: the results of the ASTIN trial. *Stroke* 2004; 35(4): e81-2; author reply e81-2.

Suzuki J, Imaizumi S, Kayama T, Yoshimoto T. Chemiluminescence in hypoxic brain - the second report: cerebral protective effect of mannitol, vitamin E and glucocorticoid. *Stroke* 1985 Jul-Aug; 16(4): 695-700.

Sydserff SG, Cross AJ, Green AR. The neuroprotective effect of clomethiazole on ischaemic neuronal damage following permanent middle cerebral artery ischaemia in the rat. *Neurodegeneration* 1995;4(3): 323-328.

Tan R. Effect of propofol and isoflurane on surgical stress response and postoperative cognitive function in elderly patients. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2009; 29(6): 1247-1248.

The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457-507.

The RANTTAS Investigators. A randomized trial of tirilazad mesilate in patients with acute stroke (RANTTAS). The RANTTAS Investigators. *Stroke* 1996; 27: 1453-1458.

Tirilazad International Steering Committee. Tirilazad mesylate in acute ischemic stroke. A systematic review. Tirilazad International Steering Committee. *Stroke* 2000; 31: 2257-2265.

TRUST Study Group. Randomised double-blind, placebo-controlled trial on Nimodipine in acute stroke. Trust Study Group. *Lancet* 1990; 336: 1205-1209.

Turski L, Huth A, Sheardown M, McDonald F, Neuhaus R, Schneider HH et al. ZK200775: a phosphonate quinoxalinedione AMPA antagonist for neuroprotection in stroke and trauma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(18):10960-10965.

van der Most PJ, Dolga AM, Nijholt IM, Luiten PG, Eisel UL. Statins: mechanisms of neuroprotection. *Prog Neurobiol* 2009; 88(1): 64-75.

van der Worp HB, Kappelle LJ, Algra A, Bär PR, Orgogozo JM, Ringelstein EB et al. The effect of tirilazad mesylate on infarct volume of patients with acute ischemic stroke. *Neurology* 2002; 58(1): 133-135.

van der Worp HB, Macleod MR, Kollmar R; European Stroke Research Network for Hypothermia (EuroHYP) Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: ready to start large randomized trials? *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 30(6): 1079-1093.

Vayssiere BM, Dupont S, Choquart A, Petit F, Garcia T, Marchandeu C et al. Synthetic glucocorticoids that dissociate transactivation and AP-1 transrepression exhibit antiinflammatory activity in vivo. *Mol Endocrinol* 1997; 11(9): 1245-1255.

Wahlgren NG, Ranasinha KW, Rosolacci T, Franke CL, van Erven PM, Ashwood T et al. Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial (INWEST) on nimodipine in the treatment of acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4: 2004-210.

Wahlgren NG, Ranasinha KW, Rosolacci T, Franke CL, van Erven PM, Ashwood T et al. Clomethiazole acute stroke study (CLASS): results of a randomized, controlled trial of clomethiazole versus placebo in 1360 acute stroke patients. *Stroke* 1999; 30(1): 21-28.

Wang KK, Lerner SF, Robinson G, Hayes RL. Neuroprotection targets after traumatic brain injury. *Curr Opin Neurol* 2006;19(6): 514-519.

Warach S, Kaufman D, Chiu D, Devlin T, Luby M, Rashid A et al. Effect of the glycine antagonist Gavestinel on cerebral infarcts in acute stroke patients, a randomized placebo-controlled trial: The GAIN MRI Substudy. *Cerebrovasc Dis* 2006; 48: 713-722.

Warach S, Pettigrew LC, Dashe JF, Pullicino P, Lefkowitz DM, Sabounjian L et al. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Citicoline 010 Investigators. *Ann Neurol* 2000; 48(5): 713-722.

Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke 1991; 22(3): 312-8. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study.

Wronski R, Tompa P, Hutter-Paier B, Crailsheim K, Friedrich P, Windisch M. Inhibitory effect of a brain derived peptide preparation on the Ca⁺⁺-dependent protease, calpain. *J Neural Transm* 2000; 107(2): 145-157.

www.strokecenter.org

Wylie EJ, Hein MF, Adams JE. Intracranial hemorrhage following surgical revascularization for treatment of acute strokes. *J Neurosurg* 1964; 21: 212-215.

Yamaguchi T, Sano K, Takakura K, Saito I, Shinohara Y, Asano T et al. Ebselen in acute ischemic stroke: a placebo-controlled, double-blind clinical trial. Ebselen Study Group. *Stroke* 1998; 29(1): 12-17.

Yrjänheikki J, Tikka T, Keinänen R, Goldsteins G, Chan PH, Koistinaho J. A tetracycline derivative, minocycline, reduces inflammation and protects against focal cerebral ischemia with a wide therapeutic window. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(23): 13496-13500.

Yuan Z, Liu W, Liu B, Schnell A, Liu KJ. Normobaric hyperoxia delays and attenuates early nitric oxide production in focal cerebral ischemic rats. *Brain Res* 2010; 1352: 248-254.

Zhang ZG, Chopp M. Neurorestorative therapies for stroke: underlying mechanisms and translation to the clinic. *Lancet Neurol* 2009; 8(5): 491-500.

Zhang RL, Chopp M, Jiang N, Tang WX, Probstak J, Manning AM et al. Anti-intercellular adhesion molecule-1 antibody reduces ischemic cell damage after transient but not permanent middle cerebral artery occlusion in the Wistar rat. *Stroke* 1995; 26(8): 1438-1442

Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res Bull* 1995; 37(4): 417-429.

Zivin JA, Mazzarella V. Tissue plasminogen activator plus glutamate antagonist improves outcome after embolic stroke. *Arch Neurol* 1991; 48: 1235-1238.

13. PUBLIKAČNÍ AKTIVITA AUTORA

1. **Mraček J.**, Richttr P., Bludovský D. Holečková I. Karotická mikroendarterektomie. Časopis Lékařů českých 2003, 9, str. 541-544. ISSN 0008-7335
2. **Mraček J.**, Choc M. Cyklistické úrazy z pohledu neurochirurga. Praktický lékař 2004, 84, No. 9. str. 506-509. ISSN 0032-6739
3. **Mraček J.**, Choc M., Richttr P., Holečková I., Šlauf F. Hyperperfuzní syndrom. Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie 2005, 68/101, No.3, p.192-197. ISSN 1210-7859. IF 0,070
4. **Mraček J.**, Choc M., Mraček Z., Holečková I. Syndrom krční transversální míšní léze po operaci v zadní jámě lebeční v operační poloze vsedě. Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie, 69/102, 2006, No.3, p. 226-230. ISSN 1210-7859. IF 0,045
5. **Mraček J.** Cévní mozková příhoda a infarkt myokardu – paralely a paradoxy. Praktický lékař, 2006, 86, č.8, s.446-448. ISSN 0032-6739
6. **Mraček J.**, Mraček Z., Choc M. Poznámky k operační taktice a technice dekompresivní kraniotomie. Rozhledy v chirurgii, 2007, 86, č.5, str. 217-223. ISSN 0035-9351
7. **Mraček J.**, Choc M., Mraček Z. Osteoplastická dekompresivní kraniotomie. Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie 2007, 70, 103, č. 3, str. 290-293. ISSN 1210-7859, ISSN pro on-line přístup 1802-4041. IF 0,037
8. **Mraček J.**, Choc M., Runt V. Pozdně rozpoznané subarachnoidální krvácení – příčina fatálních konců. Plzeň. lék. Sborn., 73, 2007: 79-84. ISSN 0551-1038
9. **Mraček J.**, Holečková I., Mork J., Choc M. Timing karotické endarterektomie. Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie 2008, 71, 104, č.4, str. 414-421. ISSN 1210-7859, pro on line přístup 1802-4041. IF 0,319
10. **Mraček J.**, Choc M., Hes O., Vaněček T. Současná diagnostika a léčba oligodendrogliomů. Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie 2008, 71, 104, č.5, str. 537-543. ISSN 1210-7859, pro on line přístup 1802-4041. IF 0,319
11. **Mraček J.** Intradurální výhřez bederní meziobratlové ploténky manifestující se syndromem kaudy – kasuistika. Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie 2008, 71, 104, č.5, str. 594-598. ISSN 1210-7859, pro on line přístup 1802-4041. IF 0,319
12. **Mraček J.**, Holečková I., Mork J., Ševčík P., Rohan V. Časná karotická endarterektomie pro reziduální kritickou stenózu krkavice po intravenózní trombolýze. Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie 2009, 72/105 (2), str. 173-177. ISSN 1210-7859, pro on line přístup 1802-4041. IF 0,246

13. **Mraček J.**, Holečková I., Mork J., Frdlík J., Škorpil J. Postavení peroperační neuromonitorace, neuroprotektce a preventivní karotické endarterektomie u nemocných se zvýšeným rizikem mozkové ischemie indikovaných ke kardiochirurgické operaci. *Rozhledy v chirurgii* 2009, 88, č. 5, str. 264-268. ISSN 0035-9351
14. **Mraček J.**, Holečková I., Mork J., Ševčík P. Kurativní efekt karotické endarterektomie. *Časopis Lékařů Českých* 2009, 7, str. 326-9. ISSN 0008-7335
15. **Mraček J.**, Choc M., Mraček Z. Osteoplastická dekompresivní kraniotomie – indikace a operační technika. *Rozhledy v chirurgii* 2010, 89/2, 109-112. ISSN 0035-9351
16. Bar M., Mikulík R., Skoloudík D., Czerny D., Lipina R., Klecka L., Juran V., **Mraček J.**, Vondracková D., Hrabalek L., Brzezny R., Dienelt J. Nationwide Study on Decompressive Surgery for Malignant Supratentorial Infarction: Utilization and Outcome Predictors *J. Neurosurg.* - in press IF 2,124
17. **Mraček J.**, Vacek P., Holečková I., Choc M. Současné možnosti neurochirurgie v terapii mozkových gliomů. *Plzeň. lék. Sborn.* V tisku. ISSN 0551-1038
18. **Mraček J.** Farmakologická neuroprotektce u akutní ischemické cévní mozkové příhody. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie.* V tisku. ISSN 1210-7859, pro on line přístup 1802-4041. IF 0,246
19. **Mraček J.** Minulost, současnost a budoucnost neuroprotektce. *Časopis Lékařů Českých.* V tisku. ISSN 0008-7335

Poděkování

Rád bych poděkoval zejména svému školiteli, primáři MUDr. Milanu Chocovi, CSc, který mi důvěřoval a umožnil mi volný výběr tématu i zpracování práce.

Dík patří MUDr. Ireně Holečkové, PhD a celému jejímu elektrofyziologickému týmu za provádění kognitivních testů a pomoc při jejich zpracování.

Děkuji MUDr. Janu Morkovi za trpělivé asistence při operačních výkonech.

Poděkování patří nenahraditelné paní Jiřině Haasové za morální podporu a cennou pomoc v administrativních náležitostech studia.

Neměl bych zapomenout také na svého otce a jeho lingvistické připomínky.

Souhlasím s půjčováním dizertační práce *Vliv neuroprotektce na mozkové metabolické parametry a kognitivní funkce při karotické endarterektomii.*