

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



Syndrom karotického pahýlu

MUDr. Tomáš Hrbáč, MBA

2012

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Neurovědy

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc

Školící pracoviště: Neurochirurgická klinika 1.LF UK, ÚVN Praha a IPVZ

Školitel: Prof. MUDr. Vladimír Beneš, DrSc.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Abstrakt

Úvod: Stump syndrom vnitřní krkavice může být jednou z možných příčin ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) a retinálních infarktů (RI). Syndrom slepého pahýlu okludované vnitřní krkavice (ACI) (stump syndrom) je nosologická jednotka, která je charakteristická vznikem ipsilaterálních iCMP nebo RI tromboembolické etiologie u pacientů s okluzí ACI, kde zdrojem tromboembolů je reziduální pahýl v odstupu uzavřené ACI cestou vnější krkavice a arteria ophthalmica. V dizertační práci jsem se zaměřil na specifikaci stump syndromu, jeho diagnostiku, léčbu a posouzení oprávněnosti chirurgického řešení před konzervativním postupem.

Materiál a metodika: Během 5 let bylo ve dvou centrech vyšetřeno 621 pacientů s okluzí ACI. Z tohoto počtu mělo 40 pacientů chronickou okluzí ACI detekovanou sonograficky, pomocí CT angiografie nebo DSA mozkových cév, délku proximálního pahýlu okludované ACI ≥ 5 mm, normální vazoreaktivitou mozkových cév dle SPECT CO₂ a vyloučenou kardiogenní příčinou iCMP. Z těchto 40 pacientů bylo randomizováno 23 pacientů se symptomatickou okluzí ACI bez rekurence do dvou větví – chirurgické a konzervativní. Pacienti byli sledováni v půlročních intervalech po dobu 4 let.

Výsledky: V chirurgické větvi nedošlo k výskytu RI nebo iCMP, jeden pacient zemřel půl roku po operaci na IM. V konzervativní větvi jsme zaznamenali jednu amaurosis fugax.

Závěr: Ultrazvukové vyšetření je plně dostačující vyšetřovací technika pro zachycení chronických okluzí ACI, zachycení reziduálního proximálního pahýlu a dostatečně specifické vyšetření pro posouzení délky pahýlu a obsahu pahýlu. Vyšetření SPECT a SPECT CO₂ nám dává dostatečné množství informací k posouzení vazoreaktivity a posouzení rizikovosti vzniku tromboembolické nebo hypoperfúzní iCMP. Chirurgické řešení pahýlu okludované ACI u stump syndromu je bezpečná metoda, s přínosem pro pacienty. Novým přístupem k řešení stump syndromu je pak endovaskulární ošetření stentem.

Klíčová slova:

karotický stump syndrom, karotická tepna, ischemická cévní mozková příhoda, chirurgická plastika pahýlu, cerebrovaskulární rezervní kapacita, SPECT mozku, ultrazvuk.

Abstract

Introduction: Internal Carotid Stump Syndrome may be one of the possible causes of ischemic stroke (iCMP), as well as retinal infarction (RI). Syndrome of the occluded internal carotid artery (ICA) (stump syndrome) is a nosological unit, which is characterized by onset of ipsilateral iCMP or RI of thromboembolic etiology in patients with occlusion of ICA via the external carotid or ophthalmic artery.

In my thesis, I have concentrated on the specification of the stump syndrome, its diagnostics and treatment; furthermore I have assessed the appropriateness of surgical approach in comparison with conservative approach. Material and methods: A total of 621 patients with ICA occlusion were treated in two centres in the course of five years. In a subgroup of 40 patients, chronic ICA occlusion was detected by ultrasound, CT angiography or digital subtraction angiography, the length of the occluded ICA being ≥ 5 mm, with normal vasoreactivity based upon SPECT CO₂. Cardiogenic cause of iCMP was excluded. Twenty three patients out of this group were randomized and divided in two branches – surgical and conservative. Patients were monitored in 6-month intervals for the total period of four years.

Results: No RI or iCMP were detected in the surgical group; one patient died of myocardial infarction six months after surgery. We observed one case of amaurosis fugax in the conservative group.

Conclusion: Ultrasound examination is a fully sufficient diagnostic method for detection of chronic ICA occlusions and capture of the residual proximal stump; it is also a procedure specific enough to evaluate the length and content of the stump. The SPECT and SPECT CO₂ examinations provide us with sufficient information for assessment of vasoreactivity and the risk of thromboembolic or hypoperfusion iCMP. Surgical treatment of the occluded ICA in patients with stump syndrome is a safe method with benefits for patients. Endovascular treatment of the stump syndrome using stents is a new approach to solving this condition.

Key words: internal carotid artery, ultrasound, cerebrovascular reserve capacity, brain SPECT, carotid artery disease, carotid stump syndrome, surgery, stroke.

1. Úvod.....	6
2. Smysl práce	6
2.1 Hypotéza a cíle práce	6
2.2. Dílčí cíle	7
3. Materiál a metodika.....	7
3.1. Typ studie.....	7
3.2. Výběr pacientů se stump syndromem	8
3.3. Použité technologie	9
3.4. Randomizace	11
3.5. Sledování pacientů zařazených do studie stump syndromu	11
3.6. Konzervativní větve.....	11
3.7. Chirurgická větve	11
4. Výsledky studie	13
5. Diskuse	13
6. Závěry	16
6.1. Stanovení rizikovosti reziduálního pahýlu okludované vnitřní krkavice ve vztahu ke vzniku ipsilaterální iCMP	17
6.2. Závěr dílčích cílů.....	17
6.2.1. Možnosti odlišení chronické a akutní okluze.....	17
6.2.2. Závěr vyšetření CVRC ve vztahu ke studii stump syndromu	17
6.2.3. Možnosti snížení rizika recidivy iCMP u pacientů se stump syndromem pomocí plastiky pahýlu krkavice.....	17
6.2.4. Nové možnosti ošetření stump syndromu.....	17
6.3. Závěr a doporučení	18
7. Literatura.....	19

1. Úvod

Ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) jsou nejčastějším onemocněním cév rozvinutých zemí. Jejich problematice se věnuje velká pozornost. Hlavní příčina vzniku ischemické cévní mozkové příhody je trombembolus, který je vmeten do intrakraniálního cévního řečiště a uzavře průtok ve vyživované oblasti mozku. Zdroje a místa vzniku těchto trombembolů mohou být rozmanité. Pahýl okludované vnitřní krkavice, v překladu "stump" může být také zdrojem těchto trombembolů.

Karotický "Stump syndrom" je nosologická jednotka známa a opakovaně prezentována od poloviny 20 století. Jedná se o nosologickou jednotku, při které dochází k ischemické cévní mozkové příhodě ipsilaterálně ke straně uzavřené vnitřní krkavice. Na této uzavřené krkavici je v místě jejího odstupu ze společné krkavice několika milimetrový neokludovaný pahýl, který je promýván krví a může zde docházet k tvoření trombů a ty za určitých okolností embolizují cestou zevní krkavice a přirozených extra-intrakraniálních anastomóz do ipsilaterálního intrakraniálního řečiště nebo retinální tepny, kde jsou původcem ischemických cévních mozkových příhod a retinálních infarktů.

2. Smysl práce

Smyslem práce je ozřejmit ve světle nových poznatků, nových diagnostických a terapeutických metod nosologickou jednotku "stump syndrom" vnitřní krkavice.

Posoudit význam chirurgického řešení "stump syndromu" na snížení výskytu ischemických cévních mozkových příhod.

2.1 Hypotéza a cíle práce

Základní myšlenkou níže prezentované práce je průkaz a terapie jedné z možných příčin iCMP, a to verifikace stump syndromu jako zdroje trombembolických cévních mozkových příhod a retinálních infarktů. Prokázání či vyvrácení paradigmatu zda v dnešní době, kdy téměř každý pacient, u kterého je prokázán uzávěr vnitřní krkavice se léčí alespoň kys. acetylsalicylovou, je oprávněná indikace k operačnímu a v poslední době neurointervenčnímu řešení pahýlu vnitřní krkavice s cílem vyřadit pahýl vnitřní krkavice z oběhu a tím eliminovat zdroje trombembolů.

Hlavním cílem práce tedy je : "Stanovení rizikovosti reziduálního pahýlu okludované vnitřní krkavice ve vztahu ke vzniku ipsilaterální iCMP a rizikovost operačního řešení v protikladu ke konzervativní terapii".

2.2. Dílčí cíle

V následujícím budou prezentovány jednotlivé podoblasti, kterých se následující práce bude dotýkat. Vztahujících se k cévnímu systému zásobující mozek krví, dále k cévním mozkovým příhodám, jejich vzniku, etiopatologii a diagnostice. Na základě získaných poznatků jak teoretických tak poznatků spojených s výzkumem a souběžnými pracemi pak dojde k naplnění níže uvedených dílčích cílů práce.

Dílčí cíle:

1. Teoretické znalosti o anatomii krkavic, ateroskleróze, trombóze karotických tepen, cévních mozkových příhodách ve vztahu k řešené problematice stump syndromu karotického pahýlu.
2. Teoretické znalosti vyšetřovacích metod u cévních mozkových příhod ve vztahu k řešené problematice.
3. Vlastní výzkum zaměřený na získání potřebných dat k posouzení rizikovosti iCMP u pacientů se slepým pahýlem okludované vnitřní krkavice.
 - i. možnosti odlišení chronické a akutní okluze
 - ii. možnosti odlišení trombembolické a hypoperfúzní příčiny ipsilaterálního iktu při chronické okluzi krkavice na podkladě vyšetření vazomotorické reaktivity
 - iii. možnosti snížení rizika recidivy iCMP u pacientů se stump syndromem pomocí plastiky pahýlu krkavice
 - iv. nové možnosti ošetření stump syndromu

3. Materiál a metodika

Plán výzkumu stejně jako samotný projekt se svými závěry byl pod názvem "Safety and efficacy of surgical treatment of carotid stump syndrome: pilot study." přijat k tisku v časopise *Annals of Vascular Surgery*. Viz příloha č. 5.

3.1. Typ studie

Pacienti se stump syndromem odpovídající požadovaným kritériím byli zařazeni do prospektivní, randomizované studie. Na studii se účastnily dvě neurochirurgická centra.

1. Neurochirurgická klinika Ostrava Poruba
2. Neurochirurgická klinika ÚVN Praha Střešovice

Společná spádová oblast cca 2 milióny obyvatel. Nábor pacientů byl proveden v rozmezí září 2002 až srpen 2006, minimální sledování pacientů trvalo čtyři

roky. Primární záchyt pacientů se stump syndromem proběhl v neurologické a neurochirurgické ambulanci.

3.2. Výběr pacientů se stump syndromem

Všichni pacienti, u kterých byla zaznamenána okluze vnitřní krkavice s přítomností pahýlu v odstupu této krkavice, byli vyšetřeni v neurosonologické ambulanci, kde jim bylo provedeno duplexní sonografické vyšetření krčních tepen. Transkraniální barevná duplexní sonografie (TCCD) byla provedena u těch pacientů, kteří měli přítomné dostatečné temporální kostní okno potřebné pro toto vyšetření. TCCD sonografie sloužila k vyšetření rychlosti průtoku na stejnostranné střední mozkové tepně (MCA) a k detekci krevního průtoku na kolaterálních arteriích.

Pacienti byli zařazováni do dalšího diagnostického procesu stump syndromu pokud splňovali tyto ultrazvukově diagnostikovatelné podmínky.

(i) není přítomen žádný průtok v ACI v barevném modu, je přítomen heterogenní signál okludované ACI v B-modu

(ii) neokludovaný pahýl vnitřní krkavice "stump" je ≥ 5 mm v B-modu

(iii) je nebo není přítomen trombus v pahýlu ACI nebo karotické bifurkaci v B-modu

Další vyšetřovací modalitou u výběru pacientů do studie stump syndromu byla digitální subtrakční angiografie (DSA) tepen na krku a mozku. Tato vyšetřovací metoda byla provedena rovněž u všech pacientů. Vyjímkou upuštění od tohoto vyšetření byla přítomnost alergie na kontrastní látku.

Diagnostická kritéria zařazení do studie stump syndromu pro DSA vyšetření byly:

(i) chybění průniku kontrastní látky do vnitřní krkavice

(ii) přítomnost pahýlu vnitřní krkavice nad karotickou bifurkací ≥ 5 mm

(iii) přítomnost trombu v pahýlu krkavice

Rozhodujícím pro zařazení pacientů s přítomným pahýlem na vnitřní krkavici do studie stump syndromu bylo vyloučit ze studie ty pacienty, u kterých by příčina ipsilaterální iCMP mohla být na (1) hypoperfuzním podkladě při nedostatečném kolaterálním oběhu nebo (2) zdroj trombembolů mohl být kardiogenní.

Pro vyloučení hypoperfuzní příčiny iCMP byli všichni pacienti vyšetřeni stran poškození vasoreaktivity intrakraniálních cév pomocí SPECT mozku, TCD a CT perfuzi během hypokapnie. Diagnostickým kritériem pro zařazení do studie stump syndromu byla:

(i) neporušená vasomotorická reaktivita intrakraniálních cév

Pro vyloučení kardiogenní trombembolické příčiny ipsilaterální iCMP byli všichni pacienti zařazení do studie stump syndromu vyšetřeni

elektrokardiograficky (EKG), Holter - EKG a případně transesofageálně echokardiograficky.

Diagnostickým kriteriem pro zařazení do studie stump syndromu byla:

- (i) nepřítomnost jakékoli patologie, která by mohla být příčinou vzniku kardiogenních trombembolů.

3.3. Použité technologie

Ultrazvukvé vyšetření.

K vyšetření byl použit ultrazvukový přístroj Philips HDI 5000 s 2 -MHz transkraniální sondou (P 4-2). TCD vyšetření bylo provedeno u ležících pacientů v tmavé a tiché místnosti při standardní teplotě, bez světelné nebo zvukové stimulace. Kvalita krevního průtoku na MCA byla měřena přes "temporální okno" spánkové kosti za normokapnie. Pro vyšetření CVR jsme použili měření průtoku na ipsilaterální ACM během hyper a hypokapnie (zadržení dechu/hyperventilace - BH/HV test). BH/HV test znamená krátké zadržení dechu (10 s) následované cílenou hyperventilací (40 s). Pokles průměrné rychlosti krevního průtoku o méně než 15% od začátku měření byl hodnocen jako zhoršená CVR. Ultrazvukové vyšetření CVR bylo pouze doplňkové a nerozhodovalo o selekci pacientů. Rozhodujícím vyšetřením CVR bylo vyšetření pomocí SPECT mozku viz. níže.

Digitální Subtrakční Angiografie.

DSA vyšetření bylo provedeno u všech pacientů se stump syndromem, kteří měli zachovanou CVR. Všechny diagnostické výkony byly provedeny na přístroji GE - Innova 4100 Angiography Suite. Vyšetření bylo provedeno v lokální anestezii punkcí společné femorální tepny za použití 4F - sheatu. Pacient byl standardně zajištěn aplikací heparinu (5000 IU). K vyšetření byl používán 4F diagnostický katetr, který byl zaveden postupně do obou společných krkavic a odstupů obou vetebrálních tepen a provedena angiografie. Jako kontrastní látka použit Visipaque; GE Healthcare, Amersham, UK. V případě karotických tepen bylo standardně používáno 8 ml kontrastní látky injikované rychlostí 6 ml/s pomocí digitálního injektoru. V případě vetebrálních tepen byly aplikovány 4 ml kontrastní látky rychlostí 6ml/s . Vyšetření bylo provedeno v předozadní (AP) a bočné projekci se zaznamenáním arteriální, kapilární a venózní fáze u pacienta ležícího na zádech. V případě potřeby bylo vyšetření doplněno o 3D zobrazení poskytující lepší vyobrazení hlavně kolaterálního zásobení a lepší anatomickou představu intrakraniálních cév a extra-intrakraniálních anastomóz.

SPECT.

Vyšetření mozku pomocí SPECT bylo provedeno u všech pacientů zařazených do studie stump syndromu pomocí dvou detektorové scintilční kamery Siemens (E.CAM, Siemens, Forchheim, Germany). Pacientům byl aplikován radioisotop intravenózní cestou periferní žíly v tmavé, klidné místnosti bez akustických a světelných podnětů 10 -15 minut před vlastním vyšetřením. Vlastní vyšetření bylo provedeno po aplikaci ^{99m}Tc -bicisate (Neuroliteo, Bristol - Mayers Squibb, Sermoneta, Italy) během 30- 60 minut v 64 krocích na jedné kameře přičemž jeden krok trval 20 sekund. Vyšetření bylo proveden nejdříve za nativních podmínek a po 24 hodinách jsme stejným způsobem provedli vyšetření se zátěží CO_2 , kdy bezprostředně před aplikací pacient vdechoval směs vzduchu obohacenou o CO_2 a radioisotop jsme aplikovali ve chvíli nárůstu parciálního tlaku CO_2 ve vydechované směsi o minimálně 2 kPa.

Následně data získaná pomocí SPECT vyšetření za nativních podmínek a po zátěži CO_2 byla vyhodnocována stabilním týmem lékařů v rámci minimalizace subjektivních rozdílů v hodnocení. Obě vyšetření byla hodnocena pomocí filtrované zpětné projekce Butterworth filtrem (cutoff, 0.5; řady 5) a porovnávány. Po vyhodnocení cerebrovaskulární reaktivity (CVR) byly nativní a zátěžové studie rekonstruovány v totožných rovinách pomocí počítačového softwaru (E.SOFT, Siemens) a srovnávány. Snížení akumulace radioisotopu od 40-70% bylo vyhodnoceno jako hypoperfuze ve srovnání s nativním vyšetřením. Snížení o více než 70% bylo hodnoceno jako defekt.

Perfuzní CT.

Perfuzní CT bylo prováděno na CT přístroji Somatom Definition AS+ machine (128 slices; Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany). Za klidových podmínek, byla kontrastní látka aplikována pacientům kubitální vénou. Objem perfuze byl nastaven v rozsahu ≤ 96 mm mozkové tkáně v kraniokaudálním směru. Tento rozsah je dostačující pro dostatečné zhodnocení perfuzních parametrů v celém zkoumaném objemu. Na základě průtoku krve mozkem (CBF) byly dopočteny, cerebrální objem krve (CBV) a time to peak (TTP). Po tomto vyšetření byl pacientům ležícím na vyšetřovacím stole aplikován CO_2 pomocí obličejové masky a směsi vzduchu obohacené o CO_2 z tlakové láhve, pomocí dvojcestného ventilu oddělující vdechovaný a vydechovaný vzduch jsme pak monitorovali Et CO_2 ve výdechované směsi. Když došlo k vzestupu Et CO_2 ve vydechované směsi minimálně na hodnoty dvojnásobné proti klidovým podmínkám bylo znovu provedeno scanování výše uvedené oblasti mozku. Výsledek vyšetření byl hodnocen stejně jako za nativních podmínek a oba

výsledky pak mezi sebou porovnány. V případě poklesu perfuze o více než 40% po zátěži CO₂ bylo hodnoceno jako zhoršení CVR.

3.4. Randomizace

Pacienti se symptomatickou okluzí ACI, stump syndromem, kteří neměli rekurentní STROKE nebo TIA, byli randomizováni do chirurgické nebo konzervativní větve. Pacienti asymptomatictí s přítomnou okluzí ACI a stump syndromem byli randomizováni do konzervativní větve. Všichni pacienti s chronickou okluzí ACI, stump syndromem, kteří prodělali rekurentní ipsilaterální STROKE nebo TIA byli zařazeni do chirurgické větve.

3.5. Sledování pacientů zařazených do studie stump syndromu

Neurologické a celkové klinické vyšetření bylo provedeno u každého z randomizovaných pacientů v den zařazení do studie. Obdobné vyšetření se provádělo každých 6 měsíců po dobu nejméně 4 let od zařazení do studie. Poslední vyšetření provedeno v srpnu 2012. Každá cerebrovaskulární příhoda (ischemická CMP - STROKE, TIA, retinální infarkt, amaurosis fugax, hemoragické CMP) stejně jako kardiologická (angina pectoris, infarkt myokardu) nebo úmrtí byly zaznamenány kdykoli se vyskytly po celou dobu sledování.

3.6. Konzervativní větev

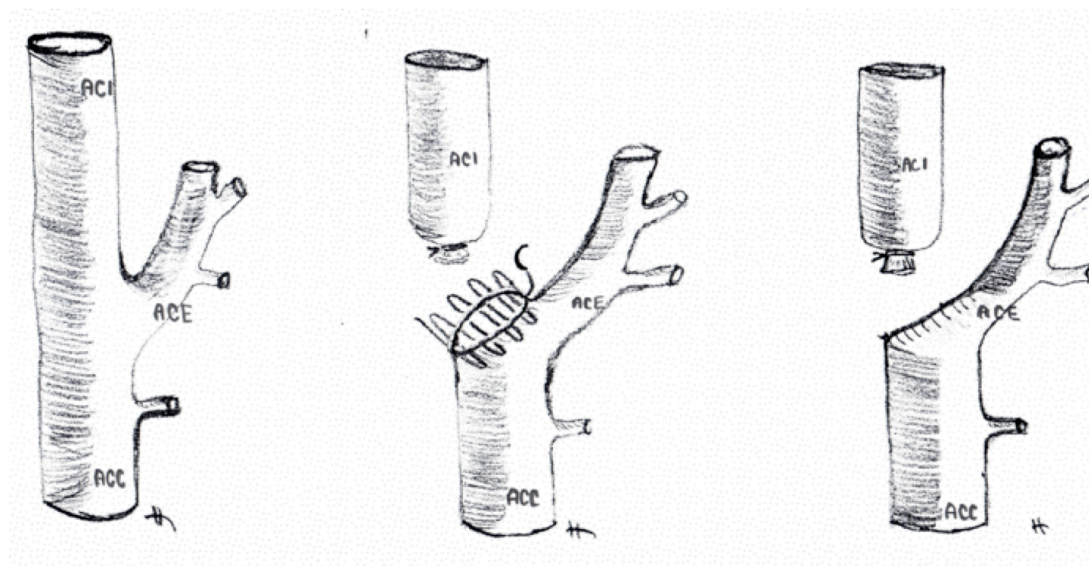
Pacienti zařazení do konzervativní větve měli zavedenou optimální terapii hypertenze, hypercholesterolemie a cukrovky. Všichni pacienti medikovali 100mg kyseliny acetylsalicylové denně. Všem byl doporučován zdravý životní styl (European Stroke Organisation - ESO, 2008).

3.7. Chirurgická větev

Pacienti zařazení do chirurgické větve podstoupili operační výkon zaměřený na odstranění pahýlu vnitřní krkavice z oběhu s cílem eliminovat zdroj trombembolů. Chirurgický výkon byl prováděn operačním týmem, který byl znalý operativy krkavic a splňoval předpoklad nízkého procenta komplikací karotických endarterectomií dle doporučení AHA (počet komplikací u karotických endarterectomií pro symptomatické stenózy $\leq 4\%$, pro asymptomatické $\leq 2\%$). Operační výkon se prováděl v celkové anestezii (10 pacientů) nebo v lokálním znecitlivění (8 pacientů). Předoperační příprava byla vedena obdobně jako při operacích stenóz vnitřní krkavice tak jak je popisována ve studii GALA (General anesthesia versus Local Anesthesia for Carotid Endarterectomy trial).

Technické provedení chirurgické plastiky pahýlu okludované vnitřní krkavice.

Kožní řez a preparace společné krkavice a obou hlavních větví, to znamená vnitřní a zevní karotidy bylo prováděno obdobně jako preparace tepen při karotické endarterektomii pro stenózu vnitřní krkavice, z podélného kožního řezu na krku v úrovni přední hrany kývače hlavy jsme postupně pronikli kůží, podkožím, m. platysma ke kývači a po jeho odtažení ozřejmili ACC a její větvení na ACE a ACI. Na dočasně zaklipovaných cévách (ACC a ACE a ve většině případů drobné a. thyroidea superior) jsme provedli arteriotomii probíhající longitudinálně ze společné krkavice na vnitřní a odstranili případný aterosklerotický plát z oblasti bifurkace a popřípadě odstranili tromby vyplňující pahýl okludované ACI. Následně jsme okludovanou ACI podvázali 5-10mm nad bifurkací a příčně prořali směrem k bifurkaci pod podvazem. Následovala plastika konce vnitřní krkavice a vytvoření jednoho lumen přechodu společné krkavice na zevní krkavici. Sutura plastiky pahýlu byla provedena 5/0 monofilamentozním stehem. Obrázek 4. Po uvolnění dočasných klipů byl stump vyřazen z oběhu a krevní proud přecházel plynule ze společné krkavice do zevní krkavice laminárním prouděním.



Obrázek 4. Schéma chirurgického ošetření pahýlu ACI.

Operační výkon byl proveden za heparinizace pacientů. Heparin byl aplikován intravenózně v dávce 1000 IU Heparinu na 10 kg hmotnosti pacienta a v závěru operace byl Heparin vyváznut pomocí intravenózně podaného protaminsulfátu (PS) v množství 1ml PS na 10 000 IU Heparinu. Pooperačně byli pacienti monitorováni na jednotce intenzivní péče 24 hodin a do domácí péče propuštěni 3. - 4. pooperační den. Všichni chirurgičtí pacienti měli taktéž zajištěnu optimální terapii arteriální hypertenze, hypercholesterolemie a cukrovky. Zdravý životní styl byl doporučen všem.

4. Výsledky studie

Chronickou okluzi vnitřní krkavice s přítomným stump syndromem jsme diagnostikovali u 73 pacientů z celkového počtu 621 pacientů zachycených pro chronickou okluzí ACI, prokázanou ultrazvukem během čtyřletého období záchytu pacientů.

Třicet pacientů z těchto 73 pacientů bylo vyřazeno na základě nedostatečné CVR, prokázané vždy pomocí SPECT mozku se zátěží CO₂ a podpořené TCD nebo perfuzním CT mozku, nebo to byli pacienti u nichž pahýl okludované krkavice byl kratší než 5 mm, potvrzen DSA. Tři pacienti byli vyřazení ze studie pro riziko možné kardiogenní příčiny tromboembolické iCMP. Čtrnáct pacientů s asymptomatickou okluzí ACI bylo léčeno konzervativně. Tři pacienti s chronickou okluzí ACI a rekurencí ipsilaterální iCMP (STROKE nebo TIA) podstoupilo operaci. Dvacet tři pacientů se symptomatickou ipsilaterální okluzí bez rekurence iCMP bylo randomizováno v chirurgické a konzervativní větvi. 13 pacientů podstoupilo operaci u 10 jsme postupovali konzervativně.

Jen jednu cévní mozkovou příhodu jsme zaznamenali u pacienta z konzervativní větve. Žádnou další iCMP jsme zaznamenali v ostatních podskupinách. Jeden pacient s symptomatickou okluzí ACI bez rekurence iCMP zemřel 6 měsíců po operaci na infarkt myokardu.

5. Diskuse

Karotický stump syndrom je zřídka se vyskytující příčina ipsilaterální iCMP u pacientů s chronickou okluzí vnitřní krkavice. (Kumar 2001, Barnet 1978, Fields 1976, Lakshminarayan 2011, Naylor 2003). Prozatím však nebylo stanoveno riziko vzniku ipsilaterální iCMP u pacientů s reziduálním slepým pahýlem okludované krkavice. V naší prezentované studii jsme zaznamenali pouze ve třech případech rekurentní stroke nebo TIA u pacientů před zařazením do studie a pouze v jednom případě, u pacienta který při zařazení do studie již měl anamnestický záznam o prodělané iCMP, došlo k recidivě iCMP během 4 letého sledování v konzervativní větvi. Kombinace nejlepší konzervativní terapie a chirurgického řešení, které spočívá ve vyřazení pahýlu vnitřní krkavice z krevního oběhu pomocí resekce a plastiky pahýlu a případná endarterektomie společně a zevní krkavice v oblasti karotické bifurkace na krku, je pro pacienty se symptomatickým stump syndromem nejlepší postup (Kumar 2001). Studie prokazuje že chirurgické řešení stump syndromu, jehož techniku provedení jsme uvedli výše, je bezpečné. Ve studii nebyly zaznamenány žádné periprocedurální

nebo pooperační komplikace. Přesto profit chirurgického řešení je diskutabilní vzhledem k nízkému riziku iCMP u pacientů se stump syndromem, kde bylo postupováno konzervativně.

V literatuře prezentované omezené kazuistiky a menší studie demonstrují potenciální benefit chirurgického řešení karotického stump syndromu (Kumar 2001, Cassidy 1992) a v posledních letech pak endovaskulární techniky (Naylor 2003). Naše studie ukazuje velmi nízké 30 denní periproceduální riziko chirurgické větve. Cévní mozková příhoda se v chirurgické větvi nevyskytla v čtyřletém sledování u pacientů, kteří neměli před zařazením do studie CMP, a také se nevyskytla u pacientů, kteří tuto příhodu před randomizací měli.

Jeden z 10 pacientů s příhodou před zařazením do studie a bez rekurence, zařazený do konzervativní větve prodělal ipsilaterální iCMP (amaurosis fugax) 6 měsíců po randomizaci.

Základním požadavkem pro doporučení chirurgického řešení stump syndromu tedy zůstává přesná diagnostika. Ultrazvukové vyšetření a standardní DSA angiografie jsou společně s CT, CT angiografií případně MR angiografií dostatečné k diagnostice stump syndromu. Diagnóza stump syndromu může být stanovena teprve, když vyloučíme jinou příčinu ipsilaterální embolizace: kardiogenní (fibrilace síní, aterosklerotické změny aortálního oblouku). A nakonec diagnóza stump syndromu může být stanovena po vyloučení hemodynamické příčiny iCMP (Lakshminarayan 2011). Nicméně i ti pacienti, kteří mají riziko embolizace z kardiogenní příčiny, nebo mají zhoršenou CVRC a jsou v nebezpečí hemodynamické iCMP mohou také prodělat trombembolickou ipsilaterální CMP, zdrojem trombembolů může být pahýl okludované krkavice a cestou kolaterální systém, kde nejvýznamnější roli hraje ophthalmická tepna. Bohužel prozatím vyšetřovací metody neprokazují vždy zcela jednoznačně příčinu iCMP.

Určitým terapeutickým posunem v péči o pacienty se stump syndromem se jeví endovaskulární ošetření pahýlu okludované krkavice. V literatuře však jsou pouze kazuistické sdělení o této metodě (Lakshminarayan 2011, Naylor 2003, Nano 2006). Na našem pracovišti jsme se o tyto techniky rovněž zajímali. V letech 2009 a 2010 jsme endovaskulárně ošetřili tři pacienty, kteří již nebyli zařazeni ve výše uvedené studii, nicméně v průběhu minimálně 18 měsíčního monitoringu nedošlo u těchto pacientů k recidivě iCMP, která byla před ošetřením přítomna u všech tří.

Co se týče aktivního přístupu k ošetření stump syndromu to znamená jak chirurgického řešení tak endovaskulární techniky byly naše zkušenosti popsány na kazuistikách, které byly publikovány v časopise České a Slovenské neurologie a neurochirurgie viz. příloha č. 4. Obsah této publikace nám pomohl naplnit jeden z dílčích cílů naší práce týkající se nových možností ošetření stump syndromu. Endovaskulární ošetření slepého pahýlu vnitřní krkavice pomocí stentu zavedeného ze společné do zevní krkavice je bezesporu jednoduchou a bezpečnou metodou, která může pomoci vyřešit současně případnou stenózu

odstupu zevní krkavice. Do budoucna bude pravděpodobně potřeba realizace větší randomizované studie, která by prokázala benefit chirurgické nebo endovaskulární terapie stump syndromu.

I přesto, že naše studie prezentuje největší literálně dohledatelný soubor nedosáhla statistické významnosti ve smyslu snížení rizika recidivy retinálních infarktů nebo iCMP chirurgickým řešením pahýlu okludované krkavice. Pouze jedna cévní mozková příhoda během čtyř let sledování u konzervativní větve je málo demonstrativní pro jednoznačné doporučení chirurgického postupu.

Během našeho výzkumu jsme využili poznatků nabytých během spolupráce na dvou větších projektech týkajících se okluze krkavic. První se zaměřil na využití ultrazvukového vyšetření, jako dostatečné diagnostické modality k průkazu akutního uzávěru vnitřní krkavice. Druhý pak byl zaměřen na odhad poškození CVR pomocí SPECT. Oba tyto projekty, na kterých jsme se podíleli byly opublikovány a jsou uvedeny samostatně v přílohách. Byly nám nápomocny k naplnění dalších dvou dílčích cílů práce.

Využití ultrazvuku v diagnostice akutní okluze krkavice vychází z předpokladu, že akutní cévní mozková příhoda se může vyskytovat jak při akutním tak chronickém uzávěru vnitřní krkavice. Posouzení charakteru okluze je důležité při zvažování akutní rekanalizační metody. Cílem bylo posoudit souhlas mezi ultrasonografickým (US) a peroperačním makroskopickým (PM) nálezem, u pacientů s akutní okluzí vnitřní krkavice (ICAO), během karotické endarterektomie.

Metody: Vytvořena retrospektivní studie hospitalizovaných pacientů, soubor tvořilo 47 pacientů (36 mužů, věk 49-79, průměr $63,7 \pm 8,5$ let). ICAO charakter byl klasifikován jako akutní thromboembolus buď izolovaný nebo v kombinaci s aterosklerotickým plátem pomocí US (B-mode) a hodnocení PM. Cohenův Kappa a AC1 koeficient byly použity k posouzení souhlasu. Výsledky: akutní ICAO diagnostikována v US byla potvrzena PM hodnocením ve všech případech. US a PM nálezy byly shodné ve 41 případech. Souhlas mezi oběma metodami v klasifikaci akutní ICAO bylo 87,2% (95% CI: 77,7-96,8%), $\kappa = 0,589$ (95% CI: 0,293 do 0,885) ($p < 0,0001$), AC1 = 0,815. Práce tedy prokázala, že US je spolehlivou metodou v diagnostice akutní charakter ICAO a je ve shodě s nálezem PM ve smyslu diferenciaci aterosklerotického plátu a čerstvé tromboembolie. Podrobněji o technických aspektech v publikaci "Ultrasonographic and Perioperative Macroscopic Findings in Acute Carotid Artery Occlusion"

Možnosti odlišení hypoperfúzní a trombembolické příčiny iktu.

Okluze krkavice může vést ke vzniku iCMP. Zda se okluze projeví klinickými příznaky závisí na mnoha faktorech, avšak u všech pacientů s okluzí krkavice dochází ke změně toku krve v ipsilaterálním mozkovém řečišti. V případě postupně progredující aterosklerotické stenózy vnitřní krkavice, je intrakraniální oběh již většinou dostatečně připraven na možný uzávěr ACI a

nejčastěji za pomoci Willisova okruhu nahradí potřebný objem krve kolaterálním tokem. V případě insuficience Willisova okruhu mohou sehrát významnou roli vrozené extra-intrakraniální anastomózy (např. cestou a. ophthalmica).

Pro diagnostiku stump syndromu je velmi důležitá podmínka přítomnosti dostatečně funkčního kolaterálního toku a nezáleží na tom zda Willisův okruh je či není suficientní. Rozhodující pro vyslovení diagnózy stump syndromu po proběhlé ipsilaterální iCMP při okludované vnitřní krkavici je přítomnost pahýlu v odstupu okludované vnitřní krkavice a mozková perfúze, která nejeví známky porušené vazoreaktivity (cerebrální rezervní kapacity). To znamená, že proběhlá iCMP má trombembolický a nikoli hypoperfúzní podklad.

V práci autorů Širůčka, Hrbáče, Krafta "Vyšetření cerebrovaskulární rezervní kapacity pomocí spectu mozku a hyperkapnie" na které jsme se aktivně podíleli, a která byla publikována v České radiologii v roce 2007 je prezentováno vyšetření cerebrovaskulární rezervní kapacity pomocí SPECT mozku a zátěžového SPECT CO₂ u pacientů před EC-IC anastomozou. Tato metoda vyšetření cerebrovaskulární rezervní kapacity byla využita ve studii stump syndromu pro detekci pacientů s neporušenou cerebrovaskulární rezervní kapacitou.

Koncem roku 2011 je v závěrech studie COSS (Carotid Occlusion Surgery Study) význam hypoperfúze na vnik iCMP u pacientů s okluzí krkavice zpochybněn. Tyto informace nám v průběhu a během vyhodnocování naší studie nebyly známy, proto se o nich zmiňujeme jen dodatečně.

6. Závěry

Výše uvedená práce její teoretická rozvaha a výzkumný projekt nám dovolují vytvořit závěry na stanovené výzkumné cíle a to jak hlavní:

"Stanovení rizikovosti reziduálního pahýlu okludované vnitřní krkavice ve vztahu ke vzniku ipsilaterální iCMP a rizikovost operačního řešení v protikladu ke konzervativní terapii", tak také na vedlejší, kterými jsou:

- i. možnosti odlišení chronické a akutní okluze
- ii. možnosti odlišení trombembolické a hypoperfúzní příčiny ipsilaterálního iktu při chronické okluzi krkavice na podkladě vyšetření vazomotorické reaktivity
- iii. možnosti snížení rizika recidivy iCMP u pacientů se stump syndromem pomocí plastiky pahýlu krkavice
- iv. nové možnosti ošetření stump syndromu
- v.

6.1. Stanovení rizikovosti reziduálního pahýlu okludované vnitřní krkavice ve vztahu ke vzniku ipsilaterální iCMP.

Z výše uvedeného vyplývá, že existuje riziko vzniku ipsilaterální iCMP na základě mikroembolizace z pahýlu okludované vnitřní krkavice cestou zevní krkavice a extra-intrakraniálních anastomóz, z nichž největší význam má a. ophthalmica.

Na podkladě výše prezentované studie lze doporučit chirurgickou léčbu u pacientů s pahýlem okludované vnitřní krkavice, kde jsou anamnestická data o proběhlé ipsilaterální iCMP.

6.2. Závěr dílčích cílů

6.2.1. Možnosti odlišení chronické a akutní okluze

Ultrazvukové metody jsou naprosto dostatečné k posouzení chronicity a akutnosti okluze vnitřní krkavice. Ultrazvukové metody byly zakomponovány do vyšetřovacího algoritmu stump syndromu, jednak pro samotnou detekci okluze krkavice (screeningová metoda) jednak k posouzení velikosti a obsahu reziduálního pahýlu. Bylo prokázáno, že ultrazvuková metoda je plně dostačující k posouzení charakteru okluze.

6.2.2. Závěr vyšetření CVRC ve vztahu ke studii stump syndromu

Vyšetření CVRC pomocí SPECT mozku a následné zátěžové SPECT CO₂ je plně dostačujícím vyšetřením pro stanovení vasoreaktivity mozkových cév. Toto vyšetření umožňuje rozhodnutí o zařazení pacientů s okludovanou vnitřní krkavicí a přítomnosti pahýlu do studie stump syndromu nebo naopak jejich vyřazení pokud je jejich vasoreaktivita poškozena nebo vyčerpána. V těchto případech je vyšší riziko hypoperfúzní ipsilaterální iCMP.

6.2.3. Možnosti snížení rizika recidivy iCMP u pacientů se stump syndromem pomocí plastiky pahýlu krkavice.

Chirurgické ošetření pahýlu okludované krkavice se jeví jako bezpečná, metoda. V naší sestavě jsme nezaznamenali žádnou peroperační komplikaci a ve vztahu ke konzervativní terapii se tato metoda prokázala přínosná a snížila riziko iCMP u pacientů se stump syndromem.

6.2.4. Nové možnosti ošetření stump syndromu.

Endovaskulární ošetření slepého pahýlu je relativně novou metodou, která je schopna nahradit chirurgickou plastikou pahýlu. Využívá se při ní přemostění odstupů pahýlu vnitřní krkavice pomocí endovaskulárně zavedeného stent graftu. Měli jsme možnost si tuto metodu vyzkoušet na sestavě tří pacientů, kteří nejsou zařazení do studie stump syndromu. Byli to pacienti,

kteří prodělali před endovaskulárním ošetřením opakované iCMP a následně po endovaskulárním ošetření již nedošlo k recidivě.

6.3. Závěr a doporučení

V práci je shrnuto množství informací o vzniku ipsilaterální iCMP na podkladě karotického “stump” syndromu. Ozřejmili jsme diagnostické a terapeutické možnosti a prokázali bezpečnost chirurgické metody. Potvrdili jsme oprávněnost chirurgického ošetření slepého pahýlu vnitřní krkavice v případě, že anamnesticky došlo v minulosti k ipsilaterální iCMP, pahýl je větší než 5mm a je přítomen dostatečný kolaterální oběh.

Soubor pacientů prezentované pilotní studie je ve srovnání s literárními zdroji největší, jeho statistická významnost je však stále malá a upozorňuje na nutnost pokračování. V následné studii bude vhodné zakomponovat do terapeutických možností endovaskulární techniky.

7. Literatura.

1. Ambler Z. 2006. Základy neurologie. 6. vydání. Galén, Praha.
2. Arnold WH, Lang M, Sperber GH. 2001. 3D-reconstruction of craniofacial structures of a human anencephalic fetus. Case report. *Ann Anat*; 183: 67-71
3. Atlas WS. 2002. Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine. LWW: 2004 s.
4. Barnett HJ, Peerless SJ and Kaufmann JC. 1978. "Stump" on internal carotid artery--a source for further cerebral embolic ischemia. *Stroke*; Vol 9, 448-456.
5. Baron JC, Warach S. 2004. Neuroimaging. *Stroke*; 351-353.
6. Bartels E. 1999. Color-coded Duplex Ultrasonography of the Cerebral Vessels: Atlas and Manual. Stuttgart, Schatauer:74.
7. Beneš V. et al. 2003. Ischemie mozku. Triton, Praha: 205 s.
8. Bock RW, Lusby RJ. 1992. Carotid plaque morphology and interpretation of echolucent lesion. In: Labs KH, Jäger KA, Fitzgerald DE, Woodcock JP, Neuerburg-Heusler D, eds. *Diagnostic Vascular Imaging*. London: 225-236.
9. Bousser MG. 2001. Stroke: Progress in stroke prevention. World Congress of Neurology London, Teaching session 16 th June 2001.
10. Britton M, et al. 1983. The diagnostic accuracy of CSF in Stroke. *Acta med. scand*; 214, 1: 3-13.
11. Brott T, Adams HP, Olinger CP, et al. 1989. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*; 20(7):864-870
12. Burgener FA, Korman M. *Differential Diagnosis in Computed Tomography*. 1996. Thieme: 380s.
13. Cassidy L, Grace PA, and Bouchier-Hayes DJ. 1992. The carotid stump syndrome. *Eur J Vasc Surg*; 6(4):368-70.
14. Catafau AM. 2001. Brain SPECT in clinical practice. Part I: Perfusion. *J Nucl Med*; 42: 259-71.
15. Cenic A, Nabavi DG, Crean RA, Gelb AW, Lee Ty. 1999. Dynamic CT measurement of cerebral blood flow: A validation study. *AM J Neuroradiol*; 20 : 63-73.
16. Černoč Z. a kol. 2000. *Neuroradiologie*. Nucleus. 585s.
17. Choksi V., Hughes M., Selwa L., Hoeffner E. 2005. Transient neurologic deficit after acetazolamid challenge for computed tomography perfusion imaging. *J Comput Assist Tomogr*; 29(2): 278-80.
18. Čihák R. 2000. *Anatomie 3*. Grada: 675s.
19. Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, Felsenstein M, Hennerici M. 2004. Transient ischemic attacks are more than "ministroke". *Stroke*; 35: 2453-8.
20. Davenport R, Dennis M. 2000. Neurological emergencies: acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 68: 277-88.
21. Del Zoopo GJ. 2004. TIAs incidence and prevalence. *The stroke Belt Perspektive. Neurology*; 62, (Suppl. 6): 12-14
22. Dvořáková A, Poledne R. 2003. Zánětlivé mechanismy ve vzniku a progresi aterosklerózy. *Časopis lékařů českých*; 142(2): 70-74.
23. Eikelboom BC, Ackerstaff RAG. 1993. Preoperative prediction of cerebral ischaemia due to carotid occlusion. *Eur J Vasc Surg*; 7:21-4.
24. Eliáš P, Máca P, Neuwirth J, Válek V, 1998. *Moderní diagnostické metody. II. díl výpočetní tomografie*. Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví v Brně.
25. Engelhardt M., Pfadenhauer K, Zentner J., Grimmer S., Wachenfeld-Wahl C, Heidenreich P., Loeprecht H., Wolfle KD. 2004. Impaired cerebral autoregulations in asymptomatic patients with carotid artery stenosis: comparison of acetazolamide -- SPECT and transcranial CO₂ dopplersonography. *Zentralbl Chir*; Jun: 129(3): 178-82
26. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. 2008. *Cerebrovasc Dis*; 25: 457-507.
27. Ferda J, Novák M, Kreuzberb B. 2001. *Výpočetní tomografie*. Galén. Praha. 663 s.
28. Ferda J, Novák M, Mirka H. 2007. Multidetektorová CT- angiografie krkavic. *Ces. Radiol* 2007; 61(4): 409-420.
29. Fields WS, Lemak NS. 1976. Joint study of extracranial arterial occlusion and internal artery occlusion. *JAMA*; 235: 2734-8.

30. Fishman EK, Jeffrey RB. 1998. Spiral CT. Lippincot-Raven: 431s.
31. Georgiadis D, Grosset DG, Lees KR. 1993. Transhemispheric passage of microemboli in patients with unilateral internal carotid artery occlusion. *Stroke*; 24: 1664-6.
32. Goldstein LB, Bertels , Davis D. N. 1989. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch. Neurol*; 46: 660-662.
33. Goldstein LB, et.al. 2011. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*;42:517-84
34. Gough MJ, Bodenham A, Horrocks M, et al. 2008. GALA: an international multicentre randomised trial comparing general anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surger. *Trials*; 21(9): 28.
35. Gray H. 2000. *Anatomy of the Human Body*. Philadelphia: Lea & Febiger:1396s.
36. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. A scientific statement from the stroke council of the American Stroke Association. 2003. *Stroke*; 34:1054-83.
37. Gwet K. 2001. *Handbook of Inter-rater Reliability*. Gaithersburg, MD: STATAXIS Publishing Company: 49-54.
38. Hauge A., Nicolaysen G., Thoresen M.1983. Acute effects of acetazolamide on cerebral blood flow in man. *Acta Physiol Scand*; Feb:117 (2): 233-9.
39. Hayreh SS, 2006. Orbital vascular anatomy.*Eye*; 20:1130-1144
40. Hayreh SS.1963. Arteries of the orbit in the human being. *Br J Surg*; 50: 938-953.
41. Hennerici MG, Schwartz A. 1998. Acute stroke subtypes - is there a need for reclassification? *Cerebrovasc Dis*; 8 (supl 2): 17-22.
42. Herzig R, Hluštík P, Školoudík D, et al. 2008. Assessment of the cerebral vasomotor reactivity in internal carotid artery occlusion using a transcranial Doppler sonography and functional MRI. *J Neuroimaging*;18:38-45.
43. Herzig R, Kral M, Olivier P, Sanak D, Bachleda P, Utikal P, Burval S, Skoloudik D, Vlachova I, Zapletalova J, Bartkova A, Mares J, Herman M, Kanovsky P, Michel P. 2008. Safety and efficacy of emergent carotid disobliteration and intravenous thrombolysis in ischemic stroke due to acute internal carotid artery occlusion [abstract]. *Neurology*; 70(Suppl 1): A 23.
44. Herzig R, Školoudík D, Král M, et al. 2010. Ultrasonographic and perioperative macroscopic findings in acute carotid artery occlusion. *J Neuroimaging*;21(1):5-9.
45. Hoeffner EG, Case I, Jain R, Gujar SK, Shah GV, Devekis JP, Carlos RC, Thompson BG, Harrigan MR, Mukherji SK. 2004.Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications. *Radiology* ; 231(3): 632-44.
46. Hugh M, Marisa C. 2001. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain*; vol. 124, March, No 3: 457-476.
47. Icardo JM, Colvee E. 2001. Origin and course of the coronary arteries in normal mice and in iv/iv mice. *J Anat* ;199: 473-82.
48. Igarashi H, Hamamoto M, Yamaguchi H, Ookubo S, Nagashima J. 2003. Cerebral blood flow index image as a simple indicator for the late of acute ischemic lesion. *Acta Neurochirurgica*; 86 (supl) : 241-246.
49. Irwine CD. 1998. The significieance of one occluded internal carotid artery. Editorial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*; 1: 91-93,
50. Juni JE, Waxman AD, Devous MS. Procedure guideline for brain perfusion single photon computed tomography (SPECT) using Tc - 99 m radiopharmaceuticals. 1998. *J Nucl Med*; 39: 923-26.
51. Kalita Z. a kol. 2006. Akutní cévní mozkové příhody. Diagnostika, patofyziologie, management. Maxdorf, Praha: 623 s.
52. Kalvach P. a kol. 2010. Mozkové ischémie a hemoragie 3., přepracované vydání. Grada, Avicenum, Praha: 456 s.
53. Kimura K, Yonemura K, Terasaki T, Hashimoto Y, Uchino M. 1997. Cardioembolic carotid artery occlusion. *Am J Neuroradiol*; 18: 1447-1452.
54. Kleiser B, Widder B. 2001. Course of carotid artery occlusions with impaired cerebrovascular reactivity. *Stroke*; Vol 23: 171-174.
55. Klijn Catharina J. M, Kappelle L. Jaap, Tulleken C A. F, Gijn J. 2003. Symptomatic Carotid artery Occlusion : A Reappraisal of Hemodynamic Factors. *Stroke*; 28: 2084-2093.

56. Kumar SM, Wang JCC, Barry MC, et al. 2001. Carotid stump syndrome: outcome from surgical management. *Eur J Vasc Endovasc Surg*; 21: 214–9.
57. Kuroda S, Kamivama H, Abe H, Houkin K, Isobe M, Mitsumori K. 1993. Acetazolamide test in detecting reduced cerebral perfusion reserve and predicting long-term prognosis in patients with internal carotid artery occlusion. *Neurosurgery*; 32(6): 912-8, discussion 918-9.
58. Lakshminarayan R, Scott PM, Robinson GJ, Ettles DF. 2011. Carotid stump syndrome: pathophysiology and endovascular treatment options. *Cardiovasc Intervent Radiol*; 34 (Suppl 2): 48–52.
59. Lee JY, LeeYS. 2011. Vasomotor reactivity in middle cerebral artery stenosis. *J Neurol Sci*; 15:35-7.
60. Manjila S, Masri T, Shams T. 2011. Evidence - based review of primary and secondary ischemic stroke prevention in adults: a neurosurgical perspective. *Neurosurg Focus*; 30 (6): 1-12.
61. Marotel M, Fabiani JN, Sigel B, Hernigou A, Plainfosse MC. 1985. Carotid stump syndrome. One case investigated by per-operative ultrasonography. *J Neuroradiol*;12(3):242-46
62. Mead GE, Murray H, Farrell A, O'Neill PA, McCollum CN. 1997. Pilot study of carotid surgery for acute stroke. *Br J Surg*; 84: 990–992.
63. Middleton WD, Foley WD, Lawson TL. 1988. Color-flow Doppler imaging of carotid artery abnormalities. *Am J Roentgenol*;150: 419–425.
64. Mohapl M, Svobodová J, Beneš V. 2004. Vyšetřování cerebrovaskulární rezervní kapacity. *Čes a slov neurol neurochir*; 67/100 : 12-15.
65. Mousa SA. 2010. In vitro methods of evaluating antithrombotics and thrombolytics. *Methods Mol Biol*; 663: 1-28.
66. Müller M., Schimrigk K. 2001. Vasomotor reactivity and pattern of collateral bloodflow in severe occlusive carotid artery disease. *Stroke*; 32(7): 1552-8.
67. Muller M., Voges M., Piepgras U., Schimrigk K. 1995. Assessment of cerebral vasomotor reactivity by transcranial Doppler ultrasound and breath-holding. A comparism with acetazolamide as vasodilatory stimulus. *Stroke*; 26(1): 96-100.
68. Nano G, Dalainas I, Casana R, et al. 2006. Endovascular treatment of the carotid stump syndrome. *Cardiovasc Intervent Radiol*; 29: 140–2.
69. Naylor AR, Bell PR, Bolia A. 2003. Endovascular treatment of carotid stump syndrome. *J Vasc Surg*; 38: 593–5.
70. Nederkoorn PJ, Mali P. 2002. Preoperative Diagnosis of Carotid Artery Stenosis. *Stroke*; 33: 89-90.
71. Nishinanajo. 2003. Acetazolamide vasoreactivity evaluated by transcranial harmonic perfusion imaging relationship with transcranial Doppler sonography and dynamic CT, *Acta Neurochir Suppl*; 86: 57-62.
72. Oku N, Matsumoto M., Hashikawa K., Moriwaki H., Okazaki Y., Seike Y, Handa N., Uehara T., Kamada T., Nishimura T. 1994. Carbon dioxide reactivity by consecutive technetium 99m HMPAO SPECT in patients with a chronically obstructed major cerebral artery, *J Nucl. Med Jan*, 35(1): 41-3.
73. Orgogo JM. Advantages and disadvantages of neurological scales. 1998. *Cerebrovas Dis*; 8(supl): 2-7.
74. Országh J, Káš S. 1995. Cévní mozkové příhody. Brána, Praha: 142 s.
75. Osborn AG. 2005. Diagnosting imaging: brain. Amirsys. Salt Lake City.
76. Osborne NN, Casson RJ, Wood JP, Chidlow G, Graham M, Melena J. 2004. Retinal ischemia: mechanisms of damage and potential therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res*; 23(1): 91-147.
77. Owens WB. 2011. Blood pressure control in acute cerebrovascular disease. *J Clin Hypertens*;13(3):205-211.
78. Paciaroni M, Caso V, Venti M, Milia P, Kappelle LJ, Silvetrelli G, Palmerini F, Acciarresi M, Sebastianelli M, Agnelli G. 2005. Outcome in patients with stroke associated with internal carotid artery occlusion. *Cerebrovasc Dis*; 20: 108–113.
79. Paciaroni M, Viana BM, Bogousslavsky J. 1999. Carotid dissection and carotid occlusion with stroke: neuro-ophthalmological manifestations. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr*; 50: 169–175.

80. Pessin MS, Duncan GW, Mohr JP, Poskanzer DC. 1977. Clinical and angiographic features of carotid transient ischemic attacks. *N Engl J Med*; 296: 358–362.
81. Platzer W. 1996. Atlas Topografické anatomie. Grada, Praha. 290 s.
82. Powers W, Clarke W, Grubb R, Videen T, Adams H, Derdeyn C. 2011. Extracranial-Intracranial Bypass Surgery for Stroke Prevention in Hemodynamic Cerebral Ischemia. The Carotid Occlusion Surgery Study Randomized Trial. *JAMA*; 306(18):1983-1992
83. Pribáň V. 2010. Atlas chirurgické léčby mozkové ischemie. Triton: 240s.
84. Price CJ. et al. 2004. Cerebralneurophil recruitment, histology and outcome in acute ischemic stroke: an imaging based study. *Stroke*: 1659-64.
85. Quill DS, Colgan MP, and Sumner DS. 1989. Carotid stump syndrome: a colour-coded Doppler flow study. *Eur J Vasc Surg*; 3(1):79-83.
86. Reiser MF, Takahashi M. 2003. Multislice CT. Springer. 208 s.
87. Ringelstein EB, Van Eyck S., Mertens I. 1992. Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: comparison of CO₂ to acetazolamide, *J Cereb Blood Flow Metab*; Jan 12 (1): 162-8
88. Seidl Z. 2004. Možnosti CT a MR v diagnostice a klinickém vedení pacientů s CMP. *Česká Radiologie*; 58/5: 308-310.
89. Sherman DG. 2004. Reconsideration of TIA diagnostic criteria. *Neurology*; 62 (Suppl. 6): 20-21.
90. Silbernagl S, Agamemnon D. 2004. Atlas fyziologie člověka. Grada, Praha. 448 s.
91. Širůček P, Hrbáč T, Kraft O. 2007. Vyšetřování cerebrovaskulární rezervní kapacity pomocí spectu mozku a hyperkapnie. *Česká radiologie*; 61(3): 251–254
92. Širůček P, Kraft O, Hrbáč T, Kosek V. 2011. Profit pacientů ze stanovení cerebrovaskulární rezervní kapacity pomocí SPECT mozku a hyperkapnie. *Cesk Slov Neurol N*; 74/107(3): 299-311.
93. Školoudík D, Škoda O, Bar M, Brozman M Václavík D. 2003. Neurosonologie. Praha, Galén: 1-389.
94. Steinke W, Hennerici M, Rautenberg W, Mohr JP. 1992. Symptomatic and asymptomatic high-grade carotid stenoses in Doppler color-flow imaging. *Neurology*; 42:131–138.
95. Steinke W, Kloetzsch C, Hennerici M. 1990. Carotid artery disease assessed by color Doppler flow imaging: correlation with standard Doppler sonography and angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*; 11:259–266.
96. Steinke W, Meairs S, Ries S, Hennerici M. Sonographic assessment of carotid artery stenosis. 1996. Comparison of power Doppler imaging and color Doppler flow imaging. *Stroke*; 27: 91–94.
97. Steinke W, Rautenberg W, Schwartz A, Hennerici M. 1994. Noninvasive monitoring of internal carotid artery dissection. *Stroke*; 25: 998–1005.
98. Steinke W. 2001. Carotid and vertebral arteries. In: Hennerici M, Meairs S, eds. *Cerebrovascular Ultrasound. Theory, Practice and Future Developments*. Cambridge, Cambridge University Press:193–222.
99. Stoll. H. Hanahan GF, 2002. Cerebrovascular reserve capacity. *Nervearzt*; Aug 73 (8): 711-8.
100. Sultan S, Heskin L, El Hediny Y, et al. 2004. Carotid stump syndrome: A case report and literature review. *International Angiology*; 23, 3: 284–7.
101. Szabo K, Kern R, Gass A, Griebel M, Lanczik O, Daffertshofer M, Hennerici MG. 2008. Early spontaneous recanalization following acute carotid occlusion. *J Neuroimaging*; 18: 148–153.
102. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. 2008. *Cerebrovasc Dis*; 25: 457–507.
103. Trojan S. a kol. 2004. Lékařská fyziologie. Grada, Praha. 772 s.
104. Varvařovský I, Matějka J. 2008. Antitrombotická léčba akutních koronárních syndromů. Galén 171 s.
105. Vavřková H, Soška V, Rosolová H, Češka R, Cífková R, Freiburger T. 2007. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dislipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. *Vnitř Lék*; 53(2): 181-197.
106. Vernieri F, Pasqualetti P, Passarelli F, Rossini PM, Silvestrini M. 1999. Outcome of carotid artery occlusion is predicted by cerebrovascular reactivity. *Stroke*; 30:593–598.

107. Vernieri F, Pasquelatti P, Matteis M, Passarelli F, Troisi E, Rossini PM, Caltagirone C, Silvestrini M. 2001. Effect of collateral blood flow and cerebral vasomotor reactivity on the outcome of carotid artery occlusion, *Stroke*. Jul;32(7):1552-8.
108. Vogelsang H. 1961. [On an anastomosis rarely demonstrable by angiography between the internal carotid and external carotid arteries (Variations of the blood supply to the middle meningeal artery through anastomoses of the ophthalmic artery)]. *Nervenarzt*; 32: 518-20.
109. Waberžinek G, Krajíčková D. 2006. *Základy speciální neurologie*. Karolinum, Praha. 398 s.
110. Warach S. 2003. Stroke neuroimaging. *Stroke*;February: 345-347.
111. Waters DJ and Stanley WE. 1992. Cerebral emboli from the „stump“ of a totally occluded carotid artery:surgical management. *J Am Osteopath Assoc*; 92:1052.
112. Waxmann SG, Toole JF. 1983. Temporal profile resembling TIA in setting of cerebral infarction. *Stroke*; 14: 433-7.

Seznam publikací doktoranda v tomto uspořádání:

1. publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace

a) s IF

Herzig R, Školoudík D, Král M, Šaňák D, Roubec M, Škoda O, Bachleda P, Utíkal P, Havránek P, Hrbáč T, Fučík M, Dvořáčková J, Jana Zapletalová J, Hlušík P, Bar M, Kaňovský P. 2011. Ultrasonographic and Perioperative Macroscopic Findings in Acute Carotid Artery Occlusion *Journal of Neuroimaging*. 21:5-9.
IF 1,719

Širůček P, Kraft O, Hrbáč T, Kosek V. Profit pacientů ze stanovení cerebrovaskulární rezervní kapacity pomocí SPECT mozku a hyperkapnie. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74/107(3): 299-311.
IF 0,262

Hrbáč T, Beneš VI, Širůček P, Jonszta T, Herzig R, Procházka V, Školoudík D. Safety and efficacy of surgical treatment of carotid stump syndrome: pilot study. Přijato k tisku v časopise *Annals of Vascular Surgery*, 29.11.2011.
IF 1,169

Hrbáč T, Krajča J, Školoudík D. Terapeutické možnosti prevence cévní mozkové příhody u pacientů s karotickým stump syndromem - kazuistiky. Přijat k publikaci v časopise *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 20.6.2011.
IF 0.262

b) bez IF

Širůček P, Hrbáč T, Kraft O. Vyšetřování cerebrovaskulární rezervní kapacity pomocí SPECTU mozku a hyperkapnie. *Česká radiologie*. 2007. 61(3): 251-254

2. publikace *in extenso* bez vztahu k tématu disertace

a) s IF

Hrbáč T, Drábek P, Klement P, Procházka V; A Combined Approach to Treatment of the Dissecting Middle Cerebral Artery Fusiform Aneurysm A Case report *Interventional Neuroradiology*. 2009. 15: 349-354
IF 0,128

Matoušek P, Lipina R, Paleček T, Hrbáč T, Komínek P. Endoskopická transnazální chirurgie hypofýzy - výhody spolupráce otorinolaryngologa a neurochirurga. 2010. *Česká a slovenská neurologie neurochirurgie N*. 73/106(5): 542-545
IF 0,262

Lipina R, Komínek P, Paleček T, Hrbáč T, Matoušek P. Komentář ke komentáři Masopust et al k práci Matoušek et al. *Česká a slovenská neurologie neurochirurgie*. 2010. 73/106(5): 542-545
IF 0,262

Vávra M, Jonszta T, Czerný D, Hrbáč T, Lipina R, Klement P, Procházka V. Endovascular treatment of mycotic pseudoaneurysms. *Vasa*. 2010 Aug; 39 (3): 256-61
IF 0,867

Hrbáč T., Procházka V., Paleček T. Aneurysmata arteria temporalis superficialis.
Česká a Slovenská neurologie neurochirurgie 2006. 69/102:144-146
IF 0,045

Prochazka V, Hrbac T, Chmelova J, Skoloudik D, Prochazka M
PHACE Syndrome: Persistent Fetal Vascular Anomalies. A Case Report
Interventional Neuroradiology. 2005. 11: 355-361
IF 0,124

Prochazka V, Chmelová J, Cizek L, Hrbac T. Giant serpentine internal carotid artery aneurysm:
Endovascular parent artery occlusion, a pediatric case report. Interventional Neuroradiology. 2007.13:
79-82
IF 0,169

Procházka M, Procházka V, Lubošký M, Procházková J, Hrbáč T. Mozková žilní trombóza u uživatelů
hormonální antikoncepce. Česká a Slovenská neurologie neurochirurgie 2007. 70/103(6) :678-684
IF 0,037

Hrbac T, Procházka V. Progressive Occlusive Cerebellar Vasculopathy (Moya Moya Disease) Skull Base.
2008. Supplement 1; 18. : 33
IF 0,709

Petroušová L, Rožnovský L, Hrbáč T, Jančová J. Aktinomykóza mozku-kazuistika.
Česká a Slovenská neurologie neurochirurgie 2009; 72/105(3):270-273
IF 0,246

b) bez IF

Hrbáč T., Procházka V, Školoudík D, Chmelová J, Drábek. . Progressive occlusive cerebral vasculopathy
(Moya-Moya). Central European Vascular Journal.
Volume 5, Number 1, February 2006 (suppl).

Sirucek P, Prochazka V, Hrbac T, Kraft O, Chmelova J, Dvorackova J. Brain single photon emission
tomography and hypercapnia test in testing cerebrovascular reserve capacity, in Moya moya disease.
Hellenic Journal of Nuclear Medicine 2008, 11(3):176-181

General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery(GALA): a multicentre, randomised
controlled trial. The Lancet. December 2008. Volume 372, Issue 9656, p. 2132-2142 (Hrbac T - součást
ve spolupracujícím týmu).

Reguli Š, Lipina R, Hrbáč T. 2011. Neurochirurgická léčba mozkových nádorů. Onkologie;5(2): 72-74