



Univerzita Karlova v Praze

3. lékařská fakulta

Doktorská disertační práce

**Ischemické ikty ve vertebrobasilárním povodí
v důsledku postižení magistrálních tepen.**

MUDr. Ondřej Škoda

Praha 2014

Prohlášení o samostatném zpracování disertační práce:

Prohlašuji, že jsem disertační práci s názvem: „**Ischemické ikty ve vertebrobazilárním povodí v důsledku postižení magistrálních tepen**“ vypracoval samostatně pod vedením školitele Prof. MUDr. Pavla Kalvacha, CSc., s využitím literatury, uvedené na konci mé disertační práce v Seznamu použité literatury.

V Praze dne 7.4.2014

MUDr. Ondřej Škoda

Identifikační záznam:

Téma: Ischemické ikty ve vertebrobazilárním povodí v důsledku postižení magistrálních tepen.

Autor:

MUDr. Ondřej Škoda

Neurologická klinika 3.LF UK a FNKV

Ruská 87

100 00 Praha 10

Neurologické oddělení, Nemocnice Jihlava p.o.

Vrchlického 59

586 33 Jihlava

Tel. 602934479

e-mail: skodao@nemji.cz

Obsah:

1.	Úvod a přehled problematiky.....	5
1.1.	Ischemické CMP ve vertebrobasilárním povodí v důsledku postižení magistrálních tepen subklaviálně- vertebrálního systému: současný stav poznatků a shrnutí vlastních sledování autora, jež se stala východiskem práce	5
1.1.1.	Incidence, patogeneza, klinická symptomatologie.....	5
1.1.2.	Klinický význam patologických cévních změn ve vertebrobasilárním povodí, diagnostické postupy a terapeutické možnosti.	12
1.2.	Diagnostika stenotických procesů ve vztahu k CMP ve vertebrobasilárním povodí.	17
1.2.1.	Přehled nálezů v subklaviálně – vertebrálním řečišti v obrazu barevné duplexní sonografie	17
1.2.1.1.	Odstupy z aortálního oblouku – arteria subclavia a truncus brachiocephalicus	18
1.2.1.2.	Vertebrální tepny	22
1.2.2.	Další diagnostické metodiky v detekci lézí ve vertebrobasilární oblasti – CT a MR angiografie, digitální subtrakční angiografie	38
2.	Vlastní výzkumná práce	42
2.1.	Cíl práce	42
2.2.	Měření anatomických a hemodynamických parametrů vertebrálních tepen pomocí barevné duplexní sonografie s porovnáním dle jednotlivých segmentů tepen a věkových kategorií pacientů. Detekce, vymezení znaků a stanovení hemodynamického významu hypoplazie AV.....	44
2.2.1.	Vymezení cílů a hypotéz	45
2.2.2.	Materiál a metodika	49
2.2.3.	Výsledky	54
2.2.4.	Diskuze	61
2.2.5.	Závěr	66
2.3.	Neinvazivní vyšetření proximální stenózy vertebrální tepny pomocí duplexní sonografie a CT angiografie	67
2.3.1.	Vymezení cílů a hypotéz	68
2.3.2.	Materiál a metodika	71
2.3.3.	Výsledky	79
2.3.4.	Diskuze	88
2.3.5.	Závěr	94
3.	Souhrn	95
4.	Summary	102
5.	Seznam použité literatury	108

1. Úvod a přehled problematiky

1.1. Ischemické CMP ve vertebrobasilárním povodí v důsledku postižení magistrálních tepen subklaviálně – vertebrálního systému: Současný stav poznatků a shrnutí vlastních sledování autora, jež se stala východiskem práce

1.1.1. Incidence, patogeneza, klinická symptomatologie

Ischémie ve vertebrobasilárním povodí je konsenzuálně považována za velmi závažnou formu CMP, o které je však známo mnohem méně, než je tomu u mozkových příhod v karotickém povodí – ať už se jedná o incidenci, etiologické činitele, patogenezu, nebo diagnostiku a léčbu, jsou k dispozici jen omezené údaje z cévních registrů, závěry jednotlivých kazuistik nebo sledování z malých souborů pacientů. Zcela chybí randomizované, multicentrické studie se statisticky významnými výsledky, které by zodpověděly jednoznačně otázky rizika vzniku a recidivy, etiologických příčin i účinnosti a bezpečnosti konzervativní a intervenční léčby (ojedinělé pokusy o tyto projekty zatím vždy selhaly pro nedostatečný nábor pacientů). Proto také v současnosti neexistují obecně uznávané algoritmy diagnostického a terapeutického postupu, které se zatím většinou tvoří individuálně a podle empirických principů. Opakovaně je zdůrazňována potřeba dalších výzkumných poznatků v této oblasti, které by

umožnily lepší zmapování této „odvrácené strany Měsíce“ a dovolily vznik diagnostických a léčebných doporučení, založených na vědecké evidenci.

Incidence CMP ve vertebrobasilárním povodí není přesně známa, podle některých zdrojů jde přibližně o 15% všech ischemických CMP (Mumenthaler M., Mattle H., 2001). Jiné prameny udávají, že počet vertebrobasilárních TIA je cca 50% oproti karotickým (Carlidge N.E. et al., 1977). Mortalita vertebrobasilárních ischemických iktů je uváděna v rozmezí 20 – 30%.

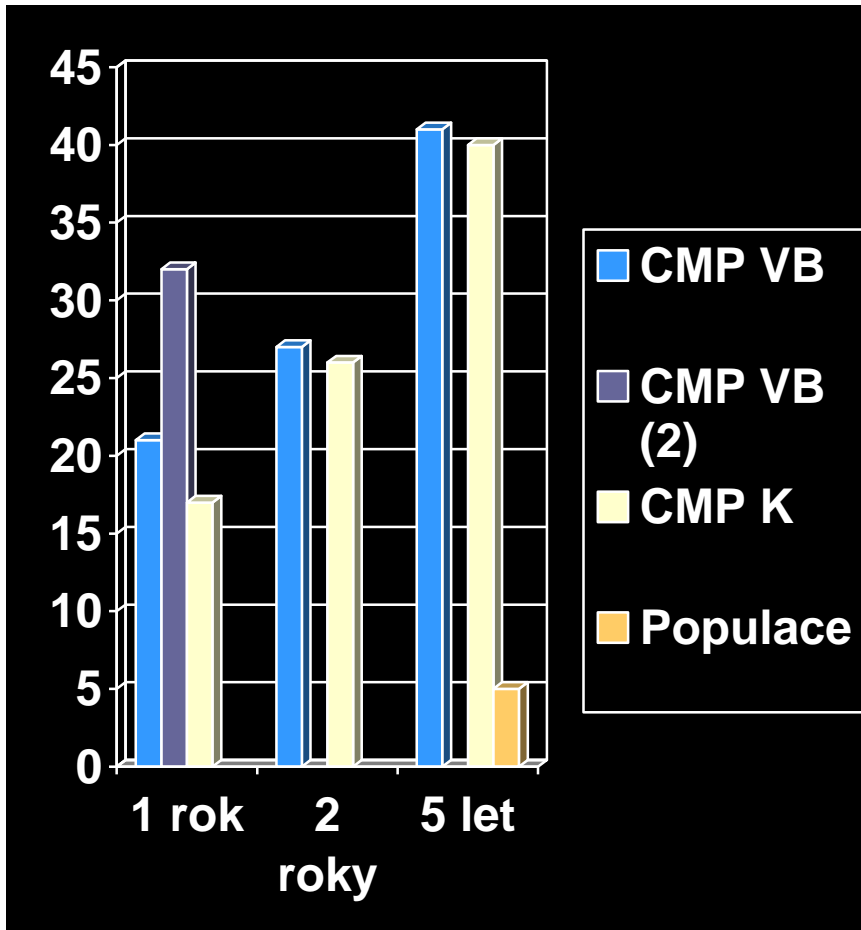
Zajímavé jsou i údaje o riziku recidivy, získané z analýz cévních registrů – u pacientů po prodělané CMP nebo TIA ve vertebrobasilárním povodí je udáváno pětileté riziko vzniku nové CMP v této oblasti až v 60% (Whisnant J.P. et al., 1978), z toho až 20,5% v průběhu prvních 30 dní. V jiné práci je uváděno 31,8% riziko recidivy vertebrobasilární CMP za 1 rok (Flosmann E. et al., 2003).

V pětiletém sledování je riziko vzniku u těchto pacientů odhadováno jako 8x vyšší než v běžné populaci, což znamená minimálně obdobné (v kratším horizontu dokonce vyšší) riziko recidivy jako v karotickém povodí.

Publikované údaje shrnuje Graf 1.

Mechanismus vzniku vertebrobasilární ischémie - CMP nebo TIA, u níž je uváděno nejčastěji pouze 5 – 20min. trvání, je předpokládán buď embolickým mechanismem – klinicky většinou s náhlým nástupem (jako zdroj je nejčastěji uvažována stenóza vertebrální tepny – AV), nebo trombózou basilárního kmene, jeho větví či mozečkových tepen – spíše s postupným rozvojem a kolísáním příznaků, konečně přichází v úvahu i příčina hemodynamická (tzv. low – flow

Graf 1: Riziko recidivy ischemické CMP (v %) ve VB povodí v průběhu 1, 2 a 5 let Podle: Cartlidge N.E. at al., 1977 a Whisnant J.P. et al., 1978 (CMP ve vertebrobasilární - VB a karotické – K oblasti, ostatní populace), Flosmann E. et al., 2003 (2)



infarkt), způsobený sníženým průtokem ve vertebrobasilárním povodí, s možným podílem spondylózy a polohy C páteře (s útlakem vertebrálních tepen především v oblasti intervertebrálních segmentů a for. transversaria), poklesu TK či oběhového selhání (Caplan L.R., Tettenborn B., 1992).

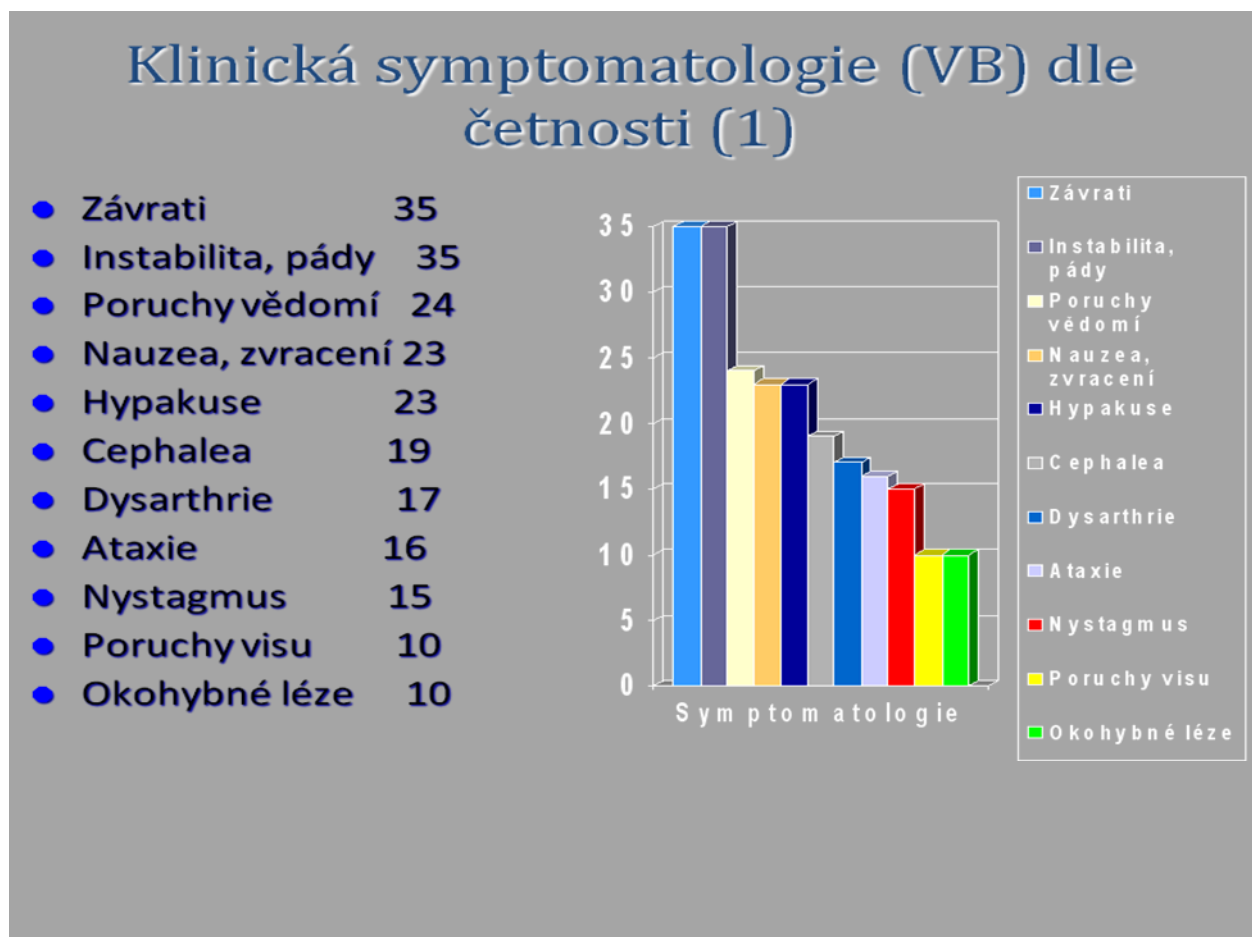
Klinické projevy vertebrobasilární CMP a TIA mohou být velmi pestré, některé příznaky jsou navíc málo specifické, takže většina autorů se shoduje na obtížích s jejich rozeznáním a z toho plynoucích častých diagnostických omylech (Wehman J.C. et al., 2004). Jako nejčastější symptomy jsou uváděny následující: Závrať, vizuální dysfunkce, perorální parestézie (Whisnant J.P. et al., 1978). Další možné klinické příznaky: Ataxie, synkopa, bolest hlavy, nauzea, zvracení, tinnitus, oboustranné motorické a senzitivní léze, léze hlavových nervů – lícni obrny, dysfagie, aspirace, dysarthrie, diplopie, nystagmus, dysestézie v obličeji, torticollis (Chastain H.D. et al., 1999).

Ve vlastním souboru 80 pacientů, 54 mužů, věk 66,63 \pm 9,01 (47 – 83) let, se zjištěnou stenózou $> 50\%$ (43) a/nebo okluzí AV (42) - podle duplexní sonografie + CTangiografie, event. angiografie, s konzervativní léčbou, jsme provedli sledování po průměrnou dobu 4,3 (2 – 6) let, s vyhodnocením zdravotnické dokumentace, týkající se všech cévních mozkových příhod nebo TIA ve vertebrobasilárním povodí. Celkem jsme u těchto pacientů v průběhu sledování zachytili a analyzovali 42 ischemických CMP a 24 TIA ve VB

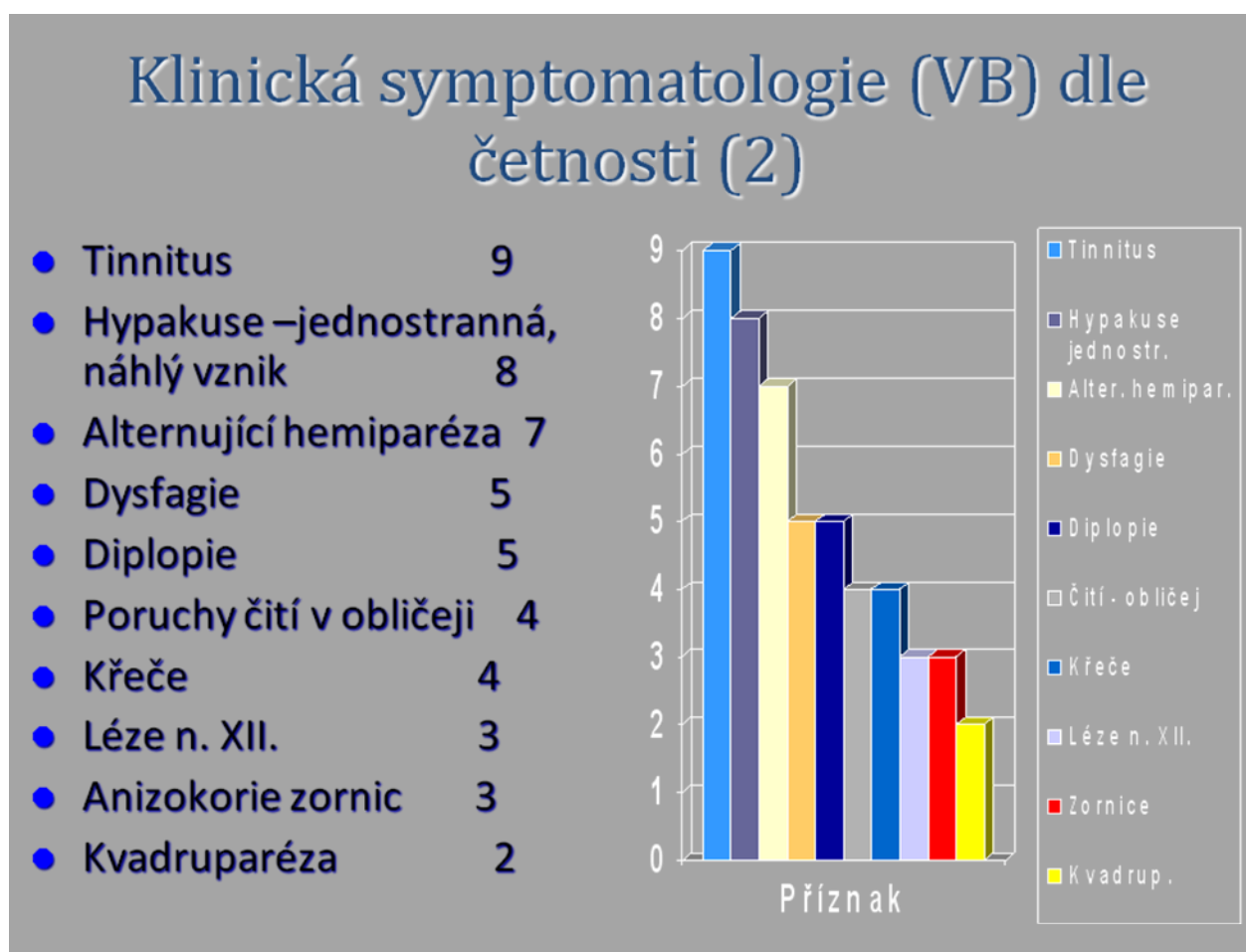
povodí, roční riziko vzniku vertebrobazilární ischémie v našem souboru bylo 12,2% (Škoda O., Dvořáková L., 2006). Zjištěné klinické příznaky ischémie ve vertebrobazilárním povodí u našich pacientů, seřazené podle četnosti, shrnují Grafy 2 a 3.

Z uvedeného přehledu je zřejmé, že klinická diagnostika vertebrobazilárních příhod je obtížná, protože nejčastější symptomy jsou málo specifické nebo společné více klinickým jednotkám, diskrétní příznaky (např. drobné léze hlavových nervů) jsou zase snadno přehlíženy. Zpřesnění diagnostiky může přinést kombinace pečlivé anamnézy, vyhodnocení všech klinických příznaků a správný výběr pomocných zobrazovacích vyšetření – magnetická rezonance má ve VB oblasti vyšší senzitivitu než CT vyšetření, pro cévní dignostiku lze využít barevnou duplexní sonografii extrakraniální (CDS) i transkraniální (TCCD), CT angiografii nebo MR angiografii, za “zlatý standard” je stále považována digitální subtrakční angiografie – o těchto tématech pojednávají další kapitoly práce.

Graf 2: Nejčastější klinická symptomatologie ve vlastním souboru pacientů - analyzováno 42 ischemických CMP a 24 TIA ve VB povodí (Škoda O., Dvořáková L., 2006), uvedeny absolutní počty výskytu jednotlivých symptomů.



Graf 3: Méně častá klinická symptomatologie ve vlastním souboru pacientů se 42 ischemickými CMP a 24 TIA ve VB povodí (Škoda O., Dvořáková L., 2006)
– uvedeny absolutní počty výskytu jednotlivých symptomů.



1.1.2. Klinický význam patologických cévních změn ve vertebrobazilárním povodí, diagnostické postupy a terapeutické možnosti.

Rozvoj moderních diagnostických metodik od 90. let minulého století (duplexní sonografie, dále digitální subtrakční angiografie, CT angiografie a MR angiografie), umožňuje podstatné zlepšení záchytu a hodnocení patologických změn v subklaviálně – vertebrálním systému (De Bray J.M. et al., 2001). Je prokázáno, že tyto léze mohou způsobit ischemii ve vertebrobazilárním povodí, která je považována za velmi závažnou formu CMP s mortalitou 20 – 30% (Wehman J.C. et al., 2004). Přesto, že nejsou k dispozici přesné údaje o incidenci stenóz a okluzí v této oblasti, pro vertebrální tepny je v různých publikacích odhadována na 20 – 40% všech pacientů s cerebrovaskulárním onemocněním, s převahou v odstupovém úseku těchto tepen (Cartlidge N.E. et al., 1977, Whisnant J.P. et al., 1978). Vznik CMP u pacientů, kteří prodělali TIA ve vertebrobazilární oblasti, je literárně udáván ve 22 – 60% za 5 let (Flosmann E. et al., 2003, Ko Y.G. et al., 2004). Samotná mozková příhoda může být podle některých autorů prvním klinickým projevem stenotického procesu AV až v 50%, TIA předchází ve 26% (Wityk R.J. et al., 1998).

Rozvoj intervenční radiologie s rozšířením transluminálních angioplastik a stentingu prokázal bezpečnost těchto postupů na velkých souborech pacientů se stenózami extrakraniálních tepen, především a. carotis interna (Eckert B. et al., 1997, Coward L.J. et al., 2007), kde je v současnosti ovšem nadále diskutován

jejich přínos a indikační vymezení v porovnání s chirurgickou desobliterací (karotickou endarterektomií). Dostupné sestavy dokládají vysokou bezpečnost angioplastik i u vertebrálních tepen (0 – 3% periprocedurálních komplikací), také úspěšnost je mezi 94 – 97%. Největší sledované soubory se ovšem zatím pohybovaly okolo 50 pacientů s proximální stenózou AV, v ostatních lokalitách jsou zkušenosti ještě omezenější. Určitým problémem jsou dosud dokumentované restenózy v 10 – 43% případů, s maximálním výskytem do 6 – 12 měsíců po výkonu, které jsou naštěstí převážně klinicky asymptomatické (Albuquerque F.C. et al., 2003). Lze předpokládat, že mechanismy vzniku CMP ve vertebrobazilárním povodí jsou obdobné jako v karotickém řečišti a vertebrální stenóza či akutní okluze může za určitých okolností způsobit jak embolizační, tak i hemodynamické příhody. S rozšiřujícím se počtem pracovišť, schopných provádět diagnostiku i intervenční léčbu cévních onemocnění v oblasti extrakraniálních tepen, stoupá i potřeba objektivizace možností vyšetřovacích metodik a zpřesnění indikačních kritérií k intervencím v oblasti AV.

Z literárních údajů je možno v současnosti formulovat následující shrnutí poznatků:

Stenotické procesy, postihující podklíčkové a vertebrální tepny, jsou nejčastěji aterosklerotického původu (jako součást onemocnění velkých tepen), dalšími etiologickými činiteli jsou tromboembolické mechanismy, disekce a traumata, velmi vzácně jiný typ tepenného onemocnění.

Vertebrální stenózy mohou být nepochybně zdrojem embolizací, což je nejčastější mechanismus vzniku mozkové příhody i v karotickém povodí. Toto riziko stoupá s rostoucími rychlostmi na stenóze, vyšší je při oboustranném postižení. Vzácnější je přímý vliv stenózy či okluze AV na hemodynamiku v bazilárním kmeni – ten připadá v úvahu prakticky pouze v případě oboustranného postižení, případně při významné hypoplazii jedné vertebrální tepny. Klinicky závažné jsou především stenózy AV, které se již projevily vznikem ischemické příhody nebo TIA. Bohužel, klinická symptomatologie ve vertebrobazilárním povodí je často složitější pro rozpoznání a správnou diagnostiku, než je tomu v povodí karotickém a řada příhod tak zřejmě zůstává nerozpoznána či špatně klasifikována. Na druhé straně nepochybně i část vertebrálních stenóz zůstává stále nezjištěna. Distální stenózy a okluze AV mají patrně vyšší frekvenci vzniku mozkových příhod, jde ale také o léze s vyšším počtem komplikací při jakékoli metodě léčby, včetně angioplastik a stentingů. K dispozici jsou stále jen velmi malé sestavy pacientů, u nichž byla sledována úspěšnost léčby.

Subklaviální steal v různém stupni rozvoje lze detekovat u většiny pacientů s významnými prevertebrálními stenózami a okluzemi podklíčkových tepen. Vertebrální cirkulace má patrně velmi široké kolaterální možnosti a zdroje, takže subklaviální steal sám o sobě nebývá příčinou vzniku ischemické cévní mozkové příhody. Při téměř nulovém riziku mozkových embolizací se subklaviální steal jeví jako relativně benigní diagnóza (Bornstein N.M. et al.,

1986, von Reutern G.M. et al., 1976, Bartels E. et al., 1999, Škoda O., Dvořáková L., 2003).

Při rozhodování o možnostech intervenční léčby pacientů s vertebrálními a subklaviálními stenózami je důležité co nejpřesněji zmapovat lokalizaci a závažnosti všech lézí extrakraniálních (pokud možno i intrakraniálních) mozkových tepen, posoudit hemodynamické změny a možné zdroje embolizací, korelovat tyto nálezy ke klinickým obtížím pacienta a nálezům zobrazovacích vyšetření mozku. Samotné řešení je zatím vždy individuální, protože neexistují obecně platná schémata s medicínskou evidencí o poměru benefit / riziko, v porovnání s ideální konzervativní léčbou.

Transluminální angioplastika a stenting jsou metodou volby pro intervenční léčbu proximálních stenóz AV. Především jde o symptomatické vertebrální stenózy, dalším faktorem podporujícím indikaci je oboustranný výskyt nebo kombinace s druhostrannou okluzí či výraznou hypoplazií AV, dále nález snížených průtokových rychlostí v bazilárním kmeni nebo klinické známky opakovaných embolizací v průběhu zavedené antiagregační léčby, dále výskyt společně s neléčitelnými lézemi v karotické oblasti (hlavně okluzemi vnitřní karotidy). Vertebrální angioplastiky na zkušeném pracovišti se jeví jako poměrně bezpečný výkon (Wehman J.C. et al., 2004). Vzhledem k relativně vysokému počtu restenóz ve všech publikovaných sestavách je jejich hlavním efektem odstranění rizika tromboembolické příhody v povodí postižené AV. Doporučení American Heart Association v současné době uvažují indikaci

angioplastiky vertebrální stenózy pouze v případě symptomatických stenóz nad 50%, doporučení European Stroke Organization se k tomuto tématu nevyjadřují vůbec.

V podklíčkové tepně jsou k intervencím zvažovány pouze hemodynamicky významné stenózy, vyskytující se v kombinaci se stenózami či okluzemi dalších extrakraniálních tepen (výjimkou může být jedině brachiocefalický kmen, jehož stenóza ohrožuje zároveň i karotické povodí). Samotný subklaviální steal a solitární stenóza či okluze podklíčkové tepny nejsou důvodem k indikaci intervenční léčby, protože prognóza je dobrá i při léčbě konzervativní.

1.2. Diagnostika stenotických procesů ve vztahu k CMP ve vertebrobazilárním povodí.

1.2.1. Přehled nálezů v subklaviálně - vertebrálním řečišti v obrazu barevné duplexní sonografie

Od počátků rozvoje duplexní sonografie extrakraniálních tepen se poznatky o vyšetření podklíčkových (AS) a vertebrálních artérií (AV) objevovaly s určitým zpožděním za oblastí karotickou. První významné publikace z této oblasti uvedl Ackerstaff R.G.A. se spolupracovníky v roce 1984, dále Touboul P.J. s kolektivem v roce 1986, brzy následovali další průkopníci – Bendick P.J., 1986, Bornstein N.M., 1986, Bartels E., 1991, v. Reutern G.M. 1993, de Bray J.M., 2000 aj. Složitější situace pro subklaviálně - vertebrální tepenné řečiště je způsobena několika faktory: Komplikované anatomické poměry a ztížené podmínky pro vyšetření, týkající se především vertebrálních odstupů a distálních částí AV, metodologické problémy pro všechny typy zobrazovacích vyšetření, z nich pramenící snížená dostupnost referenčních dat o normálních a patologických hodnotách šíře i průtokových parametrů, omezené soubory sledovaných pacientů a určité diskrepance mezi výsledky jednotlivých autorů. V kombinaci s relativně nespecifickými a velmi proměnlivými klinickými symptomy ischemie ve vertebrobazilárním povodí jsou tyto skutečnosti dodnes důvodem absence standardních schémat indikací pro intervenční terapii.

Barevná duplexní sonografie (CDS) však v současnosti dokáže i v této oblasti přinášet cenné údaje strukturální a zejména hemodynamické a je z důvodu své přesnosti, neinvazivity, dostupnosti a relativně nízké ceny vhodnou metodikou první volby pro pacienty s podezřením na patologické změny v subklaviálně - vertebrálním systému (byť je zřejmé, že validita nálezů závisí na zkušenosti vyšetřujícího a především na dodržování přesného postupu vyšetření). Detekce podklíčkových a vertebrálních tepen je proto rovněž součástí základního neurosonologického vyšetření (Bar M. et al., 2002, Škoda O., 2003)

1.2.1.1. Odstupy z aortálního oblouku – arteria subclavia a truncus brachiocephalicus

Sonografické vyšetření těchto tepen a znalost interpretace patologických nálezů jsou klíčové pro správné hodnocení průtokových změn v oblasti vertebrálních tepen a bazilárního kmene, které mohou být závažně ovlivněny prevertebrálními stenózami či okluzemi, lokalizovanými v subklaviálním řečišti.

Fyziologický nález:

Typické zobrazení oblouku a. subclavia s tokem směrem k sondě je obvykle provázeno fantomovým obrazem, způsobeným zrcadlením tepny přes pleuru. Rezistentní charakter toku v dopplerovském modu s krátkým retrográdním segmentem je typický pro podklíčkovou tepnu, zatímco v brachiocefalickém kmeni je doplněn kontinuálnější „jakoby karotickou“ diastolou. Subklaviální

žila se zobrazuje mírně laterálněji. Je možno zachytit i jednotlivé krční větve podklíčkové tepny: Vertebrální tepnu (AV - jediná s kontinuálním charakterem toku), truncus thyreocervicalis, arteria intercostalis suprema, arteria thoracica interna a truncus costocervicalis. Tyto tepny tvoří síť vzájemně propojených větviček s velmi širokou kolaterální kapacitou za patologických okolností.

Patologické nálezy:

Stenóza

Důležitá je častá lokalizace před odstupem AV, kde může být zpravidla přímo sonograficky detekována v případě, že dosahuje středního až těžkého stupně. Projeví se zvýšením průtokových rychlostí, především v krátké systole, turbulentním tokem ve stenotickém segmentu (Obr. 1) a dále nepřímými známkami, jako je poststenotické snížení průtokových rychlostí a narušení průtokového spektra distálněji za stenózou a patologické změny průtoků v krčních větvích podklíčkové tepny, především v AV (takzvaný steal fenomén, který může být při vyšetření zvýrazněn kompresivním nebo zátěžovým testem horní končetiny).

Okluze

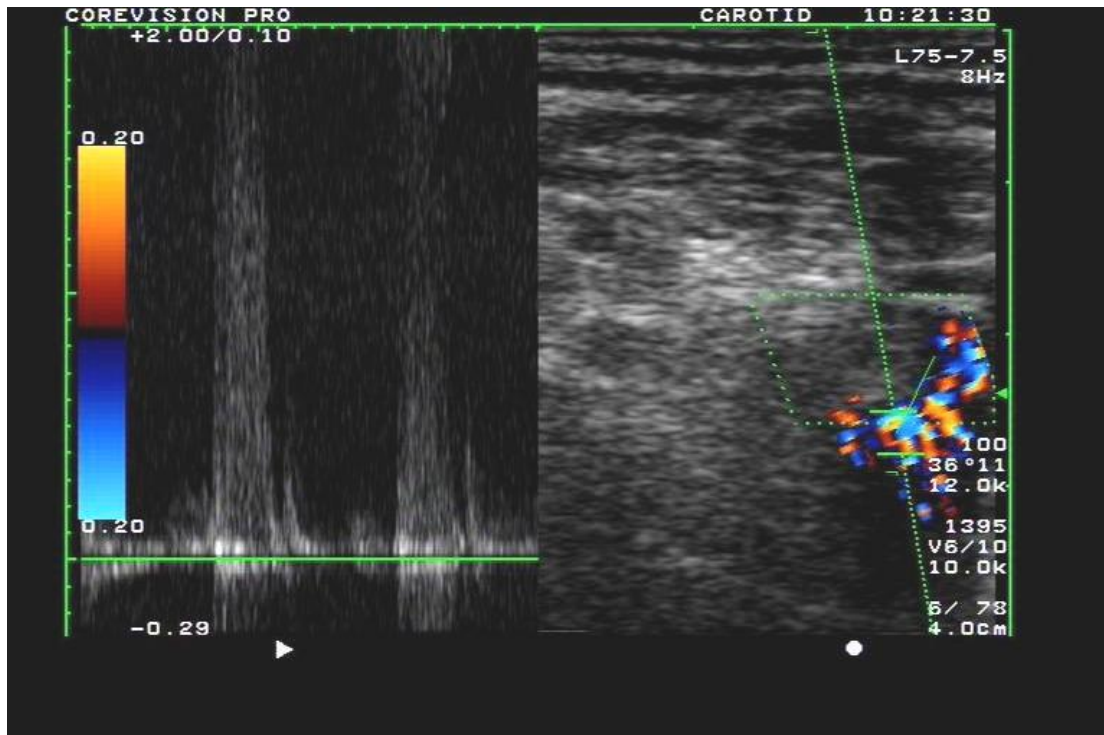
Úplná absence toku v proximálním subklaviálním segmentu může být snadno přehlédnuta, protože distálnější segmenty se prakticky vždy plní přes kolaterální zdroje, jimž zpravidla dominuje AV. Z těchto důvodů je velmi složitá i

diferenciální diagnóza od preokluzivní stenózy. Steal fenomén v AV bývá plně rozvinutý. V případě okluze brachiocefalického kmene jsou přítomny navíc ještě změny toku v karotidách, kde je rovněž několik možných typů kolaterálních průtoků, včetně povodí arteria carotis externa. Vzácnější distální (postvertebrální) subklaviální stenózy ponechávají AV beze změn průtoků. Mohou být detekovány zjištěním přítomnosti stenotických změn toku v podklíčkové tepně při infraklavikulární poloze sondy.

Vzácné příčiny patologických změn v podklíčkových tepnách

I když v uvedené oblasti vysoce převažují aterosklerotická postižení, existuje také evidence jiných, vzácnějších etiologických faktorů, jako je disekce a poranění (jen 3% ze všech extrakraniálních disekcí bylo lokalizováno v subklaviální oblasti dle souborů Caplana L.R. et al., 1992), arteritis (především Takayasuova nemoc) nebo nezánnětlivé vaskulopatie (fibromuskulární dysplázie).

Obr.1: Prevertebrální stenóza a. subclavia v obraze CDS - zvýšené průtokové rychlosti, narušení průtokového spektra, aliasing fenomén v barevném zobrazení toku



1.2.1.2. Vertebrální tepny

Tyto z neurologického hlediska nejdůležitější větve podklíčkových tepen lze vyšetřit s určitými zkušenostmi většinou lineární sondou s frekvencemi 5 – 7,5 MHz, a to v celém jejich krčním úseku (jako V0 je označován odstupový úsek vertebrální tepny, V1 volný segment až k příčnému výběžku obratle C6, V2 je intervertebrální segment a V3 takzvaná atlasová klička nad příčným výběžkem obratle C3). V případě hlubší lokalizace odstupů může pomoci doplňkově sektorová sonda s nižšími frekvencemi (3 - 3,5 MHz). Distální intrakraniální segment AV (V4) a vertebrobazilární junkce, jsou vyšetřitelné transkraniální sondou s frekvencemi okolo 2MHz, transnuchálním (subokcipitálním) přístupem (Škoda O., 2003, Školoudík D. et al., 2007).

Fyziologický nález

Kvůli rozpoznání patologických změn a jejich významu pro konkrétního pacienta je nutno mít správnou představu o normální AV i jejích anatomických varietách. Běžně tato tepna odstupuje ze stejnostranné podklíčkové tepny, šíře lumina je poměrně variabilní a její velikost závisí i na metodě měření (např. používáme –li barevné zobrazení toku, bývá výsledek o 0,1 – 0,2 mm větší než vycházíme-li z diastolického průměru pouze v B-modu v šedé škále). Průměrná šíře je uváděna mezi 3,4 a 3,8 mm (přibližně o 0,2mm širší bývá v sestavách levá AV – podrobněji diskutováno v další části práce). Fyziologický tok je orientován kraniálně, je laminárního charakteru a kontinuálního typu

v dopplerovském modu (nalézáme stejný směr toku a nižší index pulzatility – PI, než na stejnostranné společné karotidě). AV vstupuje do příčných výběžků krčních obratlů C6 – C3, společně s paralelní vertebrální žilou, dále pokračuje v takzvané atlasové kličce, prostupuje atlantookcipitální membránou a intrakraniálně vytváří s druhostrannou AV vertebrobasilární junkci.

Z anatomických variet jsou nejdůležitější možnosti přímého odstupu AV z oblouku aorty (3 – 4%, častěji vlevo), dále možnost zakončení AV jako zadní mozečková tepna (PICA) bez vytvoření junkce s druhou AV (až 7% podle Amarenca P. et al., 1994), konečně různé anomální průběhy a změny šíře krčních segmentů AV, které se mohou vyhýbat i některým příčným výběžkům obratlů. Hodnoty průtokových rychlostí a ostatních hemodynamických parametrů by měly být vždy porovnány oboustranně a posuzovány v relaci s průměrem tepny a ostatními anatomickými okolnostmi (Bartels E. et al., 1999, Kuhl V. et al., 2000).

Patologické nálezy

Bývají tradičně členěny na následující kategorie : ***1. Hypoplazie, 2. Proximální okluze, 3. Proximální stenóza (V0 – V2), 4. Distální stenóza a/nebo okluze (V3 – V4), 5. Disekce a 6. Hemodynamické důsledky subklaviálních (prevertebrálních) stenóz a okluzí – steal efekt.*** Uvedené rozdělení vyhovuje nejlépe z hlediska sonografické klasifikace a většinou i z hlediska hodnocení významu nálezů a dalšího léčebného postupu. Jinak jde o

poněkud nesourodé jednotky, kdy skutečné patologické změny v užším smyslu, lokalizované v AV (2. – 5.) jsou rozčleněny jednak podle tíže, dále dle postiženého segmentu a částečně i podle mechanismu vzniku. Doplněny jsou o skupinu anatomických anomálií (1.) a o hemodynamické důsledky postižení podklíčkové tepny či brachiocefalického kmene (6.).

Hypoplazie

Definice hypoplazie AV se u různých autorů poněkud liší. Je uváděna na základě šíře tepny – průměr nižší než 2 mm je považován za zjevnou hypoplazii (Delcker A., Diener H.C., 1992), ale jako hypoplastické bývají označovány také tepny o šíři do 2,5mm, případně až do 3mm, za současné přítomnosti typických hemodynamických změn (snížené průtokové rychlosti a zvýšené periferní rezistence, případně průtokového objemu $FV < 20$ ml/min.) a při nálezu kompenzatorně širší druhostranné AV (Scheel P. et al., 2000). Definice a význam hypoplazie AV pro vertebrobasilární hemodynamiku jsou rovněž podrobněji diskutovány v další části práce. Udávaná incidence hypoplazie AV závisí na zvolených kritériích a pohybuje se mezi 1,9% - 6,2%, častěji na pravé straně. Literárně lze nalézt i možnost jednostranné aplázie vertebrální tepny s velmi širokou AV (nad 5 mm) na straně druhé, kterou však autor z velkých vlastních souborů pacientů nemůže potvrdit.

Proximální okluze

Z etiologického hlediska může být způsobena tromboembolickou událostí, progresí aterosklerotické stenózy, nebo disekcí (vzácně jinými mechanismy). Její klinický význam závisí na individuální anatomické a hemodynamické situaci (šíři postižené tepny, stavu druhostranné AV a dalších možnostech kolaterálního zásobení) a na rychlosti vzniku uzávěru – typický je náhlý začátek příznaků. Dle literatury je až 40% okluzí lokalizováno na hypoplastických vertebrálních tepnách, kde zůstávají klinicky asymptomatické (Bartels E. et al., 1999). Je nutno si ale zároveň uvědomit, že tepna postižená starší okluzí zpravidla postupně atrofuje a naopak přetížená druhostranná AV může hypertrofovat – obraz primární hypoplazie postižené tepny pak může být částečně falešný.

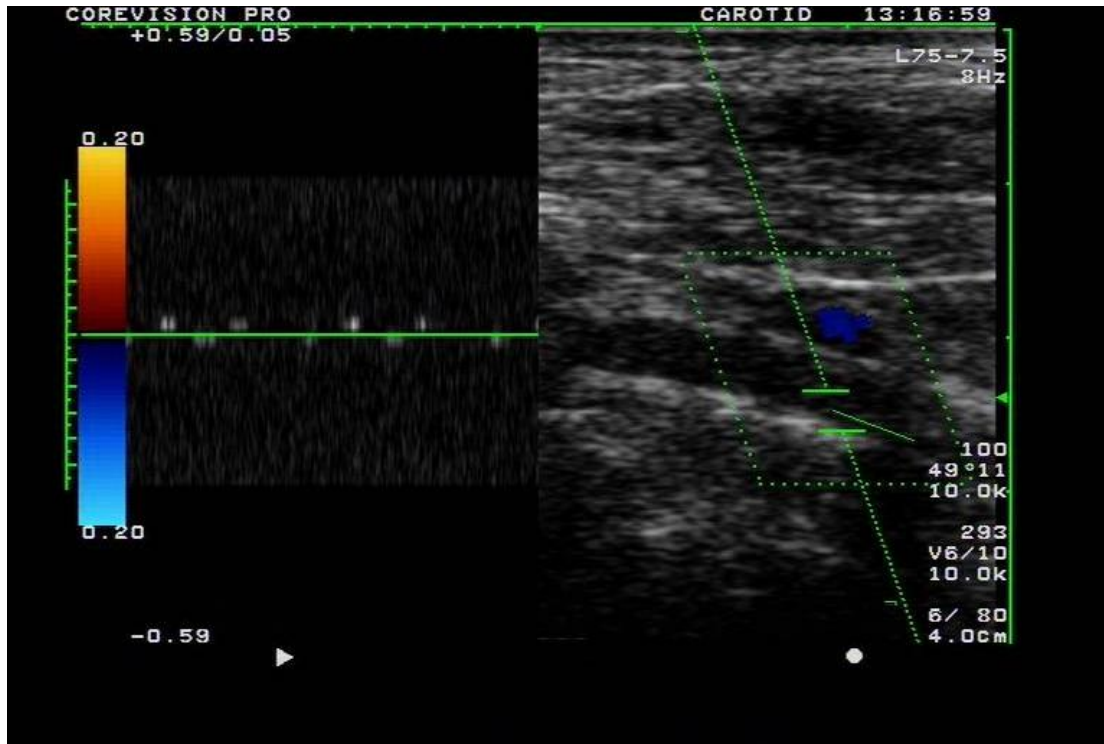
Pro čerstvou okluzi AV je typický nález hypoechogenního lumina v B-modu, bez pulsací a bez průtokového signálu v barevném (CFM) nebo energetickém (Power) modu, bez zobrazení průtokové křivky ve spektrálním Doppleru (Obr. 2). Po delším trvání bývá lumen tepny již retrahováno a vyplněno echogennějším obsahem. Důležité jsou i nepřímé známky okluze – formace kolaterál mezi cervikálními tepennými větvemi a intervertebrálním segmentem AV, které bývají zobrazitelné ultrasonograficky, ale i např. při CT angiografickém vyšetření (Obr. 3). Proto v distálním úseku postižené AV již typicky nalezneme průtoky s nižšími rychlostmi, plněné z uvedených

kolaterálních zdrojů, které ve vyšších etážích doplní ještě větvičky pocházející z povodí zevní karotidy (arteria occipitalis).

Ve vlastním souboru 83 pacientů, 57 mužů, věk 70,64 +- 8,74 (52 – 92) let, se symptomatologií z VB povodí a se zjištěnou okluzí alespoň jedné AV, jsme provedli analýzu šíře lumina a hemodynamických parametrů, s cílem rozlišení akutní a chronické okluze podle echogenicity lumina, pulzací, dopplerovského signálu a rozvoje kolaterál. V souboru bylo 11% případů hodnoceno jako akutní okluze AV, 63% jako okluze chronické, ve 26% nebylo možné stáří okluze z nálezu stanovit. Průměrná šíře obliterovaných AV v segmentu V1 byla 2,85 mm, statisticky významně nižší než šíře zdravých AV (3,58mm, Studentův t-test $p < 0,01$), která však nepřesahovala průměrné šíře AV v populaci. Nálezy tak svědčily spíše pro sekundární hypotrofii obliterovaných AV než pro převažující primární hypoplazie, které by měly být kompenzovány hyperplastickou druhostrannou AV. Průměrná průtoková rychlost V_{mean} v bazilárním kmeni byla 32,51 +- 11,24 cm/s, což je hodnota v dolní části normálních rozmezí dle literatury, pouze u 16% pacientů byly průtokové rychlosti v bazilárním kmeni závažněji sníženy. U 34% pacientů v souboru byly nalezeny další významné známky aterosklerotického onemocnění extrakraniálních tepen, u 20% pravděpodobný kardiální embolický zdroj, ve 2% disekce a vaskulitida, u 44% však zůstala příčina okluze AV nejasná. Potvrdili jsme, že duplexní sonografie je schopna provést nejen pouhou detekci okluzí AV, ale i přispět k jejich

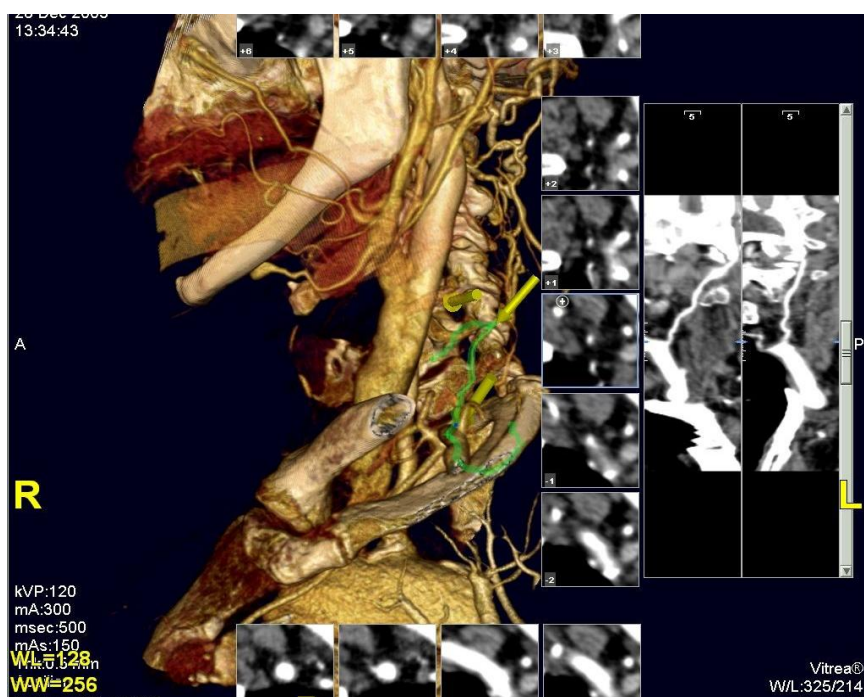
posouzení z hlediska stáří a pravděpodobných příčin a tím pomoci při hledání optimálního léčebného postupu (Škoda O. , 2010).

Obr.2: Čerstvá okluze AV v segmentu V1 v obraze CDS (hypoechoгенní lumen, systolická „kliknutí“ ve spektrálním dopplerovském modu)



Obr.3: Chronická okluze AV - kolaterální plnění obliterated AV

v segmentech V2 a V3 (CTAG). Kolaterály z cervikálních artérií do lumina AV, postižené okluzí úseku V1, jsou označeny šipkami



Proximální stenóza

Odstup AV (V0) je nejčastějším místem výskytu proximální stenózy (a společně s vertebrobazilární junkcí také nejčastější lokalitou s výskytem patologických změn v celé AV). Tyto stenózy jsou převážně aterosklerotického původu. Stenózy v segmentu V1 a V2 jsou méně časté a mezi příčinami je zde častější disekce a trauma.

Přímý záchyt odstupové vertebrální stenózy není vždy snadný vzhledem k její nepříznivé anatomické lokalizaci a vzhledem k častému vinutému průběhu této části tepny (s velmi obtížnou korekcí úhlu insonace). Aterosklerotické pláty v B-modu mohou být přímo změřeny jen v menšině případů. Hlavními nálezy jsou proto turbulentní toky (aliasing fenomén patrný „barevnou záplavou“ v barevném modu), zvýšené průtokové rychlosti a narušení spektrální křivky v dopplerovském modu .

Nepřímé známky mohou být někdy tím jediným, co nás na výskyt odstupové stenózy AV upozorní při běžném vyšetření, je-li zobrazení odstupů tepny obtížné. Jsou jimi snížené rychlosti toku, především v systole, snížená pulzilita a prodloužení systolického času (trvání systolické fáze křivky přes 70 milisekund), dále narušení „obálky“ spektrální křivky a zánik systolického okna – ten způsobují elementy pohybující se nízkými rychlostmi (De Bray J.M. et al., 2001). V závažných případech (stenózy nad 70%) můžeme nalézt i rozvoj kolaterál ve vyšších segmentech, analogicky jako u okluze AV.

Pro klasifikaci této stenózy je jen obtížně použitelný postup, který je běžně užíván u stenóz vnitřních karotid. Na přímé měření procenta stenózy se lze málokdy spolehnout. Pro posuzování stupně stenózy se využívá většinou měření maximální systolické rychlosti na stenóze (PSV), další možností je posuzování diastolických rychlostí (EDV). Za srovnatelně spolehlivý ukazatel je považován také index maximálních systolických rychlostí $\text{PSV}_{\text{stenotická}} / \text{PSV}_{\text{poststenotická}}$ (Hua Y. et al., 2009). Měření hemodynamických parametrů by měla umožňovat většinu stenóz zařadit do kategorie mírná (do 50%), střední (50- 69%) a těžká (70 – 99%), což má význam pro úvahu o klinické závažnosti stenózy a dalším terapeutickém postupu. Podrobné zpracování problematiky detekce a klasifikace vertebrálních stenóz jako příčiny ischemie ve VB oblasti je předmětem další části této práce.

Distální stenóza a okluze

Tato kategorie zahrnuje všechny patologické změny v segmentu V3 (opět je zde častější výskyt disekcí a traumatických postižení, v úvahu přichází i komprese tepny osteofyty a při rotacích krku – Haynes M.J. et al., 2000) a intrakraniální stenózy či okluze AV (obvykle aterosklerotického a tromboembolického původu, které naneštěstí postihují typicky dominantní a funkčně zdatné tepny – jen 10% z nich bylo nalezeno na hypoplastických AV podle Demarine V. et al., 1999).

Tato postižení bývají při běžném sonografickém vyšetření rozeznána pouze na základě *nepřímých známek*:

Pomalý a vysoce rezistentní tok v proximálních segmentech AV (maximální systolická rychlost – PSV nižší než 0,4 m/s a především zřetelně snížená diastolická rychlost – EDV až k nulovému toku v diastole v případě distální okluze AV). Tyto známky jsou velmi cenné, zejména je-li šíře tepny v normálním rozmezí a nejsou patrné žádné anatomické abnormality v přehledném segmentu. Také porovnání indexů pulzatility (PI) nebo rezistence s druhostrannou AV a s ipsilaterální společnou karotidou (ACC) je užitečné. (PI v AV > 2,0 a/nebo PI /AV/ > PI /ACC/ podporuje podezření na distální stenózu nebo okluzi AV).

Disekce

Tento typ patologických změn AV může vzniknout spontánně nebo jako důsledek traumatu, chiropraktické manipulace nebo násilné torze. Může postihnout kterýkoli segment AV, ale predilekčně jsou postiženy přechody mezi V1/V2 a V3/V4 vždy tam, kde volný segment tepny přechází ve fixovaný či naopak. Téměř 50% vertebrálních disekcí je popisováno jako multisegmentální (Caplan L.R. et al., 1992). Zvláštní vyčlenění skupiny disekcí z ostatních nálezů má význam klinický a léčebný. Z klinického hlediska jsou klíčové údaje o akutním začátku obtíží, někdy je zjevná časová souvislost s traumatem či manipulací, dále pak koincidence bolesti v krční a okcipitální oblasti s centrální

neurologickou symptomatologií ze zadní jámy. Sonografický nález je poměrně široký, může zahrnovat úseky nepravidelných stenóz až okluzí kteréhokoli segmentu AV, zdvojené či rozdělené lumen, odchlípení intimomedie – „intimal flap“, pseudoaneurysma či rozšíření arteriální stěny s hypoechogenním intramurálním hematodem. To platí pro přímé zobrazení disekce, které je většinou možné pouze v proximálních segmentech V1/V2. Pro ostatní lokalizace zůstávají k dispozici jen nepřímé známky – vysoce rezistentní nebo bifázická průtoková křivka bez patrných aterosklerotických lézí, která zejména na jinak zdravém cévním řečišti může podpořit diagnózu distální disekce AV. Potvrzení diagnózy vyžaduje zpravidla provedení vertebrální angiografie, i když i v této oblasti se uplatňují stále častěji semiinvazivní a neinvazivní metodiky jako CT a MR angiografie. Průkaz disekce AV je důvodem k antikoagulační léčbě pacienta.

Subklaviální steal syndrom – hemodynamické změny v AV

„Subklaviální steal“ byl poprvé popsán Italem L. Contornim v roce 1960 jako hemodynamický efekt, který vzniká v důsledku prevertebrální stenózy (hemodynamicky významné) nebo okluze podklíčkové tepny či brachiocefalického kmene. Ke správné diagnóze musí být proto zjištěna i přítomnost subklaviální stenózy. Stupeň hemodynamických změn, detekovatelných na vertebrální tepně, závisí na tíži této stenózy a také na všech dostupných zdrojích kolaterálního zásobení do ischemizovaného subklaviálního

povodí. Změny jsou natolik typické, že senzitivita ultrazvukového vyšetření (v rukou zkušeného sonografisty) je 100%. Bývají děleny do následujících kategorií:

a) Presteal (latentní, počínající steal efekt) – pouze systolická decelerace toku v AV se snížením pulzatility, případně náznak „propadání“ či „zářezu“ v systolické části křivky.

b) Alternující (neúplný) steal – směr toku v AV se mění (alternuje) mezi retrográdní (obrácenou) systolou a antegrádní (zachovanou) diastolou.

V barevném modu je vidět jako periodická změna zbarevnění toku modrá/červená.

Pro angiografické vyšetření je tato kategorie stealu obtížná kvůli špatnému průniku kontrastní látky tepnou, duplexní sonografie zde může sloužit jako unikátní metoda k observaci a hodnocení průtoku.

c) Plně vyvinutý (kompletní, manifestní) steal – zcela retrográdní tok v AV, navíc většinou s rezistenčním typem křivky a nízkým diastolickým tokem, protože přejímá charakter zásobené periferní oblasti (ipsilaterální paže a ruky).

Všechny fáze stealu mohou být zvýrazněny provedením kompresního nebo zátěžového testu horní končetiny. Jedná se buď o kompresi paže manžetou tonometru, nebo o izometrickou kontrakci svalů ruky v trvání alespoň 20 sekund. Reaktivní hyperémie po uvolnění komprese či kontrakce svalů způsobí zvýraznění retrográdní složky toku v postižené AV, steal efekt se nápadně zvýší.

Podle hlavních zdrojů kolaterálního zásobení a směrů toku v distálním vertebrobazilárním řečišti klasifikujeme steal syndromy jako zásobené

z druhostranného vertebrálního řečiště (vertebro-vertebral crossover) nebo jako zásobené s podílem toku bazilárním kmenem z karotického povodí (carotido-basilar crossover). Ve druhém případě je součástí ultrazvukového nálezu také různý stupeň steal efektu s obrácením toku, detekovatelný v bazilárním kmeni při transkraniálním vyšetření. Méně obvyklými a také zpravidla méně vydatnými kolaterálními zdroji jsou ostatní krční tepny, včetně větví zevní karotidy.

Hemodynamické změny v důsledku patologických procesů mimo vertebrální tepnu

Hemodynamické změny v AV, detekované při ultrazvukovém vyšetření (zejména zvýšení nebo snížení průtokových rychlostí, pulzatility a další změny průtokové křivky), mohou být ovlivněny kromě popsaných patologických procesů ve vertebrálním řečišti také příčinami, které leží mimo vertebrální, ale i mimo podklíčkové tepny. Tyto příčiny mohou vysvětlit zdánlivě nelogické a nejasné nálezy při vyšetření AV, ale mohou spolupůsobit také v kombinaci s patologií uvnitř AV a komplikovat tím interpretaci výsledků vyšetření.

Rychlosti toku v AV bývají zvýšené, jestliže:

- druhostranná AV je zúžena, obliterována, je výrazně hypoplastická, nebo je postižena subklaviálním steal efektem

- společná nebo vnitřní karotida, jedno nebo oboustranně, je postižena hemodynamicky významnou stenózou nebo okluzí (změny průtoku v AV způsobuje asi 50% významných karotických lézí, častěji na stejné straně)
- v distální vertebrobasilární oblasti je přítomen arteriovenózní zkrat .

Snížené rychlosti v AV mohou souviset s intrakraniální angiopatií nebo zvýšeným intrakraniálním tlakem (bývají spojené také se zvýšenou periferní rezistencí).

Vzácné patologické nálezy v AV

Mezi vzácné příčiny stenóz či obliterací AV a hemodynamických změn patří následující onemocnění, s jejichž projevy se můžeme při sonografickém vyšetření AV setkat:

- Arteritidy, postihující větší a střední tepny (Takayasuova, Behcetova nemoc)
- Imunokomplexové vaskulitidy (periarteritis nodosa, lupus erythematoses – projevy v proximálních částech AV jsou vzácné, lze detekovat hladká zúžení lumina, formace trombů může vést až ke vzniku okluze)
- Fibromuskulární dysplazie je zvláštní nezánettivé onemocnění, projevující se pomalým vznikem nepravidelných zúžení a malých aneurysmat, postihujících většinou zároveň řadu extrakraniálních tepen.

Shrnutí literárních údajů o přesnosti barevné duplexní sonografie při detekci patologických změn v jednotlivých oblastech vertebrobasilárního povodí přináší Tabulka 1.

Tabulka 1: Publikace o přesnosti barevné duplexní sonografie v subklaviálně–vertebrální oblasti

Předmět vyšetření	Publikovaná přesnost CDS	Autor	Poznámka
Proximální segmenty a. subclavia, a. anonyma	73%	Ausman J.I. et al., 1985	
Subklaviální steal	100%	Ringelstein E.B. et al., 1985	Kombinací vyšetření a. subclavia a a. vertebralis
Vertebrální odstup (V0)	73–88%	Bartels E. et al., 1999	Mírné stranové rozdíly, vyšší přesnost vpravo
Vertebrální odstup (V0)	92–95%	Izaguirre A. et al., 2000	Kombinací zobraz. rovin a UZ sond s nižší frekvencí
A. vertebralis – segment V2	100%	Bartels E. et al., 1999	
A. vertebralis – segment V3	85–86%	Bartels E. et al., 1999	Submastoidální poloha sondy
Proximální stenóza a. vertebralis	71–90%	De Bray J.M. et al., 2000	Segmenty V0, V1
Distální stenózy a okluze a. vertebralis	73–84%	Nagatsuka K. et al., 1999	

1.2.2. Další diagnostické metodiky v detekci lézí ve vertebrobasilární oblasti – CT a MR angiografie, digitální subtrakční angiografie.

V případě CT angiografie a MR angiografie se jedná o semiinvazivní, případně neinvazivní zobrazovací metodiky, jejichž dostupnost se v posledních letech výrazně zvýšila (CT angiografie musí být dle podmínek Věstníku č. 2/2010 Ministerstva zdravotnictví ČR trvale dostupná v každém Komplexním cerebrovaskulárním centru a Iktovém centru) a mohou být proto snadno využity k diagnostice cévních příčin CMP, včetně akutních stadií a přispět tak k indikaci časné rekanalizační terapie.

Senzitivita a specifická obou metodik, v porovnání s digitální subtrakční angiografií (DSA) je opět lépe doložena sestavami z karotické oblasti. U CTA je uváděná senzitivita mezi 80 – 95% a specifická 90% (Long A. et al., 2002), u MRA se senzitivita pohybuje mezi 80 – 97% (Wardlaw J.M. et al., 2002), specifická rovněž okolo 90%. Podle práce Mikiashvili S.Z. et al., 2007, byla senzitivita CT angiografie v porovnání s DSA při vyšetření stenóz AV 94%, specifická 88%. Shrnutí některých literárních údajů o senzitivě a specifitě jednotlivých metodik přináší Graf 4.

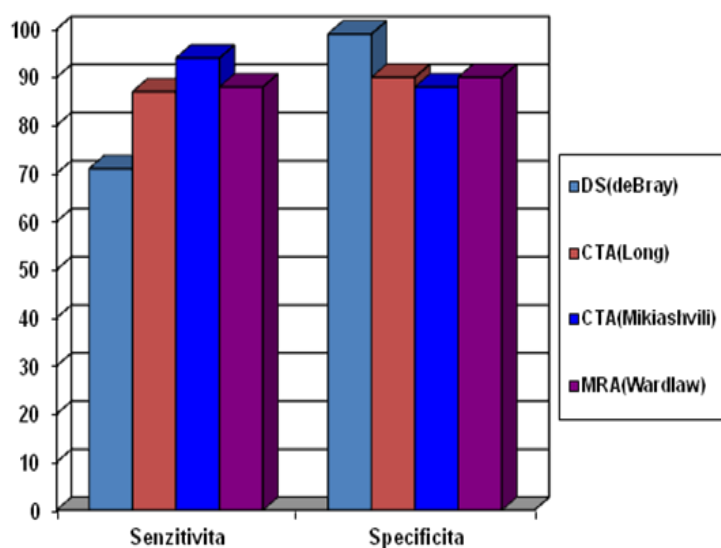
Limitacemi jsou možné alergie na kontrastní látku (CTA, kontrastní MRA), pro magnetickou rezonanci známá omezení jako kardiostimulátory starších generací a kovy v organismu, pro obě metody pak mohou být ve vertebrobasilární oblasti limitací i nepříznivé anatomické poměry. Nevýhodami oproti ultrazvukovému vyšetření jsou dále radiační zátěž (CTA), větší časová

náročnost – zejména vytváření rekonstrukcí a/nebo analýza zdrojových skenů, vyšší cena – CTA je přibližně 3x dražší, MRA 8x dražší než ultrazvukové vyšetření.

Digitální subtrakční angiografie (DSA) je nadále považována ve vertebrobazilárním povodí za „zlatý standard“ vyšetření (Ko Y.G. et al., 2004, Yurdakul M., Tola M., 2011 a další). Jejimi limitacemi jsou ovšem rovněž alergie na kontrastní látku, nepříznivé anatomické poměry, ale i hemodynamická situace – např. těžké stenózy subklávie a steal limitují zobrazení AV, konečně pak i možné problémy s katetrizací v oblasti třísel. Nevýhodou je dále invazivita angiografického vyšetření, spojená s menším komfortem pro pacienta, nezanedbatelné je riziko periprocedurálních komplikací (1 – 3%). Také toto vyšetření je spojeno s radiační zátěží a relativně vyšší cenou. Nespornou výhodou je možnost přímého spojení s transluminálními terapeutickými výkony (Obr. 4).

Podrobná diskuze k využití jednotlivých zobrazovacích metodik při detekci stenóz AV, ve světle vlastních poznatků i recentních literárních údajů, je vedena dále v rámci vědecké práce autora.

Graf 4: Přehled senzitivity a specificity zobrazovacích metodik v karotické a vertebrobazilární oblasti, v porovnání s DSA (Duplexní sonografie = DS)



- Senzitivita a specificita zobrazovacích metodik (porovnání vůči AG):
- DS 71%/99% (deBray J.M., 2000, AV)
- CTA 80-95%/90% (Long A., 2002, ACI)
- CTA 94%/88% (Mikiashvili S.Z., 2007, AV)
- MRA 80-97%/90% (Wardlaw J.M., 2002, ACI)

Obr.4: Angioplastika odstupové stenózy AV se stentem



2. Vlastní výzkumná práce

2.1. Cíl práce:

Vlastní výzkumná práce, navazující na předchozí sledování autora, uvedená v přehledové části, se soustřeďuje na vyšetření anatomických a hemodynamických parametrů vertebrálních tepen pomocí neinvazivních metodik, především barevné duplexní sonografie (CDS) a dále CT angiografie (CTA) s cílem upřesnit možnosti těchto vyšetření v diagnostickém algoritmu pacientů s příznaky ischemické CMP nebo TIA ve vertebrobazilárním povodí. Základní hypotézou, o jejíž potvrzení práce usilovala, je přesvědčení, že uvedená neinvazivní či miniinvazivní vyšetření, prováděná dle přesného vyšetřovacího protokolu, mohou přinést dostatek spolehlivých údajů k selekci pacientů s klinicky významnými stenózami vertebrálních artérií (AV) a k indikační úvaze o případném intervenčním řešení těchto lézí, což by umožnilo ušetřit podstatnou část pacientů od provádění invazivní angiografie.

V první části práce jsme se soustředili na definování normálních fyziologických (hemodynamických) a anatomických parametrů vertebrálních tepen při vyšetření barevnou duplexní sonografií (CDS) podle exaktního vyšetřovacího protokolu, s cílem získání vlastních referenčních dat, rozdělených podle věkových kategorií a jednotlivých segmentů tepny. Zároveň byla naším cílem detekce a přesné vymezení znaků a hemodynamických důsledků hypoplazie AV, jež je relativně častou anatomickou anomálií v populaci s dosud ne zcela zřejmým klinickým významem za fyziologických okolností, která však

může hrát důležitou roli při rozhodování o další léčbě stenózy AV, postihující dominantní tepnu u pacienta s těžkou kontralaterální vertebrální hypoplazií.

Ve druhé části práce jsme provedli prospektivní studii s vlastním souborem klinicky symptomatických pacientů z vertebrobasilárního povodí, u nichž bylo na základě vyšetření CDS podle upřesněného vyšetřovacího protokolu (dle vlastních výsledků z první části práce a literárních referencí) vysloveno podezření na výskyt proximální stenózy AV. K ověření přínosu kombinace neinvazivních vyšetřovacích postupů byla jako druhé „referenční“ vyšetření u všech pacientů provedena CT angiografie (CTA). Cílem bylo statistické porovnání nálezů obou metodik a stanovení prahových „cut-off“ hodnot hemodynamických parametrů při CDS vyšetření, definujících významné stenózy AV $\geq 50\%$, případně $\geq 70\%$, jež mohou být uvažovány k intervenční léčbě v rámci sekundární prevence CMP. U pacientů s nálezem stenóz AV $\geq 50\%$ na základě kombinace CDS a CTA byla provedena verifikace nálezu pomocí digitální subtrakční angiografie (DSA). Toto sledování, zaměřené na validaci využití kombinace CDS + CTA v diagnostickém algoritmu pacientů se symptomatickými stenózami AV, dosud nikdo před námi nepublikoval.

Následuje prezentace obou částí vlastní výzkumné práce ve struktuře bližšího vymezení cílů a hypotéz, popisu použitých metod včetně statistického zpracování, přehledu dosažených a statisticky zhodnocených výsledků, diskuze včetně srovnání s literaturou a závěrů. Práce je zakončena souhrnem v českém a anglickém jazyce.

**2.2. Měření anatomických a hemodynamických parametrů
vertebrálních tepen pomocí barevné duplexní sonografie
s porovnáním dle jednotlivých segmentů tepen a věkových
kategorií pacientů. Detekce, vymezení znaků a stanovení
hemodynamického významu hypoplazie AV.**

Předneseno:

1. Škoda O., Dvořáková L.: Měření velikosti a hemodynamických parametrů vertebrálních tepen. 6. Neurosonologické dny, Olomouc, 4.-6.5.2006 a XXXIV. Neurovaskulární sympóziium, Zlín 15.-16.6.2006. (Abstrakt: Ces Slov Neurol Neurochir, 2006; 69, Suppl.2: 24)
2. Škoda O.: Ultrasonographic investigation of subclavian – vertebral territory. Neurovaskulární kongres, Ostrava 4.-6.3.2008. (Abstrakt : Ces Slov Neurol Neurochir, 2008; 71, Suppl.1: 17)

Publikace:

1. Kalvach P., Gregova D., Skoda O., Peisker T., Tumova R., Termerova J., Korsa J.: Cerebral blood supply with aging: Normal, stenotic and recanalized. J Neurol Sci, 2007; 257: 143 – 148 (IF – 2,359)
2. Škoda O.: Sonografická vyšetření vertebrálních tepen. Neurologie pro praxi, 2007; 4: 97 – 101
3. Škoda O., Kalvach P.: Parametry mozkového průtoku a metabolismu: Extrakraniální tokové hodnoty. In: Kalvach P. et al.: Mozkové ischemie a hemoragie, Grada, Praha, 2010: 42 – 48

2.2.1. Vymezení cílů a hypotéz

Vertebrální tepny (AV) mají z hlediska hemodynamiky mnohé vlastnosti obdobné jako vnitřní karotické tepny, neboť cílový orgán jejich zásobení je shodný, avšak vyznačují se i některými pozoruhodnými specifiky. Šíře lumina je relativně variabilní, její absolutní velikost závisí i na metodě měření. Průměrná šíře vertebrální tepny je uváděna mezi 3,4 a 3,8 mm (segment V1, přibližně o 0,2mm širší bývá ve většině sestav levá AV) a mírně narůstá s přibývajícím věkem pacienta (Bartels E. et al., 1999). Unikátní zajímavostí je negativní závislost mezi šířemi pravé a levé AV (je-li jedna z tepen širší, je pravděpodobné, že u stejného pacienta bude druhá AV užší a naopak), která je pozorována na větších souborech pacientů ze všech extrakraniálních tepen pouze na tepnách vertebrálních (Scheel J. et al., 2000). Fyziologický tok je orientován kraniálně, je laminárního charakteru a kontinuálního typu (nalézáme stejný směr toku a nižší index pulzatility – PI, než na stejnostranné společné karotidě). Mezi faktory, ovlivňujícími průtokové parametry AV u konkrétního pacienta, jsou kromě oběhových „systémových“ vlivů zmiňovány poměrně četné anatomické anomálie, mezi které patří například možnost zakončení AV jako zadní mozečková tepna (PICA) bez vytvoření junkce s druhou AV (Amarenco P. et al., 1994), dále anomální průběhy a variabilní šíře krčních segmentů AV (z hlediska hemodynamiky jsou významné především hypoplazie). Hodnoty průtokových rychlostí a ostatních hemodynamických parameterů AV by měly být proto vždy porovnány oboustranně a posuzovány

v souvislosti s průměrem tepny a ostatními anatomickými okolnostmi (Chastain H.D. et al., 1999, Kuhl V. et al., 2000).

Podle literárních zdrojů je při sonografickém vyšetření AV nejspolehlivější zobrazení segmentu V2 (vizualizace a měření jsou zde úspěšná v 96 – 98%), ale přesto se objevují diskrepance v publikovaných normálních hodnotách rychlostí (maximální systolická rychlost PSV je uváděna v intervalu 42 – 59 cm/s – Chastain H.D. et al., 1999, Scheel J. et al., 2000, Bartels E. et al., 1999).

Průkazná je klesající tendence rychlostí (především PSV) i pulzatility směrem od odstupu AV distálně (Kuhl V. et al., 2000). Trvalým problémem je naopak vyšetření odstupu vertebrální tepny a hodnocení hemodynamicky v této oblasti za nepříznivých anatomických okolností – častěji na levé straně (obtížné nastavení úhlu insonace, změny průtokových rychlostí a průtokového spektra v důsledku stenóz nebo vinutí charakteru kinkingu) – viz Graf 5 (Touboul P.J. et al., 1986, Visona A. et al., 1986, Ries S. et al., 1998, Bartels E. et al., 1999, Kuhl V. et al., 2000, de Bray J.M. et al., 2001)

Cílem této práce bylo provést kompletní vyšetření AV v souboru nejméně 300 pacientů (asymptomatických z VB povodí, s vyloučením významných stenóz a okluzí ve vertebrobasilárním i karotickém povodí) pomocí barevné duplexní sonografie (CDS), s přesně definovaným postupem dle vlastního protokolu vyšetření a získat tak referenční data pro jednotlivé anatomické a hemodynamické parametry, se zvláštním zřetelem k detekci, přesnému vymezení a posouzení hemodynamických důsledků hypoplazií AV, nalezených

u pacientů ze souboru. Zároveň bylo naším cílem posouzení změn vybraných hemodynamických parametrů (zejména průtokových rychlostí) s věkem, které by přispělo k lepšímu pochopení jejich významu za fyziologických a patologických okolností.

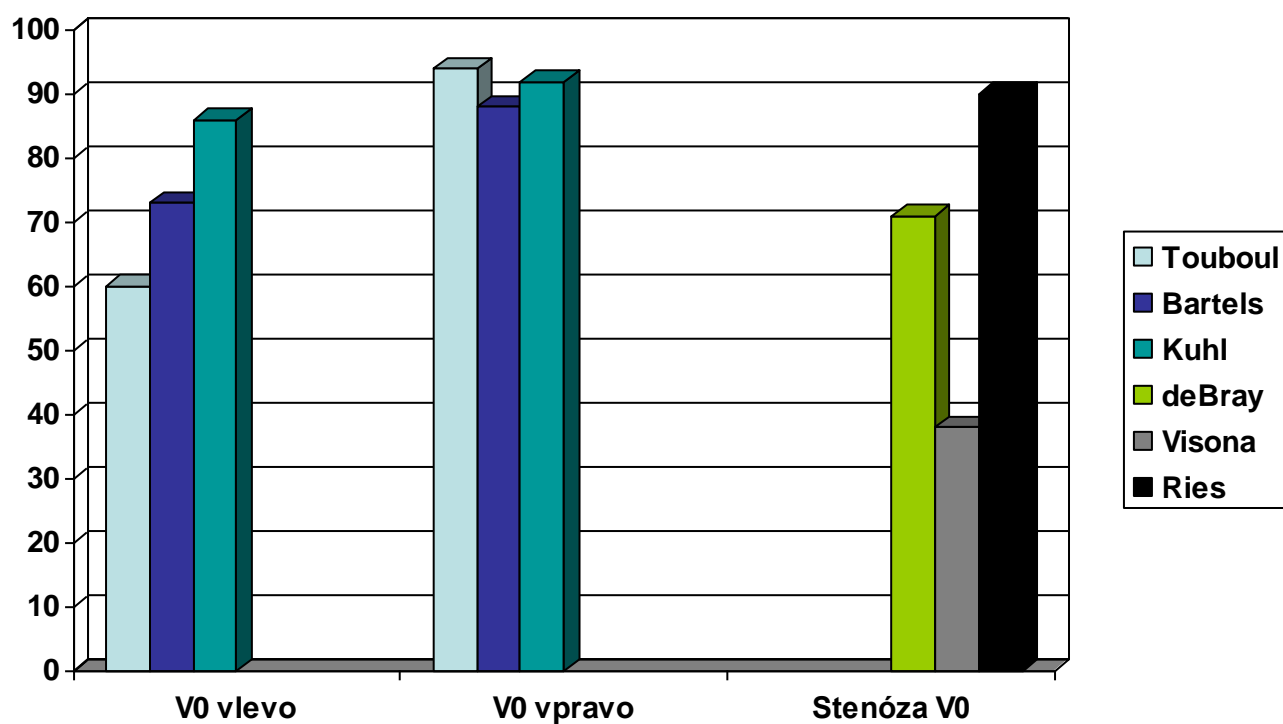
Základní hypotézou, ověřovanou v této části práce je tvrzení, že CDS se striktním protokolem je vhodným postupem první volby pro vyšetření vertebrálních tepen, kterým lze získat reprodukovatelná data, umožňující definování normálních anatomických poměrů a hemodynamiky v jednotlivých segmentech AV a věkových kategoriích pacientů a také detekovat hemodynamicky významné anomálie (zejména hypoplazie AV), jež mohou mít vliv při rozhodování o terapeutickém postupu u patologických procesů AV. Ověření této hypotézy jsme považovali za podmínku pro následné využití CDS jako skrínigového vyšetření k detekci stenotických procesů AV u symptomatických pacientů ve druhé části vědecké práce.

Graf 5 – Procenta úspěšnosti zobrazení segmentu V0 (odstupový úsek AV)

pomocí CDS za fyziologických okolností a za přítomnosti stenózy podle

literárních zdrojů (Touboul P.J. et al., 1986, Visona A. et al., 1986, Ries S. et al.,

1998, Bartels E. et al., 1999, Kuhl V. et al., 2000, de Bray J.M. et al., 2001)



2.2.2. Materiál a metodika

Provedli jsme v letech 2005 – 2006 kompletní vyšetření všech extrakraniálních tepen pomocí barevné duplexní sonografie (CDS), s měřením šíře AV a hemodynamických parametrů v souboru 383 pacientů, z toho 198 mužů, s věkem $64,45 \pm 12,71$ let (18 – 91 let). Do souboru byli zařazeni pacienti z cerebrovaskulární poradny, kteří neměli klinickou symptomatologii z vertebrobazilárního povodí a u kterých bylo možno vyšetřit oboustranně všechny extrakraniální magistralní tepny (a. carotis communis, a. carotis interna, a. carotis externa, a. subclavia, a. vertebralis). Vylučujícími kritérii byla přítomnost hemodynamicky významných ($\geq 70\%$) stenóz a okluzí na kterékoli z magistralních tepen, dále přítomnost závažné oběhové poruchy či arytmie, zejména fibrilace síní.

Sonografické vyšetření bylo prováděno na přístroji Toshiba Core-Vision Pro (Toshiba Medical Systems Corp., Tochigi – Ken, Japonsko), lineární multifrekvenční sondou (5,0 – 10,0 MHz), v případě potřeby doplňkově i sektorovou sondou (phased-array) 2,0 – 5,0MHz. Zobrazen byl vždy prevertebrální úsek a. subclavia a dále byla prováděna detekce odstupového úseku a. vertebralis. Následovalo vyšetření úseků V1 a V2 obou vertebrálních tepen v B-modu, CFM a PW – dopplerovském zobrazení, s měřením šíře tepenného lumina v diastolické fázi. Z hemodynamické křivky byly vždy měřeny rychlosti PSV, EDV, Vmean a index pulzatility PI, ev. rezistence RI, sledován byl úhel insonace tepny – v souladu s literárními údaji (Kuhl V. et al.,

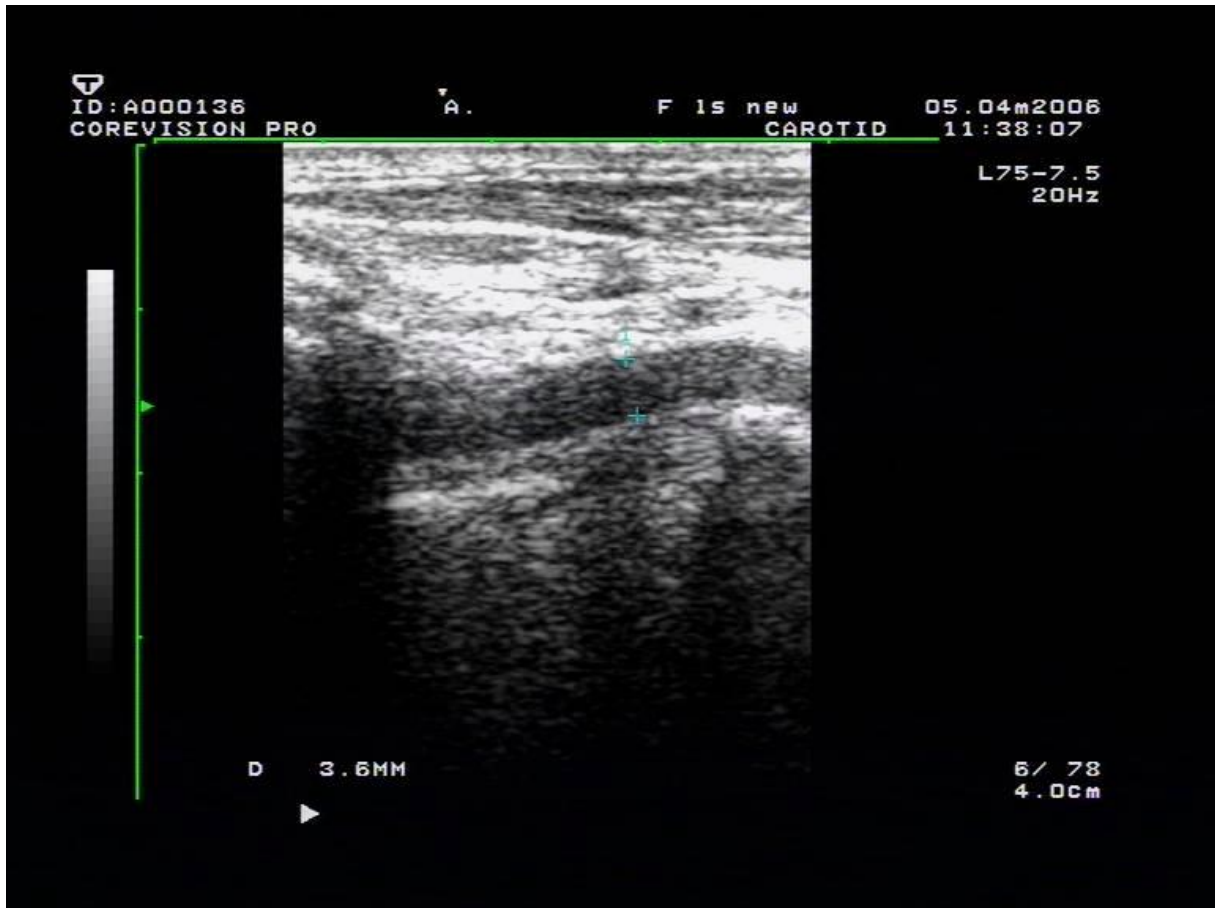
2000, Scheel J. et al., 2000). Měření šíře lumina a rychlostí toku jsme prováděli v distální části segmentu V1 vždy 15mm pod příčným výběžkem obratle C6 (Obr. 5), měření v intervertebrálním segmentu V2 probíhalo mezi příčnými výběžky obratle C5 a C4, v longitudinálním řezu bez barevného zobrazení toku (metodika upřesněná autorem, dle literárních pramenů - DeBray J.M. et al., 2001). Pečlivě jsme sledovali možnosti nastavení insonačního úhlu (optimálně nemá přesáhnout hodnotu 60 stupňů). Všechna vyšetření byla provedena 1 zkušeným sonografistou, dodržujícím vždy stejný protokol vyšetření.

Statistické zpracování – provedli jsme porovnání naměřených šíří lumina a hemodynamických parametrů (průtokových rychlostí a indexů) mezi pravou a levou stranou a mezi segmenty V1 a V2 pomocí párového Studentova t-testu, poté byla provedena korelace pomocí Pearsonova koeficientu, s vyhodnocením statistické významnosti. Dále jsme provedli porovnání změn uvedených parametrů dle věkových kategorií pacientů a konečně posouzení závislosti velikosti průměru lumina a průtokových rychlostí v obou AV u pacientů s podezřením na hypoplazii jedné AV (s cílem upřesnění definice hypoplazie AV dle šíře tepny a dle hemodynamických parametrů) – percentuelní rozdělení v souboru, nepárové t-testy a korelační koeficienty.

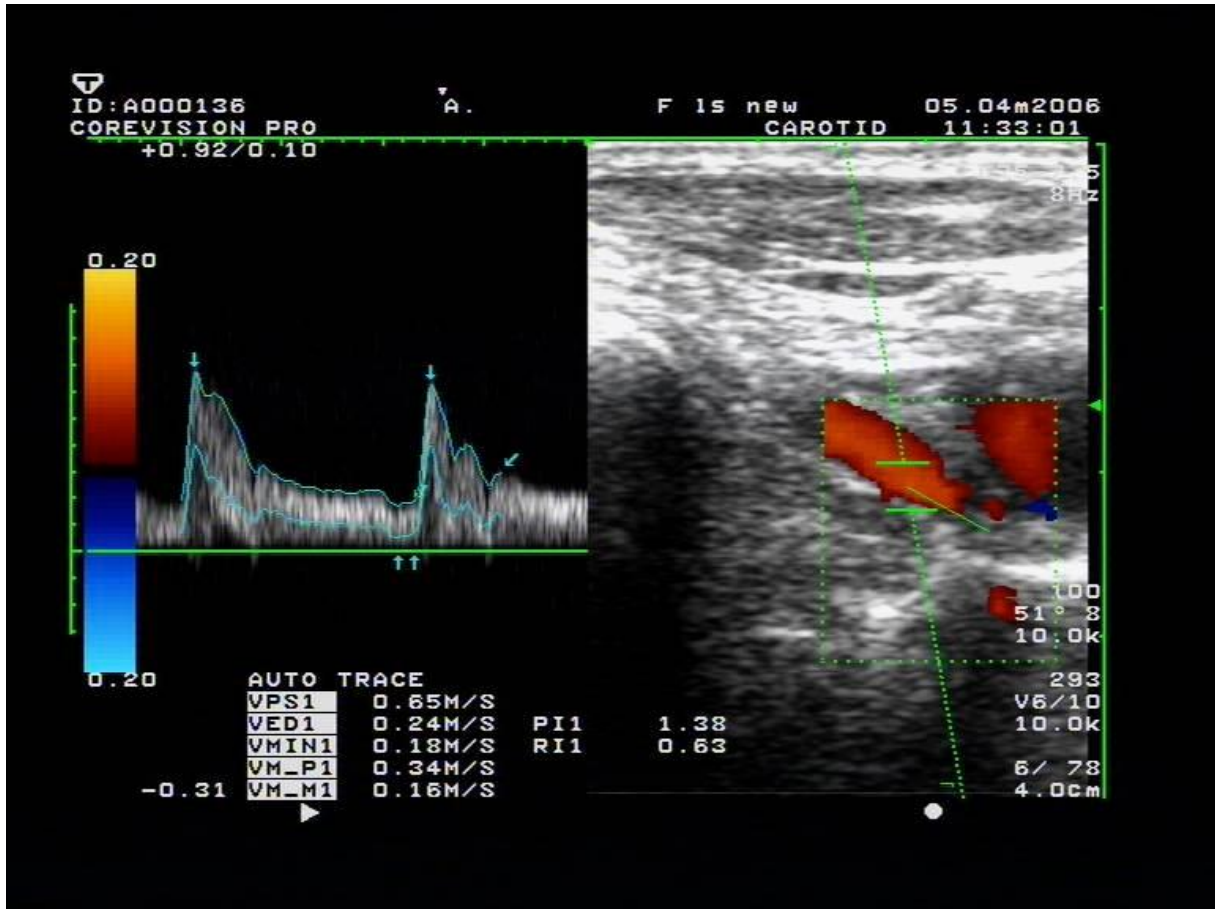
Statistické výpočty byly provedeny programem SPSS software. Pro posuzování statistické významnosti byla zvolena hodnota $p < 0,05$.

**Obr. 5: Měření šíře lumina AV (a) a hemodynamických parametrů
v segmentu V1 (b) dle protokolu vyšetření**

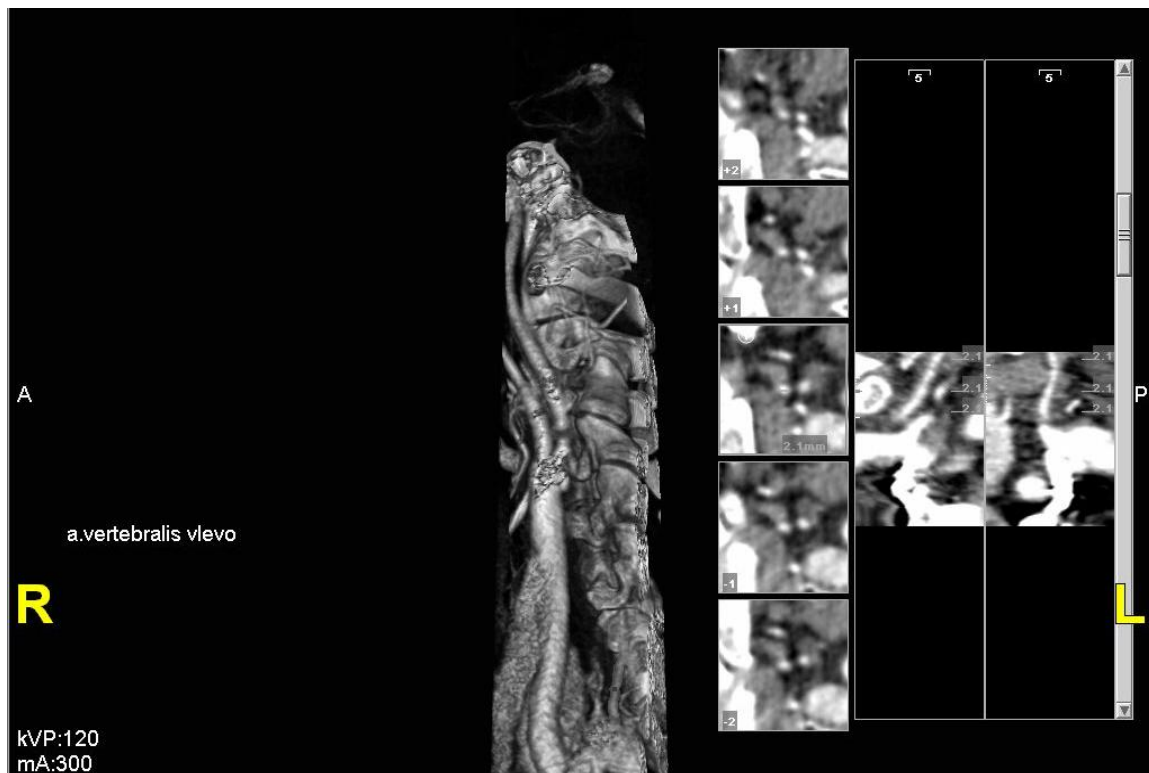
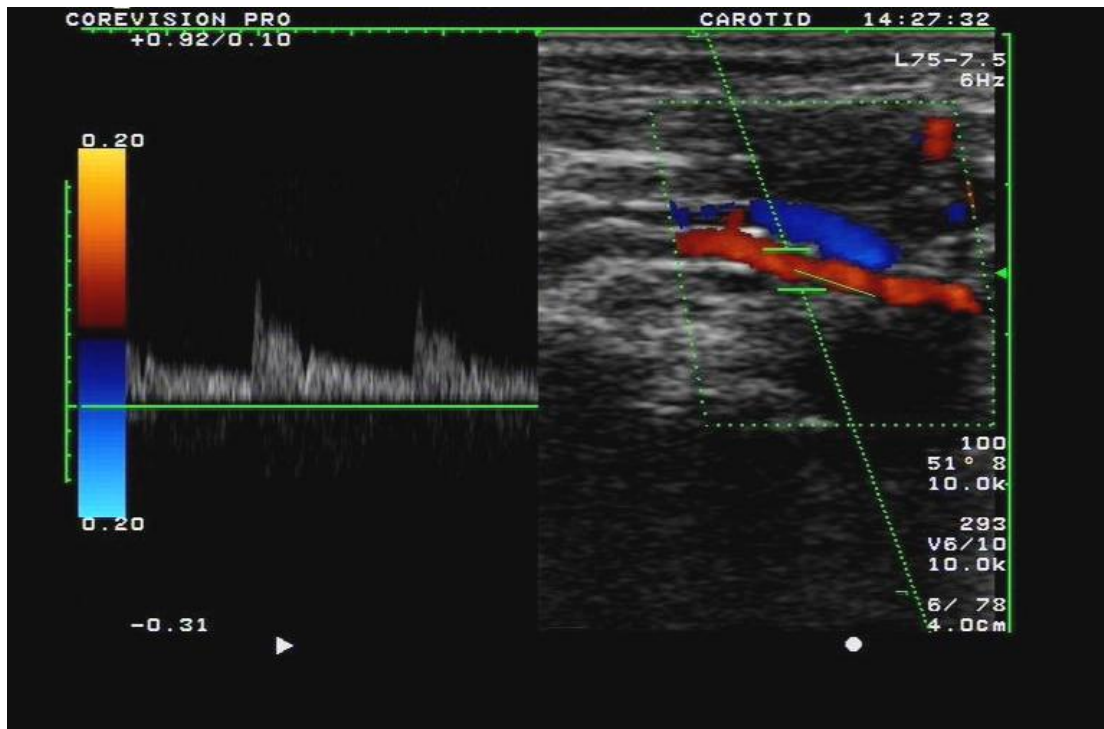
Obr. 5a)



Obr. 5b)



Obr.6: Hypoplazie AV (segment V1) – CDS a CTAG vyšetření



2.2.3. Výsledky

Naměřené velikosti průměru AV v segmentech V1 a V2 na pravostranných a levostranných tepnách dle popsané metodiky vyšetření shrnuje Tabulka 2.

Párový Studentův t-test při porovnání průměrů lumina AV v segmentech V1/V2 dosáhl hodnoty $p < 0,001$ oboustranně – potvrdil tak statisticky významné zúžení segmentu V2 oproti segmentu V1 (numericky přibližně o 0,12mm).

Pearsonův korelační koeficient $r(dV1, dV2)$: 0,806 vlevo / 0,841 vpravo, oboustranně $p < 0,001$ potvrzuje vysokou pozitivní lineární korelaci mezi šíří lumina v obou segmentech. Korelace šíře lumina mezi stranami byla záporná, nedosahovala však statistické významnosti – Pearsonův koeficient $(dV1)$: $r = -0,153$, n.s.

Průměrné průtokové rychlosti PSV (maximální systolické), EDV (end – diastolické), V mean (časově vážený průměr maximálních průtokových rychlostí) a indexy rezistence RI v souboru jsou uvedeny v Tabulce 3.

Všechny průtokové rychlosti byly mírně vyšší vlevo oproti pravé straně, byla vypočtena korelace pro PSV a EDV mezi stranami v segmentu V1 (Pearson):

PSV $r = 0,306$, $p < 0,01$ a EDV $r = 0,294$, $p < 0,01$. Koeficient korelace mezi šíří lumina AV a průtokovými rychlostmi dosáhl hraniční statistické

významnosti pro EDV: $r(d/EDV) = 0,237$, $p < 0,02$, jeho hodnota pro PSV však byla nesignifikantní: $r(d/PSV) = 0,149$, n.s. Obě uvedené rychlosti vykazovaly statisticky významný pokles mezi segmentem V1 a V2 (párový t-test: $p < 0,001$

Tabulka 2: Velikosti průměru AV dle stran a segmentů V1 a V2 (průměrné hodnoty +- směrodatné odchyly v mm)

Strana	levá		Pravá	
Segment	d(mm)	Rozsah	d(mm)	Rozsah
V1	3,502 +- 0,584	1,6 – 5,7	3,316 +- 0,582	1,4 – 4,9
V2	3,394 +- 0,542	1,8 – 5,5	3,185 +- 0,540	1,6 – 4,4

Tabulka 3: Hemodynamické parametry, naměřené v segmentech V1 a V2 (průměrné hodnoty +- směrodatné odchyly v cm/s)

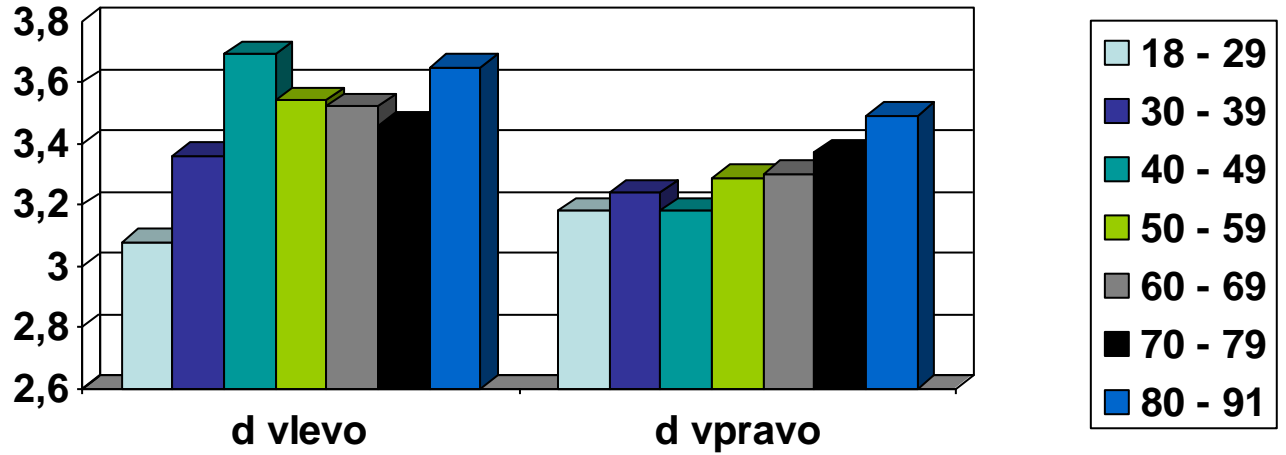
Segment AV	PSV (cm/s)	EDV (cm/s)	Vmean (cm/s)	RI
V1	51 +- 13	14 +- 4	26 +- 7	0,73 +- 0,15
V2	42 +- 11	13 +- 4	23 +- 7	0,69 +- 0,13

pro obě rychlosti), při významné pozitivní lineární korelaci (Pearson): r (PSV) = 0,406, $p < 0,001$ a r (EDV) = 0,397, $p < 0,001$. Při měření průtokových rychlostí v segmentu V1 dle popsaného protokolu bylo v 92,7% dosaženo insonačního úhlu menšího než 60 stupňů, v segmentu V2 pak v 84,3%.

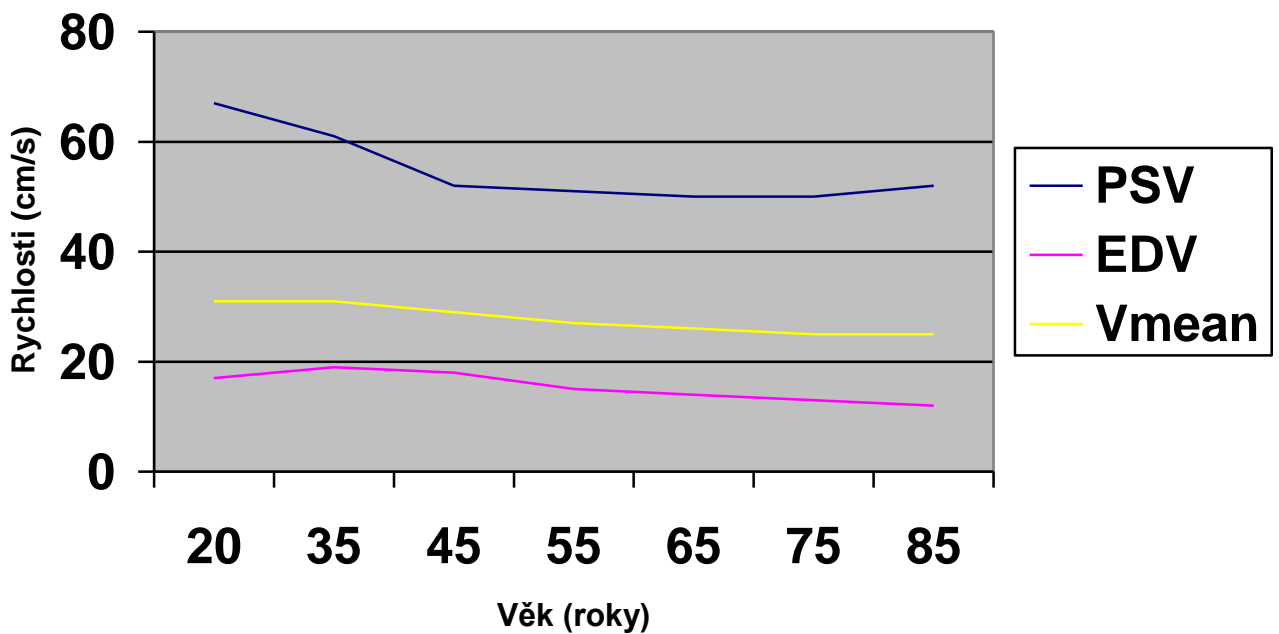
Při rozdělení pacientů na věkové kategorie jsme sledovali mírný nárůst šíře lumina AV se stoupajícím věkem, výraznější až po 70. roce (Graf 6). Tento trend nedosáhl v našem souboru statistické významnosti, velikost šíře lumina AV v segmentu V1 pro mladší pacienty ve věku 18 – 59 let dosahovala průměrně 3,399 \pm 0,572 mm, pro starší pacienty ve věku 60 – 91 let 3,424 \pm 0,536 mm.

S přibývajícím věkem (mezi 3. a 9. dekádou) byl zjištěn pokles všech průtokových rychlostí - PSV z 0,67 na 0,52 m/s (o 22,4%), EDV z 0,19 na 0,12 m/s (o 58,3%), V_{mean} z 0,31 na 0,25 m/s (o 24,0%), nejvýraznější je tento trend u diastolické rychlosti EDV (souběžně s narůstajícím indexem rezistence). Tyto výsledky shrnuje Graf 7. Zároveň jsme zjistili i mírný pokles průtokového objemu FV v AV s přibývajícím věkem ($FV \text{ (ml/min)} = (d/2)^2 \cdot \pi \cdot TAV$, kde TAV je časově vážená průměrná průtoková rychlost), který poklesl z 87,3 na 74,9 ml/min (o 14,2%). Celkově se průtokové objemy FV v obou AV v součtu u pacientů v našem souboru pohybovaly od 75 ml/min. až do 250 ml/min., průměrná hodnota FV v obou AV byla 162 ml/min.

Graf 6: Změny šíře lumina AV v závislosti na věku (šíře v mm, věk v letech)



Graf 7: Změny průtokových rychlostí AV (segment V1) v závislosti na věku



Sledování hypoplazií AV: V našem souboru jsme zjistili při rozdělení dle šíře lumina 3,8% pacientů s jednou AV užší než 2,0 mm (1,3% vlevo a 2,5% vpravo). Při zvýšení limitní šíře lumina do 2,5mm šlo již o 14% a do 3,0mm 38,4%. U všech těchto pacientů jsme zjistili statisticky významnou negativní korelaci se šíří druhé AV (čím užší je hypoplastická AV, tím širší je AV dominantní) – Pearsonův korelační index $r = - 0,245$, $p < 0,01$. Výsledky shrnuje Graf 8.

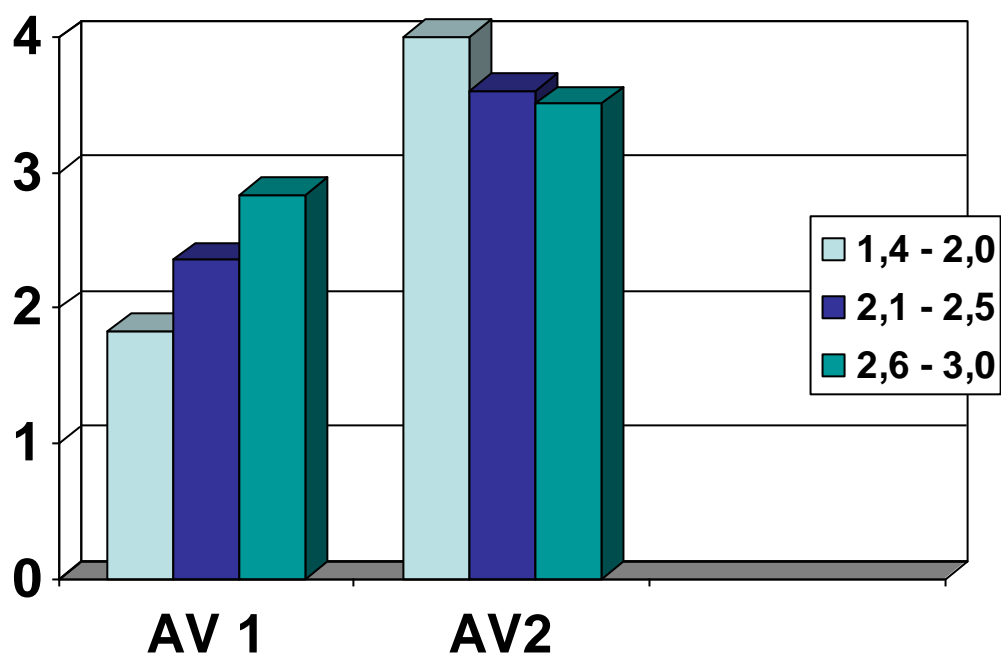
Nález AV s lumenem užším než 2,0mm byl vždy jen jednostranný, 42% těchto pacientů mělo druhou AV širší než 4,0mm. U pacientů s šíří AV mezi 2,1 - 2,5mm se tento jev vzácně vyskytl i oboustranně (ve 2,6%), poněkud častější byl výskyt oboustranné šíře lumina do 3,0mm (v 15,4%).

Průtokové rychlosti byly významně nižší na straně hypoplastické AV u skupin do 2,0mm a do 2,5mm. Ve skupině pacientů s šíří jedné AV mezi 2,6 a 3,0mm již nebyl statisticky významný stranový rozdíl v průtokových rychlostech, průtokové objemy se zde oboustranně přibližují – viz Tabulka 4, Graf 9.

Graf 8: Průměrné šíře lumina obou AV /v mm/ u pacientů s hypoplastickou AV

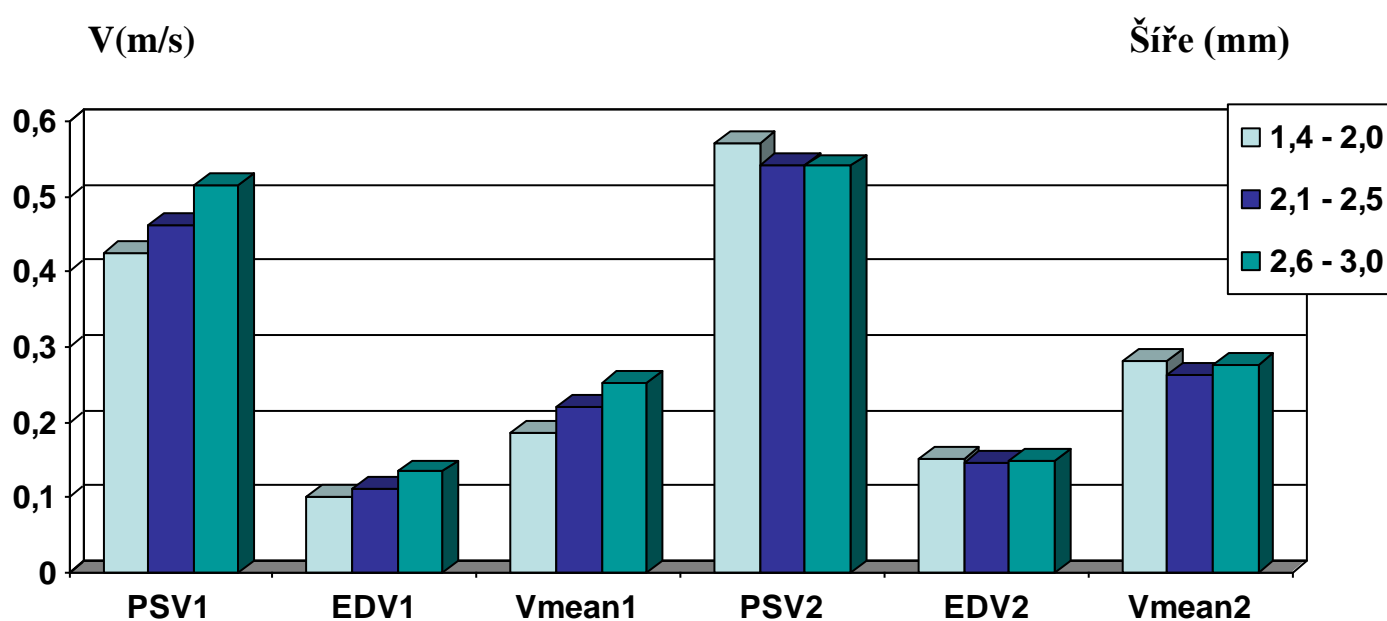
(AV1 – hypoplastická AV- podskupiny se šíří do 2,0mm, 2,1-2,5mm a 2,6 – 3,0mm, AV2 – druhostranná dominantní AV)

Šíře (mm)



Tabulka 4 a Graf 9: Hemodynamické parametry v hypoplastické AV (PSV1, EDV1 a Vmean1) a dominantní AV (PSV2, EDV2, Vmean2) u pacientů s jednostrannou šíří lumina AV do 2,0mm, 2,1 - 2,5mm a 2,6 - 3,0mm.
(Průtokové rychlosti jsou uvedeny v m/s.)

Šíře AV1 (mm)	PSV1	EDV1	Vmean1	PSV2	EDV2	Vmean2
1,4 – 2,0	0,424	0,101	0,185	0,570	0,152	0,281
t-test (AV1/AV2)				p<0,01	p<0,01	p<0,01
2,1 – 2,5	0,462	0,112	0,220	0,541	0,146	0,264
t-test (AV1/AV2)				p<0,01	p<0,001	p<0,001
2,6 – 3,0	0,516	0,134	0,253	0,540	0,148	0,275
t-test (AV1/AV2)				n.s.	n.s.	n.s.



2.2.4. Diskuse

Zjištěné velikosti šíře lumina AV závisejí na metodice měření, především na zvoleném úseku AV, který je sledován, dále i na charakteru a rozsahu souboru (věková struktura). V našem souboru pacientů průměrné hodnoty šíře AV dosahovaly hodnot srovnatelných s literárními zdroji (Scheel J. et al., 2000, Bartels E. et al., 1999), pohybovaly se spíše v dolní části udávaného rozmezí (3,4 – 3,8mm), což lze vysvětlit použitou metodou měření v diastolické fázi, kdy je lumen tepny užší a také vyloučením barevného zobrazení toku, které může lumen arteficielně „přeplnit“ barevným signálem. V segmentu V2 bylo patrné průměrné zúžení lumina AV cca o 0,12 mm oproti segmentu V1, které bylo statisticky významné – tento trend sledovali rovněž další autoři (Kuhl V. et al., 2000). Zároveň byl patrný vysoký stupeň lineární korelace mezi šíří AV v segmentu V1 a V2, což svědčí pro relativní stálost šíře lumina AV v jejím longitudinálním průběhu. Korelace šíře lumina AV mezi pravou a levou stranou byla záporná (shodně uvádí např. Scheel J. et al., 2000), v našem celém souboru ale nedosahovala statistické významnosti. Nad rámec literárních údajů jsme však prokázali, že čím je jedna z AV u daného pacienta užší, tím je tato negativní závislost výraznější, nejvíce se projevuje v případě hypoplastické AV – u pacientů s lumenem užším než 3,0mm na jedné AV již byla negativní korelace šíří obou AV statisticky významná.

Sledovali jsme rovněž mírný nárůst šíře lumina AV se stoupajícím věkem, který byl u našich pacientů výraznější až po 70. roce věku. Tento trend nedosáhl

v našem souboru statistické významnosti, na rozdíl od některých jiných publikací (Schoning M. et al., 1998). Uvedený jev je také specifický pro AV mezi extrakraniálními tepnami.

Naměřené průtokové rychlosti v AV závisí na zvoleném segmentu a místě měření, insonačním úhlu a dalších technických okolnostech. V našem souboru se jejich hodnoty pohybovaly v dolní části publikovaných normálních rozmezí pro segment V1 i V2 (Chastain H.D. et al., 1999, Scheel J. et al., 2000, Bartels E. et al., 1999). Tato skutečnost je dána především relativně vyšším věkovým průměrem (o více než 10 let proti porovnávaným literárním zdrojům) a zahrnutím pacientů s difusním cerebrovaskulárním postižením. Spolupodílet se také může naše důsledná korekce insonačního úhlu, který byl dle možnosti korigován vždy na hodnoty nižší než 60 stupňů, čímž lze zabránit arteficielnímu zvýšení naměřených hodnot rychlostí. Z tohoto hlediska jsme také prokázali, že volba „referenčního“ místa měření v segmentu V1 před příčným výběžkem obratle C6 je příznivější pro nastavení tohoto úhlu, než v literatuře běžně užívané měření v segmentu V2 mezi příčnými výběžky.

Průtokové rychlosti PSV, EDV i Vmean byly mírně vyšší vlevo oproti pravé straně, pozitivní korelace mezi stranami byla pro PSV i EDV v našem souboru mírně nad hranicí statistické významnosti - na rozdíl od karotického řečiště nedosahují dle literárních zdrojů průtoky v AV obvykle vyššího stupně stranové korelace (Schoning M. et al., 1998).

Vypočtený koeficient korelace mezi šíří lumina AV a průtokovými rychlostmi dosáhl v našem souboru statistické významnosti pro EDV, byť jen mírně nad zvolenou hladinou, zatímco jeho hodnota pro PSV byla nesignifikantní. Tento výsledek poukazuje na další naše zajímavé zjištění, že diastolické průtokové rychlosti závisí na šíří lumina AV více než rychlosti systolické (z toho vyplývá, že s užším lumenem stoupá výrazněji periferní rezistence této tepny, a to nejen u hypoplastických AV).

Obě sledované rychlosti vykazovaly statisticky významný pokles mezi segmentem V1 a V2 (koeficient snížení se pohybuje pro PSV okolo 0,8 a pro EDV 0,9), při významné pozitivní lineární korelaci. Tyto skutečnosti umožňují využít porovnání hemodynamických parametrů v různých segmentech AV k identifikaci a posouzení důsledků patologických procesů, lokalizovaných kdekoli v průběhu vertebrální tepny.

S přibývajícím věkem byl zjištěn významný pokles všech průtokových rychlostí PSV, EDV i V_{mean} , nejvýraznější je tento trend u EDV (v souladu se vzrůstajícím indexem rezistence RI u starších věkových kategorií). Mírný pokles průtokového objemu FV s věkem, zjištěný u našich pacientů, který v publikovaných souborech (na rozdíl od karotického řečiště) nebývá pro AV významný (Scheel J. et al., 2000), lze připsat nejspíše spolupůsobení angiopatických změn u klientů cerebrovaskulární poradny nad rámec „benigního stárnutí“.

Při rozdělení podle šíře lumina jsme našli pouze 3,8% pacientů s jednou “absolutně” hypoplastickou AV užší než 2,0 mm (častěji vpravo). Při zvýšení limitní šíře lumina je výskyt v populaci výrazně častější, jak dokazují naše výsledky. Kritérium výhradně jednostranného výskytu úzké AV jako další podmínky hypoplazie také splňují beze zbytku pouze tepny s šíří do 2,0mm, při šíří do 2,5mm je oboustranný výskyt nicméně velmi vzácný (2,6% v naší sestavě). Průtokové rychlosti byly statisticky významně nižší na straně užší AV u skupin do 2,0mm a do 2,5mm. Ve skupině pacientů s šíří jedné AV mezi 2,6 a 3,0mm již nebyl statisticky významný stranový rozdíl v průtokových rychlostech, průtokové objemy se zde přibližovaly. Pro definici hypoplazie AV je proto dle našich pozorování vhodné využít limitu šíře lumina do 2,0mm a dále je k této skupině možno přiřadit patrně i AV se šíří do 2,5mm, výjimečně i více, jsou-li zároveň přítomny jednostranné nízké průtokové rychlosti (EDV do 0,11 m/s dle naší sestavy) - tyto tepny výrazně nepřekračují limitní průtokový objem 20 ml/min., který byl pro hypoplastické AV nalezen jinými autory (Schoning M. et al., 1998).

Porovnáním souhrnných vertebrálních průtokových objemů u pacientů s extrémně širokými (nad 4mm) a extrémně úzkými AV oboustranně jsme zjistili, že vertebrální FV může u jednotlivého pacienta nabývat hodnot přibližně od 75 ml/min. až do cca 250 ml/min. (to už je hodnota běžná pro ACI), zatímco průměr v našem souboru se pohyboval okolo 160 ml/min. Tyto nálezy svědčí o individuálním kolísání průtokové „normy“ nejen v rámci vertebrálního řečiště

(mezistranové difference), ale i mezi systémem karotickým a vertebrálním.

Uvedené skutečnosti mohou mít u konkrétního pacienta vliv na toleranci snížených průtoků a způsob jejich kompenzace za patologických okolností.

V souhrnu naše zjištění potvrzují, že poznatky o anatomických a hemodynamických vlastnostech vertebrálních tepen jsou důležité pro správnou definici „normální vertebrální tepny“ a odlišení nevýznamných anomálií od závažných patologických změn u individuálního pacienta. Jednotlivé nálezy je nutno posuzovat vždy v korelaci s dalšími extrakraniálními tepnami (především druhostrannou AV) a vztahovat je k věku pacienta, celkovému stavu jeho kardiovaskulárního aparátu a klinickým obtížím. K tomu mohou mimo jiné posloužit námi získané referenční hodnoty z této práce.

2.2.5. Závěr

Ve sledovaném souboru pacientů jsme pomocí barevné duplexní sonografie (CDS) dle přesného vyšetřovacího protokolu stanovili referenční hodnoty šíře a průtokových rychlostí AV v segmentech V1 a V2 a jejich změny v závislosti na věku pacientů. Naše výsledky včetně stranových korelací a věkových trendů byly v souladu s dostupnými literárními údaji, poukázali jsme navíc na některé zajímavé a dosud nepublikované vlastnosti anatomie a hemodynamiky vertebrálního řečiště – zvyšující se negativní mezistranovou korelaci šíří lumina s klesajícím průměrem jedné AV, výraznější závislost diastolické než systolické průtokové rychlosti na šíři lumina AV, dále i relativně výraznější pokles diastolických průtokových rychlostí s přibývajícím věkem. Pro definici hypoplazie AV doporučujeme užívat průměru jedné tepny do 2,0mm, v případě šíře mezi 2,1 – 2,5mm, výjimečně až do 3,0mm je vhodné přidat kritérium nízkých diastolických průtokových rychlostí (EDV do 0,11 m/s), případně nízkého průtokového objemu FV. Takto definovaná hypoplastická AV je významným nálezem pro vertebrobasilární hemodynamiku u individuálního pacienta, který je nutno brát v úvahu zejména v případě patologických změn na kontralaterální dominantní vertebrální tepně.

Ověřili jsme hypotézu, že CDS je vhodnou metodikou první volby pro vyšetření AV, s předpoklady pro detailní popis anatomických a hemodynamických poměrů u konkrétního pacienta a tím i pro detekci patologických procesů ve vztahu k vertebrobasilární CMP.

2.3. Neinvazivní vyšetření proximální stenózy vertebrální tepny pomocí duplexní sonografie a CT angiografie

Předneseno:

1. Škoda O., Svárovský M.: Klasifikace stenóz a. vertebralis pomocí duplexní sonografie, porovnání s nálezy CT angiografie.
Cerebrovaskulární seminář CVS ČNS, Kunětická Hora 13. – 14.9.2013
2. Škoda O., Svárovský M., Štefáček J., Kalvach P.: Klasifikace stenóz a. vertebralis pomocí neinvazivních metodik (duplexní sonografie a CT angiografie). Slovenský a český neurovaskulární kongres, Štrbské Pleso 23. – 25.10.2013 (Abstrakt: *Neurologia*, 2013; 8: 20)

Publikace:

1. Škoda O., Kalvach P., Procházka B., Svárovský M.: Non-invasive evaluation of proximal vertebral artery stenosis using color Doppler sonography and CT angiography. *J Neuroradiol* , 2013,
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neurad.2013.11.003> (ahead of print)
(IF – 1,237)
2. Škoda O.: Ultrazvukové metodiky v diagnostice akutní ischemické CMP. In: Školoudík D., Šaňák D. et al.: Rekanalizační terapie akutní ischemické cévní mozkové příhody. Praha: Jessenius – Maxdorf, 2013:
46 - 51

2.3.1. Vymezení cílů a hypotéz

Pokroky moderních neinvazivních či miniinvazivních diagnostických metodik (především barevné duplexní sonografie - CDS, CT angiografie a MR angiografie) umožnily podstatné zlepšení záchytu a hodnocení patologických změn ve vertebrálním tepenném řečišti (De Bray J.M. et al., 2001, Koch S. et al., 2008). Je prokázáno, že stenotické procesy vertebrálních tepen mohou způsobit ischemii ve vertebrobasilárním povodí, která je považována za velmi závažnou formu CMP s mortalitou 20 – 30%. Tyto stenózy mohou být příčinou až poloviny všech ischemických příhod v povodí příslušných tepen (Wityk R.J. et al., 1998, Wehman J.C. et al., 2004, Marquardt L. et al., 2009).

Rozvoj intervenční radiologie s rozšířením transluminálních angioplastik a stentingu prokázal bezpečnost těchto postupů na velkých souborech pacientů se stenózami extrakraniálních tepen, především a. carotis interna. Dostupné menší sestavy dokládají vysokou bezpečnost a dobré výsledky angioplastik i u vertebrálních tepen (Albuquerque F.C. et al., 2003, Coward L.J. et al., 2007, Seifert T. et al., 2009, Yu S.C.H. et al., 2009), úspěšný výsledek (do 30% reziduální stenózy) je udáván v 94 – 98%, periprocedurální komplikace do 2%. I když zatím nebylo dosaženo konsenzu na žádném obecném doporučení pro léčbu stenóz AV, současná doporučení uvažují o intervenční léčbě v sekundární prevenci CMP (tedy u symptomatických stenóz), především když optimální konzervativní léčba nezabrání opakování klinických příznaků (Albuquerque F.C. et al., 2003). S rozšiřujícím se počtem pracovišť, schopných provádět

diagnostiku i intervenční léčbu cévních onemocnění v oblasti extrakraniálních tepen, stoupá i potřeba objektivizace možností vyšetřovacích metodik a zpřesnění indikačních kritérií k intervencím v oblasti AV. Nicméně, vzhledem k relativně malé části pacientů, indikovaných k vertebrální angioplastice, by měl být diagnostický postup zároveň maximálně neinvazivní a bezpečný.

Ultrasonografická diagnostika je považována za dobře dostupný screeningový postup, který je na mnoha pracovištích používán jako první metoda vyšetření, jehož přesnost však závisí na řadě faktorů, především na protokolu vyšetření a sledovaných parametrech. CT angiografie (CTA) a kontrastní MR angiografie (MRA) mají dle některých autorů vyšší senzitivitu pro detekci vertebrálních stenóz než ultrazvukové vyšetření (Khan S. et al., 2007), jiné soubory porovnávající sonografické nálezy s další zobrazovací metodikou uvádějí nízký stupeň dosažené korelace (Khan S. et al., 2009, Puchner S. et al., 2007).

Ojedinelé publikace, které porovnávaly ultrazvukové vyšetření vertebrálních stenóz s posuzováním stanovených hemodynamických kritérií dle přesného vyšetřovacího protokolu s katetrizační angiografií (DSA), považují naopak barevnou duplexní sonografii za přesnou metodiku v této indikaci. V hodnocení jednotlivých hemodynamických veličin jsou však mezi nimi rozdíly (Hua Y. et al., 2009, Yurdakul M. and Tola M., 2011). Přesto, že DSA je stále považována za zlatý standard a její výhodou je možnost provedení angioplastiky, je spojena s nezanedbatelným rizikem a zátěží pacienta. V běžné praxi se proto stále častěji

používají jako druhé reference miniinvazivní metody, jako je CTA a kontrastní MRA.

Cílem této části naší práce bylo ověřit spolehlivost a přesnost neinvazivní kombinace CDS a CTA a potvrdit hypotézu, že tímto postupem může být u velké části pacientů nahrazena invazivní DSA, jež může zůstat rezervována pouze jako metoda konečného potvrzení pro hemodynamicky a klinicky významné stenózy, v případě jejich indikace k intervenční léčbě. Na rozdíl od studií, porovnávajících nálezy CDS a DSA, naší snahou bylo zvolit výhodnější neinvazivní vyšetřovací postup, vhodný pro rutinní klinickou praxi, který by omezil použití DSA na nezbytné minimum. Proto jsme se rozhodli ve vlastním souboru pacientů symptomatických z vertebrobasilárního povodí, se známkami stenotických procesů v odstupovém úseku AV, provést v prospektivní studii nejprve přímé porovnání výsledků sonografického vyšetření, dosažených podle přesného protokolu, s nálezy CT angiografie. Tímto porovnáním jsme chtěli ověřit senzitivitu a specificitu CDS pro detekci vertebrálních stenóz $\geq 50\%$ a $\geq 70\%$ a definovat „neinvazivní“ cut-off hodnoty sledovaných hemodynamických parametrů. Ve druhém kroku jsme se pak rozhodli provést validaci našich pozitivních neinvazivních nálezů porovnáním s DSA jako dosud uznávaným „zlatým standardem“ vyšetření. Tento algoritmus vyšetření dosud nikdo před námi nepublikoval.

2.3.2. Materiál a metodika

Sledovaný soubor zahrnuje 62 pacientů, vyšetřených v letech 2006 – 2010 v naší neurosonologické laboratoři, kteří prodělali čerstvou ischemickou mozkovou příhodu nebo tranzitorní ischemickou ataku ve vertebrobasilárním povodí a byli referováni sonografickým pracovištěm jako podezření na stenózu odstupového úseku jedné AV. Vyloučeni byli pacienti s okluzí nebo $\geq 70\%$ stenózou ACI, dále s okluzí nebo $\geq 70\%$ stenózou druhostranné AV, vertebrobasilární junkce nebo basilární tepny, stenózou subklávie s rozvojem stealu, s fibrilací síní a závažným oběhovým postižením. Hypoplazie jedné vertebrální tepny, nebo mírné až střední stenózy kterékoli extrakraniální tepny, jež nepůsobily významné změny hemodynamiky s kolaterálními toky, nebyly vylučujícími kritérii. U všech pacientů bylo prospektivně provedeno vyšetření CDS a CTA s odstupem max. 14 dnů dle níže uvedeného pevně stanoveného postupu. Nakonec bylo provedeno vyšetření digitální subtrakční angiografií (DSA) u těch pacientů, kde výsledky CDS a CTA svědčily pro přítomnost stenózy AV $\geq 50\%$, kvůli přímému potvrzení této diagnózy. Z etických důvodů nebyli ostatní pacienti riziku invazivního vyšetření DSA vystavováni.

Všichni pacienti byli před vstupem do sledování plně informováni o prováděných vyšetřeních i sběru dat a podepsali informovaný souhlas, schválený lokální Etickou komisí.

Sonografické vyšetření bylo prováděno na přístroji Toshiba Core-Vision Pro a Toshiba Nemio (Toshiba Medical Systems Corp., Tochigi – Ken, Japonsko),

lineární multifrekvenční sondou (5,0 – 10,0 MHz), event. doplňkově sektorovou sondou (phased-array) 2,0 – 5,0MHz pro zobrazení proximálních úseků AV.

Distální segmenty AV a oblast vertebrobazilární junkce byla vyšetřována transkraniální sondou s fázovým zobrazením (2,0 – 3,5 MHz), subokcipitálním přístupem. Zobrazen byl vždy prevertebrální úsek a. subclavia a dále byla prováděna detekce odstupového úseku a. vertebralis (V0), s využitím kombinace přístupů a rovin zobrazení. Následovalo vyšetření úseků V1 a V2 obou vertebrálních tepen v B-modu, CFM a PW – dopplerovském zobrazení, s měřením šíře tepenného lumina v diastolické fázi – tato šíře byla detekována jako vzdálenost mezi vnitřními reflexními liniemi intimomedie přední a zadní stěny AV v diastolické fázi, s vypnutým barevným zobrazením toku.

Z hemodynamické křivky byly vždy měřeny rychlosti PSV, EDV, Vmean a index PI, sledován byl úhel insonace tepny – v souladu s literárními referencemi (Kalvach P. et al., 2007, Kuhl V. et al., 2000, Scheel J. et al., 2000). V případě zjištěné stenózy bylo detekováno maximální urychlení toku v odstupu AV („jet“) – PSV 1 (Obr. 7a), dále vždy měřena šíře lumina a rychlost toku v distální části segmentu V1 15mm pod příčným výběžkem obratle C6 – PSV2 (Obr. 7b). Tato lokalizace referenčního měření rychlosti, užitá již dříve některými autory (De Bray J.M. et al., 2001) a námi upřesněná, byla preferována oproti měření v intervertebrálním segmentu V2 z důvodu lepších možností nastavení insonačního úhlu, který v žádném měření nepřesáhl 60 stupňů.

CT angiografické vyšetření bylo prováděno na přístrojích Toshiba Aquillion 16 (Toshiba Medical Systems Corp., Japonsko) a Siemens Somatom Definition 128 (Siemens AG, Munchen, Německo), s i.v. podáním kontrastní látky (Iomeron 400, 80ml dávkovačem s rychlostí podání 4ml/s). Byla provedena rekonstrukce segmentů V0, V1 a V2 obou vertebrálních tepen. Měření šíře lumina bylo prováděno v oblasti stenózy s detekcí nejvýraznějšího zúžení diametru (d_1) a dále v segmentu V1 za stenózou, v oblasti shodné se sonografickým měřením (d_2). Měření je provedeno na kolmém řezu vzhledem k aktuální longitudinální ose cévy (ze zdrojových axiálních skenů a multiplanární rekonstrukce). Stupeň stenózy byl stanoven jako procento redukce šíře lumina VA na stenóze oproti šíři lumina v distálním segmentu V1 ($d_2 - d_1$)/ $d_2 \times 100(\%)$ – viz Obr. 7c.

Všechna vyšetření byla provedena 1 zkušeným sonografistou a 1 radiologem, dodržujícím vždy stejný popsaný postup vyšetření. Sonografické vyšetření bylo vždy prováděno jako prvé a radiolog, provádějící CT angiografii, byl zaslepen k jeho výsledku. Výsledky z obou použitých CT přístrojů byly shodně reprodukovatelné a nelišily se významně v korelaci s DSA.

Digitální subtrakční angiografie (DSA) byla provedena na přístroji Siemens Axiom Artis (Siemens AG, Munchen, Německo), s podáním intraarteriálního kontrastního média (Iomeron 400, 35 - 40ml instilovaného pumpou). Redukce průměru lumina AV byla měřena ve stejné lokalizaci jako na CT angiografii,

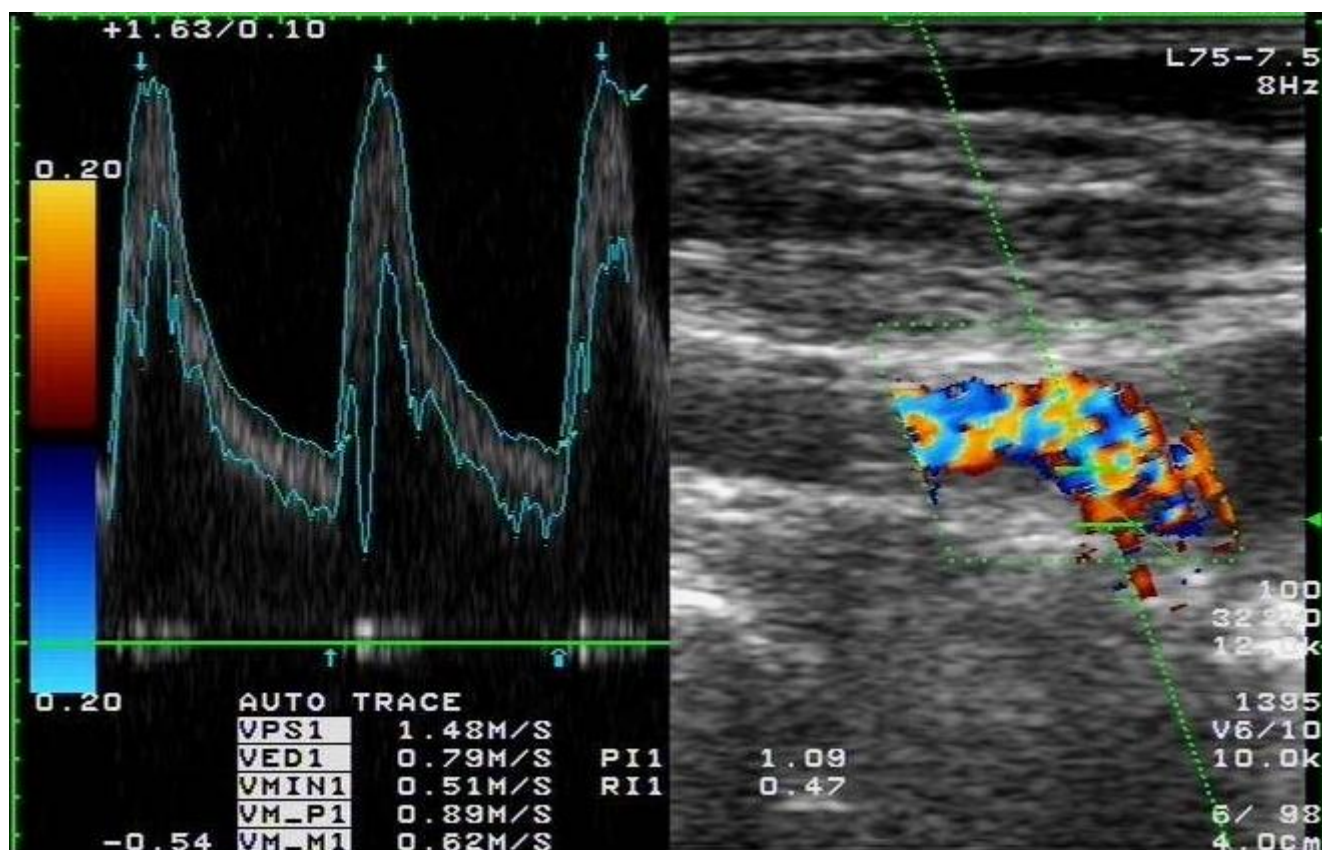
z důvodu kontroly přesnosti pro stenózy $AV \geq 50\%$ a radiolog provádějící DSA neměl k dispozici nálezy z předchozích vyšetření.

Pro statistické zpracování byla posuzována šíře lumina AV naměřená při CT angiografii a duplexní sonografii ze segmentu V1. Ze stenotické VA byla posuzována naměřená rychlost v oblasti odstupu AV - stenotická maximální systolická rychlost (PSV1), dále poměr rychlosti v odstupu (PSV1) s průtokovou rychlostí ve stejné tepně v distálním segmentu V1 (PSV 2) – poststenotická rychlost: $PSV \text{ ratio} = PSV1/PSV2$. Tyto parametry byly zvoleny jako nejpřesnější pro detekci stupně stenózy VA dle dříve publikovaných dat (Koch S. et al., 2008, Hua Y. et al., 2009, Yurdakul M. and Tola M., 2011 – ve všech citovaných pracích byla senzitivita a specifická stenotické PSV a poměru systolických rychlostí PSV_r pro stanovení stupně stenózy vyšší, než u diastolických rychlostí a dalších hemodynamických parametrů). Jako referenční parametr byl zpracován stupeň stenózy AV, naměřený při CT angiografii. Porovnání šíří lumina AV dle duplexní sonografie a CT angiografie bylo provedeno formou Pearsonova korelačního koeficientu. Analýza nálezů duplexní sonografie pro parametry PSV1 a poměr $PSV \text{ r} = PSV1/PSV2$, referované ke stupni stenózy dle CTA, byla realizována metodou ROC křivek (receiver operating characteristics curve), se stanovením plochy pod křivkou (AUC) a to zvláště pro stenózu ≥ 50 a pro stenózu $\geq 70\%$. Z této analýzy byly zjištěny prahové (cut – off) hodnoty jednotlivých parametrů s optimální

kombinací senzitivity a specificity. Nakonec jsme porovnali výsledky 31 nálezů CTA, svědčících pro stenózu AV 50 a více procent, se „zlatým standardem“ DSA, pomocí Spearmanovy korelace. Statistické výpočty byly provedeny programem SPSS software, verze 11.5. Pro posuzování statistické významnosti výsledků byla zvolena hodnota $p < 0,05$.

Obrázek 7: Stenóza levé AV 50 – 69% u 65-letého muže.

Obr. 7a – Zobrazení barevnou duplexní sonografií (CDS), zachycující zvýšené průtokové rychlosti v odstupu levé AV, PSV1 = 148 cm/s.

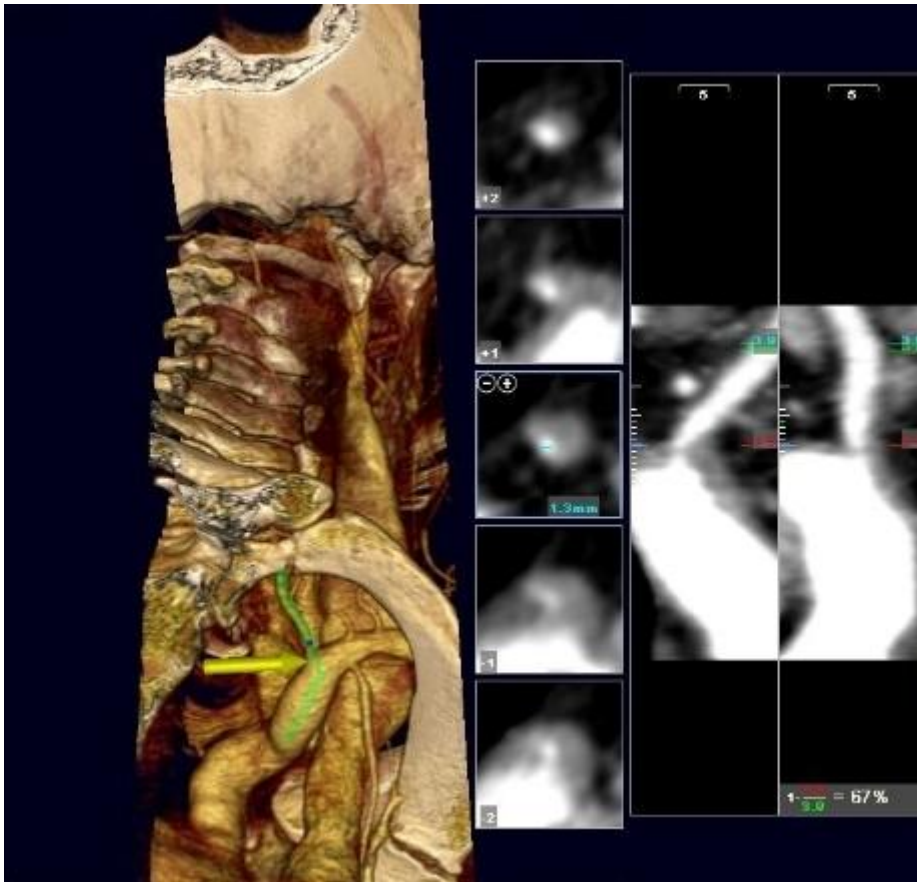


Obr. 7b – Snížený poststenotický tok v distálním segmentu V1, PSV2 = 50

cm/s, PSVr = 2,96



Obr. 7c – CT angiogram, zobrazující 60 - 69% stenózu v odstupu AV (zdrojové skeny a rekonstrukce)



2.3.3. Výsledky:

Mírné stenózy AV (< 50%) dle CTA jsme zjistili u 25 (40,3 %) pacientů ze souboru, střední až těžké stenózy (50 – 99%) u 31 (50,0 %) pacientů, z nichž 13 přesahovalo 70%. 6 okluzí VA bylo stanoveno shodně na CDS i CTA a vyloučeno z dalších hemodynamických výpočtů.

Statistické zpracování naměřených diametrů lumina AV v segmentu V1 pomocí CDS a CTA je uvedeno v Tabulce 5. Bylo dosaženo statisticky významné Pearsonovy korelace (0,847, $p < 0,001$) mezi výsledky měření šíře lumina AV pomocí obou metodik.

Provedená ROC analýza porovnává senzitivitu a specifitu vybraných dopplerovských parametrů pro stenózy AV ≥ 50 % a ≥ 70 % (Obr. 8 a 9). Vypočtené plochy pod křivkou (AUC) pro PSV 1 (stenotickou) a PSV ratio (PSV1/PSV2) s 95% intervaly spolehlivosti a zhodnocením statistické významnosti jsou uvedeny v Tabulce 6. Pro stenózy AV ≥ 50 % byla PSV1 (AUC 0,814) obdobně přesným parametrem jako PSV ratio (AUC 0,819), zatímco pro stenózy 70% a více byl poměr PSV1/PSV2 (AUC 0,877) již přesnějším parametrem než PSV1 samotná (AUC 0,751).

Analýzou ROC křivek byly dále stanoveny prahové (cut-off) hodnoty sledovaných parametrů s optimálními poměry senzitivity a specifity, vhodné pro identifikaci stenózy AV ≥ 50 % a ≥ 70 %. Pro stenózu AV ≥ 50 % byla

prahová hodnota PSV 1 (stenotická) $\geq 1,35$ m/s a PSV ratio (PSV1/PSV2) $\geq 2,2$. Pro stenózu AV $\geq 70\%$ byly vypočteny následující prahové hodnoty: PSV 1 $\geq 1,60$ m/s a PSV ratio (PSV1/PSV2) $\geq 3,5$. Prahové hodnoty sledovaných parametrů včetně jejich senzitivity a specificity jsou uvedeny v Tabulce 7.

Tabulka 5. Diametr /šíře lumina/ AV (segment V1) - měření barevnou duplexní sonografií (dCDS) a CT angiografií (dCTA), Pearsonova korelace.

dCDS	Průměrná šíře (mm)		3,561
	95% Interval	Dolní mez	3,361
	spolehlivosti	Horní mez	3,760
	Medián (mm)		3,700
	Std. odchylka		0,745
	Minimum (mm)		1,7
	Maximum (mm)		4,9
dCTA	Průměrná šíře (mm)		4,180
	95% Interval	Dolní mez	3,950
	spolehlivosti	Horní mez	4,411
	Medián (mm)		4,300
	Std. odchylka		0,861
	Minimum (mm)		2,0
	Maximum (mm)		5,7
Pearsonova	Korelace dCDS / dCTA		0,847
korelace	Stat. význam. p (2-tailed)		<0,001

Tabulka 6. Receiver operating characteristics (ROC křivky) vybraných parametrů dopplerovského měření pro $\geq 50\%$ a $\geq 70\%$ stenózu odstupu AV

Parametr	Stenóza AV $\geq 50\%$			Stenóza AV $\geq 70\%$		
	Area (AUC)	95% CI	p	Area (AUC)	95% CI	p
PSV 1	0,814	0,700 – 0,929	< 0,001	0,751	0,609 – 0,893	0,006
PSV ratio	0,819	0,711 – 0,926	< 0,001	0,877	0,774 – 0,979	< 0,001

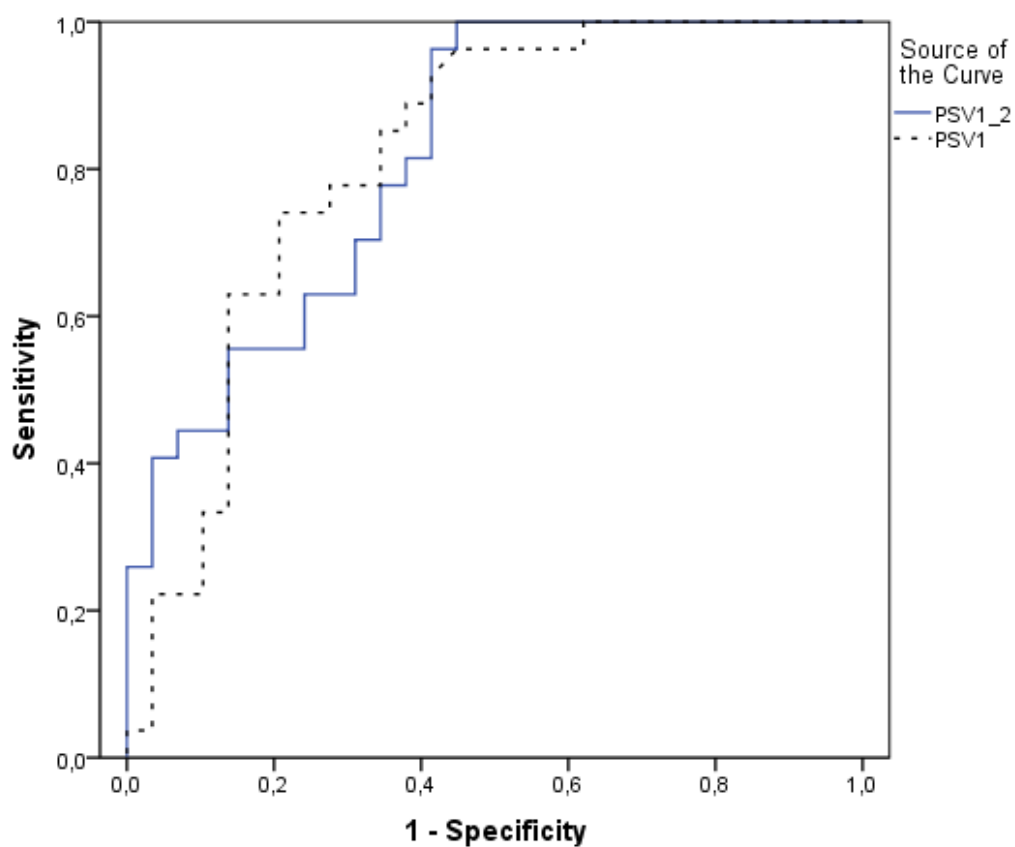
AUC je plocha pod ROC křivkou, CI – interval spolehlivosti, PSV 1 – maximální systolická rychlost na stenóze, PSV ratio – PSV1 (stenotická) / PSV2 (distální V1 segment, poststenotická)

Obrázek 8. Receiver operating characteristics (ROC křivky) – detekce stenózy

$AV \geq 50\%$ na základě hemodynamických dopplerovských parametrů:

Maximální systolická rychlost z odstupu AV (PSV1) a poměr maximálních

systolických rychlostí - PSV ratio (PSV1_2, PSV odstup / PSV distální V1).

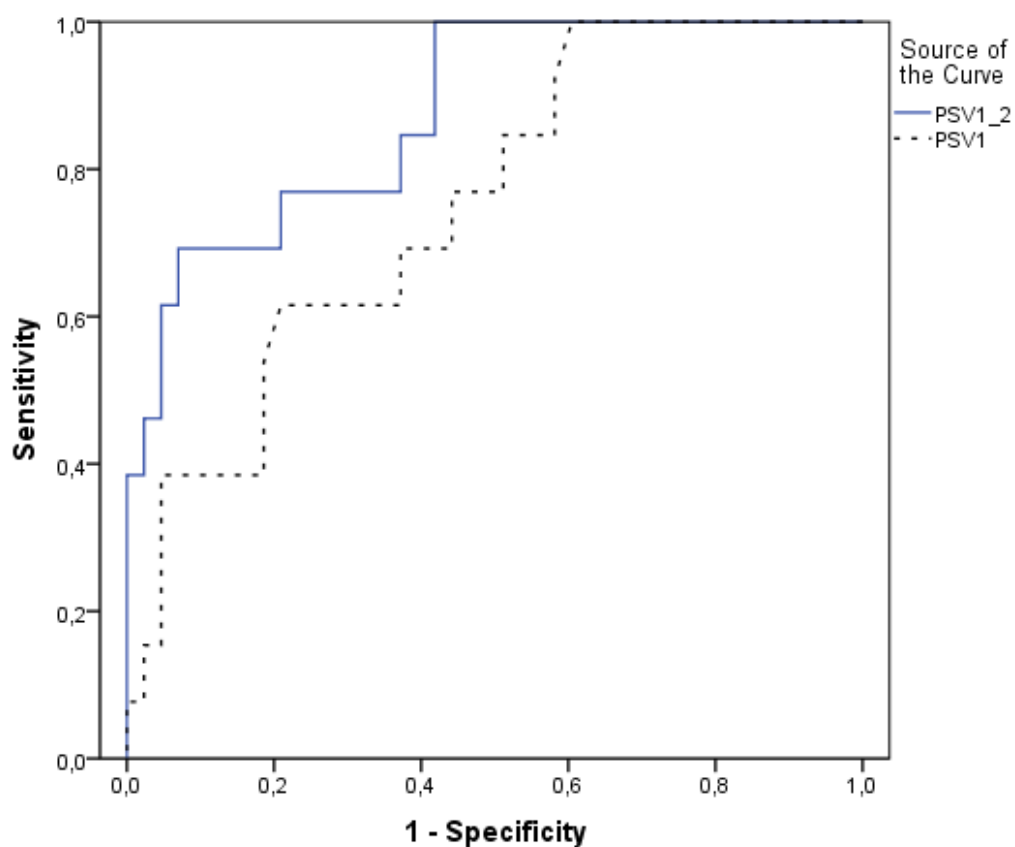


Obrázek 9. Receiver operating characteristics (ROC křivky) – detekce stenózy

$AV \geq 70\%$ na základě hemodynamických dopplerovských parametrů:

Maximální systolická rychlost z odstupu AV (PSV1) a poměr maximálních

systolických rychlostí - PSV ratio (PSV1_2, PSV odstup / PSV distální V1).



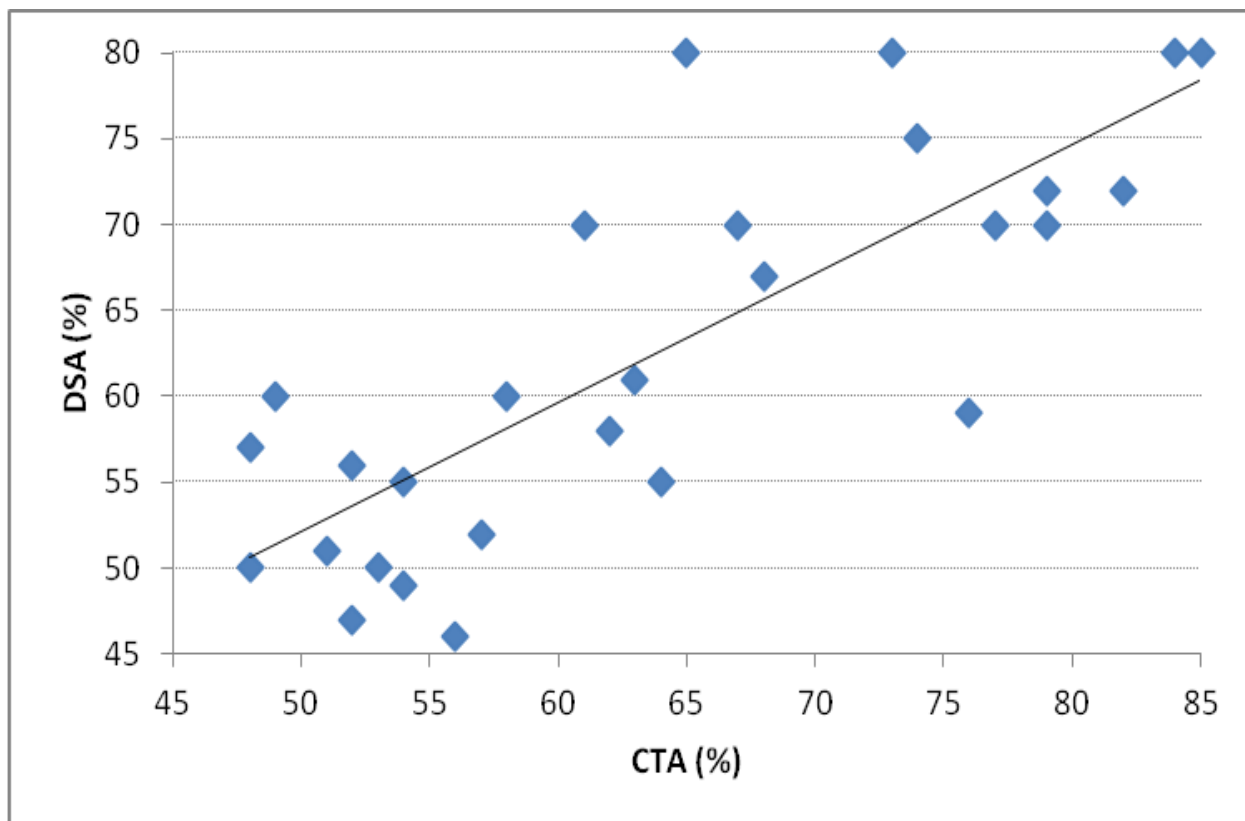
Tabulka 7. Prahové (cutoff) hodnoty maximální systolické rychlosti na stenóze AV (PSV1) a poměru rychlostí - PSV ratio (PSV1/PSV2), senzitivita a specificita pro stanovení $\geq 50\%$ a $\geq 70\%$ tíže stenózy

Stupeň stenózy	PSV 1			PSV ratio		
	Cutoff hodnoty (cm/s)	Senzitivita (%)	Specificita (%)	Cutoff hodnoty (cm/s)	Senzitivita (%)	Specificita (%)
$\geq 50\%$	1,25	77,8	72,4	2,0	85,2	59,6
	1,35	74,1	79,3	2,2	77,8	65,5
	1,45	66,7	81,6	2,4	66,7	69,0
$\geq 70\%$	1,50	69,5	65,1	3,0	76,9	72,1
	1,60	61,5	79,1	3,5	69,2	86,0
	1,70	53,8	81,4	4,0	61,5	93,0

Tabulka 8. Korelace tíže stenózy (v %) podle výsledků CTA oproti DSA pro střední a těžké stenózy AV ($\geq 50\%$)

Sten CTA (%)	Průměr	63,77
	95% Interval	59,44
	Dolní mez	
	spolehlivosti	
	Horní mez	68,09
	Medián	60,50
	Std. odchylka	11,581
Sten DSA (%)	Průměr	65,50
	95% Interval	60,69
	Dolní mez	
	spolehlivosti	
	Horní mez	70,31
	Medián	63,50
	Std. odchylka	12,870
Spearmanova	Korelace CTA/DSA	0,823
korelace	Stat. význam. p (2-tailed)	<0,001

Graf 10 : Korelace výsledků CTA a DSA pro stenózy AV $\geq 50\%$. Graf ukazuje zřejmou lineární závislost mezi výsledky obou metod.



2.3.4. Diskuse:

Naše výsledky, dokládající velmi dobrou korelaci mezi nálezy duplexní barevné sonografie (CDS) a multidetektorové CT angiografie (CTA), je-li stanoven standardní postup vyšetření a definovány měřené veličiny při sonografickém vyšetření (především průtokové rychlosti a jejich poměry), by měly pomoci k širšímu praktickému využití obou metod k detekci a kategorizaci odstupových stenóz vertebrálních tepen.

Stenózy AV jsou dlouhodobě poddiagnostikovány kvůli obtížnému zobrazení neinvazivně a také kvůli opomíjení „nespecifických“ obtíží, které mohou působit. Mezi zobrazovacími technikami je stále většinou za „zlatý standard“ považována angiografie s intraarteriálním podáním kontrastní látky (DSA). V algoritmech vyšetření na mnoha pracovištích však stále více dominují neinvazivní a semiinvazivní metodiky, jako duplexní sonografie, CT angiografie a MR angiografie. Analýzou 11 studií, porovnávajících senzitivitu a specifitu uvedených metodik oproti DSA pro stenózu AV 50 – 99% bylo zjištěno, že senzitivita CTA se může blížit ke 100%, pro MRA a duplexní sonografii vycházela senzitivita 93,9% a 70,2%, ovšem s výraznou heterogenitou dat. Specifita CTA, MRA a duplexní sonografie byla přitom srovnatelná - 95,2%, 94,8% a 97,7% (Khan S. et al., 2007). Jiné publikace udávají 94 % senzitivitu a 88% specifitu nálezů multidetektorové CT angiografie pro stenózy AV \geq 50% (Mikiashvili S.Z. et al., 2007). V případě kalcifikovaných stenóz v oblasti odstupů AV může CT angiografie detekovat dokonce více lézí než digitální

subtrakční angiografie (Farrés M.T. et al., 1996). Barevná duplexní sonografie může mít určité obtíže s detekcí odstupů AV za složitějších anatomických podmínek – odstup levé vertebrální tepny bývá často situován hlouběji než vpravo a proto je považován za obtížněji zobrazitelný pomocí CDS (Tuboul P.J. et al., 1986, Kuhl V. et al., 2000). V našem souboru pacientů jsme detekovali sonograficky 12 levostranných a 19 pravostranných středních a těžkých stenóz AV, což může podporovat tuto hypotézu. Ze všech publikovaných prací vyplývá potřeba studií, sledujících korelaci zobrazovacích metodik v této oblasti, s přesně definovaným postupem a posuzovanými parametry.

Práce porovnávající nálezy multidetektorové CT angiografie s barevnou duplexní sonografií (Puchner S. et al., 2007) zjistila vysokou výtěžnost a kvalitu zobrazení CTA při posuzování vertebrálních stenóz, zatímco korelace CTA nálezů s CDS byla pouze střední (Kappa 0,56), kterou autoři zdůvodnili limitacemi ultrazvukových metodik v této oblasti. Jiná práce, porovnávající senzitivitu a specifitu duplexní sonografie s katetrizační angiografií (DSA) pro detekci stenóz odstupů AV retrospektivní analýzou dat, ze souboru zahrnujícího 36 stenóz AV $\geq 50\%$ (Koch S. et al., 2008), stanovila PSV v oblasti stenózy jako nejpřesnější diagnostické kritérium pro stenózu 50 – 99% (AUC 0,821 \pm 0,052, metodou ROC křivek). Poměry rychlostí na stenóze a v distálnějších segmentech nebyly dle této sestavy přesnějším kritériem. Nejrozsáhlejší publikovaná sestava, zahrnující 247 pacientů s vertebrobazilární ischemií, kteří byli vyšetřeni pomocí CDS s měřením PSV, EDV na stenóze a v segmentu V2 a

pomocí DSA, stanovila prahové hodnoty (cutoff values) pro průtokové rychlosti i jejich poměry rovněž analýzou ROC (Hua Y. et al., 2009), přičemž PSV na stenóze považuje za nejvhodnější hemodynamický parametr pro všechny kategorie stenóz AV s přesností 88,7 – 96,2%, následovaný poměrem PSV na stenóze oproti segmentu V2. Obdobným výpočtem kritérií, ovšem pouze pro stenózu AV $\geq 50\%$, se zabývala i další práce (Yurdakul M. a Tola M., 2011), porovnávající rovněž nálezy CDS a DSA u 48 pacientů s vertebrální stenózou, vyšetřených prospektivně oběma metodami. Jako nejvhodnější kritérium tato práce udává poměr mezi PSV na stenóze a v segmentu V2 (PSVr) s hodnotou vyšší než 2,2 (AUC 0,967) pro stenózu AV $\geq 50\%$. Hodnota PSV v odstupě AV 108 cm/s pro tuto stenózu se však významně liší od hodnoty 140 cm/s, udávané autory předchozí studie (Hua Y. et al., 2009).

V naší práci jsme prokázali, že korelace mezi duplexní sonografií a CT angiografií v případě dodržování přesně stanovených postupů vyšetření a správně zvolených měřených parametrů dosahuje vysokého, statisticky významného stupně. Na rozdíl od autorů výše uvedených citací byla však naše prospektivní studie záměrně navržena tak, aby vyšetřovací postup byl pokud možno co nejvíce neinvasivní a bezpečný a zároveň dobře aplikovatelný v běžné klinické praxi. Chtěli jsme ověřit, zda „zaltý standard“ DSA může být úspěšně nahrazen miniinvasivní CTA jako referenční metodou, zatímco zcela neinvasivní barevná duplexní sonografie plnila roli skriningové metody první linie. Naše hodnoty stenotických PSV a poměru PSV (PSV 1 a PSVr) pro

stenózy AV $\geq 50\%$ jsou plně srovnatelné s výsledky Hua a kolektivu, založenými na přímém porovnání s DSA a jsou také vysoce spolehlivé. Naše korelace CDS/CTA jsou obdobně srovnatelné s publikovanými výsledky korelací CDS/DSA (Koch S. et al., 2008, Hua Y. et al., 2009, Yurdakul M., Tula M., 2011), což potvrzuje nejen velmi přijatelnou přesnost CDS, ale také spolehlivost CTA jako druhé „referenční“ metody. Konečně jsme také přímo prokázali vysoce statisticky významnou korelaci nálezů CTA a DSA pro vertebrální stenózy $\geq 50\%$. Tím jsme potvrdili hypotézu, že kombinací neinvazivních vyšetřovacích metodik lze i ve vertebrobazilární oblasti ušetřit většinu pacientů rizika angiografie, jež může být rezervována pouze pro ty, u nichž je zvažována transluminální intervence.

Oddělená analýza dat pro stenózu AV $\geq 50\%$ a $\geq 70\%$ může být z hlediska současných terapeutických doporučení považována za nadbytečnou, ale v některých případech může mít dle našeho názoru i toto rozlišení stupně stenózy praktický přínos. Pro stenózy AV je totiž při absenci obecné evidence nadále zásadní pečlivý individuální výběr symptomatických pacientů k intervencím na základě neurologických příznaků, anatomických a hemodynamických poměrů. Pacienti s embolickou příhodou, vzniklou při konzervativní léčbě, jsou zpravidla indikováni k intervenci, je-li stenóza AV $\geq 50\%$. U vertebrálních stenóz nad 70% může být zvažována indikace k angioplastice i z hemodynamických důvodů, zejména jde-li o dominantní AV (s výraznou hypoplazií druhé tepny – viz první část naší vědecké práce), jedinou

funkční AV (s druhostrannou okluzí), a/nebo je zjištěna vyčerpaná vazomotorická rezerva v bazilární tepně (Wehman J.C. et al., 2004).

Oddělenou analýzou dat pro stenózu AV $\geq 70\%$, která bývá též někdy označována jako kritická a je považována za stupeň zúžení, ohrožující distální zásobení svými hemodynamickými důsledky, jsme zjistili zvyšování diagnostického významu poměru PSV na stenóze a distálně za stenózou se zvyšujícím se stupněm stenózy. Jestliže pro stenózu AV $\geq 50\%$ není dle našich měření poměr PSV1/PSV2 významným přínosem oproti PSV1 samotné, pro stenózu $\geq 70\%$ byl již tento poměr přesnějším kritériem než samotná PSV na stenóze. Využití poměru rychlostí navíc může zabránit falešné pozitivě nálezu v případě kompenzatorního zvýšení průtokových rychlostí v AV v důsledku závažné cévní patologie mimo tuto tepnu (okluze druhostranné AV, karotické okluze apod.), nebo naopak falešné negativě v případě nižších rychlostí u hypoplastických AV nebo při preokluzivních stenózách, přesahujících 90%. Tento rozdíl výsledků proti práci Hua Y. et al., 2009, lze vysvětlit jednak zahrnutím hypoplastických AV v naší sestavě, zatímco uvedená práce je vylučovala, dále i vlivem preokluzivních stenóz AV (nad 90%) – v obou případech jsou rychlosti PSV1 nižší, ale poměr PSV1/PSV2 zůstává zachován kvůli výraznějšímu snížení poststenotické PSV2. Konečně může jít i o technický problém s měřením PSV, které je u těžkých stenóz kvůli narušení spektra a obalové křivky obtížnější. Při nižším počtu stenóz AV $\geq 70\%$ v naší sestavě mohly všechny tyto faktory hrát svoji úlohu. Ze stejných důvodů jsou v našich

výpočtech i nižší optimální prahové hodnoty pro PSV 1 a relativně nižší dosažené hodnoty AUC pro stenózu AV $\geq 70\%$ jak pro PSV, tak pro poměr PSV1/PSV2 v naší sestavě. Přesnost CDS vyšetření může být ještě zvýšena současným posouzením dalších nepřímých známek stenózy AV, jako je rozšíření spektra toku, narušení obalové křivky a poststenotické snížení toku i systolické akcelerace v distálnějších segmentech AV (De Bray J.M. et al., 2001) – viz úvodní kapitola této práce.

Výsledky měření šíře lumina AV pomocí CDS a CTA v přesně stanovené lokalizaci dosáhly v našem souboru vysokého, statisticky významného stupně korelace, s tím, že průměrná šíře AV naměřená při CTA (4,18mm) byla o více než 0,5mm větší než při měření CDS v diastolické fázi (3,56mm). Toto přímé porovnání naměřené šíře lumina AV mezi oběma zobrazovacími metodami jsme nenalezli jinde v literárních citacích, může však mít význam pro posuzování stupně stenózy AV, či pro stanovení hypoplazie této tepny.

2.3.5. Závěr:

Prokázali jsme statisticky významnou korelaci nálezů CDS a CTA při detekci středních a těžkých stenóz AV ($\geq 50\%$). Ve stejném souboru pacientů jsme následně ověřili vysokou přesnost výsledků CTA v přímé korelaci s DSA. Naše výsledky jsou srovnatelné s literárními údaji, zahrnujícími hodnoty hemodynamických parametrů naměřených při CDS v korelaci s nálezy DSA, ale jako první jsme přímo prokázali, že nahrazení „zlatého standardu“ DSA pomocí miniinvazivní CTA je možné. Tím jsme potvrdili hypotézu této části práce.

PSV na stenóze je dle našich měření stejně přesným diagnostickým kritériem při CDS vyšetření pro detekci stenózy AV $\geq 50\%$ jako poměr PSV1/PSV2 (PSV ratio), zatímco poměr PSV1/PSV2 je spolehlivějším kritériem pro hodnocení stenóz $\geq 70\%$, následovaným samotnou PSV1. Barevná duplexní sonografie v kombinaci s CT angiografií s pevně stanovenými protokoly vyšetření byla v naší studii spolehlivým a přesným diagnostickým tandemem pro detekci a posuzování stenóz AV, dovolujícím omezit DSA pouze pro pacienty, u nichž je uvažována endovaskulární intervence.

Nadále zůstává potřeba zejména prospektivních, randomizovaných, multicentrických studií, zahrnujících větší počty subjektů, sledujících diagnostické a terapeutické postupy u pacientů se stenotickým postižením tepen vertebrobazilárního systému, jež by vedly k získání evidence o bezpečnosti a dlouhodobém přínosu medikamentózní a intervenční léčby v této oblasti v primární i sekundární prevenci vertebrobazilární CMP.

3. Souhrn:

Východiska a cíle práce:

Pokroky moderních diagnostických metodik umožnily podstatné zlepšení záchytu a hodnocení patologických změn ve vertebrálním tepenném řečišti, jež mohou způsobit ischemii ve vertebrobazilárním povodí, velmi závažnou formu CMP s mortalitou 20 – 30%. Tyto stenózy mohou být příčinou až poloviny ischemických příhod v uvedené oblasti. I když nebylo dosaženo konsenzu na žádném obecném doporučení pro léčbu stenóz vertebrálních tepen (AV), současná doporučení uvažují o intervenční léčbě v sekundární prevenci CMP, především když konzervativní léčba nezabrání opakování klinických příznaků. S rozšiřujícím se počtem pracovišť, schopných provádět diagnostiku i intervenční léčbu, stoupá potřeba objektivizace možností vyšetřovacích metodik a zpřesnění indikačních kritérií k intervencím v oblasti AV. Nicméně, vzhledem k relativně malé části pacientů, indikovaných k vertebrální angioplastice, by měl být diagnostický postup zároveň maximálně neinvazivní a bezpečný. Cílem této práce bylo vytvořit přesný a zároveň maximálně neinvazivní algoritmus vyšetření AV, umožňující detekci a klasifikaci proximálních stenóz a ověřit jeho spolehlivost na vlastním souboru pacientů.

Jako první metodu vyšetření jsme zvolili barevnou duplexní sonografii (CDS), která je považována za dostupný skrínigový postup, jehož přesnost však závisí na řadě faktorů, především na protokolu vyšetření a sledovaných parametrech. Poznatky z anatomie a hemodynamiky AV jsou nezbytné pro

správnou definici normální vertebrální tepny, odlišení nevýznamných anomálií a závažných patologických změn. V publikovaných údajích z vyšetření AV pomocí CDS od různých autorů jsou přítom četné diskrepance. Cílem první části naší práce bylo proto vyšetření AV ve vlastním souboru pacientů pomocí barevné duplexní sonografie (CDS) dle přesného vyšetřovacího protokolu, se stanovením referenčních hodnot šíře a průtokových rychlostí AV v segmentech V1 a V2 a jejich změn v závislosti na věku pacientů. Přitom jsme usilovali i o přesnější vymezení termínu hypoplazie AV a jejich hemodynamických důsledků u individuálního pacienta, jež je nutno brát v úvahu zejména v případě patologických změn na kontralaterální dominantní vertebrální tepně. Ověřovali jsme hypotézu, že CDS se striktním protokolem je vhodným postupem první volby pro vyšetření AV, kterým lze získat data, umožňující definování normálních anatomických poměrů a hemodynamiky v jednotlivých segmentech AV a detekovat hemodynamicky významné anomálie (zejména hypoplazie AV), jež mohou mít vliv při rozhodování o terapeutickém postupu u patologických procesů AV.

Záměrem další části naší práce bylo hodnocení symptomatických stenóz AV v prospektivní studii pomocí CDS dle upřesněného vlastního vyšetřovacího protokolu. Jako druhá neinvazivní referenční metodika byla zvolena CT angiografie. Následovalo ověření přesnosti výsledků pro střední a těžké stenózy AV pomocí digitální subtrakční angiografie jako současného „zlatého standardu“. Cílem této části naší práce bylo prokázat spolehlivost a přesnost

neinvazivní kombinace CDS a CTA a potvrdit hypotézu, že tímto postupem může být u velké části pacientů nahrazena invazivní DSA, jež může zůstat rezervována pouze pro stenózy, indikované k intervenční léčbě. Tento diagnostický algoritmus nebyl dosud v oblasti vertebrálních tepen nikým prezentován.

Metodika a soubor:

V první části práce bylo v průběhu 12 měsíců vyšetřeno pomocí CDS 383 pacientů, kteří neměli klinickou symptomatologii z vertebrobasilárního povodí a u kterých bylo možno vyšetřit všechny extrakraniální tepny, s vyloučením hemodynamicky významných stenóz a okluzí na kterékoli z magistralních tepen. Bylo provedeno měření šíře lumina AV v segmentech V1 a V2 a průtokových rychlostí PSV, EDV a Vmean. Porovnání naměřených šíří lumina a hemodynamických parametrů mezi pravou a levou stranou a mezi segmenty V1 a V2 bylo provedeno pomocí párového Studentova t-testu, korelace pomocí Pearsonova koeficientu, s vyhodnocením statistické významnosti. Dále jsme provedli porovnání změn uvedených parametrů dle věkových kategorií pacientů a konečně posouzení závislosti velikosti průměru lumina a průtokových rychlostí v obou AV u pacientů s podezřením na hypoplazii jedné AV.

Ve druhé části práce jsme vyšetřili prospektivně 62 symptomatických pacientů s podezřením na proximální stenózu AV pomocí CDS a CTA. Provedli jsme korelaci průměrů (šíře lumina) AV naměřených pomocí obou metodik. Analyzovali jsme maximální systolické průtokové rychlosti na stenóze (PSV1) a

jejich poměr k průtokovým rychlostem v poststenotickém segmentu (PSV_r) pomocí receiver operating characteristic (ROC) křivek. Stanovili jsme prahové (cutoff) hodnoty PSV₁ a PSV_r pro střední a těžkou stenózu AV. Následně jsme provedli pro všechny pacienty se stenózou AV $\geq 50\%$ korelaci nálezů s digitální subtrakční angiografií (DSA) pomocí Spearmanova koeficientu.

Výsledky:

První část: Šíře AV v segmentu V1 byla 3,502 \pm 0,584 mm vlevo a 3,316 \pm 0,582 mm vpravo, se statisticky významným zúžením v segmentu V2 průměrně o 0,12 mm ($p < 0,001$), s významnou pozitivní lineární korelací mezi segmenty V1/V2 - Pearson $r(dV_1, dV_2)$: 0,806 vlevo / 0,841 vpravo, $p < 0,001$. Korelace mezi stranami byla záporná, pod hranicí významnosti. Průtokové rychlosti PSV a EDV dosáhly pozitivní Pearsonovy korelace mezi stranami v segmentu V1- pro PSV $r = 0,306$, $p < 0,01$ a pro EDV $r = 0,294$, $p < 0,01$. Koeficient korelace mezi šíří lumina AV a průtokovými rychlostmi dosáhl slabší statistické významnosti pro EDV: $r(d/EDV) = 0,237$, $p < 0,02$, hodnota pro PSV byla nesignifikantní: $r(d/PSV) = 0,149$, n.s. PSV i EDV vykazaly významný pokles mezi segmentem V1 a V2 ($p < 0,001$), při významné pozitivní lineární korelaci (Pearson): $r(PSV) = 0,406$, $p < 0,001$ a $r(EDV) = 0,397$, $p < 0,001$. Se stoupajícím věkem mezi 3. – 9. dekádou byl zjištěn nevýznamný nárůst šíře lumina AV a pokles všech průtokových rychlostí, nejvýraznější pro EDV: PSV z 0,67 na 0,52 m/s (o 22,4%), EDV z 0,19 na 0,12 m/s (o 58,3%), V_{mean} z 0,31 na 0,25 m/s (o 24,0%) . Zároveň byl zjištěn i mírný pokles průtokového objemu

(FV) z 87,3 na 74,9 ml/min (o 14,2%). Celkově se průtokové objemy FV v obou AV u pacientů v souboru pohybovaly od 75 ml/min. až do 250 ml/min, s průměrem 162 ml/min. V souboru bylo nalezeno 3,8% pacientů s jednou AV užší než 2,0 mm, 14,0% s jednou AV do 2,5mm a 38,4% do 3,0mm, u všech se statisticky významnou negativní korelací se šíří druhé AV – Pearson $r = - 0,245$, $p < 0,01$. Průtokové rychlosti PSV a zejména EDV byly významně nižší na straně hypoplastické AV u skupin do 2,0mm a do 2,5mm ($EDV \leq 0,112$ m/s), nikoli již ve skupině pacientů s šíří jedné AV mezi 2,6 a 3,0mm.

Druhá část: Průměrná šíře lumina AV byla 3,561mm (95% CI 3,361 – 3,760) při měření na CDS a 4,180 (95% CI, 3,950 – 4,411) při měření na CTA, se statisticky významnou Pearsonovou korelací mezi oběma metodami (0,847, $p < 0,001$). PSV1 a poměr PSVr byly srovnatelně přesné (PSV 1 - plocha pod ROC křivkou 0,814, $p < 0,001$ s prahovou hodnotou $\geq 1,35$ m/s, PSVr – plocha pod ROC křivkou 0,819, $p < 0,001$ s prahovou hodnotou $\geq 2,2$) pro diagnostiku ≥ 50 % stenózy AV, ale pro stenózu AV 70 – 99% byl poměr PSVr již přesnějším parametrem (plocha pod ROC křivkou 0,877, $p < 0,001$, prahová hodnota $\geq 3,5$) než samotná PSV1 (plocha pod ROC křivkou 0,751, $p = 0,006$, prahová hodnota $\geq 1,60$ m/s). Závěrečná Spearmanova korelace výsledků CTA oproti DSA pro stenózy AV $\geq 50\%$ byla vysoce statisticky významná (0,823, $p < 0,001$).

Závěr:

První část: Ve vlastním souboru pacientů jsme pomocí CDS dle přesného vyšetřovacího protokolu stanovili referenční hodnoty šíře a průtokových

rychlostí AV v segmentech V1 a V2 a jejich změny v závislosti na věku pacientů. Naše výsledky byly v souladu s literárními údaji, poukázali jsme na některé zajímavé a dosud nepublikované poznatky z anatomie a hemodynamiky vertebrálního řečiště – zvyšující se negativní mezistranovou korelaci šíří lumina s klesajícím průměrem jedné AV, výraznější závislost EDV než PSV na šíři lumina AV, dále i výraznější pokles EDV s věkem. Pro definici hypoplazie AV doporučujeme užívat průměru jedné tepny do 2,0mm, v případě šíře mezi 2,1 – 2,5mm je vhodné přidat kritérium nízkých diastolických průtokových rychlostí (EDV do 0,11 m/s). Takto definovaná hypoplastická AV je významným nálezem pro vertebrobazilární hemodynamiku, který je nutno brát v úvahu zejména v případě patologických změn na kontralaterální dominantní vertebrální tepně. Ověřili jsme, že CDS je vhodnou metodikou první volby pro vyšetření AV, umožňující validní definici normálních AV, s předpoklady pro detekci patologických procesů ve vztahu k vertebrobazilární CMP.

Druhá část: Prokázali jsme statisticky významnou korelaci nálezů CDS a CTA při detekci středních a těžkých stenóz AV ($\geq 50\%$) a následně i vysokou přesnost výsledků CTA v přímé korelaci s DSA. Tím jsme jako první ověřili, že nahrazení „zlatého standardu“ DSA v diagnostické praxi je i v této oblasti možné. PSV1 (stenotická) je dle našich měření stejně přesným diagnostickým kritériem při CDS vyšetření pro detekci stenózy AV $\geq 50\%$ jako poměr PSVr (PSV1/PSV2), zatímco PSVr je spolehlivějším kritériem pro hodnocení stenóz $\geq 70\%$, následovaným PSV1. CDS v kombinaci s CTA s pevně stanovenými

protokoly vyšetření byla v naší studii spolehlivým a přesným diagnostickým tandemem pro detekci a posuzování stenóz AV, dovolujícím vyhradit DSA pouze pro pacienty, u nichž je uvažována endovaskulární intervence.

4. Summary:

Vertebrobasilar ischemic strokes, caused by lesions of magistral arteries.

Background and Purpose

Progress in modern non-invasive or minimally invasive diagnostic methods has improved detection and evaluation of pathological changes in the vertebral arterial system. Ischemia in vertebrobasilar circulation, often caused by stenotic processes of vertebral arteries, is considered a severe form of stroke, with a mortality of 20 – 30%. Stenoses of these arteries may be responsible for up to one half of ischemic events in their nutritive region. Although there is no general consensus on treatment of the VA stenoses so far, recent recommendations consider interventions in secondary stroke prevention, when optimal conservative treatment did not prevent recurrent clinical symptoms. With the increasing number of centers providing diagnostics and possible interventional treatment, the objective assessment of these lesions should be available. However, due to a relatively small part of patients, who are indicated to vertebral angioplasty, the diagnostic procedures should be as noninvasive and safe, as possible. The aim of this study was to create the accurate, noninvasive and safe diagnostic algorithm for the detection and evaluation of the VA stenoses and to test its reliability on our own patients group.

Ultrasonographic diagnostics, as a well available screening, was employed as a first choice method. However, its accuracy depends on a well defined examination procedure and utilized parameters. Knowledge of anatomic and

hemodynamic conditions concerning VA is essential for correct definition of normal VA and for assessing its anatomic varieties and significant pathologic lesions, but all published data from the VA investigation using color duplex sonography (CDS) are relatively heterogenous. The aim of our first study was to evaluate normal vertebral arteries in our patients group using CDS according to a careful and rigorous procedure and to assess reference values of the diameter and flow velocities in the V1 and V2 segments of both VA and their changes during aging. We also tried to assess the VA hypoplasia and its hemodynamic consequences, which could be important in case of pathological processes occurring in the contralateral dominant VA. We wanted to prove, that CDS is an accurate diagnostic method for the assessment of VA under physiological circumstances, also useful for the detection of their pathological lesions.

In our second study we evaluated symptomatic VA stenoses using CDS, according to our own improved procedure. CT angiography (CTA) has been employed as a noninvasive reference method. Next, we tested the accuracy for medium to high degree stenoses by digital subtraction angiography (DSA). Our suggestion was to present, that „gold standard“ DSA may be replaced by noninvasive combination of CDS and CTA for majority of patients with VA stenoses. This diagnostic algorithm was not referred before by any other authors.

Methods

In our first study, three hundred and eighty-three asymptomatic patients were examined with CDS. All extracranial arteries were imaged and patients with

significant stenoses or occlusions of any vessels were excluded. The VA diameters and flow velocities PSV, EDV and Vmean were assessed in the V1 and V2 segments. We compared the diameters and hemodynamic values between the right and left sides and between the V1 and V2 segments using paired Student's t-tests and Pearson's correlation. Consequently, we have analyzed changes of these parameters according to age. Finally, we have studied relations of the both VA diameters and flow velocities in patients suspicious of a VA hypoplasia.

In our second study, sixty-two symptomatic patients with a proximal VA stenosis were examined prospectively with CDS and CTA. The VA diameters by both methods were correlated. The stenotic peak systolic velocity (PSV1) and its ratio to the poststenotic segment (PSVr) were analysed using receiver operating characteristic curve (ROC). Cutoff values for PSV1 and PSVr defining moderate and severe stenosis were assessed. In stenoses $\geq 50\%$ an additional Spearman's correlation with DSA was carried out.

Results

Part 1: Mean VA diameter in the V1 segment was 3,502 +- 0,584 mm (left) and 3,316 +- 0,582 mm (right), with significant narrowing to the V2 segment by 0,12 mm ($p < 0,001$) and significant positive linear correlation between V1/V2 segments - Pearson $r(dV1, dV2)$: 0,806 left / 0,841 right, $p < 0,001$. We found non-significant negative correlation between both sides. Flow velocities PSV and EDV presented positive Pearson's correlation between both sides in the

V1segment - PSV $r = 0,306$, $p < 0,01$ and EDV $r = 0,294$, $p < 0,01$. Correlations between the VA diameter and flow velocities were weakly significant for EDV: $r (d/EDV) = 0,237$, $p < 0,02$ and non-significant for PSV: $r (d/PSV) = 0,149$, n.s.

The PSV and EDV both presented significant decrease from the V1 to V2 segment ($p < 0,001$), with significant linear correlation (Pearson): $r (PSV) = 0,406$, $p < 0,001$ and $r (EDV) = 0,397$, $p < 0,001$. We have found non-significant increase of the VA diameter and decrease of all flow velocities during aging from 3. – 9. decades, the most profound one for EDV: PSV from 0,67 to 0,52 m/s (by 22,4%), EDV from 0,19 to 0,12 m/s (by 58,3%), V_{mean} from 0,31 to 0,25 m/s (by 24,0%) . At the same time we also detected minor decrease of the flow volume (FV) from 87,3 to 74,9 ml/min (by 14,2%). Generally, flow volumes in the both VA of our patients group ranged from 75 ml/min. up to 250 ml/min, with mean FV of 162 ml/min. We have found 3,8% patients with one VA diameter under or equal to 2,0 mm, 14,0% with one VA up to 2,5mm and 38,4% up to 3,0mm, with significant negative correlation between the left and right VA diameters – Pearson $r = - 0,245$, $p < 0,01$. Flow velocities PSV and namely EDV were significantly lower in the hypoplastic VA only for subgroups with the VA diameter under or equal to 2,0mm and 2,5mm ($EDV \leq 0,112$ m/s), unlike the subgroup between 2,6 and 3,0mm.

Part 2: Mean VA diameter was 3,561mm (95% CI 3,361 – 3,760) by CDS and 4,180 (95% CI, 3,950 – 4,411) by CTA, accompanied with significant similarity in Pearson's correlation (0,847, $p < 0,001$). The PSV1 and PSVr were

equally accurate (PSV 1 - area under ROC curve /AUC/ 0,814, $p < 0,001$ with cutoff value $\geq 1,35$ m/s, PSVr – AUC 0,819, $p < 0,001$ with cutoff value $\geq 2,2$) for the diagnosis of $\geq 50\%$ VA stenosis, but for the VA stenosis of 70 – 99%, PSVr was more accurate parameter (AUC 0,877, $p < 0,001$, cutoff value $\geq 3,5$) than PSV1 (AUC 0,751, $p = 0,006$, cutoff value $\geq 1,60$ m/s). Final Spearman's correlation of CTA results vs DSA for VA stenoses $\geq 50\%$ was highly significant (0,823, $p < 0,001$).

Conclusion

Part1: We have assessed reference values of the diameter and flow velocities in the V1 and V2 segments of the both vertebral arteries and their changes during aging in our asymptomatic patients group, using CDS according to a careful and rigorous procedure. Our results are comparable with the published data, while we have disclosed some new interesting informations from the VA anatomy and hemodynamics – the increasing negative correlation of the VA diameters between both sides with the decreasing width of the ipsilateral VA, more significant dependence of EDV than PSV on the VA diameter and also more profound decrease of EDV with aging. For the assessment of VA hypoplasia, we recommend to use the VA diameter value under or equal to 2,0mm. In cases of the diameter between 2,1 and 2,5mm we advice to add a criterion of the low EDV (up to 0,11 m/s). This definition of hypoplasia is meaningful for its hemodynamic consequences, which could be important for the evaluation of pathological lesions in the dominant VA.

Part 2: We have found a significant correlation between CDS and CTA in detection of moderate and severe VA stenoses. At the same group we have proved high accuracy of CTA results when correlated with DSA. Our data are comparable with other reports, including hemodynamic values in CDS correlated with DSA, but we have demonstrated the first time, that a substitution of „gold standard“ DSA by a noninvasive CTA is possible. The stenotic PSV(PSV1) values appeared equally accurate as the PSV ratio (PSVr), when evaluating the stenotic severity in moderate degrees, while PSVr was more accurate parameter when assessing severe stenoses $\geq 70\%$, superior to PSV1. CDS combined with CTA show to be a reliable tandem in the diagnostics of VA stenoses allowing to restrict DSA only to persons intended for endovascular intervention.

5. Seznam použité literatury:

1. Ackermann, H., Diener, HC., Dichgans, J.: Stenosis and occlusion of the subclavian artery: ultrasonographic and clinical findings. *J Neurol*, 1987; 234: 396–400.
2. Ackermann, H., Diener, HC., Seboldt, H.: Ultrasonographic follow-up of subclavian stenosis and occlusion: natural history and surgical treatment. *Stroke*, 1988; 19: 431–435.
3. Ackerstaff, RGA., Eikelboom, BC., Moll, FL.: Investigation of the Vertebral Artery in Cerebral Atherosclerosis. *Eur J Vasc Surg*, 1991; 5: 229–235.
4. Albuquerque F.C., Fiorella D., Han P., Spetzler R.F., McDougall C.G.: A Reappraisal of Angioplasty and Stenting for the Treatment of Vertebral Origin Stenosis. *Neurosurgery*, 2003;53:607 – 616
5. Amarenco P, Lévy C, Cohen A, Touboul PJ, Roullet E, Bousser MG.: Causes and mechanisms of territorial and nonterritorial cerebellar infarcts in 115 consecutive patients. *Stroke*. 1994;25(1):105-12.
6. Arnetoli, G., Armadori, A., Stefani, P, et al.: Sonography of vertebral arteries in De Kleyn's position in subjects and in patients with vertebrobasilar transient ischaemic attacks. *Angiology*, 1989; 40: 716–720.

7. Ausman, J.I., Schrontz, C.E., Pearce, J.E., et al.: Vertebrobasilar insufficiency. A review. *Arch Neurol*, 1985; 42: 803–808.
8. Babikian, V.L., Lawrence, W.R. (Eds): *Transcranial Doppler ultrasonography*. Woburn : Butterworth–Heineman, 1999, 409 p.
9. Bar, M., Škoda, O., Školoudík, D. : Duplexní sonografie extrakraniálních tepen – národní standard vyšetření v rámci funkční specializace v neurosonologii – odborná příloha. *Ces Slov Neurol Neurochir*, 2002; Suppl.2: 8–12.
10. Bartels, E. (Ed): *Color-coded duplex sonography of the cerebral vessels: atlas and manual*. Stuttgart–New York : Schattauer, 1999.
11. Bartels, E., Flügel, K.A.: Evaluation of extracranial vertebral artery dissection with duplex color-flow imaging. *Stroke*, 1996; 27: 290–295.
12. Bartels, E., Fuchs, H.H., Flügel K.A.: Duplex scanning of vertebral arteries: examination technique, normal values and clinical application. *Angiology*, 1992; 43: 169–180.
13. Bartels, E.: Duplexsonographie der Vertebralarterien. 1. Teil: Praktische Durchführung, Möglichkeiten und Grenzen der Methode. *Ultraschall Med*, 1991; 12: 54–62.
14. Basic, V., Thaller, N., Lovrencic, A., et al.: Hemodynamical and clinical role of occluded vertebral artery. *Cerebrovasc Dis*, 2000; 10 (Suppl. 1): 38.

15. Bendick, PJ., Glover, JL.: Hemodynamic evaluation of vertebral arteries by duplex ultrasound. *Surg Clin North Am*, 1990; 70: 235–244.
16. Bendick, PJ., Jackson, VP. Evaluation of the vertebral arteries with duplex sonography. *J Vasc Surg*, 1986; 3: 523–530.
17. Bluth, EI., Merritt, CRB., Sullivan, MA., et al.: Usefulness of duplex ultrasound in evaluating vertebral arteries. *J Ultrasound Med*, 1989; 8: 229–235.
18. Bornstein, NM., Norris, JW.: Subclavian steal: a harmless hemodynamic phenomenon? *Lancet*, 1986; 2: 303–305.
19. Brandt, T., Knauth, M., Wildermuth, S., Winter, R., Hacke, W.: Doppler sonography in patients clinically suspected of acute basilar artery occlusion. *Cerebrovasc Dis*, 1999; 9 (Suppl. 2): 3.
20. Brandt, T., Kummer, vR., Muller-Kupfers, M., et al.: Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. *Stroke*, 1996; 27: 875–881.
21. Brozman, M.: Duplexná ultrazvuková diagnostika vertebrálnych stenóz. *Ces Slov Neurol Neurochir*, 1987; 50/83, 4: 252–254.
22. Bruckman, HJ., Ringelstein, EB., Buchner, H., et al.: Vascular recanalizing techniques in the hindbrain circulation. *Neurosurg Rev*, 1987; 10: 197–199.
23. Caplan, LR., Tetteborn, B.: Vertebrobasilar occlusive disease: review of selected aspects. Spontaneous dissection of extracranial and intracranial posterior circulation arteries. *Cerebrovasc Dis*, 1992; 2: 256–265.

24. Cartlidge N.E., Whisnant J.P., Evelback L.R.: Carotid and Vertebral – Basilar Transient Cerebral Ischemic Attacks. A Community Study, Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc*, 1977; 52:117 – 120
25. Chastain H.D., Campbell M.S., Iyer S., Roubin G.S., Vitek J., Mathur A. et al.: Extracranial Vertebral Artery Stent Placement: In – hospital and Follow – up Results. *J Neurosurg*, 1999; 91:547 – 552
26. Chen, J.C., Salvian, A.J., Taylor, D.C., et al.: Predictive ability of duplex ultrasonography for internal carotid artery stenosis of 70%–99%: a comparative study. *Ann Vasc Surg*, 1998; 12: 244–247.
27. Coward L.J., McCabe D.J.H., Ederle J, Featherstone R.L., Clifton A, Brown M.M. – CAVATAS investigators. Long-Term Outcome After Angioplasty and Stenting for Symptomatic Vertebral Artery Stenosis Compared With Medical Treatment in the Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS). *Stroke*, 2007;38:1526-1530
28. De Bray, J.M., Pasco, A., Tranquart, F., et al.: Quantification of proximal vertebral artery stenoses using colour–Doppler. *Ultrasound in Med Biol*, 2000; 4 (Suppl. B), 87 p.
29. DeBray J.M., Pasco A., Tranquart F., Papon X., Alecu C., Giraudeau B., Dubas F., Emile J.: Accuracy of Color-Doppler in the Quantification of Proximal Vertebral Artery Stenoses. *Cerebrovasc.Dis.*, 2001;11:335 – 340

30. Delcker, A., Diener, HC.: Die verschiedenen Ultraschallmethoden zur Untersuchung der Arteria Vertebralis – eine vergleichende Wertung. *Ultraschall Med*, 1992; 13: 213–220.
31. Demarine V., Lovrencic – Huzjan A., Bosnar M. et al.: Power Enhancement Doppler Sonography in Diagnosing Vertebral Artery Occlusion. *Cerebrovasc Dis*, 1999; 9 (Suppl. 2): 53
32. Demchuk, AM., Christou, I., Wein, TH., et al.: Specific transcranial Doppler flow findings related to the presence and site of arterial occlusion. *Cerebrovasc Dis*, 2002; 3: 119-125.
33. Dix, J., Skrocki, J.: Evaluation of carotid stenosis by angiography: potential bias toward overestimated measurements introduced by prior interpretation of Doppler sonograms. *Am J Neuroradiol*, 2000; 21: 639–642.
34. Eckert B, Thie A, Valdueza J, et al.: Transcranial Doppler sonographic monitoring during percutaneous transluminal angioplasty of the internal carotid artery. *Neuroradiol*, 1997; 39: 229–234.
35. Eliáš, P., Žižka, J. (Eds): *Dopplerovská ultrasonografie*. Hradec Králové : Nucleus HK, 1998: 94–98.
36. Farrés MT, Grabenwoger F, Magometschnig H, Trattinig S, Heimberger K, Lammer J. Spiral CT Angiography: Study of Stenoses and Calcification at the Origin of the Vertebral Artery. *Neuroradiology* 1996;38(8):738-743

37. Flosmann E., Rothwell P.M.: Prognosis of Vertebrobasilar Transient Ischaemic Attack and Minor Stroke. *Brain*, 2003;9:1940 – 1954
38. Fox, A.J.: Comparisons between carotid duplex sonography and cerebral angiography in assessing the degree of carotid stenosis. *Am J Neuroradiol*, 2000; 21: 618–619.
39. Frima-Verhoeven, PAW.: Basilar artery blood flow on vertebrobasilar ischaemia in the subclavian steal phenomenon. *Cerebrovasc Dis*, 1992; 2: 293–296.
40. Giller, CA., Purdy, P., Giller, A., et al.: Elevated transcranial Doppler ultrasound velocities following therapeutic arterial dilatation. *Stroke*, 1995; 26: 123–127.
41. Harrer J.U., Wessels T., Poerwowidjojo S., Moller-Hartmann W., Klotzsch C.: Three-Dimensional Color-Coded Duplex Sonography for Assessment of the Vertebral Artery Origin and Vertebral Artery Stenoses. *J Ultrasound Med*, 2004;23:1049 – 1056
42. Haynes, MJ., Hart, R., McGeachie, J.: Vertebral arteries and neck rotation: Doppler velocimeter interexaminer reliability. *Ultrasound Med Biol*, 2000; 8: 1363–1367.
43. Herzig R, Skoloudík D, Kral M, Sanak D, Roubec M, Skoda O, Bachleda P, Utikal P, Havranek P, Hrbac T, Fucik M, Dvorackova J, Zapletalova J, Hlustik P, Bar M, Kanovsky P.: Ultrasonographic and Perioperative

Macroscopic Findings in Acute Carotid Artery Occlusion. J

Neuroimaging, 2011;21(1):5-9

- 44.Higashida R.T., Tsai F.Y., Halbach V.V., Dowd C.F., Smith T., Fraser K., Hieshima G.B.: Transluminal Angioplasty for Atherosclerotic Disease of the Vertebral and Basilar Arteries. J Neurosurg, 1993;78:192 – 198
- 45.Hua Y, Meng X-F, Jia L-Y, Ling Ch, Miao Z-R, Ling F, Liu J-B. Color Doppler Imaging Evaluation of Proximal Vertebral Artery Stenosis. AJR Am J Roentgenol 2009;193:1434-1438
- 46.Ide, C., De Coene, Be.,Mailleux, P.: Hypoplasia of internal carotid artery:noninvasive diagnosis. Eur Radiol, 2000; 10: 1865–1870.
- 47.Izaguirre, A., Rubio, MC., Robles, M., et al.: Vertebral arteries: techniques to improve their ultrasonographic visualisation. Ultrasound Med Biol, 2000; 4 (Suppl. B): 97.
- 48.Jackson MR, Chang AS, Robles HA, et al.: Determination of 60% or greater carotid stenosis: a prospective comparison of magnetic resonance angiography and duplex ultrasound with conventional angiography. Ann Vasc Surg, 1998; 12: 236–243.
- 49.Johnson C., Grant R., Dansie B., Tailor J., Spyropolous P.: Measurement of Blood Flow in the Vertebral Artery Using Colour Duplex Doppler Ultrasound: Establishment of the Reliability of Selected Parameters. Manual Therapy, 2000;5:21 – 29

50. Kalita Z., Brabec P., Švancara J., Vohánka S., Jura R., Mikulík R., Kuliha M., Neumann J., Rajner J., Král M., Polívka J., Václavík D., Taláb R., Latta J., Škoda O., Barteys M.: Rizikový profil pacientů s prodělanou ischemickou cévní mozkovou příhodou – analýza dat z registru IKTA. *Ces Slov Neurol Neurochir* 2013; 76/109(3): 343 – 349
51. Kalvach P, Gregova D, Skoda O, Peisker T, Tumova R, Termerova J, Korsa J. Cerebral Blood Supply with Aging: Normal, Stenotic and Recanalized. *J Neurol Sci* 2007;257:143-148
52. Kessler, C., Zeller, J., Griewing, B.: Power Doppler assessment in extracranial vertebral arteries (V1 And V2 segments). *Cerebrovasc Dis*, 1996; 6 (Suppl. 3): 1.
53. Khan S, Cloud GC, Kerry S, Markus HS. Imaging of Vertebral Artery Stenosis: A Systematic Review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1218-1225
54. Khan S, Rich P, Clifton A, Markus HS. Noninvasive Detection of Vertebral Artery Stenosis: A Comparison of Contrast – Enhanced MR Angiography, CT Angiography, and Ultrasound. *Stroke* 2009;40:3499-3503
55. Khaw A.V., Bleiss A., Schminke U., et al.: Echo-contrast medium enhanced colour-coded duplex sonography of the extracranial vertebral arteries in patients with limited assessability. *Cerebrovasc. Dis*, 2001; 11 (Suppl. 3): 41.

56. Kimura, K., Yasaka, M., Moriyasu, H., et al.: Ultrasonographic evaluation of vertebral artery to detect vertebrobasilar axis occlusion. *Stroke*, 1994; 25: 1006–1009.
57. Klingerhofer, J., Bartels, E., Ringelstein, EB. et al.: *New Trends in Cerebral Hemodynamics And Neurosonology*. Amsterdam : Elsevier Science B.V., 1997, 845 p.
58. Ko Y.-G., Park S., Kim J.-Y., Min P.-K., Choi E.-Y., Jung J.-H., Joung B., Choi D., Jang Y., Shim W.-H.: Percutaneous Interventional Treatment of Extracranial Vertebral Artery Stenosis with Coronary Stents. *Yonsei Med J*, 2004;45:629 – 634
59. Koch S, Romano JG, Park H, Amir M, Forteza AM.: Ultrasound Velocity Criteria for Vertebral Origin Stenosis. *J Neuroimaging*, 2008; 20:1-5
60. Koga, M. Kimura, K. Diagnosis of internal artery stenosis greater than 70% with power Doppler duplex sonography. *Am J Neuroradiol*, 2001; 22: 413–417.
61. Krayenbuhl H., Yasargil M.G.: *Die vaskulären Erkrankungen im Gebiet der Arteria vertebralis und Arteria basilaris*. Stuttgart: Thieme Verlag, 1957: 13 – 39
62. Kuhl V., Tettenborn B., Eicke B.M., Visbeck A., Meckes S.: Color-Coded Duplex Ultrasonography of the Origin of the Vertebral Artery: Normal Values of Flow Velocities. *J Neuroimaging*, 2000;10:17 – 21

63. Kuntz, KM, Polak, JF.: Duplex ultrasound criteria for the identification of carotid stenosis should be laboratory specific. *Stroke*, 1997; 28: 597–602.
64. Long, A., Lepoutre, A., Corbillon, E., et al.: Critical review of non- or minimally invasive methods (duplex ultrasonography, MR- and CT-angiography) for evaluating stenosis of the proximal internal carotid artery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2002; 24: 43–52.
65. Machleder, HI., Barker, WF.: Noninvasive methods for evaluation of extracranial cerebrovascular disease. A comparison. *Arch Surg*, 1977; 112: 944–946.
66. Marquardt L, Kuker W, Chandratheva A, Geraghty O, Rothwell PM. Incidence and Prognosis of 50% Symptomatic Vertebral or Basilar Artery Stenosis: Prospective Population-based Study. *Brain* 2009;132(4):982-988
67. Mikiashvili SZh, Pronin IN, Metelkina LP. Spiral Computed Tomographic Angiography in the Diagnosis of Vertebral Artery Occlusive Lesions. *Vestn Rentgenol Radiol* 2007;5:21-24
68. Mosso, M., Klotzsch, C., Noth, J., et al.: Follow-up of vertebral artery dissection using color-coded duplexsonography and angiography. *Cerebrovasc Dis*, 1999; 9 (Suppl. 2): 5.
69. Mumenthaler M., Mattle H.: *Neurologie*. Praha: Grada (lic. Thieme Verlag), 2001, 652 p.

70. Nagatsuka, K., Kondo, K., Yamagami, H., et al.: Diagnosis of severe basilar artery lesion by duplex ultrasonography. *Cerebrovasc Dis*, 1999; 9 (Suppl. 2): 29
71. Nederkoorn, PJ., Elgersma, OE., Mali, WP., et al.: Overestimation of carotid artery stenosis with magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography. *J Vasc Surg*, 2002; 36: 806–813.
72. Nederkoorn, PJ., Mali, WP., Eikelboom, BC., et al.: Preoperative diagnosis of carotid artery stenosis: accuracy of noninvasive testing. *Stroke*, 2002; 33: 2003–2008.
73. Newell, DW., Aaslid, R. (Eds): *Transcranial Doppler*. New York : Raven Press, 1992, 277 p.
74. Peisker T, Bartos A, Skoda O, Ibrahim I, Kalvach P.: Impact of aging on cerebral vasoregulation and parenchymal integrity. *J Neurol Sci*. 2010 Dec 15;299(1-2):112-5.
75. Puchner S, Haumer M, Rand T, Reiter M, Minar E, Lammer J, Bucek RA. CTA in the Detection and Quantification of Vertebral Artery Pathologies: A Correlation with Color Doppler Sonography. *Neuroradiology* 2007;49:645-650
76. Ramsey, DE., Miles, RD., Lambeth, A., et al.: Prevalence of extracranial carotid artery disease: a survey of an asymptomatic population with noninvasive techniques. *J Vasc Surg*, 1987; 5: 584–588.

- 77.Rautenberg, W., Hennerici, M.: Pulsed Doppler assessment of innominate artery obstructive disease. *Stroke*, 1988; 19: 1514–1520.
- 78.Reading, CC., Charboneau, JW., Allison, JW., et al.: Color and spectral mirror-image artifact of the subclavian artery. *Radiology*, 1990; 174: 41–42.
- 79.Reutern, v G-M., Büdingen, v HJ. (Eds): *Ultrasound diagnosis of cerebrovascular disease*. Stuttgart–New York : Georg Thieme Verlag, 1993: 98–128.
- 80.Reutern, v G-M., Büdingen, v HJ., Freund, H.J.: Dopplersonographische Diagnostik von Stenosen und Verschlüssen der Vertebralarterien und des Subclavian-Steal-Syndroms. *Arch.Psychiat.Nervenkr*, 1976; 222: 209–228
- 81.Ries S, Steinke W, Devuyst G, Artemis N, Valikovics A, Hennerici M.: Power Doppler imaging and color Doppler flow imaging for the evaluation of normal and pathological vertebral arteries. *J Neuroimaging*, 1998;8(2):71-4.
- 82.Righi, D.: Subclavian Steal Syndrome. *Ultrasound in Med.Biol*, 2000; 4 (Suppl. B): 79.
- 83.Ringelstein, EB., Zeumer, H., Poek, K.: Non Invasive diagnosis of intracranial lesions in the vertebrobasilar system. A comparison of Doppler sonographic and angiographic findings. *Stroke*, 1985; 5: 848–855.

84. Ringelstein EB.: Ultraschalldiagnostik am vertebro-basilaren Kreislauf. *Ultraschall*, 1985; 2: 60–67
85. Scheel, P., Ruge, C., Schöning, M.: Flow velocity and flow volume measurements in the extracranial carotid and vertebral arteries in healthy adults: reference data and the effects of age. *Ultrasound Med Biol*, 2000; 8: 1261–1266.
86. Schöning M., Hartig B.: The development of hemodynamics in the extracranial carotid and vertebral arteries. *Ultrasound Med Biol*, 1998; 5: 655–662.
87. Schreiner, R., Nadjafi, U., Bartels, E., et al.: Quantification of obstructions in distal vertebral arteries or basilar artery with extracranial duplex color-flow imaging. *Cerebrovasc Dis*, 1996; 6 (Suppl.3): 11.
88. Seifert T, Augustin M, Klein GE, Horner S, Niederkorn K, Fazekas F. Symptomatic Stenosis of the Vertebrobasilar Arteries: Results of Extra- and Intracranial Stent-PTA. *Eur J Neurol* 2009;16:31-36
89. Spetzler R.F., Hadley M.N., Martin N.A., Hopkins L.N., Carter L.P., Budny J.: Vertebrobasilar Insufficiency: Microsurgical Treatment of Extracranial Vertebrobasilar Disease. *J Neurosurg*, 1987;66:648 – 661
90. Škoda, O.: Vícekmenové postižení extrakraniálních tepen v nálezech duplexní sonografie a transkraniální dopplerovské sonografie. *Čes a slov Neurol Neurochir*, 1997; 60 (Suppl. 1): 28.

- 91.Škoda, O.: Sonografická vyšetření subklaviálního a vertebrobasilárního systému: Odvrácená strana Měsíce? *Neurol pro praxi*, 2001; 2: 103–10.
- 92.Škoda O.: Duplexní sonografie subklaviálně – vertebrální oblasti. In: Školoudík D., Škoda O., Bar M., Brozman M., Václavík D.: *Neurosonologie*. Praha: Galén, 2003: 92 - 115
- 93.Škoda O.: Sonografická vyšetření vertebrálních tepen. *Neurol pro praxi* 2007; 4: 97 – 101
- 94.Škoda O.: Ultrasonographic investigation of subclavian – vertebral territory. *Ces Slov Neurol Neurochir.*, 2008; 71, Suppl.1: 17
- 95.Škoda O.: Stenózy arteria vertebralis. *Ces Slov Neurol Neurochir*, 2008; 71, Suppl.1: 22
- 96.Škoda O.: Ultrazvukové metodiky v diagnostice akutní ischemické CMP. In: Školoudík D., Šaňák D. et al.: *Rekanalizační terapie akutní ischemické cévní mozkové příhody*. Praha: Jessenius – Maxdorf, 2013: 46 - 51
- 97.Škoda, O., Bar, M., Školoudík, D.: Duplexní sonografie extrakraniálních tepen – národního standard vyšetření v rámci funkční specializace v neurosonologii. *Ces Slov Neurol Neurochir*, 2002; Suppl.2: 5–8.
- 98.Škoda O., Dvořáková L.: Subclavian artery obstructions and steal - Do they mean any danger? *Cerebrovasc Dis*, 2003; 16 (Suppl.2): 12
- 99.Škoda O., Dvořáková L.: Meření velikosti a hemodynamických parametrů vertebrálních tepen. *Ces Slov Neurol Neurochir*, 2006; 69, Suppl.2: 24

100. Škoda O., Dvořáková L.: Klinická symptomatologie pacientů s vertebrálními stenózami. *Ces Slov Neurol Neurochir*, 2006; 69, Suppl.2: 40
101. Škoda O., Kalvach P.: Parametry mozkového průtoku a metabolismu: Extrakraniální tokové hodnoty. In: Kalvach P. et al.: *Mozkové ischemie a hemoragie*, Grada, Praha, 2010: 42 – 48
102. Škoda O., Kalvach P., Procházka B., Svárovský M.: Non-invasive evaluation of proximal vertebral artery stenosis using color Doppler sonography and CT angiography. *J Neuroradiol*, 2013; epub: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurad.2013.11.003> (ahead of print)
103. Škoda O., Školoudík D.: Neurosonologická vyšetření v diagnostice pacientů s cévní mozkovou příhodou. In: Kalina M. et al.: *Cévní mozková příhoda v medicínské praxi*. Praha: Triton, 2008: 85 – 109
104. Škoda O., Školoudík D.: Ultrazvuk v diagnostice a terapii cerebrovaskulárních poruch. In: Kalvach P et al.: *Mozkové ischemie a hemoragie*, Praha: Grada , 2010: 211 – 238
105. Školoudík D., Škoda O., Václavík D.: Neurosonologie v diagnostice CMP. In: Kalita Z. et al.: *Akutní cévní mozkové příhody*. Praha: Jessenius – Maxdorf, 2007: 66 – 87
106. Touboul, PJ., Bousser, MG., La Plane, D., et al.: Duplex scanning of normal vertebral arteries. *Stroke*, 1986; 17: 921–923.

107. Trattnig, S., Hubsch, P., Schuster, H., et al.: Color-coded Doppler imaging of normal vertebral arteries. *Stroke*, 1990; 21: 1222–1225.
108. van Everdingen, KJ., Visser, GH., Klijn, CJ., et al.: Role of collateral flow on cerebral hemodynamic in patients with unilateral internal carotid occlusion. *Ann Neurol* 1998; 44: 167–176.
109. van Everdingen, KJ., van der Grond, J., Kappelle, LJ.: Overestimation of a stenosis in the internal carotid artery by duplex sonography caused by an increase in volume flow. *J Vasc Surg*, 1998; 27: 479–485
110. Visona A, Lusiani L, Castellani V, Ronsisvalle G, Bonanome A, Pagnan A.: The echo-Doppler (duplex) system for the detection of vertebral artery occlusive disease: comparison with angiography. *J Ultrasound Med*, 1986;5(5):247-50.
111. Wardlaw, JM., Lewis, SC., Collie, DA., et al.: Interobserver variability of magnetic resonance angiography in the diagnosis of carotid stenosis – effect of observer experience. *Neuroradiology*, 2002; 44: 126–132
112. Wehman J.C., Hanel R.A., Guidot C.A., Guterman L.R., Hopkins L.N.: Atherosclerotic Occlusive Extracranial Vertebral Artery Disease: Indications for Intervention, Endovascular Techniques, Short – Term and Long – Term Results. *J Interven Cardiol*, 2004;17:219 – 232

113. Whisnant J.P., Cartlidge N.E., Evelbach L.R.: Carotid and Vertebral – Basilar Transient Ischemic Attacks: Effects of Anticoagulants, Hypertension and Cardiac Disorders on Survival and Stroke Occurrence – a Population Study. *Ann Neurol*, 1978;3:107 – 115
114. Wityk R.J., Chang H.M., Rosengart A., Han W.-C., DeWitt L.D., Pessin M.S., Caplan L.R.: Proximal Extracranial Vertebral Artery Disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Arch Neurol*, 1998;55:470 – 478
115. Yu SCH, Leung TWH, Lam JSY, Lam WWM., Wong LKS: Symptomatic Ostial Vertebral Artery Stenosis: Treatment with Drug-eluting Stents—Clinical and Angiographic Results at 1-year Follow-up. *Radiology* 2009;251:224-232
116. Yurdakul M, Tola M.: Doppler Criteria for Identifying Proximal Vertebral Artery Stenosis of 50% or More. *J Ultrasound Med* 2011;30:163-168