

## **Abstrakt disertační práce:**

### ***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<sub>r</sub>) pomocí receiver operating characteristic (ROC) křivek. Stanovili jsme prahové (cutoff) hodnoty PSV<sub>1</sub> a PSV<sub>r</sub> 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  $r(dV1, dV2)$ : 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  $\geq 50$  % 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.