

**Univerzita Karlova v Praze  
1.lékařská fakulta**

**Autoreferát dizertační práce**

**Neuronální a vaskulární reaktivita u nemocných se  
symptomatickou stenózou vnitřní karotidy**



**MUDr. Svatopluk Ostrý**

**Praha 2007**

**Dizertační práce byla vypracována v rámci doktorského studijního programu Neurovědy v letech 2001-2007 na Neurochirurgické klinice 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze.**

**Doktorand:** MUDr. Svatopluk Ostrý

**Adresa:** Neurochirurgická klinika 1. LF UK, IPVZ a ÚVN  
U vojenské nemocnice 1200  
16902 Praha 6

**Téma:** Neuronální a vaskulární reaktivita u nemocných se symptomatickou stenózou vnitřní karotidy

**Školitel:** prof. MUDr. Lubor Stejskal, DrSc.

**Program:** Neurovědy

**Předseda oborové rady:**  
prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

**Oponenti:**

prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.  
doc. MUDr. Otakar Keller, CSc.  
prof. MUDr. Eduard Zvěřina, DrSc.

## Obsah

Obsah.....	1
Zkratky .....	4
Úvodní slovo .....	5
1 Úvod.....	6
2 Vaskulární reaktivita .....	7
2.1.1 Cerebrovaskulární rezerva (CVR).....	7
2.1.2 Stimulační testy CVR.....	8
2.1.3 Dynamická autoregulace .....	8
3 Neuronální aktivita.....	8
3.1.1 Vyšetření neuronální aktivity .....	9
4 Poznámky k fyziologii a patofyziologii iktu .....	10
4.1 Patofyziologie mozkové ischemie.....	11
5 Předpoklady a cíle práce .....	11
6 Materiál a metodika.....	12
6.1 Soubor .....	12
6.2 Transkraniální Doppler (TCD).....	13
6.3 Somatosenzorické evokované potenciály (SEPs) .....	13
6.4 Statistika.....	13
7 Výsledky.....	14
7.1 Vliv hyperkapnie .....	14
7.2 Vliv CEA.....	16
8 Diskuze.....	18
8.1.1 Vazoreaktivita .....	18
8.1.2 Neuronální aktivita.....	18
8.1.3 Komparace s experimenty.....	20
8.1.4 „Hemodynamicky významná stenóza ICA“ .....	21
9 Závěry.....	22
10 Summary .....	23
11 Literatura .....	24
12 Publikace autora .....	30

## Zkratky

(zkratky jsou uvedeny v abecedním pořádku)

ACA	- arteria cerebri anterior
ACZ	- acetazolamid
ATP	- adenosin trifosfát
AUC 15-100	- area under curve v intervalu 15-100 milisekund
BFV	- blood flow velocity
CBF (rCBF)	- cerebral blood flow (regional cerebral blood flow)
CBV (rCBV)	- cerebral blood volume (regional cerebral blood volume)
CMRO <sub>2</sub>	- cerebral metabolic rate of oxygen
CEA	- karotická endarterektomie
CPP	- mozkový perfuzní tlak
CT	- počítačová tomografie
CVR	- cerebrovaskulární reaktivita
DSA	- digitální subtrakční angiografie
DWI	- diffusion weighted image
EEG	- elektroencefalografie
et-CO <sub>2</sub>	- koncentrace CO <sub>2</sub> ve vydechovaném vzduchu na konci výdechu
fMRI	- funkční magnetická rezonance
ICA	- arteria carotis interna
ICHS	- ischemická choroba srdeční
ICP	- intrakraniální tlak
MAP	- střední arteriální tlak
MCA	- arteria cerebri media
MTT	- mean transit time
MRI	- magnetická rezonance
MRS	- magneticko rezonanční spektroskopie
mRS	- modifikovaná Rankinova škála
NASCET	- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NIHSS	- National Institutes of Health Stroke Scale
OEF (rOEF)	- oxygen extraction fraction (regional oxygen extraction fraction)
p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub>	- parciální tlak CO <sub>2</sub> v arteriální krvi
PI	- Goslingův index pulzatility
PET	- pozitronová emisní tomografie
PSV	- peak systolic velocity
PWI	- perfusion weighted image
RIND	- reverzibilní ischemický neurologický deficit
SEP (SEPs)	- somatosenzorické evokované potenciály
SPECT	- jednofotonová emisní tomografie
TCD	- transkraniální doppler
TIA	- tranzitorní ischemická ataka
TTP	- time to peak
V <sub>mean</sub>	- mean velocity

## **Úvodní slovo**

Výběr tématu dizertační práce byl výsledkem diskuze o vlivu odstranění stenózy vnitřní karotidy na aktivitu korových neuronů v centrální krajině a hledání případných dalších benefitů karotické endarterektomie. Tato diskuze navazovala na předešlý grantový projekt ukončený v roce 2001.

Množství prací prokázalo prospěšnost endarterektomie snížením rizika následného iktu. Řada prací také ukázala vliv některých prognostických morfologických znaků aterosklerotických plátů, komorbidit a časových závislostí. Zpráv o sledování elektrické aktivity určitých korových subpopulací neuronů při stenóze vnitřní karotidy a jejich ovlivnění změnou perfuze, je v humánních podmínkách velmi málo. Experimentálních prací na toto téma je více. Značná část zmíněných prací se pohybuje na poli akutní fáze iktu.

Cílem výzkumu bylo sledovat společně stav neuronální a vaskulární reaktivity a jejich případné změny způsobené hyperkapnií a endarterektomií. Výsledky pozorování jsou shrnuty v předkládané dizertační práci, která vznikla v rámci doktorského studijního programu Neurovědy na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze v letech 2001-2007.

V průběhu celé práce byl pro mne velkou odbornou oporou profesor Lubor Stejskal. Vždy byl pozorným školitelem a zdrojem neocenitelných věcných podnětů a připomínek. Patří mu upřímný dík za cenné připomínky k metodice vyšetření a interpretaci výsledků, za konstruktivní kritiku práce a za neúnavnou diskuzi a vedení při zpracovávání dizertační práce.

Stejně poděkování zaslouží laborantky Lenka Zuskinová a Drahomíra Holinková za asistenci při vyšetřeních a zdokonalení techniky jejich provedení, dále pak firma SPSS ČR, s.r.o. za kvalitní statistické zpracování výsledků.

V neposlední řadě děkuji všem kolegům Neurochirurgické kliniky 1. LF UK, IPVZ a ÚVN, za toleranci a kolegiální přístup k prováděnému výzkumu, kolegům z Radiodiagnostického oddělení ÚVN za kvalitně provedená zobrazovací vyšetření, kolegům z neurologických pracovišť odvádějícím kvalitní práci nejen na poli cévního onemocnění mozku a všem ostatním, kteří mi byli oporou a bez kterých by tato práce nevznikla.

Práce částečně probíhala v rámci řešení grantového projektu IGA MZ ČR 6980-4.

V Praze, v září 2007

## 1 Úvod

Cévní mozková příhoda je třetí nejčastější příčinou smrti jak v ČR, tak i v USA. V USA byla v roce 1998 incidence iktu 384/100 000, v Evropě v 80. a 90. letech v rozmezí 238-627/100 000<sup>(83)</sup>. V ČR je incidence všech iktů v rozmezí 285-400/100 000. Cévní mozková příhoda je hlavní příčinou trvalé nemohoucnosti. Mortalita se pohybuje přibližně okolo 1/3.

Indikační kritéria ke karotické endarterektomii (CEA) založená na stupni stenózy vnitřní karotidy (ICA) jsou stanovena velkými multicentrickými randomizovanými studiemi symptomatických i asymptomatických stenóz. Byla sledována řada faktorů ovlivňujících výsledek operační léčby. Mezi faktory průkazně ovlivňující efekt CEA patří pohlaví, věk a časový odstup operačního výkonu od posledního ischemického infarktu<sup>(2, 3, 5, 24, 57, 69-73)</sup>. Benefit CEA je dán snížením rizika recidivy ipsilaterálního iktu. Poměr risk/benefit ovlivňují výše zmíněné faktory.

Ischemické infarkty tvoří 70-80 % všech cévních mozkových příhod. Přibližně 15-50 % ischemických infarktů má příčinu v aterosklerotické makroangiopatii, 25-27 % v mikroangiopatii, přibližně 20 % je kardioembolických a zbývajících 5 % náleží ostatním příčinám (vaskulitidy, fibromuskulární dysplazie, atd.)<sup>(8, 15, 46, 83)</sup>. V písemnictví uváděný výskyt hemodynamicky podmíněných infarktů má široký rozptyl (1-40 %) <sup>(27, 45, 47, 66, 85, 87)</sup> a to vnáší do problému značnou nejistotu. V běžné praxi se pravidelně setkáváme termínem „*hemodynamicky významná stenóza vnitřní karotidy*“. Tento termín je nepřesný<sup>(63)</sup>. Existují situace, kdy infarkt vzniká vlivem pouhé hypoperfuze, ale to je výjimečné. Četnost těchto situací není závislá na stupni stenózy extrakraniálního úseku ICA<sup>(20,21, 60, 63)</sup>.

Nativní i evokovaná elektrická aktivita neuronů a její změny jsou závislé na změnách regionálního krevního průtoku mozkem (rCBF)<sup>(25)</sup>. Proto elektroencefalografie (EEG) i somatosenzorické evokované potenciály (SEPs) jsou běžně užívány pro intraoperační neurofyziologické monitorování při CEA. Příznivý vliv intraoperační monitorace v průběhu CEA byl mnohokrát dokumentován<sup>(25, 78)</sup>.

Řada experimentálních prací se zabývala neuronálními změnami při změnách perfuze. Zpráv sledujících závislosti změn neuronální aktivity na změnách regionální perfuze při stenóze ICA v humánních podmínkách je málo. Převážná většina publikovaných prací sleduje a porovnává vývoj intrakraniálních hemodynamických parametrů. Pouze některé práce se zabývají změnami elektrické (elektromagnetické) aktivity korových neuronů vzhledem k regionálnímu průtoku a jeho změnám způsobeným hyperkapnií<sup>(13, 35, 68)</sup>. Přitom současným hlavním cílem léčby stenózy ICA je zachování a ochrana funkce neuronů. Oprava cévy je prostředkem léčby.

Sledování elektrické aktivity neuronů při ischemii zůstává především v oblasti bazálního výzkumu. Byly prováděny experimenty na psech, paviánech a hlodavcích (potkani, pískomilové)<sup>(50, 51, 55, 56)</sup>. Oproti podmínkám humánním, kde porucha perfuze je dlouhodobou záležitostí, porucha perfuze a poiktové sledování v experimentech byly krátkodobé: v řádu minut až několika málo hodin.

## 2 Vaskulární reaktivita

Rozmezí středního arteriálního tlaku (MAP), kdy prekapilární sfinktery mozkového řečiště jsou schopny adekvátně reagovat na výkyvy tlaku k udržení stálého průtoku krve mozkem (CBF), je u normotenzních jedinců v mezích 60-150 mmHg<sup>(14, 48)</sup>, resp. 50-130 mmHg<sup>(84)</sup>. Při MAP na dolní hranici kompenzačního intervalu je vazodilatace v mozkovém řečišti maximální a vazomotorická rezerva vyčerpána. S dalším poklesem MAP pasivně klesá mozkový perfuzní tlak (CPP), mozkový krevní objem (CBV) a CBF, dochází k hypoperfuzi a rozvoji ischemie. Naopak MAP při horní hranici kompenzačního intervalu způsobuje maximální vazokonstrikci. Dalším zvýšením MAP dochází k fenoménu nazývanému „sausage string sign“. Segmenty pasivně dilatovaných arterií se střídají s krátkými segmenty kontrahovaných, kde ještě autoregulace neselhala<sup>(48)</sup>. S dalším vzestupem MAP, pasivně vzrůstá CPP, CBV a CBF vzniká riziko krvácení.

### 2.1.1 Cerebrovaskulární rezerva (CVR)

Krevní průtok mozkem je regulován tak, aby dodávka kyslíku a glukózy neuronům byla stabilní a dostatečná. Porucha jejich dodávky zapojuje kompenzační mechanismy do kontroly hemodynamiky a metabolismu mozku.

Kompenzační mechanismy mají tři stupně<sup>(60, 61)</sup>, respektive normu a dva kompenzační stavy<sup>(21)</sup>. Rozdíl je pouze v terminologii pro normální stav, ten je považován jednou skupinou za formu kompenzační reakce („**stupeň 0**“).

Klidový stav odpovídající normě je při normálním CPP, rCBF, rCBV, poměru rCBV/rCBF a normální frakci extrakce kyslíku (rOEF). Označuje se jako „**stupeň 0**“<sup>(60, 63)</sup>. Při poklesu CPP dochází k vazodilataci, takže je zachován optimální (normální) rCBF. Z důvodů vazodilatace vzrůstá rCBV a současně s ním i poměr rCBV/rCBF. Zároveň však rOEF zůstává konstantní (v mezích normy). Tento stav je označován jako „**stupeň 1**“<sup>(21, 60, 63)</sup>. Když je vazodilatace maximální a dále je snížen CPP, klesá rCBF. To znamená, že poměr rCBV/rCBF dále roste. Pro zajištění dostatečné dodávky kyslíku neuronům vzrůstá rOEF, takže zůstává zachován dostatečný mozkový metabolický obrat kyslíku (CMRO<sub>2</sub>). Tento stav je označován jako „**stupeň 2**“<sup>(19-21, 60, 63)</sup>. Další pokles CPP při maximálním rCBV a rOEF způsobí pokles dodávky O<sub>2</sub> neuronům. To se projeví poklesem CMRO<sub>2</sub>, vznikem ischemie a klinicky manifestním neurologickým deficitem. Tento „zjednodušený“ model byl stejnou skupinou autorů později revidován. Přejít mezi stupni kompenzace nemá ostrou hranici. V určitém intervalu hypoperfuze se na kompenzaci poruchy uplatňují jak zvýšení rCBV, tak zvýšení rOEF<sup>(22)</sup>.

Místo aerobního metabolismu glukózy, převažuje anaerobní glykolýza, prohlubuje se deplece ATP. Další prohloubení poruchy, nebo její protražované trvání má za důsledek rozpad membrán a neuron zaniká. Vzniká mozkový infarkt. Když ovšem dojde k obnově krevního průtoku (zvýšení rCBF) ve stavu benigní oligemie, kdy kompenzační mechanismy dostačují k přežití neuronu, obnoví se jeho funkce. Oblast mozku, která obsahuje živé neurony při poruše perfuzních parametrů, se nazývá penumbra.

### 2.1.2 Stimulační testy CVR

V případě poruchy perfuze nastupují výše popsané kompenzační děje. Na prvním místě se uplatňuje rozšíření cévního řečiště. Vazodilatace je limitovaná. Kapacita (mohutnost) vazodilatace odpovídá CVR.

Jednou z možností testování CVR je **hyperkapnie**. Zvýšením parciálního tlaku oxidu uhličitého v arteriální krvi ( $p_a\text{CO}_2$ ) při inhalaci směsi vzduchu a  $\text{CO}_2$  dochází k vazodilataci mozkového řečiště.  $p_a\text{CO}_2$  dobře koresponduje s koncentrací  $\text{CO}_2$  ve vydechaném vzduchu na konci výdechu „end tidal  $\text{CO}_2$  (et- $\text{CO}_2$ ). To se projeví zvýšením rCBF, rCBV a rychlosti průtoku krve (BFV) hlavními mozkovými tepnami. Když je CVR snižena, vzestup daných hodnot bude nižší. Když je CVR vyčerpaná, ke zvýšení těchto hodnot nedojde. Zvláštní případ může nastat při regionální vyčerpané CVR. Nazývá se „steal fenomén“. Zde paradoxně, při hyperkapnii, dochází ke snížení rychlosti průtoku v oblasti vyčerpané CVR. Oblast s neporušenou CVR „okrádá“ oblast s vyčerpanou CVR v průběhu arteficiální vazodilatace.

Jinou možností je intravenózní aplikace **acetazolamidu (ACZ)**. Blokuje enzym karboanhydrázu v erythrocytech, neuronech, glii, buňkách endotelu i plexus chorioideus ale pravděpodobně působí i v jiných tkáních. Zvyšuje extracelulární koncentraci  $\text{CO}_2$  a snižuje pH. Přesný patofyziologický efekt působení ACZ však zatím není znám<sup>(35, 82)</sup>. Efekt na BFV měřenou TCD je srovnatelný s hyperkapnií, jen při závažné hypoperfuzi vznikají rozdíly<sup>(67)</sup>. Naopak při srovnání změn rCBF pomocí jednofotonové emisní tomografie (SPECT) jsou rozdíly významné<sup>(37)</sup>. Výhodou ACZ je déle trvající efekt bez nutnosti inhalace maskou, nezvyšuje MAP. Nevýhodou je i řada nežádoucích účinků (zvýšení ICP, bolesti hlavy, nauzea, někdy i zvracení)<sup>(67)</sup>. Efekt ACZ je závislý na koncentraci v místě působení, resp. aplikované dávce<sup>(82)</sup>.

### 2.1.3 Dynamická autoregulace

Dynamické měření, tzv. autoregulace, je založeno na změnách průtoku krve mozkem při prudký pokles systémového krevního tlaku. Hodnocena je rychlost úpravy původních průtokových poměrů. Obvyklým způsobem je rychlé uvolnění kompresních bandáží dolních končetin a měření BFV v MCA oboustranně. Jeví jako citlivější, není zatíženo pasivní vazodilatací způsobenou zvýšením MAP při hyperkapnii<sup>(85)</sup>.

## 3 Neuronální aktivita

Nativní i evokovaná elektrická aktivita neuronů odpovídá změnám rCBF při normoxii a normokapnii<sup>(25)</sup>. Tato skutečnost je běžně užívána při intraoperační monitoraci při těchto operacích, kdy je nutné dočasné uzavření některé z přívodných cév k elokventní oblasti mozku (CEA, aneuryzmata, bypassy).

EEG snímá především nativní aktivitu kůry mozku. Výhodou je možnost hodnocení velké oblasti hemisfér. Nevýhodou je významné ovlivnění farmaky, zejména anestetiky. SEPs n.medianus jsou vedle EEG vhodným reprezentantem pro hodnocení stavu perfuze senzomotorické oblasti kůry<sup>(25)</sup>. Generátor korových SEPs n.medianus je uložen v zadní stěně centrálního sulku (area 3b) na konvexitě hemisféry. Tato oblast je zásobena MCA a nachází se v jejím okraji, v těsné blízkosti hranice s povodím arteria cerebri anterior (ACA). Podkorové větve povodí MCA zásobují thalamokortikální radiaci<sup>(25, 78)</sup>.



Neuronální aktivita je závislá na regionální perfuzi mozkové tkáně <sup>(11,32,33,50,51,56)</sup>. V experimentech na kočkách, psech nebo opicích byl při vzniku fokální ischemie ukázán pokles a vymizení elektrické aktivity nativní i evokované. Obdobně byla ukázána i obnovy aktivity neuronů po reperfuzi. Úprava korespondovala s délkou ischemie <sup>(32, 33)</sup>

SEPs jsou užívány hlavně pro svou technickou jednoduchost a reprodukovatelnost a možnost téměř neomezeného opakování. Změna amplitudy korových SEPs odpovídá změnám rCBF. K poklesu od normálních hodnot k úplnému vymizení dochází v intervalu 12-16 ml/100g/min <sup>(11)</sup>. Závislost je v tomto intervalu přibližně lineární. Opětovným zvýšením průtoku je možné obnovit elektrickou aktivitu neuronů. Pokles evokované elektrické aktivity neuronů koresponduje s poklesem CMRO<sub>2</sub> <sup>(51)</sup>. A naopak: Zvýšení regionálního průtoku krve mozkem je důsledkem aktivace korových neuronů vlivem periferní stimulace (coupling effect) <sup>(14, 68)</sup>.

Populace neuronů, která je cílem sledování v předkládané práci, odpovídá oblasti sníženého rCBF a zároveň nesníženého CMRO<sub>2</sub>, které podmiňuje zachování proteosyntézy neuronů. Dle definice penumbry se jedná o tkáň se zvýšeným rOEF, s přežívajícími neurony, s potenciaální možností úpravy neurologického deficitu při jejich záchraně včasným zlepšením perfuze a možným obnovením elektrické aktivity neuronů. V oblasti „elektrického ticha“ mají neurony zachovanou membránu a membránový potenciál, ale samy akční potenciály negenerují. Je zachován energetický metabolismus (hladina ATP je snížena na 50-70 %) metabolismus glukózy i proteosyntéza. Hladiny volných radikálů jsou zvýšeny. Zvýšením hladiny glutamátu přestupujícího ze sousedícího ischemického jádra dochází ke sporadické a přechodné depolarizaci neuronů zvané „intraischemická depolarizace“, která odpovídá fenoménu tzv. „spreading depression“ <sup>(34, 44)</sup>.

V akutní fázi iktu je prokázána přítomnost penumbry i její potenciaální reverzibilita <sup>(7)</sup>. Její záchrana je předmětem trombolýzy provedené v prvních hodinách po vzniku fokálního ischemického postižení mozku. Objem tkáně mozku v polostínu se v čase dramaticky vyvíjí. S časem od vzniku iktu se její objem zmenšuje. V oblasti s perfuzí 12 ml/100g/min přežívají neurony jen asi hodinu, kdežto ve tkáni s perfuzí 18-20 ml/100g/min i více než 3-4 hodiny <sup>(7, 48)</sup>. To naznačuje, že s časovým odstupem od iktu se možnosti záchrany takto hypoperfundované oblasti stávají nereálné. Existují však zprávy o přítomnosti oblasti tzv. „misery perfusion“ i po 30, resp. 48 hodinách od iktu <sup>(30, 88)</sup>. Tyto skutečnosti nevylučují možnost jejího přetrvávání i delší dobu <sup>(36)</sup>.

Důležitou vlastností penumbry je ovlivnění pozdní úpravy neurologického deficitu. Pravděpodobným principem je periinfarktová neuronální reorganizace <sup>(26)</sup>. Tato teorie je podpořena studii ukazujícími zvýšenou aktivaci v těchto oblastech reorganizace, provedených pomocí PET a funkční magnetické rezonance (fMRI) <sup>(17, 59)</sup>. Proto i hodnocení výsledného neurologického nálezu po ischemickém postižení mozku je doporučeno nejdříve po 60 dnech od příhody. Nález pak odpovídá skutečné poiktové úpravě stavu.

### **3.1.1 Vyšetření neuronální aktivity**

#### **EEG**

Kontinuální záznam ze skalpových elektrod. Získaný elektrický signál je hodnocen nativně nebo je používána spektrální analýza. Hodnocení je prováděno

v 30sekundových intervalech. Hodnotí se zastoupení vln jednotlivých frekvenčních spekter. Snížení amplitudy nebo posun do oblasti pomalých vln ( $\delta$  nebo  $\theta$ ) jsou projevy snížené neuronální aktivity, jak je tomu při hypoperfuzi<sup>(25)</sup>.

### **SEPs**

Elektrickým podnětem na periférii, nejčastěji na senzitivním nervu, jsou podrážděna vlákna somatosenzorické dráhy. S fázovým intervalem od podnětu dochází ke generování změny elektrického pole v celém průběhu somatosenzorické dráhy. Pro vyšetření aktivity korových neuronů je vhodná stimulace n.medianus. Terminální somatosenzorická projekční oblast pro ruku je uložena na konvexitě mozku přibližně 7 cm od vertexu. Generátor primární korové odpovědi N20/P25 je uložen v zadní stěně centrálního sulku, area 3b. SEPs reprezentují aktivitu pouze určité omezené korové oblasti, avšak informují o vodivosti celé spinothalamokortikální dráhy. Somatosenzorická oblast reprezentuje oblast mozku zásobenou MCA. SEPs jsou ve srovnání s EEG velmi rezistentní vůči anestetikům. Hlavním znakem poklesu rCBF je pokles amplitudy N20/P25. Tomuto poklesu obvykle předchází opoždění, snižování, až vymizení pozdních vln (N30, P45, N60, ...). Uplatnění SEPs i EEG pro sledování mozkové perfuze je především v intraoperačním monitorování<sup>(25, 77, 78)</sup>.

## **4 Poznámky k fyziologii a patofyziologii iktu**

Dominantní podíl na vzniku ischemické příhody má embolizace, bez ohledu na její zdroj. Výskyt asymptomatické embolizace v povodí MCA, detekované TCD, je nezávislým prediktorem rizika iktu u symptomatických i asymptomatických stenóz vnitřní karotidy<sup>(46, 53, 57)</sup>. Zdrojem embolů při stenotickém procesu ICA je smáčivý a zároveň trombogenní povrch v místě stenozujícího plátu. Embolizace do distálního řečiště způsobí ischemický infarkt. Hlavním smyslem CEA je proto odstranění trombogenního plátu jako možné příčiny embolizace<sup>(41, 47)</sup>. Není možné ovšem paušálně vyloučit sdružení příčin, tj. při stenóze ICA není narušena hemodynamika mozku.

Všechny kompenzační mechanismy mozkového řečiště se v dostatečné míře uplatňují hlavně tehdy, když je stenotický proces postihující ICA pozvolný. Tím je dán dostatek času pro otevření spojek, které se stanou suficientními kolaterálami. Při akutním uzávěru tepny nemají spojky možnost se dostatečně rozvinout a vzniká ischemie.

**Hemodynamické parametry** se mění především v místě stenózy. Tam dochází k urychlení krevního proudu, v poststenotickém úseku vznikají turbulence a ty potom způsobují dilataci vnitřní karotidy (poststenotická dilatace).

Termín „hemodynamicky významná stenóza“ extrakraniálního úseku vnitřní karotidy je silně kontroverzní označení. Tento termín byl některými autory zpochybněn a označen za zavádějící<sup>(29, 63)</sup>, někteří k němu zaujímají velmi rezervovaný postoj<sup>(10, 41)</sup>, jiní jej považují za příznačný<sup>(16, 31, 81, 86)</sup>. Caplan popsal prakticky **neoddělitelnou souhrnu embolizace s hypoperfuzí** při vzniku ischemie, i když potvrdil embolizaci jako dominantní příčinu iktu<sup>(15)</sup>. Je rozdíl zda hodnotíme stenózu tepny pouze jako úsek trubice a **hodnotíme proudění** v ní **nebo** zda sledujeme **vliv stenózy na funkci** orgánu, který zásobuje. Druhá varianta se jeví smysluplnější pro svůj klinický význam. Léčba stenózy ICA se neprovádí kvůli opravě tepny, ale kvůli ochraně mozku.

Rozvoj případné poruchy intrakraniální hemodynamiky není závislý na stupni extrakraniální stenózy ICA<sup>(9, 42, 60-65)</sup>. Jiní autoři naopak uvádějí soulad mezi závažností

extrakraniální stenózy a frekvencí poruch hemodynamiky <sup>(40, 43, 45, 87)</sup>. K narušení hemodynamiky mozku při stenóze ICA významně přispívá jak nedostatečnost kolaterál Willisova okruhu, tak i současná okluze některé z dalších extrakraniálních tepen <sup>(8,39,41,45)</sup>. Skupina nemocných se sníženou vaskulární rezervou mozkového řečiště tvoří menšinu ve skupině se stenózou nebo okluzí ICA. Nemocní se sníženou vaskulární rezervou mají významně zvýšené riziko následného ischemického infarktu <sup>(28, 40, 47, 49, 75, 80, 85)</sup>. Jiná hemodynamická situace nastává při stenóze tepny distálně od Willisova okruhu. Zde již má zúžení průsvitu významný vliv na perfuzi tkáně distálně od stenózy, protože uplatnění kolaterál je zde značně omezené.

#### 4.1 Patofyziologie mozkové ischemie

Za stavu, kdy je porušena dodávka O<sub>2</sub> a glukózy, dochází k poruše funkce neuronů. Neuvažujeme stavy spojené s působením toxických a metabolických vlivů. Klinickým projevem jsou neurologické abnormality (paréza, porucha citlivosti, řeči, smyslových funkcí, paměti, kognitivních funkcí nebo i porucha vědomí). Všechny tyto příznaky mohou být přechodné nebo trvalé. Jejich závažnost závisí na hloubce hypoperfuze, délce trvání poruchy dodávky chemických substancí nutných pro správnou funkci neuronů, lokalizaci a objemu vzniklé ischemie.

Region mozkové tkáně zásobený uzavřenou cévou rychle podléhá dramatickým změnám. Tato oblast nemá ostré hranice. Sestává se z ischemického jádra „ischemic core“, kde dochází k nevratnému a definitivnímu zániku neuronů a gliie během několika minut. Zóna plynulého přechodu mezi ischemickým jádrem, které podléhá prakticky ihned nekróze, a normálně prokrvenou tkání mozku je nazývána **penumbra**. Přežívání neuronů v penumbře závisí na rCBF a době trvání hypoperfuze. Čím hlubší je hypoperfuze nebo čím delší je její trvání, tím menší objem tkáně může obnovením krevního průtoku obnovit také svou funkci. Časové okno je zde v řádu hodin. Baron a jeho kolektiv obraz penumbry popsali na PET. Zde ji definovali jako oblast se zvýšenou rOEF <sup>(6)</sup>. Na MRI byla popsána jako rozdíl mezi difuzně váženým a perfuzně váženým obrazem tzv.: „DWI/PWI mismatch“ <sup>(4, 38)</sup>.

### 5 Předpoklady a cíle práce

Cílem předkládané práce bylo přispět k řešení uvedených nejistot:

Definovali jsme tyto otázky:

- 1) Je u nemocných v době CEA, tj.: 2-6 týdnů po neinvalidizující ischemické příhodě, s jednostrannou symptomatickou stenózou ICA  $\geq 70$  % prokazatelné narušení elektrické aktivity korových neuronů na straně stenózy?
- 2) Je možné arteficiální vazodilatací (hyperkapnií) zvýšit elektrickou aktivitu korových neuronů centrální oblasti na straně stenózy v obraze skalpových SEPs n.medianus?
- 3) Je reálné za 2-6 týdnů po ischemické příhodě a po CEA předpokládat zvýšení elektrické aktivity v obraze skalpových SEPs n.medianus na straně stenózy?

## 6 Materiál a metodika

### 6.1 Soubor

V období od 1/2002 do 10/2005 byli prospektivně vyšetřováni pacienti indikovaní k CEA na základě nedávné ischemické příhody a pozitivního nálezu na DSA cév zásobujících mozek.

Kritérii pro zařazení do studie byla v posledních 6 týdnech prodělaná ischemická příhoda typu tranzitorní ischemické ataky (TIA), reverzibilního ischemického neurologického deficitu (RIND) nebo malého iktu („minor stroke“) dle modifikované Rankinovy škály (mRS)  $\leq 2$  a dále pozitivní nález na DSA: unilaterální stenóza extrakraniálního úseku ICA 70-99 % měřena metodou North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)<sup>(58)</sup>. Každý pacient byl před zařazením do studie poučen a podepsal informovaný souhlas.

Kritéria vylučující zařazení byla: závažné kardiální a/nebo plicní onemocnění, dekompenzovaná hypertenze, ischemie  $> 1/3$  teritoria MCA nebo zasahující do bazálních ganglií dle CT, hemorhagický iktus, kontralaterální stenóza ICA  $> 50\%$ , intrakraniální stenóza, ischemické příznaky z kontralaterálního karotického řečiště nebo zadního povodí, jakákoliv intrakraniální expanze, srdeční selhání, diabetes mellitus s orgánovými komplikacemi a/nebo polyneuropatií.

Definitivně bylo zařazeno a dále sledováno celkem 58 nemocných. 41 nemocných s neurologickým nálezem dle škály National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)  $\leq 2$  bylo zařazeno do skupiny A a 17 pacientů klasifikovaných dle NIHSS  $> 2$  a zároveň dle mRS  $\leq 2$  tvořilo skupinu B.

**Skupinu A** tvořilo 28 mužů a 13 žen průměrného věku 65,1 a 57,7 let. Celkové věkové rozmezí bylo 33-82 let, průměrný věk celé skupiny byl 63,9 let. 19 nemocných (46,3 %) mělo ischemickou příhodu z povodí ICA vpravo a 22 (53,7 %) z povodí ICA vlevo. Vstupní neurologický nález NIHSS byl v rozmezí 0-2 bodů. Průměrná hodnota byla 0,59 bodů. Časový odstup od příhody do provedení CEA byl v rozmezí 14-40 dnů, v průměru 28,7 dnů. 33 nemocných bylo léčeno pro hypertenzi (80,4 %), 16 pro ischemickou chorobu srdeční (ICHS) (39,0 %) a 14 pro diabetes mellitus bez orgánových změn (34,1 %). Hyperlipoproteinémie byla diagnostikována u 26 nemocných (63,4 %), 16 z nich bylo léčeno statiny.

**Skupina B** byla tvořena 12 muži a 5 ženami v průměrném věku 62,8 let a 58,2 let. Celkové věkové rozmezí bylo 42-83 let, průměrný věk celé skupiny byl 61,9 let. Ischemickou příhodu z pravostranného povodí ICA prodělalo 11 (64,7 %) a z levostranného 6 nemocných (35,3 %). Vstupní NIHSS bylo v rozmezí 3-8 bodů, průměrná hodnota byla 4,88 bodů. Časový odstup od příhody do provedení CEA byl v rozmezí 14-42 dnů, v průměru 25,76 dnů. 13 nemocných bylo léčeno pro hypertenzi (76,5 %), 6 pro ICHS (35,3 %), jeden prodělal infarkt myokardu 6 měsíců před zařazením do studie. Pro diabetes mellitus bylo léčeno 7 pacientů (41,2 %). Hyperlipoproteinémie byla u 10 (58,8 %), statiny bylo léčeno 5 z nich.

Vyšetření bylo provedeno u každého nemocného celkem třikrát v následujících obdobích: 0-2 dny před CEA, 3.-7. den po CEA, 3 měsíce po CEA. Doba od zařazení do studie do CEA byla 3-5 dní. Pokud bylo vyšetření před CEA provedeno v den operace, bylo to vždy před premedikací.

Každé vyšetření mělo tři fáze: V první fázi (klid) nemocný dýchal přes masku atmosférický vzduch. V druhé fázi (hyperkapnie) dýchal maskou směs vzduchu a CO<sub>2</sub>. Ve třetí fázi (klid po hyperkapnii) byla maska sejmuta a pacient dýchal atmosférický vzduch.

Rychlost průtoku v MCA byla sledována oboustranně pomocí TCD, neuronální aktivita byla sledována jednostranně pomocí SEPs n.medianus.

Hyperkapnie byla zajištěna inhalací směsí 5 % CO<sub>2</sub> a 95 % O<sub>2</sub> maskou s jednocestným ventilem. Cílová hodnota et-CO<sub>2</sub> při hyperkapnii byla 7,0-7,5 kPa.

## 6.2 Transkraniální Doppler (TCD)

Rychlost průtoku byla měřena v MCA oboustranně přístrojem Multidop T2 firmy DWL (Elektronische Systeme, Sipplingen, Germany). Sondy byly umístěny a fixovány pomocí „head setu“ Marc 600 (Spencer Technologies). Použity byly 2 MHz sondy, insonace byla skrz temporální okno v hloubce 54-58 mm<sup>(1)</sup>.

Hodnocena byla průměrná hodnota PSV a  $V_{\text{mean}}$  získaná z intervalu ustáleného stavu „plateau“ každé fáze vyšetření trvající minimálně 30 s. Jako mez narušené cerebrovaskulární rezervy byla stanovena hodnota 20 % vzestupu střední rychlosti průtoku v MCA při hyperkapnii<sup>(18,47)</sup>.

## 6.3 Somatosenzorické evokované potenciály (SEPs)

Stimulace n. medianus byla povrchovou bipolární elektrodou na zápěstí. Podnět byl monofázický, pravouhlý pulz šíře 200  $\mu$ s, frekvence 6,7 Hz a intenzity dostatečné k vyvolání jasně viditelné opozice palce.

Registrace korových odpovědí byla ze skalpu v zapojení C3'/C4'-Fz (dle mezinárodního rozdělení 10-20), pásmová propust 20-2000 Hz, časová základna 100 ms, citlivost záznamu 2-10  $\mu$ V a zprůměrněno bylo 200 záznamů na 1 set. Pro vyšetření SEPs byl vždy použit přístroj Epoch Lite firmy Axon Systems v. 3.67. Kritérium pro abnormní odpovědi bylo stanoveno na 20 % rozdílu proti straně druhé. Označením stran SEPs je myšlen vztah poloviny skalpu (registrace) a stenózy ICA. „Ipsilaterální strana“ je stranou stenózy.

Hodnoceny byly aritmetické průměry hodnot SEPs registrované z ipsilaterální strany skalpu (latence N20, amplituda N20/P25 a integrál křivky v intervalu 15 až 100 milisekund (AUC 15-100)) a TCD registrované bilaterálně (PSV,  $V_{\text{mean}}$  a PI) pořízené v každé fázi vyšetření.

## 6.4 Statistika

Pro statistické vyhodnocení byl z důvodu nízkého počtu pozorování použit Wilcoxonův znaménkový test. Statisticky byly hodnoceny a srovnávány výsledky získané při vyšetřeních SEPs a TCD, které byly hlavním předmětem práce. Výsledky byly zpracovány statisticky, za spolupráce firmy SPSS Česká Republika, spol. s r.o. Ke zpracování byl použit software SPSS v.13. Hladina statistické významnosti byla předem stanovena ( $p=0,05$ ).

Všichni nemocní podepsali informovaný souhlas s provedením uvedených vyšetření a operace na vnitřní karotidě.

## 7 Výsledky

### 7.1 Vliv hyperkapnie

Všichni nemocní snesli požadovanou minimální dobu hyperkapnie (3 minuty) při všech vyšetřeních. Hodnoty BFV nebyly dále korigovány dle změn MAP v průběhu hyperkapnie.

#### Skupina A:

**Před CEA:** Vlivem hyperkapnie došlo k vzestupu amplitudy N20/P25 pouze u 16 pacientů (39,0 %) v rozmezí 0,08 – 0,91  $\mu$ V, u jednoho se amplituda nezměnila. V rámci celé skupiny však došlo ke statisticky významnému poklesu amplitudy N20/P25 ( $p=0,028$ ). Ve srovnání se změnami hemodynamickými byla statistická významnost zdatelně nižší. Vzestup PSV vlivem hyperkapnie byl o 5,3 – 148,3 %, v průměru o 52,1 % (z 68,7 cm/s na 109,0 cm/s) ( $p<0,001$ ).  $V_{\text{mean}}$  vzrostla o 19,5 – 158,1 %, v průměru o 65,8 % (z 41,4 cm/s na 69,9 cm/s) ( $p<0,001$ ). Goslingův index pulzatility (PI) významně klesl z průměrné hodnoty 1,016 na 0,848 ( $p<0,001$ ).

**Po CEA:** Vlivem hyperkapnie byl zaznamenán vzestup amplitudy N20/P25 u jiných 14 pacientů (34,1 %) v rozmezí 0,10 – 2,10  $\mu$ V, u dvou se amplituda nezměnila. Celkově však došlo ke statisticky významnému poklesu amplitudy N20/P25 ( $p=0,032$ ). AUC 15-100 se při hyperkapnii statisticky významně snížila ( $p=0,04$ ). Vzestup PSV vlivem hyperkapnie byl v rozmezí 8,3 – 110,9 %, v průměru o 52,2 % (z 74,8 cm/s na 110,3 cm/s) ( $p<0,001$ ).  $V_{\text{mean}}$  vzrostla v rozmezí 7,1 – 132,3 %, v průměru o 71,8 % (z 41,0 cm/s na 65,7 cm/s) ( $p<0,001$ ). PI klesl z průměrné hodnoty 1,343 na 1,063 ( $p<0,001$ ).

**Za 3 měsíce po CEA:** Vlivem hyperkapnie došlo ke statisticky nevýznamné změně amplitudy N20/P25 ( $p=0,5$ ). Amplituda N20/P25 vzrostla pouze u 10 pacientů (24,4%) v rozmezí 0,25 – 1,07  $\mu$ V. Vzestup PSV vlivem hyperkapnie byl o 19,6 – 112,7 %, v průměru o 59,6 % (z 78,0 cm/s na 116,5 cm/s) ( $p<0,001$ ).  $V_{\text{mean}}$  vzrostla o 30,8 – 171,6 %, v průměru o 78,0 % (z 43,1 cm/s na 75,2 cm/s) ( $p<0,001$ ). PI významně klesl z průměrné hodnoty 1,228 na 0,985 ( $p<0,001$ ) [Tab. č.1 a 2].

Období	Parametr	Klid $\pm$ SD	Hyperkapnie $\pm$ SD	P-hodnota
před CEA	N20 latence	20.23 $\pm$ 1.02	20.19 $\pm$ 1.03	NS
	N20/P25 amplituda	2.95 $\pm$ 1.73	2.80 $\pm$ 1.58	0.02779
	AUC 15-100	48.09 $\pm$ 24.13	45.34 $\pm$ 21.75	NS
po CEA	N20 latence	20.38 $\pm$ 1.22	20.22 $\pm$ 1.03	NS
	N20/P25 amplituda	2.93 $\pm$ 1.27	2.68 $\pm$ 1.05	0.03234
	AUC 15-100	51.03 $\pm$ 32.50	46.05 $\pm$ 20.08	0.04360
3 měsíce po CEA	N20 latence	20.66 $\pm$ 0.76	20.67 $\pm$ 0.73	NS
	N20/P25 amplituda	2.63 $\pm$ 1.40	2.61 $\pm$ 1.02	NS
	AUC 15-100	46.94 $\pm$ 19.19	46.29 $\pm$ 18.47	NS

Tabulka 1: Vliv hyperkapnie na SEPs n.medianus ve skupině A.

Období	Parametr	Klid ± SD	Hyperkapnie ± SD	P-hodnota
před CEA	PSV	71.73 ± 20.48	108.97 ± 35.45	<0.00001
	V <sub>mean</sub>	43.89 ± 12.80	69.89 ± 21.18	<0.00001
	PI	1.016 ± 0.334	0.848 ± 0.237	0.00010
po CEA	PSV	74.79 ± 23.08	110.34 ± 41.00	<0.00001
	V <sub>mean</sub>	40.97 ± 15.49	65.65 ± 29.46	<0.00001
	PI	1.343 ± 0.500	1.063 ± 0.374	0.00002
3 měsíce po CEA	PSV	76.95 ± 30.49	116.50 ± 45.68	0.00023
	V <sub>mean</sub>	43.04 ± 16.86	75.24 ± 28.17	<0.00001
	PI	1.228 ± 0.367	0.985 ± 0.244	0.00001

Tabulka 2: Vliv hyperkapnie na BFV v MCA ve skupině A.

### Skupina B:

**Před CEA:** Vlivem hyperkapnie došlo k vzestupu amplitudy N20/P25 u 8 pacientů (47,1 % nemocných ze skupiny B) v rozmezí 0,02 – 1,18  $\mu$ V. Celkově došlo ke statisticky nevýznamnému poklesu amplitudy N20/P25 ( $p=0,310$ ). PSV významně vzrostla o 12,8 – 150,0 %, v průměru o 55,8 % (z 57,8 cm/s na 91,3 cm/s) ( $p<0,001$ ), V<sub>mean</sub> významně vzrostla o 11,3 – 169,3 %, v průměru o 63,5 % (z 34,3 cm/s na 57,5 cm/s) ( $p<0,001$ ). PI významně klesl z průměrné hodnoty 0,879 na 0,794 ( $p=0,0386$ ).

**Po CEA:** Vlivem hyperkapnie vzrostla amplituda N20/P25 pouze u 5 pacientů (29,4 %) v rozmezí 0,02 – 1,35  $\mu$ V. Celkově došlo ke statisticky nevýznamnému poklesu amplitudy N20/P25 ( $p=0,1788$ ). PSV významně vzrostla o 25,7 – 86,7 %, v průměru o 50,2 % (z 70,6 cm/s na 105,7 cm/s) ( $p=0,001$ ). V<sub>mean</sub> významně vzrostla o 40,5 – 91,2 %, v průměru o 64,7 % (z 37,4 cm/s na 60,8 cm/s) ( $p=0,001$ ). PI významně klesl z průměrné hodnoty 1,218 na 1,014 ( $p=0,0322$ ).

**Za 3 měsíce po CEA:** Vlivem hyperkapnie vzrostla amplituda N20/P25 jen u 4 pacientů (23,5 %) v rozmezí 0,06 – 0,39  $\mu$ V. Při hodnocení skupiny jako celku, došlo vlivem hyperkapnie ke statisticky nevýznamnému poklesu amplitudy N20/P25 ( $p=0,1250$ ). Vzestup PSV vlivem hyperkapnie byl o 31,5 – 49,5 %, v průměru o 39,5 % (z 66,7 cm/s na 104,2 cm/s) ( $p=0,0156$ ). V<sub>mean</sub> vzrostla o 41,2 – 62,2 %, v průměru o 51,7 % (z 36,7 cm/s na 61,2 cm/s) ( $p=0,0156$ ). PI klesl z průměrné hodnoty 1,314 na 1,105 ( $p=0,0156$ ) [Tab. č.3 a 4].

Období	Parametr	Klid ± SD	Hyperkapnie ± SD	P-hodnota
před CEA	N20 latence	20.46 ± 0.85	20.37 ± 0.74	NS
	N20/P25 amplituda	3.48 ± 1.48	3.28 ± 1.43	NS
	AUC 15-100	59.20 ± 20.72	57.03 ± 21.35	NS
po CEA	N20 latence	20.77 ± 0.94	20.82 ± 0.85	NS
	N20/P25 amplituda	3.83 ± 2.26	3.66 ± 2.36	NS
	AUC 15-100	58.51 ± 34.05	62.47 ± 37.37	NS
3 měsíce po CEA	N20 latence	20.66 ± 1.31	20.69 ± 1.55	NS
	N20/P25 amplituda	3.10 ± 1.40	2.89 ± 1.30	NS
	AUC 15-100	58.71 ± 18.70	55.43 ± 18.36	NS

Tabulka 3: Vliv hyperkapnie na SEPs ve skupině B.

Období	Parametr	Klid $\pm$ SD	Hyperkapnie $\pm$ SD	P-hodnota
před CEA	PSV	55.90 $\pm$ 27.80	91.33 $\pm$ 40.79	0.00024
	V <sub>mean</sub>	33.10 $\pm$ 14.92	57.46 $\pm$ 21.98	0.00024
	PI	0.879 $\pm$ 0.266	0.794 $\pm$ 0.253	0.03857
po CEA	PSV	70.60 $\pm$ 14.53	105.70 $\pm$ 24.12	0.00098
	V <sub>mean</sub>	37.41 $\pm$ 10.84	60.80 $\pm$ 15.70	0.00098
	PI	1.218 $\pm$ 0.542	1.014 $\pm$ 0.268	0.03223
3 měsíce po CEA	PSV	69.50 $\pm$ 17.45	104.17 $\pm$ 18.44	0.01563
	V <sub>mean</sub>	38.70 $\pm$ 13.24	61.20 $\pm$ 15.44	0.01563
	PI	1.314 $\pm$ 0.290	1.105 $\pm$ 0.274	0.01563

Tabulka 4: Vliv hyperkapnie na BFV v MCA ve skupině B.

Latence N20 v obou skupinách a AUC 15-100 ve skupině B se ve všech vyšetřeních při hyperkapnii významně nezměnily. Všechny změny průtokových parametrů (PSV, V<sub>mean</sub>, PI) v obou skupinách byly vlivem hyperkapnie statisticky významné

## 7.2 Vliv CEA

**Skupina A:** Časně po CEA, pouze v klidu následujícím po hyperkapnii, klesla rychlost průtoku ve střední hodnotě (V<sub>mean</sub>) (p=0,017). Dále došlo k vzestupu PI v klidu (p<0,0001), při hyperkapnii (p=0,0057) i v klidu následujícím po hyperkapnii (p=0,004) [Tab. č.5, 6]. Změny zmíněných parametrů byly statisticky významné. Za 3 měsíce byl již vzestup V<sub>mean</sub> i PI proti předoperačním hodnotám nevýznamný.

**Skupina B:** PSV statisticky významně vzrostla po CEA v klidu (p=0,047) a při hyperkapnii (p=0,035), V<sub>mean</sub> však nevykazovala statisticky významných změn po operaci. Rychlosti průtoku v MCA (PSV i V<sub>mean</sub>) za 3 měsíce po CEA byly v obou skupinách srovnatelné s rychlostmi předoperačními. PI se statisticky významně zvýšil pouze po CEA v klidu (p=0,006), při hyperkapnii (p=0,014) i v klidu následujícím po hyperkapnii (p=0,05) [Tab. č.7 a 8].

Žádný z parametrů neuronální aktivity v obou skupinách se statisticky významně nezměnil ani po CEA, ani za 3 měsíce po CEA. Jedinými výjimkami byly: vzestup AUC 15-100 v klidu pouze krátce po CEA (p=0,034) a vzestup latence N20 pouze při porovnání hodnot 3 měsíce po CEA a před CEA a jen ve fázích hyperkapnie (p=0,05).

Období	Parametr	Před CEA $\pm$ SD	Po CEA $\pm$ SD	P-hodnota
klid	N20 latence	20.23 $\pm$ 1.02	20.38 $\pm$ 1.22	NS
	N20/P25 amplituda	2.95 $\pm$ 1.73	2.93 $\pm$ 1.27	NS
	AUC 15-100	48.09 $\pm$ 24.13	51.03 $\pm$ 32.50	0.03392
CO2	N20 latence	20.19 $\pm$ 1.03	20.22 $\pm$ 1.03	NS
	N20/P25 amplituda	2.80 $\pm$ 1.58	2.68 $\pm$ 1.05	NS
	AUC 15-100	45.34 $\pm$ 21.75	46.05 $\pm$ 20.08	NS
po CO2	N20 latence	20.27 $\pm$ 1.09	20.35 $\pm$ 1.13	NS
	N20/P25 amplituda	2.91 $\pm$ 1.94	2.81 $\pm$ 1.16	NS
	AUC 15-100	46.93 $\pm$ 24.78	47.52 $\pm$ 18.83	NS

Tabulka 5: Vliv CEA na SEPs ve skupině A.



Období	Parametr	Před CEA ± SD	Po CEA ± SD	P-hodnota
klid	PSV	71.73 ± 20.48	74.79 ± 23.08	NS
	Vmean	43.89 ± 12.80	40.97 ± 15.49	NS
	PI	1.016 ± 0.334	1.343 ± 0.500	0.00002
CO2	PSV	108.97 ± 35.45	110.34 ± 41.00	NS
	Vmean	69.89 ± 21.18	65.65 ± 29.46	NS
	PI	0.848 ± 0.237	1.063 ± 0.374	0.00572
po CO2	PSV	67.96 ± 18.56	66.38 ± 19.02	NS
	Vmean	38.26 ± 11.35	33.11 ± 13.96	0.01678
	PI	1.182 ± 0.421	1.487 ± 0.584	0.00359

Tabulka 6: Vliv CEA na BFV v MCA ve skupině A.

Období	Parametr	Před CEA ± SD	Po CEA ± SD	P-hodnota
klid	N20 latence	20.46 ± 0.85	20.77 ± 0.94	NS
	N20/P25 amplituda	3.48 ± 1.48	3.83 ± 2.26	NS
	AUC 15-100	59.20 ± 20.72	58.51 ± 34.05	NS
CO2	N20 latence	20.37 ± 0.74	20.82 ± 0.85	NS
	N20/P25 amplituda	3.28 ± 1.43	3.66 ± 2.36	NS
	AUC 15-100	57.03 ± 21.35	62.47 ± 37.37	NS
po CO2	N20 latence	20.69 ± 0.88	20.72 ± 0.90	NS
	N20/P25 amplituda	3.29 ± 1.34	3.92 ± 2.21	NS
	AUC 15-100	55.55 ± 18.22	65.50 ± 40.96	NS

Tabulka 7: Vliv CEA na SEPs ve skupině B.

Období	Parametr	Před CEA ± SD	Po CEA ± SD	P-hodnota
klid	PSV	55.90 ± 27.80	70.60 ± 14.54	0.04688
	Vmean	33.10 ± 14.92	37.41 ± 10.84	NS
	PI	0.879 ± 0.266	1.218 ± 0.542	0.00586
CO2	PSV	91.33 ± 40.79	105.70 ± 24.12	0.03516
	Vmean	57.46 ± 21.98	60.80 ± 15.70	NS
	PI	0.794 ± 0.253	1.014 ± 0.268	0.01367
po CO2	PSV	58.69 ± 25.28	61.20 ± 15.08	NS
	Vmean	33.48 ± 14.15	31.73 ± 11.57	NS
	PI	1.060 ± 0.363	1.410 ± 0.741	0.04883

Tabulka 8: Vliv CEA na BFV v MCA ve skupině B.

Chirurgické komplikace byly dvě, obě ve skupině A. Jednou byl velký podkožní hematom, který vyžadoval časnou revizi rány. Ta byla provedena 4 hodiny po dokončení jinak nekomplikované primární operace. Topický neurologický nález se nezměnil, další průběh již byl bez komplikací. U druhého nemocného došlo 2 týdny po operaci k mozkové hemorhagii ipsilaterálně k provedené CEA. Neurologický nález se po přechodném zhoršení z NIHSS 1 na 3 upravil k původnímu stavu. Celková 30denní morbidita byla souhrnně 3,4 % (ve skupině A 4,9 %, ve skupině B 0 %) mortalita nebyla zaznamenána.

Sonografické pooperační kontroly na základě urychlení krevního proudu stanovily u 3 nemocných ze skupiny A a u jednoho ze skupiny B restenózu > 50 % 12-24 měsíců (v průměru 19 měsíců) po CEA. DSA sonografický nález restenózy u žádného z těchto pacientů nepotvrdila. Všechna podezření na restenózu byla klinicky asymptomatická, vzniklá pouze na základě rutinních sonografických kontrol.

## 8 Diskuze

Záměrem práce bylo odpovědět na definované otázky pomocí testů běžně používaných, co nejméně zatěžujících a v neurologické praxi dostupných. Použité testy mají i své omezení:

Pomocí TCD není možno přímo měřit rCBF, absolutní hodnoty BFV nekorelují s rCBF. Ale změny BFV při testování CVR poměrně dobře odráží změny rCBF.

Sledování TK v průběhu hyperkapnie a aproximace hodnot k TK přispívá ke zpřesnění výsledků<sup>(23)</sup>. Všeobecně však vliv hypertenze při hyperkapnii (inhalací 5 % CO<sub>2</sub>) není považován za významný<sup>(40, 79)</sup>. Změny TK způsobené hyperkapnií jsou u zdravé populace nevýznamné<sup>(79)</sup>.

Předpokladem pro sledování evokované aktivity neuronů senzomotorické oblasti byla představa okrsku mozkové tkáně, ve kterém je po ischemické příhodě průtok natolik snížen, že omezuje metabolické a energetické pochody přežívajících neuronů do té míry, že jsou elektricky němé. Potvrzením správnosti předpokladů byla očekávána pozitivní změna evokované aktivity neuronů při zvýšení průtoku mozkovou tkání v průběhu hyperkapnie a obdobné ovlivnění provedením CEA.

### 8.1.1 Vazoreaktivita

Snížení nebo vyčerpání CVR dle změn BFV vlivem hyperkapnie nebylo ani v jedné skupině: hemodynamická rezerva byla vždy zachována. Vzestup BFV při hyperkapnii byl vždy nad hranicí označující narušení CVR vyjma technicky nekvalitních záznamů. V případě hemodynamického kompromisu před operací lze předpokládat vyšší klidové hodnoty BFV v MCA a sníženou CVR. Nižší klidové hodnoty PSV ipsilaterálně (skupina B), vyrovnané hodnoty pooperační v obou skupinách a zachovaná CVR tomu neodpovídají.

PI ukazuje na stav periferní rezistence mozkového řečiště. Předoperační hodnoty PI se pohybovaly v oblasti horní hranice širší normy nebo byly mírně abnormální. Hodnoty PI byly hyperkapnií i CEA ovlivněny nejen symetricky, ale také dlouhodobě (3 měsíce po CEA).

Předložený soubor byl malý a výskyt hemodynamického kompromisu byl výjimečný, ale zkušenosti z velkých souborů jsou obdobné. Na našem pracovišti, kde bylo provedeno více než 1200 CEA, se vyskytl pouze jeden příkladný nemocný s jasně vyjádřeným hemodynamickým kompromisem podmíněným jednostrannou symptomatickou stenózou ICA. U tohoto nemocného, se stenózou ICA vlevo 90 %, docházelo postprandiálně k rozvoji přechodné pravostranné hemiparézy, afázie a snížení neuronální aktivity. Po CEA vlevo se klinický deficit zlepšil, aktivita neuronů se zvýšila a ataky se již dále neopakovaly. Regionální hypoperfuze byla verifikována SPECT, změny neuronální aktivity SEPs.

### 8.1.2 Neuronální aktivita

Významnost změn SEPs se ve srovnání s významností změn hemodynamických lišily velmi výrazně, často o 2 až 3 řády. Před a časně po CEA došlo ve skupině A na straně stenózy při hyperkapnii k významnému poklesu amplitudy N20/P25. Za 3 měsíce po CEA byly rozdíly už statisticky nevýznamné. Lze soudit, že po ischemické příhodě došlo k regionální paralýze kapilár, které byly za klidových podmínek maximálně

dilatovány a dočasně ztratily schopnost konstriktce. V okolí postiženého ložiska arteficiální hyperkapnie způsobila vazodilataci a pokles periferního odporu. Indukovanou vazodilatací pak došlo k regionální redistribuci krve mezi oblastí se zachovanou autoregulací a oblastí vazoparalýzy. Důsledkem byla relativní hypoperfuze v regionu kapilární vazoparalýzy během hyperkapnie a s ní bylo spojeno přechodné snížení elektrické aktivity korových neuronů. To se projevilo poklesem amplitudy skalpových SEPs n.medianus v úvodních vyšetřeních (před CEA a po CEA). Po úpravě autoregulačních mechanismů, tj. při kontrole za 3 měsíce po CEA, byly již poměry v ložisku proběhlé ischemie vyrovnány: Restaurace tonu kapilár a autoregulace po ischemické atace trvá přibližně 4-6 týdnů<sup>(47, 63, 76)</sup>. Po uplynutí této doby k regionální redistribuci krve již nedocházelo.

Ve skupině B změny amplitudy N20/P25 nedosáhly statistické významnosti. Lze předpokládat, že při ischemické příhodě byl pokles rCBF významnější a trval déle než ve skupině A. Důsledkem byla větší oblast nečinných korových neuronů podmíněná jejich rozsáhlejším a méně selektivním zánikem při ischemické příhodě. Tuto skutečnost podporuje i větší četnost a objem morfologických změn tkáně mozku.

Významné změny SEPs se projevily pouze u nemocných ve skupině A. Pravděpodobných vysvětlení je více. Jedním z nich je nízký počet vyšetřených pacientů způsobený přísnými vstupními kritérii výběru, což mohlo zvýšit pravděpodobnost statistické chyby. Druhým, a pravděpodobnějším vysvětlením, je fakt, že ischemií postižená oblast byla ve skupině A zřejmě malá, a možná i jen dočasná tak, že se neprojevila trvalou klinickou poruchou. Byla však dostatečně velká, aby se mohla projevit ve změně SEPs. Četnost CT/MRI nálezů odpovídajících normě byla ve skupině A vyšší. Selektivní ztrátu neuronů CT ani MRI neodhalí<sup>(30, 55)</sup>. V malých okrcích kůry v místě proběhlé ataky, které nepodlehly trvalému zániku, se mohly uplatnit kolaterály z okolí a určité, dostatečně velké množství, přežívajících neuronů v regionu paralyzovaných kapilár se mohlo významně podílet na změnách amplitudy SEPs v průběhu hyperkapnie.

Přechodová zóna mezi ischemickým jádrem a zdravou tkání má význam hlavně v akutní fázi iktu. Přežívání neuronů v této zóně je závislé na stavu rCBF a době trvání hypoperfuze. Po rozsáhlejších příhodách dochází v okrajových zónách malacie k přechodné regionální vazoparalýze. Množství léčebně ovlivnitelných (přežívajících) neuronů je však v této oblasti malý a změna elektrické aktivity vyvolaná redistribucí krve při hyperkapnii není tak velká, aby dosáhla statistické významnosti. Není ale možné stanovit, že tato populace neuronů neexistuje. Mikroskopicky byl prokázán plynulý přechod poklesu denzity přežívajících neuronů i pokles rCBF v hraniční zóně mezi jádrem chronického infarktu a normální tkání<sup>(12, 52, 74)</sup>.

V experimentu na opicích a psech byla ukázána závislost amplitudy evokovaných odpovědí na změnách rCBF při brisční okluzi MCA. Závislost nebyla lineární, ale byla nalezena kritická hodnota rCBF, pod kterou SEPs úplně vymizely a naopak nad ní se plně restaurovaly<sup>(11)</sup>. Interval rCBF, který byl provázen zásadními změnami SEPs byl velmi úzký (12-16 ml/100g/min). Hyperkapnie v této fázi ischemie způsobila zvýšení rCBF i zvýšení amplitudy SEPs<sup>(56)</sup>. Tato pozorování závislosti elektrické aktivity neuronů a průtoku byla potvrzena i v humánních podmínkách intraoperačně v průběhu CEA. Soulad byl nalezen jak s nativní aktivitou, tak i s evokovanou<sup>(25)</sup>.

Elektrická aktivita neuronů závisí na rCBF. Perfuze musí zajistit dostatečnou dodávku O<sub>2</sub> a glukózy neuronům tak, aby byl obrat těchto metabolitů dostatečný. Jinak přestává být neuron elektricky aktivní nebo nevratně zaniká. Pokud bychom uvažovali o oblasti kritické hypoxie, byl by tento interval velmi úzký. Také časový interval je úzký. Kolísání MAP může opakovaně způsobovat přechodnou ztrátu elektrické aktivity neuronů a její opětovné obnovení. Klinickým projevem potom bývá kolísavý neurologický deficit. Chronickým působením mírné hypoperfuze může být narušena řada metabolických pochodů, vznikají nevratné změny neuronů a nastupuje kaskáda dějů směřující k jejich zániku (apoptóze). Chronická hypoperfuze současně zhoršuje vyplavování mikroembolií, vznikají drobné ischemie a postupné neuronální ztráty. To vše se může podílet na vzniku neurologického deficitu. Tyto změny nastávají tím častěji, čím nižší je CVR. A čím nižší je CVR, tím víc se zvyšuje riziko ischemického iktu právě v těchto oblastech <sup>(15, 19-21, 28, 40, 46, 49, 60, 63, 75, 80, 85)</sup>.

Příčinou toho, že v souboru nebyla prokázána vada hemodynamiky, byl výběr nemocných k CEA. Do sledování nebyli zařazeni nemocní s postižením těžkého stupně (hemiplegie), postižením oboustranným, tlakově ani kardiálně dekompenzovaní. Stenóza ICA se vyvíjela pomalu a kolaterální oběh měl dostatek času se vyvinout.

### **8.1.3 Komparace s experimenty**

Pozorování změn rCBF pomocí TCD, SPECT, případně PET a elektrické aktivity neuronů (EEG, SEPs, BAEPs) bylo prováděno především na zvířatech (potkani, opice, kočky, psi, ...). Řada z těchto experimentů se zabývala reakcemi elektrické aktivity na vznik globální ischemie a obnovou jejich aktivity po reperfuzi. Jiné práce studovaly vliv regionální ischemie po okluzi MCA, kde se nacházejí oblasti s nízkým průtokem a větším ohrožením neuronů <sup>(11, 32, 33, 56)</sup>.

Mezi zprávami z experimentů a předloženou prací na zvířatech je několik zásadních rozdílů: 1) Hlavní odlišností je časový odstup vzniku ischemie od hodnocení neuronální aktivity (minuty a hodiny versus týdny). 2) Objem ischemického ložiska byl v experimentech vždy větší (celé povodí MCA versus malé kortikální a subkortikální léze). 3) Způsob a časový faktor reperfuze a restaurace mikrocirkulace (náhlá a plná versus pozvolná, plynulá a obvykle neúplná reperfuze). O několik týdnů opožděné klinické a elektrofyziologické vyšetření mozku, ve kterém proběhl menší iktus, má omezenou naději na nález obdobný brutálnímu experimentu.

Vývoj amplitudy SEPs s odstupem od TIA nebo RIND v řádu týdnů nenaznačil zvýšení aktivace neuronů centrální oblasti, ani vlivem krátkodobé vazodilatace, ani vlivem provedené CEA. Vysvětlením může být malý počet poškozených neuronů v porovnání s celkovým počtem funkčních neuronů senzomotorické oblasti. Avšak vývoj hodnot SEPs v čase ukazuje na přirozený průběh v chronické fázi iktu, který dosvědčuje neuronální reorganizaci a úpravu regionální vazoparalýzy. Tomu odpovídá, že významné změny SEPs byly patrné pouze ve skupině A, kde abnormity ve vstupním neurologickém skóre nebyly přítomny nebo byly pouze diskrétní a nelimitující. Zobrazovací metody odhalily méně ischemií a menšího rozsahu, kde bylo možno předpokládat zóny poiktové regionální vazoparalýzy s přežívajícími neurony. Ty byly pravděpodobně ovlivněny hyperkapnií a byly posléze zapojeny do procesu reorganizace bez ohledu na to, zda byla provedena CEA.

#### **8.1.4 „Hemodynamicky významná stenóza ICA“**

Hlavním rizikem stenózy vnitřní karotidy je vznik ischemického iktu na podkladě embolizace do distálního řečiště mozku. To potvrzuje řada důkazů o převažující emboligenní příčině ischemických iktů při symptomatické extrakraniální stenóze ICA<sup>(15, 47)</sup>. Zprůchodnění ICA v tomto úseku zásadním způsobem neovlivňuje průtok krve mozkem ani její změny způsobené hyperkapnií.

V této práci bylo ukázáno, že narušení hemodynamiky intrakraniálního řečiště při jednostranné stenóze, resp. okluzi ICA zdaleka není pravidlem. Zásadním a klíčovým pro rozvoj hemodynamického kompromisu je stav dostatečnosti kolaterál Willisova okruhu a doba, po kterou stenóza/okluze vzniká<sup>(64, 65, 67)</sup>. Postupný vznik stenózy, což je pro aterosklerotické postižení příznačné, poskytuje dostatečný čas potřebný k adaptaci preformovaných kolaterál na zvýšený průtok. Náhlý uzávěr tepny však úpravu oběhu obvykle neumožní a ischemie vznikne.

S rostoucím stupněm symptomatické stenózy ICA v intervalu 50-95 % roste BFV v ICA a roste rovněž i riziko ischemického iktu. Tehdy je CEA doporučeným postupem ke zlepšení prognózy. U stenóz > 95 % a pseudookluzí BFV v ICA prudce klesá a riziko iktu klesá též. CEA zde již postrádá protektivní úlohu<sup>(71, 72)</sup>. Tato skutečnost přispívá k závěru o převažující emboligenní příčině ischemického iktu. Když je podklad ischemie dominantně hemodynamický, tak při pseudookluzi riziko iktu prudce vzroste ve srovnání s nižšími stupni stenózy.

Výsledky předkládané práce neprokázaly pomocí TCD výskyt narušené nebo vyčerpané CVR a neodhalily tedy ani dlouhodobě hypoperfundovaný region mozkové tkáně, kde by mohly přežívat elektricky němé neurony. Výsledky jsou v souladu se zprávami o výskytu poruch hemodynamiky mozkového řečiště při symptomatické extrakraniální stenóze ICA. U těchto nemocných se stabilním neurologickým nálezem neprokazují přítomnost tkáně s obnovitelnou elektrickou aktivitou. Jen zachycením nemocných v akutní fázi iktu, s progresivně se zhoršujícím nebo fluktuujícím neurologickým deficitem a zároveň stenózou/okluzí příslušné krkavice, lze očekávat změny CVR i aktivity korových neuronů závislé na změnách rCBF. Tito nemocní jsou však zcela jinou skupinou, než ti, jejichž výsledky zde byly prezentovány. Hlavní odlišnosti jsou zjevné. Hlavním cílem urgentních CEA je obnova průtoku krve mozkem, méně často jím je eliminace zdroje sukcesivních embolizací. Neurgentní operace mají charakter prevence dalšího iktu při zachování současného neurologického stavu.

Převažující embolizační etiologie ischemických příhod při stenóze ICA nevylučuje možnost hemodynamického podílu. Neurologická porucha, vzniklá na podkladě ischemie v regionu stenotické tepny, může mít podklad v regionální hypoperfuzi, která pouze sníží aktivitu neuronů a nezpůsobí jejich morfologický zánik. Pak lze navozenou vazodilatací v této situaci očekávat obnovu elektrické aktivity určité části postižených neuronů: Vulnerabilní neurony zanikly, zatímco rezistentní si udržely proteosyntézu a přežívají aniž však generují akční potenciály. Zprůchodnění stenotické tepny obnoví původní perfuzní poměry, elektrická aktivita těchto neuronů se obnoví a neurologická porucha se může změnit nebo i upravit. Počet těchto pacientů je malý (12 %)<sup>(77)</sup>.

## 9 Závěry

Na základě výsledků provedených vyšetření SEPs a TCD v prezentovaném souboru nemocných s jednostrannou symptomatickou stenózou ICA bylo zjištěno:

- 1) Při použití skalpových SEPs n.medianus nebyla ve sledovaném souboru nemocných s jednostrannou symptomatickou stenózou ICA, 2-6 týdnů po ischemické příhodě a před CEA, zjištěna významná abnormita neuronální aktivity. Absolutní hodnoty, ani symetrie amplitudy N20/P25, ani latence N20 se významně nezměnily ani po CEA, ani za 3 měsíce po CEA.
- 2) Při použití hyperkapnie ke zvýšení průtoku krve mozkiem nebylo zjištěno významné zvýšení neuronální aktivity centrální oblasti na straně stenózy. Nebyl zjištěn statisticky významný vzestup amplitudy N20/P25 při hyperkapnii. Vazodilatací bylo dosaženo pouze statisticky významného poklesu amplitudy N20/P25 pouze u pacientů bez limitující poruchy (skupina A).
- 3) Za 2-6 týdnů po ischemické příhodě nebylo prokázáno významné zvýšení elektrické aktivity korových neuronů po CEA na straně stenózy v obraze amplitudy skalpových SEPs n.medianus. Skalповé SEPs n.medianus se za 3 měsíce po CEA nevýznamně lišily od předoperačních.

Aktivita neuronů byla při všech vyšetřeních symetrická a nebyla snižena. Lze předpokládat, že všechny neurony senzomotorické oblasti měly v klidovém stavu perfuze dostatečný přísun kyslíku a glukózy natolik, aby všechny mohly generovat a/nebo převádět akční potenciály. Zvýšením perfuze vazodilatací ani provedením CEA již nebylo možno dalšího zvýšení elektrické aktivity neuronů dosáhnout.

## 10 Summary

### Hypercapnia impact on vascular and neuronal reactivity in patients before and after carotid endarterectomy

Indications for carotid endarterectomy (CEA) of symptomatic and asymptomatic internal carotid artery (ICA) stenosis were based on numerous randomised studies. The benefit was rated relative to the lowered risk of ipsilateral stroke relapse. There is evidence that rCBF correlates with brain electrical activity (EEG, SEPs). Somatosensory function is represented by evoked neuronal activity in central region. Can the neuronal activity in primary somatosensory cortex be influenced by hypercapnia-induced increased rCBF or CEA in patients with ICA stenosis or is a change such as that permanent?

The aim of the present study was to determine whether CEA in unilateral symptomatic stenosis in the extracranial vascular system had a bearing on neuronal activity in the central region of the cerebral cortex.

#### Material and methods

The criteria for enrollment in the study were a history of ischaemic insult (TIA, RIND, minor stroke) less than six weeks before admission and unilateral stenosis of the ICA of 70-99 % measured on the DSA with the NASCET method. Patients were divided into two groups: **Group A** (28 men and 13 women) with their initial NIHSS  $\leq 2$ . **Group B** consisted of 12 men and 5 women, starting NIHSS was from 3 to 8. All patients were examined before CEA, on post-operative days 3-7 and 3 months after CEA. SEPs and TCD were recorded under three phases: at rest, during hypercapnia and at rest following hypercapnia. N20 latency, N20/P25 amplitude and AUC 15-100 were measured through SEPs, PSV,  $V_{\text{mean}}$  and PI in the MCA through TCD examination.

#### Results

There was a highly significant increase in PSV and  $V_{\text{mean}}$  and decrease in PI in all examination in both groups ( $p < 0.015$ ). Amplitude N20/P25 significantly decreased during hypercapnia before and early after CEA ( $p = 0.05$ ) in group A.

CEA significantly influenced PSV in group A and PI in both groups ( $p > 0.05$ ).

#### Conclusion

- 1) There was not proved significant abnormality in cohort with unilateral symptomatic ICA stenosis 2-6 weeks after ischaemic stroke using scalp median SEP. Neither absolute values, nor N20/P25 amplitude symmetry and N20 latency changed significantly neither after CEA nor 3 months later.
- 2) There was not found significant increase of neuronal activity of central region on symptomatic side after induced vasodilation using hypercapnia. There was not found statistically significant increase of N20/P25 amplitude during hypercapnia. There was reached only statistically significant decrease of N20/P25 amplitude only in group A.
- 3) There was not documented consistent increase of electrical activity of cortical neurons on symptomatic side in scalp median SEP signal. Three months after CEA median SEP did not significantly differ from preoperative values..

Under human conditions, in a state of unilateral symptomatic high grade extracranial ICA stenosis ( $\geq 70\%$ ), no haemodynamic compromise was detected.

## 11 Literatura

1. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Non-invasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982, 57: 769-774.
2. Alamowitch S, Eliasziw M, Agre A, Meldrum H, Barnett HJM, for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. Risk, causes, and prevention of ischaemic stroke in elderly patients with symptomatic internal-carotid-artery stenosis. *Lancet* 2001, 357 (14): 1154-1160.
3. Alamowitch S, Eliasziw M, Barnett HJM, for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) and the ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Groups. The risk and benefit of endarterectomy in women with symptomatic carotid artery disease. *Stroke* 2005, 36: 27-31.
4. Baird AE, Benfield A, Schlaug G, Siewert B, Lovblad KO, Edelman RR, Warach S. Enlargement of human cerebral ischemic lesion volumes measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1997, 41: 581-589.
5. Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Math M, Meldrum HE, Spence JD, for The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *New Engl J Med* 1998, 339 (20): 1415-1425.
6. Baron JC, Boussier MG, Rey A, Guillard A, Comar D, Castaigne P. Reversal of focal „miserere-perfusion syndrome“ by extra-intracranial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. A case study with <sup>15</sup>O positron emission tomography. *Stroke* 1981, 12: 454-459.
7. Baron JC. Mapping the ischaemic penumbra with PET: Implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis* 1999, 9: 193-201.
8. Bladin C, Chambers BR. Frequency and pathogenesis of hemodynamic stroke. *Stroke* 1994, 25: 2179-2182.
9. Blaser T, Hofmann K, Buerger T, Effenberger O, Wallesch CW, Goertler M. Risk of stroke, transient ischemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke* 2002, 33: 1057-1062.
10. Bozzao A, Floris R, Gaudiello F, Finocchi V, Fantozzi LM, Simonetti G. Hemodynamic modifications in patients with symptomatic unilateral stenosis of internal carotid artery: evaluation with MR imaging perfusion sequences. *AJNR Am J Neuroradiology* 2002, 23: 1342-1345.
11. Branston NM, Symon L, Crockard HA, Pasztor E. Relationship between cortical evoked potential and local cortical blood flow following acute middle cerebral artery occlusion in the baboon. *Exp Neurol* 1974, 95: 195-208.
12. Brierly JB. Experimental hypoxic brain damage. *J Clin Pathol* 1977, 30 Suppl (Roy Coll Path) 11: 181-187.
13. Bundo M, Inao S, Nakamura A, Kato T, Ito K, Tadokoro M, Kabeya R, Sugimoto T, Kajita Y, Yoshida Y. Changes of neural activity correlate with the severity of cortical ischemia in patients with unilateral major cerebral artery occlusion. *Stroke* 2002, 33: 61-66.
14. Busija DW, Heistad DD. Factors involved in the physiological regulation of the cerebral circulation. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1984, 101: 161-211.



15. Caplan LR, Hennerici M. Impaired clearance of emboli (washout) in an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Arch Neurol* 1998, 55: 1475-1482.
16. Cikrit DF, Burt RW, Dalsing MC, Lalka SG, Sawchuk AP, Waymire B, Witt RM. Acetazolamide enhanced single photon emission computed tomography (SPECT) evaluation of cerebral perfusion before and after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 1992, 15: 747-53.
17. Cramer SC, Nelles G, Benson RR, Kaplan JD, Parker RA, Kwong KK, Kennedy DN, Finklestein SP, Rosen BR. A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke. *Stroke*, 1997, 28: 2518-2527.
18. Dahl A, Russell D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K, Bakke SJ. Cerebral vasoreactivity in unilateral carotid artery disease. A comparison of blood flow velocity and regional blood flow measurements. *Stroke* 1994, 25: 621-626.
19. Derdeyn CP, Yundt KD, Videen TO, Carpenter DA, Grubb RL, Powers WJ. Increased oxygen extraction fraction is associated with prior ischemic events in patients with carotid occlusion. *Stroke* 1998, 29: 754-758.
20. Derdeyn CP, Videen TO, Fritsch SM, Carpenter DA, Grubb RL, Powers WJ. Compensatory mechanisms for chronic cerebral hypoperfusion in patients with carotid occlusion. *Stroke* 1999, 30: 1019-1024.
21. Derdeyn CP, Grubb RL, Powers WJ. Cerebral hemodynamic impairment. Methods of measurement and association with stroke risk. *Neurology* 1999, 53: 251-259.
22. Derdeyn CP, Videen TO, Yundt KD, Fritsch SM, Carpenter DA, Grubb RL, Powers WJ. Variability of cerebral blood volume and oxygen extraction: stages of cerebral hemodynamic impairment revisited. *Brain* 2002, 125: 585-607.
23. Dumville J, Panerai RB, Lennard NS, Naylor AR, Evans DH. Can cerebrovascular reactivity be assessed without measuring blood pressure in patients with carotid artery disease? *Stroke* 1998, 29, 968-964.
24. European Carotid Stenosis Trialists` Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998, 351: 1379-1387.
25. Florence G, Guérit JM, Gueguen B. Electroencephalography (EEG) and somatosensory evoked potentials (SEP) to prevent cerebral ischemia in the operation room. *Clin Neurophysiol* 2004, 34: 17-32.
26. Furlan M, Marchal G, Viader F, Derlon JM, Baron JC. Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. *Ann Neurol* 1996, 40: 216-226.
27. Gibbs JM, Leenders KL, Wise RJS, Jones T. Evaluation of cerebral perfusion reserve in patients with carotid-occlusion. *Lancet* 1984, 11: 310-314.
28. Gur AY, Bova I, Bornstein NM. Is impaired cerebral vasomotor reactivity a predictive factor of stroke in asymptomatic patients? *Stroke* 1996, 27: 2188-2190.
29. Halsey JH, McDowell HA, Gelmon S, Morawetz RB. Blood velocity in the middle cerebral artery and regional cerebral blood flow during carotid endarterectomy. *Stroke* 1989, 20, 1: 53-58.
30. Heiss WD, Huber M, Fink GR, Herholz K, Pietrzyk U, Wagner R, Wienhard K. Progressive derangement of periinfarct viable tissue in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989, 9 (Suppl 1): S359.

31. Hosoda K, Kawaguchi T, Shibata Y, Kamei M, Kidoguchi K, Koyama J, Fujita S, Tamaki N. Cerebral vasoreactivity and internal carotid artery flow help to identify patients at risk for hyperperfusion after carotid endarterectomy. *Stroke* 2001, 32: 1567-1573.
32. Hossmann KA, Lechtape-Grüter H, Hossmann V. The role of cerebral blood flow for the recovery of the brain after prolonged ischemia. *Z Neurol* 1973, 204: 281-299.
33. Hossmann KA, Kleihues P. Reversibility of ischemic brain damage. *Arch Neurol* 1973, 29: 375-84.
34. Hossmann KA. Perinfarct depolarizations. *Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews* 1999, 8: 195-208.
35. Inao S, Tadokoro M, Nishino M, Mizutani N, Terada K, Bundo M, Kuchiwaki H, Yoshida J. Neural activation of the brain with hemodynamic insufficiency. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998, 18: 960-967.
36. Kalvach P, Keller J. Variace mozkového prútoku v zobrazovacích metodách. *Cesk Slov Neurol N* 2007, 70/103, 236-247.
37. Kazumata K, Tanaka N, Ischikawa T, Kuroda S, Houkin K, Mitsumori K. Dissociation to vasoreactivity to acetazolamide and hypercapnia. Comparative study in patients with chronic occlusive major cerebral artery disease. *Stroke* 1996, 27: 2052-2058.
38. Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, Starkman S, Vinuela F, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Vespa P, Villablanca JP, Liebeskind DS, Woods RP, Alger JR. Diffusion-perfusion MRI characterization of post-recanalization hyperperfusion in humans. *Neurology* 2001, 57: 2015-2021.
39. Klijn CJM, Kapelle LJ, Tulleken CAF, van Gijn J. Symptomatic carotid artery occlusion: a reappraisal or hemodynamic factors. *Stroke* 1997, 28: 2084-2093.
40. Kleiser B, Widder B. Course of carotid artery occlusion with impaired cerebrovascular reactivity. *Stroke* 1992, 23: 171-174.
41. Kluytmans M, van der Grond J, Eikelboom BC, Viergever MA. Long-term hemodynamic effects of carotid endarterectomy. *Stroke* 1998, 29: 1567-1572.
42. Levine RL, Lagreye HL, Dobkin JA, Hanson JM, Satter MR, Rowe BR, Nickles RJ. Cerebral vasopapaticance and TIAs. *Neurology* 1989, 39: 25-29.
43. Levine RL, Dobkin JA, Rozental JM, Satter MR, Nickles RJ. Blood flow reactivity to hypercapnia in strictly unilateral carotid disease: preliminary results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991, 54: 204-209.
44. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiological reviews* 1999, 79: 1431-1568.
45. Markus HS, Harrison MJG. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke* 1992, 23: 668-673.
46. Markus HS, Thomson N, Brown MM. Asymptomatic cerebral embolic signals in symptomatic and asymptomatic carotid artery disease. *Brain* 1995, 118: 1005-1011.
47. Markus HS, Cullinane M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain* 2001, 124: 457-467.
48. Markus HS. Cerebral perfusion and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004, 75: 353-361.

49. Marshall RS, Rundek T, Sproule DM, Fitzsimmons BFM, Schwartz S, Lazar RM. Monitoring of cerebral vasodilatory capacity with transcranial doppler carbon dioxide inhalation in patients with severe carotid artery disease. *Stroke* 2003, 34: 945-949.
50. McPherson RW, Zeger S, Traystman RJ. Relationship of somatosensory evoked potentials and cerebral oxygen consumption during hypoxic hypoxia in dogs. *Stroke* 1986, 17: 30-36.
51. McPherson RW, Eimerl D, Traystman R. Interaction of hypoxia and hypercapnia on cerebral hemodynamics and brain electrical activity in dogs. *Am J Physiol* 1987, 253 (4 Pt 2): H890-897.
52. Mies G, Auer LM, Ebhardt G, Traupe H, Heiss WD. Flow and neuronal density in tissue surrounding chronic infarction. *Stroke* 1983, 14: 22-27.
53. Molloy J, Markus HS. Asymptomatic embolization predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis. *Stroke* 1999, 30: 1440-1443.
54. Müller M, Schimrigk K. Vasomotor reactivity and pattern of collateral blood flow in severe occlusive carotid artery disease. *Stroke* 1996, 27: 296-299.
55. Nakagawa Y, Yamamoto YL, Meyer E, Hodge CP, Feindel W. Effect of hypercapnia on enhancement of decreased perfusion flow in non-infarcted brain tissues. *Stroke* 1981, 12: 85-92.
56. Nakagawa Y, Ohtsuka K, Tsuru M, Nakamura N. Effects of mild hypercapnia on somatosensory evoked potentials in experimental cerebral ischemia. *Stroke* 1984, 15: 275-277.
57. Nicolaides A. Asymptomatic carotid stenosis. *Int Angiol* 1995, 14: 1-4.
58. North American Symptomatic Carotid Artery Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991, 325: 445-453.
59. Ohyama M, Senda M, Kitamura S, Ishii K, Mishina M, Terashi A. Role of the nondominant hemisphere and undamaged area during word repetition in poststroke aphasics: A PET activation study. *Stroke* 1996, 27: 897-903.
60. Powers WJ, Press GA, Grubb RL, Gado M, Raichle ME. The effect of hemodynamically significant carotid artery disease on the hemodynamic status of cerebral circulation. *Ann Int Medicine* 1987, 106: 27-35.
61. Powers WJ, Tempel LW, Grubb RL. Influence of cerebral hemodynamics on stroke risk: One-year follow-up of 30 medical treated patients. *Ann Neurol* 1989, 25: 325-330.
62. Powers WJ, Grubb RL Jr, Raichle ME. Clinical results of extracranial-intracranial bypass surgery in patients with hemodynamic cerebrovascular disease. *J Neurosurg* 1989, 70: 61-67.
63. Powers WJ. Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Ann Neurol* 1991, 29: 231-240.
64. Reinhard M, Müller T, Roth M, Guschlbauer B, Timmer J, Hetzel A. Bilateral severe carotid artery stenosis or occlusion – cerebral autoregulation dynamics and collateral flow patterns. *Acta Neurochir (Wien)* 2003, 145: 1053-1060.
65. Reinhard M, Müller T, Guschlbauer B, Timmer J, Hetzel A. Dynamic cerebral autoregulation and collateral flow patterns with severe carotid stenosis or occlusion. *Ultrasound in Med & Biol* 2003, 29: 1105-1113.

66. Riggs HE, Rupp C. Variation in the form of circle of Willis. The relation of the variations of collateral circulation: Anatomic analysis. *Arch Neurol* 1963, 8: 24-30.
67. Ringelstein EB, van Eyck S, Mertens I. Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: Comparison of CO<sub>2</sub> to acetazolamide. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992, 12: 162-168.
68. Rossini PM, Altamura C, Ferretti A, Vernieri F, Zappasodi F, Caulo M, Pizzella V, Del Gratta C, Romani GL, Tecchio F. Does cerebrovascular disease affect the coupling between neuronal activity and local haemodynamics? *Brain* 2004, 127: 99-110.
69. Rothwell PM, Warlow CP, for the European Carotid Surgery Trialists` Collaborative Group. Low risk of ischemic stroke in patients with reduced internal carotid artery lumen diameter distal to severe symptomatic carotid stenosis: cerebral protection due to low poststenotic flow? *Stroke* 2000, 31: 622-630.
70. Rothwell PM, Gutnikow SA, Warlow CP, for the European Carotid Surgery Trialists` Collaboration. Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke*, 2003, 34: 514-523.
71. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJM, for the European Carotid Surgery Trialists` Collaboration. Analysis of the pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*, 2003, 361: 107-116.
72. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJM. Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and nondisabling stroke. *Stroke*. 2004, 35: 2855-2861.
73. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJM. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*, 2004, 363: 915-924.
74. Scholz W. Selective neuronal necrosis and its topistic patterns in hypoxemia and oligemia. *J Neuropath Exp Neurol* 1953, 12: 249-261.
75. Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F, Troisi E, Caltagirone C. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 2000, 283: 2122-2127.
76. Sinkhøj E, Høedt-Rasmussen K, Paulson OB, Larsen NA. Regional cerebral blood flow and its autoregulation in patients with transient focal cerebral ischemic attacks. *Neurology* 1970, 20: 485-493.
77. Stejskal L., Kramář F., Mohapl M., Beneš V.jr. Somatosenzorické evokované odpovědi před a po karotické endarterektomii. *Čes a Slov Neurol Neurochir* 2001, 64/97:114-123.
78. Stejskal L, Kramář F, Mohapl M, Ostrý S, Limberk B, Beneš V. Experience of 500 cases of neurophysiological monitoring in carotid endarterectomy. *Acta Neurochir (Wien)* 2007, 149, 7:681-689.
79. Ševčík P, Polívka J, Hess Z, Vašta Z. Reprodukovatelnost měření indexu CO<sub>2</sub>-reaktivty mozkových tepen pomocí transkraniální dopplerometrie. *Čes a Slov Neurol a Neurochir* 2006, 69/102, 39-44.
80. Vernieri F, Pasqualeni P, Passarelli F, Rossini PM, Silvestrini M. Outcome of carotid artery occlusion is predicted by cerebrovascular reactivity. *Stroke* 1999, 30: 593-598.

81. Visser GH, van Huffelen AC, Wieneke GH, Eikelboom BC. Bilateral increase in CO<sub>2</sub> reactivity after unilateral cortical endarterectomy. *Stroke* 1997, 28: 898-905.
82. Vorstrup S. Tomographic cerebral blood flow measurements in patients with ischemic cerebrovascular disease and evaluation of the vasodilatory capacity by the acetazolamide test. *Acta Neurol Scand Suppl* 1988, 114: 1-48.
83. Warlow CP. Epidemiology of stroke. *Lancet*, 1998, 352, (Suppl III): 1-4.
84. White BC, Sullivan JM, DeGracia DJ, O'Neil BJ, Neumar RW, Grossman LI, Rafols JA, Krause GS. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury. *J Neurol Sci* 2000, 179: 1-33.
85. White RP, Markus HS. Impaired dynamic cerebral autoregulation in carotid artery stenosis. *Stroke* 1997, 28: 1340-1344.
86. Widder B, Paulat K, Hackspacher J, Myer E. Transcranial Doppler CO<sub>2</sub> test for the detection of hemodynamically critical carotid stenoses and occlusion. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1986, 236: 162-168.
87. Widder B. Use of breath holding for evaluating cerebrovascular reserve capacity. *Stroke* 1992, 23, 1680. [comment].
88. Wise RJS, Bernardi S, Frackowiak RSJ, Legg NJ, Jones T. Serial observations on the pathophysiology of acute stroke: The transition from ischemia to infarction as reflected in regional oxygen extraction. *Brain* 1983, 106: 197-222.

**Úplný seznam citací je uveden v dizertační práci.**

## 12 Publikace autora

### A Monografie:

1. **Ostrý S.** Monitorace při operacích hemisferálních nádorů. In: Stejskal a kolektiv (eds): Intraoperační stimulační monitorace v neurochirurgii. Praha, Grada Publishing, 2006, s. 21-33.
2. **Ostrý S.** Monitorace při operacích lební báze a zadní jámy lební. In: Stejskal a kolektiv (eds): Intraoperační stimulační monitorace v neurochirurgii. Praha, Grada Publishing, 2006, s. 39-50
3. **Ostrý S.** Monitorace při operacích tumorů páteřního kanálu. In: Stejskal a kolektiv (eds): Intraoperační stimulační monitorace v neurochirurgii. Praha, Grada Publishing, 2006, s. 51-78.

### B Články v časopisech s impakt faktorem:

1. Bláha M, **Ostrý S.** Vliv kofeinu na průtok mozdem. Čes a Slov Neurol a Neurochir 2003, 66/99, 5: 335-337. **IF: 0,047**
2. **Ostrý S,** Stejskal L, Plas J. Peroperační monitorování při mikrovaskulární dekompresi pro faciální hemispasmus a neuralgii trigeminu. Čes a Slov Neurol a Neurochir 2003, 66/99, 6: 404-408. **IF: 0,047**
3. Stejskal L, Štětkářová I, **Ostrý S.** Poznámky k „frontálnímu somatosenzorickému generátoru“. Předmluva k článku „Evidence for periorlandic generators of median nerve SEPs from differential scalp recording“. Čes a Slov Neurol a Neurochir 2004, 67/100, 1: 24-28. **IF: 0,037**
4. Kozler P, Netuka D, **Ostrý S.** Lehká mozková poranění a jejich akutní management: zkušenosti z neurochirurgického pracoviště. Čes a Slov Neurol a Neurochir 2004, 67/100, 3: 162-168. **IF: 0,037**
5. Stejskal L, Kramář F, **Ostrý S,** Beneš V, Mohapl M, Limberk B. Experience of 500 cases of neurophysiological monitoring in carotid endarterectomy. Acta Neurochir (Wien) 2007, 149, 7:681-689. **IF: 1,064**
6. **Ostrý S,** Stejskal L, Kramář F, Netuka D, Mohapl M, Beneš V. Hypercapnia impact on vascular and neuronal reactivity in patients before and after carotid endarterectomy. Zentralbl Neurochir 2007, 68, 2:59-66. **IF: 0,842**
7. Häckel M, Štětkářová I, Chrobok J, Hořínek D, Stejskal L, **Ostrý S.** Efekt jedno- a dvousegmentové krční diskektomie s mezitělovou náhradou: prospektivní jednorochní studie. Česk Slov Neurol N 2007, 70/103, 3: 253-258. **IF: 0,070**

### C Ostatní články:

1. Stejskal L, **Ostrý S,** Kramář F, Mohapl M, Beneš V. Activation of cortical somatosensory generator in patients with carotid stenosis. Cerebrovascular reactivity before and after carotid endarterectomy from the electrophysiological point of view. EANS, Monduzzi Editore S.p.A.-MEDIMOND Inc., 2003, pp. 333-337.
2. Masopust V., Netuka D., Šnajdr P., Rychlý Z., Beneš V., Rokyta R., **Ostrý S.:** Úžinové syndromy, možnosti chirurgické léčby. Bolest 2003, 6 (Suppl. 1): 9-55.
3. Masopust V, Häckel M, **Ostrý S,** Netuka D, Beneš V, Vrabec M. Hodnocení některých vstupních indikačních kritérií e vztahu k výsledku chirurgické léčby nemocných s výhřezem meziobratlové ploténky. Bolest 2004, 7: 39-44.

**D Abstrakta v časopisech s impakt faktorem:**

1. Stejskal L, Štětkářová I, **Ostrý S**. Enhanced SEPs in hemispherical tumours with epileptic seizures. In: 5th European Congress on Epileptology, Madrid, Spain, October 6-10, 2002. *Epilepsia* 2002, 48, Suppl 8: 96. **IF**
2. **Ostrý S**, Stejskal L, Kramář F, Mohapl M, Beneš V. Vascular and neuronal reactivity in patients with asymptomatic ACI stenosis. In: Society Proceedings, 50th Congress of the Czech and Slovak Society of Clinical Neurophysiology. *Clin Neurophysiol* 2004, 115: 1958. **IF**
3. **Ostrý S**, Stejskal L, Mohapl M, Kramář F, Limberk B, Beneš V. Intraoperative neurophysiological monitoring in 500 carotid endarterectomies. In: Program book, 8th Joint Annual Meeting AANS/CNS Cerebrovascular section and the ASITN, New Orleans, Louisiana, U.S.A., February 1-4, 2005, Abstracts of Oral Proceedings. *J Neurosurg* 2005, 102, 2: A408-A409. **IF**
4. **Ostrý S**, Stejskal L, Kramář F, Mohapl M, Netuka D, Beneš V. Neuronal reactivity in cerebral cortex is influenced by carotid endarterectomy in patients with symptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. In: Abstracts, International Stroke Conference 2006, Poster presentations, Kissimmee, Florida, U.S.A., February 16-17, 2006. *Stroke* 2006, 37, 2: 693. **IF**
5. **Ostrý S**, Stejskal L, Kramář F, Mohapl M, Netuka D, Beneš V. Neuronální reaktivita u nemocných se symptomatickou stenózou vnitřní karotidy a její ovlivnění hyperkapnií a endarterektomií. In: Abstrakta, XXXIV. Česko-slovenské neurovaskulární sympozium s mezinárodní účastí, Zlín, Česká Republika, 15.-16.července 2006. *Čes a Slov Neurol Neurochir* 2006, 69/102 (Suppl 2): 17. **IF**
6. Netuka D, Beneš V, Charvát F, Mohapl M, **Ostrý S**. Výsledky léčby aneuryzmat a. communicans anterior. In: Abstrakta, XXXIV. Česko-slovenské neurovaskulární sympozium s mezinárodní účastí, Zlín, Česká Republika, 15.-16.července 2006. *Čes a Slov Neurol Neurochir* 2006, 69/102 (Suppl 2): 20-21. **IF**

**Seznam ostatních abstrakt je uveden v dizertační práci**

**K tématu dizertační práce mají vztah tyto práce:**

B2, B5, B6, C1, D2, D4, D5