

Doporučení pro vedení anestezie u cerebrální arteriopatie autosomálně dominantní se subkortikálními infarkty a leukoencephalopatií, CADASIL

Název nemoci: Cerebrální arteriopatie autosomálně dominantní se subkortikálními infarkty a leukoencephalopatií

CADASIL – akronym Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy

ICD 10: F01.1 Vaskulární demence, F01.2. Subkortikální vaskulární demence

Synonyma: Hereditární multiinfarktová demence, CASIL

Souhrn o nemoci: CADASIL je vrozené, autozomálně dominantní, progresivní onemocnění, které postihuje malé tepny. Onemocnění je klasifikováno jako neaterosklerotická arteriopatie, následkem toho vznikají mnohočetné subkortikální infarkty, migréna, cévní mozkové příhody, poškození bílé hmoty a s tím související demenci, kognitivní deficit a další symptomy. Onemocnění postihuje 1–9 lidí ze 100 000. CADASIL je nejčastější monogenické onemocnění malých mozkových tepen. V posledních letech na něj byla upoutána velká pozornost jako na modelové onemocnění malých tepen, u kterého stoupal počet případů. Výskyt je zhruba 100x vyšší, než se doted' odhadovalo, prevalence CADASIL je mnohem vyšší, než se předpokládalo.

Nejčastější konsekvence je mutace v genu NOTCH3 na 19. chromozomu (gene map locus 19p.13.2–p13.1).

NOTCH3 gen kóduje Notch3 protein, membránový receptor, který zasahuje do buněčného dělení a který se podílí na vývoji cév (na specializaci vaskulární buňky na arteriální, venózní nebo kapilární).

Výsledkem změny je Notch3 protein s chybou v cysteinovém zbytku a se sníženou receptorovou funkcí. Navíc tyto proteiny nemohou být metabolizovány a hromadí se v membráně buněk hladkého svalstva arteriální stěny. Ačkoli je CADASIL generalizovaná arteriopatie postihující malé a střední tepny, postihuje přednostně tepny CNS (nicméně i další cévní systémy mohou být postiženy, především pokud nemoc postupuje).

Onemocnění se nejčastěji objevuje u jedinců okolo 45 let věku nebo u mladších. Klinický obraz se skládá z (viz tab. 1): ataky migrény, subkortikální ischemické CMP, neuropsychiatrických symptomů a demence s kognitivním deficitem. Závažné zhoršení přichází v průměru za 25 let. Příznaky mozkové hypoperfuze se objevují v časném stadiu nemoci, především v noci (to může zhoršit lézi bílé hmoty), což ale odporují studie hodnotící cerebrovaskulární autoregulaci. Mimo to je zde zvýšené riziko náhlé smrti z kardiogenní příčiny. Je zde asociace se závažným snížením variability srdečního pulsu, což vede k anomáliím v autonomní srdeční kontrole, častější jsou srdeční arytmie, QT variability index a infarkty myokardu.

Očekávaná doba života je u pacientů s CADASIL kratší. Průměrná doba smrti je u mužů 64,6 let a u žen 70,7 (report 411 pacientů). Pneumonie u pacientů s postižením je nejčastější

příčina smrti (38 %) a zaznamenáno bylo i vysoké číslo neočekávaných náhlých smrtí (až 26 %).

Setkat se můžeme setkat i s pacienty s hypertenzí v anamnéze a ohnisky ischemického postižení v hluboké bílé hmotě mozkové. Mozková kůra je obvykle bez postižení a kontrastuje s klinickým obrazem, který se může podobat demenci u Alzheimerovy choroby. Ve skutečnosti může onemocnění připomínat řadu neurologických onemocnění (centrální i periferní)

K dispozici jsou diagnostická kritéria publikované Davous et al, upraveno Mizuta et al. Recenze můžeme najít v Hack R, et al.

Kromě genetického vyšetření diagnostický postup zahrnuje MRI, funkční MRI, 3D MRI a 7 Tesla MRI.

Žádná specifická léčba nebyla vyvinuta. Pacienti mají pouze symptomatickou terapii, acetazolamid, sodium valproát (migrény), inhibitory acetylcholinu (kognitivní porucha), trombolytika (primární a sekundární prevence iktu).

Poslední zmiňované je v diskuzi kvůli potencionálnímu hemoragickému riziku.

Medicína se stále vyvíjí



Možná nové znalosti

Každý pacient je jedinečný

Možná špatná diagnóza



Více informací o nemoci, referenčním centřům a organizační informace naleznete na webu Orphanet: www.orpha.net

Typické výkony

V souvislosti s onemocněním CADASIL nejsou prováděné žádné typické chirurgické výkony.

Typ anestezie

Zadáním výrazu „CADASIL“ na PubMed (Title and Abstract) s datem od roku 2013 do června 2019 najdeme 421 výsledků. Přidáním pojmu „Anesthesia“ už je to pouze 5 výsledků.

Používaná je doplňovaná celková anestezie i regionální anestezie (spinální i kombinovaná spinální epidurální).

Publikováno je velmi málo případů.

Hlavním cílem je udržet cerebrální perfuzní tlak ovlivněním arteriálního tlaku a pomocí volumoterapie. Pokud je třeba, preferovány jsou přímé vazopresory, nepřímé mohou být použity také (v nízkých dávkách).

Zabránit bychom měli hyper- i hypokapnii, protože stále neznáme schopnost autoregulace postižených cév.

Nezbytná doplňková předoperační vyšetření (vedle standardní péče)

Není nutná žádná předoperační příprava týkající se problémů souvisejících s anestezí.

Definitivní diagnózu získáme důkazem NOTCH3 genové mutace nebo průkazem GOM (granulární osmofilní materiál) z biopsie kůže nebo malých periferních nervových arterií.

Zvláštní příprava na zajištění dýchacích cest

Nejsou potřeba.

Zvláštní příprava před podáním krevních derivátů

Nejsou potřeba (záleží na plánovaném chirurgickém výkonu).

Zvláštní příprava před zahájením antikoagulace

Pacienti mají zpravidla kvůli riziku vzniku trombózy nasazenou antiagregační terapii. To bychom měli zohlednit v souvislosti s použitím neuroaxiální anestezie a v souvislosti s intraoperačním krvácením. Pokud není chirurgický výkon urgentní, měli bychom přípravky vysazovat před výkonem dle platných doporučení.

Antiagregační terapie by měla být znovu nasazena, co nejdříve je to možné.

Zvláštní opatření při polohování, transportu a mobilizaci pacienta

Žádné specifické ohledy.

Zvažte závažnost mentálního postižení.

Interakce chronické medikace a anesteziologických agens

- Antiagregační terapie (viz výše). Přestože dosud nebyly publikovány žádné kontrolované studie, doba krvácivosti je pravděpodobně delší, častější mohou být i chirurgické hemoragické komplikace. V rámci elektivních výkonů bychom tyto skutečnosti měli zohlednit.
- Anticholinesterázy jsou u pacientů s CADASIL syndromem stále častěji používané k terapii kognitivní dysfunkce, navzdory negativním výsledkům v doposud jediné zveřejněné kontrolované studii. Bradykardie/asystolie, raménkové blokády a AV blok se mohou u pacientů v léčbě vyskytovat častěji. Na druhou stranu, vysazení anticholinesteráz během hospitalizace nebo z jiných zdravotních důvodů může vyústit v delirium.
- Antiepileptika, pokud je přítomna epilepsie. Zkonzultujte s neurologem, zda-li je nutné zkontrolovat plazmatickou hladinu léčiva.
- Antihypertenziva, pokud je přítomná systémová hypertenze.
- Občas mají pacienti předepsaný i acetazolamid, zkontrolujte hladinu plazmatických elektrolytů.

Anesteziologický postup

Použita může být anestezie celková (doplňovaná nebo intravenózní) i regionální (centrální neuroaxiální nebo periferní nervové blokády).

V publikovaném neurochirurgickém případě (ventrikuloperitoneální drenáž jako řešení intrakraniální hemoragie) byla po intravenózním úvodu (propofol + fentanyl) použita k vedení inhalační anestezie (enfluran) s nervosvalovou blokádou (rokuronium) a s lokální infiltrací (0,25% bupivakain). Střední arteriální tlak byl udržován nad 80 mmHg. K antagonizaci nervosvalové blokády byl použitý sugammadex. Zaznamenáno bylo progresivní zlepšení příznaků.

Existuje i publikovaný případ diagnózy CADASIL u 69letého muže v pooperačním období. U muže se po ortopedické operaci objevuje zmatenost, ospalost, pravostranná hemiparéza a setřelá řeč. Po léčbě (hydratace a antiagregancia) se příznaky zmírnily, po třech dnech dochází k úpravě stavu vědomí i mentálního stavu. Dva příbuzní pacienta (matka a bratr) mají v anamnéze CMP, genetické testování pacienta bylo pozitivní na mutaci v genu NOTCH3.

Zvláštní či doplňující monitorace

Stejně jako u pacientů s onemocněním Moyamoya je monitorace regionální mozkové oxygenace (např. NIRS®, Equanox® apod.) pravděpodobně užitečná, v případě systémové hypotenze, hypokapnie nebo anémie nám poskytuje rychlé varování, že se objevuje mozková hypoxémie (alespoň v kortikální oblasti, nad níž jsou elektrody umístěné). Pokud je to možné, monitorace by měla být nasazena před úvodem do anestezie, abychom mohli získat výchozí hodnoty pacienta.

Stejně jako u dětských pacientů s mozkovou obrnou, monitorace zpracovaného EEG (BIS®, Entropy® atd.) je pravděpodobně neužitečné k evaluaci hloubky anestezie u demenčních pacientů. Avšak je užitečné znát tuto hodnotu před usmáním pacienta, abychom věděli, jakou hodnotu očekávat během buzení.

Měření invazivního krevního tlaku se doporučuje u nejrozsáhlejších chirurgických výkonů nebo v případě, kdy očekáváme velkou krevní ztrátu.

Vzhledem k náchylnosti pacientů k abnormalitám na EKG, arytmiím nebo náhlé srdeční smrti je indikováno pečlivé monitorování EKG.

Možné komplikace

Není zvýšené riziko ischemických kardiovaskulárních příhod.

Někteří pacienti mají systémovou hypertenzi. Léčbu by měla být nastavena tak, aby se předešlo hypotenzi po úvodu do anestezie a hypertenzní krizi.

Pooperační péče

Viz výše (znovuzavedení antiagregační a antiepileptické terapie).

Pokud jsou používány opiody, je třeba zvýšené opatrnosti kvůli opožděné dechové depresi a/nebo hyperkapnii.

Obvykle se nepoužívá PCA kvůli mentální deterioraci.

Akutní komplikace spojené s nemocí a její vliv na průběh a zotavení z anestezie

Zvaž celkový klinický stav pacienta. Mentální deteriorace bývá progresivní, ne akutní. Výjimku tvoří nediodagnostikovaní pacienti, u kterých může dojít k prodlouženému buzení, prodlouženému pooperačnímu zotavení nebo k agitaci/zmatenosti během probouzení.

Ambulantní anestezie

Může být schůdná pro výkony povrchové a nepříliš bolestivé, aby u pacientů s demencí nedošlo k dezorientaci. Zapotřebí jsou doprovodné osoby, kterým poskytněte pokyny.

Publikováno je úspěšné použití epidurální anestezie u akutního císařského řezu. U jiné nediodagnostikované pacientky, která v 35. týdnu těhotenství trpěla bolestmi hlavy, měla setřelou řeč, kognitivní dysfunkci a byla neklidná, se dospělo k diagnóze hypertenzní encefalopatie, byl proveden císařský řez ve spinální anestezii a sedaci. První den po operaci byla neklidná, měla epizody letargie a halucinace. Neurolog měl z důvodu pozitivní rodinné anamnézy a mnohočetných infarktových lézí na MRI podezření na CADASIL. Diagnóza byla potvrzená biopsií kůže a genetickým testem.

Vzhledem k tomu, že průměrný věk prvního výskytu onemocnění je mezi 40 a 60 lety, ženy otěhotní zpravidla před začátkem příznaků (a u mladých pacientů nejsou příznaky závažné), mohou se vyskytnout porody bez komplikací, ale to je spekulativní.

U plodů postižených CADASIL není zvýšené riziko intrauterinních komplikací nebo komplikací během porodu či po porodu.

V retrospektivní studii měly ženy s CADASIL zvýšené riziko neurologických příhod v těhotenství během porodu a krátce po porodu. Avšak další retrospektivní studie zahrnující 50 postižených žen a prospektivně shromážděná data šesti žen však neprokázala žádnou souvislost mezi CADASIL a rizikem neurologických událostí nebo problémů během těhotenství. Někdy jsou hlášeny přechodné neurologické příhody (většinou podobné s aurou migrény).

Tabulka 1. Klinický CADASIL přehled (z <https://omim.org/entry/125310>)

DĚDIČNOST

- Autozomálně dominantní

HLAVA a KRK

Oči

- Akutní ztráta zraku na podkladě infarktu nervus opticus (vzácné)
- Nonarteritická přední ischemická optická neuropatie (NAION)
- Abnormální elektroretinogram (ERG)
- Abnormální zrakové evokované potenciály (VEP)

KARDIOVASKULÁRNÍ SYSTÉM

Cévní

- Vaskulopatie malých arterií penetrujících bílou hmotu mozkovou
- Malé a středně velké leptomeningeální arterie vykazují zúžení nebo obliteraci
- Postižené jsou i dlouhé perforátorové arterie
- Postižené arterie mají elektrodenzní granulární materiál blízko bazální membráně buněk hladkých svalů
- Postižené arterie mají úbytek hladkých svalových vláken
- Žilní varixy (zaznamenáno u jedné rodiny)

MOČOPOHLAVNÍ

Močový měchýř

- Inkontinence moči

KŮŽE, NEHTY a VLASY

Kůže

- Žilní varixy (zaznamenáno u jedné rodiny)

Elektronová mikroskopie

- Biopsie ukazuje granulární osmofilní materiál variabilní elektronové denzity přiléhající k bazální membráně cévních hladkých svalových buněk

NEUROLOGIE

Centrální nervový systém

- Opakované subkortikální infarkty (CMP)
- Pseudobulbární obrna
- Subkortikální demence, progresivní (6 % pacientů)
- Migréna (40 % pacientů)
- Křeče (2–10 % pacientů)
- Abnormality chůze
- Leukoencefalopatie
- Subkortikální lakunární léze, pozorované v časném stádiu nemoci
- Pacienti ve věku 20–30 let mají hyperintenzní léze na T2 váženém MR obrazu ve frontálním a předním temporálním laloku
- Pacienti ve věku 30–40 let mají hyperintenzní léze v periventrikulárních oblastech, capsula externa, bazálních gangliích, thalamu a mozkovém kmeni
- Lakunární infarkty, léze capsula interna a mikrokrvácení (menší než 5 mm) se objevují ve věku od 40 let
- U pacientů starších 50 let se objevují hyperintenzity, lakunární infarkty a mikrokrvácení
- Vaskulopatie malých arterií penetrujících bílou hmotu mozkovou
- Malé a středně velké leptomeningeální arterie vykazují zúžení nebo obliteraci

- Postižené jsou i dlouhé perforátorové arterie
- Postižené arterie mají elektrodenzní granulární materiál blízko bazální membráně buněk hladkých svalů
- Postižené arterie mají úbytek hladkých svalových vláken

Manifestace psychiatrická

- Psychiatrické poruchy (9 % pacientů)
- Poruchy nálady

RŮZNÉ

- Objevuje se v dospělosti (třetí dekáda)
- Smrt nejčastěji v šesté dekádě
- Kompletní projevy nemoci mezi 30. a 40. rokem života
- Jako CMP v nízkém věku se vyskytuje až u 43 % pacientů

MOLEKULÁRNÍ PODKLAD

- Způsobené mutacemi v homologu genu *Drosophila Notch 3* (NOTCH3, 600276.0001)

Tabulka 2. Typická a atypická manifestace CADASIL (upraveno z Di Donato et al).

Typická manifestace

- Migréna, zpravidla s aurou, jako první symptom ve třetí dekádě života
- Rekurentní subkortikální ischemické příhody (TIA/CMP) v dospělosti
- Poruchy nálady, apatie, deprese
- Progresivní pokles kognitivních schopností, především exekutivních funkcí
- Záchvaty u menší, ale dobře vymezené skupiny pacientů

Atypická manifestace

- Patologický gambling
- Rekurentní status epilepticus
- Schizofreniformní organická psychóza
- Encefalopatie
- Neuropatie (periferní nebo hlavové nervy; senzorická kožní nebo autonomní inervace)
- Myopatie
- „CADASIL kóma“
- Brzký nástup onemocnění
- Pozdní nástup onemocnění
- Bipolární porucha
- Projevy připomínající zánět
- Akutní vestibulární syndrom
- Míšní postižení
- Migréna se stavy zmatenosti
- Sporadická hemiplegická migréna s normálním obrazem
- Poporodní psychiatrické poruchy
- Parkinsonismus
- Rekurentní tranzientní globální amnézie
- Mozkové krvácení

Doplňkové informace (dědičná onemocnění):Z <https://omim.org/entry/125310>

Cerebrální arteriopatie se subkortikálními infarkty a leukoencefalopatií – PS125310 – 3 položky

| Lokace | Fenotyp | Dědičnost | Fenotypový mapovací klíč | Fenotyp MIM číslo | Gen/ lokus | Gen/ lokus MIM číslo |
|----------|---|-----------|--------------------------|-------------------|------------|----------------------|
| 10q26.13 | Cerebrální arteriopatie, autosomálně dominantní se subkortikálními infarkty a leukoencefalopatií, typ 2 | AD | 3 | 616779 | HTRA1 | 602194 |
| 10q26.13 | CARASIL syndrom | AR | 3 | 600142 | HTRA1 | 602194 |
| 19p13.12 | Cerebrální arteriopatie, se subkortikálními infarkty a leukoencefalopatií, typ 1 | AD | 3 | 125310 | NOTCH3 | 600276 |

Reference:

Anesteziologické

1. Dieu JH, Veyckemans F. Perioperative management of a CADASIL type arteriopathy patient. *Br J Anaesth* 2003;91:442–444. DOI: 10.1093/bja/aeg182
2. Singh GP, Mahajan C, Prabhakar H, Bindra A. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarct and leukoencephalopathy: a rare syndrome raising anesthetic concerns! *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011;27(2):293. DOI 10.4103/0970–9185.81853
3. Errando CL, Navarro L, Vila M, Pallardó MA. Anesthetic management of a patient diagnosed with CADASIL (cerebral arteriopathy, autosomal dominant, with subcortical infarcts and leukoencephalopathy). *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2012;59(2):102–106. DOI: 10.1016/j.redar.2012.02.021
4. Lamberg JJ, Cherian VT. Neuraxial anesthesia in CADASIL syndrome. *J Neurosurg Anesthesiol* 2013;25(2):216. DOI: 10.1097/ANA.0b013e3182836086
5. Hsiao CT, Chen YC, Liu YT, Soong BW, Lee YC. Acute simultaneous multiple lacunar infarcts as the initial presentation of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *J Chinese Med Assoc* 2015;78(7):424–426. DOI: 10.1016/j.jcma.2015.01.007.
6. Bermúdez–Triano M, Guerrero–Domínguez R, Martínez–Saniger A, Jiménez I. Consideraciones para anestesia general en la enfermedad de CADASIL. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2019;66(4):226–229
7. Dorbad MA, Creech TB, Jain S, Baumann M, Li L. Epidural management for obstetric patient with Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) undergoing emergent cesarean section. *J Clin Anesth* 2018;45:88–89 DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.10.024
8. Kaneko H, Kato R, Okutomi T, Okamoto H. [A Case of Preeclampsia Diagnosed with CADASIL after Emergency Cesarean Section]. *Masui* 2016;65(10):1043–1047
9. Lamberg JJ, Cherian VT. Neuraxial anesthesia in CADASIL syndrome. *J Neurosurg Anesthesiol* 2013;25(2):216. DOI: 10.1097/ANA.0b013e3182836086.

Obecné

1. <https://omim.org/entry/125310>
2. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=136
3. Davous P. CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria, *Eur J Neurol* 1998;5:219–33
4. Mizuta I, Watanabe–Hosomi S, Koizumi T, Mukai M, Hamano A, Tomii Y, Kondo M, et al. New diagnostic criteria for cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy in Japan *J Neurol Sci* 2017;381:62–67
5. Di Donato I, Bianchi S, De Stefano N, Dichgans M, Dotti MT, Duering M, et al. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease: update on clinical, diagnostic, and management aspects. *BMC Medicine* 2017;15:41
6. Hack R, Rutten J, Lesnik Oberstein SAJ. CADASIL. 2000 Mar 15 [Updated 2019 Mar 14]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *Gene Reviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle 1993–2019
7. Drazyk AM, Tan RYY, Tay J, Traylor M, Das T, Markus HS. Encephalopathy in a large cohort of British Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy patients. *Stroke* 2019; 50: 283–90. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023661.
8. Liem MK, Lesnik Oberstein SA, Haan J, van der Neut IL, van den Boom R, Ferrari MD, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: progression of MR abnormalities in prospective 7–year follow–up study. *Radiology* 2008;249(3):964–71. DOI: 10.1148/radiol.2492080357
9. Liem MK, van der Grond J, Haan J, van den Boom R, Ferrari MD, Knaap YM, et al. Lacunar infarcts are the main correlate with cognitive dysfunction in CADASIL. *Stroke* 2007;38(3):923–928. DOI: 10.1161/01.STR.0000257968.24015.bf
10. Viswanathan A, Guichard JP, Gschwendtner A, Buffon F, Cumurcuic R, Boutron C, et al. Blood pressure and haemoglobin A1c are associated with microhaemorrhage in CADASIL: a two–centre cohort study. *Brain* 2006;129(Pt 9):2375–2383. DOI: 10.1093/brain/awl177

11. Cumurciuc R, Henry P, Gobron C, Vicaut E, Bousser MG, Chabriat H, et al. Electrocardiogram in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy patients without any clinical evidence of coronary artery disease: a case-control study. *Stroke* 2006;37(4):1100–1102. DOI: 10.1161/01.STR.0000209242.68844.20
12. Kusaba T, Hatta T, Kimura T, Sonomura K, Tanda S, Kishimoto N, et al. Renal involvement in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Clin Nephrol.* 2007;67(3):182–187
13. Singhal S, Markus HS. Cerebrovascular reactivity and dynamic autoregulation in non-demented patients with CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy). *J Neurol* 2005;252(2):163–167. DOI: 10.1007/s00415-005-0624-3
14. Peters N, Herzog J, Opherk C, Dichgans M. A two-year clinical follow-up study in 80 CADASIL subjects: progression patterns and implications for clinical trials. *Stroke* 2004;35(7):1603–1608. DOI: 10.1161/01.STR.0000131546.71733.f1
15. Rufa A, Guideri F, Acampa M, Cevenini G, Bianchi S, De Stefano N, et al. Cardiac autonomic nervous system and risk of arrhythmias in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Stroke* 2007;38(2):276–2780. DOI: 10.1161/01.STR.0000254530.38417.07
16. Dichgans M, Markus HS, Salloway S, Verkkoniemi A, Moline M, Wang Q, et al. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL. *Lancet Neurol* 2008;7:310–318. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70046-2.

Datum poslední úpravy: červen 2019 (překlad červen 2020)

Toto doporučení bylo připraveno:

Autor

Carlos Errando, Anaesthesiologist, Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain.
errando013@gmail.com

Prohlášení: Autoři **nemají** žádný finanční ani jiný konkurenční zájem na zveřejnění. Příprava tohoto doporučení nebyla honorována.

Toto doporučení bylo recenzováno:

Recenzenti

Recenzent 1

Francis Veyckemans, Anaesthesiologist, University–Hospital St. Luc Bruxelles, Brussels, Belgium
francis.veyckemans@uclouvain.be

Recenzent 2

Charles André, Neurologist, School of Medicine, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
dr.charles.andre@gmail.com

Prohlášení: Recenzenti neměli žádný finanční ani jiný prospěch z provedení recenze.

Toto doporučení bylo přeloženo do českého jazyka:

Václav Vafek, anesteziolog, Klinika dětské anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika
vafek.vaclav@fnbrno.cz

Editoři českého překladu:

Martina Kosinová, Martin Vavřina, Martina Klincová, Petr Štourač, Klinika dětské anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika, **Olga Smékalová**, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni, Plzeň, Česká republika

Záštita překladu do českého jazyka:

<https://www.csarim.cz/>
<https://www.akutne.cz/>