



**Etiologické subtypy a rizikové faktory ischemického iktu včetně role
trombofilie v populaci nemocných do 50-ti let věku**

Dizertační práce

Obor Neurologie

MUDr. Andrea BÁRTKOVÁ

OLOMOUC 2009

Autorské prohlášení

Prohlašuji, že jsem dizertační práci vypracovala samostatně s použitím uvedené literatury.

V Olomouci dne 21.12. 2009

MUDr. Andrea Bártková

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala svému školiteli prof. MUDr. Petru Kaňovskému, CSc., přednostovi Neurologické kliniky v Olomouci, za odborné vedení při psaní práce, pracovní podmínky a podporu bez nichž by tato práce nevznikla.

Dále bych chtěla poděkovat všem kolegům z cévního týmu Neurologické kliniky, jmenovitě doc. MUDr. Ivance Vlachové, CSc., doc. MUDr. Romanu Herzigovi, PhD., MUDr. Danielu Šaňákovi za cenné připomínky. Za pomoc s grafickou úpravou patří dík technikovi I. interní kliniky Leo Recovi. V neposlední řadě patří můj dík Mgr. Janě Zapletalové, Dr., která mi pomohla se statistickým zpracováním všech dat.

Obsah

<u>Seznam použitých zkratk</u>	<u>6</u>
1 Úvod	8
<i>1.1 Epidemiologie iCMP</i>	<i>9</i>
<i>1.2 Klinická manifestace, výsledný stav a rekurence iCMP</i>	<i>9</i>
2 Přehled nejčastějších příčin iCMP v mladém a středním věku	11
2.1 Nezánnětlivé vaskulopatie	13
2.1.1 Arteriální disekce.....	13
2.1.2 Fibromuskulární dysplázie (FMD).....	19
2.1.3 Moya moya.....	19
2.2 Zánětlivé vaskulitidy	20
2.2.1 Takayasuova choroba.....	21
2.2.2 Polyarteriitida nodosa.....	21
2.2.3 Churg Straussův syndrom.....	22
2.2.4 Wegenerova granulomatóza.....	22
2.2.5 Primární angiitida CNS (PACNS).....	22
2.2.6 Systémový lupus erythematosus (SLE).....	24
2.3 Kardioembolické ikty	25
2.3.1 Patentní foramen ovale.....	28
2.4 Hematologická onemocnění	29
2.4.1 Vrozené hyperkoagulační stavy.....	30
2.4.2 Získané hyperkoagulační stavy.....	33
2.5 Geneticky podmíněná onemocnění	39
2.5.1 Cerebrální autozomálně dominantní arteriopatie se subkortikálními infarkty a leukoencefalopatií (CADASIL).....	39
2.5.2 MELAS (mitochondriální encefalopatie s laktátovou acidózou a stroke like epizody).....	41
2.6 Jiné příčiny	41
2.6.1 Migrenózní infarkt.....	41
2.6.2 Cerebrální venózní trombóza.....	44
3 Vlastní sledování	46
3.1 Ischemické cévní mozkové příhody u dospělých do 50-ti let. Prospektivní analýza výskytu, příčin a rizikových faktorů (část 1.)	46
3.2 Neurovaskulární klinická manifestace APS (část 2.)	46
3.2.1 Metodika (část 1., část 2.).....	47

3.2.2 Výsledky (část 1.).....	51
3.2.3 Výsledky (část 2.).....	57
3.2.4 Diskuze (část 1.).....	73
3.2.5 Diskuze (část 2.).....	77
3.2.6 Závěr (část 1.).....	82
3.2.7 Závěr (část 2.).....	83
4 Literatura.....	84
5 Souhrn.....	95
<i>5.1 Souhrn český.....</i>	<i>95</i>
5.1.1 Část 1.....	95
5.1.2 Část 2.....	96
5.1.3 Klíčová slova.....	96
<i>5.2 Summary.....</i>	<i>96</i>
5.2.1 Part 1.....	96
5.2.2 Part 2.....	98
5.2.3 Key words.....	98
6 Práce související s dizertační prací.....	99
<i>6.1 Původní vědecké publikace uveřejněné in extenso v recenzovaných vědeckých časopisech s IF.....</i>	<i>99</i>
<i>6.2 Původní vědecké publikace uveřejněné in extenso v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech.....</i>	<i>101</i>
<i>6.3 Publikovaná abstrakta.....</i>	<i>101</i>
<i>6.4 Ostatní publikace.....</i>	<i>102</i>
6.4.1 Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v časopisech s IF.....	102
6.4.2 Přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech.....	103
6.4.3 Publikovaná abstrakta.....	103

Seznam použitých zkratk

- aCLA* antikardiolipinové protilátky
- ACC* arteria carotis comunis
- ACI* arteria carotis interna
- ACP* arteria cerebri posterior
- AH* arteriální hypertenze
- ANA* antinukleární antigen
- ANCA* antineutrofilní cytoplazmatické protilátky
- APA* antifosfolipidové protilátky
- ASA* aneuryzma septa síní (atrial septal aneurysm)
- CADASIL* cerebrální autozomálně dominantní angiopatie se subkortikálními infarky a leukoencefalopatií
- (i)CMP* (ischemická) cévní mozková příhoda
- CT* počítačová tomografie (computed tomography)
- DM* diabetes mellitus
- DSA* digitální subtrakční angiografie
- ENA* extrahovatelný nukleární antigen
- EKG* elektrokardiogram
- FMD* fibromuskulární dysplázie
- GOM* granulární osmiofilní materiál
- HLP* hyperlipidémie
- ICHS* ischemická choroba srdeční

INR international normalized ratio

LA lupus antikoagulans

LMWH nízkomolekulární heparin (low molecular weight heparin)

MRI magnetická rezonance

MTHFR methylenetetrahydrofolátreduktáza

OHSS ovariální hyperstimulační syndrom

PAI I inhibitor aktivátoru plazminogenu

PFO patentní foramen ovale

PICA posterior inferior cerebellar artery

RF rizikový faktor

SM sclerosis multiplex

SLE systémový lupus erythematosus

TEE transezofageální echokardiografie

TTE transthorakální echokardiografie

ÚZIS Ústav zdravotnických informací a statistiky

1 Úvod

Tématem disertační práce jsou ischemické cévní mozkové příhody vzniklé v mladším a středním věku. Jde o téma velice široké, neboť na etiopatogenezi se může podílet celá řada příčin a rizikových faktorů.

Na počátku práce je uveden stručný přehled příčin s důrazem na některé zásadní patologické jednotky, nebo stavy činící diagnostické potíže. V dalším textu je zpracován soubor mladších pacientů s ischemickým iktem, hospitalizovaných na iktové jednotce Neurologické kliniky LF a FN v Olomouci v letech 2004 – 2008. Výsledky vlastního sledování jsou rozděleny do dvou částí. První část tvoří epidemiologická prospektivní studie výskytu, příčin a rizikových faktorů ischemické cévní mozkové příhody. Ve druhé části se autorka zabývá rozбором neurovaskulární manifestace antifosfolipidového syndromu, relativně vzácné klinické jednotky s vazbou především na mladší a střední věk. Pro názornost, bylo k popisu variabilního klinického obrazu použito několik kazuistik.

Vzhledem ke zvyšujícímu se povědomí odborné i laické veřejnosti na poli cerebrovaskulárních onemocnění, je zarážející, jak malé pozornosti se problematice iktu u mladých dospělých v minulosti dostávalo v odborné literatuře. Předkládaná práce si nečiní ambice být v tomto směru průlomovou, cílem je pouze upozornit specifika ischemického iktu v produktivním věku a na potřebu komplexního přístupu v diagnostice i terapii.

1.1 Epidemiologie iCMP

Ischemická cévní mozková příhoda (iCMP) představuje celosvětově závažnou příčinu morbidity a mortality s dalekosáhlými socioekonomickými důsledky zejména u populace v produktivním věku. V evropských zemích se incidence všech CMP pohybuje mezi 164-298 na 100 tisíc obyvatel ¹. Podle údajů Cerebrovaskulární sekce České Neurologické společnosti JEP byla v roce 2001 incidence mozkového infarktu v ČR odhadována na 219 a tranzitorní ischemické ataky na 36 případů na 100 tisíc obyvatel. Jde o onemocnění výrazně věkově závislé. S iCMP se však můžeme setkat i u dětí a mladších dospělých. Incidence ischemických mozkových příhod u mladších osob se v západoevropských zemích pohybuje mezi 6-20 případy na 100 tisíc obyvatel ². Ischemické ikty vyskytující se do 50 let věku zahrnují asi 2-12% všech iCMP a jejich výskyt strmě narůstá od 40 let ³. Podle údajů Ústavu zdravotních informací a statistiky (ÚZIS) bylo v ČR pro iCMP v roce 2008 hospitalizováno celkem 18 332 nemocných, z toho 750 pacientů mělo méně než 45 let ⁴. V mladší populaci se vyskytují zejména méně obvyklé příčiny iktu, specifické pro mladší a střední věk (arteriální disekce, trombofilní stavy, komplikace gravidity), případně jejich kombinace s tradičními rizikovými faktory (RF) dobře známými v populaci starších pacientů (arteriální hypertenze (AH), hyperlipidemie (HLP), diabetes mellitus (DM), kouření).

1.2 Klinická manifestace, výsledný stav a rekurence iCMP:

Pro mladší a střední věk jsou charakteristické spíše infarkty kardioembolické, z tzv. jiných určených příčin, popřípadě iCMP dle TOAST klasifikace zařazené jako nedeterminované. Aterosklerotická makro a mikroangiopatie se v této věkové kategorii vyskytuje méně často. Přehled distribuce mozkového infarktu podle TOAST klasifikace u skupiny nemocných do 50 let v publikovaných studiích uvádí Tabulka č. 1.

Tabulka č. 1: Subtypy ischemického iktu u pacientů do 50-ti let – přehled literatury

	Rok	N	AS angiopatie %	KE %	Jiné U %	NU %
Bogousslavsky et al. ³	(1992)	202	8	23	46	23
Adams et al. ⁵	(1995)	329	18	18	30	34
Kittner et al. ⁶	(1998)	428	16	21	31	32
Kwon et al. ⁷	(2000)	149	38	18	27	17
Cerrato et al. ⁸	(2004)	273	33	24	19	24
Varona et al. ⁹	(2007)	272	25	17	22	36
Putala et al. ¹⁰	(2009)	1008	22	20	25	33
Prezentovaná st.	(2009)	96	21,5	23	23	31

Jiné U – jiné určené ikty, KE - kardioembolické ikty, NU - neurčené ikty

Diagnóza iCMP u mladého nemocného s ložiskovým neurologickým nálezem může být složitá. Vaskulární etiologie ložiskového deficitu u mladého člověka je pro kliniky i laickou veřejnost spíše neočekávaná. Příznaky jsou často zaměňovány za intoxikaci alkoholem, migrénu nebo onemocnění vnitřního ucha. Až u 14% mladších nemocných, zejména do 35 let věku dochází ke stanovení chybné diagnózy a následně ztrátě možnosti terapeutické intervence ve formě trombolytické léčby. Výzvou tak zůstává správné rozpoznání příznaků především ze zadní cirkulace, které jsou v akutní fázi ve vysokém procentu zaměňovány za onemocnění vnitřního ucha ¹¹. Přes obecný předpoklad lepšího výsledného stavu v mladších věkových skupinách ve srovnání s populací starších nemocných, se většina pacientů a jejich rodin potýká s emočními, sociálními a fyzickými následky iktu. Podle jedné studie je za nezávislý prediktor rekurence iktu, smrti a infarktu myokardu považován věk nad 35 let, mužské pohlaví a kardiální onemocnění ¹². Nedeltchev et al ve své studii považuje těžký neurologický deficit v úvodu, kompletní infarkt v přední cirkulaci a diabetes za prediktory nepříznivého výsledného stavu ¹³. V téže práci se rekurence iktu vyskytla ve 3% v celém souboru a u 11,7 % pacientů s anamnézou tranzitorní ischemické ataky (TIA).

2 Přehled nejčastějších příčin iCMP v mladém a středním věku

Nezánětlivé vaskulopatie:

- Arteriální disekce
 - Spontánní
 - Potraumatická
- Fibromuskulární dysplázie (FMD)
- Poradiační vaskulopatie
- Moya Moya

Zánětlivé vaskulopatie:

- Systémové nekrotizující vaskulitidy (Wegenerova granulomatóza, polyarteritis nodosa)
- Vaskulitidy asociované s revmatologickým onemocněním (SLE, Sjogrenův syndrom, sklerodermie)
- Takayasuova choroba
- Primární CNS vaskulitida
- Parainfekční vaskulitidy (HIV, varicella, herpetické, bakteriální a mykotické infekce)

Kardiální příčiny:

- Vrozené vývojové vady
- Patentní foramen ovale (PFO)

- Aneuryzma septa síní (ASA)
- Arytmie (fibrilace síní)
- Kardiomyopatie
- Valvulopatie (Revmatická choroba srdeční, protetické náhrady)
- Myokarditida
- Infarkt myokardu

Hematologická onemocnění:

- Vrozené hyperkoagulační stavy
 - Deficience proteinu C
 - Deficience proteinu S
 - Deficit antitrombinu
 - Leidenská mutace faktoru V. (asociovaná s rezistencí proti aktivovanému proteinu C)
 - Mutace G20210A genu pro protrombin (faktor II)
 - Hyperhomocysteinémie s MTHFR mutací
 - Dysfibrinogenémie
- Získané hyperkoagulační stavy
 - Antifosfolipidový syndrom (APS)
 - Srpkovitá anémie
 - Gravidita
 - Malignity
 - Orální kontraceptiva

Geneticky podmíněná onemocnění

- CADASIL

- MELAS

Jiné příčiny:

- Migréna
- Drogy
- Traumata

V následujícím textu je uveden stručný přehled některých onemocnění a patologických stavů disponujících ke vzniku iCMP u mladších nemocných. Některým klinickým jednotkám s častějším výskytem nebo s diferenciálně diagnostickými problémy se autorka věnuje podrobněji.

2.1 Nezářtlivé vaskulopatie

2.1.1 Arteriální disekce

První zmínky o disekujících aneuryzmatech jsou v lékařské literatuře publikovány již od počátku 19. století. V souvislosti s rozvojem moderních zobrazovacích metod se dostalo arteriálním disekcím větší pozornosti v posledních dvaceti letech.

Disekce cervikálních tepen je považována za nejčastější neaterosklerotickou příčinu ložiskové ischemie mozku v mladém a středním věku ⁵. Podle různých literárních zdrojů se disekce podílí na vzniku 2-20 % iCMP do 50 let věku ^{10, 13-15}. Vertebrální disekce je považována za příčinu 27 % infarktů mozečku a mozkového kmene ^{15, 16}.

K disekci cervikálních tepen může dojít buď spontánně nebo v důsledku traumatu. K poranění dochází jak v rámci extrémní mechanické zátěže, častěji však při běžných činnostech (kašel, koitus, atypická poloha hlavy při spánku v dopravním prostředku, telefonování s aparátem držným mezi uchem a ramenem, porod, mobilizace, případně manipulace krční páteře). U části nemocných však žádný mechanický inzult nezjistíme ani po cíleném dotazu.

Předmětem trvalé diskuze je vzájemný podíl primárního defektu cévní stěny a mikrotraumatu při vzniku disekce. Častá koincidence disekcí s fibromuskulární dysplázií (FMD) a nálezy víceložiskového arteriálního postižení svědčí spíše pro to, že mechanický inzult působí často na již defektní tepnu a představuje spouštěcí faktor při vzniku disekce.

Mezi faktory vedoucí k rozvoji disekce patří angiopatie (fibromuskulární dysplázie, Ehler-Danlos typ IV syndrom, moya-moya disease aj.), anomálie délky průběhu a průsvitu mozkových tepen (cerebrální megadolichoarterie, ektázie, fuziformní aneryzma). Arteriální hypertenze a diabetes jsou považovány za onemocnění disponující ke vzniku extrakraniální tepenné disekce¹⁷. Některé práce z posledních let zjistily souvislost disekce krčních tepen s infekcí horních dýchacích cest, hyperhomocysteinémií nebo nízkou hladinou alfa-1-trypsinu (AAT) v séru^{18,19}.

Morfologicky rozlišujeme intramurální (subintimální nebo subadventiciální) a transmurální disekce.

U *intramurální disekce* působí hematoma buď kompresivně na okolí postižené tepny nebo zužuje či úplně uzavírá cévní lumen. V příznivém případě dojde k jeho spontánní rezorpci, bez vzniku trombu. Lokální léze intimy má však značný

trombotický potenciál a zvyšuje riziko rozvoje trombotické formace a tím i distální cerebrální embolizace²⁰.

Transmurální disekce se manifestuje v intrakraniální lokalizaci subarachnoideálním krvácením.

Ložiskové neurologické příznaky se mohou rozvíjet bezprostředně po vzniku disekce nebo v důsledku rozvoje trombotické formace a distální embolizace v průběhu několika hodin i dnů.

Klinická manifestace ***disekce karotické tepny*** je krajně různorodá.

Predilekčně bývá postižen extrakraniální úsek asi 2 cm nad bifurkací. Intrakraniální lokalizaci vidíme zřídka. Častěji jsou postiženi muži ve věkové skupině mezi 30 – 40 lety.

Charakteristickým symptomem, který by vždy měl vést k podezření na disekci, je prudká bolest na laterální straně krku, asociovaná s lokalizovanou cefaleou – „migraine like headache“.

Projevem distální embolizace jsou cerebrální infarkty či tranzitorní ischemické ataky. Méně typické pro toto onemocnění jsou známky dysfunkce krčního sympatiku v případě poranění periadventiciálních vegetativních pletení (Hornerův syndrom, anhidróza obličeje). Rovněž dyzgeuzie a dyzestézie obličeje a parézy distálních hlavových nervů, patří k méně obvyklým klinickým projevům.

Disekce ve vertebrobazilárním řečišti vede ke třem rozdílným klinickým obrazům.

a) *Extrakraniální vertebrální disekcí* jsou nejčastěji postiženy ženy ve věku kolem 39 let. Až v polovině případů nacházíme oboustranné léze, lokalizované od segmentech V2 a V3 vertebrální tepny. V důsledku této disekce vzniká izolovaný

infarkt laterální oblongaty, málokdy v asociaci s infarktem mozečku a okcipitálních laloků. Bolest krční páteře a okciputu nesporně patří k prvním klinickým příznakům.

- b) *U intrakraniální vertebrální disekce je věkový průměr nemocných vyšší, než v předchozích skupinách (v průměru 46 let). Většinu postižených tvoří muži. Nejčastěji je léze lokalizována při odstupu a. cerebelli posterior inferior (PICA) v oblasti foramen magnum. Více než polovina nemocných utrpí subarachnoideální hemoragii s vysokou mortalitou* ²¹.
- c) *Disekce bazilární tepny je nejčastěji subintimální. Věkový průměr nemocných se pohybuje kolem 35 let. Predominance pohlaví není známa. Hlavní klinickou manifestací je těžký kmenový infarkt vedoucí k hlubokému komatu. Prognóza je infaustní.*

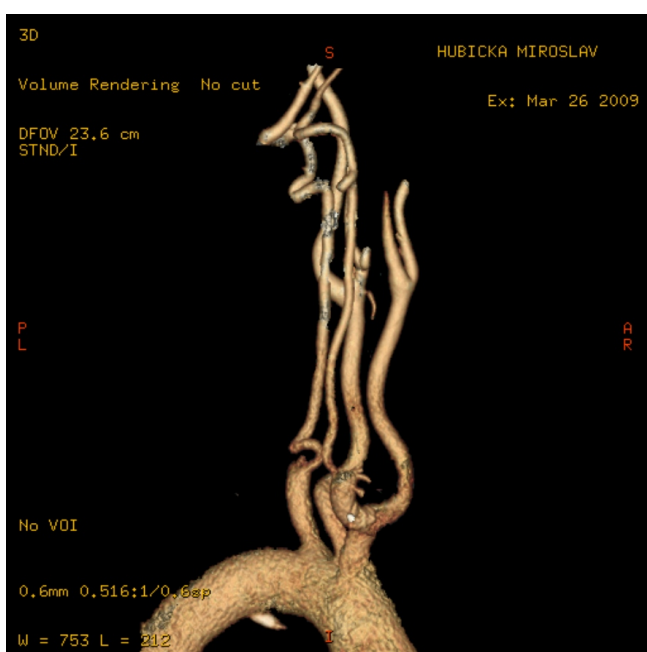
Krom anamnézy a klinického vývoje patří k základním neinvazivním diagnostickým metodám ultrasonografie. V B - obraze je nejběžnějším nález převážně hypoechogenního hematomu, který odtlačuje odchlípenou intimu a způsobuje tak stenózu tepny. Specifickým nálezem je odchlípení intimy tzv. „intimal flap“ a vysokorezistentní tok v distálním úseku tepny ²².

V posledních letech došlo k mnohem častějšímu využití neinvazivních zobrazovacích metod jako je MRI a CT mozku doplněné MR a CT angiografií. Tato vyšetření jsou obzvlášť výtěžná při průkazu subadventiciální disekce bez alterace cévního průsvitu.

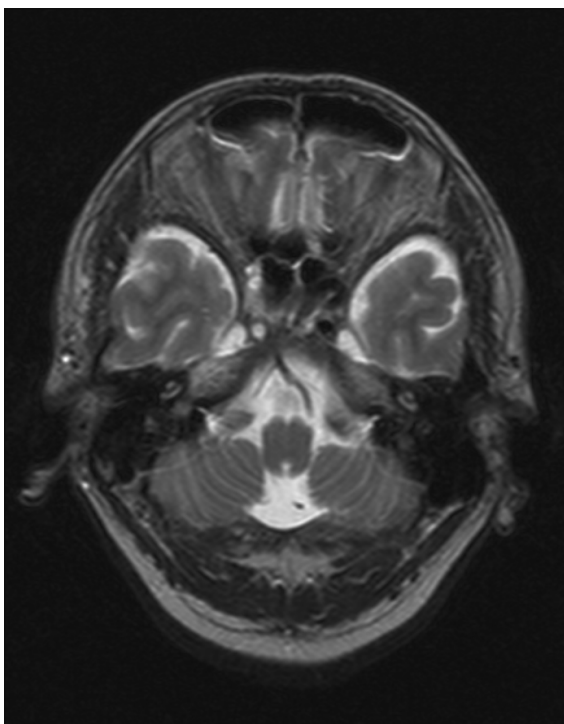
Senzitivita a specificita time of flight – TOF MRA akutní karotické disekce se pohybuje mezi 95-99 % ²³. Poloměsíčitý hematom v arteriální stěně je možné detekovat na axiálních MRI scanech krátce od vzniku po dobu asi 12 měsíců ^{24, 25}. Senzitivita a specificita MRI kombinované s MRA pro disekci vertebrální tepny je mírně nižší ²⁶.

Senzitivita a specificita spirální CT angiografie, jak pro karotickou, tak i vertebrální disekci se pohybuje mezi 98 – 100 %^{25,27}.

Zobrazovací metodou volby v minulých letech bývala invazivní digitální subtrakční angiografie (DSA). Doposud je suverénní v průkazu disekce na úrovni baze lební. Pro disekci jsou charakteristické DSA nálezy nepravidelných kuželovitých zúžení cévního průsvitu, jeho uzavěr nebo filiformní stenózy. Vzácnější je obraz dvojitého lumen nebo pseudoaneurymatické formace.



Obrázek č. 1A: CT angiografie tepen aortálního oblouku s kuželovitým pahýlem ACI vpravo vzniklým při disekci



Obrázek č. 1B: Axiální MRI T2 u stejného pacienta obraz uzávěru ACI vpravo, viz šipka, vniklého na základě disekce

Názory na možnost terapeutického ovlivnění trombotické formace poškozené tepny nejsou jednotné. Data z malých studií neprokázala podstatný rozdíl mezi efektem antikoagulační a antiagregační terapie. Riziko recidivy disekce je odhadováno mezi 1 - 4 % v následujících pěti letech a vyskytuje se zejména u nemocných, u nichž nedojde k vyhojení stěny tepny. U antikoagulační terapie se předpokládá urychlení hojení disekované tepny a minimalizace rizika distální embolizace^{22, 28}. Proto je v sekundární prevenci indikována tří až šesti-měsíční antikoagulační terapie s následovnou dlouhodobou antiagregační léčbou. Pokud je z jakéhokoli důvodu antikoagulační terapie riziková, je nutné upřednostnit léčbu antiagregační²⁸. Endovaskulární perkutánní angioplastiku se stentingem je doporučeno zvážit v případě recidivy iCMP při antikoagulační léčbě^{29, 30}.

2.1.2 Fibromuskulární dysplázie (FMD)

Většinou jde o sporadické, výjimečně dědičné, onemocnění tepen středního kalibru. Pro FMD je typické fibrózní zesílení arteriální stěny vedoucí ke segmentálním stenózám. V 80 % jsou postiženy ženy středního věku. FMD disponuje k rozvoji intrakraniálních aneuryzmat a tepenných disekcí. Krom krkavic a vertebrálních tepen jsou především postiženy renální arterie. Vzhledem k časté asociaci cervikální disekce s FMD je vhodné u pacientů s průkazem disekce ultrasonograficky vyšetřit i renální arterie. Stenóza renální tepny vede k renovaskulární hypertenzi.

Diagnóza FMD je angiografická. Dysplastické úseky tepen mají růžencovitý charakter podmíněný střídáním stenotických a pseudoaneurymatických deformit.

2.1.3 Moya moya

Moya moya je neaterosklerotická, nezápálivá arteriopathie vedoucí ke stenózám a uzávěrům intrakraniální části vnitřních karotid, kompenzovaných hustou sítí kolateralizujících lentikulostriatních arterií nebo piálních anastomóz. Japonským autorům tak angiografický obraz připomínal obláček tabákového kouře. Moya moya se vyskytuje nejčastěji u dětí kolem 5. roku, další menší vrchol výskytu je kolem 30. roku.

Klinickou manifestací především v dětském věku je iCMP, u starších nemocných se můžeme setkat i s intracerebrálními hemoragiemi. První český popis onemocnění u devítiletého hochy publikovali záhy po japonských autorech Urbánek et al v roce 1970³¹.

U pacientů s ischemickými komplikacemi se užívá antiagregační terapie, ale je nutno mít na zřeteli vyšší riziko intracerebrálního krvácení u takto léčených pacientů. Při recidivách iCMP lze zvážit chirurgický revaskularizační výkon (anastomóza mezi a.

temporalis superficialis a a. cerebri media, nebo encefaloduroarteriosynangióza, encefalomyosynangióza). Klinická studie srovnávající efekt konzervativní a chirurgické léčby není k dispozici. Velká část pacientů je ve fertlním věku a podle sporých literárních dat nebyla pozorována progrese stavu během gravidity ³². Od moya moya choroby je nutno odlišit moya moya syndrom, kdy podobný obraz vzniká např. v důsledku neurofibromatózy, tuberózní sklerózy, srpkovité anémie, FMD, poradiační angiopatie.

2.2 Zánětlivé vaskulitidy

Vaskulitidy představují potenciálně léčitelnou, heterogenní skupinu onemocnění, charakterizovanou zánětem tepenné stěny, často granulomatózním, způsobujícím stenózu až uzávěr tepny. Zánět je rovněž podkladem nástěnné trombózy s následnými klinickými důsledky. Rozlišujeme vaskulitidy primární a sekundární, vzniklé na základě systémového onemocnění pojiva. Další dělení je možné podle kalibru postižených tepen. Důsledkem zánětlivého procesu bývá buď nástěnná trombóza vedoucí ke stenóze nebo okluzi tepny, případně vznik aneuryzmat, ruptury stěny s následným krvácením.

Uvádí se, že 3 – 5 % CMP u nemocných do 50 let vzniká v souvislosti s vaskulitidou ³³.

Diagnóza není jednoduchá. Podle literárních zdrojů pravděpodobně široký screening vaskulitidy u neselektované skupiny pacientů s iktem postrádá smysl. Důkladné vyšetření je však nezbytné u skupiny nemocných, s absencí tradičních vaskulárních rizikových faktorů, projevy systémového onemocnění, nebo iktu vzniklého v souvislosti virovým infektem (Herpes virus, HIV). Diagnóza je postavena na základě anamnestických dat, klinického obrazu a paraklinických vyšetření, zaměřených krom CNS i na vyloučení multiorgánového postižení. Nezřídka jsou nezbytné invazivní

diagnostické procedury jako katetrizační angiografie a orgánová biopsie, v případě izolované CNS vaskulitidy, mozku a mening.

MRI mozku prokazuje nespecifické změny: jednoložiskové, ale častěji víceložiskové infarkty nebo hemoragie a nespecifické T2 hyperintenzity lokalizované jak kortikálně, tak v bazálních gangliích a bílé hmotě. Angiografickým nálezem jsou segmentální stenózy a uzávěry, výjimkou není ani nález aneuryzmat. Negativní angiografický nález nevylučuje vaskulitidu, 20 -30 % angiografií je falešně negativních v důsledku špatné vizualizace tepen menších než 100 – 200 μm ³⁴.

2.2.1 Takayasuova choroba

Jde o gigantocelulární granulomatózní panarteritidu postihující oblouk aorty a jeho hlavní větve. Pro Takayasuovu arteritidu je charakteristické chybění pulzu na horních končetinách, odtud rovněž synonymum „bezpulzní nemoc“. V akutní fázi choroby se vyskytují spíše nespecifické zánětlivé projevy (teploty, artralgie a myalgie, váhový úbytek). Vzhledem k existenci četných kolaterál dochází ke klinické manifestaci postižení magistrálních krčních tepen v pozních fázích onemocnění. Až u 20 % pacientů s Takayasuovou chorobou dochází ke vzniku cerebrovaskulární příhody ³⁵. Mozkové infarkty vznikají nejčastěji na základě extrakraniálních stenóz mechanismem arteroarteriální embolizace, případně hemodynamicky. Nicméně autoptické i angiografické nálezy prokazují krom extrakraniálních lézí i postižení intrakraniálního řečiště ³⁶. Nejčastěji jsou popisovány infarkty v kortikální lokalizaci ³⁷.

2.2.2 Polyarteriitis nodosa

Polyarteriitis nodosa je vaskulitida tepen středního kalibru. Postižení cévní stěny začíná infiltrací neutrofilů a mononukleárů následované vznikem fibrinoidních segmentálních nekróz, vedoucích k aneuryzmatickému rozšíření tepen, stenóze a okluzi.

CNS symptomy jsou méně časté, typickým neurologickým projevem je periferně neurální postižení (mononeuritis multiplex, senzomotorická polyneuropatie). Většina pacientů umírá na renální selhání. Cerebrovaskulární komplikace vznikají buď v důsledku tepenných stenóz, ale i při postižení srdce a sekundární arteriální hypertenzi.

U některých nemocných nalezneme pozitivitu p-ANCA protilátek (anti-neutrofilní cytoplazmatické protilátky), ale nejde o test pro polyarteriitis nodosa specifický. Terapie je imunosupresivní ²².

2.2.3 Churg Straussův syndrom

Jde o alergickou angiitidu s eozinofilií a granulomatózním postižením plic. Většina pacientů trpí astmatem. Iktus je řídkou komplikací choroby a vyskytuje se asi u šesti procent pacientů sledovaných pro Churg Straussův syndrom ³⁸. Asi u $\frac{3}{4}$ pacientů byla zjištěna pozitivita c-ANCA protilátek.

2.2.4 Wegenerova granulomatóza

Představuje systémovou vaskulitidu postihující tepny malého a středního kalibru, arterioly a venuly zejména v oblasti horních cest dýchacích, plic a ledvin. Asi jen 4% takto nemocných utrpí cerebrální vaskulární příhodu, která může být i první manifestací choroby. Angiografické nálezy jsou běžně negativní s ohledem na malý kalibr postižených cév.

2.2.5 Primární angiitida CNS (PACNS)

PACNS je charakterizována granulomatózním zánětem postihujícím malé, leptomeningeální tepny mozku a míchy. V důsledkem těchto změn jsou mozkové infarkty, u malé části pacientů (čtyři procenta) kombinované drobnými hemoragiemi. U některých pacientů bylo autopticky prokázáno vaskulární postižení i dalších orgánů krom CNS, avšak tyto změny probíhaly vždy asymptomaticky. Obvykle jde o poměrně

rychle progredující onemocnění s klinickou manifestací cerebrální dysfunkce. Bolesti hlavy, psychiatrické příznaky včetně encefalopatie s demencí, opakované ikty, epileptické záchvaty nebo myelopatie patří ke klinickému obrazu. Průměrný věk nemocných je kolem 46 let s lehkou predominancí u mužů³⁹. U menšiny nemocných je pozorována remitentní nebo benigní forma onemocnění. Terapie je imunosupresivní^{39,40}.

Diagnóza PACNS je složitá a je stanovena na základě čtyř základních kritérií:

1. projevy cerebrální nebo míšní dysfunkce viz. výše
2. angiografický obraz korespondující s diagnózou vaskulitidy
3. vyloučení jiného onemocnění s obrazem vaskulitidy (systémová onemocnění, parainfekční a neoplastické syndromy, abúzus drog)
4. bioptický průkaz

Angiografické nálezy segmentálních stenóz, nepravidelností cévního průsvitu nebo aneuryzmatického rozšíření cév malého a středního kalibru nejsou specifické. MRI je metodou volby při verifikaci postižení mozkové tkáně. Opět jde o změny postrádající specifickou, nicméně vyšetření lze s výhodou použít k monitoringu průběhu onemocnění.

Likvorologickým vyšetřením lze zjistit mírně zvýšenou hladinu celkové bílkoviny a lymfocytární pleiocytózu.

Vyšetřením s nejvyšší specifickou je mozková biopsie. Ale s ohledem na segmentální charakter onemocnění je záchyt postižené tkáně v bioptickém vzorku problematický a v 25 -50 % případů může být falešně negativní. Optimální biopsie obsahuje odpovídající vzorek dury, leptomening, kortexu a bílé hmoty. Preferuje se odběr z temporálních a frontálních laloků nedominantní hemisféry. Histologický obraz připomíná gigantocelulární arteritidu, liší se intrakraniální lokalizací a kalibrem postižených cév. Jde o nález lymfocytárních infiltrátů s histiocyty a plazmatickými

buňkami především v intimně a medii, gigantické buňky mohou obsahovat zbytky lamina elastica interna. Adventicie je ztlustělá, obsahuje zánětlivé buňky expandující do subarachnoideálního prostoru⁴¹. Biopsie je užitečná i v diferenciální diagnostice, neboť umožní vyloučit onemocnění s podobnou klinickou a radiologickou manifestací.

2.2.6 Systémový lupus erythematosus (SLE)

SLE se nejčastěji vyskytuje u žen, průměrně mezi 30 – 39 rokem. Až 70 % pacientů se SLE trpí neuropsychiatrickými projevy. Cerebrovaskulární komplikace SLE patří k jednomu ze 19 popsaných syndromů spojených s neuropsychiatrickou manifestací SLE⁴². CMP postihuje 3 - 20 % nemocných se SLE, může být prvním příznakem, častěji se však vyskytuje u rozvinuté choroby, v průměru po 4 letech od prvních příznaků. SLE vede ke vzniku mozkového infarktu, hemoragie nebo intrakraniální venózní trombózy. Vaskulární inzulty vznikají buď v důsledku přímého postižení tepny s proliferací intimy, nebo sekundárně v rámci sekundární renální hypertenze popřípadě na základě kardiální embolizace. U velké části pacientů lze prokázat antifosfolipidové protilátky s následným obrazem sekundárního antifosfolipidového syndromu (viz. další text). Mezi další klinické projevy patří např. aseptická meningitida, anxiózně depresivní syndromy, psychózy, poruchy kognice sdemencí, epileptické záchvaty, myelopatie, periferní neuropatie a další.

Diagnóza není složitá v případě již známého základního onemocnění, problematická však může být v případě, kdy je iktus nebo jiný neurologický syndrom první klinickou manifestací choroby. Při stanovení diagnózy se opíráme o anamnestická data o subfebriliích, bolestech kloubů, svalů, kožních lézích s charakteristickým motýlovitým exantémem na obličeji.

Angiografický nález odpovídá vaskulitidě, na MRI nalézáme kombinaci ischemických lézí někdy s drobnými ložisky hemoragie.

Antinukleární antigen (ANA) se vyskytuje až v 99% u pacientů se SLE, jde však o nález postrádající specifitu. Pro lupus specifickým je nález anti DsDNA protilátek, pozitivita ENA (anti-extractable nuclear antigen), popřípadě antifosfolipidových protilátek lupus antikoagulans a antikardiolipinových protilátek. Mezi další časté nálezy patří snížení hladin C3 a C4 složek komplementu, proteinurie a nález buněčných válců při renálním postižení.

Základem terapie neurologických projevů je léčba základního onemocnění tedy kortikoterapie imunosupresiva, plazmaferéza ⁴³, v případě kardiální embolizace nebo trombózy v důsledku sekundárního APS antikoagulancia.

K dalším chorobám s projevy cerebrální vaskulitidy patří sklerodermie, Crohnova nebo Behcetova nemoc, Sjogrenův syndrom, Lymfská borrelióza, herpetické CNS infekce, HIV nebo polékové hypersenzitivní vaskulitidy.

2.3 Kardioembolické ikty

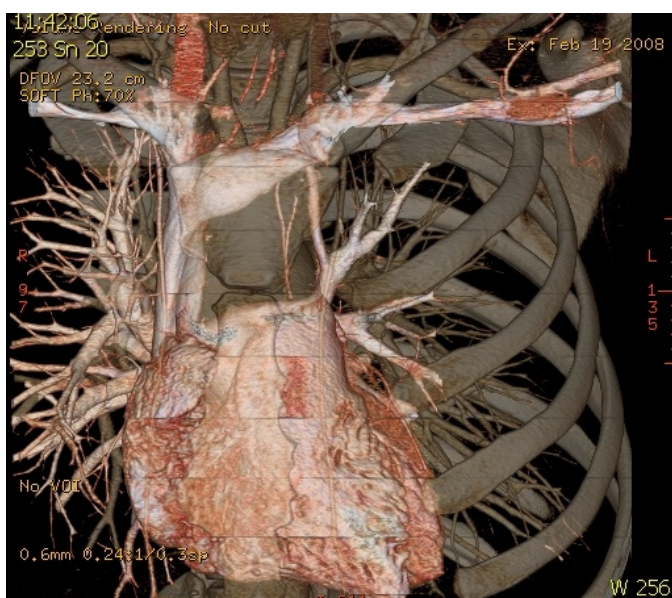
Kardioembolické ikty tvoří u obecné populace asi jednu třetinu všech iCMP a asi v 50 % je jejich příčinou fibrilace síní ⁴⁴. Podle studií z posledních let se výskyt kardioembolických příhod v mladším a středním věku pohybuje kolem 20 % (viz. tabulka č. 1). Diagnóza kardioembolizace je založena na průkazu přítomnosti kardiálního zdroje a absenci cerebrovaskulárního onemocnění.

Jednotlivé kardiální afekce s sebou přináší rozdílnou míru rizika distální embolizace do CNS. Mezi zdroje s vysokým embolizačním potenciálem jsou obecně

řazeny tromby v levostranných srdečních oddílech, fibrilace síní, postižení srdečních chlopní, jejich bio i mechanické náhrady, čerstvý infarkt myokardu nebo kardiální selhání s ejekční frakcí pod 30 %. Patentní foramen ovale, aneuryzma septa síní, kalcifikace mitrálního anulu, ateromy ascendentní aorty, patří do skupiny kardiálních afekcí s nízkým nebo nejistým embolizačním potenciálem. U nemocných v mladším a středním věku se mohou ischemickým infarktem klinicky manifestovat i vrozené vývojové vady srdce, postižení srdce spojené se systémovým onemocněním pojiva, syndromem antifosfolipidových protilátek (viz. další text). U gravidních žen na antikoagulační terapii pro náhrady chlopní, může dojít ke vzniku iCMP v rámci nutného switchu z warfarinu (teratogenní efekt) na nízkomolekulární heparin (LMWH). V mladších věkových skupinách jsou často nalézány zejména málo potentní zdroje jako je PFO, popřípadě PFO s aneuryzmatem septa síní. Kauzalita těchto stavů s ischemickým infarktem je předmětem trvající diskuze.

Základní diagnostickou metodou sloužící k průkazu kardioembolického zdroje je jícnová echokardiografie (TEE), která by měla být nedílnou součástí vyšetřovacího standardu zejména ve skupině mladších pacientů a nemocných s nedeterminovaným infarktem. Spolu se zlepšujícím se přístrojovým vybavením našich pracovišť se výrazně zlepšuje i dostupnost TEE pro pacienty po iCMP. Vzhledem k vyšetřovací kapacitě, i s ohledem na klinický stav nemocných, je většinou vyšetření prováděno až odloženě v časovém odstupu od vzniku iCMP. Z tohoto důvodu by byl jistě vítaným laboratorní marker kardiální embolizace. Podle malé studie výzkumného týmu ze Santiago de Compostela zvýšené plazmatické hladiny atriálního a mozkového natriuretického peptidu (pro ANP, pro BNP) a kreatinkinázy, vyšetřené v prvních 24 hodinách po vzniku infarktu, mohou predikovat kardioembolizační mechanismus vzniku iCMP⁴⁴. Práce je slibná jednak pro možnost časně identifikace kardioembolizace a také by mohla

napomoci při posuzování příčinné souvislosti stavů s nejistým kardioembolickým potenciálem, např. PFO. K ověření předběžných výsledků bude nutná studie s větším množstvím vyšetřených subjektů. Podle zkušeností autorky z vlastního pracoviště, zobrazení srdce pomocí MRI nedosahuje rozlišovací schopnosti TEE zejména pro defekty přepážky a spontánní echokонтast, a nelze použít jako spolehlivá alternativa TEE k vyloučení kardioembolického zdroje. První výsledky v neinvazivním zobrazení srdce, krom MRI, přináší i CT. Na základě těchto vyšetření lze zobrazit odstupy velkých cév, valvulární aparát, s výhodou u vrozených vývojových vad, popř. koronární cévní řečiště. Dalším nástrojem v diagnostice kardioembolického iktu je kontinuální Holterovo EKG monitorování, záchyt event. arytmie roste s délkou sledování, proto by měl být preferován 48hodinový záznam.



Obrázek č. 2: CT srdce – rekonstrukce: Vrozená vývojová vada - perzistence levé horní duté žíly, která s klinicky manifestovala drobnou iCMP

Vzhledem k velkému prostoru věnovanému kardioembolickému iktu v českém i světovém písemnictví, je další text zaměřen na kontraverzní vztah PFO a iCMP.

2.3.1 Patentní foramen ovale

Perzistující foramen ovale je pozůstatkem fetálního oběhu. Podle sekčních studií se PFO vyskytuje až u 25-30 % populace⁴⁵. Paradoxní embolizace cestou otevřeného PFO je možným mechanismem vzniku ischemického cerebrálního infarktu. Statistický, ale nikoli příčinný, vztah PFO a iCMP byl opakovaně popsán jak u jedinců v mladším, tak starším věku^{46, 47}. V populačních studiích jiných autorů však vztah mezi iCMP a PFO prokázán nebyl^{48, 49}. Pro diagnózu paradoxní embolizace je nutný průkaz tromboembolizmu v žilní cirkulaci a zvýšený tlak v pravé síni, vedoucí k obrácení toku krve přes PFO z pravé do levé síně. Jen u menšiny osob s PFO je prokázána hluboká žilní trombóza⁵⁰. Diskutuje se o možnosti tvorby lokální trombotické formace na mezišňovém septu, nebo vyšší vulnerabilitě defektního septa pro fibrilaci síní v důsledku poruchy převodního systému⁵¹. Ale Kent et al považují nález PFO za incidentální až u jedné třetiny případů kryptogenního iktu⁵². Embolický potenciál samotného PFO je pravděpodobně malý. Riziko embolizace se zvyšuje při kombinaci PFO s dalšími rizikovými faktory. Zejména jde o komplex anatomických abnormalit síňového septa (velké PFO, spontánní pravolevý zkrat, velké aneuryzma septa síní, prominující Eustachova chlopeč, Chiariho síťka), případně kombinaci PFO a trombofilie. Podle letos publikované studie byl u pacientů s PFO a výše popsanými komorbiditami zaznamenán vyšší počet MRI ischemických lézí⁵³. Tyto osoby mohou pravděpodobně profitovat z endovaskulární sanace defektu²⁸. Antikoagulační terapie je doporučena u pacientů s hlubokou žilní trombózou a při asociaci PFO s aneuryzmatem septa síní. V ostatních případech je preferována antiagregační léčba²⁸. Podle v roce 2009 publikované meta-analýzy, u pacientů s PFO na konzervativní medikamentózní léčbě, bylo riziko rekurence cerebrálního infarktu nebo TIA čtyři případy na 100 obyvatel za rok, riziko infarktu pak 1,6 na 100 obyvatel za rok. Riziko se nelišilo od

skupiny pacientů s kryptogenním iktem bez PFO ⁵¹. Z tohoto důvodu, do zveřejnění výsledků dalších studií, není okluze PFO bez dalších komorbidit doporučena. Určení vztahu mezi PFO a kryptogenním iktem není jednoduché. Pro sekundární prevenci iCMP je zásadní správná léčebná strategie. Při zvýšeném zájmu intervečních kardiologů o řešení defektů síňové přepážky je nezbytná informovanost a racionální přístup ze strany cévních neurologů při indikaci endovaskulárního uzávěru.

2.4 Hematologická onemocnění

Již v roce 1862 popsal Virchow klasickou triádu vedoucí ke vzniku cévní trombózy:

1. poškození cévní stěny
2. stáza krevního průtoku
3. krevní koagulační změny

V současné době vycházíme z modelu rozdílného způsobu trombotizace v žilním a arteriálním systému. Při žilní trombóze dominuje především zástava proudění krve a hyperkoagulace, ke které dochází při aktivaci plazmatických koagulačních faktorů a selhání funkce jejich přirozených inhibitorů v krevní plazmě a cévní stěně. Při vzniku arteriální trombózy se v jejím počátku při prudce proudící krvi více uplatňuje aktivace a agregace krevních destiček a dysfunkce endotelu, která je ve většině případů vyvolána aterosklerotickým procesem při zánětu cévní stěny ⁵⁴.

Vrozenou dispozici ke vzniku trombů nazýváme trombofilií. Tohoto termínu bylo prvně užito při popisu deficitu antitrombinu u Norské rodiny v roce 1965 ⁵⁵. Hereditární trombofilie se častěji manifestují ve venózním řečišti (hluboká žilní trombóza, plicní embolizace, cerebrální trombóza sinů), ale mohou postihnout rovněž arteriální cirkulaci (iCMP, infarkt myokardu).

V typickém případě se rozvine první trombotická epizoda do 45 let věku. Na trombofilní stav může upozornit i atypická lokalizace např. na horních končetinách nebo v mezenterické véně. V poslední době se často diskutuje spoluúčast dalších přídatných faktorů (imobilizace, dehydratace, malignita, těhotenství, hormonální terapie včetně antikoncepce atd.) aby u trombofilního jedince došlo ke klinické manifestaci trombózy.

Cerebrální venózní trombóza je u trombofilie typickým postižením mozkové cirkulace. Arteriální trombóza cerebrálních tepen je méně častá a jen výjimečně vede ke špatnému klinickému výsledku. V současné době panuje shoda, že vyšetření trombofilních mutací u všech pacientů s iktem není efektivní. Trombofilní screening je na místě ve skupině mladých pacientů s iCMP, zejména při kryptogenním iktu a cerebrální žilní trombóze ⁵⁶. Na možnost trombofilie by měl upozornit anamnestický údaj o předchozí trombóze, patologické graviditě. V klinické praxi se trombofilní mutace často vyskytují souběžně s dalšími jednotkami s diskutabilním tromboembolickým potenciálem např. s PFO a defekty síňového septa. Jejich asociace pak zvyšuje riziko klinické manifestace, případně hraje roli při odhadu prognózy rekurence a volbě léčebné strategie ⁵⁷.

2.4.1 Vrozené hyperkoagulační stavy

Deficit antitrombinu (AT):

Deficit antitrombinu se vyskytuje u asi 0,02 % populace. U pacientů s hlubokou žilní trombózou je deficit AT nacházen asi v 1 % případů a je většinou spojen se závažným průběhem tromboembolické nemoci s embolizací do plicnice.

Druhotný deficit antitrombinu je pak možné zjistit při dysfunkci jater a při nefrotickém syndromu. Jeho nedostatek je možné hradit komerčně vyráběnými koncentráty antitrombinu.

Deficit proteinu C:

Kongenitální deficit proteinu C, spojený s žilním tromboembolizmem byl poprvé popsán Griffinem et al. v roce 1981⁵⁸. U osob s deficitem proteinu C je riziko žilní trombózy asi 10 krát vyšší, než u osob s normální hladinou. Incidence dědičného deficitu proteinu C je v populaci asi 0,2–0,4 % a 3 % u nemocných s žilní trombózou⁵⁴. K poklesu proteinu C může docházet i druhotně, např. u septických stavů. Patologický je pokles funkce proteinu C pod 70 %.

Deficit proteinu S:

Kongenitální deficit proteinu S byl poprvé popsán Schwarzem et al. v roce 1984. Je nalézán u asi 1-5% nemocných se žilní trombózou. Heterozygot s deficitem proteinu S má pak 5-10x vyšší tendenci k žilní trombóze ve srovnání s jedinci s normální hladinou⁵⁴. Protein S se účastní inhibice koagulace jako neenzymatický kofaktor v systému aktivovaného proteinu C. Fyziologicky k poklesu inhibitoru koagulace proteinu S (asi o 30 %) dochází v těhotenství, patrně vlivem těhotenských estrogenů. Patologický je pokles funkce proteinu C pod 60 %.

Rezistence proti aktivovanému proteinu C (aPCR):

Dědičná APC rezistence je způsobena mutací genu pro faktor V, která se dle místa objevu nazývá Leidenská. Heterozygotní výskyt mutace f. V Leiden se u nás vyskytuje u asi 5 % populace, homozygotů f. V Leiden je jeden na 5 000 obyvatel ⁵⁴.

APC rezistence se projevuje sklonem k žilním, méně často k arteriálním trombózám. U osob s Leidenskou mutací f. V však k jejich spontánnímu vzniku většinou nedojde. U nositelů Leidenské mutace sice vzniká až 7 krát vyšší riziko hluboké žilní trombózy a 4–5 krát větší riziko její rekurence ⁵⁴, ale u osob s heterozygotní formou dochází k trombózám patrně jen tehdy, když se k tomuto defektu přidruží i další rizika, například pooperační stav s nedokonalou profylaxí heparinem, léčba estrogyeny, patologické těhotenství, imobilizace a další. Mutací f. V Leiden, v některých případech podporuje sklon k trombotizaci i v arteriálním řečišti. Je spjata s vyšším výskytem akutní mozkové příhody v dětském věku ^{59, 60} nebo s infarktem myokardu u mladších osob ⁶¹. Moskau et al. Uvádí vyšší výskyt Leidenské mutace ve skupině kardioembolických iktů ⁶².

Ve spojitosti s vyšším výskytem arteriálních trombóz byly zjištěny trombofilie vyvolané mutacemi genů fibrinogenu, hyperhomocysteinemie a některé polymorfizmy, např. promotoru genu pro inhibitor aktivátoru plazminogenu (PAI-1), f. VIII, mutace genu pro trombomodulin, polymorfizmy destičkových glykoproteinů. Podle recentních prací riziko iCMP zvyšuje asociace PFO s některými trombofiliiemi jako je mutace zejména f. V Leiden a protrombinová mutace ⁶³.

2.4.2 Získané hyperkoagulační stavy

Antifosfolipidový syndrom:

Antifosfolipidové protilátky (APA) představují heterogenní skupinu imunoglobulinů namířených proti negativně nabitým fosfodiesterickým skupinám tkáňových fosfolipidů. Rutinně stanovujeme protilátky typu lupus antikoagulans (LA) a antikardiolipinové protilátky ve třídách IgG, IgM (aCLA IgG/M) a IgG dependentní na β 2 glykoproteinu I (anti β 2GPI).

Antifosfolipidový syndrom (APS) je definován komplexem klinických a laboratorních příznaků. Klinickým kritériem je arteriální nebo venózní trombóza, případně patologická gravidita s habituálními aborty (diagnostická kritéria a přehled multiorgánového postižení uvádí Tabulky č. 2 a 3). Laboratorními markery jsou střední a vysoké hladiny antikardiolipinových IgG/M, protilátek dependentních na beta 2 glykoproteinu I nebo pozitivita lupus antikoagulans (LA) opakovaně, 2 krát v rozmezí 6 - 12 týdnů^{64, 65}. Pokud se APS manifestuje u osob se systémovým lupus erythematoses (SLE) nebo jinou autoimunitní chorobou hovoříme o sekundárním APS. U určité části pacientů však nenajdeme souvislost s jiným onemocněním či další vyvolávající příčinu. Tento stav pak označujeme jako primární antifosfolipidový syndrom.

Antifosfolipidové protilátky zasahují do procesu koagulace na několika stupních:

1. přímou vazbou na endoteliální buňky
2. inhibicí tvorby prostacyklinu a komplexů proteinu C a S
3. přímou vazbou na trombocytární fosfolipidy
4. alterací trombocytární agregace a funkce antitrombinu

Logickým důsledkem antifosfolipidovými protilátkami navozené koagulační poruchy je venózní nebo arteriální okluze.

K nejběžnější neurologické manifestaci APS patří mozkový infarkt a tranzitorní ischemická ataka (TIA). Opakované trombózy drobných mozkových tepen vedou k časnému počátku multiinfarktové demence (Sneddonův syndrom). Dalším možným projevem APS je cerebrální žilní trombóza. Frekventní, ale v klinické praxi málo zvažované je postižení srdce, zejména kardiálních chlopní, které se nejčastěji manifestuje embolizací do mozku. Více než 30 % především mladších nemocných s primárním APS má valvulární léze s vegetacemi ⁶⁶.

Do spojitosti s APA je dávana i akcelerace aterotrombózy pravděpodobně v důsledku proaterogenního působení protilátek proti $\beta 2$ GPI. Předmětem výzkumu je vztah APA a řady nevaskulárních projevů.(epileptických záchvatů, transverzální myelitidy, chorey, pseudotumoru cerebri, mononeuritis multiplex, kognitivních poruch a dalších), u nichž se předpokládá přímá interakce APA s neuronálními buňkami a astrocyty ⁶⁷. O neurovaskulární klinické manifestaci APS se podrobněji pojednává v další části textu.

Tabulka č. 2: Revidovaná kritéria antifosfolipidového syndromu (Sydney 2004) ^{65, 68}

Klinická kritéria	
Trombóza	- jedna či více klinických manifestací arteriální nebo venózní trombózy, případně trombózy malé cévy v kterékoliv tkáni či orgánu, je prokázána objektivními validovanými kritérii, v případě histopatologického průkazu bez známek zánětu v cévní stěně
Porucha těhotenství	- jedno či více nevysvětlitelných úmrtí morfologicky normálního plodu v nebo po 10.týdnu těhotenství s potvrzením normální morfologie plodu ultrasonograficky či přímým vyšetřením - jedno či více předčasných narození morfologicky normálního novorozence před 34. týdnem těhotenství z důvodu eklampsie či těžké preeklampsie podle standardní definice nebo při prokázání známek placentární insuficience - 3 a více nevysvětlitelných následných spontánních potratů před 10. týdnem těhotenství po vyloučení anatomických či hormonálních abnormalit matky a po vyloučení chromozomálních abnormalit rodičů
Laboratorní kritéria	
LA	- je prokázán v plazmě 2- a vícekrát v časovém odstupu 12 a více týdnů - je detekován podle doporučení Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu
aCLA	- je prokázán v séru či plazmě, IgG či IgM izotopu, ve středním a vysokém titru (tj.>40 ACLA IgG či IgM nebo > 99.percentil), je prokázán 2- a vícekrát v časovém odstupu 12 a více týdnů, je měřen standardizovaným typem ELIZA metody
antiβ2-GP I	- je prokázán v séru či plazmě, IgG či IgM izotopu (titr > 99. percentil), je prokázán 2- a vícekrát v časovém odstupu 12 a více týdnů standardizovaným typem ELISA podle doporučeného postupu

Pro diagnózu je nutné splnění nejméně jednoho klinického a jednoho laboratorního kritéria

Tabulka č. 3: Klinická manifestace přítomnosti antifosfolipidových protilátek ⁶⁸

Orgán	Projevy
Tepny	trombóza aorty, axilární, karotid, jaterní, ileofemorální, mezenterická, pankreatická, popliteální, splenické či podklíčové arterie apod.
Žíly	hluboká žilní trombóza na dolních končetinách, trombóza adrenální, Budd-Chiariho syndrom, trombóza portální, mezenterická, trombóza v.cava inf. apod.
Kardiální postižení	angina pectoris, infarkt myokardu, intrakardiální tromby, periferní embolizace, arteroskléроза, s APA asociovaná choroba srdečních chlopní
Kožní postižení	s APA asociované livedo reticularis, superficiální tromboflebitida*, nekrotizující vaskulitida, livedoridní vaskulitida, kožní ulcerace, akrální ischemie, kožní infarkty, syndrom modrého prstu a akrocyanóza, superficiální gangréna, purpura, ekchymózy, podkožní nodulace
Postižení endokrinních a reprodukčních orgánů	infarkty nadledvinek, Addisonova choroba, infarkty restikulární, infarkt nadvarlete, infarkty prostaty, nekróza pituitární, hypopituitarismus, některé případy Shechenova syndromu
Gastrointestinální postižení	infarkty jater, infarkty střeva, sleziny, perforace esofagu, ischemická kolitida, pankreatida, infarkty žlučníku bez cholecystolitiázy, ascites
Neurologické komplikace	tranzitorní ischemická ataka, dokonaná cévní mozková příhoda chorea, křeče*, demence na podkladě mnohočetných infarktů (Sneddonův syndrom), transverzální myelitida*, encefalopatie, pseudotumor cerebri, trombóza žilního splavu, mnohočetná maisonuritida, amaurosis fugax, postižení kognitivních funkcí*, syndrom napodobující sclerosis multiplex*, psychóza
Porodnické komplikace	ztráta plodu*, intrauterinní retardace plodu, HELLP syndrom, aligahydramnion, uteroplacentární insuficience, preeklampsie, primární sterilita*
Plicní projevy	plicní embolie, plicní hypertenze, plicní arteriální trombóza či hemoragie, syndrom akutního respiračního selhání, alycolární hemoragie
Ledvinové postižení	trombóza ledvinné žíly, tepny, infarkty ledviny, hypertenze, akutní ledvinné selhání, chronické ledvinné selhání, proteinurie, hematurie, nefrotický syndrom, trombotická mikroangiopatie, hypertenze
Oční postižení	trombóza retinální arterie, žíly, amaurosis fugax, retinitis, vasookluzivní retinopatie, chordopatie, neuropatie n. opticus
Hematologické změny	trombocytopenie*, trombocytopenie*, antitrombocytární protilátky*, hemolytická anémie*, senzibilizace erytrocytů v PAT a bromelinovém testu bez hemolýzy*, hemolyticko-uremický syndrom, trombotická trombocytopenická purpura
Jiné	artralgie, avaskulární nekróza kosti*, perforace nosního septa

** není klinické kritérium antifosfolipidového syndromu

* předpokládá se minimálně spoluúčast jiného než-li trombotického mechanismu, HELLP – hemolysis, elevated liver enzyme, low platelet count, PAT. přímý antiglobulinový test

Gravidita a puerperium:

Riziko rozvoje cerebrálního infarktu, intracerebrálního hematomu a SAH se u těhotných žen neliší od normální populace. Stejně tak i vyvolávající příčiny jsou shodné s populací negravidních žen ve stejném věku, nicméně existuje několik specifických situací, které v graviditě mohou vést k neurovaskulární příhodě. Jsou to preeklampsie/eklampsie, porodní kardiomyopatie, poporodní cerebrální angiopatie,

cerebrální flebotrombóza, ovariální hyperstimulační syndrom (OHSS) ⁶⁹, choriokarcinom, embolizace plodové vody, vzduchová embolie.

Nejrizikovější je období kolem porodu a během šestinedělí.

Péče o gravidní ženu se závažnou zdravotní komplikací může zaskočit i zkušeného odborníka, neboť je zde nutno akceptovat pro těhotné specifické diagnostické a terapeutické postupy.

Diagnostický a terapeutický přístup se, s malými modifikacemi, neliší od negravidních žen. Radiace pro uterus při CT hlavy je <1mrad. což je dávka radiace pro fétus bezpečná.

CT mozku, pokud je indikováno, by nemělo být odkládáno, jestliže je uterus zaštitěn, v průběhu celé gravidity. Stejně podmínky platí i pro cerebrální angiografii, kdy ionická kontrastní látka je bezpečná, až na riziko fetálního hypotyroidizmu při užití ve 3. trimestru ⁷⁰. Užití MRI je kontroverzní pro vyšší výskyt vrozených vývojových vad v animálních pokusech v období do 12. týdne gestace. Aktuálně je považována MRI a MR angio+venografie za bezpečnou ve 3. trimestru. Dle kliniky je nutno posoudit výtěžnost verus riziko MRI v graviditě ⁷¹.

Těhotenství je uváděno jako relativní kontraindikace trombolytické terapie, nicméně v literatuře se množí sdělení o úspěšné aplikaci aktilyzy v různých indikacích u těhotných žen, cerebrální infarkt nebo flebotrombózu nevyjímaje ⁷². Četnost komplikací trombolytické terapie v graviditě (intrauterinní hematom, placentární abrupce) se neliší od výsledků randomizovaných studií, lehce vyšší je četnost spontánních abortů a prematurit. Proto je nutno individualizovat profit a rizika léčby a uvážit indikaci zvl. při absenci terapeutické alternativy ⁷³.

V sekundární prevenci lze použít aspirin, který je po dobu těhotenství a laktace bezpečný pro matku i dítě. Warfarin je efektivnější v prevenci trombo-embolických komplikací než nefrakcionovaný nebo nízkomolekulární heparin, ale pro teratogenicitu a vysoké riziko spontánních abortů se doporučuje mezi 6.-12. gestačním týdnem nahradit nefrakcionovaným nebo nízkomolekulárním heparinem, ačkoli jejich účinnost je ve srovnání s warfarinem nižší.

Hormonální antikoncepce:

Užívání hormonální antikoncepce, zejména preparátů s vysokodávkovanými estrogeny, zvyšuje riziko vzniku iCMP a intrakraniální žilní trombózy. Riziko se zvyšuje při obezitě, arteriální hypertenzi, kouření a věku nad 35 let.

Souběžný výskyt trombofilie a užívání perorální antikoncepce výrazně násobí možnost vzniku trombózy. Studie Idy Martinelli prokázala dvojnásobné riziko vzniku iCMP po 6-18 měsících užívání orální antikoncepce v populaci žen do 45 let. Podle stejné práce bylo riziko 13 krát vyšší u nositelek Leidenské mutace a 9 krát vyšší u žen s homocysteinémií, které současně užívaly antikoncepci⁷⁴. Ačkoli se rutinní trombofilní screening před nasazením kontraceptiv nedoporučuje⁷⁵ je nutné pátrat jak v osobní, tak i v rodinné anamnéze po tromboembolických komplikacích. Při pozitivním záchytu je na místě doplnit laboratorní screening trombofilních markerů a u nositelek trombofilní vlohy se užívání kombinovaných estrogenických preparátů vyvarovat⁷⁶.

2.5 Geneticky podmíněná onemocnění

2.5.1 Cerebrální autozomálně dominantní arteriopatie se subkortikálními infarkty a leukoencefalopatií (CADASIL)

CADASIL je angiopatie podmíněná mutací genu NOTCH 3, lokalizované na 19. chromozomu. Ačkoli jde o generalizovanou angiopatii, vaskulární komplikace jsou prakticky výhradně cerebrální. Postiženy jsou především leptomeningeální a dlouhé penetrující artérie. Při histologickém vyšetření postižené mozkové tkáně nalézáme obraz chronických ischemií a projevy kortikální neuronální apoptózy. Specifickým je elektron- mikroskopický nález granulárního osmiofilního materiálu (GOM) v medii postižených tepen s progresivní degenerací buněk hlakých svalů v tepenné stěně⁷⁷.

Nejčastějším úvodním příznakem bývá migréna s aurou, která začíná většinou před 40. rokem. Vyskytuje se asi u 30 % pacientů. Aura bývá velmi často vizuální, ale i senzomotorické příznaky aury nejsou výjimkou. Diferenciálně diagnosticky je mnohdy složité rozlišit, zdali jde o auru nebo ischemické epizody.

Mezi 30.-40. rokem se až u 85 % pacientů, vyskytují ischemické ikty. Častější jsou lakunární syndromy, infarkty vyskytující se v teritoriu velké tepny se vyskytují méně.

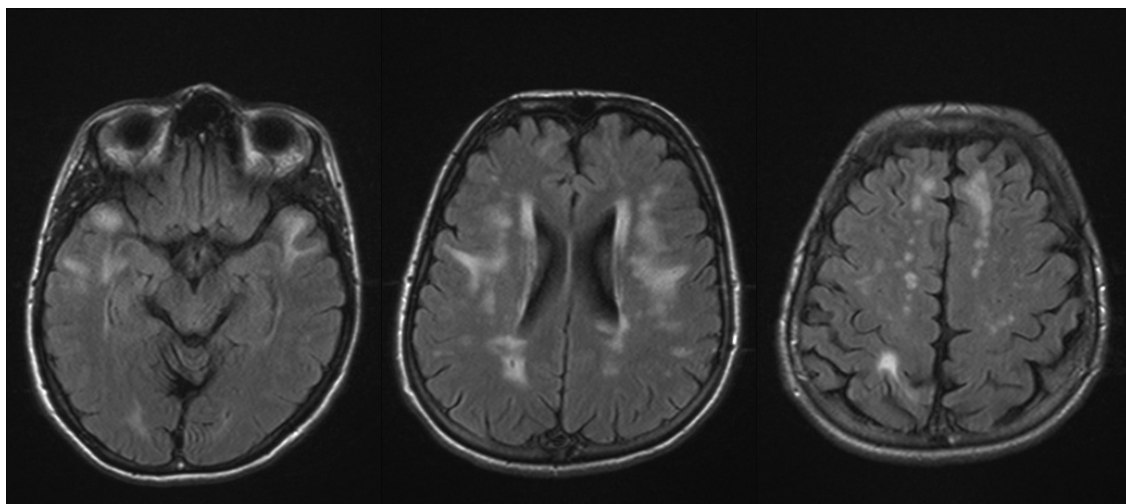
Kognitivní poruchy s demencí a dalšími psychiatrickými symptomy nalézáme asi u 60 % symptomatických subjektů. Nápadný je časný rozvoj exekutivní dysfunkce, porušená verbální fluence a snížená reakční rychlost.

Klinický průběh je velmi variabilní, někteří pacienti zůstávají asymptomatictí do pozdního věku. Progresivní průběh je charakterizován opakovanými ikty s demencí a úmrtím kolem 50 let.. Mírně lepší prognóza je popisována u postižených žen.

Diagnóza je, krom klinického obrazu, postavena na MRI nálezu, genetickém screeningu a výsledku kožní biopsie s elektron-mikroskopickým průkazem GOM tepnách svalu a kůže. MRI charakteristickým je obraz rozsáhlých T2 hyperintenzit v bílé hmotě, predilekčně v předních pólech temporálních laloků, dále lakunární infarkty verifikované na Flair sekvencích, popřípadě drobné hemoragie na turbo spin echo MRI. Genetický screening nejčastějších NOTCH 3 mutací lze v českém prostředí provést na základě vyšetření vzorku 2 ml nesrážlivé krve odeslaného s informovaným souhlasem na adresu Ústavu dědičných a metabolických poruch, Mgr. Hana Vlášková, ÚDMP - budova D, Ke Karlovu 2, 128 08 Praha 2.

Před jakýmkoli vyšetřením asymptomatických rodinných příslušníků, včetně MRI, by měla předcházet genetická konzultace.

Léčba se řídí základními principy terapie ischemického iktu. Indikována je antiagregační léčba se sanací vaskulárních RF. U psychiatrických projevů a bolestí hlavy postupujeme symptomaticky.



Obrázek č. 3: MRI Flair hypodenzity v temporálních lalocích, peri a paraventrikulárně, frontálně a parietálně u 45 leté pacientky s CADASIL klinickými projevy migrény s aurou

2.5.2 MELAS (mitochondriální encefalopatie s laktátovou acidózou a stroke like epizody)

Je systémové onemocnění vzniklé na základě mutace mitochondriální DNA s materiálním přenosem dědičnosti. Nejčastěji se manifestuje již v dětství nebo pubertě opakovanými „stroke like“ epizodami s epileptickými záchvaty, progredujícími v kortikální slepotu a demenci. Cerebrální infarkty jsou lokalizovány predilekčně okcipitálně. Mezi další klinicky nápadné příznaky patří bolesti hlavy, zvracení, nízký vzrůst, hluchota, kardiomyopatie, malfunkce reprodukčních orgánů.. Laboratorním průkazem jsou zvýšené hladiny laktátu v plazmě a likvoru. Elektronová mikroskopie prokáže obraz jakoby potřhaných svalových vláken, tzv. ragged red fibers, způsobený akumulací červěně nabarvených agregátů abnormních mitochondrií pod sarkolemou a v intermyofibrilárních prostorech ⁷⁸.

2.6 Jiné příčiny

2.6.1 Migrenózní infarkt

Migrenózní infarkty tvoří asi 0,5 - 1,5 % všech ischemických iktů a v populaci mladých nemocných jsou příčinou asi 10 – 14 % iCMP ⁷⁹. Na základě klasifikace International Headache Society IHS z roku 2004 ⁸⁰ musí migrenózní infarkt splňovat následující podmínky.

- Infarkt se vyskytuje během migrenózního záchvatu s aurou, která je pro daného pacienta typická a známá z předchozích atak.
- Příznaky aury trvají více než 1 hodinu.
- Na CT/MRI je ischemická léze lokalizačně korespondující s klinickými příznaky.

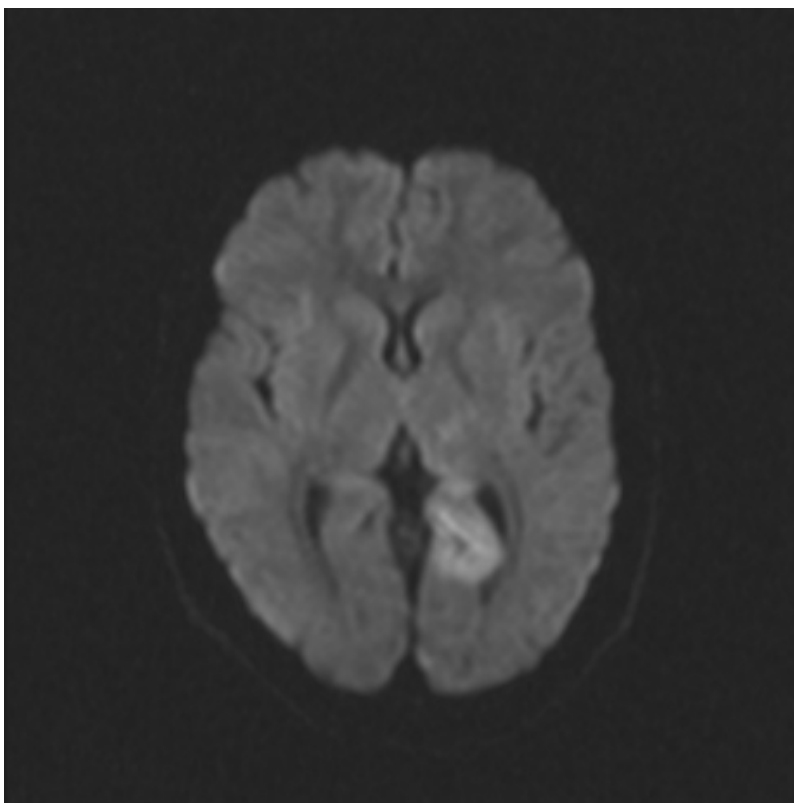
- Další možné příčiny iktu jsou vyloučeny.

Tato definice má četné oponenty, neboť nezahrnuje infarkty vzniklé v průběhu migrény bez aury. Pro tyto se používá termín „migraine related infarction“ – s migrénou související infarkt.

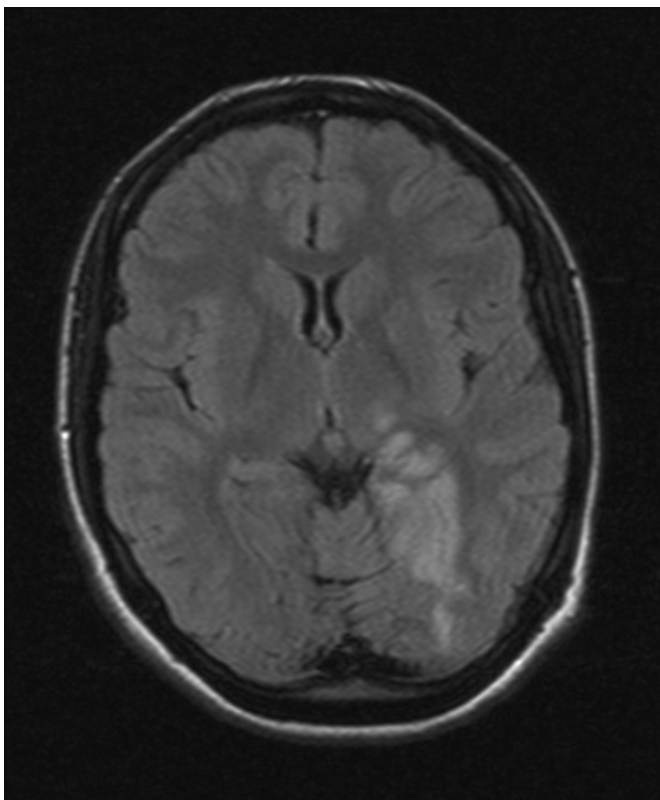
Migrenózní infarkty bývají predilekčně lokalizovány v zadní cirkulaci okcipitálních lalocích, v přechodových zónách mozečku. Přesná etiopatogeneza není zcela jasná. Předpokládá se souhra tří faktorů, vlny kortikální deprese, vazokonstrikce a hyperkoagulačního stavu s endoteliální dysfunkcí ⁸¹.

Posledních letech je diskutována role migrény jako kardiovaskulárního rizikového faktoru. Souhrnně lze říci, že vyšší riziko iCMP bylo zjištěno u žen ve fertilním věku, s migrénou s aurou, kuřáček, hypertoniček užívajících hormonální kontraceptiva ⁸¹⁻⁸³. Již v primární prevenci je u migrenické populace vhodná důsledná depistáž ohrožených osob s následnou sanací RF, především eliminací hormonálních kontraceptiv.

Vzájemné vztahy mezi migrénou a cerebrovaskulárními chorobami jsou složité a řada nejasností je zdrojem množství spekulací. Uvažuje se i o geneticky podmíněné alteraci cévní stěny mozkových tepen, kdy iktus a migréna jsou různými konečnými fenotypy společného patofyziologického mechanismu ⁸⁴.



Obrázek č. 4A: MRI-DWI – akutní migrenózní infarkt okcipitálně vlevo



Obrázek č. 4B: MRI-FLAIR, po 24 hod. progrese velikosti subakutního migrenózního infarktu okcipitálně vlevo

2.6.2 Cerebrální venózní trombóza

Cerebrální žilní trombóza postihuje ve srovnání s arteriální typem trombózy v průměru mladší jedince kolem 39 let⁸⁵. Častější je u žen, zejména během těhotenství a šestinedělí. Mezi další k cerebrální žilní trombóze disponující faktory patří trombofilní stavy, užívání hormonální antikoncepce, malignity, infekce, případně traumata hlavy. Přesto, že mortalita v akutní fázi dosahuje 5 % a dlouhodobě se blíží 10 %, je celková prognóza cerebrálních žilních trombóz poměrně dobrá. Až 80 % pacientů se uzdraví kompletně nebo s drobným reziduem⁸⁵. Nedávno publikovaná práce Coutinha et al.⁸⁶ se věnuje rozdílnému klinickému obrazu, včetně odlišných rizikových faktorů, u mužů a žen. Dle této práce, ženy s pohlavím podmíněnými rizikovými faktory (gravidita, šestinedělí, kontracepce) jsou mladší, mají akutnější průběh onemocnění a lepší outcome ve srovnání s muži a/nebo ženami bez, pro ženské pohlaví, specifických rizik⁸⁶.

Klinický obraz je velice různorodý. Nejčastějším příznakem jsou bolesti hlavy, obvykle postupně gradující v průběhu několika dní. Někdy je však popisován náhlý vznik kruté bolesti tzv. „thunder clap headache“, která může napodobovat cefaleu u subarachnoideální hemoragie. Bolesti hlavy jsou způsobeny intrakraniální hypertenzí, zvyšují se během Valsalvova manévru a vleže. Mezi další symptomy patří jak kvalitativní, tak kvantitativní poruchy vědomí, epileptické záchvaty nebo ložiskový deficit. Výjimečný není ani nález aktivního měštnání na očním pozadí s plaménkovými hemoragiemi. Klinická manifestace závisí na lokalizaci a rozsahu trombózy.

Nejsenzitivnější metodou k zobrazení trombózy v durálních sinech a vénách je MRI kombinovaná s MRI venografií. Intenzita signálu trombu na T1 a T2 sekvencích se mění v závislosti na časovém odstupu vzniku trombózy a následujícího vyšetření. V akutním fázi (0-5 dnů) je trombus na T1 sekvenci izointenzní a T2 hypointenzní, což

souvisí s obsahem deoxyhemoglobinu v trombu. V subakutní fázi se intenzita signálu mění v souvislosti s převažujícím obsahem methemoglobinu a trombus se zobrazí jako hyperintenzní na T1 a T2 sekvencích. V chronické fázi je signál trombu většinou hyperintenzní na T2 a izointenzní na T1 sekvencích⁸⁷. V poslední době se velmi užitečnými jeví být T2* gradient echo sekvence, které jsou velmi citlivé pro zobrazení všech paramagnetických produktů hemoglobinu a slouží k akutní diagnostice⁸⁸⁻⁹⁰, zejména izolované trombózy kotikálních žil⁸⁹. Venózní, hemoragicky infarzovaný infarkt je hyperintenzní na obou sekvencích.

CT mozku může být v diagnostice venózních trombóz až ve 30 % falešně negativní. Mezi signifikantní nálezy patří tzv. „triangle sign“ (hyperdenzita v zadní části sinus sagitalis superior při nekontrastním CT) nebo „empty triangle sign“ (absence náplně v confluens sinum na kontrastním CT mozku. Slibnou alternativu MRI venografie nabízí CT venografie. V případě pochybností se doporučuje kombinace neinvazivních metod s katetrizační angiografií.

V akutní fázi je doporučena antikoagulační terapie intravenózně podaným heparinem nebo nízkomolekulárním hepariem podávaným subkutánně dvakrát denně⁹¹. Při progresi neurologického deficitu je indikována endovaskulární trombolytická léčba. Mechanická trombektomie je preferována především u nemocných s hemoragickou infarzací žilního infarktu⁹²⁻⁹⁴. Warfarinizace s cílovým INR následuje po odeznění akutní fáze další 3-6 měsíců. Trvalá terapie je nutná u osob s těžkou vrozenou trombofilií⁹³. U pacientů s trvajícím projevy intrakraniální hypertenze lze provést opakované terapeutické lumbální punkce⁹³. Symptomatická je léčba epileptických záchvatů, bolestí hlavy, psychiatrických abnormit.

3 Vlastní sledování

Další text je zaměřen na prezentaci výsledků vlastního sledování skupiny pacientů s iCMP v mladším a středním věku. Práce je rozdělena do dvou částí. V první se autorka zabývá epidemiologickou studií výskytu, příčin a RF iCMP na vlastním pracovišti. Druhá část je věnována problematice poměrně řídké se vyskytující se choroby – APS s neurovaskulární klinickou manifestací.

3.1 Ischemické cévní mozkové příhody u dospělých do 50-ti let.

Prospektivní analýza výskytu, příčin a rizikových faktorů (část 1.)

Cílem studie je prospektivní analýza výskytu, příčin a RF iCMP u nemocných do 50 let věku hospitalizovaných pro první. iCMP/TIA na Iktové jednotce Neurologické kliniky LF UP a FN v Olomouci v letech 2004 – 2008.

3.2 Neurovaskulární klinická manifestace APS (část 2.)

APS, včetně neurovaskulární manifestace, patří spíše ke vzácnějším onemocněním s velkou variabilitou klinických příznaků a řadou diferenciálně diagnostických úskalí. Z tohoto důvodu, a vzhledem k řídkým zmínkám v českém písemnictví, autorka k prezentaci cerebrovaskulárního postižení asociovaného s APS zvolila formu stručných ilustrativních kazuistik.

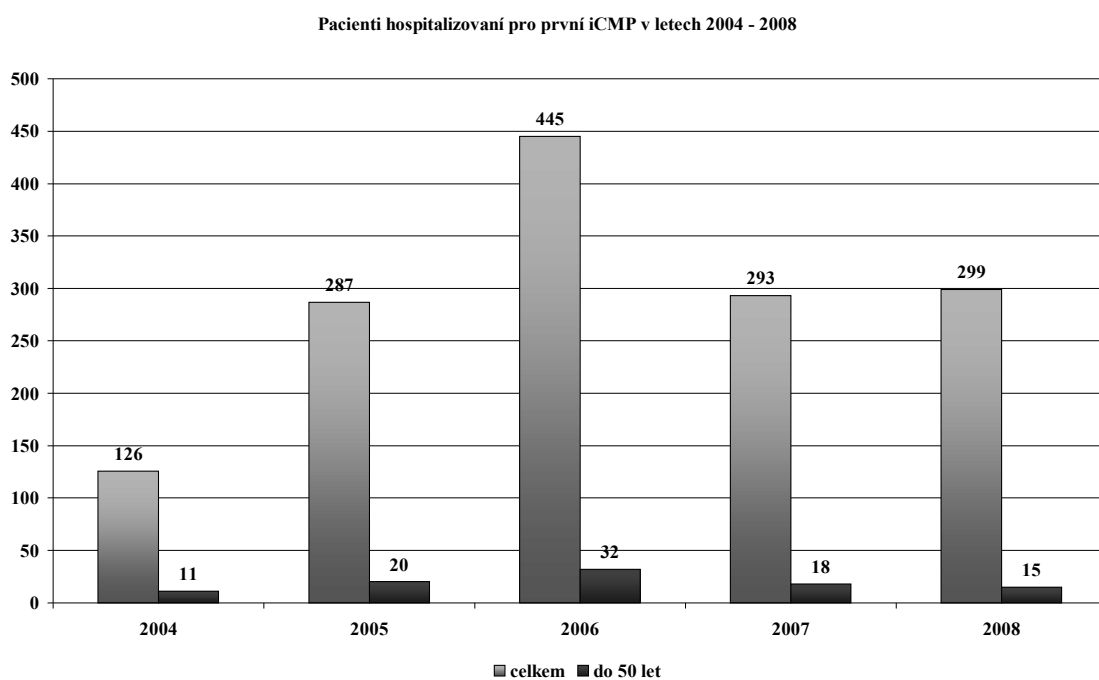
3.2.1 Metodika (část 1., část 2.)

1. Soubor pacientů

Do studie bylo zařazeno 96 konsektivních pacientů (55 mužů, 21-50 let, průměrný věk $40,0 \pm 8,2$ let), z celkového počtu 1450 nemocných přijatých od ledna 2004 do prosince 2008 pro první iCMP do Iktového centra Neurologické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc (graf č. 1).

Ischemický iktus byl definován jako akutně vzniklý ložiskový neurologický deficit vaskulárního původu, trvajícím více než 24 hodin s korespondujícím nálezem infarktu mozku⁵. Tranzitorní ischemická ataka (TIA) byla definována jako náhle vzniklý ložiskový deficit cévní etiologie s plnou regresí do 24 hodin a s absencí mozkového infarktu při zobrazení hlavy⁹⁵.

Graf č. 1.



2. Provedená vyšetření

U všech pacientů byl proveden standardní diagnostický panel zahrnující základní hematologické a biochemické testy: krevní obraz a diferenciální rozpočet, aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), protrombinový čas (PTT), INR, fibrinogen, sérové hladiny urey, kreatininu, albuminu a celkové bílkoviny, mineralogram, jaterní testy, glykémii, glykovaný hemoglobin, celkový cholesterol, triglyceridy (TAG), LDL a HDL cholesterol, C reaktivní protein, sedimentace erytrocytů (FW) a biochemické vyšetření moči ⁹⁶. U 90,6 % pacientů byl proveden také trombofilní screening: plazmatická hladina antikardiolipidových protilátek ve třídách IgG a IgM (ACLA IgG, M), protein C, S, antitrombin (AT), lupus antikoagulans (LA), rezistence proti aktivovanému proteinu C (APCr), Leidenská a protrombinová mutace. Při podezření na systémové revmatologické onemocnění bylo u 30% pacientů doplněno revmatologické laboratorní vyšetření: C-reaktivní protein, sedimentace erytrocytů (FW), imuno elektroforéza a elektroforéza proteinů, hladina cirkulujících imunokomplexů (CIK), Antinukleární protilátky (ANA), protilátky proti dvojspirálové DNA (anti ds-DNA), protilátky proti extrahovatelným nukleárním antigenům (anti ENA), C3,4 složky komplementu, Revmatoidní faktor (RF), protilátky proti cytoplazmatickým granulím extrahovatelných neutrofilních granulocytů (ANCA).

U všech nemocných bylo provedeno zobrazení mozku buď pomocí magnetické rezonance – MRI iktový protokol (94,8 %), nebo výpočetní tomografie (5,2 %).

MRI iktový protokol ^{97,98} obsahoval 5 sekvencí: 1. lokalizér (0:09 min); 2. T₂TSE (Turbo Spin Echo) (1:34 min.); 3. FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery) (2:26 min.); 4. DWI (Diffusion-weighted Imaging) (1:20 min.); 5. 3D TOF MRA (Time of Flight Magnetic Resonance Angiography) (5:59 min.). U nemocných s CT grafickým zobrazením hlavy byla cerebrální vaskulatura zobrazena pomocí intrakraniální barevně

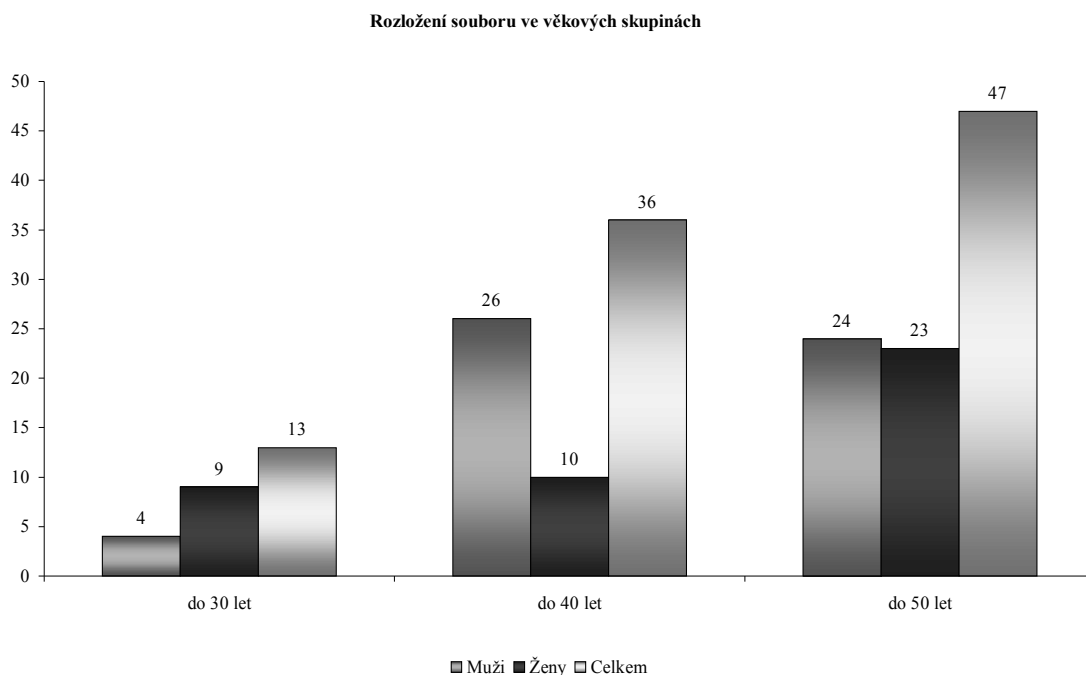
kódované ultrasonografie. Další provedená vyšetření zahrnovala standardní 12-ti svodový elektrokardiograf (100%) a 24 - hodinový Holterovský EKG monitoring (71 %), rentgenové vyšetření srdce a plic a triplexní ultrasonografie magistrálních mozkových tepen (100 %). Pomocí transezofageální echokardiografie (TEE) bylo vyšetřeno 80 % pacientů, u zbývajících 20 % nemocných nebylo jícnové vyšetření technicky možné, proto byla použita transtorakální sonda.

3. Sledované rizikové faktory

Výskyt jednotlivých vaskulárních RF byl stanoven na základě anamnestických dat a výsledků provedených vyšetření. AH byla definována jako opakovaně zjištěné hodnoty systolicko-diastolického tlaku krve nad 140/90 mm Hg nebo potřeba antihypertenzní medikace. Diagnóza HLP byla stanovena při překročení cílových laboratorních hodnot uvedených v doporučení Evropské společnosti pro aterosklerózu ⁹⁹ nebo při léčbě hypolipidemiky. Definice DM byla vytvořena podle současné klasifikace ¹⁰⁰ anebo potřebě režimové a medikamentózní terapie. Vzhledem k nízké četnosti výskytu DM v souboru byl zahrnut typ 1. a 2. do společné kategorie. Primární a sekundární antifosfolipidový syndrom (APS) byl diagnostikován po splnění klinických i laboratorních mezinárodních kritérií pro APS z roku 2006 ⁶⁵ Do kategorie kuřáků byli zařazeni pacienti kouřící více než jednu cigaretu denně minimálně šest měsíců před iCMP. Migrenózní infarkt byl definován na základě kritérií International Headache Society z roku 2004 ⁸⁰.

Výskyt uvedených vaskulárních RF byl sledován dle pohlaví a dále ve třech věkových skupinách. První skupinu tvořili pacienti do 30 let (13 pacientů), druhou mezi 31. a 40. rokem (36 pacientů) a třetí mezi 41. a 50. rokem věku (47 pacientů).

Graf č. 2.



4. Etiologická klasifikace iktu

Etiologická diagnóza iktu byla stanovena na základě vyhodnocení výsledků provedených vyšetření neurologem s cerebrovaskulární erudicí pomocí kritérií TOAST¹⁰¹. Do kategorie etiologicky nedeterminovaných iktů byli zařazeni a) nemocní, u kterých byl zvažován více než jeden mechanismus vzniku iktu, nebo b) nemocní, u nichž se nepodařilo, příčinu jednoznačně objasnit. Kauzalita stavů s nízkým nebo nejasným potenciálem vzniku ischemického iktu, např. u poruchy koagulace a patentního foramen ovale (PFO), byla stanovena až po vyloučení jiných příčin.

5. Statistické vyhodnocení

Statistické zpracování výsledků bylo provedeno pomocí chí-kvadrát, Fisherova exaktního testu a ANOVA analýzy rozptylu. K vyloučení chyby při mnohonásobném porovnání byly provedeny Bonferroniho korekce nebo LSD testy. Ke statistické analýze

dat byl použit software SPSS verze 15 (SPSS Inc., Chicago, USA). Hladina signifikance provedených testů byla 0,05.

6. *Souhlas Etické komise*

Studie byla provedena se souhlasem Lokální etické komise Fakultní nemocnice v Olomouci podle pravidel Helsinské deklarace z roku 1975 (revidovaných v letech 1983 a 2004). Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas.

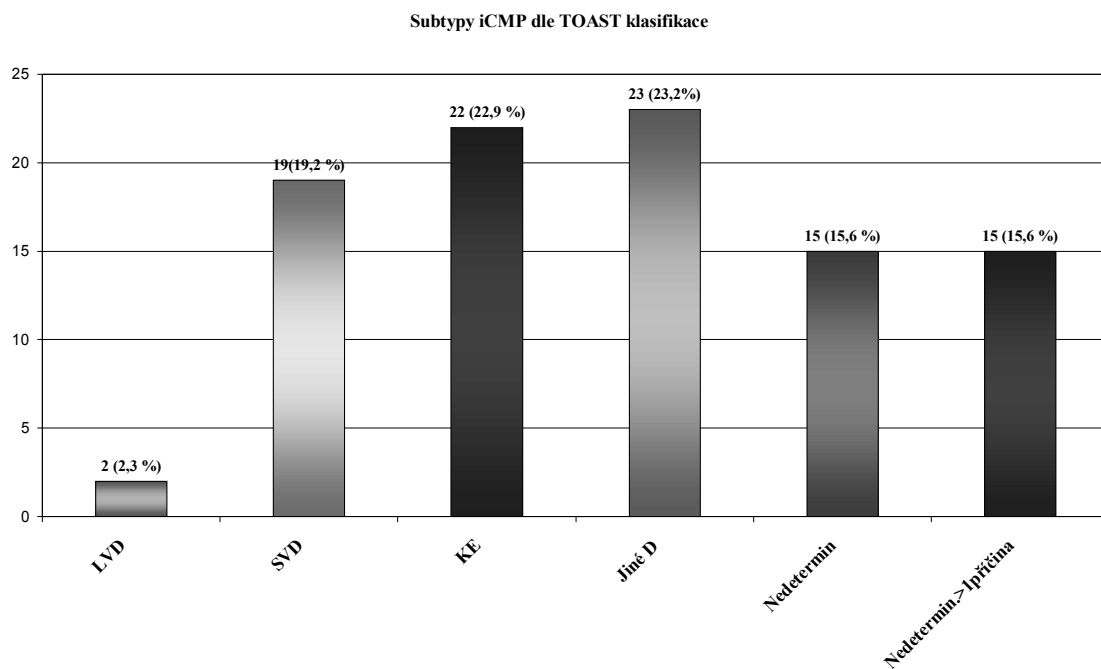
3.2.2 **Výsledky (část 1.)**

a) Distribuce iCMP v souboru dle TOAST klasifikace

Dle klasifikace TOAST (graf č. 3) bylo do kategorie onemocnění malých tepen (*small vessel disease*) zařazeno celkem 19 (19,2 %) pacientů a do kategorie onemocnění velkých tepen (*large vessel disease*) 2 (2,3 %) pacienti. Kardioembolický iktus prodělalo celkem 22 (22,9 %) nemocných. Přesvědčivý kardiální embolizační zdroj byl nalezen 15 krát tj. ve 37,5 % celkově zjištěných patologických kardiálních nálezů. Nejistý zdroj embolizace byl zjištěn 25 krát (tj. ve 62,5 %) – podrobně Tabulka. č. 4. Skupinu tzv. jiných určených iktů (*other determined*) tvořilo 23 (23,2 %) nemocných. Přehled příčin je uveden v Tabulce č. 5.

Do kategorie etiologicky nedeterminovaných iktů (*undetermined*) bylo zařazeno 30 (31,2 %) pacientů. V 15 případech byl zvažován více než jeden mechanismus vzniku iktu a u zbývajících 15 pacientů se i při pečlivém vyšetření příčinu nepodařilo objasnit.

Graf č. 3.



Tabulka č. 4: Přehled zjištěných kardiálních embolizačních příčin.

Kardiální zátěž:	N	Komentář
Zdroje s vysokým embolizačním potenciálem:		
Nebakteriální endokarditida při APS	4	
Intrakardiální trombus	1	
Fibrilace / flutter síní	4/1	
Akutní infarkt myokardu	2	1x při trombóze koronární tepny indukované APS
Vrozená vývojová vada	1	Perzistence levé HDŽ
Dilatační kardiomyopatie	2	
Zdroje s nízkým / nejistým embolizačním potenciálem:		
PFO	18	
PFO + aneuryzma septa síní	4	
Degenerativní valvulopatie	3	

APS – antifosfolipidový syndrom, HDŽ – horní dutá žíla, PFO – patentní foramen ovale

Tabulka č. 5: Jiné determinované ikty – příčiny

Příčina	Počet pacientů	Komentář
Migrenózní infarkt	2	
Traumatický uzávěr ACI	1	komprese bezpečnostním pásem při autonehodě
Iatrogenní uzávěr ACI	1	při operaci cévní dysplázie v oblasti krku
SLE / vaskulitida	4/3	
Primární APS	6	
Leidenská mutace	2	
Protrombinová mutace	1	
Disekce tepny	4	
CADASIL	1	
OHSS	1	

ACI - arteria carotis interna, APS - antifosfolipidový syndrom, CADASIL - cerebrální autozomálně dominantní angiopatie se subkortikálními infarkty a leukoencefalopatií, OHSS – ovariální hyperstimulační syndrom, SLE - systémový lupus erythematosus

b) Korelace mezi subtypem iCMP dle TOAST klasifikace a věkem

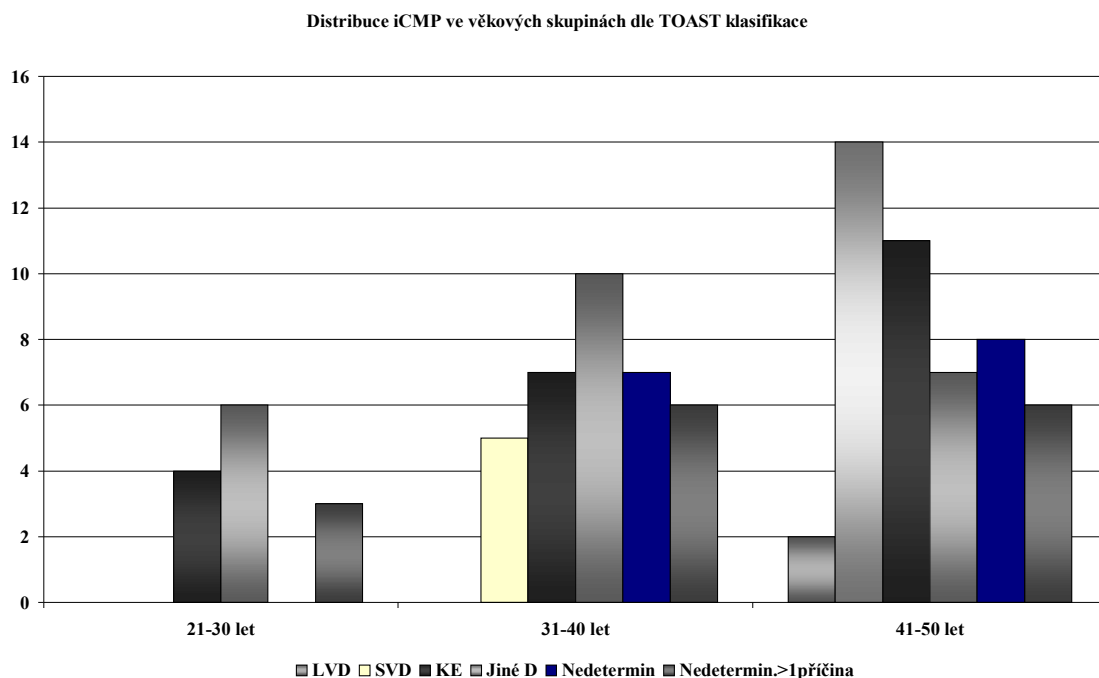
Analýza rozptylu prokázala statisticky významný vliv subtypu iCMP dle TOAST klasifikace na věku manifestace ikty ($p = 0,022$). Post hoc LSD testy mnohonásobného porovnání zaznamenaly signifikantně vyšší věk ve skupině onemocnění malých tepen (průměr 44,4 roku) ve srovnání se subtypem jiných determinovaných iCMP ($p = 0,001$). Srovnání věku ve skupině onemocnění malých tepen a nedeterminovaných iCMP bez zjištěné příčiny se blížilo statistické signifikanci ($p = 0,051$). Popisné charakteristiky věku v TOAST kategoriích uvádí tabulka č. 6

Tabulka č. 6: Popisné charakteristiky věku v TOAST kategoriích

věk

TOAST	N	Minimum	Maximum	Median	Mean	Std. Deviation
KE	22	22	50	42,0	40,2	9,46
jiná D	23	21	49	36,0	36,0	8,77
LVD	2	47	49	48,0	48,0	1,41
ND (krypto)	15	28	49	37,0	39,1	7,27
ND>1	15	30	49	40,0	40,4	5,85
SVD	19	31	50	48,0	44,4	6,19
Total	96	21	50	40,5	40,1	8,18

Graf č. 4.

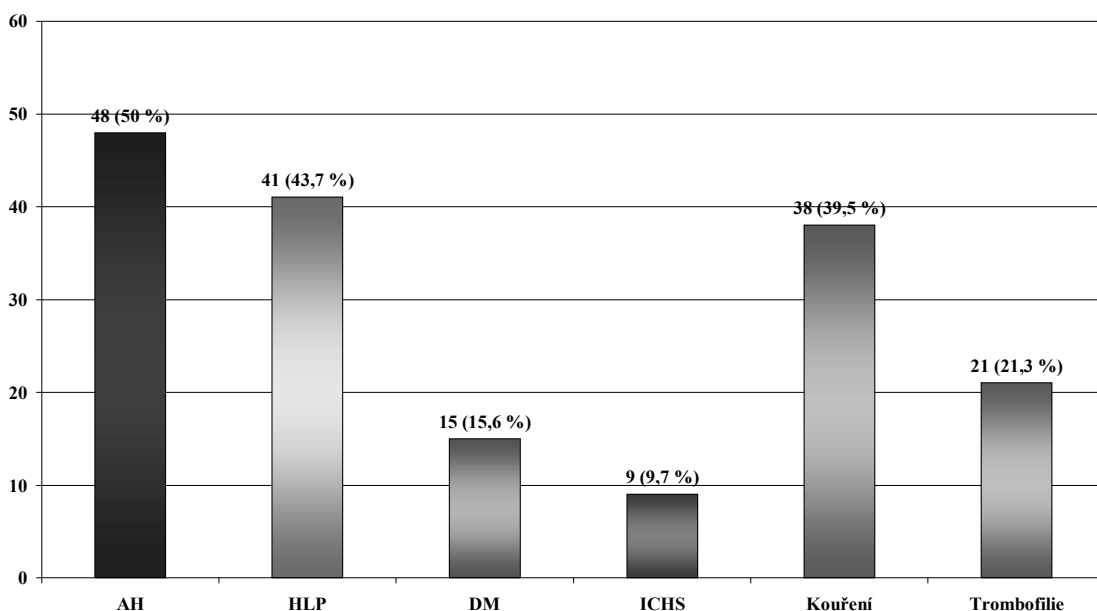


c) Distribuce vaskulárních RF dle věkových skupin

V grafu č. 5 je uveden výskyt RF v celém souboru. Tabulka č. 7 uvádí rozložení vaskulárních RF v jednotlivých věkových skupinách. AH, DM, kardiální patologie s embolizačním potenciálem, trombofilie a kouření se vyskytovaly s rovnoměrnou distribucí napříč věkovými skupinami. Distribuce HLP byla signifikantně vyšší ve skupině mezi 41-50 lety, v porovnání s nemocnými do 30 let.

Graf č. 5.

Výskyt vaskulárních rizikových faktorů ve sledovaném souboru



Tabulka č. 7: Distribuce vaskulárních rizikových faktorů ve třech věkových skupinách

Rizikové faktory	21-30 let	31-40 let	41-50 let	p
Arteriální hypertenze	3 (23,1%)	17 (48,6%)	28 (58,3%)	0,077
Hyperlipidemie	1 (7,7%)	17 (48,6%)	23 (47,9%)	0,048*
Diabetes mellitus	0	2 (5,7%)	13 (27,1%)	0,009**
Kardiální zdroj	4 (30,8%)	15 (42,9%)	21 (43,8%)	0,690
Trombofilie	3 (23,1%)	7 (20%)	11 (21,9%)	0,944
Kouření	2 (18,2%)	14 (43,8%)	22 (51,2%)	0,147

* signifikance testu s Bonferroniho korekcí ve skupině 41-50 let ve srovnání se skupinou 21-30 let

** test s Bonferroniho korekcí neprokázal signifikantní rozdíl mezi věkovými skupinami

d) Distribuce vaskulárních RF dle pohlaví

Při porovnání výskytu jednotlivých RF podle pohlaví byl u mužů zjištěn signifikantně vyšší výskyt HLP a kouření. Ve výskytu AH, DM, ICHS a trombofilie se muži a ženy nelišili statisticky významně (Tabulka č. 8), ačkoli nepříznivý trend byl

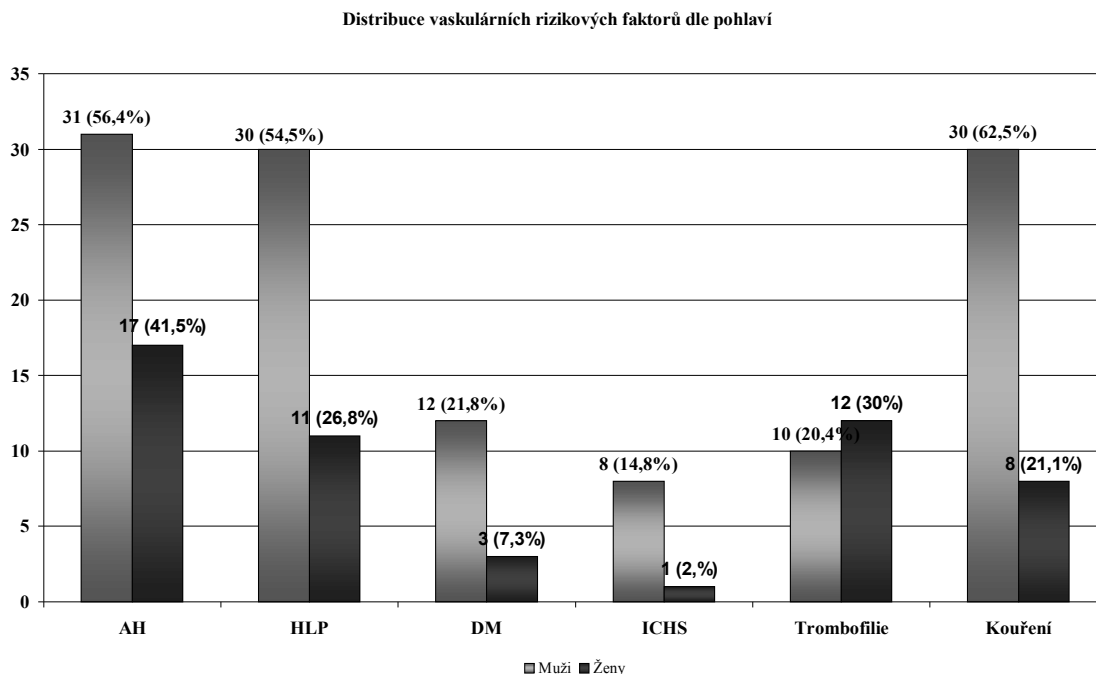
jednoznačně vázán na mužské pohlaví ve všech ukazatelích krom trombofilie. Hormonální antikoncepci užívalo 11 žen (26,8 %) ve sledovaném souboru. U čtyř žen užívajících antikoncepci bylo současně zjištěno PFO a u dvou hyperkoagulační stav (jedenkrát rezistence proti aktivovanému proteinu C, jedenkrát APS).

Tabulka č. 8: Distribuce rizikových faktorů podle pohlaví.

	Muži		Ženy		p
	N	%	N	%	
Arteriální hypertenze	31	56,4	17	41,5	0,149
HLP	30	54,5	11	26,8	0,007
DM	12	21,8	3	7,3	0,053
ICHS	8	14,8	1	2,4	0,073
Trombofilie	10	20,4	12	30,0	0,297
Kouření	30	62,5	8	21,1	0,0001

DM - diabetes mellitus, HLP - hyperlipidémie, ICHS - ischemická choroba srdeční

Graf č. 6.



e) Distribuce vaskulárních RF v subtypech iktu dle TOAST klasifikace

Při analýze distribuce vaskulárních rizik u subtypů mozkového infarktu dle klasifikace TOAST byl prokázán vyšší výskyt AH ve skupině onemocnění malých tepen ve srovnání s iktu kardioembolickými, resp. jinými určenými. Závislost mezi výskytem HLP, DM, kouření a subtypy iktu nebyla statisticky signifikantní (Tabulka č. 9). U devíti pacientů nebyla anamnéza nikotinizmu odebrána.

Tabulka č. 9: Distribuce rizikových faktorů u jednotlivých subtypů iktu dle TOAST klasifikace

Rizikové faktory	LVD (n 2)	SVD (n 19)	KE (n 22)	Jiné U (n 23)	NU (n 30)	p
Arteriální hypertenze	0	16 (84,2%)	8 (36,4%)	9 (39,1%)	15 (50%)	0,024* 0,036**
HLP	1 (50%)	13 (68,4%)	6 (27,3%)	9 (39,1%)	12 (40%)	0,088
DM	0	7 (36,8%)	2 (9,1%)	3 (13%)	3 (10%)	0,132
ICHS	0	8 (41,1%)	1 (4,5%)	0	1 (3,3%)	0,012***
Kouření	2 (100%)	10 (55,6%)	6 (35,3%)	6 (28,6%)	14 (50%)	0,173

* signifikance testu s Bonferroniho korekcí ve skupině LVD ve srovnání se skupinou KE iktů

** signifikance testu s Bonferroniho korekcí ve skupině LVD ve srovnání se skupinou jiných U iktů

*** signifikance testu s Bonferroniho korekcí ve skupině LVD ve srovnání se skupinou jiných U a NU iktů

DM – diabetes mellitus, HLP – hyperlipidemie, ICHS – ischemická choroba srdeční, jiné U – jiné určené iktu, KE - kardioembolické iktu, LVD – onemocnění velkých tepen, NU – neurčené iktu, SVD – onemocnění malých tepen.

3.2.3 Výsledky (část 2.)

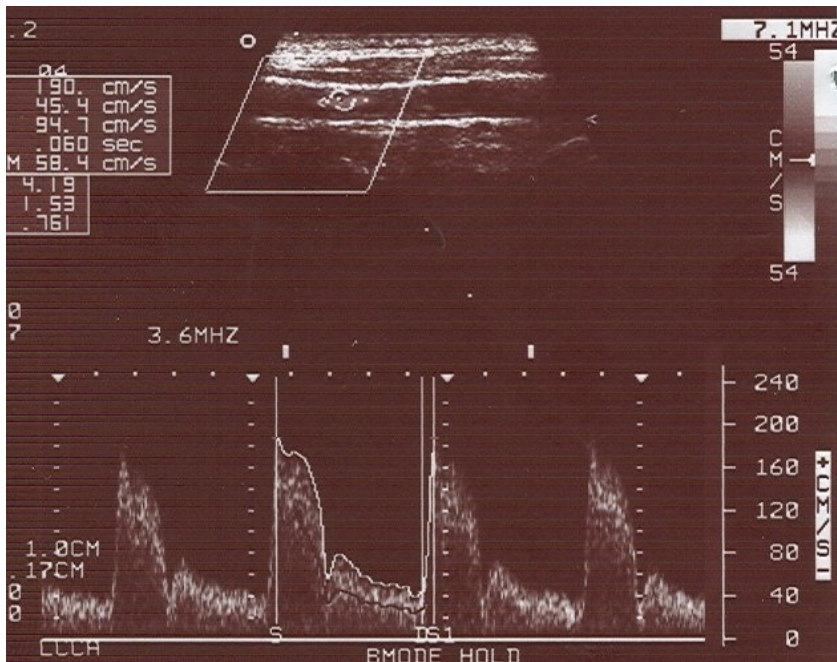
a) Cerebrovaskulární manifestace APS s postižením extrakraniálního karotického úseku

Kazuistika č. 1

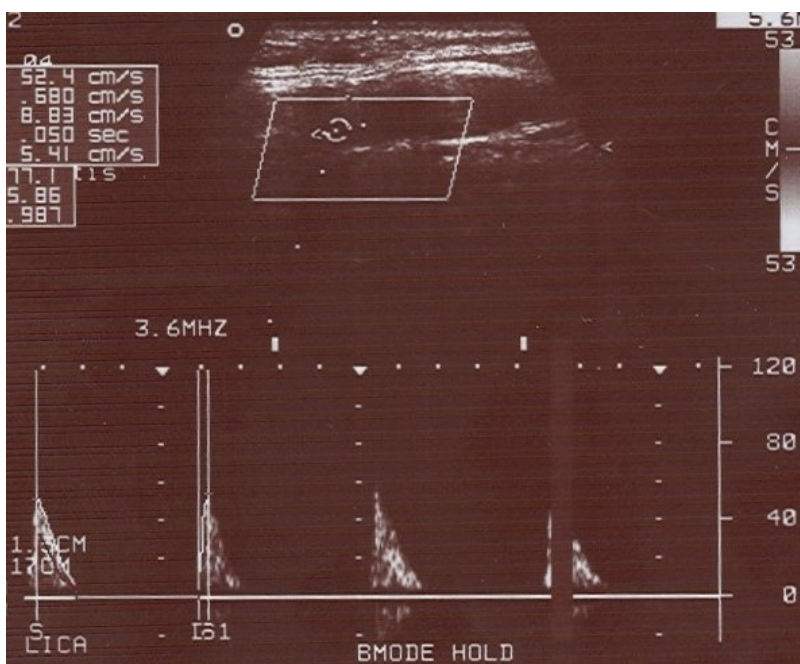
Dnes 51 letá žena byla od 35 let sledována pro opakované trombózy lienální artérie a portální vény. Na základě klinické manifestace recidivujících trombóz a opakovaně zjištěné pozitivivity LA (LA screeningový poměr 3,4; LA konfirmační poměr 1,77) byla stanovena diagnóza APS. V počátku onemocnění pacientka nejevila klinické a laboratorní známky systémového onemocnění pojiva. Nemocná byla terapeuticky zajištěna Warfarinem s cílovým INR nad 3. Ve 46 letech, v roce 2002, navzdory antikoagulační léčbě, prodělala cerebrální infarkt v přední cirkulaci s lehkou

levostrannou hemiparézou a plnou funkční úpravou. Cerebrální katetrizační angiografie prokázala stenózy arteria carotis comunis vlevo (ACC) a uzávěr arteria carotis interna (ACI) vlevo. Vzhledem k trombózám recidivujícím navzdory antikoagulační léčbě, byla od roku 2002 terapie posílena o kyselinu acetylsalicylovou 100 mg a 20 mg atorvastatinu. Při této léčbě, po krátkém období stabilizace, v posledních dvou letech nadále progredovala ultrasonograficky potvrzená stenóza primárně gracilní ACC vlevo viz. obrázek č. 6A,B. MRI mozku z roku 2006 a 2009 ukázala stacionární nález výrazné lokální atrofie predilekčně parietálně vlevo a miliární infarkt v oblasti bazálních ganglií vlevo. MRA potvrdila uzávěr ACI vlevo s neostrými konturami M1 úseku ACM, která je plněna kolaterálami viz. obrázek č.6C,D. Endovaskulární ani chirurgická revaskularizace nebyla indikována vzhledem k hyperkoagulačnímu stavu a tedy k vysoké tendenci k reokluzi intervenovaných tepen. Rekurentní cerebrální nebo extracerebrální trombóza ani klinicky manifestní kognitivní porucha nebyla doposud zaznamenána. Kontrolní revmatologické vyšetření provedené pro kloubní bolesti zejména v oblasti ramenních kloubů opět neprokázalo aktivní systémové onemocnění.

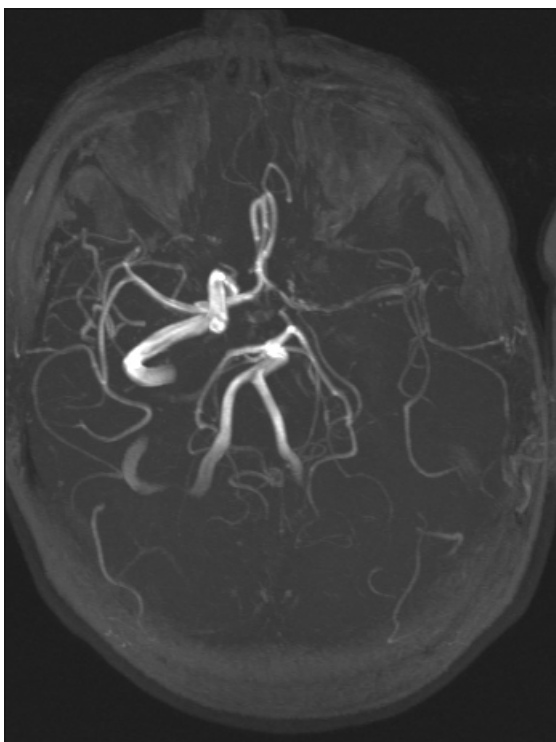
Prezentovaná kazuistika ukazuje na možnost trombotického postižení jak v arteriální, tak i venózní cirkulaci, které se vyskytuje výjimečně. Stran cerebrální cirkulace je častější léze tepen středního a malého kalibru, postižení extrakraniálních úseků mozkových tepen se vyskytuje řídce. Vzhledem k recidivám cévních trombóz byla nasazena kombinovaná antikoagulační a antiagregační terapie, ale tato léčba vedla jen ke zpomalení progresu onemocnění, neboť stenóza ACC vlevo se nadále zvyšuje, byť jde o asymptomatický proces.



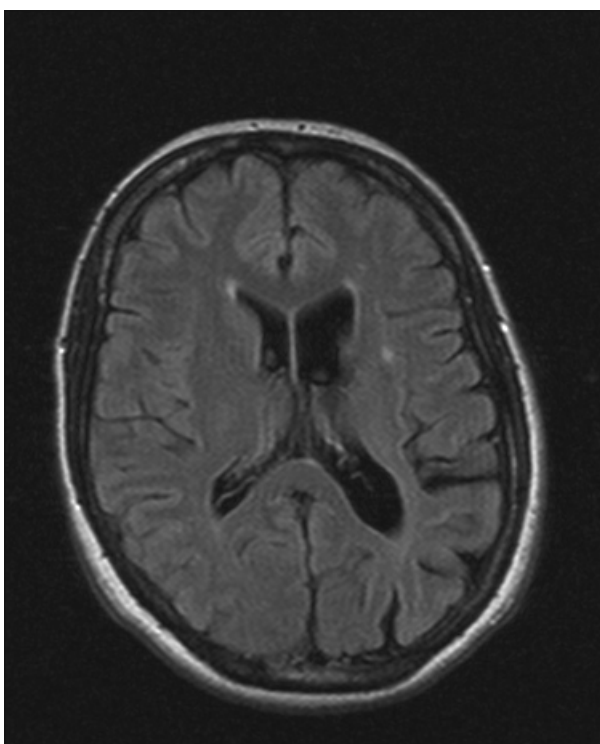
Obrázek č. 5A: Dlouhá, táhlá stenóza gracilní ACC.



Obrázek č. 5B: Uzávěr ACI.



Obrázek č. 5C: MRA TOF sekvence: uzávěr ACI vlevo, která chybí, ACM vlevo je plněna přes kolaterály, nerovnosti v průsvitu M1 úseku ACM vlevo



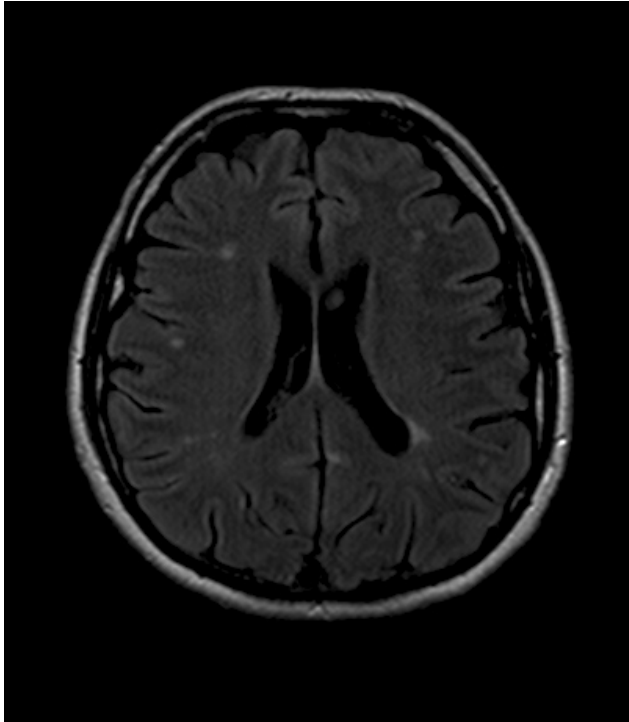
Obrázek č. 5D: MRI Flair sekvence: Asymetrické rozšíření intergyrózních sulků parietálně a rostrálně vlevo. Miliární infarkt v bazálních gangliích vlevo.

b) MS - like obraz APS

Kazuistika č. 2

V současnosti 50 letá žena, s anamnézou devíti abortů proběhlých v různých stupních gravidity, byla od 45 let neurologicky sledována pro chronické závratě s tahem doprava, poruchy zraku oboustranně a parestázie horních a dolních končetin. Objektivním korelátem subjektivně uváděných potíží byl diskrétní paleo a neocerebelární syndrom vpravo. Vzhledem k MRI nálezu drobných multifokálních demyelinizačních lézí, viz obrázek č.7, byla tato nemocná podrobně vyšetřena, zejména směrem k vyloučení roztroušené sklerózy (SM). Elektrofyzilogické studie včetně zrakových evokovaných potenciálů i průkaz oligoklonálních IgG pásů v likvoru neschválil pro demyelinizační onemocnění. Vzhledem k anamnéze patologické gravidity s opakovanými aborty bylo provedeno i hematologické vyšetření, které opakovaně prokázalo přítomnost LA protilátek (LA screeningový poměr 1,47; LA konfirmační poměr 1,446). Nemocná byla zajištěna antikoagulační terapií, která byla pro malou compliance změněna na antiagregační léčbu clopidogrelem 75 mg. Při takto nastavené terapii při longitudinálním sledování nedošlo k další progresi MRI verifikovaných lézí. Klinický obraz je z velké části ovlivněn středně silnou depresivní poruchou se somatizací, bez progresu neurologického deficitu.

Diagnóza cerebrálního postižení v rámci ASP byla stanovena per exclusionem po vyloučení SM, na základě anamnézy patologické gravidity, positivity LA. Depresivní syndrom by mohl být sekundární, ale depresivita byla popsána i v rámci psychiatrických projevů spojených s APS.



Obrázek č. 6 MRI Flair sekvence: vícečetná nespecifická drobná ložiska v bílé hmotě fronto – parietálně oboustranně.

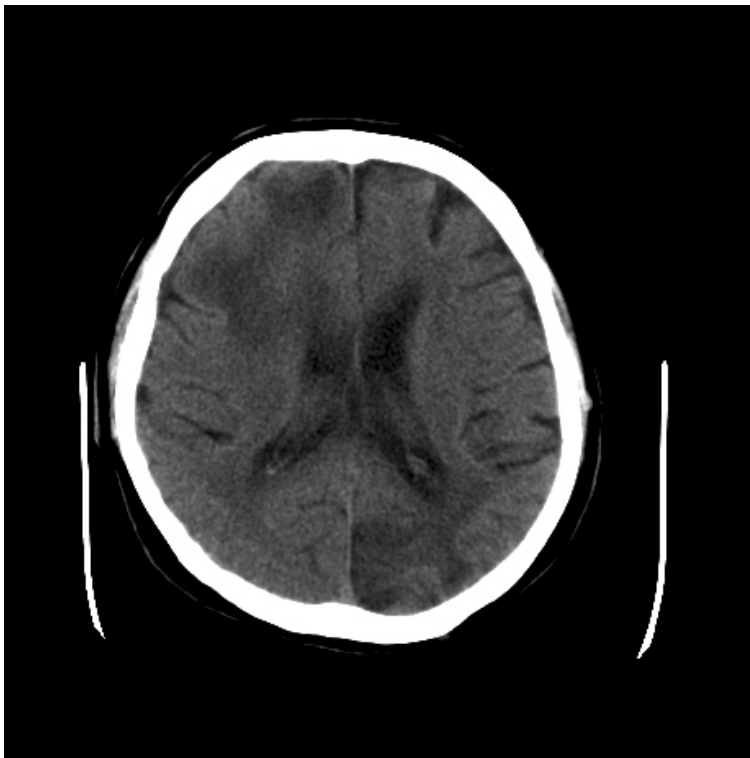
c) Mnohočetné ikty s obrazem multiinfarktové demence

Kazuistika č. 3

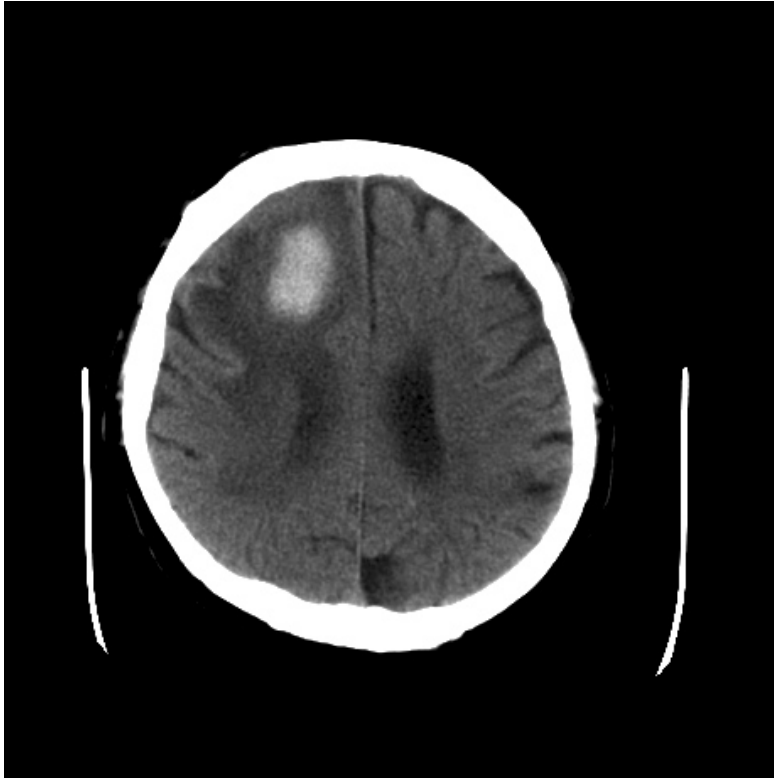
Středoškolsky vzdělaný muž, narozený v roce 1960 byl od roku 1989 léčen pro arteriální hypertenzi. V roce 1997 mu byla pro ischemickou chorobu srdce se syndromem anginy pectoris provedena perkutánní angioplastika koronární tepny se stentingem. Do ambulantního neurologického sledování se dostal v roce 2002 po dvou ischemických infultech s reziduální poruchou exprese řeči. V tomto období pravděpodobně nepravidelně užíval aspirin. Pro stav zmatenosti s bolestmi hlavy a několik dní trvající poruchu vízu byl v roce 2006 přijat na iktové lůžko. V neurologickém objektivním nalezu byla prokázána pravostranná homonymní hemianopsie, centrální léze n.VII vpravo a starší lehká expresivní afázie s Gerstmanovým syndromem.. MRI mozku zobrazilo subakutní infarktové ložisko okcipitálně vlevo v povodí levé zadní mozkové tepny (ACP) a vysoko parietálně vpravo

a dále v bílé hmotě oboustranně chronické splývající hyperintenzity v T2 a Flair sekvencích. Triplexním ultrazvukovým vyšetřením magistrálních tepen byla zjištěna okluze pravé vertebrální tepny. Pro nález trombocytopenie $83/\text{mm}^3$ byl proveden koagulační a revmatologický laboratorní screening, který prokázal pozitivitu LA (LA screeningový poměr 1,337; konfirmační poměr 1,43). Po záchytu spontánního echoktrastu v levé srdeční síni a fibrilace síní a byla nasazena antikoagulační terapie s cílovým INR 2-3. V roce 2007 byl opakovaně hospitalizován pro epileptickým paroxysmem uvozenou levostrannou centrální hemiparézu a amentní stav. V neurostatu nadále přetrvávala známá pravostranná hemianopsie a expresivní afázie lehkého stupně s Gerstmanovým syndromem. Akutně provedené CT mozku ukázalo prokrvácená ložiska frontálně a okcipitálně vpravo, buď na základě hemoragické transformace infarktu nebo v rámci intracerebrální hemoragie u antikoagulovaného pacienta.. Za hospitalizace došlo k opakovaným sekundárně generalizovaných epileptickým záchvatům, pro které byl pacient zajištěn topiramátem s dobrým efektem. Z perorální antikoagulační léčby byl převeden na subkutánní nízkomolekulární heparin (LMWH). Pro organický psychosyndrom byl do léčby přidán i tiaprid. V dalším období při antikoagulační terapii LMWH s cílovými hodnotami faktoru. antiXa 0,6UI nedošlo k další trombotické nebo hemoragické komplikaci. Avšak organický psycho-syndrom nadále progredoval do obrazu středně těžké až těžké demence (MMSE 18 – 9 bodů) s dominující poruchou paměti, koncentrace, vizuospeciální orientace a depresivitou. Terapie kognitivity a antidepresívy ze skupiny SSRI (rivastigmin 2x4,5mg, následně v kombinaci s memantinem 2x10mg; sertralin 100 mg) byla zcela bez efektu. Při každodenní aplikaci LMWH docházelo ke zvýšené tvorbě bolestivých podkožních hematomů, proto byla terapie změněna na ticlopidine 2x250mg. V současné době je pacient trvale institucionalizován s potřebou celodenní asistence během veškerých aktivit.

K organickému psychosyndromu s progredující demencí a depresí mohlo dojít jak na základě multiinfarktového postižení, tak při nevaskulárním, APS indukovaném, postižení mozku. Pro nevaskulární původ svědčí relativně rychlá progresse demence v období remise cévního onemocnění mozku. Prezentovaná kazuistika ukazuje na i rizika intracerebrálního krvácení při antikoagulační terapii.



Obrázek č. 7A: CT mozku: rozsáhlé hypodenzity zejména frontálně vpravo a okcipitálně vlevo.



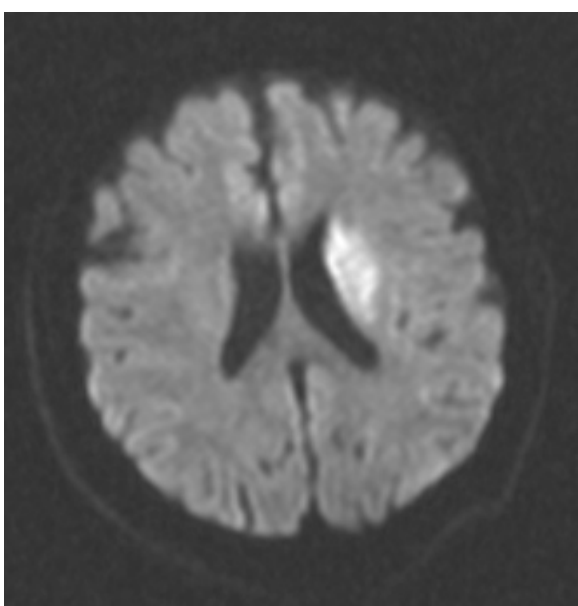
Obrázek č. 7B: CT mozku: cerebrální hemoragie 3,5 x 2,2 x 3 cm frontálně vravo v ložisku staré ischemie

d) Cerebrovaskulární manifestace APS při kardiálním postižení

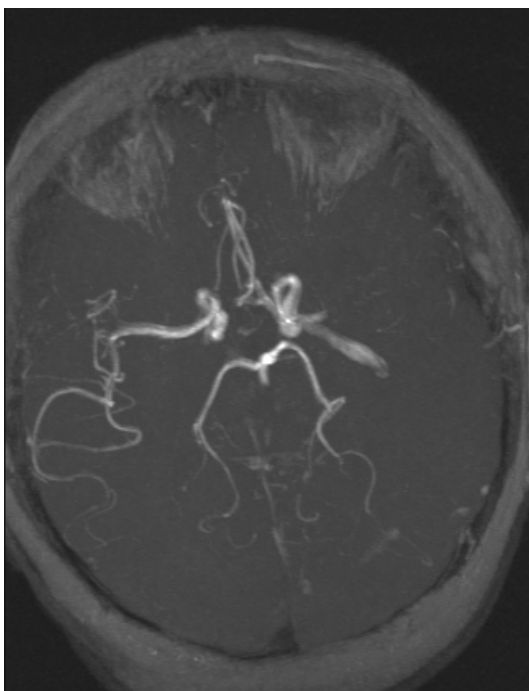
Kazuistika č. 4

V době manifestace iktu 40-ti letá žena byla léčena pro schizo-afektivní poruchu neuroleptiky a asi 3 roky před vznikem iktu pro kontakt s tuberkulózou i antituberkulotiky (isoniazid). Pro akutně vzniklou levostrannou hemiparézu těžkého stupně byla přijata na iktové lůžko. Vstupní MRI vyšetření prokázalo infarkt v oblasti bazálních ganglií vlevo a uzávěr ACM vlevo (viz obrázek 9A,B). Laboratorně byla opakovaně prokázána pozitivita LA (LA screeningový poměr 2,465; konfirmační poměr 2,387), revmatologický screening nevykazoval známky revmatologického onemocnění. Při jícnové echokardiografii byla zjištěna rozsáhlá vegetace na mitrální chlopni, viz obrázek č. 9C, pravděpodobný kardiální substrát embolizace do mozku. Specifikace valvulárního útvaru při malém povědomí o postižení srdce při APS nebyla snadná a

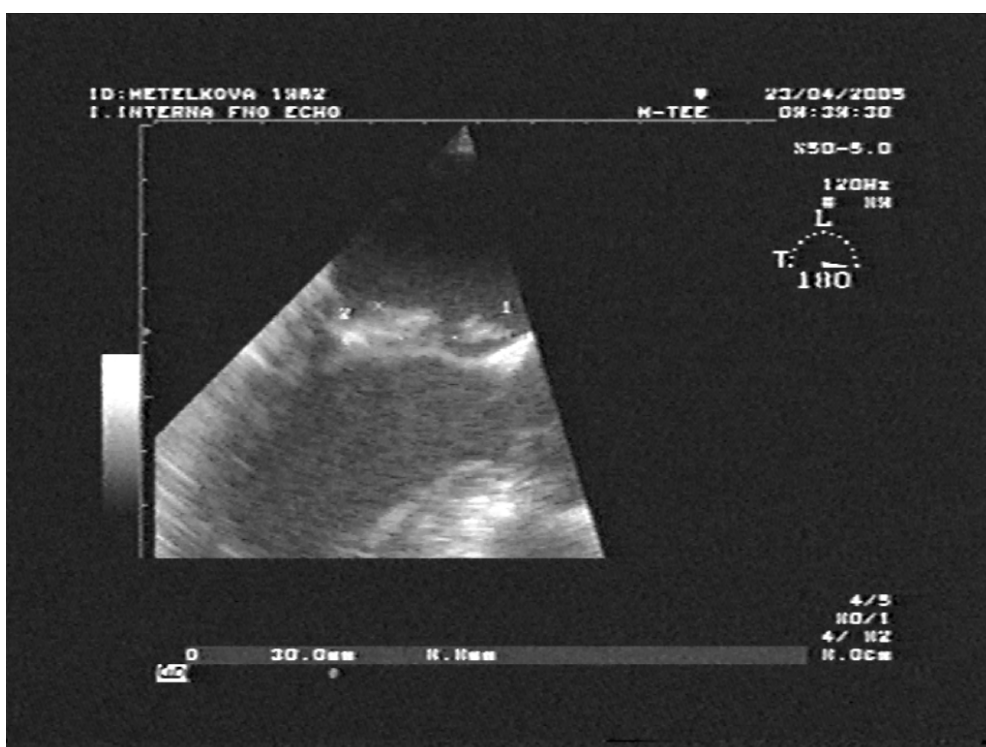
v diferenciální diagnóze byl zvažován myxom a bakteriální endokarditida, uvažovalo se i o možnosti kardiologické operace. Až základě regrese vegetace při plné antikoagulační léčbě (viz obrázek 9D) byla definitivně potvrzena diagnóza APS s aseptickými vegetacemi na mitrální chlopni. Vzhledem k anamnestickému údaji a terapii neuroleptiky a antituberkulotiky v diferenciální diagnóze uvažujeme spíše o sekundárním, medikací vyvolaném APS.



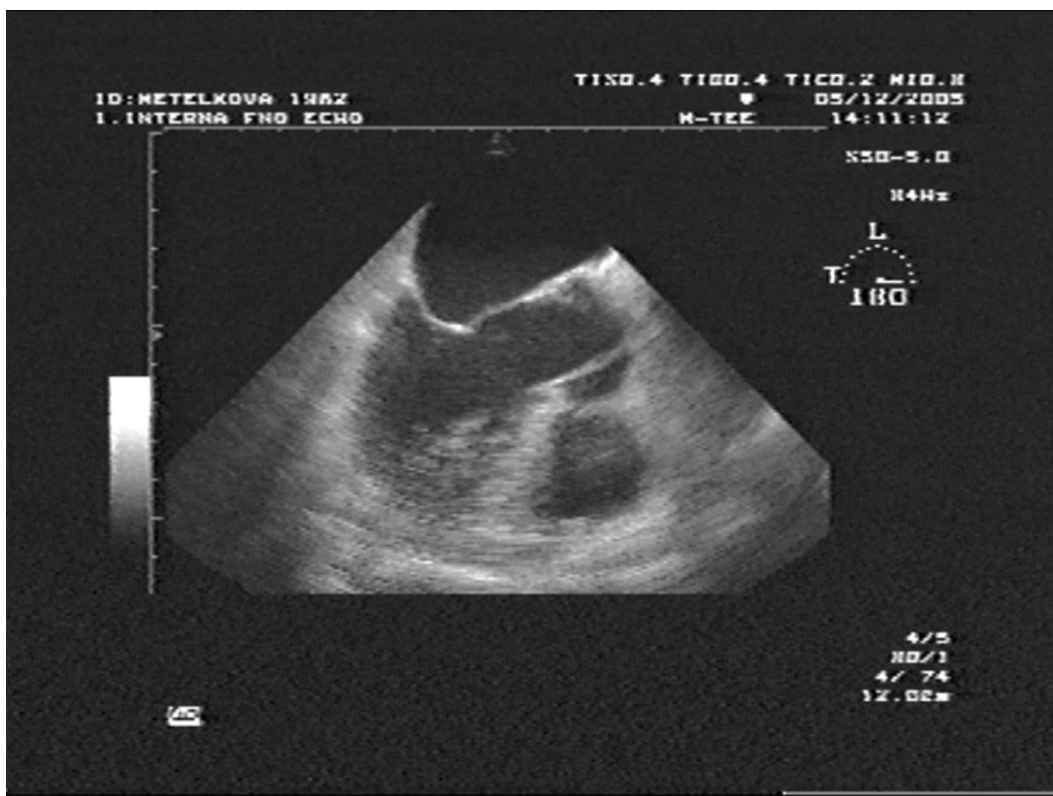
Obrázek č. 8A: MRI DWI sekvence: akutní infarkt v oblasti bazálních ganglií vlevo



Obrázek č. 8B: MRA TOF sekvence: uzávěr M1 úseku ACM vlevo



Obrázek č. 8C: Jícnová echokardiografie: vegetace na mitrální chlopní – stav před antikoagulační léčbou

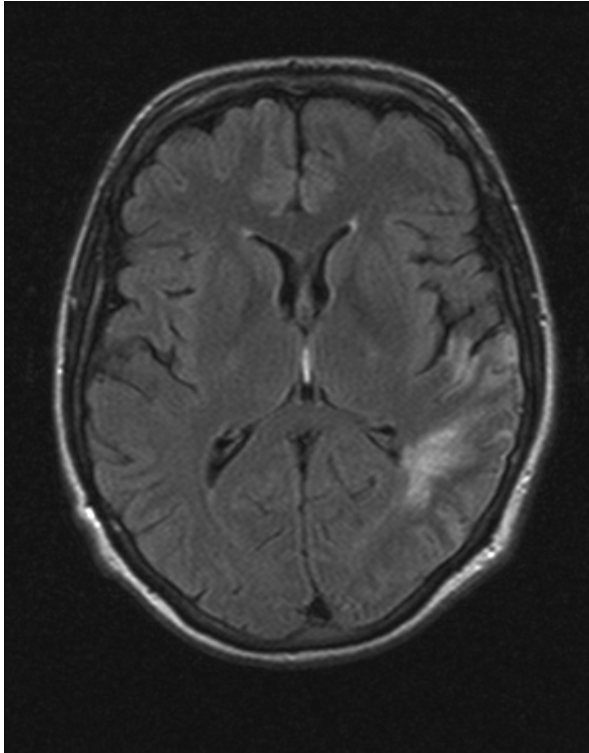


Obrázek č. 8D: Jícnová echokardiografie: Vymizení vegetací na mitrální chlopní tři měsíce po zahájení antikoagulační léčby

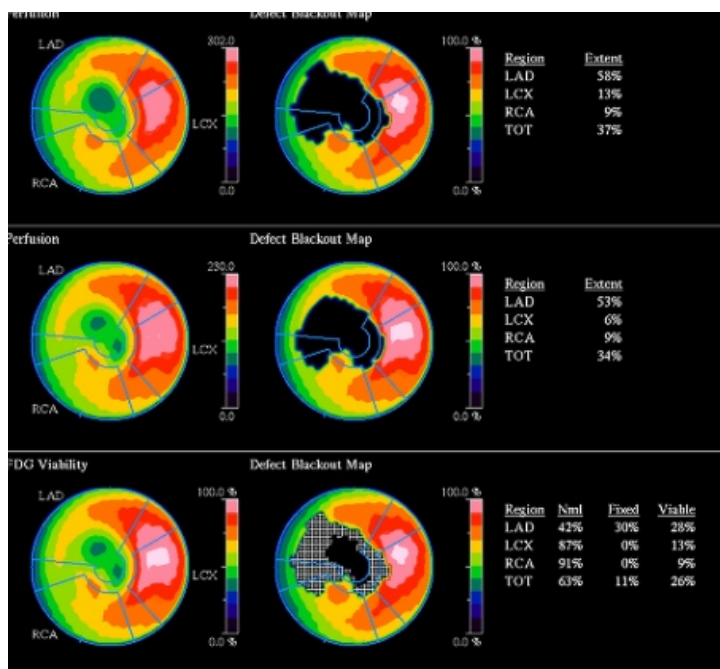
Kazuistika č. 5

40 letý muž byl přijat na interní kliniku pro podezření na myokarditidu s perikarditidou, pleuritidou s tachyfibrilací síní a plicním edémem. Vstupní hladina troponinu byla 0,57 µg/l (norma do 0,03 µg/l). Druhý den po přijetí bylo, pro několik dní trvající poruchy chování a potíže s vyjadřováním, voláno neurologické konzílium. Na základě neurologického vyšetření byla konstatována smíšená fatická porucha bez končetinového postižení. Následně provedené MRI mozku prokázalo subakutní infarkt parieto-okcipitálně vlevo s hemoragickou transformací (viz obrázek č. 10A). V diferenciální diagnóze byla zvažována sekundární virová encefalitida nebo pravděpodobnější kardioembolizační iCMP. Infekční agens nebylo vyšetřením séra i likvoru prokázáno a další laboratorní vyšetření vykazovala minimální elevaci zánětlivých parametrů (C reaktivní protein (CRP) 42 mg/l, leukocyty 10,2/mm³).

Dalšími testy byla zjištěna pozitivita LA (LA screeningový poměr 1,781; konfirmační poměr 1,511) opakovaně. Revmatologický screening neprokázal systémové onemocnění. Pacient byl zajištěn plnou antikoagulační terapií. Po úspěšné kardioverzi pro tachyfibilaci síní došlo k ústupu intersticiálního plicního edému a zlepšení kardiopulmonální kompenzace. TEE srdce neprokázalo kardioembolický substrát, ale na scintigrafii myokardu, byl nalezen perfúzní defekt apikálně a anteroseptálně svědčící pro prodělaný infarkt myokardu (viz obrázek 10B). MRI srdce objektivizovalo netransmurální jizvu v hrotu a anteroseptálně zaujímající 50-75 % šíře myokardiální stěny. K vyloučení aterosklerotické angiopatie koronárních tepen byla odloženě, po šesti měsících, provedena koronarografie. Vzhledem k normálnímu koronarografickému nálezu bez aterosklerotických stenotizujících změn, usuzujeme na možnost APS indukované trombózy koronární tepny, vedoucí k následnému infarktu myokardu, plicnímu edému a tachyfibrilaci síní. Ke kompletní regresi koronárního uzávěru došlo při antikoagulační terapii. Mozkový infarkt pak pravděpodobně vznikl sekundárně v rámci oběhové nestability při kardiální lézi. Systémové onemocnění se u tohoto pacienta doposud nerozvinulo.



Obrázek č. 9A: MRI Flair sekvence: subakutní infarktové ložisko PO vlevo se známkami hemoragické transformace



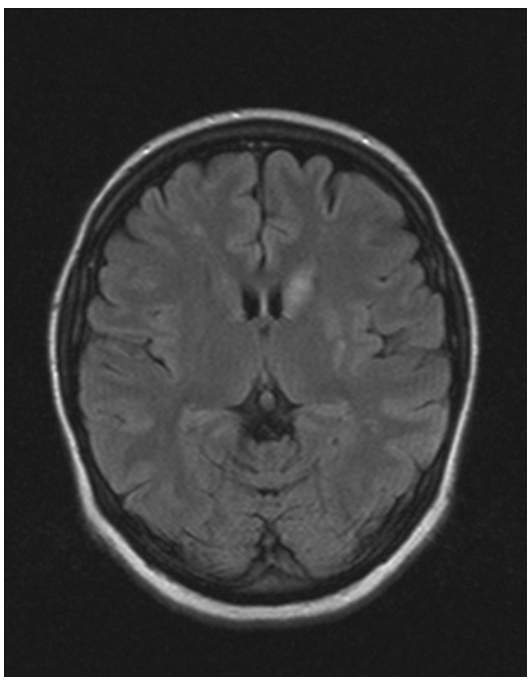
Obrázek č. 9B: SPECT myokardu: perfúzní defekt apikálně a anteroseptálně

e) Sekundární APS při SLE

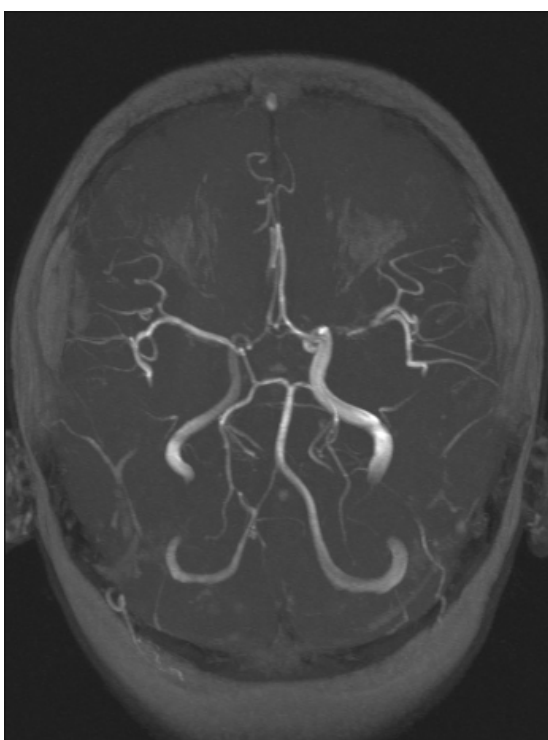
Kazuistika č. 6

V současnosti 28 letá žena byla od 14 let sledována pro SLE s biopticky verifikovanou lupusovou nefritidou. Jako 23 letá byla akutně přijata na neurologické lůžko pro bolesti hlavy asociované s dvěmi identickými TIAs proběhlými během 24 hodin. Neurologický ložiskový nález byl prezentován tranzitorní expresivní afázií, centrální hemiparézou a dysestéziemi končetin vpravo s úpravou vždy do 30 minut. Při fyzikálním vyšetření byl zjištěn motýlovitý exantém v obličeji. V době manifestace neurologických potíží užívala Prednison 20 mg a Imuran 50 mg denně. Vzhledem k známé anamnéze základního onemocnění a nálezů mnohočetných stenóz tepen Willisova okruhu na transkraniální ultrasonografii (TCCS) byla na prvním místě zvažována lupusová vaskulitida. Klinická úvaha byla podpořena nálezem drobných infarktů supratentoriálně oboustranně, predilekčně v horním a středním temporálním gyru a vysoko frontálně, v bazálních gangliích vlevo, a mnohočetných nerovností a stenóz zejména v teritoriu ACI oboustranně viz obrázek č. 11A, B

Diagnózu pak potvrdil laboratorní průkaz zvýšených ACLA IgG 57,4 ICU a pozitivita LA (LA screeningový poměr 1,249; konfirmační poměr 1,32). Průkaz pozitivity protilátek proti dvojspirálové DNA (anti Ds-DNA) je specifickým pro SLE. TEE srdce neprokázala kardiální změny. Stav byl uzavřen jako sekundární APS s vaskulopatií tepen středního a malého kalibru a mikroinfarkty. Po přeléčení pulzy Solumedrolu v celkové dávce 5 g, pacientka pokračovala v chronické imunosupresivní terapii. Jako prevence dalších tromboembolických komplikací byla nasazena antikoagulační léčba.



Obrázek č. 10A: MRI Flair sekvence: ložisko časně ischemie v oblasti hlavy a těla nucleus caudatus a lentiformis vlevo.



Obrázek č. 10B: MRA TOF sekvence: stenózy karotického sífónu vpravo, M1 úseku ACM vlevo, A1 úseku ACA vpravo s gracilní pravou vertebrální tepnou.

3.2.4 Diskuze (část 1.)

Prezentovaná prospektivní studie představuje soubor 96 pacientů, do 50-ti let věku, přijatých do iktového centra Neurologické kliniky v Olomouci během pěti let. Po rozdělení souboru do věkových skupin bylo dosaženo, podle očekávání, nejvyššího početního zastoupení ve skupině pacientů páté dekády. V celém souboru mírně převažovali muži (57 % mužů) shodně s většinou publikovaných evropských studií^{10, 102, 103}, ve kterých bylo zjištěno vyšší zastoupení mužů (59-62 %) s jasným nárůstem dominance zejména mezi 40.- 50. rokem věku. Podle stejných autorů byly ženy silněji zastoupeny ve skupině nejmladších nemocných do 30 let věku^{10, 102, 103}, tento trend se v analyzovaném souboru nevyskytl. Rasura et al nenašli ve své sérii významnější rozdíl v zastoupení mužů a žen (47,5 % mužů)¹⁰⁴.

Aterosklerotické postižení velkých a malých tepen bylo u sledovaného souboru zjištěno ve 21,5 %, zejména u osob ve věku nad 40 let, zcela ojediněle pak ve čtvrté věkové dekádě. Podle literárních zdrojů se procentuální zastoupení aterosklerotické makro a mikroangiopatie pohybuje u mladší populace mezi 8-38 %^{3, 5-10, 104}. Do kategorie jednoznačných kardioembolických iktů bylo zařazeno 22,9 % pacientů sledovaného souboru. U zbylých nemocných byla při nálezů potenciálního embolizačního substrátu zvažována i jiná etiologie, a proto byli zařazeni do skupiny neurčených iCMP. Nejčastěji se vyskytly méně pravděpodobné či nejisté zdroje, zejména PFO (45 % zjištěných kardioembolizačních příčin), popřípadě PFO asociované s aneurysmatem septa síní (10 % zjištěných kardioembolizačních příčin). Kauzalita PFO a iktu zůstává nadále předmětem kontraverzí. V literatuře je opakovaně zmiňována vyšší frekvence PFO ve skupině nemocných s ischemickým iktem do 55 let věku oproti zdravým kontrolám¹⁰⁵. S ohledem na vysokou prevalenci PFO v obecné populaci (20 %) a frekventní nález dalších vaskulárních RF u pacientů s PFO^{106, 107}, je při interpretaci

příčinné souvislosti PFO a iktu doporučována obezřetnost²⁸. V prezentovaném souboru bylo PFO považováno za možnou příčinu kardioembolického iktu až po vyloučení pravděpodobnějšího substrátu. Významnou úlohu při potenciaci rizika hraje pravděpodobně kombinace PFO s dalšími RF, v analyzovaném souboru např. s rezistencí proti aktivovanému proteinu C a Leidenskou mutací faktoru V, užíváním hormonální antikoncepce nebo AH. Nejčastějším vysoce pravděpodobným zdrojem byla fibrilace síní a nebakteriální endokarditida při APS (podrobně v části B). Perzistence levé horní duté žíly, patřící mezi velmi vzácné vrozené vývojové vady srdce, se u jedné z pacientek klinicky manifestovala drobným kardioembolickým iktem. Na rozdíl od práce Adamse et al⁵ se v prezentovaném souboru pouze v ojedinělých případech vyskytly degenerativní valvulopatie respektive protetiká náhrada srdeční chlopně. Nízkou frekvenci si autorka, ve shodě s výsledky evropských studií^{3, 8, 10}, vysvětluje zanedbatelným výskytem revmatické horečky v české populaci a geografické oblasti.

Kategorii jiných určených iktů je představuje široká škála různých příčin a vyvolávacích faktorů. V prezentovaném souboru tvořilo toto kategorii 23,2 % nemocných (Tabulka č. 2). Tepenná disekce magistrálních krčních tepen byla nalezena zjištěna u 5 % nemocných. V naprosté většině nepředcházela disekci výraznější mechanický inzult a drobné trauma bylo zjištěno retrospektivně až po cílených anamnestických dotazech. Podle literárních zdrojů se výskyt disekce ve skupině pacientů do 50 let pohybuje od 2 % (uvedených v práci Kittnera z roku 1998)¹⁴ do 15-24 % (podle recentních studií Putaaly et al a Nedeltcheva et al)^{10, 13}. Nízké procento výskytu disekce ve sledovaném souboru si autorka vysvětluje i při vysoké senzitivitě ultrazvukového vyšetření možným poddiagnostikováním, neboť invazivní digitální subtrakční angiografie, suverénní v diagnostice disekce na úrovni baze lební, nebyla

prováděna standardně. Naopak koagulopatie, zejména získané, prezentované primárním a sekundárním APS, byly ve sledovaném souboru zastoupeny poměrně často. Ojedinele se vyskytly hereditární trombofilní stavy jako Leidenská a protrombinová mutace, zatímco deficit proteinu C, S a antitrombinu nebyl prokázán. Relativně vyšší frekvenci výskytu APS (10,4 %), oproti publikovaným zdrojům (3,3 % resp. 4 %) ^{9, 10}, si autorka vysvětluje provedením detailního hematologického vyšetření jak v akutní fázi tak i v časovém odstupu a aktivní depistáží těchto pacientů. Frekvence ostatních příčin, jako cerebrální autozomálně dominantní angiopatie se subkortikálními infarky a leukoencefalopatií, ovariálního hyperstimulačního syndromu ⁶⁹, případně migrenózního infarktu byla spíše kazuistické povahy. Trombóza cerebrálních žilních splavů se ve sledovaném období na pracovišti autorky nevyskytla.

Přes poměrně rozsáhlé diagnostické možnosti zůstává nadále velká skupina pacientů s nedeterminovaným iktem. V prezentovaném souboru tento subtyp zahrnovalo 31,2 % nemocných. Ve stejném početním zastoupení sem byli zařazeni pacienti s více možnými mechanizmy vzniku iktu (15,6 %) a nemocní, u nichž se příčinu nepodařilo objasnit (15,6 %) navzdory podrobnému vyšetření. Lze předpokládat, že při stále pokročilejších diagnostických možnostech bude nedeterminovaných iktů ubývat. Proto je, při srovnání s literaturou, překvapivé, že od začátku devadesátých let minulého století doposud zůstává třetina ischemických iktů etiologicky neurčena ^{2, 3, 5, 9, 10}.

Nejvýznamnějšími z tradičních vaskulárních RF byly ve sledovaném souboru AH (50 % pacientů) a HLP (42,7 % pacientů). Frekvence výskytu AH se mezi jednotlivými věkovými skupinami statisticky signifikantně nelišila, přesto, že byl zjištěn předpokládaný trend nárůstu výskytu do páté věkové dekády. Naopak výskyt HLP byl očekávaně ve skupině mezi 41-50. rokem věku signifikantně vyšší.

Při sledování výskytu vaskulárních RF podle pohlaví bylo zjištěno signifikantně vyšší zastoupení HLP a kouření u mužů. Vyšší frekvence výskytu AH, DM a ICHS s vazbou na mužské pohlaví nebyla v analyzovaném souboru statisticky signifikantní (Tabulka č. 5). Nepříznivý kardiovaskulární profil je obecně u mužů pozorován přibližně od páté dekády ¹⁰. Tato kumulace rizik v mužské populaci, může být jednou z příčin vyšší incidence mozkového infarktu i nižšího věku výskytu prvního iktu u mužů. Dalšími faktory, které zesilují riziko prvního iktu u mužů v produktivním věku, jsou i vyšší výskyt obezity a vysoká spotřeba alkoholu v populaci mužů mladšího a středního věku. Appelros et al ¹⁰⁸ ve své epidemiologické meta-analýze uvádí o 33 % vyšší incidenci a o 41 % vyšší prevalenci iktu u mužů ve srovnání se ženami. Podle stejné práce je průměrný věk prvního iktu u mužů 68,6 roku, zatímco 72,9 let u žen. Při sledování základních vaskulárních RF v české populaci uvádí autorky Cífková a Škodová ¹⁰⁹ prevalenci AH v letech 2000/2001 u obou pohlaví 39,1 %, u mužů 45,6 %, u žen 33 % se sestupným trendem od roku 1985. Podle stejné práce kouřilo na přelomu milénia asi 40 % českých mužů a 25 % českých žen. Na vysoké prevalenci hypertenze, zvláště u mužů, se v české populaci může podílet i vysoká konzumace alkoholu, zejména piva ¹⁰⁹.

Při analýze distribuce vaskulárních rizik u jednotlivých subtypů iCMP a TIA dle klasifikace TOAST byl očekávaným vyšší výskyt AH ve skupině onemocnění malých tepen ve srovnání s kardioembolickými resp. jinými určenými iktu. Vliv AH, DM a HLP na progresi aterotrombózy drobných mozkových tepen byl již opakovaně prokázán ¹¹⁰⁻¹¹². Naopak v práci Beyota et al ¹¹³ byla pozorována těsnější spojitost mezi AH a DM ke skupině nelakunárních iktů. Srovnání s prezentovanou studií je problematické pro absenci věkové adjustace rizikových faktorů na mladší populaci. Ve sledovaném souboru nebyla, na rozdíl od AH, závislost HLP a DM na subtypu iktu statisticky

prokázána. K podobným závěrům u mladších nemocných došli ve své práci i Cerrato et al.⁸.

Základní limitací naší práce je malý počet subjektů v souboru, který vysvětluje sběr dat z jednoho centra v relativně krátkém časovém období pěti let. Podobně zaměřené publikované práce trvaly minimálně pět a více let^{3, 5-9}. Za horní věkovou hranici byl v našem souboru zvolen věk 50 let. Práce zabývající se problematikou ischemických iktů u mladší populace zahrnují nemocné do 45 resp. 49 let. Vyšší věková hranice souboru byla zvolena s ohledem na možnost registrace vývoje etiologie iktu a zastoupení rizikových faktorů od 5. dekády směrem k tradičním příčinám známým v populaci starších nemocných. Vyšší věkový průměr tak vysvětluje vysokou frekvenci výskytu tradičních RF v analyzovaném souboru. Do studie nebyly zahrnuty i další rizikové faktory zejména abúzus alkoholu a obezita, které by vedly ke komplexnímu vyhodnocení rizikového profilu pacientů s iCMP v mladším a středním věku. Vzhledem k chybě malých čísel nebyl anamnestický údaj o užívání hormonální antikoncepce podroben dalšímu statistickému hodnocení. U malé části nemocných nebyl dodržen konzistentní vyšetřovací postup, případně nebyla odebrána detailní anamnestická data.

3.2.5 Diskuze (část 2.)

S nízkými titry APA se můžeme jednorázově setkat asi 5 – 10 % zdravé populace, přechodný výskyt byl pozorován po virových infektem nebo v asociaci s užíváním drog a některých medikamentů¹¹⁴. Perzistující pozitivita APA u zdravé populace je spíše výjimečná, vyskytuje se u méně než dvou procent^{114, 115}. Naopak u nemocných s trombózou je prevalence 4 -21 %^{116, 117}. Podle metaanalýzy Moniky Galli pravděpodobně výraznější trombogenní riziko mají LA protilátky¹¹⁸.

V důsledku účinku antifosfolipidových protilátek vzniká hyperkoagulační stav vedoucí ke vzniku arteriálních nebo venózních trombóz. Histologicky korelátem jsou trombocyto-fibrinové tromby nasedající na okolní cévní stěnu, která nevykazuje známky vaskulitidy. Ischemické CMP jsou po venózní trombóze a livedo reticularis třetí nejčastější manifestací APS¹¹⁹. Epidemiologická studie Euro – phospholipid project¹²⁰ prokázala mozkový infarkt u 20 % a TIA u 11 % souboru 1 000 pacientů s diagnózou APS. Pozitivita APA je obecně uznávaným rizikovým faktorem pro cévní onemocnění mozku, zejména u žen a v populaci do 50 let věku¹²¹.

Klinický obraz bývá pestrý. Častěji se setkáváme s postižením tepen malého a středního kalibru, zejména v teritoriu arteria cerebri media¹²², ale postižena může být kterákoli cerebrální tepna, predilekčně v přední cirkulaci¹²³. Recidivy většinou postihují stejný cévní systém. Při primární venózní trombóze je recidiva ve venózním systému a při arteriální v arteriálním¹²⁴ (Finazzi 1996). Kazuistika č. 1 však ukazuje recidivující trombózy jak v tepenné, tak i žilní cirkulaci, které se u téhož jedince vyskytují spíše výjimečně.

Diagnostickým oříškem může být rozlišení MRI obrazu lakunárních iktů u APS a demyelinizačních plaků u roztroušené sklerózy (SM). Klinický ani laboratorní obraz nemusí oba stavy přesvědčivě rozlišit¹²⁵. Podle Hughese se o SM uvažovalo v některé fázi choroby až u třetiny pacientů s APS¹²⁶. Stanovení správné diagnózy stěžuje poměrně četný výskyt pozitivivity APA u nemocných se SM i SLE. Podle některých studií MRI hyperintenzity jsou při APS častěji lokalizovány do oblasti putamen narozdíl od SM, kde dominuje postižení bílé hmoty. Jiné práce však tento obraz nepotvrdily. K diagnóze může napomoci pečlivý odběr anamnézy s průkazem trombotických komplikací nebo patologické gravidity v minulosti a nález dalšího orgánového postižení

asociovaného s APS. V kazuistice č. 2 napomohl správné diagnóze a terapii až údaj o patologických graviditách s devíti aborty v různých stupních těhotenství.

Opakované ischemické infarkty zejména v teritoriích perforujících tepen vedou k časnému začátku multiinfarktové demence. Pro kognitivní poruchu je charakteristické postižení oblasti exekutivních funkcí, paměti a vizuo-spaciální orientace. Stále častěji je zvažován i nevaskulární účinek APA vedoucí k přímému postižení neuronální tkáně, tedy konceptu primární degenerativní demence asociované s APA^{127, 67}. Opakované ischemické infarkty vedly k rozvoji organického psychosyndromu s demencí i v kazuistice č. 3. Vzhledem k rychlé progresi psychické deteriorace i ve fázi stabilizace cerebrovaskulárního postižení byla zvažována i participace primární neurodegenerace. Kazuistika ukazuje i na asociaci APS s epileptickými záchvaty. Vaskulární ischemické léze mohou být v tomto případě racionálním substrátem rozvoje sekundární epilepsie. Podle některých autorů však cévní změny neobjasňují zcela výskyt epilepsie u pacientů s APS. Prevalence poiktové epilepsie u obecné populace je odhadován na 10 %. U pacientů s APS se poměr zvyšuje na 17 %, což lze vysvětlit přímou interakcí APA s neuronální tkání^{128, 129}.

Přesto, že postižení srdce patří mezi častý klinický projev APS a abnormality kardiálních chlopní nalzáme až u třetiny těchto pacientů^{130, 131}, v klinické praxi činí správné zařazení kardiálních změn do klinického obrazu APS velké potíže. Valvulopatie se projevuje ztluštěním, srůsty, rigiditou chlopně a nebakteriálními vegetacemi. Histologickým podkladem je pravděpodobně intravalvulární kapilární trombóza, endoteliální proliferace, fibróza s kalcifikacemi. Vegetace jsou tvořeny fibrinovými masami pevně adherujícími na morfologicky změněnou chlopně¹³². Některé histologické studie předpokládají iniciální postižení chlopně depozity protilátek a komplementu, spolu se zvýšenou expresí alfa 3 beta I integrinu v endoteliálních

buňkách, což nasvědčuje etiopatologickému spolupodílu zánětu^{133, 134}. Strukturální léze vede k poruše funkce, tedy regurgitaci, zřídka ke stenóze. Nejčastěji postižena je mitrální a aortální chlopeň. Důsledkem mitrální regurgitace je městnavé srdeční selhání asi u 4% pacientů¹³¹.

Nejzávažnější klinickou manifestací valvulární léze jsou tromboembolické komplikace, zejména cerebrální.

Zásadní úlohu při průkazu kardiálního zdroje embolizace hraje jícnová echokardiografie (TEE). Vzhledem k vysoké prevalenci postižení srdce (33-76 %) při APS¹³², je TEE považováno za základní součást vyšetřovacího plánu u těchto pacientů. Na základě vlastních zkušeností autorky diagnostické potíže nečiní průkaz intrakardiální patologie, ale její správné určení a rozpoznání souvislosti s APS. Velmi často je pozitivita APA při postižení srdce opomíjena. Aseptické vegetace na chlopních jsou zaměňovány s infekční endokarditidou¹³⁵, případně intrakardiálním tumorem, jako tomu bylo v kazuistice č. 4, a tudíž nesprávně léčeny. Následný terapeutický zásah je zásadně odlišný. U aseptické endokarditidy, vzniklé při APS, je trvalá antikoagulační terapie v sekundární prevenci vysoce efektivní. Naopak při léčbě infekční endokarditidy, pro riziko krvácení z ruptury infekčního aneuryzmatu, jsou zejména perorální antikoagulantia na počátku léčby kontraindikována.

Druhou nejčastější kardiální komplikací APS je koronární tepenná okluze s infarktem myokardu. V epidemiologické studii Euro-phospholipid project¹²⁰ se myokardiální infarkt vyskytl u 5,5 % pacientů sledovaných pro APS. Distální kardiální embolizace do mozku, je u nemocných s infarktem myokardu ve fázi hemodynamické nestability, známou komplikací.

Absence vizualizace koronárního uzávěru vedla v páté kazuistice k úvaze o trombóze koronární tepny regredující při antikoagulační terapii

APS je asociován s výskytem intrakardiálních trombů, kardiomyopatie a perikardiálních efúzí. U pacientů s APS dochází častěji k uzávěrům koronárních by-passů^{136, 137}.

Častou příčinou sekundárního APS je SLE. Postižení nervového systému se vyskytuje až u 60 -70 % pacientů se SLE a je základní příčinou morbidity a mortality^{42, 138}. Klinický obraz je velmi variabilní, kolísá od stavů spojených s těžkým neurologickým deficitem k mírným nebo subklinickým abnormitám neurokognitivních funkcí. Přítomnost APA u pacientů se SLE je těsně asociována se vznikem cerebrálních arteriálních nebo žilních trombóz¹²³. Nejčastější cerebrovaskulární manifestací je obraz vaskulopatie tepen malého a středního kalibru s mikroinfarkty, který je popsán v kazuistice č. 6.

U venózních trombóz a extracerebrální manifestace APS se doporučuje antikoagulační terapie s cílovým INR 2-3. U terapie arteriálních trombóz není situace zcela jednoznačná.

Studie APASS¹³⁹, která porovnávala terapeutický efekt antikoagulační terapie s cílovým INR 1,4-2,8 s aspirinem 325mg a neprokázala rozdíl v mortalitě a rekurenci iktu mezi antikoagulační a antiagregační větví. Na základě těchto výsledků je při prvním ischemickém iktu nebo recidivě arteriální trombózy u doposud neléčených pacientů bez kardiálního embolizačního zdroje, doporučována dlouhodobá antiagregační terapie aspirinem nebo antikoagulační léčba s cílovým INR 1,4-2,8. Studie APASS má však několik limitací. Do studie byli zařazení nemocní po jednorázovém měření hladiny APA, jen 14 % zařazených osob mělo střední a vysoké

titry aCLA a 20 % pozitivitu LA, která je spojena s vyšším rizikem trombózy^{114, 115}. Proto je stále dalšími autory preferována spíše středně intenzivní antikoagulace (INR 2-3)¹⁴⁰. Dlouhodobá antikoagulační terapie je dále indikována v případě recidivy iktu, při přítomnosti kardiálního embolizačního substrátu, případně v rámci víceorgánového postižení¹¹⁴. V indikovaných případech, při selhání monoterapie dikumaroly, může být výhodná kombinace warfarinu s malou dávkou kyseliny acetylsalicylové¹³⁷ nebo switch na nízkomolekulární heparin (LMWH). Podle vlastních zkušeností autorky u většiny pacientů s cerebrální manifestací APS nedosáhneme stabilizace choroby bez antikoagulační terapie s INR 2-3. Antiagregační terapie je pak výhodná u pacientů s projevy small vessel disease nebo MS like syndromu. Pro možnou spoluúčast zánětlivých mechanismů při vzniku trombózy, je některými autory doporučována kombinace antikoagulační terapie s pulzy kortikoidů¹⁴¹. U pacientů se známkami aktivity základního systémového onemocnění lze uvažovat o léčbě intravenózními imunoglobuliny, plazmaferézou a/nebo kortikosteroidy. Převážně ve skupině osob se systémovým onemocněním byl rovněž zaznamenán příznivý efekt u antimalarik^{142, 143}, statinů¹⁴⁴ a inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu¹⁴⁵. Samozřejmostí je těsná sanace dalších vaskulárních rizikových faktorů jako je arteriální hypertenze, hyperlipidémie a diabetu.

3.2.6 Závěr (část 1.)

Přesto, že etiologická škála je u mladších pacientů široká, tradiční rizikové faktory, zejména AH a HLP hrají důležitou úlohu i v této věkové skupině.

Přes rozvinuté diagnostické postupy zůstává nadále poměrně velká část iktů u mladších nemocných neobjasněna. Pro primární a zejména sekundární prevenci je nezbytná pečlivá identifikace vaskulárních rizikových faktorů, včetně jejich kombinace, a jejich důsledná sanace. Pro názornou prezentaci rizikového profilu pacientů s iCMP se

jeví být nadějnou nová fenotypická klasifikace iktu ASCO¹⁴⁶. Její přínos, nejen u skupiny nedeterminovaných iktů, ukáže její užívání v klinické praxi.

3.2.7 Závěr (část 2.)

APS je řídce se vyskytující onemocnění s velkou variabilitou klinických příznaků. Vzhledem k tomu, že cerebrální vaskulární komplikace patří ke třetí nejčastější klinické manifestaci APS, je v diferenciální diagnostice nutno myslet na APS indukované trombózy mozkových cév, zejména v populaci mladých pacientů s kryptogenním iktem. Základem správné diagnózy je pečlivá anamnéza, cílená na trombotické epizody nebo patologickou graviditu v předchorobí, projevy systémového onemocnění pojiva a klinický průběh recentní choroby. U prokázaného APS je vždy potřebné vyloučit multiorgánové postižení, provést revmatologický screenig směrem k SLE. Vzhledem k časté asociaci cerebrálního iktu a kardiální patologie by měla být TEE u těchto pacientů nezbytnou součástí diagnostického standardu.

4 Literatura

1. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke* 2009;40:1557-63.
2. Carolei A, Marini C, Di Napoli M, Di Gianfilippo G, Santalucia P, Baldassarre M, et al. High stroke incidence in the prospective community-based L'Aquila registry (1994-1998). First year's results. *Stroke* 1997;28:2500-6.
3. Bogousslavsky J, Pierre P. Ischemic stroke in patients under age 45. *Neurol Clin* 1992;10:113-24.
4. ÚZIS ČR. Zemřelí v České rep. v roce 2008. Praha: ÚZIS ČR. 2008.
5. Adams HP, Jr., Kappelle LJ, Biller J, Gordon DL, Love BB, Gomez F, et al. Ischemic stroke in young adults. Experience in 329 patients enrolled in the Iowa Registry of stroke in young adults. *Arch Neurol* 1995;52:491-5.
6. Kittner SJ, Stern BJ, Wozniak M, Buchholz DW, Earley CJ, Feeser BR, et al. Cerebral infarction in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology* 1998;50:890-4.
7. Kwon SU, Kim JS, Lee JH, Lee MC. Ischemic stroke in Korean young adults. *Acta Neurol Scand* 2000;101:19-24.
8. Cerrato P, Grasso M, Imperiale D, Priano L, Baima C, Giraudo M, et al. Stroke in young patients: etiopathogenesis and risk factors in different age classes. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:154-9.
9. Varona JF, Guerra JM, Bermejo F, Molina JA, Gomez de la Camara A. Causes of ischemic stroke in young adults, and evolution of the etiological diagnosis over the long term. *Eur Neurol* 2007;57:212-8.
10. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke* 2009;40:1195-203.
11. Cassel C. Misdiagnosis of Young Stroke Patients Not Uncommon In: International Stroke Conference 2009: Abstract 33 Presented February 18, ; 2009.
12. Marini C, Totaro R, Carolei A. Long-term prognosis of cerebral ischemia in young adults. National Research Council Study Group on Stroke in the Young. *Stroke* 1999;30:2320-5.

13. Nedelchev K, der Maur TA, Georgiadis D, Arnold M, Caso V, Mattle HP, et al. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:191-5.
14. Kittner SJ. Cerebral infarction in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. 1998.
15. Leys D, Lucas C, Gobert M, Deklunder G, Pruvo JP. Cervical artery dissections. *Eur Neurol* 1997;37:3-12.
16. Barinagarrementeria F, Amaya LE, Cantu C. Causes and mechanisms of cerebellar infarction in young patients. *Stroke* 1997;28:2400-4.
17. Dziewas R, Konrad C, Drager B, Evers S, Besselmann M, Ludemann P, et al. Cervical artery dissection--clinical features, risk factors, therapy and outcome in 126 patients. *J Neurol* 2003;250:1179-84.
18. Gallai V, Caso V, Paciaroni M, Cardaioli G, Arning E, Bottiglieri T, et al. Mild hyperhomocyst(e)inemia: a possible risk factor for cervical artery dissection. *Stroke* 2001;32:714-8.
19. Grond-Ginsbach C, Engelter S, Werner I, Hausser I, Muller US, Brandt T, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency alleles are not associated with cervical artery dissections. *Neurology* 2004;62:1190-2.
20. Watridge CB, Muhlbauer MS, Lowery RD. Traumatic carotid artery dissection: diagnosis and treatment. *J Neurosurg* 1989;71:854-7.
21. Caplan LR, Baquis GD, Pessin MS, D'Alton J, Adelman LS, DeWitt LD, et al. Dissection of the intracranial vertebral artery. *Neurology* 1988;38:868-77.
22. Kalina M, ed. Cévní mozková příhoda v medicínské praxi. Praha: Triton; 2008.
23. Levy C, Laissy JP, Raveau V, Amarenco P, Servois V, Bousser MG, et al. Carotid and vertebral artery dissections: three-dimensional time-of-flight MR angiography and MR imaging versus conventional angiography. *Radiology* 1994;190:97-103.
24. Nguyen Bui L, Brant-Zawadzki M, Verghese P, Gillan G. Magnetic resonance angiography of cervicocranial dissection. *Stroke* 1993;24:126-31.
25. Berletti R, Cavagna E, Cimini N, Moretto G, Schiavon F. [Dissection of epiaortic vessels: clinical appearance and potentiality of imaging techniques]. *Radiol Med* 2004;107:35-46.
26. Mascalchi M, Bianchi MC, Mangiafico S, Ferrito G, Puglioli M, Marin E, et al. MRI and MR angiography of vertebral artery dissection. *Neuroradiology* 1997;39:329-40.
27. Leclerc X, Godefroy O, Salhi A, Lucas C, Leys D, Pruvo JP. Helical CT for the diagnosis of extracranial internal carotid artery dissection. *Stroke* 1996;27:461-6.

28. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457-507.
29. Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38:1655-711.
30. Surdell DL, Bernstein RA, Hage ZA, Batjer HH, Bendok BR. Symptomatic spontaneous intracranial carotid artery dissection treated with a self-expanding intracranial nitinol stent: a case report. *Surg Neurol* 2009;71:604-9.
31. Urbanek K, Farkova H, Klaus E. Nishimoto-Takeuchi-Kudo disease: case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970;33:671-3.
32. Komiyama M, Yasui T, Kitano S, Sakamoto H, Fujitani K, Matsuo S. Moyamoya disease and pregnancy: case report and review of the literature. *Neurosurgery* 1998;43:360-8; discussion 8-9.
33. Ferro JM. Vasculitis of the central nervous system. *J Neurol* 1998;245:766-76.
34. Harris KG, Tran DD, Sickels WJ, Cornell SH, Yuh WT. Diagnosing intracranial vasculitis: the roles of MR and angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:317-30.
35. Hoffmann M, Corr P, Robbs J. Cerebrovascular findings in Takayasu disease. *J Neuroimaging* 2000;10:84-90.
36. Klos K, Flemming KD, Petty GW, Luthra HS. Takayasu's arteritis with arteriographic evidence of intracranial vessel involvement. *Neurology* 2003;60:1550-1.
37. Etgen T, Winbeck K, Conrad B, Sander D. Hemiballism with insular infarction as first manifestation of Takayasu's arteritis in association with chronic hepatitis B. *J Neurol* 2003;250:226-9.
38. Dinc A, Soy M, Pay S, Simsek I, Erdem H, Sobaci G. A case of Churg-Strauss syndrome presenting with cortical blindness. *Clin Rheumatol* 2000;19:318-20.
39. Birnbaum J, Hellmann DB. Primary angiitis of the central nervous system. *Arch Neurol* 2009;66:704-9.
40. Camilo O, Goldstein LB. Non-atherosclerotic vascular disease in the young. *J Thromb Thrombolysis* 2005;20:93-103.
41. Parisi JE, Moore PM. The role of biopsy in vasculitis of the central nervous system. *Semin Neurol* 1994;14:341-8.

42. Nived O, Sturfelt G, Liang MH, De Pablo P. The ACR nomenclature for CNS lupus revisited. *Lupus* 2003;12:872-6.
43. Sanna G, Bertolaccini ML, Khamashta MA. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: current therapeutic approach. *Curr Pharm Des* 2008;14:1261-9.
44. Babarro EG, Rego AR, Gonzalez-Juanatey JR. Cardioembolic stroke: call for a multidisciplinary approach. *Cerebrovasc Dis* 2009;27 Suppl 1:82-7.
45. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984;59:17-20.
46. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007;357:2262-8.
47. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172-9.
48. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:797-802.
49. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:440-5.
50. Berthet K, Lavergne T, Cohen A, Guize L, Bousser MG, Le Heuzey JY, et al. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke* 2000;31:398-403.
51. Almekhlafi MA, Wilton SB, Rabi DM, Ghali WA, Lorenzetti DL, Hill MD. Recurrent cerebral ischemia in medically treated patent foramen ovale: a meta-analysis. *Neurology* 2009;73:89-97.
52. Kent DM, Trikalinos TA, Thaler DE. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2008;358:1519-20; author reply 20-1.
53. Rigatelli G, Dell'Avvocata F, Giordan M, Braggion G, Aggio S, Chinaglia M, et al. Embolic implications of combined risk factors in patients with patent foramen ovale (the CARPE criteria): consideration for primary prevention closure? *J Interv Cardiol* 2009;22:398-403.
54. Kvasnička J. Žilní a tepenná trombóza. *Interv Akut Kardiol* 2003;2:23-9.
55. Egeberg O. Inherited Antithrombin Deficiency Causing Thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965;13:516-30.
56. Hankey GJ, Eikelboom JW, van Bockxmeer FM, Lofthouse E, Staples N, Baker RI. Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes. *Stroke* 2001;32:1793-9.

57. Offelli P, Zanchetta M, Pedon L, Marzot F, Cucchini U, Pegoraro C, et al. Thrombophilia in young patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale (PFO). *Thromb Haemost* 2007;98:906-7.
58. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981;68:1370-3.
59. Haywood S, Liesner R, Pindora S, Ganesan V. Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005;90:402-5.
60. Zenz W, Bodo Z, Plotho J, Streif W, Male C, Bernert G, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G 20210 A variant in children with ischemic stroke. *Thromb Haemost* 1998;80:763-6.
61. Siscovick DS, Schwartz SM, Rosendaal FR, Psaty BM. Thrombosis in the young: effect of atherosclerotic risk factors on the risk of myocardial infarction associated with prothrombotic factors. *Thromb Haemost* 1997;78:7-12.
62. Moskau S, Smolka K, Semmler A, Schweichel D, Harbrecht U, Muller J, et al. Common genetic coagulation variants are not associated with ischemic stroke in a casecontrol study. *Neurol Res* 2009.
63. Pezzini A, Grassi M, Zotto ED, Giossi A, Volonghi I, Costa P, et al. Do common prothrombotic mutations influence the risk of cerebral ischaemia in patients with patent foramen ovale? Systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2009;101:813-7.
64. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-11.
65. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
66. Krause I, Lev S, Fraser A, Blank M, Lorber M, Stojanovich L, et al. Close association between valvar heart disease and central nervous system manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1490-3.
67. Arnsion Y, Shoenfeld Y, Alon E, Amital H. The Antiphospholipid Syndrome as a Neurological Disease. *Semin Arthritis Rheum* 2009.
68. Bulíková A, Zavřelová J, Penka M. Antifosfolipidový syndrom v roce 2009. *Vnitř Lék* 2009;55:253-62.
69. Bartkova A, Sanak D, Dostal J, Herzig R, Otruba P, Vlachova I, et al. Acute ischaemic stroke in pregnancy: a severe complication of ovarian hyperstimulation syndrome. *Neurol Sci* 2008;29:463-6.
70. Schwartz RB. Neuroradiographic imaging: techniques and safety considerations. *Adv Neurol* 2002;90:1-8.

71. Tyndall DA, Sulik KK. Effects of magnetic resonance imaging on eye development in the C57BL/6J mouse. *Teratology* 1991;43:263-75.
72. Elford K, Leader A, Wee R, Stys PK. Stroke in ovarian hyperstimulation syndrome in early pregnancy treated with intra-arterial rt-PA. *Neurology* 2002;59:1270-2.
73. De Keyser J, Gdovinova Z, Uyttenboogaart M, Vroomen PC, Luijckx GJ. Intravenous alteplase for stroke: beyond the guidelines and in particular clinical situations. *Stroke* 2007;38:2612-8.
74. Martinelli I, Battaglioli T, Burgo I, Di Domenico S, Mannucci PM. Oral contraceptive use, thrombophilia and their interaction in young women with ischemic stroke. *Haematologica* 2006;91:844-7.
75. Wu O, Greer IA. Is screening for thrombophilia cost-effective? *Curr Opin Hematol* 2007;14:500-3.
76. Konkle BA. Counseling of women with thrombophilia. *Thromb Res* 2005;115 Suppl 1:44-6.
77. Viswanathan A, Gschwendtner A, Guichard JP, Buffon F, Cumurciuc R, O'Sullivan M, et al. Lacunar lesions are independently associated with disability and cognitive impairment in CADASIL. *Neurology* 2007;69:172-9.
78. Egger J, Lake BD, Wilson J. Mitochondrial cytopathy. A multisystem disorder with ragged red fibres on muscle biopsy. *Arch Dis Child* 1981;56:741-52.
79. Arboix A, Massons J, Garcia-Eroles L, Oliveres M, Balcells M, Targa C. Migrainous cerebral infarction in the Sagrat Cor Hospital of Barcelona stroke registry. *Cephalalgia* 2003;23:389-94.
80. Olesen J, Steiner TJ. The International classification of headache disorders, 2nd edn (ICDH-II). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:808-11.
81. Bigal ME, Kurth T, Hu H, Santanello N, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease: possible mechanisms of interaction. *Neurology* 2009;72:1864-71.
82. Woodward M. Migraine and the risk of coronary heart disease and ischemic stroke in women. *Womens Health (Lond Engl)* 2009;5:69-77.
83. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006;296:283-91.
84. Diener HC, Kuper M, Kurth T. Migraine-associated risks and comorbidity. *J Neurol* 2008;255:1290-301.
85. Ferro JM, Canhao P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004;35:664-70.
86. Coutinho JM, Ferro JM, Canhao P, Barinagarrementeria F, Cantu C, Bousser MG, et al. Cerebral venous and sinus thrombosis in women. *Stroke* 2009;40:2356-61.

87. Connor SE, Jarosz JM. Magnetic resonance imaging of cerebral venous sinus thrombosis. *Clin Radiol* 2002;57:449-61.
88. Selim M, Fink J, Linfante I, Kumar S, Schlaug G, Caplan LR. Diagnosis of cerebral venous thrombosis with echo-planar T2*-weighted magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2002;59:1021-6.
89. Boukobza M, Crassard I, Bousser MG, Chabriat H. MR imaging features of isolated cortical vein thrombosis: diagnosis and follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:344-8.
90. Leach JL, Strub WM, Gaskill-Shipley MF. Cerebral venous thrombus signal intensity and susceptibility effects on gradient recalled-echo MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:940-5.
91. Soleau SW, Schmidt R, Stevens S, Osborn A, MacDonald JD. Extensive experience with dural sinus thrombosis. *Neurosurgery* 2003;52:534-44; discussion 42-4.
92. Medel R, Monteith SJ, Crowley RW, Dumont AS. A review of therapeutic strategies for the management of cerebral venous sinus thrombosis. *Neurosurg Focus* 2009;27:E6.
93. Ferro JM, Canhao P. Acute treatment of cerebral venous and dural sinus thrombosis. *Curr Treat Options Neurol* 2008;10:126-37.
94. Bentley JN, Figueroa RE, Vender JR. From presentation to follow-up: diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis. *Neurosurg Focus* 2009;27:E4.
95. Johnson CJ, Kittner SJ, McCarter RJ, Sloan MA, Stern BJ, Buchholz D, et al. Interrater reliability of an etiologic classification of ischemic stroke. *Stroke* 1995;26:46-51.
96. Committee TESOEECaEW. Guidelines for management of ischemic stroke and transitory ischemic attack 2008. *Cerebrovascular disease* 2008;25:457-507.
97. Sanak D, Nosal V, Horak D, Bartkova A, Zelenak K, Herzig R, et al. Impact of diffusion-weighted MRI-measured initial cerebral infarction volume on clinical outcome in acute stroke patients with middle cerebral artery occlusion treated by thrombolysis. *Neuroradiology* 2006;48:632-9.
98. Šaňák D, Bártková A, Horák D, Vlachová I, Bučil J, Herzig R, et al. Význam MRI v indikaci systémové trombolýzy – analýza prvních 30 pacientů. *Cesk Slov Neurol N* 2007;70:143-51.
99. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease and prevention in clinical practice. *Atherosclerosis* 2003;171:145-55.
100. From the NIH: New standards for classification and diagnosis of diabetes. *JAMA* 1980;243:2296-7.

101. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
102. Kristensen B, Malm J, Carlberg B, Stegmayr B, Backman C, Fagerlund M, et al. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in northern Sweden. *Stroke* 1997;28:1702-9.
103. Naess H, Nyland HI, Thomassen L, Aarseth J, Myhr KM. Etiology of and risk factors for cerebral infarction in young adults in western Norway: a population-based case-control study. *Eur J Neurol* 2004;11:25-30.
104. Rasura M, Spalloni A, Ferrari M, De Castro S, Patella R, Lisi F, et al. A case series of young stroke in Rome. *Eur J Neurol* 2006;13:146-52.
105. Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol* 2003;2:177-88.
106. Kizer JR, Devereux RB. Clinical practice. Patent foramen ovale in young adults with unexplained stroke. *N Engl J Med* 2005;353:2361-72.
107. Cramer SC. Patent foramen ovale and stroke: prognosis and treatment in young adults. *J Thromb Thrombolysis* 2005;20:85-91.
108. Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke* 2009;40:1082-90.
109. Cífková R, Škodová Z. Dlouhodobé trendy hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v české populaci. *Čas Lék čes* 2004;143:219-26.
110. Arboix A, Marti-Vilalta JL. Lacunar stroke. *Expert Rev Neurother* 2009;9:179-96.
111. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001;32:2559-66.
112. You R, McNeil JJ, O'Malley HM, Davis SM, Donnan GA. Risk factors for lacunar infarction syndromes. *Neurology* 1995;45:1483-7.
113. Bejot Y, Caillier M, Ben Salem D, Couvreur G, Rouaud O, Osseby GV, et al. Ischaemic stroke subtypes and associated risk factors: a French population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1344-8.
114. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006;295:1050-7.
115. Muscal E, Brey RL. Neurologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: integrating molecular and clinical lessons. *Curr Rheumatol Rep* 2008;10:67-73.
116. Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous

- thromboembolism--results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thromb Haemost* 1997;77:444-51.
117. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, Donovan D, Moffatt K, Johnston M, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995;86:3685-91.
 118. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003;101:1827-32.
 119. Krause I, Leibovici L, Blank M, Shoenfeld Y. Clusters of disease manifestations in patients with antiphospholipid syndrome demonstrated by factor analysis. *Lupus* 2007;16:176-80.
 120. Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus* 2009;18:889-93.
 121. Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) Group. *Neurology* 1993;43:2069-73.
 122. Levine SR, Deegan MJ, Futrell N, Welch KM. Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies: 48 cases. *Neurology* 1990;40:1181-9.
 123. Sanna G, Bertolaccini ML, Mathieu A. Central nervous system lupus: a clinical approach to therapy. *Lupus* 2003;12:935-42.
 124. Finazzi G, Barbui T. Feasibility of a randomized clinical trial for the prevention of recurrent thrombosis in the antiphospholipid syndrome: the WAPS project. Provisional Steering Committee of the Warfarin in Antiphospholipid Syndrome (WAPS) Study. *Ann Med Interne (Paris)* 1996;147 Suppl 1:38-41.
 125. Bulíková A. Neurologické a kardiologické aspekty přítomnosti antifosfolipidových protilátek. *Ces Slov Neurol Neurochir* 2006;12:387-8.
 126. Hughes GR. Migraine, memory loss, and "multiple sclerosis ". Neurological features of the antiphospholipid (Hughes') syndrome. *Postgrad Med J* 2003;79:81-3.
 127. Mosek A, Yust I, Treves TA, Vardinon N, Korczyn AD, Chapman J. Dementia and antiphospholipid antibodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000;11:36-8.
 128. Cimaz R, Meroni PL, Shoenfeld Y. Epilepsy as part of systemic lupus erythematosus and systemic antiphospholipid syndrome (Hughes syndrome). *Lupus* 2006;15:191-7.
 129. Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC. Poststroke seizures. *Arch Neurol* 2002;59:195-201.

130. Hojnik M, George J, Ziporen L, Shoenfeld Y. Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. *Circulation* 1996;93:1579-87.
131. Neshet G, Ilany J, Rosenmann D, Abraham AS. Valvular dysfunction in antiphospholipid syndrome: prevalence, clinical features, and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27:27-35.
132. Grondin F, Giannoccaro JP. Antiphospholipid antibody syndrome associated with large aortic valve vegetation and stroke. *Can J Cardiol* 1995;11:133-5.
133. Afek A, Shoenfeld Y, Manor R, Goldberg I, Ziporen L, George J, et al. Increased endothelial cell expression of alpha3beta1 integrin in cardiac valvulopathy in the primary (Hughes) and secondary antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1999;8:502-7.
134. Lev S, Shoenfeld Y. Cardiac valvulopathy in the antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23:341-8.
135. Bártková A, Krajíčková D, Dulíček P. Antifosfolipidový syndrom, kardiální a cerebrální manifestace. *Ces Slov Neurol Neurochir* 2006;12:389-92.
136. Khamashta MA, Hunt BJ. Moderate dose oral anticoagulant therapy in patients with the antiphospholipid syndrome? No. *J Thromb Haemost* 2005;3:844-5.
137. Petri MA. Classification criteria for antiphospholipid syndrome: the case for cardiac valvular disease. *J Rheumatol* 2004;31:2329-30.
138. Bruyn GA. Controversies in lupus: nervous system involvement. *Ann Rheum Dis* 1995;54:159-67.
139. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004;291:576-84.
140. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005;3:848-53.
141. Bulíková A, Penka M. Antifosfolipidový syndrom - diagnostika a léčba. *Vnitř Lék* 2005;51:809-15
142. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2009.
143. Espinola RG, Pierangeli SS, Gharavi AE, Harris EN. Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 2002;87:518-22.
144. Roubey RA. New approaches to prevention of thrombosis in the antiphospholipid syndrome: hopes, trials, and tribulations. *Arthritis Rheum* 2003;48:3004-8.

145. Napoleone E, Di Santo A, Camera M, Tremoli E, Lorenzet R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors downregulate tissue factor synthesis in monocytes. *Circ Res* 2000;86:139-43.
146. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:502-8.

5 Souhrn

5.1 Souhrn český

5.1.1 Část 1

Ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) představují významnou příčinu morbidity i mortality se zásadními socioekonomickými dopady především v populaci mladých nemocných v produktivním věku. Cílem studie bylo zjištění frekvence výskytu iCMP, jejich subtypů a vaskulárních rizikových faktorů v populaci pacientů do 50 let věku.

Metodika: Soubor tvoří 96 konsekutivních pacientů (věk 21-50; průměr 40 let \pm 8,0 let) přijatých a prospektivně sledovaných v letech 2004-2008 pro první iCMP v Iktovém centru FN Olomouc. Etiologický subtyp iktu byl určen dle Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) klasifikace. Pro analýzy byl soubor rozdělen do věkových skupin a dále porovnán dle pohlaví. Statistické zpracování výsledků bylo provedeno pomocí chí-kvadrát, Fisherova exaktního testu a ANOVA analýzy. Pro mnohonásobná srovnávání byla použita Bonferroniho korekce a post hoc LSD testy.

Výsledky: Podle TOAST klasifikace byly zjištěny následující příčiny iktu: onemocnění malých tepen 19 (19,2 %), onemocnění velkých tepen 2 (2,3 %), kardioembolizmus 22 (22,9 %), jiné determinované ikty 23 (23,2 %) a nedeterminované ikty 30 (31,2 %). Arteriální hypertenze (AH) se vyskytla u 48 (50 %), hyperlipidemie (HLP) u 41 (42,7 %), diabetes (DM) u 15 (15,6 %), trombofilní stav u 21 (21,9%) pacientů. Frekvence

výskytu HLP a kouření byly signifikantně vyšší u mužského pohlaví ($p = 0,007$; resp. $0,0001$).

Závěr: I přes extenzivní vyšetřovací postup, zůstává třetina iktů klasifikována jako nedeterminované. Ve sledovaném souboru byl zaznamenán významný výskyt tradičních vaskulárních rizikových faktorů, zejména AH, HLP a kouření. Nepříznivý kardiovaskulární profil byl vázán především na mužského pohlaví.

5.1.2 Část 2

APS, včetně neurovaskulární manifestace, patří spíše ke vzácnějším onemocněním s velkou variabilitou klinických příznaků a řadou diferencially diagnostických úskalí. Z tohoto důvodu, a vzhledem k řídkým zmínkám v českém písemnictví, autorka k prezentaci cerebrovaskulárního postižení asociovaného s APS zvolila formu stručných ilustrativních kazuistik. Správné rozpoznání neurovaskulární manifestace APS nejen u skupiny pacientů s iCMP v mladším a středním věku je zásadní pro krátkodobý i dlouhodobý management onemocnění, zejména s ohledem na možnost zásadní terapeutické intervence.

5.1.3 Klíčová slova

Ischemická cévní mozková příhoda, věk, etiologický subtyp ischemického iktu, vaskulární rizikové faktory, antifosfolipidový syndrom - neurovaskulární manifestace

5.2 Summary

5.2.1 Part 1

It is well established, multiple risk factors play role in the etiology of ischemic stroke in young patients, differ notably from those seen in older patients. Despite extensive diagnostic workup, the etiology remains unclear in almost one third of young

ischemic stroke patients. The aim of study was to evaluate the etiologic subtypes of ischemic stroke in young (≤ 50 years) population, the occurrence and the type of vascular risk factors in different sex and age classes.

Methods: 1450 ischemic stroke patients were admitted in the our Stroke Unit in the 4-years period (January 1 2004 to December 31 2008). The study set consisted of 96 consecutive young patients (mean age 40 years \pm 8.17) with first ischemic stroke (85.4%) or transient ischemic attack (14.6%).

Detailed medical history, head magnetic resonance imaging or computed tomography, electrocardiography, transesophageal echocardiography and coagulation examination (including the assessment of plasma levels of antithrombin, proteins C and S, activated protein C resistance (APCr), factor V - Leiden mutation, lupus anticoagulants, anticardiolipin IgG and IgM antibodies) were performed in all patients. Study population was divided into sex and three age groups. Stroke subtype was assessed using the TOAST criteria.

Results: The following IS types were diagnosed: atherosclerotic makroangiopathy in 2 (2.3%), small vessel disease in 19 (19.2%), cardioembolic in 22 (22.9%), other determined cause in 23 (23.2 %) and undetermined cause in 30 (31.2%) patients. No significant difference was observed about the TOAST stroke subtype among three age classes.

The most common risk factor was hypertension (50%), hyperlipidemia (43%), cardioembolic source (42%). Diabetes was observed in 15,6% and thrombophilia in 21.9% patients. Hyperlipidemia occurrence was significant higher in 41-50 age group, $p=0.048$. No significant difference in hypertension, cardioembolic source, thrombophilia and diabetes was found between differ age classes. Traditional stroke risk factors, hypertension, hyperlipidemia, diabetes, ischemic heart disease, were more

frequent among males. Higher hypertension occurrence in small vessel disease TOAST subtype was observed. Stroke subtype affinity of hyperlipidemia and diabetes was not found.

Conclusions: Traditional stroke risk factors frequently occurred in young stroke population particularly in males in our study. Despite the extensive diagnostic approach, the etiology of stroke in a substantial portion of young patients remain undetermined. A specific diagnostic approach and treatment of each potential risk factor is recommended for young stroke patients.

5.2.2 Part 2

The antiphospholipid syndrome (APS) is defined by the presence of antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies), venous or arterial thrombosis and recurrent pregnancy loss. Neurological manifestation in APS is diverse and may be confused with other neurological syndromes. This information is important for proper diagnosis and management. There are reported 6 case reports with various neurovascular features. The determination of APS neurological symptoms is important for short and long term management, especially for the possibility of causal therapeutic impact.

5.2.3 Key words

Ischemic stroke in young adults, vascular risk factors, antiphospholipid syndrome – neurovascular manifestation

6 Práce související s dizertační prací

6.1 Původní vědecké publikace uveřejněné in extenso v recenzovaných vědeckých časopisech s IF

Bártková A., Krajíčková D, Dulíček P. Antifosfolipidový syndrom, kardiální a cerebrální manifestace. Čs Slov Neurol N 2006; 12:389-392. *IF 0,037*

Šaňák D, Nosál V, Horák D, **Bártková A**, Zeleňák K, Herzig R, Bučil J, Školoudík D, Buřval S, Cisariková V, Vlachová I, Köcher M, Zapletalová J, Kurča E, Kaňovský P. Impact of diffusion-weighted MRI-measured initial cerebral infarction volume on clinical outcome in acute stroke patients with middle cerebral artery occlusion treated by thrombolysis. *Neuroradiology* 2006; 48(9): 632-639. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NR/8579-3/2005) *IF 1,625*

Práce citována v:

Kalvach P, Keller O. Variace mozkového průtoku v zobrazovacích metodách. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 70/103(3): 236-247.

Wang YX, Gu L, Fan Y, Wang XR, Hu WD, Liang B, Lou MW. [Experimental study of hyperacute cerebral infarction with perfusion weighted MR imaging and diffusion weighted MR imaging.] *Journal of Practical Radiology* 2007; 23(9): 1258-1261.

Mark VW, Taub E, Perkins C, Gauthier L, Uswatte G. MRI infarction load and CI therapy outcomes for chronic post-stroke hemiparesis. *Restor Neurol Neurosci* 2008; 26(1): 13-33.

Furtado AD, Smith WS, Koroshetz W, Dillon WP, Furie KL, Lev MH, Vittinghoff E, Schaeffer S, Biagini T, Hazarika O, Wintermark M. Perfusion CT imaging follows clinical severity in left hemispheric strokes. *Eur Neurol* 2008; 60(5): 244-252.

Harry VN, Semple SI, Gilbert FJ, Parkin DE. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the early detection of response to chemoradiation in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 111(2): 213-220.

De la Peña PPG. Eficacia y fiabilidad de los sistemas de protección cerebral durante la angioplastia de carótida. Detección de lesiones isquémicas silentes mediante resonancia magnética potenciada en difusión [dissertation]. Sevilla: Univesidad de Sevilla – Facultad de Medicina; 2008.

Yoo AJ, Verduzco LA, Schaefer PW, Hirsch JA, Rabinov JD, Gonzalez RG. MRI-based selection for intra-arterial stroke therapy value of pretreatment diffusion-weighted imaging lesion volume in selecting patients with acute stroke who will benefit from early recanalization. *Stroke* 2009; 40(6): 2046-54.

Sims JR, Gharai LR, Schaefer PW, Vangel M, Rosenthal ES, Lev MH, Schwamm LH. ABC/2 for rapid clinical estimate of infarct, perfusion, and mismatch volumes. *Neurology* 2009; 72(24): 2104-10.

Li YH, Li MH, Zhao ZG, Bai QK. Comparison of MRI-based thrombolysis for patients with middle cerebral artery occlusion \leq 3 h and 3-6 h. *Neurol India* 2009; 57(4): 426-433.

Stephan KM, Breer E. Wert der zerebralen Bildgebung nach ischämischem Hirninfarkt für die Rehabilitation. *Neurol Rehabil* 2009; 15(2): 143-160.

Šaňák D, **Bártková A**, Horák D, Vlachová I, Bučil J, Herzig R, Buřval S, Křupka B, Hubáček P, Zapletalová J, Král M, Köcher M, Heřman M, Kaňovský P. Význam MRI v indikaci systémové trombolýzy – analýza prvních 30 pacientů. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 70/103(2): 143-151. *IF 0,037*

Bartkova A, Sanak D, Dostal J, Herzig R, Otruba P, Vlachova I, Hlustik P, Horak D, Kanovsky P. Acute ischaemic stroke in pregnancy: a severe complication of ovarian hyperstimulation syndrome. *Neurol Sci* 2008; 29(6): 463-466. *IF 1,435*

Práce citována v:

Chan WS. The 'ART' of thrombosis: a review of arterial and venous thrombosis in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gyn* 2009; 21(3): 207-218.

Cheong JLY, Cowan FM. Neonatal arterial ischaemic stroke: obstetric issues. *Semin Fetal Neonat M* 2009;14(5): 267-271.

Bártková A, Šaňák D, Herzig R, Vlachová I, Zapletalová J, Král M, Hlušík P, Kaňovský P. Ischemické cévní mozkové příhody u dospělých do 50-ti let. Prospektivní analýza výskytu, příčin a rizikových faktorů. V tisku *Čs Neurol N*.

6.2 Původní vědecké publikace uveřejněné in extenso v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech

Bártková A, Krajičková D. Potraumatická disekce vertebrální tepny. *Neurol pro praxi* 2002;4:217-219

6.3 Publikovaná abstrakta

Bartkova A, Hutyra M, Sanak D, Vlachova I, Krupka B, Kral M, Herzig R, Sovova E, Opavsky R, Kanovsky P. Heart lesions in the antiphospholipid syndrome and acute stroke [abstract]. *Čes a slov Neurol Neurochir* 2006; 69/102(Suppl 2): 41

Bártková A, Šaňák D, Vlachová I, Hutyra M, Herzig R, Král M, Kaňovský P. Cerebrovaskulární manifestace antifosfolipidového syndromu [abstract]. *Neurol pro praxi* 2007; Abstrakta - XXII. české a slovenské dny mladých neurologů, XII. dny mladých neurologů Moravskoslezského kraje, IX. obnovené moravkoslovenské dny:

Bártková A, Šaňák D, Vlachová I, Hutyra M, Herzig R, Král M, Kaňovský P. Cerebrovaskulární manifestace antifosfolipidového syndromu [abstract]. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 70/103(Suppl): S11.

Bartkova A, Sanak D, Kral M, Vlachova I, Herzig R, Kanovsky P. The role of hypercoagulation state in young ischemic stroke patients [abstract]. *Eur J Neurol* 2008; 15(Suppl 3): 61-2.

Bartkova A, Sanak D, Herzig R, Vlachova I, Kral M, Zapletalova J, Ulehlova J, Kanovsky P. Subtypes of ischemic stroke in young adults [abstract]. Eur J Neurol 2009; 16(Suppl 3): 387.

Bartkova A, Kral M, Herzig R, Sanak D, Vlachova I, Zapletalova J, Kanovsky P. Subtypes of ischemic stroke and vascular risk factors in young adults [abstract]. J Neurol Sci 2009; 285(Suppl 1): S156.

Bártková A, Šaňák D, Herzig R, Vlachová I, Zapletalová J, Král M, Hlušík P, Kaňovský P. Ischemické cévní mozkové příhody u dospělých do 50 let - prospektivní analýza výskytu, příčin a rizikových faktorů [abstract]. Cesk Slov Neurol N 2009; 72/105(Suppl 2): S50.

6.4 Ostatní publikace

6.4.1 Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v časopisech s IF

Vlachová I, Krčová V, Herzig R, Slavík L, **Bártková A**, Vaverková H, Křupka B, Šaňák D, Urbánek K, Budíková M, Sovová E, Kaňovský P. Tkáňový aktivátor plazminogenu, inhibitor plazmatického aktivátoru-1 a von Willebrandův faktor v akutní a konvalescentní fázi ischemické cévní mozkové příhody. Čes a slov Neurol Neurochir 2006; 69/102(6): 438-43. *IF 0,045*. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NF/7492-3/2003)

Vlachová I, Herzig R, Vaverková H, Novotný D, Krčová V, **Bártková A**, Křupka B, Šaňák D, Urbánek K, Budíková M, Sovová E, Kaňovský P. Prediktivní hodnota ultrasenzitivního C-reaktivního proteinu u cévní mozkové příhody a jeho vztah k ateroskleróze karotid. Cesk Slov Neurol N 2007; 70/103(1): 49-55. *IF 0,037*

Herzig R, Vlachová I, Mareš J, Gabryš M, Šaňák D, Školoudík D, **Bártková A**, Buřval S, Schneiderka P, Hlušík P, Král M, Zapletalová J, Kaňovský P. Occurrence of diabetes mellitus in spontaneous intracerebral hemorrhage. Acta Diabetol 2007; 44(4): 201-7. *IF 1,619*

Šaňák D, Horák D, Král M, Herzig R, Zapletalová J, Školoudík D, Veverka T, **Bártková A**, Vlachová I, Buřval S, Heřman M, Kaňovský P. Is clinical-diffusion mismatch associated with good clinical outcome in acute stroke patients treated with intravenous thrombolysis? *Cesk Slov Neurol N* 2009; 72/105(6): 548-52.

6.4.2 Přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech

Bártková A. Úvod do problematiky cévních mozkových příhod. 2004; 6:243.

Bártková A. Subtypy ischemického cerebrálního infarktu, diagnostika a léčba. 2004; 7/7:264-265.

Hluší A, Krčová V, **Bártková A**, et al. Léčba SAH pomocí Novoseven. *Int.Med pro praxi*. 2004; 4: 211-213.

Bártková A. Poruchy srdečního rytmu ve vztahu k neurologickým chorobám. *Neurol pro praxi* 2005; 1:8-11

Vlachová I, Vaverková H, Herzig R, Novotný D, Křupka B, Krčová V, **Bártková A**, Šaňák D, Budíková M, Urbánek K, Kaňovský P. Možný prediktivní význam metabolického syndromu inzulinové rezistence u ischemických cévních mozkových příhod. *Klin Farmakol Farm* 2005; 19(4): 202-5. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NF/7492-3/2003).

Herzig R, Hlušník P, Urbánek K, Veverka M, Buřval S, Macháč J, Vlachová I, Křupka B, **Bártková A**, Šaňák D, Mareš J, Kaňovský P. Can we identify patients with carotid occlusion who would benefit from EC/IC bypass? Review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2004; 148(2): 119-22. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NR/7830-3/2004)

6.4.3 Publikovaná abstrakta

Bártková A., Krajíčková D. et al. Abnormity síňové přepážky a kryptogenní mozkový infarkt. *Neurol pro praxi. Supl.*2001; 2:4

Bártková A., Krajíčková D., Lojík M. Perkutánní transluminární angioplastika krkavice-soubor pacientů. *Čes a Slov Neurol Neurochir, Suppl* 2002;65/98:14

Bártková A, Křupka B, Mašková P, Vlachová I, Herzig R. Přínos Holterova monitorování EKG v akutní fázi mozkového infarktu [abstract]. In: Abstrakta. 30. Šerclovy dny; 2002 Nov 1-2; Harrachov. Hradec Králové: 2002. p. 15.

Bártková A, Sovová E, Vlachová I, Křupka B, Šaňák D, Herzig R, Marek D, Kaňovský P. Význam transezofageální echokardiografie v diagnostice a léčbě mozkového infarktu [abstract]. Neurol pro praxi 2005; Abstrakta - XX. české a slovenské dny mladých neurologů, XI. dny mladých neurologů Moravskoslezského kraje a VII. obnovené moravskoslovenské dny: B15.

Bartkova A, Sovova E, Sanak D, Vlachova I, Krupka B, Herzig R, Marek D, Hutyra M, Kanovsky P. Benefit of transesophageal echocardiography for the diagnosis of ischemic stroke cause and for the monitoring the effectiveness of anticoagulation therapy [abstract]. J Neurol Sci 2005; 238(Suppl 1): S439.

Vlachová I, Křupka B, Herzig R, **Bártková A**. Podíl fyzioterapeuta na týmové práci iktové jednotky [abstract]. In: Sborník abstrakt 2. konference České Bobath asociace; 2002 Nov 22; Olomouc. Olomouc: 2002. p. 8.

Herzig R, Vlachova I, Kettnerova Z, Veliskova J, Mares J, Krupka B, **Bartkova A**, Sanak D, Chytilova E, Urbanek K. Benefit of stroke unit care for the improvement of stroke diagnosis [abstract]. Eur J Neurol 2003; 10(Suppl 1): 52.

Herzig R, Vlachova I, Mares J, Krupka B, Gabrys M, Sanak D, **Bartkova A**, Schneiderka P, Burval S, Urbanek K. The role of diabetes mellitus/impaired glucose tolerance in the aetiopathogenesis of spontaneous intracerebral hemorrhage in the Olomouc region, Czech Republic [abstract]. Eur J Neurol 2003; 10(Suppl 1): 126.

Herzig R, Vlachová I, Mareš J, Křupka B, Gabryš M, Vaverková H, Šaňák D, **Bártková A**, Schneiderka P, Buřval S. Rizikovým faktorem spontánních intracerebrálních hemoragií je u pacientů Olomouckého regionu České republiky hypercholesterolémie, nikoliv hypocholesterolémie [abstract]. In: Abstrakty. XXXI. Slovensko-české neurovaskulárne sympóziium; 2003 Oct 10; Bratislava, Slovensko. Bratislava: 2003. p. 12-3.

- Herzig R, Vlachová I, Mareš J, Křupka B, Gabryš M, Šaňák D, **Bártková A**, Schneiderka P, Buřval S, Urbánek K. Role diabetu mellitus / poruchy glukózové tolerance v etiopatogenezi spontánních intracerebrálních hemoragií v Olomouckém regionu České republiky [abstract]. *Neurol pre prax* 2004; 5(2 Abstrakty): 18-9.
- Herzig R, Vlachová I, Mareš J, Křupka B, Gabryš M, Šaňák D, **Bártková A**, Schneiderka P, Buřval S, Urbánek K. Role diabetu mellitus / poruchy glukózové tolerance v etiopatogenezi spontánních intracerebrálních hemoragií v Olomouckém regionu České republiky [abstract]. *Čes a slov Neurol Neurochir* 2004; 67/100(Suppl): 24.
- Šaňák D, Herzig R, Horák D, **Bártková A**, Křupka B, Vlachová I, Bučil J, Buřval S. Zhodnocení korelace sonografického a MR angiografického vyšetření v diagnostice hemodynamicky významných stenóz extrakraniálního karotického řečiště [abstract]. *Čes a slov Neurol Neurochir* 2004; 67/100(Suppl): 32.
- Vlachová I, Herzig R, Vaverková H, Novotný D, Krčová V, Křupka B, **Bártková A**. Plazmatická hladina homocysteinu a fibrinolytický potenciál v akutní fázi ischemické cévní mozkové příhody [abstract]. *Čes a slov Neurol Neurochir* 2004; 67/100(Suppl): 35.
- Vlachová I, Herzig R, Vaverková H, Novotný D, Krčová V, Křupka B, **Bártková A**. Markery zánětu a oxidativní stres v akutní fázi ischemické cévní mozkové příhody [abstract]. *Čes a slov Neurol Neurochir* 2004; 67/100(Suppl): 36.
- Nosál V, Šaňák D, **Bártková A**, Herzig R, Horák D, Zeleňák K, Kurča E, Cisáriková V, Bučil J, Poláček H, Buřval S, Křupka B. Hyperakutná fáza mozgového infarktu – současné zobrazovacie možnosti [abstract]. In: *Abstrakta. IV. sympóziium neurológov a neurochirurgov*; 2004 Nov 26; Michalovce, Slovensko. Michalovce: 2004.
- Herzig R, Vlachová I, Kettnerová Z, Křupka B, Mareš J, Král M, Šaňák D, **Bártková A**, Urbánek K. Iktová jednotka verus standardní neurologické oddělení – jaký je skutečný přínos pro pacienty? [abstract]. *Neurol pro praxi* 2004; *Abstrakta*: 55.

- Nosál V, Šaňák D, **Bártková A**, Herzig R, Horák D, Zeleňák K, Kurča E, Cisáriková V, Bučil J, Poláček H, Buřval S, Křupka B. Hyperakútna fáza mozgového infarktu – súčasné zobrazovacie možnosti [abstract]. Neurol pro praxi 2004; Abstrakta: 60.
- Vlachová I, Herzig R, Vaverková H, Novotný D, Krčová V, Křupka B, **Bártková A**. Vztah subtypů ischemické cévní mozkové příhody a markerů zánětu a oxidativního stresu v jejich akutní fázi therapy [abstract]. DMEV 2004; 7(Suppl 3): 50-1.
- Šaňák D, Nosál V, Bártková A, Kurča E, Horák D, Zeleňák K, Herzig R, Cisáriková V, Bučil J, Poláček H, Buřval S, Křupka B. Význam magnetické rezonance v diagnostice akutní fáze mozkové ischemie [abstract]. Neurol pro praxi 2004; Abstrakta: 73.
- Vlachova I, Vaverkova H, Herzig R, Novotny D, Krupka B, Krcova V, **Bartkova A**, Sanak D, Kanovsky P. Carotid disease and metabolic syndrome in patients in the acute phase of ischemic stroke [abstract]. Supplement of Book of Abstracts of the European Atherosclerosis Society 75th EAS Congress; 2005 Apr 23-26; Prague, Czech Republic. Prague: 2005. 15. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NF/7492-3/2003)
- Šaňák D, Herzig R, Horák D, **Bártková A**, Bučil J, Křupka B, Buřval S, Vlachová I. Zhodnocení korelace ultrasonografie a kontrastní MR angiografie v diagnostice hemodynamicky významných stenóz extrakraniálního karotického řečiště [abstract]. Neuro3 [serial online] 2005; 2(1): [1 screen]. Available from: URL: <http://www.neuro3.cz/abstracts/neurosono05.pdf>
- Šaňák D, Nosál V, Horák D, **Bártková A**, Zeleňák K, Bučil J, Herzig R, Kurča E, Buřval S, Cisáriková V, Vlachová I, Poláček H, Křupka B, Kaňovský P. Srovnání iniciální velikosti infarktového ložiska a klinického stavu pacientů s akutním mozkovým infarktem. Pilotní studie. [abstract] Neurol pro praxi 2005; Abstrakta - XX. české a slovenské dny mladých neurologů, XI. dny mladých neurologů Moravskoslezského kraje a VII. obnovené moravskoslovenské dny: B11. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NR/8579-3/2005)
- Šaňák D, Herzig R, Horák D, **Bártková A**, Bučil J, Křupka B, Buřval S, Vlachová I, Kaňovský P. Zhodnocení korelace sonografie a kontrastní MR angiografie

v diagnostice hemodynamicky významných stenóz extrakraniálního karotického řečiště [abstract]. Neurol pro praxi 2005; Abstrakta - XX. české a slovenské dny mladých neurologů, XI. dny mladých neurologů Moravskoslezského kraje a VII. obnovené moravskoslovenské dny: B12.

Herzig R, Vlachová I, Kettnerová Z, Křupka B, Mareš J, Král M, Šaňák D, **Bártková A**, Kaňovský P. Iktová jednotka verus standardní neurologické oddělení – jaký je skutečný přínos pro pacienty? [abstract] Neurol pro praxi 2005; Abstrakta - XX. české a slovenské dny mladých neurologů, XI. dny mladých neurologů Moravskoslezského kraje a VII. obnovené moravskoslovenské dny: B13.

Krupka B, **Bartkova A**, Dostal J, Krcova V, Otruba P, Herzig R, Sanak D, Vlachova I, Kanovsky P. A case of middle cerebral artery occlusion in ovarian hyperstimulation syndrome [abstract]. Cerebrovasc Dis 2005; 19(Suppl 2): 89.

Herzig R, Schneiderka P, Horak D, Sanak D, **Bartkova A**, Vlachova I, Mares J, Burval S, Krupka B, Kanovsky P. S-100β protein as a predictor of the size and clinical outcome in ischemic stroke. Review. [abstract] Cerebrovasc Dis 2005; 19(Suppl 2): 128. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NF/7492-3/2003 a NR/8579-3/2005)

Herzig R, Vlachová I, Mareš J, Křupka B, Gabryš M, Vaverková H, Šaňák D, **Bártková A**, Schneiderka P, Buřval S, Hluštík P, Kaňovský P. Dyslipidémie jako rizikový faktor spontánních intrakraniálních hemoragií [abstract]. Neurol pre prax 2005; 6(2 Abstrakty): 10. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NF/7492-3/2003)

Nosál V, Šaňák D, **Bártková A**, Herzig R, Horák D, Zeleňák K, Kurča E, Cisáriková V, Bučil J, Poláček H, Buřval S, Křupka B. Hyperakútna fáza mozgového infarktu – súčasné zobrazovacie možnosti [abstract]. Neurol pre prax 2005; 6(2 Abstrakty): 12.

Šaňák D, Nosál V, Horák D, **Bártková A**, Zeleňák K, Bučil J, Herzig R, Kurča E, Cisáriková V, Vlachová I, Poláček H. Srovnání iniciální velikosti infarktového ložiska a klinického stavu pacientů s akutním mozkovým infarktem. Pilotní studie. [abstract] Neurol pre prax 2005; 6(2 Abstrakty): 12-3. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NR/8579-3/2005)

- Vlachová I, Herzig R, Krčová V, Slavík L, Vaverková H, Křupka B, **Bártková A**, Šaňák D, Kaňovský P. Vliv faktorů hemostázy v akutní fázi ICMP a jejich možná prediktivní hodnota [abstract]. *Neurol pre prax* 2005; 6(2 Abstrakty): 17. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NF/7492-3/2003)
- Herzig R, Schneiderka P, Horák D, Šaňák D, **Bártková A**, Vlachová I, Mareš J, Buřval S, Křupka B, Kaňovský P. Role stanovení proteinu S-100B při predikci velikosti mozkového infarktu. Pilotní studie. [abstract] *Neurol pre prax* 2005; 6(2 Abstrakty): 18. (S podporou grantů IGA MZ ČR číslo NF/7492-3/2003 a NR/8579-3/2005)
- Vlachová I, Vaverková H, Herzig R, Novotný D, Křupka B, Krčová V, **Bártková A**, Šaňák D, Kaňovský P. Metabolický syndrom insulinové rezistence u nemocných v akutní fázi ICMP a jeho vliv na prognózu nemoci [abstract]. *Neurol pre prax* 2005; 6(2 Abstrakty): 19. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NF/7492-3/2003)
- Herzig R, Schneiderka P, Horák D, Šaňák D, Vlachová I, Mareš J, **Bártková A**, Buřval S, Křupka B, Kaňovský P. Využití stanovení proteinu S-100B u cévních mozkových příhod [abstract]. In: Sborník abstrakt přednášek a posterů VII. celostátního sjezdu České společnosti klinické biochemie s mezinárodní účastí; 2005 Sep 13; Olomouc. Olomouc: CBT; 2005. p. 33. (S podporou grantů IGA MZ ČR číslo NF/7492-3/2003 a NR/8579-3/2005)
- Sanak D, Nosal V, Horak D, **Bartkova A**, Zelenak K, Bucil J, Herzig R, Kurca E, Burval S, Cisarikova V, Vlachova I, Polacek H, Krupka B, Kanovsky P. Correlation of initial volume of cerebral infarction assessed by magnetic resonance imaging – diffusion weighted images and clinical outcome in acute stroke patients. A pilot study. [abstract] *Eur J Neurol* 2005; 12 (Suppl 2): 22.
- Vlachova I, Herzig R, Krcova V, Slavik L, Vaverkova H, Krupka B, **Bartkova A**, Sanak D, Kanovsky P. Fibrinolytic potential in the acute phase of ischemic stroke and its predictive value [abstract]. *Eur J Neurol* 2005; 12 (Suppl 2): 40. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NF/7492-3/2003)

Sanak D, Horak D, Herzig R, **Bartkova A**, Bucil J, Burval S, Vlachova I, Krupka B, Kanovsky P. Comparison of ultrasonography and contrast-enhanced magnetic resonance angiography in the evaluation of severe internal carotid artery stenoses [abstract]. Eur J Neurol 2005; 12 (Suppl 2): 44.

Vlachova I, Vaverkova H, Herzig R, Novotny D, Krupka B, Krcova V, **Bartkova A**, Sanak D, Kanovsky P. Occurrence of metabolic syndrome in patients in the acute phase of ischemic stroke and its relationship to carotid disease [abstract]. Eur J Neurol 2005; 12 (Suppl 2): 171. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NF/7492-3/2003)

Herzig R, Vlachova I, Mares J, Krupka B, Gabrys M, Vaverkova H, Sanak D, **Bartkova A**, Schneiderka P, Burval S, Hlustik P, Kanovsky P. Dyslipidemia as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage [abstract]. Eur J Neurol 2005; 12 (Suppl 2): 179-80. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NF/7492-3/2003)

Herzig R, Hlušík P, Vaverka M, Buřval S, Macháč J, Vlachová I, Křupka B, Šaňák D, **Bártková A**, Mareš J, Heřman M, Kaňovský P. Comparison of transcranial Doppler ultrasound and functional MRI in the assessment of cerebral vasomotor reactivity before EC/IC bypass surgery, a pilot study [abstract]. In: Book of abstracts of the 37th International Danube Symposium for Neurological Sciences and Continuing Education; 2005 Oct 5; Lublaň, Slovinsko. Lublaň: Neurological Association, Society of Clinical Neurophysiology of the Slovene Medical Association; 2005. p. 124-5. (S podporou grantů IGA MZ ČR číslo NR/7830-3/2004 a NR/8367-3/2005)

Křupka B, **Bártková A**, Dostál J, Krčová V, Otruba P, Herzig R, Šaňák D, Vlachová I. A case of middle cerebral artery occlusion in ovarian hyperstimulation syndrome [abstract]. In: Book of abstracts of the 37th International Danube Symposium for Neurological Sciences and Continuing Education; 2005 Oct 7; Lublaň, Slovinsko. Lublaň: Neurological Association, Society of Clinical Neurophysiology of the Slovene Medical Association; 2005. p. 214.

Herzig R, Schneiderka P, Horak D, Sanak D, **Bartkova A**, Vlachova I, Mares J, Burval S, Krupka B, Kanovsky P. The role of S-100B protein as a predictor of the volume

of cerebral infarction: Pilot study. [abstract] J Neurol Sci 2005; 238(Suppl 1): S400. (S podporou grantů IGA MZ ČR číslo NF/7492-3/2003 a NR/8579-3/2005)

Sanak D, Horak D, Nosal V, **Bartkova A**, Zelenak K, Herzig R, Bucil J, Kurca E, Burval S, Kanovsky P. Impact of initial cerebral infarction volume measured in diffusion-weighted MRI on clinical outcome in acute stroke patients. A pilot study. [abstract] J Neurol Sci 2005; 238(Suppl 1): S439. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NR/8579-3/2005)

Šaňák D, Nosál V, Horák D, **Bártková A**, Zeleňák K, Herzig R, Zapletalová J, Buřval S, Bučil J, Vlachová I, Köcher M, Kurča E, Kaňovský P. Vliv iniciální velikosti infarktu na výsledný klinický stav u pacientů s akutním mozkovým infarktem a uzávěrem střední mozkové tepny, léčených trombolýzou. Pilotní studie. [abstract] Neurol pre prax 2006; 7(1 Suppl 1): 10. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NR/8579-3/2005)

Sanak D, Horak D, Nosal V, **Bartkova A**, Zelenak K, Herzig R, Zapletalova J, Burval S, Bucil J, Kocher M, Kurca E, Kanovsky P. Impact of initial cerebral infarction volume measured in diffusion-weighted MRI on clinical outcome in acute stroke patients with middle cerebral artery occlusion, who underwent thrombolysis: A pilot study [abstract]. Neurology 2006; 66(5 Suppl 2): A108. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NR/8579-3/2005)

Sanak D, Horak D, Nosal V, **Bartkova A**, Zelenak K, Herzig R, Zapletalova J, Burval S, Vlachova I, Bucil J, Kocher M, Kurca E, Kanovsky P. [Impact of initial cerebral infarction volume measured in diffusion-weighted MRI on clinical outcome in acute stroke patients with middle cerebral artery occlusion, who underwent thrombolysis](#) [abstract]. J Neurol 2006; 253(Suppl 2): 19. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NR/8579-3/2005)

Šaňák D, **Bártková A**, Horák D, Vlachová I, Bučil J, Herzig R, Buřval S, Křupka B, Hubáček P, Král M, Köcher M, Heřman M, Kaňovský P. Význam magnetické rezonance v indikaci systémové trombolýzy – analýza 30 léčených pacientů s akutním mozkovým infarktem [abstract]. Čes a slov Neurol Neurochir 2006; 69/102(Suppl 2): 5-6. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NR/8579-3/2005)

- Herzig R, Hlušík P, Vaverka M, Buřval S, Školoudík D, Macháč J, Vlachová I, Šaňák D, Křupka B, **Bártková A**, Mareš J, Heřman M, Kaňovský P. Comparison of transcranial Doppler sonography and functional MRI in the assessment of cerebral vasomotor reactivity before EC/IC bypass surgery: A pilot study. [abstract] Čes a slov Neurol Neurochir 2006; 69/102(Suppl 2): 22. (S podporou grantů IGA MZ ČR číslo NR/7830-3/2004 a NR/8367-3/2005)
- Král M, Šaňák D, Herzig R, **Bártková A**, Dufincová M, Školoudík D, Zapletalová J, Vlachová I, Kaňovský P. Efektivita antiagregační terapie u symptomatických hemodynamicky významných stenóz ACI. Pilotní studie. [abstract] Čes a slov Neurol Neurochir 2006; 69/102(Suppl 2): 36.
- Vlachová I, Krčová V, Herzig R, Slavík L, **Bártková A**, Vaverková H, Křupka B, Šaňák D, Urbánek K, Budíková M, Sovová E, Kaňovský P. Tkáňový aktivátor plazminogenu, inhibitor plazmatického aktivátoru-1 a von Willebrandův faktor v akutní a konvalescentní fázi iCMP [abstract]. Čes a slov Neurol Neurochir 2006; 69/102(Suppl 2): 37-8.
- Vlachová I, Herzig R, Vaverková H, Novotný D, Krčová V, **Bártková A**, Křupka B, Šaňák D, Urbánek K, Budíková M, Sovová E, Kaňovský P. Ultrasenzitivní C-reaktivní protein, jeho možná prediktivní hodnota v akutní a konvalescentní fázi ischemické cévní mozkové příhody a jeho vztah k ateroskleróze karotid iCMP [abstract]. Čes a slov Neurol Neurochir 2006; 69/102(Suppl 2): 38.
- Herzig R, Schneiderka P, Horák D, Šaňák D, Vlachová I, **Bártková A**, Mareš J, Křupka B, Buřval S, Heřman M, Kaňovský P. Protein S-100B jako prediktor objemu infarktu arteria cerebri media [abstract]. Čes a slov Neurol Neurochir 2006; 69/102(Suppl 2): 39. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NR/8579-3/2005)
- Herzig R, Hlušík P, Vaverka M, Buřval S, Školoudík D, Macháč J, Vlachová I, Šaňák D, Křupka B, **Bártková A**, Mareš J, Heřman M, Kaňovský P. Comparison of transcranial Doppler sonography and functional MRI in the assessment of cerebral vasomotor reactivity before EC/IC bypass surgery: A pilot study. [abstract] Čes a slov Neurol Neurochir 2006; 69/102(Suppl 2): 58. (S podporou grantů IGA MZ ČR číslo NR/7830-3/2004 a NR/8367-3/2005)

- Herzig R, Schneiderka P, Horak D, Sanak D, Vlachova I, **Bartkova A**, Mares J, Krupka B, Burval S, Herman M, Kanovsky P. S-100B protein as a predictor the volume of the of the middle cerebral artery infarction [abstract]. Eur J Neurol 2006; 13(Suppl 2): 9. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NR/8579-3/2005)
- Herzig R, Hlustik P, Vaverka M, Burval S, Skoloudik D, Machac J, Vlachova I, Sanak D, Krupka B, **Bartkova A**, Mares J, Herman M, Kanovsky P. Comparison of transcranial Doppler sonography and functional MRI in the assessment of cerebral vasomotor reactivity before EC/IC bypass surgery: A pilot study [abstract]. Eur J Neurol 2006; 13(Suppl 2): 17-8. (S podporou grantů IGA MZ ČR číslo NR/7830-3/2004 a NR/8367-3/2005)
- Vlachova I, Herzig R, Vaverkova H, Novotny D, Krcova V, **Bartkova A**, Krupka B, Sanak D, Urbanek K, Budikova M, Sovova E, Kanovsky P. High-sensitivity C-reactive protein: Possible predictive value in the acute and convalescent phase of ischemic stroke and association with carotid atherosclerosis [abstract]. Eur J Neurol 2006; 13(Suppl 2): 53.
- Vlachova I, Krcova V, Herzig R, Slavik L, **Bartkova A**, Vaverkova H, Krupka B, Sanak D, Urbanek K, Budikova M, Sovova E, Kanovsky P. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1 and von Willebrand factor in the acute and convalescent phase of ischemic stroke [abstract]. Eur J Neurol 2006; 13(Suppl 2): 173.
- Herzig R, Hlušík P, Vaverka M, Buřval S, Školoudík D, Macháč J, Šaňák D, Vlachová I, Krupka B, Král M, **Bártková A**, Mareš J, Heřman M, Kaňovský P. Srovnání transkraniálního dopplerovského vyšetření a funkční MR při hodnocení cerebrální vazomotorické reaktivity před EC/IC bypassem. Pilotní studie. [abstract] Neurol pre prax 2006; 7(S2): 24. (S podporou grantů IGA MZ ČR číslo NR/7830-3/2004 a NR/8367-3/2005)
- Herzig R, Schneiderka P, Horák D, Šaňák D, Vlachová I, Školoudík D, Král M, **Bártková A**, Mareš J, Krupka B, Buřval S, Heřman M, Kaňovský P. Protein S-100B jako prediktor objemu infarktu arteria cerebri media [abstract] Neurol pre prax 2006; 7(S2): 25. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NR/8579-3/2005)

- Herzig R, Bar M, Vlachová I, Školoudík D, Bachleda P, Havránek P, Šaňák D, Utíkal P, Macháč J, Buřval S, Křupka B, Král M, **Bártková A**, Mareš J, Heřman M, Kaňovský P. Is time window crucial in stroke patients with acute internal carotid artery occlusion, who undergo an urgent carotid desobliteration? [abstract] *Neurol pre prax* 2006; 7(S2): 52. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NR/7830-3/2004)
- Herzig R, Hlustik P, Vaverka M, Burval S, Skoloudik D, Machac J, Sanak D, Vlachova I, Krupka B, Kral M, **Bartkova A**, Mares J, Zapletalova J, Herman M, Kanovsky P. Cerebral vasomotor reactivity assessment. A transcranial Doppler sonography and functional MRI study. [abstract] *Int J Stroke* 2006; 1(Suppl 1): 14-5. (S podporou grantů IGA MZ ČR číslo NR/7830-3/2004 a NR/8367-3/2005)
- Vlachova I, Herzig R, Krcova V, Slavik L, **Bartkova A**, Vaverkova H, Krupka B, Sanak D, Urbanek K, Budikova M, Sovova E, Kanovsky P. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1 and von Willebrand factor in the acute and convalescent phase of ischemic stroke [abstract]. *Int J Stroke* 2006; 1(Suppl 1): 101.
- Vlachova I, Herzig R, Vaverkova H, Novotny D, Krcova V, **Bartkova A**, Krupka B, Sanak D, Urbanek K, Budikova M, Sovova E, Kanovsky P. High-sensitivity C-reactive protein: possible predictive value in the acute and convalescent phase of ischemic stroke and association with carotid atherosclerosis [abstract]. *Int J Stroke* 2006; 1(Suppl 1): 101.
- Herzig R, Schneiderka P, Horak D, Sanak D, Vlachova I, Skoloudik D, Kral M, **Bartkova A**, Mares J, Krupka B, Burval S, Zapletalova J, Herman M, Kanovsky P. S-100B protein as a predictor of the early recanalization in acute middle cerebral artery occlusion [abstract]. *Int J Stroke* 2006; 1(Suppl 1): 130. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NR/8579-3/2005)
- Herzig R, Vlachova I, Krupka B, Sanak D, **Bartkova A**, Mares J, Skoloudik D, Kral M, Hlustik P, Zapletalova J, Kanovsky P. Stroke unit versus conventional neurological ward: comparison of long-term mortality [abstract]. *Int J Stroke* 2006; 1(Suppl 1): 131.

Herzig R, Hlustik P, Vaverka M, Burval S, Skoloudik D, Machac J, Sanak D, Vlachova I, Kral M, **Bartkova A**, Mares J, Zapletalova J, Herman M, Kanovsky P. Assessment of the cerebral vasomotor reactivity using a transcranial Doppler sonography and functional MRI [abstract]. Neurology 2007; 68(12 Suppl 1): A33.

Sanak D, Herzig R, **Bartkova A**, Burval S, Kocher M, Horak D, Vlachova I, Zapletalova J, Cerna M, Kral M, Herman M, Kanovsky P. Treatment of middle cerebral artery occlusion in acute stroke patients: A comparison of intra-arterial thrombolysis and sonothrombotripsy with standard intravenous thrombolysis [abstract]. Neurology 2007; 68(12 Suppl 1): A286-7. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NR/8579-3/2005)

Herzig R, Schneiderka P, Horak D, Sanak D, Vlachova I, Skoloudik D, Kral M, **Bartkova A**, Mares J, Burval S, Zapletalova J, Herman M, Kanovsky P. S-100B protein predicts the early recanalization of the acute middle cerebral artery occlusion [abstract]. Neurology 2007; 68(12 Suppl 1): A319. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NR/8579-3/2005)

Herzig R, Schneiderka P, Buřval S, Šaňák D, Horák D, Vlachová I, Školoudík D, Král M, Zapletalová J, **Bártková A**, Mareš J, Heřman M, Kaňovský P. Protein S-100B jako prediktor objemu infarktu arteria cerebri media [abstract]. Neurol pro praxi 2007; Abstrakta - XXII. české a slovenské dny mladých neurologů, XII. dny mladých neurologů Moravskoslezského kraje, IX. obnovené moravskoslovenské dny: B22. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NR/8579-3/2005)

Král M, Šaňák D, Herzig R, **Bártková A**, Dufincová M, Školoudik D, Zapletalová J, Vlachová I, Kaňovský P. Efektivita antiagregační terapie u asymptomatických hemodynamicky významných stenóz ACI. Pilotní studie. [abstract] Neurol pro praxi 2007; Abstrakta - XXII. české a slovenské dny mladých neurologů, XII. dny mladých neurologů Moravskoslezského kraje, IX. obnovené moravskoslovenské dny: B25-6.

Herzig R, Král M, Olivier P, Šaňák D, Bachleda P, Utíkal P, Buřval S, Školoudík D, Vlachová I, Zapletalová J, **Bártková A**, Mareš J, Heřman M, Kaňovský P, Michel P. Ischemický iktus podmíněný akutní okluzí ACI: porovnání ročního klinického

outcome pacientů léčených akutní CEA a IVT [abstract]. *Neurologia* 2007; 2(S2): S32. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NR/8579-3/2005)

Vlachová I, Vaverková H, Herzig R, Novotný D, Krčová V, **Bártková A**, Šaňák D, Kaňovský P, Langová K. Metabolický syndrom, poruchy fibrinolýzy a ultrasenzitivní CRP u nemocných v akutní fázi ischemické cévní mozkové příhody [abstract]. *Neurologia* 2007; 2(S2): S34.

Herzig R, Schneiderka P, Buřval S, Šaňák D, Vlachová I, Školoudík D, Král M, Zapletalová J, **Bártková A**, Mareš J, Heřman M, Kaňovský P. Protein S-100B jako prediktor časně rekanalizace akutní okluze arteria cerebri media [abstract]. *Neurologia* 2007; 2(S2): S34. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NR/8579-3/2005)

Herzig R, Vlachová I, Šaňák D, Školoudík D, **Bártková A**, Mareš J, Král M, Zapletalová J, Kaňovský P. Iktová jednotka versus standardní neurologické oddělení: porovnání dlouhodobé mortality [abstract]. *Neurologia* 2007; 2(S2): S37.

Kral M, Herzig R, Olivier P, Sanak D, Bachleda P, Utikal P, Burval S, Skoloudik D, Vlachova I, **Bartkova A**, Opavsky R, Hlustik P, Kanovsky P, Michel P. Ischaemic stroke due to acute internal carotid artery occlusion: comparison of 1-year clinical outcome in patients treated by emergent carotid disobliteration versus intravenous trombolysis [abstract]. *J Neurol* 2007; 254(Suppl 3): 32. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NR/8579-3/2005)

Sanak D, Herzig R, **Bartkova A**, Burval S, Kocher M, Horak D, Vlachova I, Zapletalova J, Cerna M, Kral M, Herman M, Kanovsky P. [Treatment of middle cerebral artery occlusion in acute stroke patients: comparison of intra-arterial thrombolysis and sonothrombotripsy with standard intravenous thrombolysis](#) [abstract]. *J Neurol* 2007; 254(Suppl 3): 54. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NR/8579-3/2005)

Slavik L, Vlachova I, Herzig R, Krcova V, **Bartkova A**. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1 and von Willebrand factor in the acute and convalescent phase of ischemic stroke [abstract]. *J Thromb Haemost* 2007; 5(Suppl 2): P-WQ-576.

Herzig R, Kral M, Olivier P, Sanak D, Bachleda P, Utikal P, Burval S, Skoloudik D, Vlachova I, Zapletalova J, **Bartkova A**, Mares J, Herman M, Kanovsky P, Michel P. Ischaemic stroke due to acute internal carotid artery occlusion: Comparison of 1-year clinical outcome in patients treated by an emergent carotid disobliteration versus intravenous thrombolysis [abstract]. Eur J Neurol 2007; 14(Suppl 1): 40. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NR/8579-3/2005)

Vlachova I, Vaverkova H, Herzig R, Novotny D, Krupka B, Krcova V, **Bartkova A**, Sanak D, Langova K, Kanovsky P. Metabolic syndrome of insulin resistance, fibrinolysis and high sensitivity CRP in the acute phase of ischemic stroke and their relation to carotid disease [abstract]. Eur J Neurol 2007; 14(Suppl 1): 46.

Herzig R, Schneiderka P, Burval S, Sanak D, Vlachova I, Skoloudik D, Kral M, Zapletalova J, **Bartkova A**, Mares J, Herman M, Kanovsky P. S-100B protein as a predictor of the early recanalization of the acute middle cerebral artery occlusion [abstract]. Eur J Neurol 2007; 14(Suppl 1): 167. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NR/8579-3/2005)

Sanak D, **Bartkova A**, Horak D, Herzig R, Vlachova I, Zapletalova J, Burval S, Bucil J, Kral M, Kocher M, Herman M, Kanovsky P. Does clinical-diffusion mismatch predict good clinical outcome in acute stroke patients treated by intravenous thrombolysis? [abstract]. Eur J Neurol 2007; 14(Suppl 1): 169. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NR/8579-3/2005)

Herzig R, Král M, Olivier P, Šaňák D, Bachleda P, Utíkal P, Buřval S, Školoudík D, Vlachová I, Zapletalová J, **Bártková A**, Mareš J, Heřman M, Michel P, Kaňovský P. Ischemický iktus podmíněný akutní okluzí ACI: roční outcome pacientů léčených akutní CEA a IVT [abstract]. Cesk Slov Neurol N 2007; 70/103(Suppl): S7. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NR/8579-3/2005)

Vlachová I, Vaverková H, Herzig R, Novotný D, Krčová V, **Bártková A**, Šaňák D, Kaňovský P, Langová K. Metabolický syndrom, poruchy fibrinolýzy a ultrasenzitivní CRP u nemocných v akutní fázi ICMP [abstract]. Cesk Slov Neurol N 2007; 70/103(Suppl): S10-1.

Herzig R, Schneiderka P, Buřval S, Šaňák D, Vlachová I, Školoudík D, Král M, Zapletalová J, **Bártková A**, Mareš J, Heřman M, Kaňovský P. Protein S-100B jako prediktor časně rekanalizace akutní okluze arteria cerebri media [abstract]. Cesk Slov Neurol N 2007; 70/103(Suppl): S64. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NR/8579-3/2005)

Herzig R, Školoudík D, Král M, Šaňák D, Bachleda P, Utíkal P, Havránek P, Buřval S, Chmelová J, Vlachová I, Zapletalová J, **Bartková A**, Mareš J, Hluštík P, Heřman M, Bar M, Kaňovský P. Korelace ultrazvukového a peroperačního makroskopického nálezu při určení akutní okluze vnitřní krkavice [abstract]. Cesk Slov Neurol N 2008; 71/104(Suppl): S61.

Král M, Šaňák D, Herzig R, **Bártková A**, Školoudík D, Vlachová I, Kaňovský P. Efektivita antiagregační terapie u symptomatických hemodynamicky významných stenóz ACI - pilotní studie [abstract]. Cesk Slov Neurol N 2008; 71/104(Suppl): S79.

Herzig R, Školoudík D, Král M, Šaňák D, Bachleda P, Utíkal P, Havránek P, Buřval S, Chmelová J, Vlachová I, Zapletalová J, **Bártková A**, Mareš J, Hluštík P, Heřman M, Bar M, Kaňovský P. Korelace ultrazvukového a peroperačního makroskopického nálezu při určení akutní okluze vnitřní krkavice [abstract]. Neurol prax 2008; 9(1 Suppl 1): 11.

Herzig R, Král M, Olivier P, Šaňák D, Bachleda P, Utíkal P, Buřval S, Školoudík D, Vlachová I, Zapletalová J, **Bártková A**, Mareš J, Heřman M, Michel P, Kaňovský P. Ischemický iktus podmíněný akutní okluzí ACI: roční outcome pacientů léčených akutní CEA a IVT [abstract]. Neurol prax 2008; 9(1 Suppl 1): 30.

Herzig R, Kral M, Olivier P, Sanak D, Bachleda P, Utikal P, Burval S, Skoloudik D, Vlachova I, Zapletalova J, **Bartkova A**, Mares J, Herman M, Kanovsky P, Michel P. Safety and efficacy of emergent carotid disobliteration and intravenous thrombolysis in ischemic stroke due to acute internal carotid artery occlusion [abstract]. Neurology 2008; 70(11 Suppl 1): A23.

Herzig R, Skoloudik D, Kral M, Sanak D, Bachleda P, Utikal P, Havranek P, Burval S, Chmelova J, Vlachova I, Zapletalova J, **Bartkova A**, Mares J, Hlustik P, Herman

M, Bar M, Kanovsky P. Correlation between the ultrasonographic and perioperative macroscopic finding in the differentiation of acute internal carotid artery occlusion [abstract]. Neurology 2008; 70(11 Suppl 1): A159.

Sanak D, Herzig R, **Bártkova A**, Skoloudik D, Burval S, Kocher M, Vlachova I, Kral M, Herman M, Kanovsky P. The safety and efficacy of continual transcranial Doppler monitoring of middle cerebral artery occlusion in acute stroke patients [abstract]. Cerebrovasc Dis 2008; 25(Suppl 2): 183.

Herzig R, Skoloudik D, Kral M, Sanak D, Bachleda P, Utikal P, Havranek P, Burval S, Chmelova J, Vlachova I, Zapletalova J, **Bartkova A**, Mares J, Hlustik P, Herman M, Bar M, Kanovsky P. Correlation between the ultrasonographic and perioperative macroscopic finding in the differentiation of acute internal carotid artery occlusion [abstract]. Eur J Neurol 2008; 15(Suppl 3): 66-7.

Sanak D, Herzig R, **Bartkova A**, Skoloudik D, Burval S, Kocher M, Zapletalova J, Vlachova I, Kral M, Herman M, Kanovsky P. The safety and the efficacy of continual transcranial Doppler monitoring of middle cerebral artery occlusion in acute stroke patients [abstract]. Eur J Neurol 2008; 15(Suppl 3): 77.

Vlachova I, Herzig R, Vaverkova H, Novotny D, **Barkova A**, Sanak D, Budikova M, Sovova E, Kanovsky P. High-sensitivity C-reactive protein in patients in the acute phase of ischemic stroke and its comparison to the control group and general Czech population [abstract]. Eur J Neurol 2008; 15(Suppl 3): 80.

Sanak D, **Bartkova A**, Horak D, Herzig R, Vlachova I, Zapletalova J, Burval S, Kral M, Kocher M, Herman M, Kanovsky P. [Clinical-diffusion mismatch may predict good clinical outcome in acute stroke patients treated with intravenous thrombolysis \[abstract\]](#). Int J Stroke 2008; 3(Suppl 1): 16-7.

Šaňák D, Horák D, **Bártková A**, Herzig R, Vlachová I, Zapletalová J, Buřval S, Král M, Heřman M, Kaňovský P. Clinical-diffusion mismatch může predikovat dobrý klinický výsledek u pacientů s akutním mozkovým infarktem léčených systémovou trombolýzou [abstract]. Cesk Slov Neurol N 2008; 71/104(Suppl 3): S49.

Herzig R, Školoudík D, Král M, Šaňák D, Roubec M, Škoda O, Bachleda P, Utikal P, Havránek P, Hrbáč T, Fučík M, Buřval S, Chmelová J, Vlachová I, Zapletalová J,

Bártková A, Mareš J, Hlušík P, Heřman M, Bar M, Kaňovský P. Korelace ultrazvukového a peroperačního makroskopického nálezu při určení akutní okluze vnitřní krkavice [abstract]. Cesk Slov Neurol N 2008; 71/104(Suppl 3): S50.

Kamarádová D, Vlachová I, Herzig R, Novotný D, Pavlů P, Šaňák D, **Bártková A**, Kaňovský P, Langová K. Ultrasenzitivní C-reaktivní protein a jeho vztah k ischemické cévní příhodě mozkové [abstract]. Cesk Slov Neurol N 2008; 71/104(Suppl 3): S51-2.

Šaňák D, Herzig R, **Bártková A**, Školoudík D, Buřval S, Köcher M, Zapletalová J, Vlachová I, Král M, Heřman M, Kaňovský P. The safety and the efficacy of continuous transcranial Doppler monitoring of middle cerebral artery occlusion in acute stroke patients [abstract]. Cesk Slov Neurol N 2008; 71/104(Suppl 3): S130.

Hlušík P, Herzig R, Vaverka M, Machac J, Burval S, Vlachová I, Král M, **Bártková A**, Mareš J, Kaňovský P. Functional MRI in the assessment of cerebral vasomotor reactivity after extracranial-intracranial bypass for internal carotid artery occlusion [abstract]. Neurology 2009; 72(11 Suppl 3): A426. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NR/7830-3/2004)

Sanak D, **Bartkova A**, Kral M, Zapletalova J, Herzig R, Vlachova I, Veverka T, Kaňovský P. Is atrial fibrillation associated with poor outcome after thrombolysis? [abstract]. Cerebrovasc Dis 2009; 27(Suppl 6): 150.

Herzig R, Vlachová I, Kamarádová D, Mareš J, Novotný D, Rusek J, Kaňák D, Koloudík D, **Bártková A**, Buřval S, Hlušík P, Král M, Zapletalová J, Schneiderka P, Kaňovský P. Occurrence of chronic alcohol intake in patients with acute ischemic stroke: A carbohydrate-deficient transferrin study [abstract]. Cerebrovasc Dis 2009; 27(Suppl 6): 163.

Herzig R, Vlachová I, Kamarádová D, Mareš J, Novotný D, Rusek J, Šaňák D, Školoudík D, **Bártková A**, Buřval S, Hlušík P, Král M, Veverka T, Zapletalová J, Schneiderka P, Kaňovský P. Occurrence of chronic alcohol intake in patients with acute ischemic stroke: a carbohydrate-deficient transferrin study [abstract]. Eur J Neurol 2009; 16(Suppl 3): 113.

- Bartkova A**, Sanak D, Herzig R, Vlachova I, Kral M, Zapletalova J, Ulehlova J, Kanovsky P. Subtypes of ischemic stroke in young adults [abstract]. Eur J Neurol 2009; 16(Suppl 3): 387.
- Herzig R, Vlachova I, Kamaradova D, Mares J, Novotny D, Rusek J, Sanak D, Skoloudik D, **Bartkova A**, Burval S, Hlustik P, Kral M, Veverka T, Zapletalova J, Schneiderka P, Kanovsky P. Occurrence of chronic alcohol intake in patients with acute ischemic stroke: a carbohydrate-deficient transferrin study [abstract]. J Neurol Sci 2009; 285(Suppl 1): S70.
- Kral M, Herzig R, Sanak D, Skoloudik D, **Bartkova A**, Veverka T, Zapletalova J, Kanovsky P. Prevention of cardioemboligenic stroke in the Olomouc region of the Czech Republic [abstract]. J Neurol Sci 2009; 285(Suppl 1): S160.
- Sanak D, Kral M, Herzig R, Zapletalova J, Hutyra M, **Bartkova A**, Vlachova I, Veverka T, Skoloudik D, Kanovsky P. Is atrial fibrillation associated with poor outcome after thrombolysis? [abstract]. J Neurol Sci 2009; 285(Suppl 1): S228.
- Král M, Herzig R, Šaňák D, Školoudík D, **Bártková A**, Veverka T, Vlachová I, Zapletalová J, Kaňovský P. Prevence kardioemboligenních ischemických cévních mozkových příhod v olomouckém regionu [abstract]. Cesk Slov Neurol N 2009; 72/105(Suppl 2): S10-1.
- Vlachová I, Herzig R, Vaverková H, Kamarádová D, Novotný D, **Bártková A**, Šaňák D, Král M, Kaňovský P, Langová K. Prediktivní význam metabolického syndromu inzulinové rezistence u nemocných po ischemické mozkové příhodě [abstract]. Cesk Slov Neurol N 2009; 72/105(Suppl 2): S48-9.
- Herzig R, Vlachová I, Kamarádová D, Mareš J, Novotný D, Rusek J, Šaňák D, Školoudík D, **Bártková A**, Buřval S, Hluštík P, Král M, Veverka T, Zapletalová J, Schneiderka P, Kaňovský P. Význam chronické konzumace alkoholu u pacientů s akutním ischemickým iktem - studie s karbohydrát-deficientním transferinem [abstract]. Cesk Slov Neurol N 2009; 72/105(Suppl 2): S49-50.
- Hluštík P, Herzig R, Vaverka M, Macháč J, Buřval S, Vlachová I, Král M, **Bártková A**, Šaňák D, Mareš J, Kaňovský P. Functional MRI evaluation of cerebral vasomotor

reactivity after extracranial-intracranial bypass for internal carotid artery occlusion [abstract]. *Cesk Slov Neurol N* 2009; 72/105(Suppl 2): S55-6.

Šaňák D, Král M, Herzig R, **Bártková A**, Zapletalová J, Hutýra M, Vlachová I, Veverka T, Horák D, Kaňovský P. Is atrial fibrillation associated with poor outcome after thrombolysis? [abstract]. *Cesk Slov Neurol N* 2009; 72/105(Suppl 2): S107. (S podporou grantu IGA MZ ČR číslo NR/8579-3/2005)