

LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITY PALACKÉHO
V OLOMOUCI



**Léčba ischemické cévní mozkové příhody v zadním povodí se zaměřením na
akutní okluzi arterie basilaris**

Disertační práce k získání vědecké hodnosti doktora
v oboru Neurologie

MUDr. Tomáš Dorňák

Olomouc 2015

Téma: Akutní rekanalizace intrakraniálních a přívodných mozkových tepen

Název: Léčba ischemické cévní mozkové příhody v zadním povodí se zaměřením na akutní okluzi arteria basilaris

MUDr. Tomáš Dorňák

Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 6

775 20 Olomouc

tel. 588 443 401

fax: 585 844 201

e-mail: tomas.dornak@fnol.cz

Autorské prohlášení

Prohlašuji, že jsem disertační práci vypracoval samostatně s použitím uvedené literatury.

V Olomouci dne 30. 6. 2015

MUDr. Tomáš Dorňák

Poděkování

Rád bych poděkoval prof. MUDr. Petru Kaňovskému, CSc, který mi umožnil se vědecky realizovat na Neurologické klinice FNOL a za jeho velkou odbornou a přátelskou podporu během mého studia. Poděkování patří také mému školiteli prof. MUDr. Romanu Herzigovi, Ph.D., FESO, FEAN. Rád bych touto cestou poděkoval všem kolegům z Neurologické kliniky, kteří mě podporovali během mého studia.

Dále bych chtěl velmi poděkovat za trpělivost a trvalou podporu své rodině a snoubence MUDr. Kristýně Antalíkové.

Obsah

Autorské prohlášení.....	3
Poděkování.....	4
Obsah.....	5
Zkratky.....	9

1. Úvod

1.1 Historie.....	12
1.2 Anatomie.....	13
1.3 Epidemiologie.....	14
1.4 Patofyziologie a příčiny.....	14
1.5 Klinické projevy.....	15
1.6 Diferenciální diagnóza.....	17
1.7 Zobrazovací metody.....	18

2. Terapeutické možnosti a přístupy v managementu akutní okluze arterie basilaris

Článek v Biomedical Papers	IF 1,200
2.1 Úvod.....	21
2.2 Nеспецифická terapie.....	22
2.3 Intravenózní trombolýza.....	23
2.4 Intra-arteriální trombolýza.....	26
2.5 Mechanická trombektomie.....	30
2.5 „Bridging“ přístup.....	32

3. Prediktory výsledného klinického stavu u akutní okluze arterie basilaris

Článek v Canadian Journal of Neurological Sciences **IF 1,525**

3.1 Úvod	35
3.2 Metodika	36
3.3 Výsledky	39
3.4 Diskuze	44

4. Riziko intracerebrální hemoragie po podání intravenózní trombolýzy v zadní cirkulaci

Článek v International Journal of Stroke **IF₂₀₁₄ 3,833**

4.1 Úvod	49
4.2 Metodika	50
4.3 Výsledky	52
4.4 Diskuze	57

5. Endovaskulární léčba akutní okluze arteria basilaris

Článek v Clinical Radiology **IF₂₀₁₄ 1,759**

5.1 Úvod	60
5.2 Metodika	61
5.3 Výsledky	64
5.4 Diskuze	75

6. Závěr 80

7. Souhrn 82

8. Summary 84

9. Literatura	86
10. Publikační činnost	109
10.1 Práce související s disertační prací	109
10.1.1 Původní vědecké publikace uveřejněné in extenso v recenzovaných vědeckých časopisech s IF	109
10.1.2 Přehledné vědecké práce uveřejněné v časopisech s IF	109
10.1.3 Původní vědecké publikace uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech.....	110
10.1.4 Přehledné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech.....	110
10.1.5 Kapitoly v monografiích.....	110
10.1.6 Publikovaná abstrakta.....	110
10.1.7 Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech	113
10.2 Ostatní publikace.....	117
10.2.1 Původní vědecké publikace uveřejněné in extenso v recenzovaných vědeckých časopisech s IF	117
10.2.2 Původní vědecké publikace uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech.....	118
10.3 Citace.....	118

11. Seznam řešených grantů 123

12. Přílohy 124

Zkratky:

AB	arteria basilaris
ACM	a. cerebri media
ACP	a. cerebri posterior
ACS	ischemická cévní mozková příhoda v přední cirkulaci (anterior circulation stroke)
AICA	a. cerebelli inferior anteriore (anterior inferior cerebellar artery)
AT	antitrombotická terapie
ATLANTIS	Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke
AV	a. vertebralis
BAO	okluze arteria basilaris (basilar artery occlusion)
BASICS	Basilar Artery International Cooperation Study
CT	výpočetní tomografie (computed tomography)
CTA	výpočetně tomografická angiografie
DSA	digitální substrakční angiografie
DWI	difuzně vážené zobrazení (diffusion-weighted imaging)
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study
EMA	European Medicines Agency
ESMINT	European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy
ESNR	European Society of Neuroradiology
ESO	European Stroke Organisation
EVT	endovaskulární terapie
FDA	Food and Drug Administration
FLAIR	Fluid-Attenuated Inversion Recovery

HI	hemoragická infarzace
IA	intra-arteriální
IAT	intra-arteriální trombolýza
iCMP	ischemická cévní mozková příhoda
IMS	Interventional Management of Stroke
IVT	intravenózní trombolýza
KCC	komplexní cerebrovaskulární centrum
MERCI	Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia
MR	magnetická rezonance
MRA	magneticko-rezonanční angiografie
MRI	Magnetic Resonance Imaging
mRS	modifikovaná Rankinova škála
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NINDS	Neurological Disease and Stroke
PCS	ischemická cévní mozková příhoda v zadním povodí (Posterior Circulation Stroke)
PFO	patentní foramen ovale
PH	parenchymatózní hematom
PROACT	Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism
PTA	perkutánní transluminální angioplastika
RCT	randomizovaná klinická studie (Randomised Control Trial)
rt-PA	rekombinantní tkáňový aktivátor plazminogenu (recombinant tissue-plasminogen activator)
SCA	a. cerebelli superior

SICH	symptomatická intrakraniální hemoragie (symptomatic intracranial hemorrhage)
TCD	transkraniální dopplerovská ultrasonografie (transcranial Doppler sonography)
TIA	tranzitorní ischemická ataka
TICI	Trombolysis in Cerebral Infarction score
TOF	Time of Flight

1. Úvod

1.1. Historie

V historii akutní okluze arteria basilaris (basilar artery occlusion, BAO) je mnoho nejasného a mnozí autoři citují historické prameny nepřesně nebo neúplně. Zřejmě první člověk, který popsal případ BAO, byl skotský klinik John Abercrombie [1], jenž tak učinil ve své knize *Pathological and Practical Reserches on Diseases of the Brain and the Spinal Cord* z roku 1828. Zde popisuje případ 18letého muže, který zemřel 1 měsíc po vzniku ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) manifestující se hemiplegií, anartrií, dysfagií a celkovou slabostí. Při následné pitvě autor popisuje: „Malý výpotek v komorách bez jiné patologie mozkové tkáně. Nevšední vzhled arteria basilaris (AB) – po asi palci průběhu byla arterie hodně rozšířena a tvrdá, kompletně vyplněna bílou tuhou hmotou, která neměla vzhled krve.“ Abercrombie ve své knize tuto poruchu cirkulace přičítá „osifikaci arterií“.

V následujících dekádách Hasse [2] a Rokitansky [3] publikovali své práce věnující se poruchám arteriální cirkulace, které přisuzují depozici vápenatých produktů z krve mezi stěny arterií, občas spojené se zánětem a vedoucí k tvorbě adhezivních plaků a eventuální okluzi. Rudolf Virchow poté publikoval, v letech 1847 [4] a 1856 [5], práce na téma trombózy a embolizace. Od té doby většina autorů popisovala ucpávání arterií jako embolizaci nebo trombózu na základě arteriosklerózy, a nikoli osifikace nebo zánětu arterií.

V druhé polovině 19. století již několik autorů publikovalo případy popisující BAO. Povědomí o této příčině iCMP vzrostlo natolik, že když Broadbent [6] popsal poruchy artikulace, hemianestézii, hemiplegii a ataxii u pacienta, který přežil iCMP, předpokládal uzavření arteria basilaris, a to i bez potvrzení této příčiny v té době jediným možným způsobem – pitvou. V roce 1886 Gowers [7] detailně popsal BAO ve svém *A manual of Diseases of the Nervous System*. Kládl zde důraz zejména na hypertermii, kterou zaznamenal u některých svých případů BAO, stejně jako i jiní autoři té doby.

Od práce Broadbenta uplynulo více než 70 let, než v roce 1946 Kubik a Adams [8] opětovně připomněli, že diagnóza BAO je možná ještě před smrtí, a to na základě jejich studie s 18 fatálními a 4 přeživšími pacienty. Mezníkem v tomto ohledu byla první potvrzená BAO pomocí úspěšně provedené angiografie Haugstedem [9] v roce 1956. S pomocí diagnostické angiografie mohly být prezentovány přesnější informace o této nemoci. Asi nejucelenější přehled v té době publikovali v roce 1981 Labaugem et al. [10]

V roce 1982 byla Zeumerem et al. [11] odstartována éra terapeutických intervencí, poté co byla úspěšně provedena první intra-arteriální trombolýza. V poslední dekádě dvacátého století následovala logicky éra multimodálního zobrazování pomocí výpočetní tomografie (CT) a magnetické rezonance (MR), která přispěla k časnějšímu stanovení diagnózy, a tedy i časnějšímu u častějšímu užití terapeutických intervencí.

1.2. Anatomie

Arteria basilaris vzniká spojením dvou aa. vertebrales (AV) při dolním okraji pons Varoli. Skrz sulcus basilaris pontis míří na horní okraj pons Varoli, kde se dělí na dvě aa. cerebri posteriores (ACP). Vydává drobné větve pro prodlouženou míchu, Varolův most, porus acusticus internus (a. labyrinthi) a mozeček (aa. cerebelli inferiores anteriores [anterior inferior cerebellar artery, AICA], aa. cerebelli superiores [superior cerebellar artery, SCA]). Perforátory, jež vydává AB, se dělí na kaudální (2 – 5), střední (5 – 9) a rostrální (1 – 5), ve 42 – 67 % případů vytvářejí vzájemné anastomózy. [12]

Úsek od spojení dvou AV k odstupu AICA se obecně označuje jako proximální, od odstupu AICA k SCA jako střední a od odstupu SCA k rozdělení na ACP jako distální. Okluze AB je nejčastěji monosegmentální (58 %), ve 23 % případů plurisegmentální a v 18 % dochází ke kompletnímu uzávěru. [10] Některá z vertebrálních tepen může být dominantní, což způsobuje elongaci AB k opačné straně.

Prodloužená mícha je zásobena především z intrakraniálních částí AV a jejich větví. Pons je zásoben z proximálního a středního segmentu AB a jejich větví. Mezencefalón dostává krev z distálního segmentu AB a jeho větví včetně SCA a ACP, které mohou být živeny z předního povodí via aa. communicantes posteriores. [13]

1.3. Epidemiologie

Akutní BAO je méně častou příčinou iCMP. Tento konkrétní typ iCMP představuje přibližně v 1 % všech iCMP a je zaznamenán přibližně u 8 % pacientů se symptomatickou ischemií ve vertebrobazilárním povodí. [14], [15] Incidence je odhadována na jednoho až několik pacientů na 100 000 obyvatel za rok. [16] Akutní iCMP v důsledku BAO se objevuje dokonce i u dětí, s odhadovanou incidencí 0,037 / 100 000 dětí / rok. [17]–[19]

1.4. Patofyziologie a příčiny

Nejčastějšími příčinami BAO jsou lokální trombóza v rámci aterosklerotického postižení, embolizace ze srdce a z tepen, případně paradoxní embolizace skrz patentní foramen ovale (PFO). Ateroskleróza je příčinnou BAO v 26–36 % případů, embolizace v 30–35 %, ostatní příčiny včetně disekce AV se uplatňují v 6–8 % a u 22–35 % případů není příčina odhalena. [20]–[22] Ateroskleróza většinou postihuje obě AV a často vede k okluzi proximálního a středního segmentu, embolizace je pak častější do distálního segmentu AB. [23] Přesto byly popsány případy, kdy v důsledku embolizace do proximální části AB došlo k reverznímu toku z a. communicans posterior a embolus zůstal zaklíněn v proximálním segmentu. [24]

Zejména u mladých pacientů přicházejí do úvahy méně časté příčiny BAO: disekce AV, dědičné arteriopatie (např.: CADASIL[Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy]), koagulopatie, meningitida, arteritidy včetně

giant-cell, revmatoidní artritida s nestabilitou v horní části krční páteře. Mezi příčinami často popisovanými v minulosti byla syfilis, která je v dnešní době příčinou BAO spíše ojediněle. [25], [26]

U dětí do jednoho roku věku je tok v AB závislý na poloze hlavy. Asi u 1,3 % případů může průtoková rychlost poklesnout pod 50 %, a u 0,3 % případů je nalézán dokonce bifazický či retrográdní tok. [27] Osmdesát procent dětí zemřelých v důsledku syndromu náhlého úmrtí dítěte bylo nalezeno v poloze na břišku. U vybraných pacientů s alterací toku v AB došlo při prevenci rotace hlavy do období normalizace toků v AB (průměrně v jednom roku věku dítěte) k redukci syndromu náhlého úmrtí dítěte z 1 % na 0,04 %. [27]

1.5. Projevy

Klinické projevy a příznaky závisejí na lokalizaci BAO, lokalizaci ischemických změn a na stavu kolaterálního systému. U pacientů s aterosklerotickým postižením se může cirkulace „adaptovat“ s pomocí kolaterálního systému. [12] Qureshi navrhl škálování kolaterálního systému pro stenózy a okluze AB. Stupeň 1: AB se plní retrográdně včetně SCA z PCA. Stupeň 2: AB se plní retrográdně z PCA, ale bez náplně v SCA. Stupeň III: Jsou přítomny oboustranné anastomózy mezi PCA nebo SCA. Stupeň IV: Jsou přítomny unilaterální anastomózy mezi PCA nebo SCA. [28], [29] Předpokládá se, že posílení kolaterálního systému zmírňuje ischemické postižení v oblasti zásobované okludovanou nebo stenotickou artérií. [30], [31] K augmentaci kolaterálního systému jsou používány arteriální hypertenze navozená intravenózními vazopresory a parciální balónková okluze aorty. [32]–[35] Následně se BAO může projevit pouze menší ischemickou lézí a přechodnými projevy. Naproti tomu emboligenní okluze může způsobit rozsáhlé ischemické změny a těžký neurologický deficit.

Až u dvou třetin pacientů se BAO manifestuje prodromálními tranzitorními ischemickými atakami (TIA) nebo méně závažnou iCMP. [24] Mezi nejčastější prodromální

symptomy patří vertigo a cefalea, dalšími pak jsou celková alterace stavu, zívání, dvojité vidění, porucha očního perimetru, hemiparéza, hemihypestézie, hemiparestézie, hemidysestézie, dysartrie, dysfagie, léze hlavových nervů, porucha sluchu, „drop attacks“, konvulze nebo halucinace. [16], [36], [37] Ve studii Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS) mělo 19 % pacientů prodromální TIA a v 19 % případů proběhla méně závažná prodromální iCMP. [20]

Charakteristickým projevem BAO je porucha vědomí. Důležitou oblastí pro udržení plného stavu vědomí je paramediální šedá hmota mezencefalického tegmenta, která se rozprostírá od dorzální části retikulární formace hypotalamu rostrálně až k dolní třetině pontinního tegmenta a je součástí ascendentního retikulárního aktivačního systému. [38] Tato oblast je zásobena penetrujícími větvemi AB, ACP a zadními komunikantami. [13]

Okluze proximálního a středního segmentu AB většinou způsobuje rozsáhlé pontinní ischemie manifestující se dysartrií, dysfagií, horizontální pohledovou obrnou, lézí hlavových nervů, hemianestézií a hemiplegií nebo kvadruplegií. Devastující pontinní ischemie při BAO jsou nejčastější příčinou locked-in syndromu s kvadruplegií, anartrií a afágií. [39] Jestliže je zasaženo i pontinní tegmentum, dochází k horizontální pohledové obrně a pacient poté může komunikovat s okolím pouze vertikálními pohyby očí a mrkáním. Zvláštním projevem při ischemii v oblasti pontu je patologický smích, takzvaný „Fou rire prodromique“. [40]

Okluze distálního segmentu AB vede většinou k oboustranné ischemizaci mezencefala a talamu, manifestující se poruchou vědomí, kvadruparézou a nukleární nebo supranukleární okulomotorickou a/nebo pupilomotorickou dysfunkcí. V rámci postižení distální části AB je některými autory popisován takzvaný „top of basilar syndrom“. [36], [41], [42] Tento syndrom je charakterizován vizuálními, okulomotorickými a behaviorálními abnormalitami, často bez zjevného motorického deficitu. Mohou se rovněž objevit halucinace či živé sny. Při uni- nebo bilaterálním postižení temporálního a okcipitálního laloku se mohou objevit hemianopsie,

kvadrantanopsie, kortikální slepota nebo projevy Bálintova syndromu (simultanagnózie, optická ataxie, okulomotorická apraxie), charakterizovaného neschopností vnímat současně všechny předměty v zorném poli (postižený vnímá předmět pouze jediný a má potíže se zaměřením pohledu na předměty další).

1.6. Diferenciální diagnóza

Jak již bylo zmíněno, porucha vědomí je charakteristickým symptomem BAO. Jestliže dojde u pacienta k rozvoji náhlé poruchy vědomí, vždy by měla být diagnóza BAO zvažována. Časné stanovení diagnózy, a tedy i následná časná terapie přispívají k dosažení lepšího výsledného klinického stavu. K odlišení BAO od jiných diagnóz se využívá, v závislosti na zvažovaném onemocnění, anamnéza, laboratorní vyšetření, elektroencefalografie, vyšetření mozkomíšního moku, CT angiografie (CTA) a MR angiografie (MRA).

Epileptické záchvaty typu generalizovaných tonicko-klonických záchvatů (grand-mal) a post-paroxyzmální stav je nutné odlišit od BAO manifestující se konvulzemi. [37], [43] Narkolepsie, též známá jako DMS (syndrom Daniela Merricka), je chronická neurologická porucha, kdy mozek není schopen správně regulovat cyklus spánku a bdění. [44]

Dále je zde skupina onemocnění s rychlou progresí klinického stavu a možným postižením hlavových nervů a končetin: syndrom Guillan-Barré, syndrom Miller-Fisher, Bickerstaffova encefalitida [45], kraniální polyradikuloneuritida a myastenická krize.

Bazilární migréna byla dříve označována jako Bickerstaffova migréna, „migréna a. basilaris“, synkopální migréna. Jde o migrénu s aurou, příznaky aury jsou způsobeny symptomy z poruch mozkového kmene či obou týlních laloků. [46]

Při centrální herniaci (transtentoriální), vznikající při expanzivní lézi v supratentoriálním prostoru, je rostrální část kmene a diencefala vtlačována do tentoriálního otvoru (po klivu), následně dochází ke kompresi zadní mozkové tepny a kmenových artérií.

Centrální herniace vede postupně k rostrokaudální deterioraci funkcí kmene. Podobně i intracerebrální hemoragie do oblasti kmene a subarachnoidální hemoragie jsou odlišitelné od BAO pouze pomocí CT/MR.

Často bývá pacient „nalezen“ s poruchou vědomí, neznámou anamnézou a nejasnou dobou vzniku potíží. V tomto případě se jedná o prostou diferenciální diagnostiku poruchy vědomí, při které je nutno odlišit příčiny neurogení (viz výše), primárně psychogení, exogení (otravy, infekce, fyzikální příčina) nebo endogení (toxické, endokrinní, kardiovaskulární).

1.7. Zobrazovací techniky

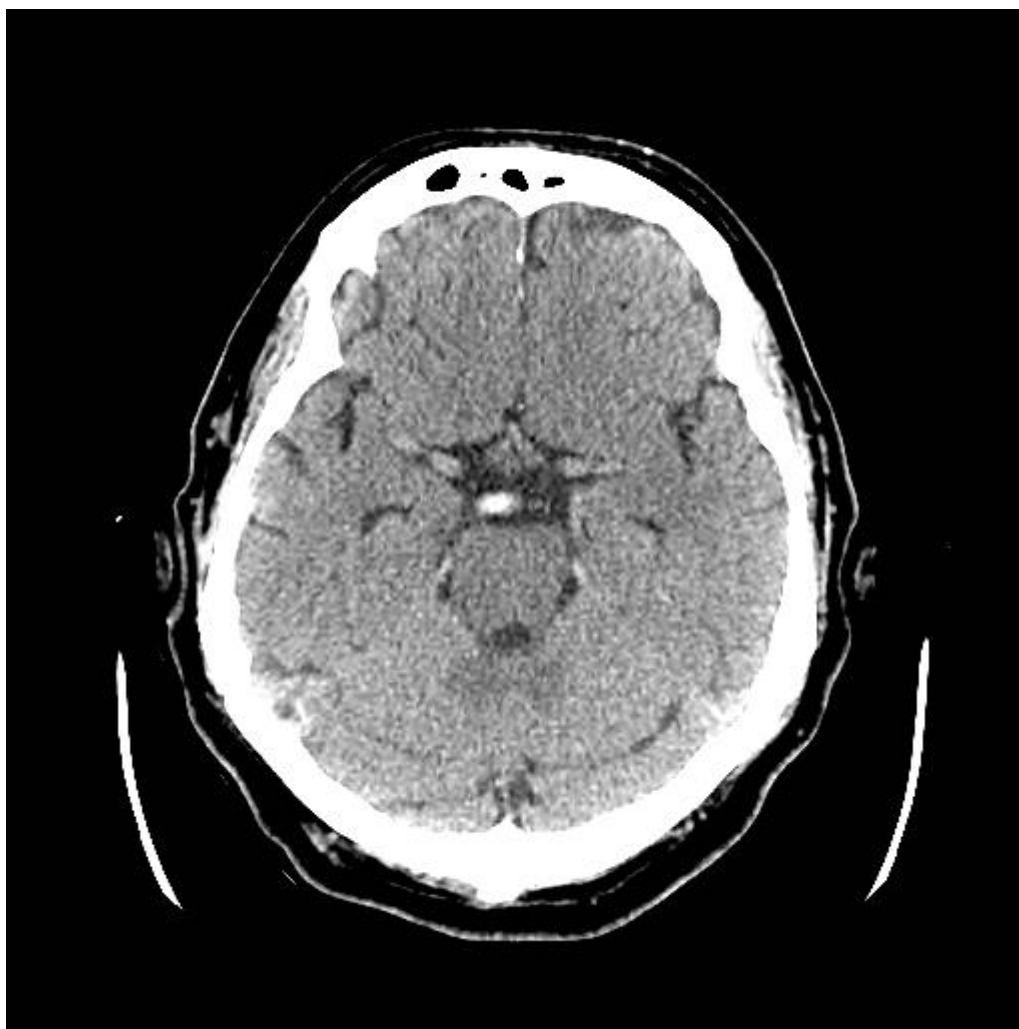
Standardem pro diagnostiku BAO je CT/CTA nebo MR/MRA. [47], [48] Duplexní sonografie je vzhledem ke své nízké senzitivitě v akutní diagnostice, a to především u okluze středního a distálního segmentu, nevýtežnou metodou. [49]

Multimodální výpočetní tomografie

Při nativním vyšetření mozku pomocí CT je možno zobrazit hypodenzní okrsek rozvinuté ischemie a hyperdenzní AB jako známku okluze. [50] Dense artery sign u AB (Figure 1) je vysoce specifický pro akutní okluzi, nicméně je patrný pouze u dvou třetin pacientů s BAO. [22], [51] Nevýhodou nativního vyšetření CT je jeho nízká senzitivita při zobrazování ischemických změn v zadním povodí. Lepších výsledků lze dosáhnout s použitím kontrastní látky. Tu lze využít jak k perfuznímu zobrazení, tak i k CTA. S pomocí perfuzní CT jsme schopni zobrazit hypoperfudovanou tkáň a současně odlišit benigní oligémii (metabolicky stabilní tkáň), penumbru a nevratně poškozenou tkáň. Na CTA se uzávěr AB zobrazí jako defekt v náplni. Nevýhodou kontrastního vyšetření CT je radiační zátěž a nutnost podání jódové kontrastní látky. Správným nastavením akvizice dat (80 kVp a 100 mAs) dosáhneme téměř

stejně úrovně efektivní radiační dávky pro nativní a kontrastní zobrazení CT: 2–3 mSv. Renální zátěž jódovou kontrastní látkou byla testována ve velké studii se 198 pacienty s akutní iCMP bez známé anamnézy renálního postižení a u žádného pacienta nebylo nutné provést dialýzu, ani nedošlo k rozvoji chronického renálního onemocnění. [52], [53] Zobrazení perfuzní CT může být zřejmě použito k výběru pacientů, kteří by mohli profitovat ze specifické terapie. [53], [54]

Obrázek 1. Nativní výpočetní tomografie, transverzální řez: dense artery sign arteria basilaris



Multimodální magnetická rezonance

Při ischemii mozkové tkáně vzniká cytotoxický edém, který omezuje difúzi protonů a který je dobře zobrazitelný na difúzně vážených obrazech (DWI). Hyperintenzní léze na DWI mají navíc prediktivní hodnotu pro výsledný klinický stav. [54]–[56] Tyto změny jsou zobrazitelné podstatně dříve na DWI než na sekvencích fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) a spin-echo. [57] DWI mohou pomoci v indikaci ke stanovení rozsahu nekrózy kmene, pokud jsou pochybnosti o indikaci k rekanalizační léčbě. [58] Na druhou stranu však sekvence FLAIR a spin-echo zřejmě nejlépe korelují s výsledným objemem infarktu. [59] Angiografie s pomocí MR dostačuje k posouzení vertebrobazilárního povodí. [60] Mismatch mezi objemem mozkové tkáně postižené restrikcí difúze a snížením perfuze představuje oblast penumbry, tedy „zachránitelné“ tkáně. [54] Nicméně prostorové rozlišení v zadním povodí je často nedostatečné k zobrazení perfuze mozkového kmene, a proto je perfuzní zobrazení málo výtěžné v porovnání s předním povodím. [61]

Digitální substrakční angiografie

Digitální substrakční angiografie (DSA) představuje zlatý standard v diagnostice BAO. Obecně se DSA používá k ověření BAO diagnostikované neinvazivními zobrazovacími metodami, a to zejména před plánovanou endovaskulární terapií. Digitální substrakční angiografie je schopna stereoskopicky zobrazit mozkové cévy s prostorovým rozlišením až 200 μm .

2. Terapeutické možnosti a přístupy v managementu akutní okluze arterie basilaris

Dornak T., Herzig R., Sanak D., Skoloudik D. Management of acute basilar artery occlusion: Should any treatment strategy prevail? Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2014 Dec; 158(4): 528-34. **IF 1,200**

2.1. Úvod

Akutní okluze arterie basilaris je spojena s těžkým a často perzistentním neurologickým deficitem a vysokou mortalitou. Bez léčby mortalita dosahuje až 86 %. [62], [63] Toto je také důvod, proč je dobrý klinický výsledek ve většině studií, na rozdíl od přední cirkulace, definován 0–3 body modifikované Rankinovy škály (mRS). Špatný klinický výsledek je častěji spojen s okluzí proximálního a středního segmentu [64], zatímco délka okluze BA a přítomnost kolaterál jsou přidavné nezávislé proměnné ovlivňující přežití pacientů. [65], [66]

Časná rekanalizace je silným prediktorem dobrého výsledného stavu u pacientů s BAO [67], ale zatím nebyl spolehlivě stanoven nejvíce efektivní terapeutický postup. V současnosti máme k dispozici několik terapeutických postupů: antitrombotická terapie (AT), intravenózní trombolýza (IVT), endovaskulární terapie [EVT – která zahrnuje intra-arteriální trombolýzu (IAT), endovaskulární sonolýzu a mechanickou trombektomii] nebo kombinace těchto metod.

Podle dosud platných doporučení European Stroke Organisation (ESO) je IAT doporučena u vybraných pacientů s akutní okluzí arterie basilaris; IVT je u bazilární okluze akceptovanou alternativou i po 4,5 h od rozvoje příznaků. [47], [48] Přestože časové okno pro podání specifické terapie není tak striktně stanoveno jako pro přední cirkulaci, kratší čas do zahájení rekanalizace je spojen s lepším výsledným klinickým stavem, zatímco špatný klinický výsledek lze častěji očekávat, pakliže je terapie zahájena po 6 hodinách od vzniku symptomů. [67]

2.2. Nespecifická terapie

Nespecifická terapie znamená, že pacient obdrží pouze antiagregační nebo antikoagulační terapii nebo jejich kombinaci. U BAO pacientů je považována antitrombotická terapie za nejméně efektivní. Po první publikované sérii případů v sedmdesátých letech [68] Archer et al. prezentovali 20 pacientů léčených buď antiagregační, nebo antikoagulační terapií s mortalitou 70 %. [62]

Od té doby bylo prezentováno několik kazuistik s případy pacientů iniciálně se projevujícími těžkým deficitem po BAO, významně se zlepšujících po nespecifické terapii [69], [70], nicméně série případů z nemocnic ukazovala úmrtnost až 86 %. [62], [63], [68], [71] Všechny tyto studie byly příliš malého rozsahu na to, aby poskytly důvěryhodná data. Schonewille et al. přinesli přesnější data na 82 pacientech: úmrtnost 40 % a 65 % přeživších pacientů odkázaných na pomoc druhých. [72] I přes to, že tito pacienti byli léčeni v době, kdy intravenózní trombolýza nebyla standardně používána, tak nebyli konsekutivně vybráni. Jedenáct pacientů bylo vyřazeno, protože byli léčeni IVT a IAT, což může být významný confounding factor. Navíc BAO bylo potvrzeno pouze u 30 % těchto pacientů. Dodnes nebyla porovnávána AT a placebo nebo jednotlivé druhy antiagregační nebo antikoagulační terapie bez další přídavné terapie (např.: IVT, EVT...).

V registru BASICS [20] 66 ze 183 (36,1 %) pacientů léčených AT mělo dobrý výsledný klinický stav (mRS 0–3) po 1 měsíci. AT skupina pacientů měla lehčí klinický deficit v National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS; průměr 15 bodů) v čase léčby v porovnání s pacienty léčenými IVT (průměr 21 bodů) a EVT (průměr 25 bodů).

Tabulka č. 1 znázorňuje výsledný klinický stavu u pacientů s BAO, kteří neobdrželi specifickou terapii.

Tabulka 1. Výsledný klinický stavu u pacientů bez specifické léčby.

Studie	Rok	n	Modifikovaná		Úmrtnost (%)
			Rankinova škála		
			0–3 (%)	4–5 (%)	
Moscow[68]	1973	9	44	22	33
Archer[62]	1977	20	5	25	70
Hacke[63]	1988	22	14	0	86
Devuyst[71]	2002	9	66	22	11
Schonewille[72]	2005	82	21	39	40
BASICS – MtM[20]	2009	104	58	30	13
BASICS – S[20]	2009	79	8	38	54

BASICS – Basilar Artery International Cooperation Study; MtM – mírný až středně těžký deficit; n – počet; S – těžký deficit

2.3. Intravenózní trombolýza

IVT je široce dostupná, standardní, reperfuční terapie akutní cévní mozkové příhody. Může být použita před transportem v rámci takzvaného „bridging“ přístupu, „drip, ship and retrieve“ protokolu, popsaného již dříve Pfeffekornem et al. jako proveditelný postup. [21]

Jediný lék schválený European Medicines Agency (EMA) pro léčbu ischemické cévní mozkové příhody je rekombinantní tkáňový aktivátor plazminogenu (rt-PA). [73] Randomizované studie prokázaly přínos u pacientů léčených do 4,5 hodiny od počátku symptomů. [74] Je známo, že po 4,5 hodinách může riziko převážit přínos v přední cirkulaci.

Jelikož BAO představuje méně častou příčinu ischemického iktu, případy s tímto typem okluze jen stěží ovlivnily tyto studie. Podle ESO doporučení, je IVT u BAO pacientů akceptovatelnou alternativou i po 4,5 hodinách od začátku příznaků. [47], [48]

Několik studií (viz Tabulku č. 2) prezentovalo podobnou účinnost IVT a endovaskulární terapie, dosahující dobrého klinického výsledku u 21–53 % (mRS 0 – 2) a 26–63 % pacientů (mRS 0 – 3). [20], [75]–[78] Nejrozsáhlejší monocentrická kohortová studie pochází z Helsinek a zahrnuje 116 pacientů léčených převážně IVT. [77] Třicet (26 %) z nich dosáhlo dobrého 3měsíčního výsledného klinického stavu, zatímco 48 (41 %) zemřelo. Sairanen et al. dosáhli rekanalizace tepny u 65 % IVT pacientů, blíží se účinnosti lokální EVT, která osciluje s různými endovaskulárními technikami mezi 62,5 a 94 %. [20], [22], [79]–[81] V systematickém srovnání IVT a EVT [76] bylo dosaženo vyšší míry rekanalizace v EVT skupině (65 %) než ve skupině léčené IVT (53 %). Dobrý výsledný klinický stav byl stěží dosažitelný u pacientů bez úspěšné rekanalizace (2 %), ale již 38 % při dosažení alespoň částečné rekanalizace. Nicméně navzdory těmto faktům se vyšší míra rekanalizace nemusí automaticky odrazit v lepším klinickém výsledku.

Tabulka 2. Výsledný klinický stav u pacientů s okluzí bazilární tepny léčených intravenózní trombolýzou

Studie	Rok	n	Modifikovaná Rankinova škála			Mortalita (%)	Doba sledování	SICH (%)	Úspěšná rekanalizace (%)
			0–2 (%)	0–3 (%)	4–5 (%)				
Lindsberg[75]	2004	50	22	32	28	40	3 měsíce	14	52
		50	30	34	20	46	1 rok		
Lindsberg,									
Mattle*[76]	2006	76	22	N/A	N/A	50	různé	11	53
BASICS – MtM[20]	2009	49	53	63	20	16	1 měsíc	6	71
BASICS – S[20]	2009	72	21	26	28	46	1 měsíc	6	66
Sairanen[77]	2011	116	26	36	22	41	3 měsíce	16	65
Miyagi[78]	2012	25	48	N/A	N/A	4	3 měsíce	8	78

BASICS – Basilar Artery International Cooperation Study; MtM – mírný až středně těžký deficit; n – počet; S – těžký deficit; SICH – symptomatická intracerebrální hemoragie

* systematický přehled literatury do roku 2005

pacienti léčeni nízkou dávkou alteplázy (0,6 mg/kg)

Pacienti s lehkým a středně těžkým klinickým deficitem v registru BASICS [20] měli stejné riziko dosažení špatného klinického výsledku po IVT i AT, ale s lepším výsledkem po IVT v porovnání s EVT. Pacienti se špatným klinickým stavem (kóma, locked-in, tetraplegie) měli nižší riziko špatného výsledného klinického stavu po IVT oproti AT skupině, ale stejné v porovnání s EVT.

Standardní dávka rt-PA při IVT je 0,9 mg/kg hmotnosti (maximum 90 mg), 10 % se aplikuje iniciálně jako bolus a zbytek v následující 60minutové infúzi. Terapeutická účinnost nižších dávek IV alteplázy pro BAO zůstává neznámá. V japonském multicentrickém registru, zahrnujícím 600 pacientů s ischemickým iktem léčených nižší dávkou (0,6 mg/kg) alteplázy, bylo porovnáno dvacet pět BAO pacientů s pacienty s okluzí arteria cerebri media (ACM). U těchto pacientů byl zaznamenán podobný výskyt symptomatické intrakraniální hemoragie (SICH) v prvních 36 hodinách (8 vs. 5 %), dobrého výsledného klinického stavu (mRS score 0–2; 48 vs. 52 %) a úmrtnosti do 3 měsíců od iktu (4 vs. 6 %). [78] Při porovnání s předešlými publikacemi s BAO pacienty byl zjištěn lepší výsledný klinický stav s menším rizikem intracerebrální hemoragie. [20, [75]–[77] Nicméně pacientů bylo příliš málo k dosažení jasného závěru. Byl popsán také případ pacienta se stenózou arterie basilaris a její následnou distální okluzí léčenou 3 dny po začátku symptomů (paréza vertikálního pohledu, nystagmus a ataktická chůze) nízkou dávkou (0,125 mg/kg) IV rt-PA, která byla podána v kontinuální infúzi po dobu 48 hodin, s dobrým výsledným klinickým stavem (mRS 0). [82]

2.4. Intra-arteriální trombolýza

Intra-arteriální trombolýza je přímé endovaskulární podání trombololytika do místa trombózy mikrokateétre, umožňující dosáhnout lokálně vysoké koncentrace trombololytika v dostatečném množství k rozpuštění trombu, zatímco systémová koncentrace agens zůstává nízká, jako prevence nežádoucích účinků. Současně můžeme zhodnotit průchodnost tepny

a kolaterální tok. Účinnost a bezpečnost této metody byla potvrzena v Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II (PROACT II) studii, první randomizované kontrolní studii (RCT) porovnávající intra-arteriální (IA) trombolýzu s placebem u akutní ischemické cévní mozkové příhody při okluzi ACM. [83]

První zkušenosti s IA trombolýzou (s použitím streptokinázy) u pacientů s vertebrobasilární tromboembolickou chorobou byla popsána Zeumerem et al. v roce 1983. [84] Od té doby bylo publikováno několik případů (viz Tabulku č. 3) hodnotících výsledný klinický stav u pacientů léčených IA trombolýzou. [22], [51], [63], [65], [66], [81], [85]–[89] Je prakticky nemožné spolehlivě porovnat nálezy z těchto studií, protože se ve velké míře lišily v metodice a čase sledování, charakteristice pacientů, čase do zahájení léčby a druhu použitého trombololytika. Nejrozsáhlejší z těchto studií zahrnovala 180 pacientů léčených urokinázou nebo streptokinázou z pěti německých center s celkovou mortalitou 43 %. [87] Kompletní rekanalizace bylo dosaženo u 99 (55 %) pacientů a částečné rekanalizace u 35 (19 %) pacientů. Dobrý výsledný klinický stav byl signifikantně asociován s dosažením průchodnosti tepny ($p < 0,001$), což potvrzuje myšlenku, že rekanalizace je nezbytná pro dobrý výsledný klinický stav.

Tabulka 3. Výsledný klinický stav u pacientů léčených intra-arteriální trombolýzou

Studie	Rok	n	Modifikovaná Rankinova škála			Úmrtnost (%)	Doba sledování	Agens	SICH (%)	Úspěšná rekanalizace (%)
			0–2 (%)	0–3 (%)	4–5 (%)					
Hacke[63]	1988	43	N/A	23	7	70	propuštění	U, ST	9.3	44
Brandt[65]	1996	51	20	29	2	69	N/A	U, rt-PA	0	51
Cross[66]	1998	24	25	33	4	63	3 měsíce	U	N/A	N/A
Eckert[85]	2002	83	23	N/A	17	60	3 měsíce	U, rt-PA, rt-PA + L-P	N/A	66
Arnold M[51]	2004	40	35	N/A	N/A	42	3 měsíce	U	5	80
Lindsberg*[76]	2006	344	24	N/A	31	55	N/A	různé	8	65
Schulte[87]	2006	180	23	N/A	N/A	43	propuštění	U, ST, rt-PA	30	74
Smith#[89]	2007	316	N/A	N/A	N/A	56	N/A	různé	7	64
BASICS – MtM[20]	2009	92	30	43	34	23	1M	různé	14	83
BASICS – S[20]	2009	196	11	17	34	49	1M	různé	14	69
Yu[81]	2010	52	42	N/A	N/A	39	propuštění	U, rt-PA	12	77
Jung[90] ²⁴	2011	106	33	44	15	41	3 měsíce	U s následnou případnou endovaskulární mechanickou rekanalizací	1	70
Chandra ³³	2011	40	35	50	17	33	3 měsíce	U, H s následnou případnou endovaskulární léčbou	13	83

BASICS – Basilar Artery International Cooperation Study; H – heparin; L-P – lys-plasminogen; MtM – mírný až středně těžký deficit; n – počet; N/A – not available; rt-PA – rekombinantní tkáňový aktivátor plasminogenu; S – těžký deficit; SICH – symptomatická intracerebrální hemoragie; ST – streptokináza; U – urokináza

* systematický přehled literatury do roku 2005; # meta-analýza

Endovaskulární rekanalizace arterie basilaris s pomocí trombolitik není založena na výsledcích randomizovaných studií. Doposud byla publikována pouze jedna RCT, která porovnávala IA aplikaci urokinázy a antikoagulaci podanou do 24 hodin od začátku vzniku symptomů. [91] Dobrý výsledný klinický stav byl pozorován u 4 z 8 pacientů léčených IA urokinázou a 1 z 8 pacientů v kontrolní skupině. Nicméně k poskytnutí spolehlivých doporučení byl celkový počet pacientů (16) příliš malý, s rozdíly v léčených skupinách (pacienti s těžkým deficitem byli častěji zařazováni do IA skupiny).

V roce 2007 Smith et al. publikovali velkou meta-analýzu 10 studií s 316 BAO pacienty léčenými IA trombolýzou.[35] V této meta-analýze byla zjištěna úspěšná rekanalizace v 64 % případů, intracerebrální hemoragie v 7 % a mortalita v 56 % (signifikantně nižší mortalita byla u pacientů s úspěšnou rekanalizací než u nezrekanalizovaných pacientů, 37 % versus 87 %, vedoucí k signifikantnímu 48 % poklesu absolute risk reduction smrti při úspěšné rekanalizaci; $p < 0,001$). Podobné výsledky byly prezentovány Lindsbergem et al. [76] v systematické analýze s 344 BAO pacienty: 55 % zemřelo, 23 % dosáhlo dobrého výsledného klinického stavu (mRS 0 – 2), rekanalizace byla úspěšná v 65 % případů a přítomnost SICH byla pozorována v 8 % případů.

Pro IA trombolýzu jsou používána různá trombolytika, např.: streptokináza, altepláza, retepláza, urokináza a heparin. Přímé srovnání těchto fibrinolytik pro IA použití stále schází. Výjimkou je pouze retrospektivně vyhodnocených 55 pacientů s okluzí velké tepny, z nichž bylo 33 pacientů léčeno reteplázou a 22 pacientů urokinázou. [92] Osmnáct z nich mělo okluzi BA a bylo zjištěno, že IA trombolýza s reteplázou nevede k signifikantnímu rozdílu v rekanalizaci, výsledném klinickém stavu, úmrtnosti nebo ICH v porovnání s IA urokinázou nebo IA prourokinázou.

2.5. Mechanická trombektomie

Časná rekanalizace má zásadní význam pro dosažení dobrého klinického výsledku u BAO. Proto byly studovány nové postupy k dosažení a udržení průchodnosti BA. Bylo vynalezeno několik nových instrumentárií k extrakci trombu. Ve většině dostupných studií byly kromě BAO zpravidla testovány i jiné velké cévy (arteria carotis interna, ACM).

2.5.1. **MERCI** (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) retriever®

(Concentric Medical, Mountain View, CA, USA) bylo první mechanické instrumentárium schválené Food and Drug Administration (FDA). Tento retriever je konstruován z nitinolového „paměťového“ drátu, který je dopraven k trombu v lineární podobě. Jakmile je nasazen, vrací se zpět do své vinuté podoby k uchycení trombu a poté je stažen ke konci katétru, kde je aspirován. Lutsep et al. [93] analyzovali data o vertebrobazilárních okluzích z MERCI a Multi-MERCI studií. Pacienti léčení do 8 hodin od rozvoje symptomů dosáhli dobrého výsledného klinického stavu ve 41 % případů. Rekanalizace tepny bylo dosaženo v 21 z 27 (78 %) případů a pacienti s úspěšnou rekanalizací měli častěji lepší klinický výsledný stav. Úmrtnost byla 44 %. Když byli porovnání pacienti (n = 305) se selháním IVT s těmi, kteří IVT neobdrželi (všichni léčení MERCI katétre), byly zjištěny podobné výsledky stran dobrého výsledného stavu, tendence k nižší mortalitě a úspěšnosti rekanalizace. [94] Vertebrobazilární okluze byla zastoupena 25 (non-IV rt-PA) a 3 (selhání IV rt-PA) pacienty. Dobrý výsledný klinický stav byl pozorován v 28 %, resp. 66 % případů po 3 měsících s úspěšnou rekanalizací v 76 %, resp. 100 %.

2.5.2. **Penumbra** system® (Penumbra Inc., Alameda, CA, USA) pracuje s reperfúzním katétre zaváděným po neurovaskulárním vodícím drátu k trombu. Co do velikosti vhodně zvolený separátor je zaváděn a retrahován skrz katétr k vytlačení

trombu a následné aspiraci odsávacím zařízením. Penumbra® pivotal stroke trial vedl k jeho schválení FDA a ukázal 82% míru úspěšné rekanalizace, 11% výskyt SICH a dosažení dobrého výsledného klinického stavu (mRS 0 – 2) v 25 % případů. [95] Nicméně v této studii bylo zahrnuto pouze 11 pacientů s vertebrobazilární okluzí. Lepší výsledky byly publikovány Hussainem et al. u 157 pacientů s okluzí velké mozkové cévy, dosahující dobrého výsledného klinického stavu (mRS 0 – 2) v 41 % případů. [96] K posouzení efektivity BAO budou nutné další studie.

2.5.3. V poslední době se staly stent-retrievery dominantním nástrojem při léčbě ischemických iktů. Systém **Solitaire** (Solitaire™ AB and FR, ev3 Inc., Irvine, CA, USA) je založen na samorozpínacím zpětně extrahovatelném stentu, který je aplikován na trombus a odstraněn zpět spolu s ním. Mattle et al. [16] shromáždil data o 29 pacientech s BAO z 3 pilotních studií a prezentovali 90% úspěšnost rekanalizace, 31% úmrtnost a 45% dosažení dobrého výsledného klinického stavu (mRS 0–2) u přeživších. Nicméně, tyto studie se lišily v zastoupení BAO a terapii před a po použití systému Solitaire. [97]–[99] V nedávné studii Mordasini et al. prezentovali 14 konsekutivních pacientů s BAO léčených systémem Solitaire TM s následnou případnou dodatečnou multimodální terapií (např.: tromboaspirace, IV a/nebo IA trombolýza, perkutánní transluminální angioplastika). [100] Tříměsíční dobrý výsledný klinický stav (mRS 0–2) byl pozorován u 28,6 % (4/14) pacientů, s celkovou mortalitou 35,7 % (5/14). Intrakraniální hemoragie byly zaznamenány u 3 % pacientů s BAO, kteří podstoupili mechanickou trombektomii. [97]–[101] Solitaire™ může být použit jako jediné instrumentarium a metoda první volby, mohou však nastat obtížné situace, které budou vyžadovat další přidavné postupy jako například zavedení permanentního stentu nebo balónkovou

angioplastiku. [100], [102] V randomizované studii SWIFT, která zahrnovala 113 pacientů (2 % s okluzí v zadní cirkulaci) léčených do 8 hodin od vzniku symptomů, dosáhl Solitaire lepších radiologických, bezpečnostních i klinických výsledků než retriever MERCI. [103]

2.5.4. Endovaskulární sonolýza

EKOS[®] MicroLysUS infuzní katétr (EKOS Corporation, Bothell, WA, USA) je standardní mikroinfuzní katétr s kruhovým ultrazvukovým převodníkem na jeho hrotu, který vytváří 360° obvodovou pulsní vlnu kolem koncové části katétru. Katétr je konstruován k použití v kombinaci s IA infuzí trombololytika. Ultrazvuk přenáší mechanické tlakové vlnění na trombus, čímž exponuje větší část povrchu trombu trombololytika a tak zkracuje čas a celkový objem trombololytika. EKOS[®] je proveditelnou metodou v managementu akutního iktu. [104]–[106] Kuliha et al. porovnávali 7 BAO pacientů léčených endovaskulární sonolýzou a publikovali snížení úmrtnosti v porovnání s kontrolami (0 vs. 66,7 % pacientů, $p = 0,013$). [107] Účinnost u BAO musí být objasněna stejně, jako je nutné porovnání s ostatními endovaskulárními technikami.

2.6. „Bridging“ terapie

„Bridging“ terapie je postup, který používá IVT s následnou IA trombolýzou nebo endovaskulární mechanickou rekanalizací nebo obojím. Kombinuje rychlost a širokou dostupnost IV rt-PA (dávky od 0,6 do 0,9 mg/kg [94], [108], [109]) nebo inhibitorů glykoproteinu IIb/IIIa abciximabu a tirofibanu s endovaskulárními technikami, účinnějšími co do míry rekanalizace. [20], [22], [98], [100] I přes publikovaný přínos tohoto terapeutického postupu ve dvou meta-analýzách u pacientů s okluzí velkých tepen [110], [111] nedávné studie neukazují signifikantní rozdíly ve výsledném klinickém stavu u pacientů léčených „bridging“ konceptem, IVT samotnou, nebo endovaskulární léčbou samotnou. [112], [113]

Georgiadis et al. porovnávali IVT s kombinací IV a IA trombolýzy v meta-analýze zahrnující 11 studií a 457 pacientů. [111] Sto čtyřicet pacientů ze 4 studií obdrželo 0,9 mg/kg IV rt-PA, zatímco 317 pacientů v 7 studiích 0,6 mg/kg. Pacienti léčení dávkou 0,9 mg/kg dosahovali ve vyšší míře dobrého klinického výsledku ($p = 0,022$) a při podobném riziku SICH ($p = 0,70$). V meta-analýze provedené Mazighim et al. [110] s 559 pacienty v 15 studiích nebyl nalezen rozdíl v rekanalizaci, výsledném klinickém stavu, výskytu SICH ani úmrtnosti mezi těmito dvěma dávkami. Úspěšné rekanalizace bylo dosaženo v 69,6 % případů, výskytu SICH v 8,6 % a 48,9 % pacientů dosáhlo dobrého výsledného klinického stavu, zatímco 17,9 % pacientů zemřelo. Kratší čas do zahájení IV terapie zlepšil jak míru rekanalizací, tak úmrtnost. Tyto meta-analýzy měly hlavní limitace ve variabilitě charakteristik jednotlivých pacientů a endovaskulárních technik, navíc většina z pacientů (63 % průměrně) měla okluzi ACM.

V Interventional Management of Stroke (IMS) III studii bylo randomizováno 656 pacientů, 434 pacientů k IVT + endovaskulární terapii a 222 k IVT samotné. [113] Nebyl nalezen rozdíl v zastoupení pacientů s dobrým výsledným klinickým stavem (mRS 0 – 2) při použití jednotlivých léčebných metod za 90 dní (40,8 % u IVT + EVT a 38,7 % u IVT), s přibližně stejnou úmrtností (19,1 vs. 21,6 %; $p = 0,52$) a výskytem SICH (6,2 vs. 5,9 %; $p = 0,83$). V první fázi této studie, zahrnující 284 pacientů, byla CT angiografie prováděna nekonstantně a pacienti s NIHSS ≥ 10 byli zahrnuti do studie pouze s podezřením na okluzi velké cévy. Stent-recovery byly použity pouze u malého počtu pacientů, navíc jen 4 pacienti s BAO byli vzati do této studie. Průměrný „door-to-needle time“ byl 86 minut a průměrný čas od „napíchnutí cévy“ do EVT byl 44 minut. I přes velký důraz na zkrácení času do zahájení endovaskulární terapie byl tento čas v IMS III studii delší než v IMS I a IMS II studiích. Kass-Hout et al. publikovali podobný výsledný klinický stav, úspěšnost revaskularizace, výskyt SICH a úmrtnosti u 106 pacientů léčených IVT + EVT nebo EVT samotnou.[112] Nicméně endovaskulární terapie byla zahájena signifikantně dříve než kombinovaná léčba (125 ± 40 vs.

227±88 min; $p < 0,0001$). Na základě těchto meta-analýz se zdá, že přídavná endovaskulární léčba by měla být zahájena co nejdříve, a ne pouze chápána v rámci tzv. „rescue strategy“. [110]

Pfefferkorn ukázal proveditelnost strategie „drip, ship and retrieve“ na 52 BAO pacientech. [21] Pacienti, kteří obdrželi plnou dávku IVT s následnou EVT ($n = 26$), dosáhli lepších klinických výsledků (mRS 0 – 2) než pacienti ($n = 26$) léčení primárně EVT s nebo bez předcházejícího podání tirofibanu (38 vs. 12 %; $p = 0,03$). „Bridging“ s abciximabem před IA aplikací rt-PA u BAO pacientů byl testován ve dvou různých studiích s dosažením dobrého klinického výsledku (mRS 0 – 3) ve 35 % případů, resp. 15 %, s účinností rekanalizace 83,7, resp. 85 %. [79], [114] V porovnání se skupinou pacientů léčených samotnou IA rt-PA bylo dosaženo vyšší míry rekanalizace (83,7 vs. 62,5 %; $p = 0,03$), vyššího procenta přeživších (58,1 vs. 25 %; $p = 0,01$) a většího počtu pacientů s dobrým klinickým výsledkem (mRS 0–3; 34,9 vs. 12,5 %; $p = 0,02$) u pacientů ve skupině léčené kombinovaným přístupem.

Akutní okluze arterie basilaris je asociovaná s těžkým a přetrvávajícím neurologickým deficitem, vysokou mírou úmrtnosti a její časná rekanalizace je zásadní. Nicméně, vyšší míra rekanalizace není nezbytně asociovaná s lepším výsledným klinickým stavem. V současnosti je k dispozici několik léčebných metod zahrnujících kombinace postupů a „bridging“ přístup. Trend pro lepší klinický výsledek u „bridging“ přístupu v některých studiích musí být potvrzen s pomocí velkých RCTs. Jak u pacientů s okluzí v přední cirkulaci, tak i s okluzí AB je nutno zkrátit čas do zahájení léčby a také EVT má být pravděpodobně zahájena co nejdříve a nemá být považována za pouhou „rescue strategii“.

3. Prediktory výsledného klinického stavu u akutní okluze arterie basilaris

Dorňák T., Herzig R., Skoloudík D., Sanák D., Kuliha M., Roubec M., Köcher M., Procházka V., Král M., Veverka T., Hlušík P., Zapletalová J., Herman M. Outcome predictors in acute basilar artery occlusion. *Can J Neurol Sci.* 2014 May; 41(3): 368-74. **IF 1,525**

3.1. Úvod

Okluze arterie basilaris je méně častou příčinou ischemické cévní mozkové příhody. Tento konkrétní typ iCMP se vyskytuje přibližně v 1 % všech iCMP a je zaznamenán přibližně u 8 % pacientů se symptomatickou ischemií ve vertebrobasilárním povodí. [14], [16] Symptomy z okluze arterie basilaris jsou heterogenní a mohou kolísat od mírných a přechodných symptomů zahrnujících vizuální, okulomotorické a behaviorální abnormality až po syndrom locked-in nebo kóma. [36], [43] I přes nedávné pokroky v léčbě akutní iCMP může přetrvávat těžký a perzistující neurologický deficit s vysokou úmrtností. [115] Kromě toho jsou pacienti s BAO v průměru o dekádu mladší než ostatní pacienti s iCMP. [14], [16] Akutní iCMP v důsledku BAO se objevuje dokonce i u dětí, s odhadovanou incidencí 0,037 na 100 000 dětí za rok. [17]–[19]

Několik studií, včetně metaanalýz a studií registrů, vyhodnocovalo odpověď na léčbu při různých terapeutických postupech v managementu akutních ischemických cévních mozkových příhod. [20], [22], [76], [77] Podobně je tomu u BAO, kdy se většina studií soustředila na zhodnocení vztahu mezi klinickým výsledkem a mírou rekanalizace nebo typem terapie. Například studie BASICS naznačovala, že se efektivita různých terapeutických modalit může lišit u pacientů s lehkým až středně těžkým deficitem. Nicméně, nebyla nalezena

statisticky signifikantní převaha některého z léčebných postupů: antitrombotická terapie, intravenózní trombolýza a endovaskulární léčba. [20]

U pacientů s BAO zatím nebyl detailněji zkoumán vliv dalších faktorů ovlivňujících výsledný klinický stav. Zhodnocení role těchto rizikových faktorů z běžné klinické praxe by mělo rozšířit znalosti v této oblasti a pomoci při výběru z různých léčebných strategií (včetně invazivních a méně dostupných intra-arteriálních metod a „bridging“ přístupu) a také při projektování randomizovaných kontrolních studií.

Cílem této studie je identifikovat prediktory dobrého výsledného klinického stavu u pacientů s iCMP na podkladě BAO.

3.2. Metodika

Pacienti a inkluzivní kritéria

Byla provedena bicentrická retrospektivní studie s použitím nemocničních registrů zahrnující všechny pacienty s iCMP. Do studie bylo zahrnuto 70 konsektivních pacientů s iCMP na podkladě BAO hospitalizovaných od ledna 2006 do května 2013. Všichni pacienti splnili následující inkluzivní kritéria: neurologický deficit ze zadního povodí, BAO potvrzená TOF MRA nebo CTA. Nebyla stanovena žádná vylučovací kritéria.

Data

Data byla získávána ze zdravotnické dokumentace a zahrnovala: základní charakteristiky pacientů, rizikové faktory, antitrombotická terapie před příhodou, neurologický deficit v čase léčby, typ léčby a odhadovaný čas do jejího zahájení, míra rekanalizace, změna v neurologickém deficitu (rozdíl při přijetí a při propuštění pacienta), radiologické nálezy po léčbě, 30 a 90denní výsledný klinický stav.

Byli zaznamenány následující rizikové faktory (známé i nově diagnostikované): arteriální hypertenze, diabetes mellitus, hyperlipidémie, fibrilace síní, ischemická choroba srdeční, kouření, nedávné trauma krku, disekce vertebrální tepny.

Neurologický deficit v čase léčby byl hodnocen pomocí NIHSS. Současně, a ve shodě se studií BASICS [20], se tíže neurologického postižení hodnotila jako těžká (kóma, locked-in stav, tetraplegie) nebo mírně až středně těžká (jiná než těžká).

Za čas vzniku BAO byl považován čas vzniku symptomů z dysfunkce v zadní cirkulaci udávané pacientem nebo svědky. V případech, kdy nebyl znám přesný čas BAO, byl použit čas, kdy byl pacient naposledy prokazatelně zcela zdrav. Tranzitorní ischemické ataky byly zaznamenávány odděleně v rámci prodromální fáze.

O typu použité terapie rozhodoval ošetřující lékař. Byly použity následující terapeutické postupy: 1) Pouze AT, zahrnující antiagregační a antikoagulační léčbu, které byly použity podle dosud platných ESO doporučení [47], [48]; 2) IVT s použitím rekombinantního tkáňového aktivátoru plasminogenu (rt-PA [Actilyse®; Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Německo]); 3) IVT s následnou EVT; 4) Pouze EVT. Endovaskulární terapie zahrnovala intra-arteriální trombolýzu s rt-PA, perkutánní transluminální angioplastiku (PTA), mechanickou trombektomii (Solitaire™ AB, ev3 INC, Irvine, CA, USA), stenting (Wingspan™ Stent System with Gateway™ PTA Balloon Catheter; Boston Scientific Corporation, Natick, MA, USA), endovaskulární sonolýzu (Micro Lys US Sonography Catheter; EKOS Corporation, Bothel, WA, USA); nebo kombinace výše zmíněných metod. Ve všech čtyřech skupinách byl zaznamenán čas do zahájení terapie. Čas do zahájení terapie byl definován jako čas od vzniku symptomů do zahájení IVT ve skupině pacientů léčených IVT a IVT+EVT (IVT byla první terapie, kterou pacient obdržel i ve druhé skupině) a jako čas od vzniku symptomů do „napíchnutí“ tepny ve skupině pacientů léčených EVT. V AT skupině byl čas do zahájení léčby

definován jako čas do prvního podání antitrombotické medikace. Čas vzniku symptomů byl znám u všech pacientů

Třiceti a devadesátidenní výsledný klinický stav byl vyhodnocován pomocí mRS s dobrým výsledným klinickým stavem definovaným jako 0–3 skóre této škály. Tato definice byla použita u BAO s přihlédnutím k přirozeně těžšímu průběhu tohoto typu iCMP, podobně jako u v minulosti publikovaných studií věnujících se výslednému klinickému stavu po BAO. [14], [20], [79] Vyhodnocování mRS bylo prováděno v rámci sledování formou klinických vizit certifikovaným neurologem a zaznamenáváno do zdravotnické dokumentace.

K radiologické kontrole po léčbě bylo použito CT nebo MRI (magnetic resonance imaging), a to do 24 hodin po zahájení terapie. Přítomnost hemoragických a ischemických změn byla vyhodnocována certifikovaným radiologem a systematicky zaznamenávána. Symptomatická intrakraniální hemoragie byla definována jako jakékoli CT nebo MRI dokumentované krvácení spojené se zhoršením klinického stavu pacienta. [116] Rekanalizace byla hodnocena pomocí Trombolysis in Cerebral Infarction Score (TICI) [117] jako kompletní až parciální (TICI 2-3) a minimální až žádná (TICI 0-1). Skórování bylo provedeno na konci DSA u pacientů léčených IVT+EVT a pouze EVT. Ve skupině pacientů léčených IVT bylo použito CTA, MRA nebo transkraniální dopplerovská ultrasonografie (TCD) provedené do 24 hodin po léčbě. Míra rekanalizace byla hodnocena certifikovaným radiologem (CTA a MRA) nebo certifikovaným neurologem (TCD). Úspěšnost rekanalizace byla rozdělena na kompletní až parciální a minimální až žádnou u CTA, MRA a TCD. Výsledky byly přezkoumány 2 neurology a radiologem a nebyly zaznamenány žádné neshody. Posuzující lékaři nebyli zaslepeni.

Statistická analýza

Normalita dat byla ověřena pomocí testu Shapiro-Wilk. K posouzení závislosti mezi klinickým výsledkem léčby a kategoriálními parametry byl použit Fisherův přesný test. Pro posouzení vlivu kvantitativních parametrů byl použit Mann-Whitney U-test nebo Studentův t-test. K vyhledání nezávislých významných prediktorů dobrého výsledného klinického stavu byla použita binární vícenásobná logistická regrese s vybranými parametry (byly vybrány pouze ty, které vyšly signifikantně v logistické regresi s jedním parametrem). Testy byly provedeny na hladině signifikance 0,05. Ke statistické analýze dat byl použit software SPSS verze 15 (SPSS Inc., Chicago, USA).

3.3. Výsledky

Do studie bylo zařazeno 70 pacientů (51 mužů, průměrný věk $64,5 \pm 14,5$ let) ze dvou participujících center. Okluze bazilární arterie byla potvrzena u 61 pacientů pouze pomocí CTA, u 7 pacientů pomocí MRA s následnou CTA nebo digitální substrakční angiografií a u 2 pacientů pouze s pomocí MRA. Žádný s pacientů neměl v poslední době trauma krku nebo disekci arterie vertebralis.

Deset (14,3 %) pacientů bylo léčeno AT, 22 (31,4 %) pacientů EVT, 20 (28,6 %) pacientů IVT a 18 (25,7 %) pacientů kombinovaně, IVT s následnou EVT. Ve skupině léčené EVT bylo: 6 pacientů léčeno pouze intra-arteriální trombolýzou, 4 pacienti pouze mechanickou trombektomií, 3 pacienti pouze PTA, 1 pacient byl stentován a 8 pacientů bylo léčeno kombinací těchto metod. Ve skupině léčené IVT+EVT byli: 4 pacienti následně léčeni intra-arteriální trombolýzou, 5 pacientů mechanickou trombektomií, 1 pacient endovaskulární sonolýzou, 1 pacient PTA, 1 pacient byl stentován a 6 pacientů bylo léčeno kombinací těchto metod. Základní charakteristiky pacientů jsou znázorněny v Tabulce č. 4.

Tabulka 4. Základní charakteristiky pacientů

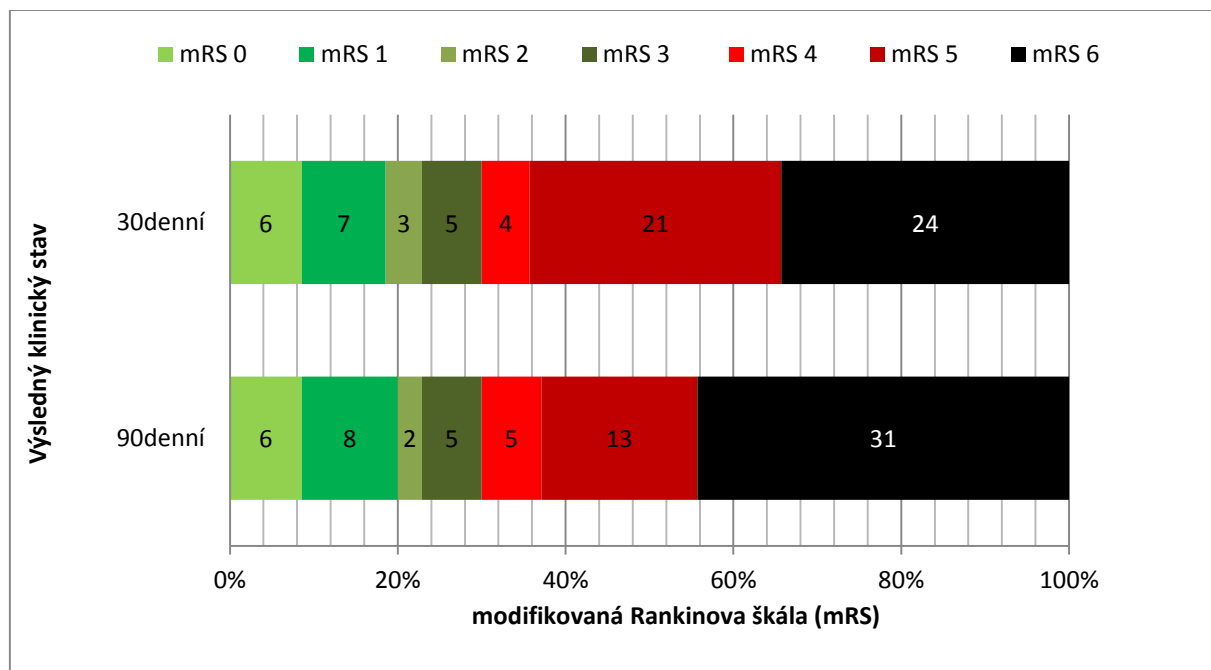
Sledovaný faktor	Všichni (n = 70)	%
Věk (průměr ± SD)	64,5 ± 14,5	
Muži	51	72,9
Přítomnost		
Arteriální hypertenze	52	74,3
Ischemická choroba srdeční	27	38,6
Fibrilace síní	15	21,4
Diabetes mellitus	29	41,4
Hyperlipidémie	31	44,3
Kouření	16	22,9
AT před příhodou	23	32,9
Léčebná metoda		
AT	10	14,3
IVT	20	28,6
IVT+EVT	18	25,7
EVT	22	31,4
Deficit v čase léčby		
Mírný až středně těžký	35	50,0
Těžký	35	50,0
NIHSS skóre (průměr ± SD)	20,5 ± 9,0	

AT – antitrombotická terapie, EVT – primární endovaskulární terapie, IVT – primární intravenózní terapie, IVT+EVT – intravenózní trombolýza s následnou endovaskulární terapií, NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale, SD – standardní odchylka.

Částečná nebo kompletní rekanalizace byla pozorována u 21 (31,6 %) pacientů léčených IVT, 16 (88 %) pacientů léčených IVT+EVT, 21 (90,9 %) pacientů léčených EVT a 2 (22,2 %) pacientů léčených AT. Symptomatická intracerebrální hemoragie byla pozorována u 12,9 % pacientů.

Třiceti a devadesátidenní výsledný klinický stav je znázorněn v grafu č. 1.

Graf 1. Třiceti a devadesátidenní výsledný klinický stav.



mRS – modifikovaná Rankinova škála

Dobrý výsledný klinický stav byl pozorován u 21 (30,0 %) pacientů (2 [20,0 %] AT pacienti, 5 [25,0 %] IVT pacientů, 9 [50,0 %] IVT+EVT pacientů a 5 [22,7 %] EVT pacientů; $p=0,216$) a nelišil se pro 30. a 90. den. Celková mortalita byla 34,3 % (24 pacientů) 30. den a 44,3 % (31 pacientů) 90. den. Tabulka č. 5 ukazuje rozdíly mezi pacienty s dobrým a špatným výsledným klinickým stavem. Byly nalezeny následující statisticky signifikantní rozdíly mezi pacienty s dobrým a špatným klinickým stavem: průměrný věk (54,2 vs. 68,9 let; $p = 0,0001$); přítomnost arteriální hypertenze (52,4 % vs. 83,7%; $p = 0,015$) a diabetes mellitus (9,5 % vs. 55,1 %; $p = 0,0004$); přítomnost těžkého neurologického deficitu (14,3 % vs. 65,3 %; $p = 0,0002$); neurologický deficit v čase léčby (14,0 vs. 24,0 medián NIHSS bodů; $p = 0,001$); úspěšná rekanalizace (90,0 % vs. 54,2 %; $p = 0,005$); a změny v neurologickém deficitu (12,0 vs. 1,0 medián rozdílu NIHSS bodů; $p = 0,007$).

Tabulka 5. Rozdíly mezi pacienty s dobrým a špatným výsledným klinickým stavem (30denní klinický výsledek)

Sledovaný faktor	Výsledný stav		p
	Dobrý	Špatný	
Věk	54,2 (13,2)	68,9 (12,8)	0,0001*
Muži	16 (76,2 %)	35 (71,4 %)	0,776
Přítomnost			
Arteriální hypertenze	11 (52,4 %)	41 (83,7 %)	0,015*
Ischemická choroba srdeční	5 (23,8 %)	22 (44,9 %)	0,115
Fibrilace síní	4 (19,0 %)	11 (22,9 %)	1,000
Diabetes mellitus	2 (9,5 %)	27 (55,1 %)	0,0004*
Hyperlipidémie	8 (38,1 %)	23 (48,9 %)	0,442
Kouření	6 (33,3 %)	10 (26,3 %)	0,752
AT před příhodou	5 (23,8 %)	18 (37,5 %)	0,406
mRS před příhodou [průměr (min. –max.)]	0 (0–1)	0 (0–4)	0,428
Těžký neurologický deficit v čase léčby	3 (14,3 %)	32 (65,3 %)	0,0002*
NIHSS v čase léčby	14,0 (7,5–20)	24,0 (16,0–30,0)	0,001*
Čas do zahájení terapie (hodiny)	4,2 (2,4–7,3)	4,6 (3,0–7,8)	0,160
Léčebná metoda			0,235
AT	2 (9,5 %)	8 (16,3 %)	
IVT	5 (23,8 %)	15 (30,6 %)	
IVT+EVT	9 (42,9 %)	9 (18,4 %)	
EVT	5 (23,8 %)	17 (34,7 %)	
Úspěšná rekanalizace	18 (90,0 %)	26 (54,2 %)	0,005*
Změna v NIHSS	12,0 (5,5–15,5)	1,0 (-0,3–10,8)	0,007*
Radiologické nálezy po léčbě			
Hemoragie	1 (4,8 %)	7 (18,4 %)	0,238
Ischemie	12 (60,0 %)	31 (81,6 %)	0,114

Data jsou uvedena jako průměr (SD), počet (%), nebo medián (25th–75th percentil), pokud

není uvedeno jinak,

* $p < 0,05$

AT - antitrombotická terapie, EVT - primární endovaskulární terapie, IVT - primární

intravenózní terapie, IVT+EVT - intravenózní trombolýza s následnou endovaskulární terapií,

max. - maximum, min. - minimum, mRS - modified Rankin scale, NIHSS - National

Institutes of Health Stroke Scale.

Věk (OR = 0,920, 95 % CI = 0,878 – 0,964; $p = 0,0005$), přítomnost arteriální hypertenze (OR = 0,215, 95 % CI = 0,068 – 0,673; $p = 0,008$) a diabetes mellitus (OR = 0,086,

95 % CI = 0,018 – 0,409; p = 0,002), přítomnost těžkého neurologického deficitu (OR = 0,089, 95 % CI = 0,023 – 0,344; p = 0,0005), hodnota NIHSS v čase léčby (OR = 0,903, 95 % CI = 0,846 – 0,963; p = 0,002), a úspěšná rekanalizace (OR = 7,615, 95 % CI = 1,589 – 36,51; p = 0,011) byli identifikováni logistickou regresní analýzou jako signifikantní prediktory výsledného klinického stavu, tak jak je znázorněno v Tabulce č. 6.

Tabulka č. 6. Výsledky logistické regresní analýzy (neadjustované OR) – závislá proměnná 30denní mRS 0–3

Sledovaný faktor	OR	95 % CI	p
Věk	0,920	0,878–0,964	0,0005*
Muži	0,781	0,240–2,543	0,682
Přítomnost			
Arteriální hypertenze	0,215	0,068–0,673	0,008*
Ischemická choroba srdeční	0,384	0,121–1,213	0,103
Fibrilace síní	0,791	0,220–2,848	0,720
Diabetes mellitus	0,086	0,018–0,409	0,002*
Hyperlipidémie	0,642	0,225–1,835	0,408
Kouření	1,400	0,414–4,729	0,588
AT před příhodou	1,521	0,163–1,664	0,271
mRS před příhodou	0,492	0,120–2,018	0,324
Těžký neurologický deficit v čase	0,089	0,023–0,344	0,0005*
NIHSS v čase léčby	0,903	0,846–0,963	0,002*
Čas do zahájení terapie	0,198	0,017–2,313	0,197
Léčebná metoda			0,216
EVT vs. AT	1,333	0,209–8,49	0,761
Úspěšná rekanalizace	7,615	1,589–36,51	0,011*
Radiologické nálezy po léčbě			
Hemoragie	0,221	0,025–1,938	0,173
Ischemie	0,339	0,101–1,140	0,080

*p<0,05

AT - antitrombotická terapie, CI - interval spolehlivosti, EVT - primární endovaskulární terapie, IVT: primární intravenózní terapie, IVT+EVT: intravenózní trombolýza s následnou endovaskulární terapií, mRS: modified Rankin scale, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, OR: odds ratio.

Vícenásobná binární logistická regresní analýza poté identifikovala vysoký věk (OR = 0,932, 95 % CI = 0,882 – 0,984; p = 0,012), přítomnost diabetes mellitus (OR = 0,105, 95 % CI = 0,018 – 0,618; p = 0,002) a přítomnost těžkého neurologického deficitu (OR = 0,071, 95 % CI = 0,013 – 0,383; p = 0,002) jako signifikantní nezávislé negativní prediktory dobrého výsledného klinického stavu.

3.4. Diskuze

Většina předchozích studií, které se věnovaly problematice pacientů s BAO, vyhodnocovala vztah mezi výsledným klinickým stavem a mírou rekanalizace nebo typem terapie. Nicméně význam ostatních faktorů dosud nebyl detailněji studován.

V naší studii byl věk identifikován jako signifikantní nezávislý prediktor 30 a 90denního klinického stavu stejně jako dlouhodobého (≥ 12 měsíců) klinického stavu ve studii provedené Jungem et al. [22] Ve shodě s předešlými studii nebyl nalezen vztah mezi pohlavím a výsledným klinickým stavem. [118], [119]

Jako prediktor výsledného stavu byla pomocí univariační analýzy identifikována arteriální hypertenze, nicméně stejně jako ve studii Junga et al. [22], která přinesla informaci o vlivu na 3měsíční přežití stejně jako na dlouhodobě přežití, nebyla potvrzena s pomocí multivariační logistické regresní analýzy. Naproti tomu, diabetes mellitus byl identifikován jako signifikantní nezávislý negativní prediktor dobrého výsledného klinického stavu.

Podobně jako u předchozích studií [64], [77], [87], [120] byla nalezena silná vazba mezi tíží neurologického postižení před léčbou a výsledným klinickým stavem. Jung et al. [22] poté také identifikovali nízkou hodnotu NIHSS skóre jako signifikantní prediktor dobrého nebo středně těžkého výsledného klinického stavu a přežití po třech měsících. V naší studii byl těžký neurologický deficit identifikován jako signifikantní nezávislý negativní prediktor dobrého výsledného stavu po 30 i 90 dnech.

Dosud byly publikovány kontroverzní výsledky týkající se možného vztahu mezi časem do zahájení terapie a výsledným stavem pacientů s BAO. Konkrétně ve studii provedené Nagelem et al. [79] Strbianem et al. [121] a stejně tak v naší studii (čas do zahájení léčby, 3,9 versus 4,3 hodin u pacientů s dobrým vs. špatným výsledným stavem; $p = 0,676$) nebyla nalezena signifikantní závislost na výsledném klinickém stavu. Naproti tomu ze subanalýzy dat studie BASICS vyplývá, že dřívější zahájení specifické rekanalizační terapie je spojeno s lepším výsledným stavem a výrazným vzestupem rizika špatného výsledného stavu, jestliže je terapie zahájena po 6 hodinách od předpokládaného vzniku BAO. [67] Oproti iCMP v přední cirkulaci, význam času do zahájení terapie u BAO zůstává nejasný.

Hlavním cílem všech terapeutických postupů zůstává úspěšná rekanalizace tepny. Schonewille et al. [20] prezentovali úspěšnou rekanalizaci jako protektivní faktor proti špatnému výslednému stavu u pacientů léčených IVT (RR = 0,67) a EVT (RR = 0,75). V prezentovaném souboru pacientů bylo dosaženo částečné nebo plné rekanalizace u 62,9 % pacientů, častěji pak u pacientů s dobrým (94,1 %) versus špatným (53,3 %) výsledným klinickým stavem. Podle dosud publikovaných výsledků se účinnost jednotlivých léčebných metod liší. Například v recentní studii Sairanen et al. [77] bylo dosaženo 65% rekanalizace u pacientů léčených IVT, což se blíží účinnosti EVT, která se zatím zdá nejefektivnější rekanalizační metodou, s 62,7–83,7% mírou rekanalizace. [20], [22], [79] Kromě těchto velkých studií, které zahrnují přes 100 pacientů, existuje i několik menších, hodnotících míru rekanalizace u různých typů EVT. Úspěšné rekanalizace bylo dosaženo až u 94 % pacientů s pomocí lokální trombolýzy a následné balónkové angioplastiky a až u 77 % s pomocí lokální trombolýzy s následným stentingem. [80], [81] V prezentované studii byla pozorována částečná nebo úplná rekanalizace u 26,6 % pacientů léčených IVT, u 88,2 % pacientů léčených IVT+EVT a 90,0 % pacientů léčených pouze EVT.

Zdánlivý, i když statisticky nesignifikantní, trend pro lepší výsledný klinický stav byl pozorován u pacientů léčených kombinací IVT s následnou EVT. Je překvapující, že i přes velmi vysokou úspěšnost rekanalizace v EVT skupině a nízkou úspěšnost rekanalizace v IVT skupině, mají tyto skupiny téměř shodný výsledný klinický stav (20,0 % v EVT skupině vs. 26,7 % v IVT skupině). Částečně může být tento fakt vysvětlen použitím rozdílných metod při vyhodnocování míry rekanalizace v IVT a EVT skupině. Lindsberg et al. [76] a studie BASICS [20] rovněž naznačují, že účinnost a IVT a EVT při léčbě BAO může být podobná. Nicméně, dosud nebylo publikováno žádné přímé srovnání IVT a EVT pro BAO. Existuje jediná studie s 52 pacienty s BAO [21], která porovnávala EVT versus IVT + EVT. Výsledky z této studie jsou srovnatelné s prezentovanou studií (50,0 % vs. 47,1 % IVT+EVT pacientů a 23,0 vs. 20,0 % EVT pacientů dosáhlo dobrého 90 denního výsledného klinického stavu; mRS 0–3).

Počet pacientů, kteří dosáhli dobrého výsledného stavu, se nelišil mezi 30. a 90. dnem po vzniku iktu. Dá se však předpokládat, že se stav pacientů může dále zlepšovat během delšího sledování tak, jak bylo popisováno ve dvou větších studiích. [22], [75] Žádný pacient v prezentovaném souboru se nezlepšil ze „špatného“ do „dobrého“ výsledného klinického stavu a vice versa. Ve studii provedené Jungem et al. [22] se klinicky zlepšilo nejméně o 1 bod v mRS škále 40 % pacientů s BAO při porovnání 3měsíčního klinického stavu s dlouhodobějším sledováním (≥ 12 měsíců). Jedinci s mRS 2–4 se často zlepšili, zatímco pacienti s nejtěžším deficitem po 3 měsících od vzniku iktu (mRS 5) ne. [75] V prezentovaném souboru mohla být celková mortalita (34,3 % 30. den a 44,3 % 90. den) ovlivněna ukončením léčebné péče, čehož bylo využíváno pouze u pacientů s mRS 5.

Zobrazení po léčbě bylo provedeno u 83,9 % pacientů; zbylé množství zahrnovalo jednoho pacienta s těžkým neurologickým postižením a devět pacientů zemřelých do 24 hodin od léčby. Vzhledem k tomu, že se používala škála mRS, radiologické nálezy po léčbě neměly

vliv na zhodnocení výsledného klinického stavu. Nicméně, ischemické změny byly zaznamenávány stejně jako ostatní faktory s možným vlivem na výsledný klinický stav. Symptomatické intrakraniální krvácení se vyskytlo u 12,9 % pacientů. Tato hemoragická komplikace byla častější po EVT (20,0 %) než po IVT (6,7 %) a IVT+EVT (11,8 %). V registru BASICS bylo symptomatických intrakraniálních krvácení 14 % po EVT a 6 % po IVT. Tyto výsledky naznačují, že užití intravenózní rt-PA je bezpečnější než „bridging“ přístup s pomocí abciximabu, který má vyšší riziko symptomatických krvácení (14–15 %). [79], [114] Publikované výsledky podporují použití IVT + EVT jako terapeutického postupu u pacientů s verifikovanou arteriální okluzí a zároveň potřebu zkrátit čas do zahájení léčby. V tomto kontextu má být pravděpodobně EVT zahájena co nejdříve a nemá být považována za pouhou „rescue“ strategii. [110]

Mělo by být zmíněno několik limitací prezentované studie. Jednou z nich je retrospektivní charakter studie. Za druhé, výběr léčebné strategie byl na uvážení ošetřujícího lékaře bez jakéhokoli léčebného protokolu. Za třetí, omezený počet zařazených pacientů nám nedovolil dosáhnout statisticky signifikantních rozdílů mezi jednotlivými skupinami podle zvolené léčby, ačkoli zdánlivý trend pro lepší výsledný stav byl pozorován u pacientů léčených IVT + EVT. Dále, u dvou pacientů z našeho registru bylo BAO diagnostikováno pouze pomocí MRA. Mělo by být zmíněno, že MRA je méně senzitivní než jiné modalitty a diskontinuita při pomalém nebo reziduálním toku může být falešně vyhodnocena jako okluze. Nicméně, oba tito pacienti měli špatný výsledný klinický stav (mRS 5 a 6) a to bylo důvodem, proč se nedoplňovala další angiografická metoda k ověření BAO. Dalšími limitacemi této studie bylo chybění dat týkajících se lokalizace trombu a jeho velikosti, etiologie a charakteristiky radiologických nálezů, včetně toho, že lékař vyhodnocující BAO a rekanalizaci nebyl zaslepen.

V této studii s BAO byly jako signifikantní nezávislé negativní prediktory dobrého výsledného klinického stavu identifikovány vyšší věk, přítomnost diabetes mellitus

a přítomnost těžkého neurologického deficitu. U pacientů léčených kombinovaně IVT + EVT byl pozorován statisticky nesignifikantní trend pro dosažení lepšího výsledného klinického stavu. Randomizovaná data u BAO jsou pouze omezeně dostupná a doporučení pro užití jednotlivých terapeutických možností jsou relativně nedostatečná. V současné době probíhá prospektivní randomizovaná studie BASIC se zaměřením na problematiku zmíněnou výše a také na vyhodnocení efektivity a bezpečnosti rozdílných léčebných postupů. [122]

4. Ischemická cévní mozková příhoda v předním verzus v zadním povodí; demografie, výsledný klinický stav a četnost Intracerebrální hemoragie po intravenózní trombolýze

Dorňák T., Král M., Hazlinger M., Herzig R., Veverka T., Buřval S., Šaňák D., Zapletalová J., Antalíková K., Kaňovský P. Posterior vs anterior circulation infarction; demography, outcomes, and frequency of hemorrhage after thrombolysis. *Int J Stroke*. In press 2015.

IF₂₀₁₄ 3,833

4.1. Úvod

Intravenózní trombolýza je považována za standardní specifickou reperfuční terapii akutní iCMP, a to jak v přední, tak v zadní cirkulaci. Randomizované studie ukázaly, že pacienti můžou profitovat z léčby IVT do 4,5 hodin od vzniku obtíží. [74]

Ischemická cévní mozková příhoda v zadní cirkulaci (posterior circulation stroke, PCS) představuje 12–19 % všech trombolyzovaných pacientů s iCMP. [123], [124] Je známo, že v přední cirkulaci může po 4,5 hodinách od vzniku obtíží riziko převážit přínos. Nicméně, pacienti s PCS mohli jen stěží ovlivnit výsledky randomizovaných kontrolovaných studií, když byli v těchto studiích zastoupeni jen málo [124]: 5 % pacientů s PCS v Neurological Disease and Stroke (NINDS) studii, 0 % v European Cooperative Acute Stroke Studii (ECASS) I a II studii a nejsou dostupné žádné informace, kolik pacientů s PCS zahrnovaly studie Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS) a ECASS III. [116], [125]–[128] V současné době není dostupná žádná randomizovaná kontrolovaná studie, která by hodnotila bezpečnost a účinnost IVT pouze v zadní cirkulaci.

Nejzávažnější komplikací IVT představuje intrakraniální krvácení. Nižší riziko ICH je obecně vnímáno pro PCS než pro iCMP v přední cirkulaci (anterior circulation stroke, ACS).

Jestliže by se potvrdilo, že je krvácení signifikantně méně časté u PCS, potom by přínos podání IVT po 4,5 hodinách od iktu mohl převážit riziko.

Naším cílem bylo vyhodnotit 90denní výsledný klinický stav a riziko ICH po podání rekombinantního tkáňového aktivátoru plasminogenu u pacientů s PCS a následně porovnat riziko ICH mezi pacienty s PCS a ACS.

4.2. Metodika

Pacienti

Byla provedena monocentrická retrospektivní studie, do níž bylo zařazeno 882 konsekutivních pacientů s iCMP. Tito pacienti byli léčeni IVT ve standardní dávce 0,9 mg/kg alteplázy (Actilyse, Boehringer Ingelheim, Germany) v Komplexním cerebrovaskulárním centru (KCC) v Olomouci v období mezi červencem 2005 a listopadem 2014.

Povodí iCMP z iniciálních a kontrolních skenů CT/MR [129] vyhodnocoval jeden radiolog ve spolupráci s jedním neurologem KCC. Ischemická cévní mozková příhoda v zadní cirkulaci byla definována jako symptomatická ischemie v povodí AV, AB nebo ACP. Ischemická cévní mozková příhoda v přední cirkulaci byla definována jako symptomatická ischemie v povodí ACI, ACM nebo ACA. V případě, že nebyla detekována žádná ischemická léze na iniciálním ani kontrolním CT/MR, bylo povodí zaznamenáno jako nejisté a klasifikováno podle klinických symptomů.

Sledované parametry

Shromážděná data zahrnovala: základní charakteristiky pacientů, rizikové faktory iCMP, antitrombotickou medikaci před příhodou, antikoagulační terapii před příhodou, neurologický deficit v čase léčby, typ a čas do zahájení terapie, glykémii před podáním IVT, hodnotu arteriálního tlaku před a po IVT, nutnost podání intravenózních antihypertenziv před

a v průběhu IVT, úspěšnost rekanalizace a 90denní výsledný klinický stav (zahrnující mortalitu).

Byly zaznamenávány následující rizikové faktory iCMP: arteriální hypertenze, diabetes mellitus, hyperlipidémie, fibrilace síní, ischemická choroba srdeční, kouření, nedávné trauma krku a disekce AV.

V čase léčby byl neurologický deficit zhodnocen pomocí NIHSS. Tíže deficitu byla zvláště hodnocena jako těžká (kóma, locked-in, tetraplegie) nebo mírná až středně těžká (jiná než těžká).

Výsledné parametry

Kontrolní zobrazení mozku po aplikaci IVT bylo provedeno do 36 hodin od začátku IVT s pomocí CT nebo MR. Ke zhodnocení hemoragických změn byly použity susceptibility senzitivní snímky (gradient-echo EPI získané v rámci difúzně vážené sekvence B = 0). Tyto MR sekvence jsou při kategorizování posttrombolytické hemoragické transformace ischemie rovnocenné s CT vyšetřením. [130] Snímky byly vyhodnoceny dvěma neuroradiology a jedním neurologem. Intracerebrální hemoragie byly klasifikovány podle protokolu ECASS I [126]: hemoragická infarzáce (HI) byla definována jako petechiální infarzáce bez edematózních změn; HI 1 – drobné petechie podél okrajů ischemického ložiska, HI 2 – splývavé petechie uvnitř ischemizované oblasti, ale bez edematózních změn. Parenchymatózní hematom (PH) byl definován jako hemoragie (koagulum) s edematózními změnami; PH 1 – shluk krve nepřesahuje 30 % ischemického ložiska s mírnými edematózními změnami, PH 2 – denzní shluk krve přesahuje 30 % ischemického ložiska a jsou přítomny signifikantní edematózní změny. Subarachnoidální hemoragie byla definována jako přítomnost krve v subarachnoidálním prostoru.

Všechny tyto parametry byly podrobeny analýze s cílem identifikovat prediktory intrakraniálního krvácení. Progrese ischemické léze byla definována jako jakékoli zvětšení objemu ischemického ložiska nebo detekce ložiska nového.

Devadesátidenní výsledný klinický stav byl hodnocen pomocí mRS, a to jako dobrý při mRS 0–2. Modifikovaná Rankinova škála byla vyhodnocována formou klinických vizit nebo telefonního rozhovoru s pacientem nebo pečovatelem. [131]

Statistická analýza

Ke srovnání pacientů s ACS a PCS v kategoriálních parametrech a ke zhodnocení vztahu mezi incidencí hemoragie a jednotlivými parametry u pacientů s PCS byl použit Fisherův přesný test. Pro posouzení vlivu kvantitativních parametrů při srovnání rozdílů mezi pacienty s ACS a PCS byl použit Mann-Whitney U-test nebo Studentův t-test. Normalita dat byla ověřena pomocí testu Shapiro-Wilk. K určení nezávislých významných prediktorů dobrého výsledného klinického stavu byla použita binární vícenásobná logistická regrese s vybranými parametry (byly vybrány pouze ty, které vyšly signifikantně v logistické regresi s jedním parametrem). K adjustaci výsledků pro rozdíly mezi skupinami pacientů s ACS a PCS byl zvolen multivariační regresní přístup. Vztah mezi ICH a povodím iCMP (PCS/ACS) byl analyzován multivariační regresní analýzou adjustovanou faktory, kterými se lišily obě skupiny (věk, pohlaví, fibrilace síní, hyperlipidemie, čas do zahájení terapie a glykémie před IVT). Testy byly provedeny na hladině signifikance 0,05. Ke statistické analýze dat byl použit software SPSS verze 22 (SPSS Inc., Chicago, USA).

4.3. Výsledky

Pět z 882 pacientů bylo vyřazeno z důvodu postižení obou vaskulárních povodí. Ze zbylých 877 pacientů mělo 100 (12,8 %) PCS a 777 (87,2 %) ACS. Základní charakteristiky,

tíže iCMP, čas do zahájení léčby a okolnosti provázející podání IVT jsou zobrazeny v Tabulce č. 7. U žádného pacienta s PCS nebyla zaznamenána disekce AV.

Tabulka 7. Základní charakteristiky pacientů s PCS a ACS

	PCS (n = 100)	ACS (n = 777)	p
Věk (roky), median	67,5	71,0	0,006 ^a
Pohlaví, muži, %	65,0	54,5	0,047 ^b
Arteriální hypertenze, %	82,0	77,1	0,267 ^b
Fibrilace síní, %	24,0	33,8	0,048 ^b
Diabetes mellitus, %	25,0	21,6	0,443 ^b
Ischemická choroba srdeční, %	22,0	29,7	0,108 ^b
Hyperlipidemie, %	56,0	35,6	0,0001 ^b
Kouření, %	20,0	16,2	0,339 ^b
Užití léků před příhodou, %			
Antitrombotická medikace	27,0	31,3	0,383 ^b
Antikoagulační medikace	0,0	2,2	0,243 ^c
Anamnéza, %			
Tranzitorní ischemické ataky	3,0	5,7	0,266 ^b
Ischemická cévní mozková příhoda	10,0	6,0	0,131 ^b
Intracerebrální hemoragie	0,0	1,4	0,624 ^c
NIHSS před podání IVT	8,0	10,0	0,262 ^b
Čas do zahájení terapie (min), median	175	160	0,001 ^a
Glykémie před podáním IVT (mmol/l), median	7,25	6,70	0,005 ^a
Systolický krevní tlak, median			
Před IVT	172	170	0,573 ^a
Po IVT	150	150	0,540 ^a
Nutnost užití intravenózní antihypertenzní terapie před a během podání IVT, %	40,4	34,7	0,304 ^b
Přídavná endovaskulární léčba, %	15,0	17,0	0,616 ^b

ACS - ischemická cévní mozková příhoda v přední cirkulaci (anterior circulation stroke); IVT

- intravenózní trombolýza; NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale; PCS -

ischemická cévní mozková příhoda v zadní cirkulaci (posterior circulation stroke).

^a Mann-Whitney U test

^b Chi-square test

^c Fisher's exact test

Jak je znázorněno v Tabulce č. 8, intrakraniální hemoragie byla signifikantně méně častá u pacientů s PCS než u pacientů s ACS. Riziko ICH bylo 3,4krát větší u ACS než PCS. Navíc riziko pro velkou ICH (PH1 + PH2) bylo 5,2krát větší u ACS než u PCS. Nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl pro riziko petechiálního krvácení (HI1 + HI2) mezi ACS a PCS. Z pěti pacientů s PCS, kteří zakrváceli, měli tři krvácení v povodí ACP a dva v mozečku. Obě dvě velké hemoragie u pacientů s PCS se nacházely v povodí ACP.

Tabulka 8. Četnost intrakraniální hemoragie

Intrakraniální hemoragie	PCS	ACS	p
Všechny, n (%)	5 (5,1 %)	133 (17,2 %)	0,002
HI1 + HI2, n (%)	3 (3,0%)	51 (6,6 %)	0,163
PH1 + PH2, n (%)	2 (2,0 %)	81 (10,4 %)	0,007

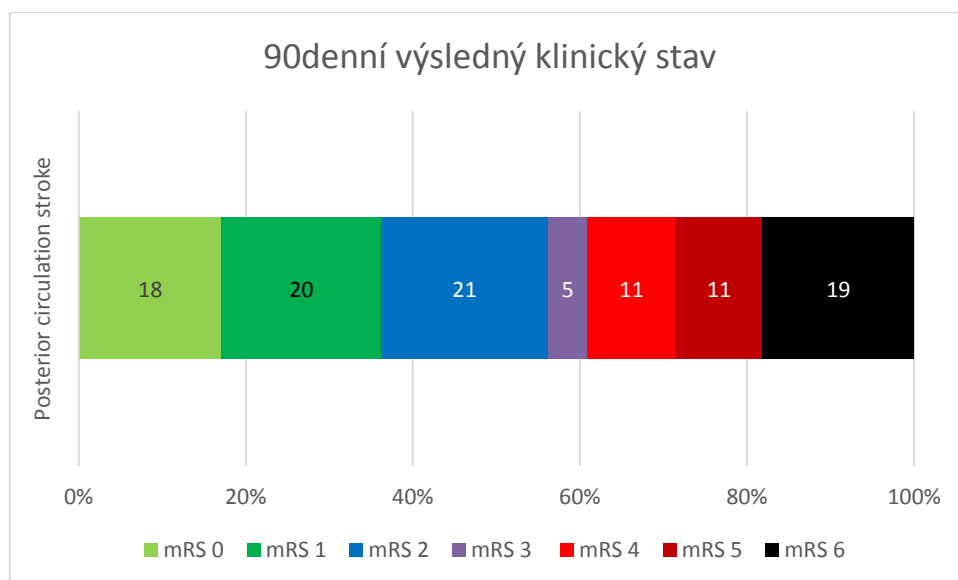
ACS - ischemická cévní mozková příhoda v přední cirkulaci (anterior circulation stroke); HI - hemoragická infarzáce; PCS - ischemická cévní mozková příhoda v zadní cirkulaci (posterior circulation stroke); PH - parenchymatózní hematom.

Vzhledem k nízkému výskytu ICH v zadním povodí (5 ze 100) nebylo možné provést logistickou regresní analýzu k určení prediktorů ICH. Byla provedena pouze jednoduchá korelace mezi jednotlivými parametry. Incidence ICH byla signifikantně závislá na přítomnosti fibrilace síní ($p = 0,012$) a použití přídavné endovaskulární léčby ($p = 0,020$). Neurologický deficit v čase léčby v NIHSS (OR = 1,057, 95 % CI = 1,0022 – 1,093; $p = 0,001$) a použití

přídavné endovaskulární léčby (OR = 4,632, 95 % CI = 2,990 – 7,178; p = 0,0001) byly pomocí vícenásobné logistické regresní analýzy identifikovány jako signifikantní nezávislé prediktory ICH u pacientů s ACS.

Na grafu č. 2 je znázorněn 90denní výsledný klinický stav. Dobrý výsledný klinický stav byl pozorován u 59 (59 %) pacientů s PCS. Míra úmrtnosti byla 19 %. K určení nezávislých významných prediktorů dobrého výsledného klinického stavu (mRS 0–2) u pacientů s PCS byla použita binární vícenásobná logistická regrese s vybranými parametry (byly vybrány pouze ty, které vyšly signifikantně v logistické regresi s jedním parametrem). Vyšší věk (OR = 0,927, 95 % CI = 0,881 – 0,977; p = 0,004), přítomnost těžkého neurologického deficitu (OR = 0,031, 95 % CI = 0,003 – 0,305; p = 0,003) a progresse ischemické léze po 24 h (OR = 0,110, 95 % CI = 0,030 – 0,398; p = 0,001) byly vícenásobnou regresní analýzou identifikovány jako statisticky signifikantní nezávislé prediktory dobrého výsledného klinického stavu u pacientů s PCS.

Graf 2. 90denní výsledný klinický stav u pacientů s ischemickým iktem v zadní cirkulaci.



mRS – modifikovaná Rankinova škála

Ischemická cévní mozková příhoda v předním povodí byla identifikována multivariační logistickou regresní analýzou adjustovanou pro věk, pohlaví, přítomnost fibrilace síní, hyperlipidemie, času do zahájení terapie a glykémii před podáním IVT jako signifikantní prediktor ICH (OR = 3,391, 95 % CI = 1,322 – 8,694; p = 0,011) i velké ICH (OR = 5,032, 95 % CI = 1,196 – 21,170; p = 0,028).

Výše uvedené výsledky se nezměnily po vyřazení pacientů, u kterých bylo povodí označeno jako nejisté. Výsledky se nezměnily ani poté, co byli vyřazení pacienti léčeni endovaskulárně s jednou výjimkou: těžký neurologický deficit nebyl identifikován jako nezávislý prediktor dobrého výsledného klinického stavu u pacientů s PCS.

4.4. Diskuze

Podle našich zjištění je tato studie největší monocentrickou studií vyhodnocující bezpečnost a výsledný klinický stav u pacientů s PCS léčených IVT. Většina dosud publikovaných studií vyhodnocovala bezpečnost a účinnost IVT pouze u malého počtu pacientů s PCS (9 až 84 pacientů), klasifikovala ICH podle různých definic SICH nebo se věnovala pouze BAO. [74], [115], [132]–[136]

Zastoupení pacientů s PCS je nižší v populaci léčené IVT (12,8 % v této studii), než je uváděno obecně pro pacienty s iCMP (20 až 26 %) [137], [138] což může mít několik důvodů: počáteční symptomy, jako jsou vertigo nebo dvojité vidění, mohou být pacienty nesprávně vyloženy nebo opomíjeny, což prodlužuje čas do zahájení terapie a potenciálně vylučuje pacienty z trombolytické terapie; navíc, symptomy PCS nejsou adekvátně zastoupeny v NIHSS [139], proto ošetřující lékař často pracuje s relativní kontraindikací k IVT (NIHSS \leq 4). Dodnes není vytvořena a akceptována vhodná klinická škála pro PCS.

Četnost ICH byla v této studii značně nižší u PCS. Na rozdíl do ostatních studií, které klasifikovaly SICH podle NINDS, ECASS II nebo SITS-MOST [123], [124], [135], tato studie

zaznamenávala jakoukoli ICH. Celkově se množství SICH pohybuje podle použité SICH definice od 3,5 do 6,9 % a je výrazně závislé na subjektivním hodnocení ošetřujícího lékaře. Důvod pro klinické zhoršení nemusí být neurologického původu (např. infekce, onemocnění srdce, embolie do plicnice...) a někdy není ani vyšetřitelné (např. arteficiální sedace nebo umělá plicní ventilace). Žádná z různých definic SICH neposkytuje optimální kombinaci pro predikci mortality, predikci výsledného klinického stavu a vysokou míru porovnatelnosti. [139] Pro porovnání rizika ICH je relevantnější zahrnout všechny ICH než selektovat menší skupinu podle názoru ošetřujícího lékaře. Proto byla použita ke klasifikaci ICH ECASS I kritéria jako objektivní nástroj ke škálování hemoragické transformace. Tato kritéria zahrnují jak rozsah krvácení, tak edematózní změny v důsledku tohoto krvácení. Vyšší věk, vyšší glykémie, vyšší systolický tlak, přítomnost fibrilace síní a diabetu, užití aspirinu před příhodou a vyšší NIHSS skóre byly identifikovány jako statisticky signifikantní prediktory SICH po IVT. [140] V současné studii byly jako statisticky signifikantní prediktory identifikovány přítomnost fibrilace síní a přídavná endovaskulární terapie.

V této studii bylo několik rozdílů mezi skupinami pacientů, které mohly ovlivnit četnost ICH. Oproti studii prezentované Sungem et al. [123] byli pacienti s PCS signifikantně mladší (3,5 let), ale tato nerovnoměrnost očividně nebyla příčinou tak výrazné diskrepance v četnosti ICH. Fibrilace síní byla méně často přítomna u PCS, což mohlo ovlivnit míru ICH ve prospěch ACS. Naproti tomu hyperlipidemie, jako potenciální rizikový faktor intrakraniálního krvácení [141], byla častěji přítomna u pacientů s PCS. V porovnání s již publikovanými studiemi [123], [124], medián hodnoty glykémie byl nižší ve skupině pacientů s ACS. Podobně, kratší čas do zahájení terapie byl pozorována u ACS. Nebyl nalezen signifikantní rozdíl ve frekvenci použití přídavné endovaskulární léčby. Výsledky se nezměnily ani po vyřazení pacientů léčených endovaskulárně. Endovaskulárně léčení pacienti byli v minulosti opomíjeni, což mohlo mít za následek selekční bias. [123], [124]

Příčina pro nižší míru ICH u PCS pacientů zůstává neznámá a spíše hypotetická. Částečně lze původ nižší míry ICH vysvětlit menším objemem lézí infratentoriálně [142], lepším kolaterálním systémem v porovnání s ACM [143] nebo tím, že je kmen zásoben malými arterioly.

V současné studii utrpěli pacienti s PCS méně často ICH. Proto by se měl zvažovat agresivnější postup pro podání IVT u PCS. Takovýto postup zvolili Hametner et al. [144], když použili nižší dávku (≤ 20 mg) IVT podanou prolongovaně (> 1 hod.) u 14 pacientů s BAO s nulovým výskytem SICH. Někdo by mohl namítat, že menší hemoragie u pacientů s PCS (zejména lokalizované v kmeni) mohou vést k horšímu výslednému klinickému stavu než hemoragie u PCS stejné velikosti. V naší studii měli 3 pacienti ICH v povodí ACP a dva v mozečku. Žádný z pacientů neměl ICH po aplikaci IVT lokalizovanou v oblasti kmene.

Studie měla několik limitací. Retrospektivní charakter studie je jednou z nich. I přes to, že se neurologický deficit nelišil pro pacienty s PCS a ACS, není dosud k dispozici vhodná klinická škála pro PCS. Nehodnotili jsme přítomnost zásobení krví z karotického povodí nebo objem ischemické léze, což se zatím jeví bez vztahu k výslednému klinickému stavu v zadní cirkulaci. [145] Nižší detekce intrakraniálního krvácení (zejména HI 1+2) v zadním povodí může být částečně způsobena menším rozlišením a více artefakty při použití CT vyšetření v zadní jámě lební.

Naše studie naznačuje, že je riziko ICH po IVT nižší v zadním povodí než v povodí předním, což ukazuje, že použití IVT pro PCS je bezpečnější než pro ACS. Vzhledem k tomu, že se tyto skupiny pacientů neliší v základních klinických ani demografických parametrech, mělo by být zváženo rozšíření časového okna pro PCS. K ověření, zda přínosy převáží rizika u PCS po 4,5 hodinách, je zapotřebí randomizované kontrolované studie.

5. Endovaskulární léčba akutní okluze arteria basilaris

Dorňák T., Herzig R., Kuliha M., Havlíček R., Školoudík D., Šaňák D., Köcher M., Procházka V., Lacman J., Charvát F., Krajina A., Krajíčková D., Král M., Veverka T., Roubec M., Hajduková L., Zapletalová J. Endovascular treatment of acute basilar artery occlusion: time to treatment is crucial. Clin Radiol. 2015 May; 70(5): e20–7. **IF₂₀₁₄ 1,759**

5.1. Úvod

Ischemická cévní mozková příhoda v zadní cirkulaci představuje přibližně 20–26 % všech iCMP [137], [138], z toho je 8–11 % případů způsobeno akutní okluzí arterie basilaris (BAO). [15], [146] Časná rekanalizace je silným prediktorem dobrého výsledného klinického stavu v přední cirkulaci, zatímco optimální časové terapeutické okno pro intravenózní trombolýzu (IVT) a endovaskulární léčbu (EVT) zůstává u BAO nejasné. V poslední době bylo vyvinuto několik léčebných postupů, které zahrnují nové endovaskulární techniky a takzvaný „bridging“ koncept. Publikované studie ukazují, že antitrombotická terapie je nejméně efektivní, zatímco efektivita specifické reperfuze terapie, zahrnující IVT a různé typy EVT, je vyšší.[115] Nové endovaskulární techniky ukázaly svůj potenciál při rekanalizaci BAO. [107], [90], [147]–[150] „Bridging“ přístup kombinuje široce dostupná intravenózní trombololytika, která zlepšují mikrocirkulaci, jako jsou altepláza nebo glykoproteinové IIb/IIIa inhibitory (abciximab a tirofiban), s vysoce efektivními endovaskulárními rekanalizačními technikami. Zahájení EVT v průběhu IVT se zdá být bezpečný a efektivní terapeutický postup při léčbě akutní okluze intrakraniálních artérií. [151]

Podle dosud platných ESO doporučení je intraarteriální trombolýza doporučena u vybraných pacientů s BAO, IVT je akceptovanou alternativou u BAO i po 4,5 hodinách od vzniku obtíží. [47], [48] V současné době nejsou dostupná ESO doporučení pro použití nových

endovaskulárních technik. Tudiž podání IVT před EVT s flexibilním časovým oknem je možné, ale není nezbytné.

Na základě omezeného počtu studií, které testovaly „bridging“ koncept a nové endovaskulární techniky u BAO, často spolu s okluzemi ostatních velkých tepen, bylo primárním cílem této studie vyhodnotit bezpečnost a účinnost multimodální EVT spolu s „bridging“ konceptem u BAO. Sekundárním cílem pak bylo porovnání jednotlivých EVT technik a identifikace prediktorů výsledného klinického stavu.

5.2. Metodika

Pacienti a inkluzivní kritéria

Byla provedena multicentrická retrospektivní studie s použitím nemocničních registrů zahrnující pacienty s iCMP na podkladě radiologicky potvrzené BAO. Zařazeni byli pouze pacienti léčení EVT nebo IVT + EVT. V EVT skupině nebyly zaznamenány žádné absolutní kontraindikace k podání IVT. Do souboru bylo zahrnuto 72 pacientů (51 mužů; průměrný věk $59,1 \pm 13,3$ let), přijatých do zúčastněných center v období od ledna 2006 do listopadu 2013. V zúčastněných centrech se provádí 100 až 280 intrakraniálních endovaskulárních výkonů ročně a z toho 40 až 70 % tvoří akutní výkony.

Všichni pacienti splnili následující inkluzivní kritéria: neurologický deficit ze zadního povodí, BAO potvrzená digitální substrakční angiografií a léčená EVT. Nebyla žádná vylučovací kritéria. Celá studie byla provedena ve shodě s Helsinskou deklarácí z roku 1975 (revidována v r. 2004 a 2008). Všichni pacienti, kteří byli při vědomí, podepsali informovaný souhlas. V případě technických problémů potvrdil souhlas pacienta nezávislý svědek.

Sledované parametry

Data byla získávána ze zdravotnické dokumentace a zahrnovala: základní charakteristiky pacientů, rizikové faktory, antitrombotickou terapii před příhodou, lokalizaci okluze, neurologický deficit v čase léčby, typ léčby a odhadovaný čas do jejího zahájení, míru

rekanalizace, změnu v neurologickém deficitu, radiologické nálezy po léčbě, 30 a 90denní výsledný klinický stav.

Byly zaznamenány následující rizikové faktory pro vznik iCMP: arteriální hypertenze, diabetes mellitus, hyperlipidemie, fibrilace síní, ischemická choroba srdeční, kouření, nedávné trauma krku, disekce vertebrální nebo bazilární tepny.

Neurologický deficit v čase léčby byl zaznamenán s pomocí NIHSS. Současně se tíže neurologického postižení hodnotila jako těžká (kóma, locked-in stav, tetraplegie) nebo mírně až středně těžká (jiná než těžká).

Za čas vzniku BAO byl považován čas vzniku symptomů z dysfunkce v zadní cirkulaci, udávané pacientem nebo svědky. V případech, kdy nebyl znám přesný čas BAO, byl použit čas, kdy byl pacient naposledy prokazatelně zcela zdrav. Tranzitorní ischemické ataky byly zaznamenávány odděleně v rámci prodromální fáze.

O typu použité terapie rozhodoval ošetřující lékař. Byly použity následující terapeutické postupy: 1) IVT s použitím rekombinantního tkáňového aktivátoru plasminogenu (rt-PA [Actilyse®; Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Německo]) s následnou EVT; 2) Pouze EVT. Endovaskulární terapie zahrnovala intra-arteriální trombolýzu s rt-PA, perkutánní transluminální angioplastiku, mechanickou trombektomii (Solitaire™ AB, ev3 INC, Irvine, CA, USA; MERCI retrívr, concentric Medical, Mountain View, CA, USA; Trevo pro, Concentric Medical; Phenox Clot Retriever, Phenox, Bochum, Germany; PRESET, Phenox; Catch Device, Balt extrusion, Montmorency, France), stenting (Wingspan™ Stent Systém with Gateway™ PTA Balloon Catheter; Boston Scientific Corporation, Natick, MA, USA), endovaskulární sonolýzu (Micro Lys US Sonography Catheter; EKOS Corporation, Bothel, WA, USA); nebo kombinaci výše zmíněných metod. V obou skupinách byl zaznamenán čas do zahájení terapie. Tento byl definován jako čas od vzniku symptomů do zahájení IVT ve skupině

pacientů léčených IVT+EVT, a jako čas od vzniku symptomů do „napíchnutí“ tepny v EVT skupině. Byl vyhodnocován vztah mezi mírou rekanalizace a použitou EVT technikou.

Třiceti a devadesátidenní výsledný klinický stav byl vyhodnocován pomocí modifikované Rankinovy škály s dobrým výsledným klinickým stavem definovaným jako 0–3 skóre této škály. Tato definice byla použita s přihlédnutím k přirozeně těžšímu průběhu tohoto typu iCMP podobně jako u v minulosti publikovaných studií věnujících se výslednému klinickému stavu po BAO. [14], [20], [79], [136] Vyhodnocování mRS bylo prováděno v rámci sledování formou klinických vizit neurologem a zaznamenáváno do zdravotnické dokumentace.

K radiologické kontrole po léčbě bylo použito CT nebo MR, a to do 24 hodin po zahájení terapie. Byla systematicky zaznamenávána přítomnost hemoragických a ischemických změn. Rekanalizace byla hodnocena pomocí TICI skóre [117] jako kompletní až parciální (TICI 2–3) a minimální až žádná (TICI 0-1). Úspěšnost rekanalizace byla hodnocena intervenčním radiologem na závěr digitální substrakční angiografie. Výsledky byly přezkoumány 2 neurology a nebyly zaznamenány žádné neshody. Posuzující lékaři nebyli zaslepeni.

Statistická analýza

Normalita dat byla ověřena pomocí testu Shapiro-Wilk. K posouzení závislosti mezi klinickým výsledkem léčby a kategoriálními parametry byl použit Fisherův přesný test. Pro posouzení vlivu kvantitativních parametrů a podle normality dat byl použit Mann-Whitney U-test nebo Studentův t-test. K vyhledání nezávislých významných prediktorů dobrého výsledného klinického stavu byla použita binární vícenásobná logistická regrese s vybranými parametry (byly vybrány pouze ty, které vyšly signifikantně v logistické regresi s jedním parametrem). Testy byly provedeny na hladině signifikance 0,05. Ke statistické analýze dat byl použit software SPSS verze 15 (SPSS Inc., Chicago, USA).

5.3. Výsledky

Do studie bylo zařazeno 72 pacientů (51 mužů; průměrný věk $59,1 \pm 13,3$ let) ze čtyř zúčastněných center. Tabulka č. 9 zobrazuje základní charakteristiky pacientů. Dvacet šet (36 %) pacientů bylo léčeno kombinací IVT + EVT a 46 (64 %) bylo léčeno pouze EVT. Použití jednotlivých EVT technik je znázorněno v Tabulce č. 10. Třicet čtyři pacientů bylo léčeno pouze mechanickými instrumentáři bez použití intravenózní nebo intraarteriální rt-PA.

Tabulka 9. Charakteristiky pacientů

Sledovaný faktor	Všichni (n = 72)	%
Věk (průměr ± SD)	59,1 ± 13,3	
Muži	51	70,8
Přítomnost		
Arteriální hypertenze	47	65,3
Ischemická choroba srdeční	24	33,3
Fibrilace síní	18	25,0
Diabetes mellitus	23	31,9
Hyperlipidemie	27	37,5
Kouření	20	27,8
Antitrombotická terapie před příhodou	15	20,8
iCMP před příhodou	8	11,1
Lokalizace okluze		
Proximální	21	29,2
Střední	29	40,3
Distální	22	30,6
Léčebná metoda		
IVT + EVT	26	36,1
EVT	46	63,9
Čas do zahájení léčby (hodiny)	5,0 ± 3,0	
Čas symptomů – EVT	5,8 ± 3,0	
Čas IVT – EVT	121,8 ± 155,8	
Deficit v čase léčby		
Těžký	40	55,6
NIHSS skóre (průměr ± SD)	20,8 ± 8,8	

AT - antitrombotická terapie, EVT - endovaskulární terapie, IVT + EVT - intravenózní trombolýza s následnou endovaskulární terapií, NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale, SD - standardní odchylka.

Tabulka 10. Použití jednotlivých endovaskulárních technik

Terapeutický postup	Primární EVT	Přídavná EVT	Počet pacientů	
IVT + EVT	IAT		4	
	PTA		1	
		SOLITAIRE	1	
		Stenting	4	
	SOLITAIRE		9	
		IAT	1	
	EKOS		2	
		SOLITAIRE	1	
	TREVO		2	
	Stenting		1	
	EVT	IAT		6
		PTA		4
			IAT	1
		Stenting	2	
MERCI			7	
		PTA	2	
		PTA + stenting	1	
SOLITAIRE			11	
		PTA	2	
		EKOS	1	
EKOS			1	
		Stenting	3	
PHENOX			1	
PRESET			3	
CATCH			1	

CATCH - Catch Device[®], EKOS - Micro Lys US Sonography Catheter, EVT -

endovaskulární terapie, IAT - intraarteriální trombolýza, IVT + EVT - intravenózní

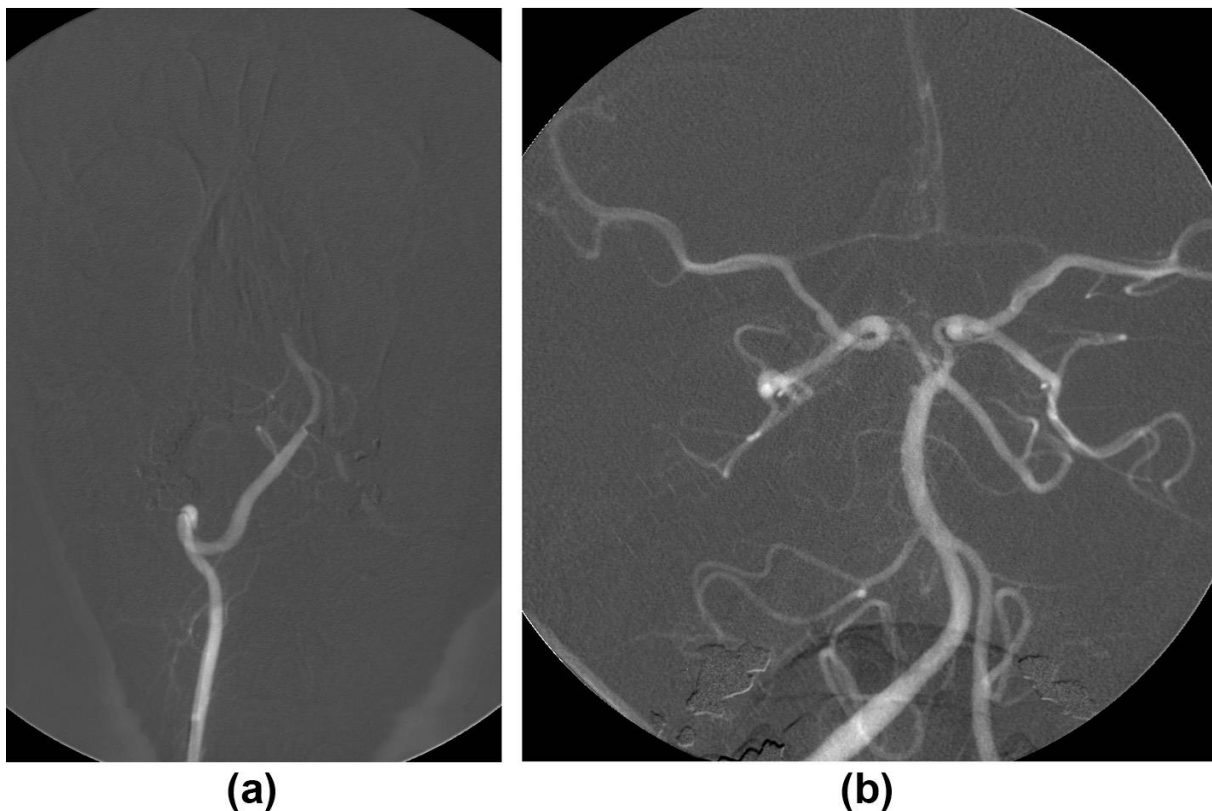
trombolýza s následnou endovaskulární terapií, MERCI - MERCI retriever[®], PHENOX -

Phenox[®] Clot Retriever, PRESET - PRESET[®], PTA - perkutánní transluminální

angioplastika, SOLITAIRE - Solitaire[™] AB retriever, TREVO - Trevo Pro[®].

Částečná až kompletní rekanalizace (obrázek 2) byla pozorována u 68 (94,4 %) pacientů (24 [92,3 %] pacientů léčených IVT + EVT a 44 [95,7 %] léčených pouze EVT). Při porovnávání jednotlivých EVT technik nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl v míře rekanalizace ($p = 0,616$).

Obrázek 2. Digitální substrakční angiografie: okluze arteria basilaris (a) před a (b) po rekanalizaci stentem Solitaire AB



Při zobrazování (CT nebo MRI) po léčbě byla zaznamenána u 11 (55 %) pacientů symptomatická hemoragie (dva [7,7 %] pacienti léčení IVT +EVT a devět [20 %] pacientů léčených EVT; $p = 0,149$).

Třicetidenní dobrý výsledný klinický stav byl pozorován u 27 (37,5 %) pacientů (15 [57,7 %] IVT + EVT pacientů a 12 [26,1 %] EVT pacientů; $p = 0,011$). Devadesátidenního

dobrého výsledného klinického stavu bylo poté dosaženo u 26 (36,1 %) pacientů [14 (53,8 %) IVT + EVT pacientů a 12 (26,1 %) EVT pacientů; $p = 0,023$]. Celková 30 a 90denní mortalita byla 23,6 % (17 pacientů), respektive 31,9 % (23 pacientů). Pacienti léčeni „bridging“ přístupem (jeden pacient přidavnou intraarteriální trombolýzou a jeden PTA se stentingem), u kterých nebylo dosaženo rekanalizace, měli špatný výsledný 30 a 90denní klinický stav (mRS 5). Ve skupině EVT oba dva pacienti (jeden léčený intraarteriální trombolýzou a jeden stentingem), u kterých nebylo dosaženo úspěšné rekanalizace, zemřeli. Tabulka č. 11 znázorňuje rozdíly mezi pacienty s dobrým a špatným výsledným klinickým stavem. Byly zjištěny následující statisticky signifikantní rozdíly mezi pacienty s dobrým a špatným výsledným 30 a 90denním klinickým stavem: přítomnost arteriální hypertenze, těžký neurologický deficit v čase léčby, NIHSS v čase léčby, čas do zahájení terapie, čas symptomů – zahájení EVT, léčebná metoda, změna v NIHSS, přítomnost ischemických změn po léčbě (Obrázek 3) a ICH (Obrázek 4). Přítomnost diabetes mellitus byl přidavný faktor, kterým se lišili pacienti s dobrým a špatným 90denním výsledným stavem.

Tabulka 11. Rozdíly mezi pacienty s dobrým a špatným výsledným klinickým stavem.

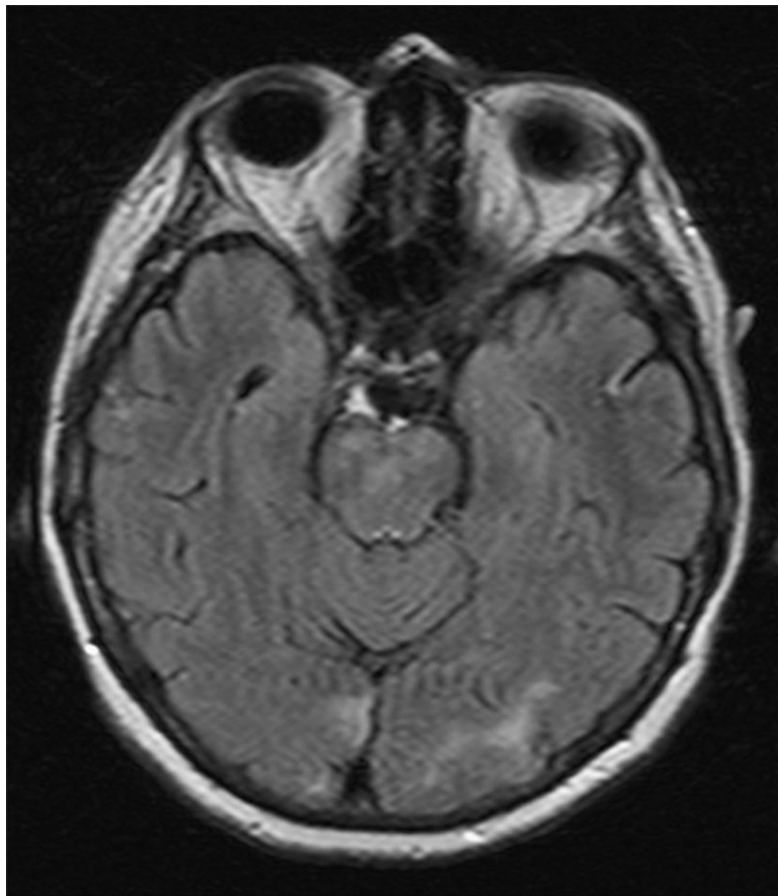
Sledovaný faktor	30denní výsledný klinický stav		p	90denní výsledný klinický stav		p
	Dobrý	Špatný		Dobrý	Špatný	
Věk	56,0 (28 - 80)	64,0 (26 - 79)	0,168	55,5 (28 – 80)	64,5, (26-79)	0,085
Muži	19 (70,4 %)	32 (71,1 %)	1,000	18 (69,2 %)	33 (71,7 %)	1,000
Přítomnost						
Arteriální hypertenze	12 (44,4 %)	35 (77,8%)	0,005	12 (46,2 %)	35 (76,6 %)	0,019
Ischemická choroba srdeční	6 (22,2 %)	18 (40,0%)	0,196	6 (23,1 %)	18 (39,1 %)	0,200
Fibrilace síní	6 (26,1 %)	12 (40,0 %)	0,384	6 (28,6 %)	12 (37,5 %)	0,565
Diabetes mellitus	6 (22,2 %)	17 (37,8 %)	0,201	4 (15,4 %)	19 (41,3 %)	0,035
Hyperlipidemie	11 (40,7 %)	16 (37,2 %)	0,805	10 (38,5 %)	17 (38,6 %)	1,000
Kouření	5 (23,8 %)	15 (42,9 %)	0,249	5 (25,0 %)	15 (41,7 %)	0,256
AT před příhodou	5 (18,5 %)	10 (22,7%)	0,771	6 (23,1 %)	9 (20,0 %)	0,771
mRS před příhodou [průměr (min.-max.)]	0 (0-2)	0 (0-3)	0,579	0 (0 - 2)	0 (0 - 3)	0,632
iCMP před příhodou	2 (7,4 %)	6 (13,3 %)	0,701	1 (3,8 %)	7 (15,2 %)	0,244
Lokalizace okluze			0,155			0,226
Proximální	9 (33,3 %)	12 (26,7 %)		9 (34 %)	12 (26,1 %)	
Střední	7 (25,9 %)	22 (48,9 %)		7 (26,9 %)	22 (47,8 %)	
Distální	10 (40,7 %)	11 (24,4 %)		10 (38,5 %)	12 (26,1 %)	

Těžký deficit v čase léčby	10 (37,0 %)	30 (71,4 %)	0,006	10 (40,0 %)	30 (68,2 %)	0,041
NIHSS v čase léčby	14,0 (6 – 33)	25,0 (9 – 33)	0,0001	17,0 (7 - 33)	24,0 (6 - 33)	0,001
Čas do zahájení léčby (hodiny)	3,2 (1,3 – 12,0)	5,0 (1,0 – 13,0)	0,007	3,0 (1,3 – 12,0)	5,0 (1,0 – 13,0)	0,005
Čas symptomů – EVT	4,1 (2,0 – 12,0)	5,3 (2,2 – 15,0)	0,025	4,1 (2,0 – 12,0)	5,4 (2,2 – 15,0)	0,016
Čas IVT – EVT	53 (5 – 540)	106 (10 – 660)	0,176	42 (5 - 540)	106 (10 - 660)	0,142
Léčebná metoda			0,011			0,023
IVT + EVT	15 (55,6 %)	11 (24,4 %)		14 (53,8 %)	12 (26,1 %)	
EVT	12 (44,4 %)	34 (75,6 %)		12 (46,2 %)	34 (73,9 %)	
Úspěšná rekanalizace	27 (100,0 %)	41 (91,1 %)	0,290	26 (100 %)	42 (91,3 %)	0,289
Změna v NIHSS	11,0 (+2 – +28)	4,0 (-17 – +24)	0,033	12,0 (+4 - +28 %)	4,0 (-17 - +24 %)	0,015
Radiologické nálezy po léčbě						
Hemoragie	0 (0,0 %)	11 (25,0 %)	0,005	0 (0,0 %)	11 (24,4 %)	0,005
Ischémie	13 (48,1 %)	34 (77,3 %)	0,019	13 (50,0 %)	34 (75,6 %)	0,038

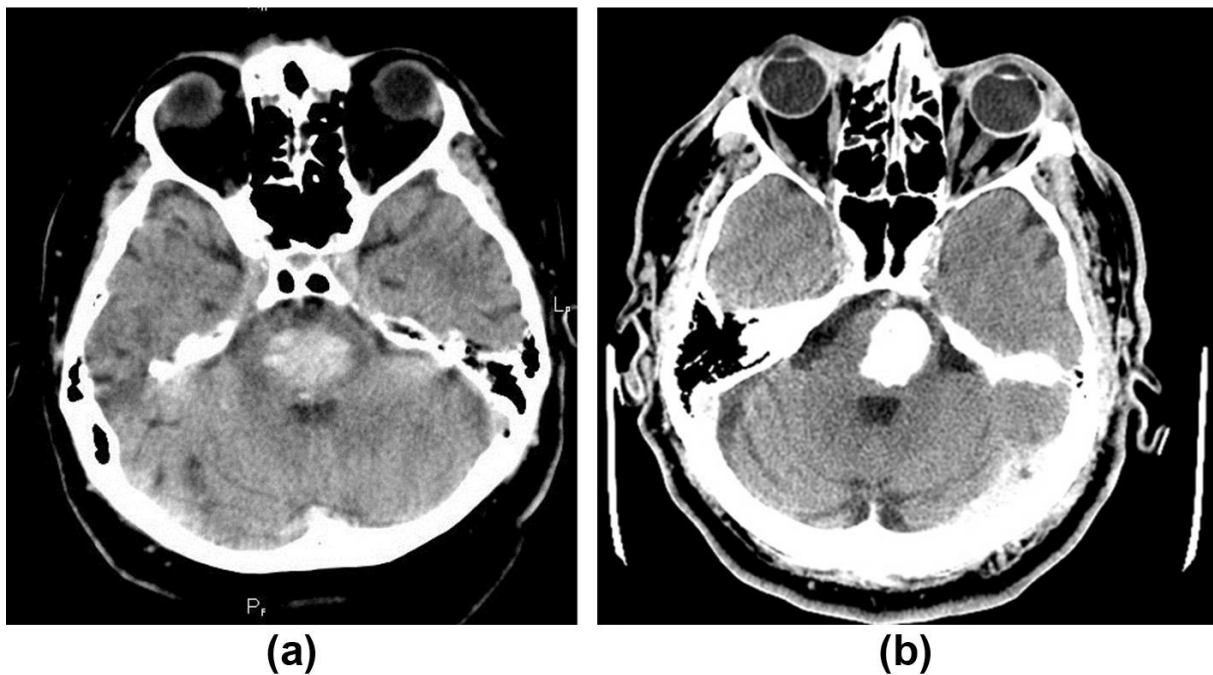
Data jsou uvedena jako průměr (SD), číslo (%), nebo medián (minimum–maximum).

AT - antitrombotická terapie, EVT - endovaskulární terapie, iCMP - ischemická cévní mozková příhoda, IVT + EVT - intravenózní trombolýza s následnou endovaskulární léčbou, max. - maximum, min. - minimum, mRS – modifikovaná Rankinova škála, NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale.

Obrázek 3. Magnetická rezonance, transverzální řez, sekvence fluid-attenuated inversion:
hyperintenzní léze bilaterálně v oblasti mezencefala a okcipitálních laloků



Obrázek 4. Výpočetní tomografie, transverzální řez: (a, b) pontinní hemoragie při kontrolním zobrazení; (b) provedeno po intra-arteriální trombolýze (s extravazací kontrastní látky)



Na základě univariační logistické regresní analýzy byly identifikovány přítomnost arteriální hypertenze, přítomnost těžkého neurologického deficitu, hodnota NIHSS v čase léčby, čas do zahájení terapie, čas do EVT, „bridging“ koncept a přítomnost ischemických změn jako signifikantní prediktory 30 a 90denního výsledného klinického stavu. Přítomnost diabetes mellitus byla identifikována jako přídavný signifikantní prediktor 30denního výsledného stavu, jak je prezentováno v Tabulce č. 12.

Tabulka 12. Výsledky logistické regresní analýzy (neadjustované OR) – závislá proměnná 30 a 90denní mRS 0–3

Sledovaný faktor	OR	95% CI	p	OR	95% CI	P
Věk	0,975	0,940 – 1,011	0,173	0,970	0,934 – 1,006	0,105
Muži	0,965	0,338 – 2,751	0,947	0,886	0,310 – 2,537	0,822
Přítomnost						
Arteriální hypertenze	0,229	0,081 – 0,643	0,005	0,269	0,097 – 0,752	0,012
Ischemická choroba srdeční	0,429	0,145 – 1,269	0,126	0,467	0,157 – 1,385	0,170
Fibrilace síní	0,529	0,162 – 1,728	0,292	0,667	0,203 – 2,184	0,503
Diabetes mellitus	0,471	0,158 – 1,399	0,175	0,258	0,077 – 0,872	0,029
Hyperlipidemie	1,160	0,433 – 3,109	0,768	0,993	0,367 – 2,688	0,988
Kouření	0,417	0,125 – 1,393	0,155	0,467	0,139 – 1,565	0,217
AT před příhodou	0,773	0,233 – 2,566	0,674	1,200	0,373 – 3,861	0,760
mRS před příhodou	0,692	0,268 – 1,786	0,446	0,714	0,277 – 1,841	0,486
iCMP před příhodou	0,520	0,097 – 2,782	0,445	0,223	0,026 – 1,922	0,172
Lokalizace okluze (prox. = ref.)			0,149			
Střední	0,424	0,126 – 1,426	0,166			
Distální	1,333	0,401 – 1,786	0,639			
Těžký deficit v čase léčby	0,235	0,084 – 0,658	0,006	0,311	0,112 – 0,864	0,025
NIHSS v čase léčby	0,867	0,804 – 0,936	0,0002	0,897	0,837 – 0,961	0,002

Čas do zahájení léčby (hodiny)	0,771	0,619 – 0,961	0,020	0,768	0,614 – 0,962	0,021
Čas symptomů – EVT	0,819	0,637 - 0,997	0,047	0,809	0,660 - 0,992	0,041
Čas IVT – EVT	0,997	0,992 – 1,003	0,340	0,997	0,992 - 1,003	0,364
Léčebná metoda (bridging koncept)	3,864	1,395 – 10,704	0,009	3,306	1,199 - 9,110	0,021
Míra rekanalizace*	-	-	-	-	-	-
Radiologické nálezy po léčbě						
Hemoragie*	-	-	-	-	-	-
Ischémie	0,273	0,097 – 0,767	0,014	0,324	0,116 – 0,903	0,031

* OR nelze vypočítat, protože úspěšnost rekanalizace je 100 % a riziko SICH 0 % u pacientů s dobrým výsledným klinickým stavem.

AT - antitrombotická terapie, CI - confidence interval, EVT - endovaskulární terapie, iCMP - ischemická cévní mozková příhoda, IVT + EVT - intravenózní trombolýza s následnou endovaskulární léčbou, mRS – modifikovaná Rankinova škála, NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale, OR - odds ratio.

Vícenásobná logistická regresní analýza identifikovala následující signifikantní nezávislé prediktory 30 a 90denního výsledného klinického stavu: přítomnost arteriální hypertenze (OR = 0,073, 95 % CI: 0,013 – 0,410; p = 0,003, resp. OR = 0,067, 95 % CI: 0,011 – 0,402; p = 0,003), hodnota NIHSS v čase léčby (OR = 0,829, 95 % CI: 0,740 – 0,929; p = 0,001, resp. OR = 0,864, 95 % CI: 0,778 – 0,960; p = 0,006) a čas do zahájení léčby (OR = 0,556, 95 % CI: 0,385 – 0,804; p = 0,002, resp. OR = 0,502, 95 % CI: 0,338 – 0,748; p = 0,001).

5.4. Diskuze

Endovaskulární terapie představuje efektivní metodu pro rekanalizaci tepen. Přestože byl potvrzen význam časně rekanalizace jako silného prediktoru pro dobrý výsledný klinický stav v přední cirkulaci, optimální terapeutické okno pro BAO zůstává kontroverzní. V této studii zahrnující BAO pacienty léčené EVT (včetně kombinace IVT a EVT) byl identifikován kratší čas do zahájení terapie jako signifikantní nezávislý prediktor dobrého 30 a 90denního výsledného stavu. Tento náleží je ve shodě s výsledky subanalýzy studie BASICS, která ukázala, že časná rekanalizační terapie u pacientů s BAO je asociována s lepším výsledným stavem. Šance na špatný výsledný stav se zvýší, jestliže je terapie zahájena > 6 hodin po předpokládaném vzniku BAO. [67] Naproti tomu existují velké studie, které nenalezly signifikantní vztah mezi časem do zahájení terapie a výsledným stavem. [79], [121]

„Bridging“ koncept může představovat užitečnou metodu, jak zkrátit čas do zahájení specifické terapie u pacientů léčených EVT. I přes slibné výsledky dvou velkých metaanalýz, které ukázaly velký potenciál „bridging“ konceptu [110], [111], randomizovaná studie IMS III neprokázala signifikantní rozdíl ve výsledném klinickém stavu podle použité léčebné metody („bridging“ versus IVT). [113] Nicméně v první fázi IMS III, která zahrnovala 284 pacientů, bylo použití CTA méně časté a pacienti s NIHSS ≥ 10 bodů byli zařazováni pouze s předpokladem okluze velkých tepen. Navíc, stent-retrievery byly použity u malého počtu

pacientů a vybrání byli pouze 4 pacienti s BAO. Kass-Hout et al. [112, p. -] publikovali studii ukazující podobný výsledný klinický stav, míru rekanalizace, přítomnost symptomatické ICH a úmrtnosti u 104 pacientů s okluzí velkých tepen léčených kombinací IVT+EVT nebo samostatně EVT. Nicméně EVT skupina byla léčena signifikantně dříve než „bridging“ skupina (125 ± 40 versus 227 ± 88 min; $p < 0,0001$). Přestože nebyl „bridging“ koncept v našem souboru identifikován jako signifikantní prediktor dobrého výsledného klinického stavu, snižuje čas do zahájení terapie. V tomto kontextu by měla být následná EVT započata co nejdříve, dokonce v průběhu aplikace IVT, a nikoli zvažována pouze v rámci takzvané „rescue“ strategie. [110], [151] Na rozdíl od EVT, IVT by mohla pomoci zlepšit mikrocirkulaci.

Přítomnost arteriální hypertenze byla identifikována jako prediktor výsledného klinického stavu pouze pomocí univariační, a nikoliv multivariační analýzy ve studii provedené Jungem et al. [121], kteří prokázali její vliv na 3měsíční i dlouhodobé přežití. V prezentovaném souboru pacientů byla přítomnost arteriální hypertenze identifikována jako signifikantní negativní prediktor dobrého výsledného klinického stavu.

V souladu s ostatními studii [77], [87], [120] byl prokázán silný vztah mezi tíží neurologického deficitu před příhodou a výsledným klinickým stavem. Na rozdíl od studie provedené Jungem et al. [22], nebyla nalezena signifikantní závislost mezi věkem a výsledným klinickým stavem.

Kontrolní radiologické zobrazení po léčbě nebylo provedeno u jednoho pacienta se špatným výsledným klinickým stavem (mRS 5). Ischemické změny na kontrolních snímcích byly signifikantně spojené se špatným výsledným klinickým stavem na základě univariační logistické regresní analýzy. Tyto výsledky mohou být zkreslené, protože kontrolní 24hodinové CT a MR mozku byly použity náhodně bez jakéhokoli protokolu. Toto je zřejmě také důvod, proč předchozí studie nebraly ischemické změny při kontrolním zobrazování v potaz. V naší studii došlo k ICH u 16,7 % pacientů. Nitrolební krvácení se objevilo častěji po EVT (21,4 %)

než po IVT+EVT (8,3 %). Tyto výsledky naznačují, že „bridging“ terapie s použitím intravenózní rt-PA je bezpečnější než „bridging“ terapie s abciximabem, který má vyšší riziko symptomatických ICH (14–15 %). [79], [114]

Přestože je okluze proximálního a středního segmentu bazilární arterie často spojena s rozsáhlým pontinním iktem a těžkým neurologickým deficitem, v našem souboru nebyl nalezen signifikantní vztah mezi lokalizací okluze a výsledným klinickým stavem. To je v souladu s výsledky dosud provedených studií. [20], [22], [87] V některých pracích byla okluze distální třetiny bazilární arterie asociovaná s nižší mortalitou, než byl-li trombus lokalizovaný v proximální a/nebo střední části. [65]

Průměrné zpoždění bylo 121,8 min mezi začátkem podání IVT a EVT. Zpoždění bylo způsobeno faktem, že část pacientů byla po aplikaci IVT v nejbližším iktovém centru transportována do komplexního cerebrovaskulárního centra v jiném městě, kde se provedla EVT. Toto je potenciálně důležité, protože podle Khatriho et al. [152] je 30minutové zpoždění spojeno s 10% poklesem ve výsledném klinickém stavu.

Úspěšnost rekanalizace s novými stent-retrievery dosahuje až 100 % a často se pohybuje okolo 90 %. [90], [147]–[150] V porovnání, účinnost intra-arteriální trombolýzy byla dříve uváděna mezi 44 a 83 %. [115] Dosud nebylo provedeno přímé srovnání jednotlivých EVT technik. Vzhledem k různorodosti použitých instrumentárií v prezentovaném souboru pacientů nelze učinit jednoznačný závěr o jejich účinnosti, ačkoli nová instrumentária, jako například Solitaire, jsou vnímána jako nadřazená těm starším. Mezi začátkem a koncem naší studie byla používána řada instrumentárií s různou účinností, což znesnadnilo jejich srovnávání. Proto není možné učinit jednoznačný závěr k jednotlivým technikám. Ve studii provedené Nagelem et al. [148] dosáhli pacienti léčení trombektomií nebo „bridging“ přístupem s rt-PA častěji úspěšné rekanalizace (66,7 % versus 45,1 %, $p = 0,062$) a lepšího výsledného klinického stavu (30,6 % versus 13,5 %, $p = 0,026$) než ti, kteří byli léčení arteriální trombolýzou nebo

„bridging“ přístupem s glykoproteinovými IIb/IIIa inhibitory. V našem souboru nedosáhla žádná technika lepšího výsledného klinického stavu nebo vyšší míry rekanalizace. Všeobecně se považuje emboligenní okluze jako „easy to treat“ v porovnání s trombotickou okluzí. Nicméně, řádné studium etiologie okluze nebylo možné provést u všech pacientů, v důsledku vysoké a časné mortality.

Mělo by být zmíněno několik limitací prezentované studie. Retrospektivní charakter studie je jednou z nich. Výběr léčebné strategie byl na uvážení ošetřujícího lékaře. U všech pacientů bylo toto rozhodnutí založeno na dosud platných ESO doporučeních, dovolujících použití IVT s následnou EVT nebo samotnou EVT. Další limitací této studie byla absence dat týkajících se etiologie okluze (emboligenní versus trombogenní), velikosti trombu, stavu kolaterální cirkulace, včetně toho, že lékař vyhodnocující BAO a rekanalizaci nebyl zaslepen. Vyhodnocování rekanalizace pomocí TICI skóre neumožňuje využít plný potenciál této škály, protože byla původně vytvořena pro přední cirkulaci. V neposlední řadě, heterogenita zkoumané populace neumožnila porovnání a vyhodnocení jednotlivých typů specifické terapie.

Údaje v této multicentrické studii ukázaly, že multimodální EVT, zahrnující různé endovaskulární techniky, byla efektivním způsobem rekanalizace akutní BAO. Intravenózní trombolýza může být zahájena okamžitě po CT/MR, zatímco je pacient dopravován na angiolinku. V tomto směru zkracuje „bridging“ terapie čas do zahájení jakékoli specifické terapie, který byl identifikován jako jediný ovlivnitelný nezávislý prediktor 30 a 90denního výsledného klinického stavu. To znamená, že použití IVT před EVT se zdá být u pacientů s BAO prospěšné. Dalšími nezávislými negativními prediktory dobrého výsledného stavu byly hodnota NIHSS v době léčby a přítomnost arteriální hypertenze. Bylo by užitečné, aby vznikla randomizovaná studie porovnávající IVT, EVT a IVT+EVT, nicméně bariérou k vývoji takové studie je malý počet pacientů a vícero „confounding factors“. [50]

6. Závěr

Okluze arterie basilaris je méně častou příčinou ischemické cévní mozkové příhody. I přes nedávné pokroky v léčbě akutní iCMP může přetrvávat těžký a perzistující neurologický deficit s vysokou úmrtností. Randomizovaná data jsou v oblasti léčby BAO pouze omezeně dostupná a doporučení pro užití jednotlivých terapeutických možností jsou relativně nedostatečná.

V léčbě akutní iCMP je dosažení časně rekanalizace zásadní, nicméně častější rekanalizace není nezbytně spojena s dosažením lepšího výsledného klinického stavu. V současnosti je k dispozici několik léčebných metod, zahrnujících kombinace postupů a tzv. „bridging“ přístup. V našich studiích bylo užití „bridging“ přístupu při léčbě BAO spojeno s dosažením lepšího výsledného klinického stavu. Endovaskulární terapie může být zahájena ještě v době aplikace IVT. Jak u pacientů s okluzí v přední cirkulaci, tak i u BAO je nutno zkrátit čas do zahájení léčby. Také EVT má být pravděpodobně zahájena co nejdříve a nemá být považována za pouhou „rescue“ strategii. V tomto směru zkracuje „bridging“ terapie čas do zahájení jakékoli specifické terapie, který byl identifikován jako jediný ovlivnitelný nezávislý prediktor 30 a 90denního výsledného klinického stavu. To znamená, že u pacientů s BAO se zdá být použití IVT před EVT prospěšné.

Konsenzuální prohlášení ESO ve spolupráci s European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) a European Society of Neuroradiology (ESNR) z února 2015 doporučuje, aby pacienti s akutní BAO byli diagnostikováni v centrech s možností použití multimodálního zobrazování a léčení mechanickou trombektomií s intravenózní trombolýzou, jestliže je tato indikovaná, alternativně mohou být léčeni v rámci randomizované kontrolované studie schválené lokální etickou komisí.

Dále byly jako signifikantní nezávislé negativní prediktory dobrého výsledného klinického stavu v našich pracích identifikovány vyšší věk, přítomnost diabetu mellitu a přítomnost těžkého neurologického deficitu. Jejich identifikace může být nápomocná při zvažování použití rozdílných léčebných strategií (včetně invazivního a méně dostupného endovaskulárního přístupu a „bridging“ konceptu), a také při projektování randomizovaných kontrolovaných studií.

Časná rekanalizace je v přední cirkulaci silným prediktorem dosažení dobrého výsledného klinického stavu. Optimální časové terapeutické okno pro IVT a EVT zůstává u BAO nejasné. Výsledky naší studie naznačují, že riziko ICH po IVT je nižší v zadním povodí než v povodí předním, což ukazuje, že použití IVT je v zadním povodí bezpečnější. Vzhledem k tomu, že se tyto skupiny pacientů neliší v základních klinických a demografických parametrech, mohlo by být do budoucna zvaženo prodloužení časového okna IVT obecně u ischemického iktu v zadní cirkulaci a nikoliv jen pro samotnou BAO. K ověření skutečnosti, zda přínosy převáží rizika při léčbě IVT u pacientů s ischemickým iktem v zadní cirkulaci po 4,5 hodinách od vzniku, je zapotřebí randomizované kontrolované studie.

7. Souhrn

Disertační práce podává ucelený přehled o ischemické cévní mozkové příhodě v zadním povodí se zaměřením na akutní okluzi arteria basilaris.

V úvodu je zmíněno několik obecných faktů o arteria basilaris a její okluzi obecně – historii, anatomii, epidemiologii, patofyziologii a příčinách, klinických projevech, diferenciální diagnostice a zobrazovacích metodách.

První část vlastního výzkumu je věnována současným terapeutickým možnostem BAO. V současnosti máme k dispozici několik terapeutických postupů: antitrombotickou terapii, IVT, EVT (zahrnující intra-arteriální trombolýzu, endovaskulární sonolýzu a mechanickou trombektomii) nebo kombinace těchto metod. Podle dosud platných doporučení ESO je intra-arteriální trombolýza doporučena u vybraných pacientů s akutní okluzí arteria basilaris; IVT je u BAO akceptovanou alternativou i po 4,5 h od rozvoje příznaků. V současné době nejsou dostupná doporučení ESO pro použití nových endovaskulárních technik u BAO. Proto je podání IVT před EVT s flexibilním časovým oknem možné, ale není nezbytné.

Vzhledem k tomu, že u pacientů s BAO zatím nebyl detailněji zkoumán vliv dalších faktorů ovlivňujících výsledný klinický stav, bylo naším cílem zhodnotit roli těchto rizikových faktorů v běžné klinické praxi a identifikovat prediktory dobrého výsledného klinického stavu. V souboru 70 pacientů, z nichž 40 bylo léčených endovaskulárně, byl pozorován statisticky nesignifikantní trend pro lepší klinický výsledek u „bridging“ přístupu. Vysoký věk, přítomnost diabetu mellitu a přítomnost těžkého neurologického deficitu byly identifikovány jako signifikantní nezávislé negativní prediktory dobrého výsledného klinického stavu. Zhodnocení role těchto rizikových faktorů by mělo rozšířit znalosti této problematiky.

Kratší čas do zahájení rekanalizace BAO je spojen s lepším výsledným klinickým stavem, zatímco špatný klinický výsledek lze častěji očekávat, jestliže je rekanalizační terapie

zahájena po 6 hodinách od vzniku symptomů. Nicméně optimální časové terapeutické okno pro IVT a EVT zůstává u BAO nejasné. Protože může při BAO dojít k rozvoji ischemie prakticky v celém zadním povodí, naším dalším cílem bylo porovnat bezpečnost IVT pro PCS a ACS obecně. Výsledky naší studie s 877 pacienty léčenými IVT naznačují, že riziko ICH po IVT je nižší v zadním povodí než v povodí předním, což ukazuje, že použití IVT v zadním povodí je bezpečnější.

Posledním cílem bylo ověřit statisticky nesignifikantní trend pro dosažení lepšího výsledného klinického stavu u pacientů léčených „bridging“ přístupem zjištěný ve výše uvedené studii. Při provedení multicentrické studie zahrnující 72 pacientů léčených endovaskulárně byl typ terapie („bridging“ přístup) identifikován jako signifikantní prediktor dosažení dobrého výsledného klinického stavu.

8. Summary

Dissertation provides a comprehensive overview of an ischemic stroke from posterior circulation with emphasis on the acute basilar artery occlusion.

The introduction mentions some general facts about the basilar artery and its occlusion - history, anatomy, epidemiology, pathophysiology and etiology, clinical manifestations, differential diagnosis and imaging.

The first part of our own research is dedicated to current therapeutic options in BAO. Currently, several treatment approaches are available: antithrombotic treatment, IVT, EVT (including intra-arterial thrombolysis, endovascular sonolysis and mechanical thrombectomy) or combinations of these. According to the valid ESO guidelines, intra-arterial thrombolysis is recommended for acute BAO in selected patients. IVT for BAO is an acceptable alternative even after 4.5 h of onset of symptoms. To date, there are no available ESO recommendations for the use of new endovascular techniques in BAO. Therefore, administration of IVT before EVT within a flexible time window is possible but not necessary.

Because the role of other factors influencing the outcome of acute BAO patients has not been widely studied, our next aim was to assess the role of such risk factors using data from daily clinical practice and to identify predictors of good clinical outcome. In a set of 70 patients, out of whom 40 patients were treated endovascularly, a statistically insignificant trend for better clinical outcome was observed for „bridging“ approach. Higher age, presence of diabetes mellitus, and presence of severe stroke were identified as significant independent negative predictors of good clinical outcome. Assessment of the role of such risk factors should extend the knowledge in this field.

Early recanalization therapy in patients with BAO is associated with a more favorable clinical outcome and, on the contrary, chances for poor outcome increase when recanalization

therapy is started > 6 h after the estimated time of BAO. Nevertheless, optimal therapeutic window either for IVT and EVT in BAO remains unclear. As BAO may lead to the development of ischemia in the entire posterior circulation, our next aim was to compare the safety of IVT for PCS and ACS. The results of our study comprising 877 patients treated with IVT suggest that a lower risk of ICH is more frequently associated with PCS than with ACS, indicating that administration of IVT is safer in PCS.

The last goal was to validate statistically insignificant trend for a better clinical outcome in patients treated with "bridging" therapy, identified in the above mentioned study. "Bridging" approach was identified as significant predictor of good clinical outcome in our multicenter study involving 72 patients treated endovascularly.

9. Literatura

- [1] J. Abercrombie, *Pathological and Practical Researches on Diseases of the Brain and the Spinal Cord*. Edinburgh: Waugh and Innes, 1834.
- [2] C.E. Hasse, *An Anatomical Description of the Disease of the Organs of Circulation and Respiration*. London: Sydenham Society, 1846.
- [3] C. Rokitansky, *A Manual of Pathological Anatomy*, vol. 1856. London: Sydenham Society.
- [4] R. L. K. Virchow, „Ueber die acute Endzuendung der Arterien.“, sv. 1, pp. 172-274, 1847.” *Arch Pathol Anat Physiol Klin Med*, vol. 1847, pp. 172–274.
- [5] R. L. K. Virchow, „*Thrombose und Embolie Gefäßentzündung und septische Infection*. In: *Gesammelte Abhandlungen zur Wiseschaftlichen Medizin*., “. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin*, 1856.
- [6] W. H. Broadbent, „A case of left hemiplegia and hemianesthesia with general diminution of motor power and of sensation, associated with loss of speech, peculiar voice and articulation and ataxy of the upper extremities, due probably to embolism of the basilar artery.“, ” *British Medical Journal*, p. 697, 1874.
- [7] W. R. Gowers, *A Manual of Diseases of the Nervous System, Vol. II*. London: J&A Churchill, 1886.
- [8] C. S. Kubik and R. D. Adams, “Occlusion of the basilar artery; a clinical and pathological study,” *Brain J. Neurol.*, vol. 69, no. 2, pp. 73–121, Jun. 1946.
- [9] H. Haugsted, “Occlusion of the basilar artery; diagnosis by vertebral angiography during life,” *Neurology*, vol. 6, no. 11, pp. 823–828, Nov. 1956.
- [10] R. Labauge, M. Pages, C. Marty-Double, J. M. Blard, M. Boukobza, and P. Salvaing, “[Occlusion of the basilar artery. A review with 17 personal cases (author’s transl)],” *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 137, no. 10, pp. 545–571, 1981.

- [11] H. Zeumer, W. Hacke, H. L. Kolmann, and K. Poeck, “[Local fibrinolysis in basilar artery thrombosis (author’s transl)],” *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1946, vol. 107, no. 19, pp. 728–731, May 1982.
- [12] S. V. Marinković and H. Gibo, “The surgical anatomy of the perforating branches of the basilar artery,” *Neurosurgery*, vol. 33, no. 1, pp. 80–87, Jul. 1993.
- [13] L. Tatu, T. Moulin, J. Bogousslavsky, and H. Duvernoy, “Arterial territories of human brain: brainstem and cerebellum,” *Neurology*, vol. 47, no. 5, pp. 1125–1135, Nov. 1996.
- [14] S. D. Israeli-korn, Y. Schwammenthal, T. Yonash-Kimchi, M. Bakon, R. Tsabari, D. Orion, B. Bruk, N. Molshatzki, O. Merzeliak, J. Chapman, and D. Tanne, “Ischemic stroke due to acute basilar artery occlusion: proportion and outcomes,” *Isr. Med. Assoc. J. IMAJ*, vol. 12, no. 11, pp. 671–675, Nov. 2010.
- [15] B. Voetsch, L. D. DeWitt, M. S. Pessin, and L. R. Caplan, “Basilar artery occlusive disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry,” *Arch. Neurol.*, vol. 61, no. 4, pp. 496–504, Apr. 2004.
- [16] H. P. Mattle, M. Arnold, P. J. Lindsberg, W. J. Schonewille, and G. Schroth, “Basilar artery occlusion,” *Lancet Neurol.*, vol. 10, no. 11, pp. 1002–1014, Nov. 2011.
- [17] S. R. Taneja, I. Hanna, A. Holdgate, J. Wenderoth, and D. J. Cordato, “Basilar artery occlusion in a 14-year old female successfully treated with acute intravascular intervention: case report and review of the literature,” *J. Paediatr. Child Health*, vol. 47, no. 7, pp. 408–414, Jul. 2011.
- [18] M.-H. Chen, S.-L. Wu, M.-C. Lo, W.-L. Chen, and W.-F. Wang, “Basilar artery occlusion in a teenaged boy treated with intra-arterial thrombolysis,” *Acta Neurol. Taiwanica*, vol. 19, no. 4, pp. 281–286, Dec. 2010.

- [19] B. Goeggel Simonetti, B. Ritter, M. Gautschi, E. Wehrli, E. Boltshauser, T. Schmitt-Mechelke, P. Weber, M. Weissert, M. El-Koussy, and M. Steinlin, “Basilar artery stroke in childhood,” *Dev. Med. Child Neurol.*, vol. 55, no. 1, pp. 65–70, Jan. 2013.
- [20] W. J. Schonewille, C. A. C. Wijman, P. Michel, C. M. Rueckert, C. Weimar, H. P. Mattle, S. T. Engelter, D. Tanne, K. W. Muir, C. A. Molina, V. Thijs, H. Audebert, T. Pfefferkorn, K. Szabo, P. J. Lindsberg, G. de Freitas, L. J. Kappelle, A. Algra, and BASICS study group, “Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study,” *Lancet Neurol.*, vol. 8, no. 8, pp. 724–730, Aug. 2009.
- [21] T. Pfefferkorn, M. Holtmannspötter, C. Schmidt, A. Bender, H.-W. Pfister, A. Straube, T. E. Mayer, H. Brückmann, M. Dichgans, and G. Fesl, “Drip, ship, and retrieve: cooperative recanalization therapy in acute basilar artery occlusion,” *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 41, no. 4, pp. 722–726, Apr. 2010.
- [22] S. Jung, M.-L. Mono, U. Fischer, A. Galimanis, O. Findling, G. M. De Marchis, A. Weck, K. Nedeltchev, G. Colucci, P. Mordasini, C. Brekenfeld, M. El-Koussy, J. Gralla, G. Schroth, H. P. Mattle, and M. Arnold, “Three-month and long-term outcomes and their predictors in acute basilar artery occlusion treated with intra-arterial thrombolysis,” *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 42, no. 7, pp. 1946–1951, Jul. 2011.
- [23] L. R. Caplan, P. Amarenco, A. Rosengart, E. F. Lafranchise, P. A. Teal, M. Belkin, L. D. DeWitt, and M. S. Pessin, “Embolism from vertebral artery origin occlusive disease,” *Neurology*, vol. 42, no. 8, pp. 1505–1512, Aug. 1992.
- [24] A. Ferbert, H. Brückmann, and R. Drummen, “Clinical features of proven basilar artery occlusion,” *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 21, no. 8, pp. 1135–1142, Aug. 1990.

- [25] Y. Yin-Dan, H. Wen-Ke, and G. Li-Feng, "Meningovascular syphilis with basilar artery occlusion: case report and literature review," *Neurol. India*, vol. 62, no. 2, pp. 213–214, Apr. 2014.
- [26] W. Feng, M. Caplan, M. G. Matheus, and N. I. H. Papamitsakis, "Meningovascular syphilis with fatal vertebrobasilar occlusion," *Am. J. Med. Sci.*, vol. 338, no. 2, pp. 169–171, Aug. 2009.
- [27] K. H. Deeg and A. Reisig, "[Sonographic screening of basilar arteries reduces the risk of sudden infant death]," *Radiol.*, vol. 53, no. 9, pp. 791–799, Sep. 2013.
- [28] A. I. Qureshi, "Editorial-a new method to classify the collateral patterns in the posterior circulation," *J. Vasc. Interv. Neurol.*, vol. 5, no. 1, pp. 1–2, Jun. 2012.
- [29] S. Alqadri, M. M. Adil, M. Watanabe, and A. I. Qureshi, "Patterns of collateral formation in basilar artery steno-occlusive diseases," *J. Vasc. Interv. Neurol.*, vol. 6, no. 2, pp. 9–13, Dec. 2013.
- [30] Y. M. Mohammad, G. A. Christoforidis, E. C. Bourekas, and A. P. Slivka, "Qureshi grading scheme predicts subsequent volume of brain infarction following intra-arterial thrombolysis in patients with acute anterior circulation ischemic stroke," *J. Neuroimaging Off. J. Am. Soc. Neuroimaging*, vol. 18, no. 3, pp. 262–267, Jul. 2008.
- [31] Y. Mohammad, A. R. Xavier, G. Christoforidis, E. Bourekas, and A. Slivka, "Qureshi grading scheme for angiographic occlusions strongly correlates with the initial severity and in-hospital outcome of acute ischemic stroke," *J. Neuroimaging Off. J. Am. Soc. Neuroimaging*, vol. 14, no. 3, pp. 235–241, Jul. 2004.
- [32] J. A. Chalela, B. Dunn, J. W. Todd, and S. Warach, "Induced hypertension improves cerebral blood flow in acute ischemic stroke," *Neurology*, vol. 64, no. 11, p. 1979, Jun. 2005.

- [33] A. S. Marzan, H.-J. Hungerbühler, A. Studer, R. W. Baumgartner, and D. Georgiadis, “Feasibility and safety of norepinephrine-induced arterial hypertension in acute ischemic stroke,” *Neurology*, vol. 62, no. 7, pp. 1193–1195, Apr. 2004.
- [34] M. Smrcka, C. S. Ogilvy, R. J. Crow, K. I. Maynard, T. Kawamata, and A. Ames, “Induced hypertension improves regional blood flow and protects against infarction during focal ischemia: time course of changes in blood flow measured by laser Doppler imaging,” *Neurosurgery*, vol. 42, no. 3, pp. 617–624; discussion 624–625, Mar. 1998.
- [35] R. Noor, C. X. Wang, K. Todd, C. Elliott, J. Wahr, and A. Shuaib, “Partial intra-aortic occlusion improves perfusion deficits and infarct size following focal cerebral ischemia,” *J. Neuroimaging Off. J. Am. Soc. Neuroimaging*, vol. 20, no. 3, pp. 272–276, Jul. 2010.
- [36] L. R. Caplan, “‘Top of the basilar’ syndrome,” *Neurology*, vol. 30, no. 1, pp. 72–79, Jan. 1980.
- [37] A. H. Ropper, “‘Convulsions’ in basilar artery occlusion,” *Neurology*, vol. 38, no. 9, pp. 1500–1501, Sep. 1988.
- [38] F. Plum and J. B. Posner, “The diagnosis of stupor and coma,” *Contemp. Neurol. Ser.*, vol. 10, pp. 1–286, 1972.
- [39] R. E. Nordgren, W. R. Markesbery, K. Fukuda, and A. G. Reeves, “Seven cases of cerebromedullospinal disconnection: the ‘locked-in’ syndrome,” *Neurology*, vol. 21, no. 11, pp. 1140–1148, Nov. 1971.
- [40] F. A. Gondim, B. J. Parks, and S. Cruz-Flores, “‘Fou rire prodromique’ as the presentation of pontine ischaemia secondary to vertebrobasilar stenosis,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 71, no. 6, pp. 802–804, Dec. 2001.

- [41] J. M. Segarra, “Cerebral vascular disease and behavior. I. The syndrome of the mesencephalic artery (basilar artery bifurcation),” *Arch. Neurol.*, vol. 22, no. 5, pp. 408–418, May 1970.
- [42] M. F. Mehler, “The rostral basilar artery syndrome: diagnosis, etiology, prognosis,” *Neurology*, vol. 39, no. 1, pp. 9–16, Jan. 1989.
- [43] A. Gadoth and H. Hallevi, “Basilar artery occlusion presenting as a tonic-clonic seizure,” *Isr. Med. Assoc. J. IMAJ*, vol. 13, no. 5, pp. 314–315, May 2011.
- [44] F. R. Drake, “Narcolepsy; brief review and report of cases,” *Am. J. Med. Sci.*, vol. 218, no. 1, pp. 101–114, Jul. 1949.
- [45] E. R. Bickerstaff, “Brain-stem encephalitis; further observations on a grave syndrome with benign prognosis,” *Br. Med. J.*, vol. 1, no. 5032, pp. 1384–1387, Jun. 1957.
- [46] E. R. Bickerstaff, “Impairment of consciousness in migraine,” *Lancet*, vol. 2, no. 7211, pp. 1057–1059, Nov. 1961.
- [47] European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and ESO Writing Committee, “Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008,” *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.*, vol. 25, no. 5, pp. 457–507, 2008.
- [48] Executive Committee; ESO Writing Committee., “Should the time window for intravenous thrombolysis be extended?” European Stroke Organisation (ESO), 2009.
- [49] T. Brandt, M. Knauth, S. Wildermuth, R. Winter, R. von Kummer, K. Sartor, and W. Hacke, “CT angiography and Doppler sonography for emergency assessment in acute basilar artery ischemia,” *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 30, no. 3, pp. 606–612, Mar. 1999.
- [50] A. M. Mortimer, T. Saunders, and J.-L. Cook, “Cross-sectional imaging for diagnosis and clinical outcome prediction of acute basilar artery thrombosis,” *Clin. Radiol.*, vol. 66, no. 6, pp. 551–558, Jun. 2011.

- [51] M. Arnold, K. Nedeltchev, G. Schroth, R. W. Baumgartner, L. Remonda, T. J. Loher, F. Stepper, M. Sturzenegger, B. Schuknecht, and H. P. Mattle, “Clinical and radiological predictors of recanalisation and outcome of 40 patients with acute basilar artery occlusion treated with intra-arterial thrombolysis,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 75, no. 6, pp. 857–862, Jun. 2004.
- [52] J. J. Hopyan, D. J. Gladstone, G. Mallia, J. Schiff, A. J. Fox, S. P. Symons, B. H. Buck, S. E. Black, and R. I. Aviv, “Renal safety of CT angiography and perfusion imaging in the emergency evaluation of acute stroke,” *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 29, no. 10, pp. 1826–1830, Nov. 2008.
- [53] C. Leiva-Salinas, J. M. Provenzale, and M. Wintermark, “Responses to the 10 most frequently asked questions about perfusion CT,” *AJR Am. J. Roentgenol.*, vol. 196, no. 1, pp. 53–60, Jan. 2011.
- [54] G. A. Donnan, J.-C. Baron, H. Ma, and S. M. Davis, “Penumbra selection of patients for trials of acute stroke therapy,” *Lancet Neurol.*, vol. 8, no. 3, pp. 261–269, Mar. 2009.
- [55] T.-H. Cho, N. Nighoghossian, F. Tahon, C. Némoy, M. Hermier, F. Salkine, L. Derex, P. Trouillas, J.-C. Froment, and F. Turjman, “Brain stem diffusion-weighted imaging lesion score: a potential marker of outcome in acute basilar artery occlusion,” *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 30, no. 1, pp. 194–198, Jan. 2009.
- [56] A. Karameshev, M. Arnold, G. Schroth, L. Kappeler, P. Stein, J. Gralla, C. Brekenfeld, O. Findling, M.-L. Mono, G. M. De Marchis, U. Fischer, H. P. Mattle, K. Nedeltchev, and M. El-Koussy, “Diffusion-weighted MRI helps predict outcome in basilar artery occlusion patients treated with intra-arterial thrombolysis,” *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.*, vol. 32, no. 4, pp. 393–400, 2011.

- [57] S. Warach, D. Chien, W. Li, M. Ronthal, and R. R. Edelman, "Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke," *Neurology*, vol. 42, no. 9, pp. 1717–1723, Sep. 1992.
- [58] I. Mourand, P. Machi, E. Nogu e, C. Arquizan, V. Costalat, M.-C. Picot, A. Bonaf e, and D. Milhaud, "Diffusion-weighted imaging score of the brain stem: A predictor of outcome in acute basilar artery occlusion treated with the Solitaire FR device," *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 35, no. 6, pp. 1117–1123, Jun. 2014.
- [59] M. Wintermark, G. W. Albers, A. V. Alexandrov, J. R. Alger, R. Bammer, J.-C. Baron, S. Davis, B. M. Demaerschalk, C. P. Derdeyn, G. A. Donnan, J. D. Eastwood, J. B. Fiebach, M. Fisher, K. L. Furie, G. V. Goldmakher, W. Hacke, C. S. Kidwell, S. P. Kloska, M. K ohrmann, W. Koroshetz, T.-Y. Lee, K. R. Lees, M. H. Lev, D. S. Liebeskind, L. Ostergaard, W. J. Powers, J. Provenzale, P. Schellinger, R. Silbergleit, A. G. Sorensen, J. Wardlaw, O. Wu, and S. Warach, "Acute stroke imaging research roadmap," *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 29, no. 5, pp. e23–30, May 2008.
- [60] K. U. Wentz, J. R other, A. Schwartz, H. P. Mattle, R. Suchalla, and R. R. Edelman, "Intracranial vertebrobasilar system: MR angiography," *Radiology*, vol. 190, no. 1, pp. 105–110, Jan. 1994.
- [61] R. R. Edelman, H. P. Mattle, D. J. Atkinson, T. Hill, J. P. Finn, C. Mayman, M. Ronthal, H. M. Hoogewoud, and J. Kleefield, "Cerebral blood flow: assessment with dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging at 1.5 T," *Radiology*, vol. 176, no. 1, pp. 211–220, Jul. 1990.
- [62] C. R. Archer and S. Horenstein, "Basilar artery occlusion: clinical and radiological correlation," *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 8, no. 3, pp. 383–390, Jun. 1977.

- [63] W. Hacke, H. Zeumer, A. Ferbert, H. Brückmann, and G. J. del Zoppo, “Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease,” *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 19, no. 10, pp. 1216–1222, Oct. 1988.
- [64] E. I. Levy, A. D. Firlik, S. Wisniewski, G. Rubin, C. A. Jungreis, L. R. Wechsler, and H. Yonas, “Factors affecting survival rates for acute vertebrobasilar artery occlusions treated with intra-arterial thrombolytic therapy: a meta-analytical approach,” *Neurosurgery*, vol. 45, no. 3, pp. 539–545; discussion 545–548, Sep. 1999.
- [65] T. Brandt, R. von Kummer, M. Müller-Küppers, and W. Hacke, “Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome,” *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 27, no. 5, pp. 875–881, May 1996.
- [66] D. T. Cross, C. J. Moran, P. T. Akins, E. E. Angtuaco, C. P. Derdeyn, and M. N. Diringer, “Collateral circulation and outcome after basilar artery thrombolysis,” *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 19, no. 8, pp. 1557–1563, Sep. 1998.
- [67] M. D. I. Vergouwen, A. Algra, T. Pfefferkorn, C. Weimar, C. M. Rueckert, V. Thijs, L. J. Kappelle, W. J. Schonewille, and Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS) Study Group, “Time is brain(stem) in basilar artery occlusion,” *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 43, no. 11, pp. 3003–3006, Nov. 2012.
- [68] N. P. Moscow and T. H. Newton, “Angiographic implications in diagnosis and prognosis of basilar artery occlusion,” *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.*, vol. 119, no. 3, pp. 597–604, Nov. 1973.
- [69] K. Buljan, S. Butković-Soldo, D. Janculjak, R. Gmajnić, Z. Poljaković, M. Candrić, and V. Buljan, “Basilar artery occlusion treated conventionally with good outcome,” *Med. Glas. Off. Publ. Med. Assoc. Zenica-Doboj Cant. Bosnia Herzeg.*, vol. 8, no. 2, pp. 296–298, Aug. 2011.

- [70] J. M. Oster and P. Aggarwal, “Spontaneous recanalization of the basilar artery with conservative management months after symptom onset,” *Neurol. Int.*, vol. 1, no. 1, p. e17, 2009.
- [71] G. Devuyst, J. Bogousslavsky, R. Meuli, J. Moncayo, G. de Freitas, and G. van Melle, “Stroke or transient ischemic attacks with basilar artery stenosis or occlusion: clinical patterns and outcome,” *Arch. Neurol.*, vol. 59, no. 4, pp. 567–573, Apr. 2002.
- [72] W. J. Schonewille, A. Algra, J. Serena, C. A. Molina, and L. J. Kappelle, “Outcome in patients with basilar artery occlusion treated conventionally,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 76, no. 9, pp. 1238–1241, Sep. 2005.
- [73] Committee for proprietary medical products., “Summary information on refferal opinion following arbitration pursuant to article 29 of directive 2001/83EC, for ACTILYSE.” .
- [74] K. R. Lees, E. Bluhmki, R. von Kummer, T. G. Brott, D. Toni, J. C. Grotta, G. W. Albers, M. Kaste, J. R. Marler, S. A. Hamilton, B. C. Tilley, S. M. Davis, G. A. Donnan, W. Hacke, ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group, K. Allen, J. Mau, D. Meier, G. del Zoppo, D. A. De Silva, K. S. Butcher, M. W. Parsons, P. A. Barber, C. Levi, C. Bladin, and G. Byrnes, “Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials,” *Lancet*, vol. 375, no. 9727, pp. 1695–1703, May 2010.
- [75] P. J. Lindsberg, L. Soenne, T. Tatlisumak, R. O. Roine, M. Kallela, O. Häppölä, and M. Kaste, “Long-term outcome after intravenous thrombolysis of basilar artery occlusion,” *JAMA*, vol. 292, no. 15, pp. 1862–1866, Oct. 2004.
- [76] P. J. Lindsberg and H. P. Mattle, “Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis,” *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 37, no. 3, pp. 922–928, Mar. 2006.

- [77] T. Sairanen, D. Strbian, L. Soinne, H. Silvennoinen, O. Salonen, V. Artto, I. Koskela, O. Häppölä, M. Kaste, P. J. Lindsberg, and Helsinki Stroke Thrombolysis Registry (HSTR) Group, “Intravenous thrombolysis of basilar artery occlusion: predictors of recanalization and outcome,” *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 42, no. 8, pp. 2175–2179, Aug. 2011.
- [78] T. Miyagi, M. Koga, Y. Shiokawa, J. Nakagawara, Y. Hasegawa, E. Furui, K. Kimura, K. Kario, S. Okuda, H. Yamagami, Y. Okada, T. Nezu, K. Maeda, K. Endo, K. Minematsu, and K. Toyoda, “Intravenous alteplase at 0.6 mg/kg for acute stroke patients with basilar artery occlusion: the stroke acute management with urgent risk factor assessment and improvement (SAMURAI) Recombinant tissue plasminogen activator registry,” *J. Stroke Cerebrovasc. Dis. Off. J. Natl. Stroke Assoc.*, vol. 22, no. 7, pp. 1098–1106, Oct. 2013.
- [79] S. Nagel, P. D. Schellinger, M. Hartmann, E. Juettler, H. B. Huttner, P. Ringleb, S. Schwab, and M. Köhrmann, “Therapy of acute basilar artery occlusion: intraarterial thrombolysis alone vs bridging therapy,” *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 40, no. 1, pp. 140–146, Jan. 2009.
- [80] J. Kashiwagi, H. Kiyosue, Y. Hori, M. Okahara, S. Tanoue, Y. Sagara, T. Abe, and H. Mori, “Endovascular recanalization of acute intracranial vertebrobasilar artery occlusion using local fibrinolysis and additional balloon angioplasty,” *Neuroradiology*, vol. 52, no. 5, pp. 361–370, May 2010.
- [81] Y.-Y. Yu, L. Niu, L. Gao, Z.-W. Zhao, J.-P. Deng, Y.-Z. Qu, D.-R. Jiao, J.-Q. Yang, and G.-D. Gao, “Intraarterial thrombolysis and stent placement for acute basilar artery occlusion,” *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR*, vol. 21, no. 9, pp. 1359–1363, Sep. 2010.

- [82] R. Veltkamp, C. Jacobi, B. Kress, and W. Hacke, "Prolonged low-dose intravenous thrombolysis in a stroke patient with distal basilar thrombus," *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 37, no. 1, pp. e9–11, Jan. 2006.
- [83] A. Furlan, R. Higashida, L. Wechsler, M. Gent, H. Rowley, C. Kase, M. Pessin, A. Ahuja, F. Callahan, W. M. Clark, F. Silver, and F. Rivera, "Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism," *JAMA*, vol. 282, no. 21, pp. 2003–2011, Dec. 1999.
- [84] H. Zeumer, W. Hacke, and E. B. Ringelstein, "Local intraarterial thrombolysis in vertebrobasilar thromboembolic disease," *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 4, no. 3, pp. 401–404, Jun. 1983.
- [85] B. Eckert, T. Kucinski, G. Pfeiffer, C. Groden, and H. Zeumer, "Endovascular therapy of acute vertebrobasilar occlusion: early treatment onset as the most important factor," *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.*, vol. 14, no. 1, pp. 42–50, 2002.
- [86] D. T. Cross, C. J. Moran, P. T. Akins, E. E. Angtuaco, and M. N. Diringer, "Relationship between clot location and outcome after basilar artery thrombolysis," *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 18, no. 7, pp. 1221–1228, Aug. 1997.
- [87] G. Schulte-Altdorneburg, G. F. Hamann, M. Mull, D. Kühne, M. Liebetrau, W. Weber, H. Brückmann, and T. E. Mayer, "Outcome of acute vertebrobasilar occlusions treated with intra-arterial fibrinolysis in 180 patients," *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 27, no. 10, pp. 2042–2047, Dec. 2006.
- [88] R. V. Chandra, C. P. Law, B. Yan, R. J. Dowling, and P. J. Mitchell, "Glasgow coma scale does not predict outcome post-intra-arterial treatment for basilar artery thrombosis," *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 32, no. 3, pp. 576–580, Mar. 2011.

- [89] W. S. Smith, “Intra-arterial thrombolytic therapy for acute basilar occlusion: pro,” *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 38, no. 2 Suppl, pp. 701–703, Feb. 2007.
- [90] J. M. Baek, W. Yoon, S. K. Kim, M. Y. Jung, M. S. Park, J. T. Kim, and H. K. Kang, “Acute basilar artery occlusion: outcome of mechanical thrombectomy with Solitaire stent within 8 hours of stroke onset,” *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 35, no. 5, pp. 989–993, May 2014.
- [91] M. R. Macleod, S. M. Davis, P. J. Mitchell, R. P. Gerraty, G. Fitt, G. J. Hankey, E. G. Stewart-Wynne, D. Rosen, J. J. McNeil, C. F. Bladin, B. R. Chambers, G. K. Herkes, D. Young, and G. A. Donnan, “Results of a multicentre, randomised controlled trial of intra-arterial urokinase in the treatment of acute posterior circulation ischaemic stroke,” *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.*, vol. 20, no. 1, pp. 12–17, 2005.
- [92] R. M. Sugg, E. A. Noser, H. M. Shaltoni, N. R. Gonzales, M. S. Campbell, R. Weir, E. D. Cacayorin, and J. C. Grotta, “Intra-arterial reteplase compared to urokinase for thrombolytic recanalization in acute ischemic stroke,” *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 27, no. 4, pp. 769–773, Apr. 2006.
- [93] H. L. Lutsep, M. M. Rymer, and G. M. Nesbit, “Vertebrobasilar revascularization rates and outcomes in the MERCI and multi-MERCI trials,” *J. Stroke Cerebrovasc. Dis. Off. J. Natl. Stroke Assoc.*, vol. 17, no. 2, pp. 55–57, Apr. 2008.
- [94] Z.-S. Shi, Y. Loh, G. Walker, G. R. Duckwiler, and MERCI and Multi MERCI Investigators, “Endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke in failed intravenous tissue plasminogen activator versus non-intravenous tissue plasminogen activator patients: revascularization and outcomes stratified by the site of arterial occlusions,” *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 41, no. 6, pp. 1185–1192, Jun. 2010.
- [95] Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators, “The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in

- intracranial large vessel occlusive disease,” *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 40, no. 8, pp. 2761–2768, Aug. 2009.
- [96] S. I. Hussain, O. O. Zaidat, and B.-F. M. Fitzsimmons, “The Penumbra system for mechanical thrombectomy in endovascular acute ischemic stroke therapy,” *Neurology*, vol. 79, no. 13 Suppl 1, pp. S135–141, Sep. 2012.
- [97] V. Costalat, P. Machi, K. Lobotesis, I. Maldonado, J. F. Vendrell, C. Riquelme, I. Mourand, D. Milhaud, C. Héroum, P.-F. Perrigault, C. Arquizan, and A. Bonafé, “Rescue, combined, and stand-alone thrombectomy in the management of large vessel occlusion stroke using the solitaire device: a prospective 50-patient single-center study: timing, safety, and efficacy,” *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 42, no. 7, pp. 1929–1935, Jul. 2011.
- [98] C. Roth, A. Mielke, R. Siekmann, and A. Ferbert, “First experiences with a new device for mechanical thrombectomy in acute basilar artery occlusion,” *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.*, vol. 32, no. 1, pp. 28–34, 2011.
- [99] B. K. Menon, P. Kochar, A. Ah-Seng, M. A. Almekhlafi, J. Modi, J. H. Wong, M. E. Hudon, W. Morrish, A. M. Demchuk, and M. Goyal, “Initial experience with a self-expanding retrievable stent for recanalization of large vessel occlusions in acute ischemic stroke,” *Neuroradiology*, vol. 54, no. 2, pp. 147–154, Feb. 2012.
- [100] P. Mordasini, C. Brekenfeld, J. V. Byrne, U. Fischer, M. Arnold, M. R. Heldner, R. Lüdi, H. P. Mattle, G. Schroth, and J. Gralla, “Technical feasibility and application of mechanical thrombectomy with the Solitaire FR Revascularization Device in acute basilar artery occlusion,” *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 34, no. 1, pp. 159–163, Jan. 2013.
- [101] M. Espinosa de Rueda, G. Parrilla, J. Zamarro, B. García-Villalba, F. Hernández, and A. Moreno, “Treatment of acute vertebrobasilar occlusion using thrombectomy with

- stent retrievers: initial experience with 18 patients,” *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 34, no. 5, pp. 1044–1048, May 2013.
- [102] T. K. Kim, J. K. Rhim, C. J. Lee, S. H. Oh, and B. S. Chung, “The Limitations of Thrombectomy with Solitaire™ AB as First-line Treatment in Acute Ischemic Stroke: A Single Center Experience,” *J. Cerebrovasc. Endovasc. Neurosurg.*, vol. 14, no. 3, pp. 203–209, Sep. 2012.
- [103] J. L. Saver, R. Jahan, E. I. Levy, T. G. Jovin, B. Baxter, R. G. Nogueira, W. Clark, R. Budzik, O. O. Zaidat, and SWIFT Trialists, “Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial,” *Lancet*, vol. 380, no. 9849, pp. 1241–1249, Oct. 2012.
- [104] B. R. Mahon, G. M. Nesbit, S. L. Barnwell, W. Clark, T. R. Marotta, A. Weill, P. A. Teal, and A. I. Qureshi, “North American clinical experience with the EKOS MicroLysUS infusion catheter for the treatment of embolic stroke,” *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 24, no. 3, pp. 534–538, Mar. 2003.
- [105] IMS II Trial Investigators, “The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study,” *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 38, no. 7, pp. 2127–2135, Jul. 2007.
- [106] T. Jonszta, D. Czerný, D. Skoloudík, M. Böhm, P. Klement, and V. Procházka, “EkoSonicSV endovascular system for recanalization of the basilar artery occlusion,” *VASA Z. Für Gefässkrankh.*, vol. 40, no. 5, pp. 408–413, Sep. 2011.
- [107] M. Kuliha, M. Roubec, T. Jonszta, J. Krajca, D. Czerny, A. Krajina, K. Langová, R. Herzig, V. Procházka, and D. Školoudík, “Safety and efficacy of endovascular sonolysis using the EkoSonic endovascular system in patients with acute stroke,” *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 34, no. 7, pp. 1401–1406, Jul. 2013.

- [108] M. Rubiera, M. Ribo, J. Pagola, P. Coscojuela, D. Rodriguez-Luna, O. Maisterra, B. Ibarra, S. Piñeiro, P. Meler, F. J. Romero, J. Alvarez-Sabin, and C. A. Molina, “Bridging intravenous-intra-arterial rescue strategy increases recanalization and the likelihood of a good outcome in nonresponder intravenous tissue plasminogen activator-treated patients: a case-control study,” *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 42, no. 4, pp. 993–997, Apr. 2011.
- [109] C. Bonvin, I. Momjian-Mayor, L. Sekoranja, K.-O. Lövblad, S. Altrichter, H. Yilmaz, V. M. Pereira, J. Loulidi, M. Comelli, P. R. Burkhard, and R. F. Sztajzel, “Stroke severity and residual flow determined by transcranial colour-coded ultrasound (TCCD) predict recanalization and clinical outcome during thrombolysis,” *J. Neurol. Sci.*, vol. 296, no. 1–2, pp. 96–100, Sep. 2010.
- [110] M. Mazighi, E. Meseguer, J. Labreuche, and P. Amarenco, “Bridging therapy in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis,” *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 43, no. 5, pp. 1302–1308, May 2012.
- [111] A. L. Georgiadis, M. Z. Memon, Q. A. Shah, G. Vazquez, M. F. K. Suri, K. Lakshminarayan, and A. I. Qureshi, “Comparison of partial (.6 mg/kg) versus full-dose (.9 mg/kg) intravenous recombinant tissue plasminogen activator followed by endovascular treatment for acute ischemic stroke: a meta-analysis,” *J. Neuroimaging Off. J. Am. Soc. Neuroimaging*, vol. 21, no. 2, pp. 113–120, Apr. 2011.
- [112] T. Kass-Hout, O. Kass-Hout, M. Mokin, D. M. Thesier, P. Yashar, D. Orion, S. Jahshan, L. N. Hopkins, A. H. Siddiqui, K. V. Snyder, and E. I. Levy, “Is bridging with intravenous thrombolysis of any benefit in endovascular therapy for acute ischemic stroke?,” *World Neurosurg.*, vol. 82, no. 3–4, pp. e453–458, Oct. 2014.
- [113] J. P. Broderick, Y. Y. Palesch, A. M. Demchuk, S. D. Yeatts, P. Khatri, M. D. Hill, E. C. Jauch, T. G. Jovin, B. Yan, F. L. Silver, R. von Kummer, C. A. Molina, B. M. Demaerschalk, R. Budzik, W. M. Clark, O. O. Zaidat, T. W. Malisch, M. Goyal, W. J.

- Schonewille, M. Mazighi, S. T. Engelter, C. Anderson, J. Spilker, J. Carrozzella, K. J. Ryckborst, L. S. Janis, R. H. Martin, L. D. Foster, T. A. Tomsick, and Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators, “Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, no. 10, pp. 893–903, Mar. 2013.
- [114] K. Barlinn, U. Becker, V. Puetz, I. Dzialowski, A. Kunz, J. Keplinger, R. von Kummer, and G. Gahn, “Combined treatment with intravenous abciximab and intraarterial tPA yields high recanalization rate in patients with acute basilar artery occlusion,” *J. Neuroimaging Off. J. Am. Soc. Neuroimaging*, vol. 22, no. 2, pp. 167–171, Apr. 2012.
- [115] T. Dornak, R. Herzig, D. Sanak, and D. Skoloudik, “Management of acute basilar artery occlusion: Should any treatment strategy prevail?,” *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacký Olomouc Czechoslov.*, vol. 158, no. 4, pp. 528–534, Dec. 2014.
- [116] “Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 333, no. 24, pp. 1581–1587, Dec. 1995.
- [117] R. T. Higashida, A. J. Furlan, H. Roberts, T. Tomsick, B. Connors, J. Barr, W. Dillon, S. Warach, J. Broderick, B. Tilley, D. Sacks, Technology Assessment Committee of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology, and Technology Assessment Committee of the Society of Interventional Radiology, “Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke,” *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 34, no. 8, pp. e109–137, Aug. 2003.
- [118] M. Arnold, U. Fischer, A. Compter, J. Gralla, O. Findling, H. P. Mattle, L. J. Kappelle, D. Tanne, A. Algra, W. J. Schonewille, and BASICS Study Group, “Acute

- basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study: does gender matter?,” *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 41, no. 11, pp. 2693–2696, Nov. 2010.
- [119] M. D. Hill, D. M. Kent, J. Hinchey, H. Rowley, A. M. Buchan, L. R. Wechsler, R. T. Higashida, N. J. Fischbein, W. P. Dillon, M. Gent, C. M. Firszt, G. A. Schulz, A. J. Furlan, and PROACT-2 Investigators, “Sex-based differences in the effect of intra-arterial treatment of stroke: analysis of the PROACT-2 study,” *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 37, no. 9, pp. 2322–2325, Sep. 2006.
- [120] J. P. Greving, W. J. Schonewille, C. a. C. Wijman, P. Michel, L. J. Kappelle, A. Algra, and BASICS Study Group, “Predicting outcome after acute basilar artery occlusion based on admission characteristics,” *Neurology*, vol. 78, no. 14, pp. 1058–1063, Apr. 2012.
- [121] D. Strbian, T. Sairanen, H. Silvennoinen, O. Salonen, M. Kaste, and P. J. Lindsberg, “Thrombolysis of basilar artery occlusion: impact of baseline ischemia and time,” *Ann. Neurol.*, vol. 73, no. 6, pp. 688–694, Jun. 2013.
- [122] van der Hoeven, “BASilar artery International Cooperation Study (BASICS) trial.” .
- [123] S.-F. Sung, C.-H. Chen, Y.-W. Chen, M.-C. Tseng, H.-C. Shen, and H.-J. Lin, “Predicting symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis: stroke territory as a potential pitfall,” *J. Neurol. Sci.*, vol. 335, no. 1–2, pp. 96–100, Dec. 2013.
- [124] H. Sarikaya, M. Arnold, S. T. Engelter, P. A. Lyrrer, H. P. Mattle, D. Georgiadis, L. H. Bonati, F. Fluri, U. Fischer, O. Findling, P. Ballinari, and R. W. Baumgartner, “Outcomes of intravenous thrombolysis in posterior versus anterior circulation stroke,” *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 42, no. 9, pp. 2498–2502, Sep. 2011.
- [125] W. Hacke, M. Kaste, C. Fieschi, R. von Kummer, A. Davalos, D. Meier, V. Larrue, E. Bluhmki, S. Davis, G. Donnan, D. Schneider, E. Diez-Tejedor, and P. Trouillas,

- “Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators,” *Lancet*, vol. 352, no. 9136, pp. 1245–1251, Oct. 1998.
- [126] W. Hacke, M. Kaste, C. Fieschi, D. Toni, E. Lesaffre, R. von Kummer, G. Boysen, E. Bluhmki, G. Höxter, and M. H. Mahagne, “Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS),” *JAMA*, vol. 274, no. 13, pp. 1017–1025, Oct. 1995.
- [127] W. M. Clark, S. Wissman, G. W. Albers, J. H. Jhamandas, K. P. Madden, and S. Hamilton, “Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke,” *JAMA*, vol. 282, no. 21, pp. 2019–2026, Dec. 1999.
- [128] W. Hacke, M. Kaste, E. Bluhmki, M. Brozman, A. Dávalos, D. Guidetti, V. Larrue, K. R. Lees, Z. Medeghri, T. Machnig, D. Schneider, R. von Kummer, N. Wahlgren, D. Toni, and ECASS Investigators, “Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 359, no. 13, pp. 1317–1329, Sep. 2008.
- [129] P. Kalvach, *Mozkové ischemie a hemoragie*. Praha: Grada, 2010.
- [130] P. Renou, I. Sibon, T. Tourdias, F. Rouanet, C. Rosso, D. Galanaud, A. Drier, M. Coudert, S. Deltour, S. Crozier, D. Dormont, and Y. Samson, “Reliability of the ECASS radiological classification of postthrombolysis brain haemorrhage: a comparison of CT and three MRI sequences,” *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.*, vol. 29, no. 6, pp. 597–604, 2010.

- [131] B. Farrell, J. Godwin, S. Richards, and C. Warlow, “The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 54, no. 12, pp. 1044–1054, Dec. 1991.
- [132] J. W. Tsao, J. C. Hemphill, S. C. Johnston, W. S. Smith, and D. C. Bonovich, “Initial Glasgow Coma Scale score predicts outcome following thrombolysis for posterior circulation stroke,” *Arch. Neurol.*, vol. 62, no. 7, pp. 1126–1129, Jul. 2005.
- [133] M. Grond, J. Rudolf, S. Schmülling, C. Stenzel, M. Neveling, and W. D. Heiss, “Early intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator in vertebrobasilar ischemic stroke,” *Arch. Neurol.*, vol. 55, no. 4, pp. 466–469, Apr. 1998.
- [134] A. Montavont, N. Nighoghossian, L. Derex, M. Hermier, J. Honnorat, F. Philippeau, M. Belo, F. Turjman, P. Adeleine, J. C. Froment, and P. Trouillas, “Intravenous r-TPA in vertebrobasilar acute infarcts,” *Neurology*, vol. 62, no. 10, pp. 1854–1856, May 2004.
- [135] A. Förster, A. Gass, R. Kern, M. Griebel, M. G. Hennerici, and K. Szabo, “Thrombolysis in posterior circulation stroke: stroke subtypes and patterns, complications and outcome,” *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.*, vol. 32, no. 4, pp. 349–353, 2011.
- [136] T. Dornák, R. Herzig, D. Skoloudík, D. Sanák, M. Kuliha, M. Roubec, M. Köcher, V. Procházka, M. Král, T. Veverka, P. Hlušík, J. Zapletalová, and M. Herman, “Outcome predictors in acute basilar artery occlusion,” *Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol.*, vol. 41, no. 3, pp. 368–374, May 2014.
- [137] J. Bogousslavsky, G. Van Melle, and F. Regli, “The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke,” *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 19, no. 9, pp. 1083–1092, Sep. 1988.
- [138] P. Santalucia, “Extended infarcts in the vertebrobasilar territory,” *Front. Neurol. Neurosci.*, vol. 30, pp. 176–180, 2012.

- [139] S. Sato, K. Toyoda, T. Uehara, N. Toratani, C. Yokota, H. Moriwaki, H. Naritomi, and K. Minematsu, “Baseline NIH Stroke Scale Score predicting outcome in anterior and posterior circulation strokes,” *Neurology*, vol. 70, no. 24 Pt 2, pp. 2371–2377, Jun. 2008.
- [140] N. Wahlgren, N. Ahmed, N. Eriksson, F. Aichner, E. Bluhmki, A. Dávalos, T. Erilä, G. A. Ford, M. Grond, W. Hacke, M. G. Hennerici, M. Kaste, M. Köhrmann, V. Larrue, K. R. Lees, T. Machnig, R. O. Roine, D. Toni, G. Vanhooren, and Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study Investigators, “Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST),” *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 39, no. 12, pp. 3316–3322, Dec. 2008.
- [141] R. Herzig, I. Vlachová, J. Mareš, B. Křupka, M. Gabryš, H. Vaverková, D. Šaňák, P. Schneiderka, S. Buřval, and P. Kaňovský, “Occurrence of dyslipidemia in spontaneous intracerebral hemorrhage,” *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, vol. 108, no. 5, pp. 383–388, May 2006.
- [142] A. Lindgren, B. Norrving, O. Rudling, and B. B. Johansson, “Comparison of clinical and neuroradiological findings in first-ever stroke. A population-based study,” *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 25, no. 7, pp. 1371–1377, Jul. 1994.
- [143] B. K. Menon, B. O’Brien, A. Bivard, N. J. Spratt, A. M. Demchuk, F. Miteff, X. Lu, C. Levi, and M. W. Parsons, “Assessment of leptomeningeal collaterals using dynamic CT angiography in patients with acute ischemic stroke,” *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 33, no. 3, pp. 365–371, Mar. 2013.
- [144] C. Hametner, L. Kellert, R. Veltkamp, L. Behrens, S. Nagel, W. Hacke, and P. Ringelb, “Prolonged low-dose thrombolysis in posterior circulation stroke,” *Neurocrit. Care*, vol. 21, no. 1, pp. 114–118, Aug. 2014.

- [145] S. T. Engelter, S. G. Wetzel, E. W. Radue, M. Rausch, A. J. Steck, and P. A. Lyrer, “The clinical significance of diffusion-weighted MR imaging in infratentorial strokes,” *Neurology*, vol. 62, no. 4, pp. 574–580, Feb. 2004.
- [146] L. R. Caplan, R. J. Wityk, T. A. Glass, J. Tapia, L. Pazdera, H.-M. Chang, P. Teal, J. F. Dashe, C. J. Chaves, J. C. Breen, K. Vemmos, P. Amarenco, B. Tettenborn, M. Leary, C. Estol, L. D. Dewitt, and M. S. Pessin, “New England Medical Center Posterior Circulation registry,” *Ann. Neurol.*, vol. 56, no. 3, pp. 389–398, Sep. 2004.
- [147] M. Möhlenbruch, S. Stampfl, L. Behrens, C. Herweh, S. Rohde, M. Bendszus, C. Hametner, S. Nagel, P. A. Ringleb, and M. Pham, “Mechanical thrombectomy with stent retrievers in acute basilar artery occlusion,” *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 35, no. 5, pp. 959–964, May 2014.
- [148] S. Nagel, L. Kellert, M. Möhlenbruch, J. Bösel, S. Rohde, and P. Ringleb, “Improved clinical outcome after acute basilar artery occlusion since the introduction of endovascular thrombectomy devices,” *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.*, vol. 36, no. 5–6, pp. 394–400, 2013.
- [149] B.-S. Park, C.-W. Kang, H.-J. Kwon, S.-W. Choi, S.-H. Kim, H.-S. Koh, J.-Y. Youm, and S.-H. Song, “Endovascular mechanical thrombectomy in basilar artery occlusion: initial experience,” *J. Cerebrovasc. Endovasc. Neurosurg.*, vol. 15, no. 3, pp. 137–144, Sep. 2013.
- [150] I. Mourand, P. Machi, D. Milhaud, M.-C. Picot, K. Lobotesis, C. Arquizan, V. Costalat, C. Héroum, D. Sablot, S. Bouly, T. Lalu, and A. Bonafé, “Mechanical thrombectomy with the Solitaire device in acute basilar artery occlusion,” *J. Neurointerventional Surg.*, vol. 6, no. 3, pp. 200–204, Apr. 2014.
- [151] D. Šaňák, M. Köcher, T. Veverka, M. Černá, M. Král, S. Buřval, D. Školoudík, V. Prášil, J. Zapletalová, R. Herzig, and P. Kaňovský, “Acute combined revascularization

in acute ischemic stroke with intracranial arterial occlusion: self-expanding solitaire stent during intravenous thrombolysis,” *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR*, vol. 24, no. 9, pp. 1273–1279, Sep. 2013.

- [152] P. Khatri, T. Abruzzo, S. D. Yeatts, C. Nichols, J. P. Broderick, T. A. Tomsick, and IMS I and II Investigators, “Good clinical outcome after ischemic stroke with successful revascularization is time-dependent,” *Neurology*, vol. 73, no. 13, pp. 1066–1072, Sep. 2009.

10. Publikační činnost

10.1 Práce související s disertační prací

10.1.1 Původní vědecké publikace uveřejněné in extenso v recenzovaných vědeckých časopisech s IF – podle pořadí autorství

- 1) **Dorňák T**, Herzig R, Skoloudík D, Sanák D, Kuliha M, Roubec M, Köcher M, Procházka V, Král M, Veverka T, Hlušík P, Zapletalová J, Herman M. Outcome predictors in acute basilar artery occlusion. Can J Neurol Sci. 2014 May;41(3): 368-74.

IF 1,525

- 2) **Dorňák T**, Herzig R, Kuliha M, Havlíček R, Školoudík D, Šaňák D, Köcher M, Procházka V, Lacman J, Charvát F, Krajina A, Krajíčková D, Král M, Veverka T, Roubec M, Hajduková L, Zapletalová J. Endovascular treatment of acute basilar artery occlusion: time to treatment is crucial. Clin Radiol. 2015 May; 70(5): e20-7.

IF₂₀₁₄ 1,759

- 3) **Dorňák T**, Král M, Hazlinger M, Herzig R, Veverka T, Buřval S, Šaňák D, Zapletalová J, Antalíková K, Kaňovský P. Posterior vs anterior circulation infarction; demography, outcomes, and frequency of hemorrhage after thrombolysis. Int J Stroke. In press 2015.

IF₂₀₁₄ 3,883

10.1.2. Přehledné vědecké práce uveřejněné v časopisech s IF

- 1) **Dornak T**, Herzig R, Sanak D, Skoloudik D. Management of acute basilar artery occlusion: Should any treatment strategy prevail? Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2014 Dec; 158(4): 528-34.

IF 1,200

10.1.3 Původní vědecké publikace uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech

- 1) Köcher M, **Dorňák T**, Šaňák D, Černá M, Buřval S, Prášil V, Veverka T, Král T, Zapletalová J. Endovaskulární léčba akutní ischemické cévní mozkové příhody na podkladě uzávěru arteria basilaris. Ces Radiol. 2014; 68: 107-12.

10.1.4 Přehledné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech

- 1) Herzig R, **Dorňák T**, Školoudík D, Šaňák D. „Bridging“ terapie okluze mozkové tepny. Neurológia 2013;8(1):13-6.

10.1.5 Kapitoly v monografiích

- 1) **Dorňák T**, Herzig R. Intravenózní trombolýza ve vertebrobazilárním povodí. In: Školoudík D, Šaňák D, editors. Rekanalizační terapie akutní ischemické cévní mozkové příhody. Praha: Maxdorf; 2013. p. 92-3.
- 2) Herzig R, Školoudík D, Hrbáč T, **Dorňák T**, Šaňák D, Hlušík P. Okluze vnitřní karotidy. In: Školoudík D, Šaňák D, editors. Rekanalizační terapie akutní ischemické cévní mozkové příhody. Praha: Maxdorf; 2013. p. 175-96.

10.1.6 Publikovaná abstrakta

- 1) **Dorňák T**, Herzig R, Školoudík D, Šaňák D, Kuliha M, Roubec M, Köcher M, Král M, Veverka T, Zapletalová J, Heřman M, Kaňovský P. Akutní okluze bazilární tepny – závislost výsledného klinického stavu na vstupní tíži neurologického deficitu, terapii a dalších faktorech a srovnání s výsledky registru BASICS. Retrospektivní studie.

/XXVII. zjazd slovenských a českých mladých neurologů. Martin, Slovensko. 29.-31.3.2012/ Sborník abstrakt.

- 2) **Dornak T**, Herzig R, Skoloudik D, Sanak D, Kuliha M, Roubec M, Herman M, Prochazka V, Kral M, Veverka T, Bartkova A, Hlustik P, Kocher M, Kanosky P, Zapletalova J. Acute basilar artery occlusion: safety and efficacy of different treatment strategies and predictors of good outcome. /22nd Meeting of the European-Neurological-Society. Prague, Czech Republic. 09.6-12.6.2012/ Conference Abstract Book. Journal of Neurology 2012; 259(1): 157-157.
- 3) **Dorňák T**, HerzigR, Školoudík D, Šaňák D, Kuliha M, Roubec M, Köcher M, Král M, Veverka T, Zapletalová J, Heřman M, Kaňovský P. Akutní okluze bazilární tepny – závislost výsledného klinického stavu na vstupní tíži neurologického deficitu, terapii a dalších faktorech a srovnání s výsledky registru BASICS. Retrospektivní studie. /40. Český a slovenský cerebrovaskulární kongres. Špindlerův Mlýn, Česká Republika. 13.-15.6.2012/ Sborník abstrakt.
- 4) **Dorňák T**, Král M, Školoudík D, Šaňák D, Kuliha M, Roubec M, Köcher M, Veverka T, Procházka V, Bártková A, Zapletalová J, Herzig R. Safety and efficacy of different treatment strategies and predictors of good outcome in acute basilar artery occlusion. /XII. World stroke congress. Brazil. 10.-13.9.2012/ Conference Abstract Book.
- 5) **Dornak T**, Herzig R, Sanak D, Kral M, Veverka T, Bartkova A, Hlustik P, Skoloudik D, Herman M, Roubec M, Kuliha M, Prochazka V, Kocher M, Kanovsky P. Acute basilar artery occlusion: safety and efficacy of different treatment strategies and predictors of good outcome. /16th Congress of the European-Federation-of-Neurological-Societies (EFNS). Stockholm, Sweden. 08.10-11.10.2012/ Conference Abstract Book. European Journal of Neurology 2012; 19(1): 154-154.

- 6) **Dorňák T**, Herzig R, Školoudík D, Šaňák D, Kuliha M, Roubec M, Köcher M, Král M, Veverka T, Zapletalová J, Heřman M, Kaňovský P. Akutní okluze bazilární tepny. /26. Slovenský a český neurologický zjazd. Martin, Slovensko. 7.-10.11.2012/ Sborník abstrakt. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/ 108 (Suppl).
- 7) **Dorňák T**, Herzig R, Školoudík D, Šaňák D, Kuliha M, Roubec M, Köcher M, Procházka V, Král M, Veverka T, Heřman M, Zapletalová J, Kaňovský P. „Endovascular treatment of acute basilar artery occlusion. /XXI. World congress of neurology. Vienna, Austria. 21.-26.9.2013/ Conference Abstract Book. *Journal of neurological sciences* 2013; 333: e234.
- 8) **Dorňák T**, Herzig R, Šaňák D, Školoudík D. Akutní okluze bazilární tepny. /Neurovaskulární kongres 2013, 41. Slovenský a Český cerebrovaskulární sympozium. Štrbské Pleso, Slovensko. 23.-25.10.2013/ Sborník abstrakt.
- 9) **Dorňák T**, Herzig R, Školoudík D, Šaňák D, Kuliha M, Roubec M, Köcher M, Procházka V, Král M, Veverka T, Zapletalová J. Endovaskulární léčba akutní okluze bazilární tepny. /Neurovaskulární kongres 2013, 41. Slovenský a Český cerebrovaskulární sympozium. Štrbské Pleso, Slovensko. 23.-25.10.2013/ Sborník abstrakt.
- 10) **Dorňák T**, Herzig R, Šaňák D, Veverka T, Král M, Školoudík D, Kuliha M, Roubec M, Kocher M, Heřman M, Procházka V, Kaňovský P. Endovascular treatment of acute basilar artery occlusion. /27. český a slovenský neurologický sjezd a Dunajské sympozium 2013. Praha, Česká republika. 20.-23.11.2013/ Sborník abstrak. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2013; 76/109(2): S68-S69.
- 11) **Dornak T**, Herzig R, Kuliha M, Skoloudik D, Sanak D, Havlicek R, Hajdukova L, Kocher M, Prochazka V, Lacman J, Charvat F, Kral M, Veverka T, Zapletalova J, Kanovsky P. Endovascular treatment of acute basilar artery occlusion. /23. European

stroke conference. Nice, France. 6.5–9.5.2014/ Conference Abstract Book. Cerebrovascular diseases 2014; 37(1): 1-709.

- 12) **Dornak T**, Herzig R, Kuliha M, Skoloudik D, Sanak D, Havlicek R, Hajdukova L, Kocher M, Prochazka V, Lacman J, Charvat F, Kral M, Veverka T, Zapletalova J, Kanovsky P. Endovascular treatment of acute basilar artery occlusion. /Joint Congress of European Neurology. Istanbul, Turkey. 31.5-3.6.2014/ Conference Abstract Book. Journal of Neurology 2014; 261(1): 151-152.

10.1.7 Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech

- 1) **Dorňák T**. Akutní okluze bazilární tepny – závislost výsledného klinického stavu na vstupní tíži neurologického deficitu, terapii a dalších faktorech a srovnání s výsledky registru BASICS. Retrospektivní studie. /Přednáškové odpoledne postgraduálních studentů Neurologické kliniky LF UP a FN Olomouc, 21.12.2011/
- 2) **Dorňák T**, HerzigR, Školoudík D, Šaňák D, Kuliha M, Roubec M, Köcher M, Král M, Veverka T, Zapletalová J, Heřman M, Kaňovský P. Akutní okluze bazilární tepny – závislost výsledného klinického stavu na vstupní tíži neurologického deficitu, terapii a dalších faktorech a srovnání s výsledky registru BASICS. Retrospektivní studie. /XXVII. zjazd slovenských a českých mladých neurologů. Martin, Slovensko. 29.-31.3.2012/
- 3) **Dornak T**, Herzig R, Skoloudik D, Sanak D, Kuliha M, Roubec M, Herman M, Prochazka V, Kral M, Veverka T, Bartkova A, Hlustik P, Kocher M, Kanosky P, Zapletalova J. Acute basilar artery occlusion: safety and efficacy of different treatment strategies and predictors of good outcome. /22nd Meeting of the European-Neurological-Society. Prague, Czech Republic. 09.6-12.6.2012/

- 4) **Dorňák T**, Herzig R, Školoudík D, Šaňák D, Kuliha M, Roubec M, Köcher M, Král M, Veverka T, Zapletalová J, Heřman M, Kaňovský P. Akutní okluze bazilární tepny – závislost výsledného klinického stavu na vstupní tíži neurologického deficitu, terapii a dalších faktorech a srovnání s výsledky registru BASICS. Retrospektivní studie. /40. Český a slovenský cerebrovaskulární kongres. Špindlerův Mlýn, Česká Republika. 13.-15.6.2012/
- 5) **Dorňák T**, Herzig R, Školoudík D, Šaňák D, Kuliha M, Roubec M, Köcher M, Procházka V, Král M, Veverka T, Bártková A, Hlušík P, Zapletalová J, Heřman M, Kaňovský P. Acute basilar artery occlusion: Safety and efficacy of different treatment strategies and predictors of good outcome. /VIII. International workshop of vascular neurology, Satellite meeting of the 22nd Meeting of the European Neurological Society. Olomouc, Česká Republika. 7.-8.6.2012/
- 6) **Dorňák T**, Král M, Školoudík D, Šaňák D, Kuliha M, Roubec M, Köcher M, Veverka T, Procházka V, Bártková A, Zapletalová J, Herzig R. Safety and efficacy of different treatment strategies and predictors of good outcome in acute basilar artery occlusion. /8. World stroke congress. Brazil. 10.-13.9.2012/
- 7) **Dornak T**, Herzig R, Sanak D, Kral M, Veverka T, Bartkova A, Hlustik P, Skoloudik D, Herman M, Roubec M, Kuliha M, Prochazka V, Kocher M, Kanovsky P. Acute basilar artery occlusion: safety and efficacy of different treatment strategies and predictors of good outcome. /16th Congress of the European-Federation-of-Neurological-Societies (EFNS). Stockholm, Sweden. 08.10-11.10.2012/
- 8) **Dorňák T**, Herzig R, Školoudík D, Šaňák D, Kuliha M, Roubec M, Köcher M, Král M, Veverka T, Zapletalová J, Heřman M, Kaňovský P. Akutní okluze bazilární tepny. /26. Slovenský a český neurologický zjazd. Martin, Slovensko. 7.-10.11.2012/

- 9) **Dorňák T.** Akutní okluze bazilární tepny – rozdílné strategie léčby a prediktory výsledného klinického stavu. /Přednáškové odpoledne postgraduálních studentů Neurologické kliniky LF UP a FN Olomouc, 19.12.2012/
- 10) **Dorňák T,** Herzig R, Školoudík D, Šaňák D, Kuliha M, Roubec M, Köcher M, Procházka V, Král M, Veverka T, Bártková A, Hlušík P, Zapletalová J, Heřman M, Kaňovský P. Prediktory dobrého výsledného klinického stavu u pacientů s akutní okluzí bazilární tepny. /IX. International workshop of vascular neurology. Olomouc, Česká Republika. 13.-14.6.2012
- 11) **Dorňák T,** Herzig R, Školoudík D, Šaňák D, Kuliha M, Roubec M, Köcher M, Procházka V, Král M, Veverka T, Heřman M, Zapletalová J, Kaňovský P. „Endovascular treatment of acute basilar artery occlusion. /XXI. World congress of neurology. Vienna, Austria. 21.-26.9.2013/
- 12) **Dorňák T,** Herzig R, Školoudík D, Šaňák D, Kuliha M, Roubec M, Köcher M, Procházka V, Král M, Veverka T, Bártková A, Hlušík P, Zapletalová J, Heřman M, Kaňovský P. Prediktory výsledného klinického stavu u akutní okluze bazilární tepny. /X. Cerebrovaskulární seminář. Kunětická hora, Česká republika. 10.-12.10.2013/
- 13) **Dorňák T,** Herzig R, Šaňák D, Školoudík D. Akutní okluze bazilární tepny. /Neurovaskulární kongres 2013, 41. Slovenský a Český cerebrovaskulární symposium. Štrbské Pleso, Slovensko. 23.-25.10.2013/
- 14) **Dorňák T,** Herzig R, Školoudík D, Šaňák D, Kuliha M, Roubec M, Köcher M, Procházka V, Král M, Veverka T, Zapletalová J. Endovaskulární léčba akutní okluze bazilární tepny. /Neurovaskulární kongres 2013, 41. Slovenský a Český cerebrovaskulární symposium. Štrbské Pleso, Slovensko. 23.-25.10.2013/
- 15) **Dorňák T,** Herzig R, Šaňák D, Veverka T, Král M, Školoudík D, Kuliha M, Roubec M, Kocher M, Heřman M, Procházka V, Kaňovský P. Endovascular treatment of acute

basilar artery occlusion. /27. český a slovenský neurologický sjezd a Dunajské sympozium 2013. Praha, Česká republika. 20.-23.11.2013/

- 16) **Dorňák T.** Endovaskulární léčba akutní okluze bazilární tepny. Akutní okluze bazilární tepny – rozdílné strategie léčby a prediktory výsledného klinického stavu. /Přednáškové odpoledne postgraduálních studentů Neurologické kliniky LF UP a FN Olomouc, 19.12.2013/
- 17) **Dornak T,** Herzig R, Kuliha M, Skoloudík D, Sanak D, Havlicek R, Hajdukova L, Kocher M, Prochazka V, Lacman J, Charvat F, Kral M, Veverka T, Zapletalova J, Kanovsky P. Endovascular treatment of acute basilar artery occlusion. /23. European stroke conference. Nice, France. 6.5–9.5.2014/
- 18) **Dornak T,** Herzig R, Kuliha M, Skoloudík D, Sanak D, Havlicek R, Hajdukova L, Kocher M, Prochazka V, Lacman J, Charvat F, Kral M, Veverka T, Zapletalova J, Kanovsky P. Endovascular treatment of acute basilar artery occlusion. /Joint Congress of European Neurology. Istanbul, Turkey. 31.5-3.6.2014/
- 19) **Dorňák T.** Intravenózní trombolýza u ischemické cévní mozkové příhody (CMP) v zadní cirkulaci. /Přednáškové odpoledne postgraduálních studentů Neurologické kliniky LF UP a FN Olomouc, 17.12.2014/
- 20) **Dorňák T,** Herzig R, Kuliha M, Havlíček R, Školoudík D, Šaňák D, Köcher M, Procházka V, Lacman J, Charvát P, Krajina A, Krajíčková D, Král M, Veverka T, Roubec M, Hajduková L, Zapletalová J. Endovascular Treatment of Acute Basilar Artery Occlusion: Time to Treatment is Crucial. /42. český a slovenský cerebrovaskulární kongres. Mikulov, Česká republika. 11.-12.9.2014.

10.2 Ostatní publikace

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

- 1) Kral M, Skoloudik D, Sanak D, Veverka T, Bartkova A, **Dornak T**, Hutyra M, Vindiš D, Ulehlova J, Slavik L, Svabova M, Kubickova V, Herzig R, Kanovsky P. Assessment of relationship between acute ischemic stroke and heart disease--protocol of a prospective observational trial. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2012 Sep;156(3):284-9. **IF 0,990**
- 2) Král M, Šaňák D, Veverka T, Hutyra M, Vindiš D, Kunčarová A, Bártková A, **Dorňák T**, Švábová M, Kubičková V, Zapletalová J, Herzig R, Školoudík D. Troponin T in acute ischemic stroke. Am J Cardiol. 2013 Jul 1;112(1):117-21. **IF 3,425**
- 3) Sanak D, Kocher M, Veverka T, Kral M, Cerna M, Zapletalova J, Burval S, Skoloudik D, Bartkova A, Cechakova E, **Dornak T**, Herzig R, Kanovsky P. The safety and efficacy of bridging full-dose IV-IA thrombolysis in acute ischemic stroke patients with MCA occlusion: a comparison with IV thrombolysis alone. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2014 Sep;158(3):391-6. **IF 1,200**
- 4) Král M, Šaňák D, Veverka T, Hutyra M, Vindiš D, Bártková A, Kunčarová A, **Dorňák T**, Čecháková E, Herzig R, Langová K, Kaňovský P, Školoudík D. Troponin T: Correlation with location and volume of acute brain infarction. Int J Cardiol. 2015 Feb 15;181:127-32. **IF₂₀₁₄ 4,036**
- 5) Šaňák D, Hutyra M, Král M, Bártková A, Zapletalová J, Fedorco M, Veverka T, Vindiš D, **Dorňák T**, Skála T, Školoudík D, Táborský M, Kaňovský P. Atrial fibrillation in

young ischemic stroke patients: an underestimated cause? Eur Neurol. 2015;73(3-4):158-63. **IF₂₀₁₄ 1,356**

- 6) Sanak D, Hutyra M, Kral M, Bartkova A, Zapletalova J, Fedorco M, Veverka T, Vindis D, **Dornak T**, Skala T, Skoloudik D, Taborsky M, Kanovsky P. Paroxysmal atrial fibrillation in young cryptogenic ischemic stroke: A 3-week ECG Holter monitoring study. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. In press 2015 Apr 24. **IF₂₀₁₄ 1,200**

10.2.2 Původní vědecké publikace uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech

- 1) Heřman J, Maňásková E, Salzman R, **Dorňák T**. Okulobulbární forma myastenie gravis: neobvyklá diagnóza v ORL ambulanci. Otorinolaryng a Foniatic. 2013; 4: 214-7.

10.3 Seznam citací

Celkem 21 citací, z toho 10 v SCI. h-index 2.

Kral M, Skoloudik D, Sanak D, Veverka T, Bartkova A, **Dornak T**, Hutyra M, Vindis D, Ulehlova J, Slavik L, Svabova M, Kubickova V, Herzig R, Kanovsky P. Assessment of relationship between acute ischemic stroke and heart disease--protocol of a prospective observational trial. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2012 Sep;156(3):284-9. **IF₂₀₁₂ 0,990**

Práce citována v:

1. 马慧芝, et al. "丁苯酞联合法舒地尔对脑梗死预后疗效观察及对血清高敏 C 反应蛋白水平的影响." *现代生物医学进展* 13 (2013): 2543-2546.
2. Horacek JM, Vasatova M, Pudil R, Tichy M, Zak P, Jakl M, Jebavy L, Maly J. *Biomarkers for the early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity: current status. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2014; 158(4): 511-7. SCI*
3. Feher G, Tibold A, Koltai K, Szapary L. *The clinical importance of troponin elevation in ischaemic cerebrovascular events: a clinical review. Journal of Cardiol Ther. 2014; 10 1(7): 141-149.*
4. Cojocaru IM, Cojocaru M, Şapira V, Traşcă D, Şerban AS, Tacu N, Ştefănescu V. *Troponin T changes in acute ischemic stroke. Rom J Intern Med. 2014; 52(2): 97-101.*
5. 徐福平, and 薛浩. "超敏 C 反应蛋白及 rs1205 基因多态性与脑梗死的相关性研究." *现代中西医结合杂志* 23.35 (2014): 3898-3900.

Král M, Šaňák D, Veverka T, Hutyra M, Vindiš D, Kunčarová A, Bártková A, **Dorňák T**, Švábová M, Kubíčková V, Zapletalová J, Herzig R, Školoudík D. Troponin T in acute ischemic stroke. *Am J Cardiol.* 2013 Jul 1;112(1):117-21. **IF₂₀₁₃ 3,425**

Práce citována v:

1. Osathanon R, Moonarmart W, Suksantilap N, Krajangpit N, Lekcharoensook P, Julapanthong P, Wongrerkgam N. *Evaluation of Hematology Profiles and Measurement of Serum Cardiac Troponin Level in Canine Monocytic Ehrlichiosis. Thai journal of veterinary medicine. 2013; 43(3): 411-9. SCI*

2. Scheitz J, Mochmann H, Erdur H, Tütüncü S, Haeusler K, Grittner U, Laufs U, Endres M, Nolte CH. Prognostic relevance of cardiac troponin T levels and their dynamic changes measured with a high-sensitivity assay in acute ischaemic stroke: analyses from the TRELAS cohort. *Int J Cardiol.* 2014; 177(3): 886-93.

SCI

3. Lasek-Bal A, Kowalewska-Twardela T, Gąsior Z, Warsz-Wianecka A, Haberka M, Puz P, Ziąja D. The significance of troponin elevation for the clinical course and outcome of first-ever ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2014; 38(3): 212-8.

SCI

4. Faiz KW, Thommessen B, Einvik G, Brekke PH, Omland T, Rønning OM. Determinants of high sensitivity cardiac troponin T elevation in acute ischemic stroke. *BMC Neurol.* 2014; 3: 14:96.

SCI

5. Lucke-Wold BP, Logsdon AF, Turner RC, Rosen CL, Huber JD. Aging, the metabolic syndrome, and ischemic stroke: redefining the approach for studying the blood-brain barrier in a complex neurological disease. *Adv Pharmacol.* 2014;71:411-49.

6. Tota-Maharaj R, Perera B, Murray J, Petrini J, Keller AM. Impact of troponin testing in noncardiac admissions. *Crit Pathw Cardiol.* 2014;13(4): 147-51.

7. Abdi S, Oveis-Gharan S, Sinaei F, Ghorbani A. Elevated troponin T after acute ischemic stroke: Association with severity and location of infarction. *Iran J Neurol.* 2015; 14(1): 35-40.

8. Maznyczka A, Kaier T, Marber M. Troponins and other biomarkers in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Postgrad Med J.* 2015; 91(1076): 322-30.

SCI

9. Scheitz JF, Nolte CH, Laufs U, Endres M. Application and interpretation of high-sensitivity cardiac troponin assays in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2015; 46(4): 1132-40. **SCI**

10. 黄永鹏, et al. "高压氧对急性脑梗死患者的神经功能及心脏血清学指标的影响." *临床荟萃* 30.2 (2015): 178-180.

11. 刘源, 吴燕华, and 徐元. "房颤合并心源性脑栓塞患者血清肌钙蛋白检测的意义." *江苏医药* 40.23 (2014): 2895-2896.

Sanak D, Kocher M, Veverka T, Kral M, Cerna M, Zapletalova J, Burval S, Skoloudik D, Bartkova A, Cechakova E, **Dornak T**, Herzig R, Kanovsky P. The safety and efficacy of bridging full-dose IV-IA thrombolysis in acute ischemic stroke patients with MCA occlusion: a comparison with IV thrombolysis alone. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2014 Sep;158(3):391-6. **IF 1,200**

Práce citována v:

1. 陈长江, 付玲, and 史树贵. "缺血性卒中急性期的血管再通治疗." *Journal of Clinical and Experimental Medicine* 13.6 (2014).

Šaňák D, Hutyra M, Král M, Bártková A, Zapletalová J, Fedorco M, Veverka T, Vindiš D, **Dorňák T**, Skála T, Školoudík D, Táborský M, Kaňovský P. Atrial fibrillation in young ischemic stroke patients: an underestimated cause? *Eur Neurol*. 2015;73(3-4):158-63.

IF₂₀₁₄ 1,356

Práce citována v:

1. *Aggarwal N, Selvendran S, Raphael CE, Vassiliou V. Atrial Fibrillation in the Young: A Neurologist's Nightmare. Neurol Res Int. 2015; 2015: 374352*

11. Seznam řešených grantů

Hlavní řešitel - grant IGA UPOL IGA_LF_2014_035 (911100901/31): Endovaskulární léčba akutní okluze arterie baziláris včetně bridging konceptu. (2014 – 2015)

Hlavní řešitel - grant IGA UPOL IGA_LF_2015_016 (911101171/31): Intravenózní trombolýza u pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou v zadní cirkulaci (2015 – 2016)

Spoluřešitel - grant AZV MZ ČR č. 15-31921A/2015 (521100971/39): Prevalence spasticity v populaci pacientů postižených ischemickým iktem v karotickém povodí. (2015 – 2018)

Odborný spolupracovník - grant IGA MZ ČR č. NT/13575/2010 (521100631/33): Změny organizace a aktivace mozkového kortexu u pacientů se spasticitou po ischemickém iktu v závislosti na léčbě botulotoxinem: fMRI studie. (2010 – 2015)

12. Přílohy