

LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITY PALACKÉHO
V OLOMOUCI



**Etiologie, rizikové faktory a riziko recidivy ischemické cévní mozkové příhody
u mladých pacientů**

Disertační práce k získání vědecké hodnosti doktora
v oboru neurologie

MUDr. Petra Divišová

Olomouc 2023

Autorské prohlášení

Prohlašuji, že jsem disertační práci vypracovala samostatně pod vedením školitele prof. MUDr. Daniela Šaňáka, Ph.D., s použitím uvedené literatury.

V Olomouci dne 7. 12. 2023

MUDr. Petra Divišová

Poděkování

Ráda bych poděkovala prof. MUDr. Petru Kaňovskému, CSc., který mi umožnil se vědecky realizovat na Neurologické klinice FNOL. Velké poděkování patří mému školiteli prof. MUDr. Danielu Šaňákovi, Ph.D., za jeho odborné vedení a motivaci během mého studia. Dále bych ráda touto cestou poděkovala všem kolegům z Neurologické kliniky, kteří mě během mého studia podporovali.

Obsah

Autorské prohlášení.....	2
Poděkování.....	3
Obsah.....	4
Použité zkratky.....	8
1 Úvod	11
1.1 Obecný úvod.....	11
1.2 Incidence.....	12
1.3 Klasifikace příčin ischemických CMP.....	13
1.3.1. Ateroskleróza velkých tepen.....	16
1.3.2. Mikroangiopatie.....	17
1.3.3. Kardioembolizmus.....	18
1.3.4. Ostatní známé příčiny.....	19
1.3.4.1 Infekční a zánětlivé příčiny.....	20
1.3.4.2 Hereditární a genetické příčiny.....	28
1.3.4.3 Nemoci zahrnující abnormální koagulaci.....	33
1.3.4.4 Systémové nemoci zahrnující cerebrovaskulární postižení.....	38
1.3.4.5 Nezánnětlivé postižení cévní stěny.....	45
1.3.4.6 Žilní nemoci.....	49
1.3.4.7 Vazospastické příčiny a další nezánnětlivé vaskulopatie.....	50
1.3.4.8 Vnější příčiny.....	54
1.3.5. Disekce.....	56
1.3.6. Kryptogenní cévní mozkové příhody.....	58
1.3.6.1 Patentní foramen ovale.....	59

1.3.6.2 Tradiční vaskulární rizikové faktory.....	61
1.3.6.2.1 Arteriální hypertenze.....	61
1.3.6.2.2 Hyperlipidémie.....	62
1.3.6.2.3 Kouření.....	63
1.3.6.2.4 Obezita.....	64
1.3.6.2.5 Diabetes mellitus.....	65
1.3.6.2.6 Konzumace alkoholu.....	66
2 Cíle disertační práce	67
2.1 Analýza klinických a laboratorních charakteristik, klinických výsledků a rizika recidivy iktu u mladých pacientů s ischemickou CMP.....	67
2.2 Výskyt arteriální hypertenze a riziko recidivy iktu u mladých pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou.....	69
3 Studie 1 – Analýza klinických a laboratorních charakteristik, klinických výsledků a rizika recidivy iktu u mladých pacientů s ischemickou CMP.....	70
3.1 Soubor a metodika.....	70
3.2 Výsledky.....	72
3.3 Diskuze.....	83
4 Studie 2 – Výskyt arteriální hypertenze a riziko recidivy iktu u mladých pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou.....	87
4.1 Soubor a metodika.....	87
4.2 Výsledky	88
4.3 Diskuze	99
5 Závěry	102
5.1 Závěr studie 1.....	102

5.2 Záběr studie 2.....	103
5.3 Obecný závěr.....	104
6 Souhrn	106
7 Summary	109
8 Literatura	112
9 Publikační činnost	124
9.1 Práce související s disertační prací	124
9.1.1 Původní vědecké publikace uveřejněné in extenso v recenzovaných vědeckých časopisech s IF	124
9.1.2 Přehledné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech.....	125
9.1.3 Publikovaná abstrakta.....	126
9.1.4 Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech	128
9.2 Ostatní publikace.....	131
9.2.1 Původní vědecké publikace uveřejněné in extenso v recenzovaných vědeckých časopisech s IF	131
9.2.2 Publikovaná abstrakta.....	133
9.2.3 Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech	133
9.3 Citace.....	134
10 Seznam řešených grantů	136

11 Přílohy138

Použité zkratky:

ACC	Arteria carotis communis
ACI	Arteria carotis interna
AH	Arteriální hypertenze
AHA/ASA	American Heart Association/ American Stroke Association
AI	Autoimunitní
AS	Ateroskleróza/aterosklerotické
ASA	Aneurysma síňového septa
BMI	Body mass index
CAA	Cerebrální amyloidová angiopatie
CADASIL	Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy
CARASIL	Cerebral Autosomal-Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy
CNS	Centrální nervová soustava
CT	Výpočetní tomografie (computed tomography)
CTA	Výpočetně tomografická angiografie
ECHO	Echokardiografické vyšetření
EKG	Elektrokardiogram
ESUS	Emboligenní cévní mozková příhoda z neznámého zdroje (Embolic Stroke of Unspecified Source)
FMD	Fibromuskulární dysplazie
FS	Fibrilace síní
GIT	Gastrointestinální trakt
HAK	Hormonální antikoncepce

HISTORY	Heart and Ischemic STrOke Relationship studY
HIV	Virus lidské imunitní nedostatečnosti (Human immunodeficiency virus)
IC-EC bypass	Extrakraniální – intrakraniální bypass
iCMP	Ischemická cévní mozková příhoda
IE	Infekční endokarditida
IVT	Intravenózní trombolýza
LDL	Low density lipoprotein
LRA	Logistická regresní analýza
MELAS	Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes
MR	Magnetická rezonance
MRA	Magneticko-rezonanční angiografie
MRI	Magnetická rezonance (Magnetic Resonance Imaging)
mRS	Modifikovaná Rankinova škála
MT	Mechanická trombektomie
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
PACNS	Primární angitida CNS
PFO	Patentní foramen ovale
PRES	Posterior reversible encefalopathy syndrom
PTA	Perkutánní transluminární angioplastika
RA	Revmatoidní artritida
RCVS	Reverzibilní cerebrální vazokonstrikční syndrom
RoPE	Risk of Paradoxal Embolism
SACE	Sérový angiotenzin-konvertující enzym
SAK	Subarachiodální krvácení

SLE	Systémová lupus erythematoses
SVD	Mikroangiopatie (small vessel disease)
TA	Takayasu arteritida
TEE	Transesofageální echokardiografie
TIA	Tranzitorní ischemická ataka
TK	Tlak krve
TNF	Tumor necrosis factor
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TTP	Trombotická trombocytopenická purpura
VRF	Vaskulární rizikové faktory

1.1 Obecný úvod

Cévní mozková příhoda (CMP) zůstává jednou z nejčastějších příčin morbidity a mortality ve vyspělých zemích. V České republice jsou CMP třetí nejčastější příčinou úmrtí a nejčastější příčinou invalidity. Incidence CMP roste s věkem, a proto je vnímána jako nemoc starých lidí. V posledních desetiletích však roste incidence i v mladší populaci; podle recentních studií tvoří mladí jedinci 10–25 % všech pacientů s CMP s variabilitou dle vstupních kritérií [1–5]. Dosud stále nepanuje shoda na definici věkové hranice „mladého pacienta“, s rozdílem až 15 let (rozpětí od 45 do 60 let), ale obecně se vždy jedná o jedince v produktivním věku. Následky CMP u těchto pacientů mají tedy závažnější socioekonomický význam. Etiologie ischemické CMP u mladých pacientů se také poměrně liší od etiologie u starších pacientů, kde převládá ateroskleróza malých tepen a kardioembolizace. U mladých pacientů je spektrum příčin CMP daleko širší a různorodější. V mnoha případech se jedná o vzácné příčiny, iktu mohou vzniknout v souvislosti s geneticky podmíněnými chorobami nebo systémovými onemocněními. Nicméně i přes rozsáhlé vyšetřovací možnosti zůstává u velké části mladých pacientů etiologie nezjištěna (kryptogenní). U těchto pacientů může hrát důležitou roli při vzniku iktu přítomnost vaskulárních rizikových faktorů.

1.2 Incidence CMP

Srovnávání jednotlivých studií je obtížné nejen z důvodu rozdílné věkové hranice pacientů, jak již bylo uvedeno, ale také z důvodu samotného dělení CMP (všechny typy CMP včetně hemoragií a subarachnoidálního krvácení, nebo pouze ischemických CMP). Incidence iktu u pacientů ve věku 15–45 let je velmi variabilní, nejnižší data jsou udávána v severních zemích Evropy, a to od 10,8 do 11,4 pacienta na 100 000 obyvatel [1,6]. Naopak vyšší incidence je zaznamenána v hispánské populaci (26/100 000 obyvatel, věk 22–45) a v černošské populaci v USA (Northern Kentucky Stroke Study, 96/100 000 obyvatel) [2,7]. Taktéž je rozdíl mezi pohlavími. Studie ukazují vyšší četnost u žen ve skupině pod 35 let, naopak ve věku nad 35 let převažuje incidence u mužů [8].

Česká republika patří k zemím s nejvyšší odhadovanou incidencí iCMP bez ohledu na věk v Evropě, s počtem 211 pacientů na 100 000 obyvatel za rok (muži 214/100 000, ženy 208/100 000) [4]. Průměrný věk pacienta s iCMP je v České republice 72,4 roku, s výrazným genderovým rozdílem u mužů a žen – 69,3 vs. 75,4 roku [9]. V jednotlivých věkových skupinách se incidence liší s ohledem na pohlaví. U pacientů pod 44 let je incidence 5 případů / 100 tisíc obyvatel s minimálním genderovým rozdílem, ve skupině 45–54 let je již ale rozdíl mezi muži a ženami výraznější (celkem 10,5 / 100 tisíc; muži 14,9 vs. ženy 6,3) [9, 10].

Jak již bylo uvedeno, dosud není všeobecně akceptována jednoznačná věková hranice mladého pacienta s CMP. Celá řada předchozích velkých studií použila horní věkovou hranici v rozpětí 45–60 let [1–5,8], což může mít za následek nejen vyšší incidenci CMP ve studiích s vyšší hranicí, ale také rozdílné spektrum a četnost příčin iktu v jednotlivých studiích. Pacienti ve věkové skupině 50–54 let budou mít častěji aterosklerotické postižení oproti pacientům ve skupině 45–50 let a rovněž bude u starších pacientů častější výskyt FS [11, 12].

1.3 Klasifikace příčin iCMP

Etiologie cévní mozkové příhody u mladých pacientů je rozdílná nejen napříč věkovými kategoriemi, ale i geografickými oblastmi a liší se také mezi jednotlivými rasami [2, 7, 13]. Dosud stále nejčastěji užívaná klasifikace **TOAST** z roku 1993 (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) dělí příčiny iktu na 5 subtypů [14]. (Obr. 1): 1. ateroskleróza velkých tepen, 2. kardioembolismus, 3. mikroangiopatie / ateroskleróza malých tepen, 4. jiná určená příčina, 5. neurčená etiologie.

Do skupiny „neurčená etiologie“ spadají ikty, u kterých nebyla zjištěna příčina, ikty, které mají dvě a více možných příčin (např. fibrilace síní a stenóza karotické arterie), a také ty, u nichž není kompletně dokončené vyšetření. Každý subtyp má dva stupně: etiologie pravděpodobná (klinická a paraklinická vyšetření svědčí pro daný typ a ostatní příčiny byly vyloučeny) a etiologie možná (klinická a paraklinická vyšetření naznačují daný typ, ale vyšetření nejsou kompletní) [14].

Obrázek č. 1. TOAST klasifikace (originální tabulka z původní práce publikované v roce 1993)

Ischemic Stroke

Large-artery atherosclerosis (embolus/thrombosis)*

Cardioembolism (high-risk/medium-risk)*

Small-vessel occlusion (lacune)*

Stroke of other determined etiology*

Stroke of undetermined etiology

a. Two or more causes identified

b. Negative evaluation

c. Incomplete evaluation

TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

*Possible or probable depending on results of ancillary studies.

Adams, H. P. et al. "Classification Of Subtype Of Acute Ischemic Stroke. Definitions For Use In A Multicenter Clinical Trial. TOAST. Trial Of Org 10172 In Acute Stroke Treatment". *Stroke* 24.1 (1993): 35–41. Menší řádkování + menší font písma

V roce 2005 představil Hakan Ay algoritmus **SSS-TOAST (Stop Stroke Study TOAST)**, který začlenil pokroky v zobrazovacích metodách iCMP s cílem určit nejpravděpodobnější příčinu z kategorie TOAST v případě více možných mechanismů. Na základě váhy důkazů je TOAST klasifikace rozdělena do 3 kategorií dle specifických klinických a zobrazovacích kritérií: evidentní, pravděpodobná a možná [15].

Klasifikace CCS (Causative Classification system for ischemic stroke) z roku 2007 je semi-automatický program s algoritmem založeným na důkazech. Určuje nejpravděpodobnější etiologii iktu v případě přítomnosti více možných příčin a snižuje inter-individuální variabilitu hodnocení. Etiologie je opět dělena na 5, respektive 8 subtypů (dělení neurčené etiologie do 4 subtypů) a dle váhy důkazů jsou dále děleny do 3 kategorií: evidentní (jediný možný mechanismus vzniku iktu), pravděpodobný (více možných mechanismů vzniku s roční rizikem iktu vyšším než 2 % za rok) a možný (pokud je roční riziko iktu nižší než 2 %, jednorázový faktor) [16].

Klasifikace **ASCOD** publikovaná v roce 2013 dělí etiologii iktu do 5 kategorií (ateroskleróza velkých tepen, mikroangiopatie, srdeční patologie, ostatní známé příčiny, disekce) podle stupně pravděpodobnosti 0–3 [17].

Obrázek č. 2 ASCOD klasifikace

ASCOD Grading System

- « A »: atherosclerosis
- « S »: small vessel disease
- « C »: cardiac pathology
- « O »: other causes
- « D »: dissection
 - > 0: disease is not present
 - > 3: disease is present, but direct causal link unlikely (eg, contralateral stenosis, CAD)
 - > 2: causal link is uncertain (eg, ipsilateral stenosis < 50%)
 - > 1: potentially causal (eg, ipsilateral stenosis > 50%)

Amarencu P, et al. *Cerebrovasc Dis.* 2013;36:1-5.^[19]

Výhodou klasifikace CCS a ASCOD v porovnání s TOAST klasifikací je především méně pacientů s neurčenou příčinou iktu [14]. V následující části textu budou probrány jednotlivé příčiny iktu u mladých pacientů dle ASCOD klasifikace [17].

1.3.1 Ateroskleróza velkých tepen (A, atherosclerosis; large vessel disease)

U mladých pacientů je ateroskleróza (AS) méně častou příčinou, v literatuře se uvádí kolem 10 % [1, 3, 18–22], její četnost je vyšší u mužů a frekvence se zvyšuje s věkem a množstvím vaskulárních rizikových faktorů, především hypertenze, hyperlipidémie, cukrovky, kouření a nedostatku fyzické aktivity, nicméně vliv má i genetická predispozice. Mezi další rizikové faktory patří syndrom spánkové apnoe, dna, vyšší hladina homocysteinu, fibrinogenu, lipoproteinu A a C-reaktivního proteinu. Ateroskleróza postihuje nejvíce oblast bifurkace v karotickém řečišti, v zadním povodí pak odstup vertebrálních tepen. Mechanismus vzniku iktu může být dvojitý: lokální hypoperfúze při významné stenóze tepny, nebo trombembolizace z nestabilního plátu. Diagnostika se realizuje pomocí CT angiografie či neinvazivního ultrazvukového vyšetření, přičemž zkušený lékař dokáže zhodnotit šíři plátu, hemodynamiku v oblasti zúžení i strukturu a stabilitu plátu. Opomíjená je také diagnostika aterosklerózy v oblasti aortálního oblouku a ascendentní aorty, která může být taktéž zdrojem aorto-aortální embolizace. Terapie AS velkých tepen je založena především na sanaci rizikových faktorů (antihypertenziva, statiny, terapie hyperglykémie, fyzická aktivita, přestat kouřit) a antiagregační terapie. U symptomatické stenózy extrakraniálního úseku karotického řečiště je pak indikována revaskularizační terapie – časná karotická endarterektomie (CEA) či endovaskulární karotická angioplastika a stenting (CAS). U pacientů s intrakraniální stenózou lze zvážit krátkodobé užívání duální antiagregace po dobu 90 dnů. Ve studii SAMMPRIS neprokázala angioplastika intrakraniálních tepen benefit nad konzervativní terapií [23].

1.3.2 Mikroangiopatie (S, small vessel disease, SVD)

Mikroangiopatie je charakterizována poškozením malých perforujících tepen (malé arterie, arterioly, kapiláry a venuly) zásobujících subkortikální parenchym a hluboké struktury. Patofyziologicky se jedná o lipohyalinózu cévní stěny, kdy dojde k náhradě hladké svaloviny v medii za lipidy a kolagen, nebo o ateriiosklerózu malých cév. Tyto procesy vedou k zúžení až okluzi cévy, ztrátě elasticity, vzniku mikroaneurysmat s rizikem hypoperfúze, ischemie a mikrokrvácení (microbleeds). Neuroradiologicky jsou pak popisovány hyperintenzity v bílé hmotě, lakunární infarkty do 1,5 cm až rozsáhlá leukoaranióza, microbleeds, rozšíření perivaskulárních prostor a atrofie mozku. Klinicky se mikroangiopatie projevuje jako TIA či lakunární infarkty, SVD vede k rozvoji kognitivního deficitu, změnám nálad a chování, poruchám chůze a inkontinenci. Hlavním rizikovým faktorem je hypertenze, dále pak věk, mužské pohlaví, diabetes mellitus, dyslipidémie, hyperhomocysteinémie, obezita a kouření. Ateroskleróza poškozuje celé cévní řečiště včetně ledvinných a srdečních tepen a vede k ischemické chorobě srdeční a renální insuficienci, zároveň jsou přítomny aterosklerotické pláty v přívodných mozkových tepnách, ovšem hemodynamicky nevýznamné (stenóza < 50 %). Zvláštní skupinu pak tvoří geneticky podmíněné angiopatie (např. CADASIL, CARASIL, hereditární amyloidová angiopatie či Fabryho nemoc), které jsou vyloženy níže. Etiologicky se mikroangiopatie podílí na vzniku iktu ve 25–30 % případů v celé populaci, její četnost ale stoupá s věkem a u mladých pacientů je podíl nižší, 7–22 % [1, 3, 18–22, 24]. Prevalence mikroangiopatie na MRI stoupá s věkem, ve studii PURE byla SVD přítomna u 2,8 % pacientů mezi 40 a 49 lety, nad 70 let stoupla prevalence na 18,9 % [25]. Základem léčby je pak antiagregace a management vaskulárních rizikových faktorů (VRF).

1.3.3 Srdeční patologie (C, cardiac pathology)

Na rozdíl od starších pacientů, u nichž je kardioembolizace velmi častá, zejména v důsledku fibrilace síní, se u mladých pacientů objevují častěji jako příčiny iktu chlopenní vady včetně revmatického postižení, různé typy kardiomyopatií, infekční endokarditida, nádory srdečního svalu (myxom, fibroelastom) a v neposlední řadě také recentní infarkt myokardu s akinézou srdeční stěny. [1, 3, 18–22, 24]. Samostatnou kapitolu pak představuje patentní formane ovale (PFO).

Paroxysmální fibrilace síní

Fibrilace síní (FS) je častým onemocněním, jehož incidence stoupá s věkem. Do 65 let jí trpí 2 % populace, nad 85 let už 18 % [26]. Přítomnost FS zvyšuje riziko vzniku iCMP třikrát až pětkrát. Paroxysmální forma FS je stejně riziková stran kardioembolizmu, ale hůře detekovatelná. FS je zodpovědná až za 15 % všech iktů, u mladých pacientů jsou to pouze 3–4 %, nicméně paroxysmální forma nemusí být během hospitalizace detekována. Prodloužené třítydenní EKG monitorování u pacientů s neznámou příčinou iktu může záchyt FS zvýšit [27]. Antikoagulace v rámci sekundární prevence u FS výrazně snižuje riziko iCMP, u mladých pacientů je pak snaha o trvalé udržení sinusového rytmu.

1.3.4 Ostatní příčiny (O, other causes)

Tato kategorie představuje velmi heterogenní skupinu nemocí a patologických stavů, které pro větší přehlednost rozdělíme z praktického hlediska podle souvisejících patologických okolností (Tabulka č. 1).

Tabulka 1 Ostatní známé příčiny CMP
1.3.4.1. Infekční a zánětlivé příčiny
1.3.4.2. Hereditární a genetické příčiny
1.3.4.3. Nemoci zahrnující abnormální koagulaci
1.3.4.4. Systémové nemoci zahrnující cerebrovaskulární postižení
1.3.4.5. Nezáánětlivé postižení cévní stěny
1.3.4.6. Žilní nemoci
1.3.4.7. Vazospastické příčiny a další nezáánětlivé vaskulopatie
1.3.4.8. Vnější příčiny

1.3.4.1 Infekční a zánětlivé příčiny

U **systemových infekcí**, které zvyšují riziko ischemické CMP, ať už virové, bakteriální, či mykotické, se předpokládá kombinace hned několika patofyziologických mechanismů. Patří mezi ně dysregulace imunitní odpovědi vedoucí k cytokinové bouři, patogenem poškození endoteliálních buněk podporující zánět a vznik trombóz, zvýšená produkce fibrinogenu, uvolnění Tumor necrosis faktoru (TNF faktor), aktivace krevních buněk a koagulačních kaskád vedoucí ke vzniku generalizovaného hyperkoagulačního stavu. U pacientů s těžkým průběhem infekce se vyskytují komplikace, které dále zvyšují riziko vzniku iktu, jako je akutní srdeční selhání, diseminovaná intravaskulární koagulopatie, sepse, akutní koronární syndrom, srdeční arytmie.

Některé infekce jsou ale specifické působením přímo v centrální nervové soustavě (CNS). Mohou poškodit stěnu cév se vznikem vaskulitidy, jiné způsobují bazilární meningitidu či vznik trombóz v žilním řečišti:

neurosyfilis, neuroborelióza, tuberkulóza, mykotické infekce (Cryptococcus, Aspergillus, Histoplazma, Blastomyces), virové infekce (Varicella Zoster Virus, Human Immunodeficiency Virus), purulentní meningitida (Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis).

Jinou příčinou je infekční endokarditida, kdy zdroj je intrakardiálně a do systému se uvolňují septické emboly.

Infekční endokarditida (IE) je závažné infekční onemocnění postihující srdeční endokard, nejčastěji chlopně, ale může postihnout i nástěnný endokard či zavedený umělý materiál (protézy, elektrody). Nejčastějším patogenem jsou bakterie (viridující streptococcus, staphylococcus aureus, bakterie skupiny HACEK: Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella), méně často chlamydie a legionelly, a u imunodeficientních pacientů taktéž plísňe. Incidence IE je 1,9–6,2 případů na 100 000

obyvatel ročně, vyšší je ve starší populaci a u intravenózních narkomanů, kde se vyskytuje až 100× častěji (1,5–3,3 pacienta / 1000 osob/rok) [28]. Mortalita IE je stále vysoká, u streptokokové infekce se udává 3 %, stafylokoková endokarditida má mortalitu 25–40 %, nejvyšší smrtnost je u mykotické etiologie, kde dosahuje až 80 % [29].

Embolizace do CNS je relativně častá komplikace IE (30 %). Častěji embolizuje vegetace na mitrální chlopni [29]. Z hlediska časového průběhu se IE dělí na akutní a subakutní. Akutní je způsobena agresivnějšími patogeny (Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes), vede k rychlé destrukci chlopně, častěji systémově embolizuje a vytváří metastatická ložiska i okluzi tepen (40 %). Klinicky má rychlý průběh pod obrazem sepse s embolizacemi do kůže, CNS a dalších orgánů. Subakutní průběh způsobuje častěji enterococcus a viridující streptococcus, klinicky se projevuje chřipkovitými příznaky s bolestí kloubů a svalů, nechutenstvím a úbytkem váhy, nočním pocením v trvání až několika týdnů.

Při klinickém podezření na IE je vždy nutné provést hemokultivaci a jícnové ECHO, transthorakální může být falešně negativní. Ke stanovení diagnózy IE se využívají Durackova kritéria, někdy označovaná jako Duke kritéria. Základem terapie je vysokodávková antibiotická terapie po dobu 4–6 týdnů, empiricky nasazovány jsou penicilin, vankomycin nebo cefalosporony v kombinaci s aminoglykosidy a dále dle výsledků kultivace. Benefit antikoagulační terapie se u IE neprokázal a převažuje riziko krvácivých komplikací (nejčastěji do gastrointestinálního systému). Při dlouhodobém užívání antikoagulace se doporučuje převod na nízkomolekulární podání heparinu. V případě embolizace do CNS se doporučuje pozastavit antikoagulaci pro riziko hemoragické transformace. Užívání kyseliny acetylsalicylové u IE v dávce 50–100 mg snižovalo růst vegetací a četnost embolizací, nicméně při dávce 325 mg denně přibývalo krvácivých komplikací [30]. Kardiochirurgická terapie IE zahrnující náhradu či plastiku chlopně by měla být zvažována při selhání ATB terapie či těžkého postižení chlopně.

Primární angiitida centrálního nervového systému (PACNS) je aseptické zánětlivé postižení cév mozku a jeho obalů. Jedná se o vzácné onemocnění s incidencí 2,4 případu na milion obyvatel ročně, častěji jsou postižení muži v poměru 2 : 1 s rozvojem mezi 50 a 60 lety [31, 32]. Etiopatogeneze není přesně známá, ale předpokládá se buněčně zprostředkovaná autoimunitní reakce. Granulomatózní zánět postihuje cévy malého a středního kalibru, dochází ke ztluštění cévní stěny a ztrátě pružnosti s následnou okluzí tepny či jejím prasknutím. PACNS jako příčina CMP je velmi vzácná (< 0,2 %) [32]. Klinický průběh může být variabilní, od benigního až po fulminantní s rychle progredujícím neurologickým deficitem. Nejčastějším příznakem je tupá bolest hlavy, přítomná až u 60 % pacientů [32], dále změny chování, kognitivní deficit, epileptické záchvaty, tranzitorní či perzistující ložiskový deficit. Do diagnostických kritérií, vytvořených již v roce 1988 [33], patří 1) neurologický deficit nevysvětlitelný jiným onemocněním, 2) přítomnost známek vaskulitidy na angiografii či histopatologicky, 3) absence známek systémové vaskulitidy či jiného onemocnění, které by mohlo napodobit angiografický nález. Cílem diagnostiky je tedy spíše vyloučení jiné možné, pravděpodobnější příčiny. V rámci široké diferenciální diagnózy bych zmínila především RCVS (reverzibilní cerebrální vasokonstriční syndrom) a ostatní systémové vaskulitidy (viz níže). Definitivní diagnózu stanoví až pozitivní biopsie, která se odebírá jak z kůry a bílé hmoty, tak z leptomening, nicméně je zde vysoké riziko falešně negativního nálezu (až 25 %) [34]. Detekce lymfocytárního infiltrátu s přítomností obrovských buněk (giant cells) je pro PACNS typická, ale pozitivní bývá pouze asi ve třetině případů, zatímco jindy může vést ke stanovení jiné definitivní diagnózy [35]. S ohledem na autoimunitní etiologii onemocnění jsou základem terapie glukokortikoidy v kombinaci s cyklofosfamidem a následnou dlouhodobou imunosupresivní terapií, při intoleranci konvenční terapie je indikována biologická léčba (rituximab, infliximab, tocilizumab). Součástí terapie je i důsledná sanace vaskulárních rizikových faktorů a antiagregace.

Obrovskobuněčná temporální arteritida (TA) – Hortonova choroba je zánětlivé onemocnění velkých a středních tepen postihující především starší lidi nad 50 let, s maximem v 7. až 8. dekádě. Incidence je 0,49–23,3 případů na 100 tisíc za rok, nejvyšší incidence pak v severských státech [36, 37]. Ženy postihuje 2–4× častěji než muže. Může se vyskytovat jako samostatná jednotka či v kombinaci se syndromem polymyalgia rheumatica (PMR). Syndrom PMR se projevuje bolestivostí a ranní ztuhlostí plotencových a šíjových svalů a považuje se za známku pokročilého zánětu. Patofyziologicky se jedná o granulomatózní segmentární postižení způsobující stenózu až uzávěr lumen tepny, zasahuje především arteria carotis externa a její větve, arteria carotis interna a intrakraniální větve bývají postiženy méně často. Klinicky se TA projevuje kombinací příznaků celkových, neurologických a očních. Mezi celkové příznaky patří kromě PMR únava, hubnutí, noční pocení, bolesti kloubů a svalů, teploty, zimnice. Z neurologických příznaků jsou nejčastější bolesti hlavy lokalizované temporálně, které postihují 40–90 % pacientů, palpační bolestivost, otok a zarudnutí okolí arteria temporalis, klaudikační bolesti vyvolané žvýkáním či mluvením. Méně často pak iCMP, TIA, akutní ischemická mononeuropatie končetin či radikulopatie postihující nejčastěji pátý krční kořen. Dalšími příznaky jsou poruchy paměti a demence, organický psychosyndrom, deprese či euforie. Mezi první příznaky patří oční obtíže – jednostranný pokles vizu až nevratná ztráta zraku způsobená přední ischemickou neuropatií optiku. Laboratorně chybí specifický marker. Zlatým standardem k diagnostice TA je biopsie temporální arterie, kterou je nutné provést co nejdříve, nejpozději do 7 dnů od zahájení terapie. Asi třetina nálezů může být falešně negativní. Mezi další diagnostické metody patří CT a MR angiografie s nálezem vinutější arteria temporalis superficialis, segmentální stenózy karotid nebo vertebrálních arterií či aneurysma aorty. Pomocnou diagnostickou metodou a zároveň metodou sledování aktivity onemocnění je ultrazvukové vyšetření. Základem terapie TA jsou kortikoidy, při relapsu onemocnění jsou pak

indikována imunosupresiva. U pacientů s očními příznaky je důležité nasazení terapie co nejdříve. Součástí prevence CMP je antiagregační terapie. Prognóza onemocnění je dobrá, průměrná délka léčby je 3–4 roky, nicméně u 6–10 % pacientů s ischemií optiku zůstává trvalá ztráta vizu [36,37].

Takayasu arteritida, jinak označovaná jako bezpulsová nemoc, je chronické zánětlivé onemocnění nejasné etiologie, které postihuje především aortu a její velké větve. Incidence je 1 až 2 případy na milion obyvatel ročně, nejvyšší výskyt je zaznamenán v Japonsku a jihovýchodní Asii, v Indii a Mexiku. Výrazně častěji jsou postiženy ženy (8 : 1) ve 2. a 3. dekádě života. Histologicky jsou zasaženy všechny vrstvy cévní stěny, dochází ke ztluštění intimy, destrukci buněk hladkého svalstva v mediu a ztrátě elasticity, výsledkem je ztluštění cév se vznikem stenóz a okluzí, ale i ektázií a aneurysmat. Nejčastěji je postižena ascendentní aorta, karotidy, subklaviální tepny a renální tepny. Onemocnění má dvoufázový průběh – akutní stadium s nespecifickými příznaky, které jsou dány probíhajícím zánětem (febrilie, únava, nechutenství, hubnutí, noční pocení, bolesti svalů a kloubů). Po několika týdnech až měsících přechází onemocnění do chronické fáze, která je dána okluzemi a stenózami tepen – klaudikace horních končetin, bolesti hlavy, vertigo, synkopy, parestezie, poruchy vizu. Cévní mozkové příhody postihují 5–15 % pacientů, jak ischemické na podkladě stenóz a okluzí, tak hemoragické při ruptuře aneurysmatu [38]. V pokročilé fázi dochází k renovaskulární hypertenzi a srdečnímu selhání. Mezi diagnostická kritéria patří tato: věk pod 40 let; klaudikace končetin; oslabení pulzace na a. brachialis; rozdíl v systolickém TK mezi oběma HKK vyšší než 10 mmHg; šelest nad subklaviální tepnou nebo aortou; abnormní angiografie. Laboratorně opět nejsou specifické markery. Součástí diagnostiky je CTA či MRA, pomocné je i PET/CT vyšetření. Základem terapie jsou opět kortikoidy ve vysokých dávkách v úvodu a následně udržovací dávka, při jejich neúčinnosti pak imunosupresiva či biologická terapie (tolilizumab).

Neléčená arteritida má vysokou mortalitu, prognóza léčených pacientů je variabilní, u 20 % dochází k remisi onemocnění, u ostatních dochází k pomalé progresi s relapsy [36, 38].

Behçetova nemoc je multisystémová relabující vaskulitida postihující cévy menšího kalibru, převážně vény a venuly. Etiologie není zcela objasněna, předpokládá se autoimunitní podklad, ale byly popsány i familiární výskyty a také silná asociace s antigeny HLA-B51 [39, 40]. Incidence v Evropě je nízká, udává se 0,6–1 na 100 tisíc, nejvyšší incidence je zaznamenána v oblasti bývalé hedvábné stezky (především Turecko). Behçetova nemoc se projevuje mezi 30. a 50. rokem, častěji se vyskytuje u mužů. Klinicky se projevuje recidivujícími slizničními ulceracemi v ústech, méně často v oblasti genitálu, které bývají prvotními projevy nemoci. Mezi další příznaky patří kožní léze – erythema nodosum a oční recidivující postižení (uveitidy a keratitidy), které mohou vést ke slepotě. Dále slizniční vředy v gastrointestinální oblasti a artritidy středně velkých a velkých kloubů. Neurologické příznaky se vyskytují až u 30 % pacientů s Behçetovou chorobou [39, 40], nejčastěji se jedná o trombózy žilních splavů, arteriální infarkt je vzácný, dále se vyskytuje meningoencefalitida postihující především mozkový kmen a může docházet i k tvorbě aneurysmat. Diagnostika Behçetovy choroby je založena na recidivujících klinických obtížích, u některých pacientů trvá roky, než je diagnóza stanovena. Mezi specifické testy patří test patergie – kožní reakce na vpich sterilní jehlou, který je pozitivní asi u 60 % pacientů [40]. Základem terapie jsou opět kortikosteroidy v kombinaci s imunosupresivy, v případě selhání se zkouší i biologická léčba (infliximab, etanercept), ale její účinnost nebyla ve studiích prokázána. U pacientů s žilní trombózou je indikována antikoagulační terapie, u pacientů s ischemickou CMP pak antiagregační terapie.

Neurosarkoidóza: Sarkoidóza je multisystémové granulomatozní onemocnění neznámé etiologie, postihující jedince ve středním věku (35–50 let). V České republice je

incidence 8,5 na 100 tisíc obyvatel, vyšší je pak v severských zemích a u afroameričanů (11,5–17,8/100 000). Etiopatogeneze je nejasná, předpokládá se působení neznámé noxy (infekce, kovy, insekticidy, talek, křemík, hliník, zirkonium) na geneticky predisponovaného jedince, aktivují se CD 4+ T lymfocyty, které uvolňují cytokiny a chemokiny, následně se v místě zánětu hromadí monocyty a makrofágy, které se formují do epiteloidních a mnohjaderných obrovských buňkách. Ty tvoří základ pro nekaseifikující granulom, typický pro sarkoidózu. Nejčastěji zánět postihuje plíce (90 %), ale až v 50 % případů napadá i další orgány – kůže, lymfatický systém, oči, ledviny, gastrointestinální trakt, srdce, játra, endokrinní systém, reprodukční orgány. V 5–15 % případů poškozuje nervový systém [41, 42]. Neurosarkoidóza se projevuje postižením hlavových nervů (obvykle léze n. facialis, často v kombinaci s uveitidou), aseptickou lymfocytární meningitidou, hydrocefalem, myelopatií (cervikální a hrudní míchy), epileptickými záchvaty, periferní neuropatií a neuropatií tenkých vláken. Cerebrovaskulární postižení je velmi vzácné, v literatuře jsou popsány jen jednotlivé případy. Zánět je v perivaskulární pojivové tkáni v oblasti mening, sulků i v hlubokých strukturách mozku, častěji jsou napadeny malé perforující arterie a žíly, což vede k drobným ischemickým i hemoragickým infarktům. Ojediněle jsou popsány i případy postižení větších tepen (ACM, ACP) s teritoriálním infarktem, trombózy splavů či subarachnoidální krvácení. Diagnostika neurosarkoidózy je obtížná, MRI není specifické s nálezem drobných infarktů či mikrohemoragií ve více povodích, angiografické vyšetření může být normální. V likvoru bývá lymfocytóza, zvýšený počet CD4+/CD8+ lymfocytů a vyšší hladina SACE (sérový angiotenzin-konvertující enzym). Základem diagnostiky je průkaz sarkoidních granulomů, nicméně biopsie z mozku či mening není vždy přínosná, častěji je biopsie pozitivní z jiných orgánů. Terapií neurosarkoidózy jsou vysoké dávky kortikoidů s postupným vysazováním v trvání alespoň 1 rok, ale léčba je individuální. V případě neefektivity či intolerance je indikována imunosupresivní terapie, nově u pacientů refrakterních na léčbu

kortikoidy je indikována biologická léčba (infiximab, adalimumab, golimumab, etanercept, rituximab) [41, 42].

1.3.4.2. Hereditární a geneticky podmíněné příčiny a stavy

CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) je vrozené onemocnění způsobující migrény s aurou, recidivující tranzitorní ischemické ataky (TIA) a ikty, které vedou k leukoencefalopatii a demenci. Příčinou je mutace v genu NOTCH 3 na chromozomu 19, což vede k akumulaci NOTCH 3 receptorového proteinu v buňkách hladkého svalstva cév mozku i mimo mozek, vytváří se tzv. granulární osmiofilická depozita a následně dochází k apoptóze buněk a angiopatii. Výsledkem jsou četné lakunární infarkty a leukoaranióza. Prvotním příznakem bývá migréna s aurou obvykle mezi 35. a 55. rokem života, následovaná recidivujícími TIA a lakunárními iCMP, což způsobuje poruchy nálad, změnu osobnosti až subkortikální demenci. Na MR zobrazení jsou popisována četná T2 hyperintenzní ložiska v bílé hmotě periventrikulárně, v bazálních gangliích a v pontu. Potvrzení diagnózy je založeno na genetickém vyšetření a kožní biopsii. Terapie CADASIL je nespecifická, v rámci sekundární prevence je doporučena antiagregační terapie, důsledná terapie VRF. U pacientů s migrénou je doporučeno vyvarovat se užívání sartanů z důvodu rizika vazokonstrikce.

CARASIL (Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) je extrémně vzácné autozomálně recesivně dědičné onemocnění postihující malé cévy mozku s četnými subkortikálními infarkty až leukoencefalopatií. Zatím byly popsány jen desítky případů, nejčastěji v Japonsku. První projevy se vyskytují mezi 20. a 50. rokem. Příčinou je mutace genu HTRA1, který kóduje enzym regulující aktivitu TGF- β . Mutovaná forma není schopna potlačit aktivitu TGF- β , která ovlivňuje angiogenezi především v tunica media malých tepen mozku, což způsobí jejich destrukci. Výsledkem je rozsáhlé subkortikální postižení. Klinicky se manifestuje poruchami chování a nálady, zmateností, spasticitou na končetinách, pseudobulbárním syndromem s dysartrií, močovou inkontinencí

a demenci. Dalšími typickými příznaky jsou alopecie a bolesti zad na podkladě spondylózy, příčinou jsou pravděpodobně také změny v angiogenezi. Onemocnění by mělo být zvažováno při typické anamnéze a klinickém vyšetření, na MRI jsou popisovány difúzní symetrické periventrikulární hyperintenzity v T2 sekvenci a ve FLAIR, postižení corpus callosum, capsula externa, přední části temporálních laloků, ale i postižení pontu a mesencefala. K potvrzení diagnózy je nutné genetické vyšetření. Specifická terapie neexistuje. Doporučuje se důsledná sanace rizikových vaskulárních faktorů, užívání antiagregace a statinů. Prognóza onemocnění je vzhledem k progredujícímu charakteru onemocnění špatná. Délka přežití se udává 10–20 let od prvních příznaků [43].

MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes) je genetické onemocnění dětí a mladých dospělých postihující nervový systém a svaly. Incidence je 10–15 na 100 tisíc obyvatel a jedná se o nejčastější genetickou mitochondriální myopatii. Onemocnění se projevuje u třetiny případů mezi 2. a 15. rokem života, zbytek má pozdní nástup mezi 15. a 40. rokem. Pacienti s MELAS syndromem akumulují laktát v krvi i mozkomíšním moku, což vede ke zvracení, dušnosti, kolapsovým stavům a svalovým slabostem. Dále se onemocnění projevuje recidivujícími neurologickými příznaky napodobujícími mozkovou příhodu (stroke-like ataky) – akutní hemiparéza, poruchy zraku až kortikální slepota, ztráta sluchu, afázie, ataxie, porucha exekutivních funkcí, halucinace a dezorientace, myoklonus, ztráty vědomí a epileptické záchvaty. Postupně dochází k mozkové atrofii, kognitivnímu deficitu a ztrátě intelektuálních funkcí. Nezřídka se současně vyskytují kardiomyopatie, diabetes mellitus, gastrointestinální a renální postižení a psychiatrické příznaky (bipolární porucha, deprese). Příčinou nemoci je mutace mitochondriální DNA, která je přenášena pouze od matky (maternální dědičnost). Nejčastěji dochází k mutaci v genu MT-TL1 (mutace A3243G), která je zodpovědná za přibližně

80 % případů, nicméně je známo mnoho dalších mutací s podobným fenotypem. Mutací dochází k poškození mitochondriálních funkcí, především tvorby energie a oxidativní fosforylace. Následkem je proliferace perivaskulárních hladkých buněk a endoteliálních buněk menších arterií, dochází k angiopatii, což vede ke snížením přítoku krve do tkání. S větším množstvím anaerobních glykolytických dějů se zvyšuje produkce kyseliny mléčné. Zároveň se snižuje množství oxidu dusnatého, což vede k další vasokonstrikci cév [44]. Diagnostika je založena na MR zobrazení, genetickém vyšetření a eventuálně i svalové biopsii. Na MRI jsou popsána vícečetná T2–hyperintenzní ložiska kortikálně, predilekčně v okcipitálních, parietálních a v zadní části temporálních laloků a v mozečku, neodpovídající teritoriu mozkových arterií. Na MR spektroskopii bývá zvýšená hladina laktátu jak v postižených, tak nepostižených částech mozku [45]. Taktéž v séru a mozkomíšním moku je zvýšená hladina laktátu. Ve svalové biopsii jsou popsány „ragged-red fibres“. Terapii akutní stroke-like epizody představuje intravenózní podání L-argininu, v asymptomatické fázi se podává orálně arginin ke snížení počtu akutních epizod [46].

Fabryho choroba je další vzácné dědičné strádavé lyzozomální onemocnění způsobené mutací genu pro alfa-galaktosidázu na dlouhém raménku chromozomu X, jejíž deficit vede k hromadění globotriaosylceramidu v lyzozomech buněk jednotlivých orgánů způsobujícímu jejich dysfunkci. Prevalence je 0,25–1/100 000 obyvatel. K poškození periferního i autonomního nervstva dochází již v dětském věku, v dospělosti se pak objevuje poškození srdce (kardiomyopatie, hypertrofie levé komory, krátké PQ), časté jsou cévní mozkové příhody, dále poškození očí a sluchu, vznik angiokeratomů na kůži a postižení ledvin vedoucí k terminálnímu selhání ledvin. Patofyziologie není zcela objasněna. Hromadění glykosfingolipidů v endoteliálních buňkách vede k proliferaci buněk hladkého svalstva v medii arterií, k produkci cytokinů a expresi adhezivních molekul na povrchu cévy a následnému

influxu zánětlivých buněk do stěny cévy a vzniku sterilního zánětu ve stěně cévy. Cévy jsou tlustší a méně pružné, což je asociováno s hyperdynamickým oběhem, čímž se zvyšuje hladina angiotensinu-II přes systém renin-angiotensin. Angiotensin-II opět zvyšuje produkci prozánětlivých cytokinů a chemokinů a potencuje sterilní zánět. Zároveň zvyšuje tvorbu oxidativního stresu. Vlivem zánětu a oxidativního stresu dochází k apoptóze buněk hladkých svalů v cévní stěně a jejímu oslabení, dilataci a vzniku aneurysmat [47]. Základním zobrazením by mělo být MRI, kde je popisován obraz mikroangiopatie, obvykle se jedná o ložiska periventrikulární či subkortikálně uložené, zároveň se obvykle vyskytuje anomálie cév zadního povodí, jako je ektazie a elongace bazilární tepny. Diagnostika je založena na stanovení hladiny α -galaktosidázy A v krvi u mužů, u žen musí diagnózu potvrdit molekulární genetika. Specifická terapii představuje substituce enzymu α -galaktosidázy intravenózně. Dále je doporučena antiagregační terapie v rámci sekundární prevence iktu, terapie hypertenze ACE inhibitory, léčba kardiomyopatie, eventuálně implantace kardiostimulátoru [48].

Plicní arteriovenózní malformace (PAVM) je cévní abnormita umožňující přímou komunikaci mezi plicní arterií a žilou bez vmezeřeného kapilárního řečiště, čímž je vytvořen vysokoprůtokový pravo-levý zkrat. Prevalence je asi 1 : 2630, přičemž 80–90 % případů je asociováno se syndromem Rendu-Osler-Weber neboli hereditární hemoragickou teleangiektázií (HHT). HHT je autozomálně dominantní onemocnění s prevalencí 1 : 5000 charakterizované přítomností slizničních a kožních teleangiektázií a arteriovenózních malformací v játrech, mozku a míše a dalších orgánech. Dle anatomie dělíme PAVM na jednoduché (s jednou přívodní arterií), komplexní (více přívodních arterií) a difúzní (vzácná, stovky PAVM v kombinaci obou výše uvedených). PAVM mohou být cestou paradoxní embolizace trombu z žilního řečiště či při větší velikosti mohou být přímo zdrojem trombembolu či mozkového abscesu. Při větších PAVM může docházet ke globální hypoxemii

z nedostatečného okysličení krve, k cyanóze a dyspnoi, u pacientů s HHT jsou dalšími příznaky epistaxe, krvácení z GIT, bolesti na hrudi, vertigo, migrény a epileptické záchvaty či intracerebrální krvácení jako komplikace mozkové AV malformace. Diagnostika je založena na průkazu pravo-levého zkratu na echokardiografickém vyšetření s doplněním CT či MR plic. Terapie se provádí buď endovaskulárně s embolizací přívodné tepny, uzávěrem pomocí speciálního Amplatzerova okludéru, nebo operačně, což se preferuje u rozsáhlých PAVM. Nutná je pravidelná kontrola uzávěru PAVM a oxymetrie jedenkrát ročně, u pacientů s HHT je samozřejmě nutná dispenzarizace jejich potomků [49].

1.3.4.3. Nemoci zahrnující abnormální koagulaci

Hyperkoagulační stavy jsou považovány za rizikový faktor vzniku žilních trombóz, avšak vztah k arteriálním trombemboliím nebyl prozatím ujasněn. Rozdíly jednotlivých menších studií se rozporují ve vztahu hyperkoagulačních stavů ke vzniku iCMP. Hyperkoagulační stavy dělíme na vrozené a získané (Tabulka 2).

Tabulka 2 Hyperkoagulační stavy	
Vrozené	Získané
Deficit proteinu C	Antifosfolipidový syndrom
Deficit proteinu S	Hyperhomocysteinémie
Deficit antitrombinu	Užívání hormonální antikoncepce
Mutace faktoru V (Leiden)	Těhotenství a šestinedělí
Protrombinová G2020A mutace	Přítomnost nádorového onemocnění

Protein C je vitamin K-dependentní protein syntetizovaný v játrech s antikoagulačním účinkem, jehož aktivovaná forma tvoří komplex s proteinem S. Následně mají schopnost inaktivovat koagulační kaskádu, respektive proteolyticky štěpí koagulační faktor V a VIII. Výskyt vrozeného deficitu proteinu C se v běžné populaci odhaduje na 0,2–0,5 %, obvykle se jedná o heterozygotní formu, a tato mutace snižuje hladinu proteinu C přibližně na polovinu, čímž způsobuje hyperkoagulační stav. Recentní články publikovaly zvýšené riziko iCMP u dospělých i dětských pacientů s deficitem proteinu C [50–53], stejně tak byla potvrzena asociace deficitu proteinu S na vzniku iktu [51]. Vliv antitrombinu na vznik ischemické CMP nebyl prokázán ani u dospělých, ani u dětí [50, 52, 53]. Mutace faktoru V (Leiden) je nejčastějším koagulačním rizikovým faktorem žilních trombóz, především u homozygotů, a její asociace se vznikem iCMP v dospělosti byla recentně potvrzena [51]. Mutace G20210A vede

ke zvýšené hladině protrombinu a tím k hyperkoagulačnímu stavu. Jeho sice slabý, ale signifikantní vliv na vznik iCMP byl potvrzen v několika publikovaných studiích [54, 55].

Antifosfolipidový syndrom je systémové autoimunitní onemocnění charakterizované tvorbou orgánově nespecifických protilátek (lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky nebo protilátky proti β 2-glykoproteinu I), které se projevují uzávěrem arterií nebo vén a těhotenskými komplikacemi, především spontánními potraty a preeklampsií. Patofyziologicky jde pravděpodobně o aktivaci endoteliálních buněk a krevních destiček přítomnými autoprotilátkami. V mnoha studiích byla naznačena asociace mezi antifosfolipidovým syndromem a rizikem vzniku iCMP v mladším věku [56], v jiných věkových kategoriích tento vztah potvrzen nebyl. Přítomnost antifosfolipidových protilátek byla ale mírně a přechodně zjištěna i u pacientů s infekcí či po proběhlém iktu, ačkoliv s odstupem času jejich přítomnost již detekována nebyla [57].

Homocystein je neesenciální aminokyselina, při jejíž metabolizaci hraje důležitou roli vitamin B6, B12 a kyselina listová, jejichž suplementace homocystein snižuje. Zvýšená hladina homocysteinu patří k rizikovým faktorům kardiovaskulárních onemocnění včetně CMP díky svému aterogennímu a trombogennímu efektu. V mnoha studiích byl potvrzen statisticky významný vliv hyperhomocysteinémie na vznik iktu. Taktéž bylo publikováno, že snížením homocysteinu o 25 % bylo signifikantně sníženo riziko iCMP [58].

Terapie u prokoagulačních faktorů: U vrozených prokoagulačních stavů a diagnóze iCMP či TIA bez předchozí detekce trombembolické příhody (hluboké žilní trombózy či plicní embolie) je indikována pouze antiagregační terapie. V případě předchozí či nově zjištěné trombembolické příhody je doporučena antikoagulace warfarinem – při první příhodě na dobu 6–12 měsíců, při druhé či více příhodách pak trvalá antikoagulace s cílovým INR 2–3. V případě vrozeného deficitu C a S, homozygotní mutaci faktoru V (Leiden) a antifosfolipidového syndromu je možná dlouhodobá antikoagulace již po první

trombembolické příhodě. Přímá antikoagulancia zatím nejsou u hereditárních trombofilních stavů doporučována [59].

Hormonální antikoncepce: Je známo, že užívání hormonální antikoncepce je rizikovým faktorem vzniku ischemické mozkové příhody a infarktu myokardu. Hormonální antikoncepce způsobuje rezistenci aktivovaného proteinu C a snižuje koncentraci proteinu S, ale přesná patofyziologie zvyšující riziko zatím zjištěna nebyla [60, 61]. Hormonální antikoncepce obsahující estrogen signifikantně zvyšuje riziko iktu dvou- až čtyřnásobně dle obsahu estrogenu, ale i dle délky užívání, v porovnání s gestagenní antikoncepcí a neužíváním antikoncepce [60, 61]. V případě vrozeného hyperkoagulačního stavu byla publikována studie, dle níž hormonální antikoncepce zvyšuje riziko iktu až šestinásobně u pacientek s hyperhomocysteinémií a u pacientek s mutací faktoru V (Leiden) až třináctinásobně [62].

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) je vzácné multiorgánové onemocnění, které se projevuje pentádou příznaků – trombocytopenie, mikroangiopatická hemolytická anémie, neurologické příznaky, horečka a renální selhání. Incidence je nízká, 1–6 na 1 milion obyvatel ročně. Onemocnění je způsobeno deficitem metaloproteinázy ADAMTS13, který je zodpovědný za štěpení multimerů von Willebrandova faktoru. Při jeho deficitu pak nedochází k rozštěpení multimerů von Willebrandova faktoru, ty na sebe váží krevní destičky, což vede k jejich konzumaci a ke vzniku hyalinních trombů v arteriolách a kapilárách se vznikem ischemií v různých orgánech. Onemocnění může být vrozené s autozomálně recesivní dědičností (mutace v genu ADAMTS13), to je ale vzácnější a odpovídá za cca 5 % případů. Častější, získaná forma je způsobena tvorbou protilátek, které se na proteinázu váží a inaktivují ji. Těžká trombocytopenie a anémie jsou přítomné vždy, neurologické příznaky (bolest hlavy, záchvaty, CMP, kóma) mívá 60–80 % postižených a u 50 % pacientů je přítomno ledvinné postižení. Diagnostika je založená na klinické manifestaci a stanovení aktivity ADAMTS13, která bývá pod 10 %. Neléčená TTP má vysokou

mortalitu, při včasné terapii výměnnou plazmaferézou lze dosáhnout remise až u 90 % pacientů, u pacientů se získanou formou je pak indikována imunosupresivní terapie [63].

Nádorová onemocnění jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí a odpovídají asi za čtvrtinu všech úmrtí ve vyspělých zemích. Incidence v České republice v roce 2018 byla 553,7/100 000 obyvatel ročně a každým rokem roste zhruba o 0,7 %. Přítomnost nádorového onemocnění zvyšuje riziko vzniku žilní trombozy a podle novějších studií je asociována i s vyšším rizikem arteriálního tromboembolizmu. Mezi nádory s nejvyšším rizikem arteriálního tromboembolizmu patří pankreas, žaludek a plíce a riziko iktu stoupá se stadiem nádoru. Dle americké studie 10 % hospitalizovaných pacientů s iCMP mělo rakovinu jako jednu z komorbidit a u dalších 3-4 % byla rakovina diagnostikována do dvou let od iktu [64]. Obecně jsou známé společné rizikové faktory iktu a nádorových onemocnění, jako jsou kouření nebo nadměrná konzumace alkoholu, nicméně příčina zvýšeného rizika vzniku iktu je pravděpodobně multifaktoriální. Jedním z faktorů je získaný hyperkoagulační stav, který může být zapříčiněn cirkulujícími mikročásticemi nádoru, jejichž přítomnost dle některých studií koreluje s hladinou D-dimerů. Nádorové buňky aktivují některé faktory koagulační kaskády (faktor VIII) a zvyšují hladinu faktoru X. Dále stimulují neutrofilů k uvolnění chromatinu, což vede ke vzniku zánětu a agregaci trombocytů. Na vzniku iktu se může podílet i onkologická terapie, chemoterapie založená na platině a inhibitech angiogeneze zvyšuje riziko iktu a tromboembolizmu. Zároveň při chemoterapii dochází k rozpadu nádorových buněk s trombofilním efektem. Radioterapie pak akceleruje aterosklerózu a způsobuje vaskulopatii v ozářené oblasti. Méně častou příčinou iCMP může být komprese mozkových tepen nádorem, diseminovaná intravaskulární koagulopatie v terminálním stadiu nemoci, hyperviskozita u pacientů s hematologickými nádory či embolizace samotného tumoru [64]. Terapie iktu intravenózní trombolýzou (IVT) je indikovaná, pokud pacient splňuje kritéria, výjimkou jsou

intraaxiální mozkové nádory a metastatické nádory mozku a míchy, kde je IVT kontraindikována. U mechanické trombektomie by pak měla být zohledněna i předpokládaná doba přežití při onkologickém onemocnění.

1.3.4.4 Systémové choroby zahrnující cerebrovaskulární postižení

Revmatologické choroby tvoří rozsáhlou skupinu onemocnění postihujících pohybový systém – klouby, vazy, svaly, ale často postihují i jiné orgány. Můžeme je dělit na zánětlivé a nezápětlivé. Mezi nejčastější zánětlivé choroby patří revmatoidní artritida (RA), dna, ankylozující spondylartritida (Bechtěrevova nemoc), psoriáza nebo systémový lupus erythematoses, mezi nezápětlivé pak osteoartróza. Některým z revmatologických onemocnění trpí téměř 30 % populace. Na zvýšené incidenci cerebrovaskulárních příhod se podílí chronický zánět a agresivní revmatologická terapie. Chronický zánět akceleruje povšechnou aterosklerózu. Zároveň je u těchto pacientů častější i výskyt mikroangiopatie, kdy imunitní komplexy a složky komplementu způsobují endoteliální dysfunkci. Zánětlivá revmatologická onemocnění zvyšují morbiditu i mortalitu kardiovaskulárních i cerebrovaskulárních onemocnění, přičemž v porovnání s běžnou populací je riziko iCMP téměř dvojnásobné. Nejvíce zvyšují riziko u mladších pacientů do 50 let v porovnání s pacienty bez revmatologického onemocnění [65].

Systémový lupus erythematoses (SLE) je závažné orgánově nespecifické autoimunitní onemocnění, postihující převážně mladé ženy. Incidence je asi 10/100 000 obyvatel ročně v Evropě, poměr ženy : muži je 9 : 1 s obvyklým začátkem onemocnění mezi 13. a 44. rokem [66]. Typická je tvorba velkého množství autoprotilátek proti nitrobuněčným antigenům. Etiopatogeneze je multifaktoriální, k predisponujícím faktorům patří pozitivita některých HLA antigenů. Vyvolávajícím faktorem může být infekce (EBV, CMV), sluneční záření nebo i hormonální antikoncepce. Následně imunitní systém tvoří velké množství protilátek proti nukleárním a cytoplazmatickým antigenům, mezi které patří antinukleární, antikardiolipidové protilátky, anti-dsDNA protilátky, protilátky proti extrahovatelným antigenům (ENA), proti histonům a lupus antikoagulans. Klinické příznaky jsou teplota,

hubnutí, únava, typicky pak motýlovitý exantém, diskoidní lupus, fotosenzitivita, livido retikularis či kožní ulcerace. Často bývá přítomna vaskulitida s Raynaudovým syndromem. Postižení kloubního aparátu se projeví migrující artritidou, tendinitidou či fibromyalgiemi. Postižení kardiopulmonálního systému způsobuje perikarditidu, Libman-Sacksovu endokarditidu, pleuritidu, lupusovou pneumonitidu, intersticiální fibrózu plic či embolizaci do plicních tepen. Téměř vždy jsou postiženy ledviny. Hematologickým projevem je pokles ve všech řadách krevních elementů. Mezi neuropsychiatrické příznaky patří bolesti hlavy, změny chování a deprese, psychoorganický syndrom až demence, epileptické záchvaty, myelitida často v rámci neuromyelitis optica Devic. Z postižení periferního systému je nejčastější mononeuritis multiplex a optická neuritida. Vzácně se může objevit i myastenia gravis. Zvýšené riziko iCMP je způsobeno hned několika faktory: akcelerace povšechné aterosklerózy na podkladě chronického systémového zánětu vedoucího k endoteliální dysfunkci a dyslipidémii, dále se na progresi podílí i sekundární hypertenze při postižení ledvin a léčba kortikosteroidy. Relativně vzácná je vaskulitida CNS, která je přítomna u méně než 10 % pacientů [67]. Vyšší je riziko kardioembolizace při endokarditidě. U 25–40 % případů bývá přítomen sekundární antifosfolipidový syndrom, který zvyšuje riziko především trombózy mozkových splavů [67]. Mezi další komplikace SLE patří PRES (posterior reversible encephalopathy syndrom) při akcelerované hypertenzi, bohužel někdy navozený iatrogeně terapií. Laboratorně jsou kromě nespecifických známek zánětu přítomné autoprotilátky (anti-dsDNA, ENA, antifosfolipidové). Nález na MRI není specifický. Základem terapie jsou kortikoidy, v těžších případech imunosupresiva či imunoglobuliny. V rámci sekundární prevence u aterotrombogenních iktů je indikována ASA a intenzivní terapie aterosklerózy, v případě antifosfolipidového syndromu pak antikoagulační terapie warfarinem, na efekt NOAK nyní probíhají studie [66, 67].

Polyarteritis nodosa (PAN) je systémová nekrotizující vaskulitida postihující cévy střední velikosti převážně v oblasti kůže, GIT, ledvin, periferního nervového systému a kardiovaskulárního systému (KVS), přičemž může postihnout jakýkoliv orgán kromě plic. Malé arterie jsou postiženy, ale arterioly a venuly ne. Onemocnění je vzácné, incidence činí 0–1,6/1 milion obyvatel v Evropě, typický věk manifestace je 40–60 let [68]. Etiopatogeneticky se předpokládá imunitní mechanismus, často bývá asociována s virem hepatitidy B (HBV-PAN). Nekrotizující záněty ve stěnách cév vedou k jejich aneurysmatickému rozšíření a stenózám až okluzím a vzniku trombóz, predominantně se postižení vyskytuje v oblasti bifurkace, cévy pak mají charakteristický tvar růžence. Klinický obraz je variabilní od postižení jednoho orgánu až po multiorgánové selhání. Klasické známky systémového onemocnění s celkovými příznaky (teploty, nechutenství, hubnutí, noční pocení, únava, bolesti svalů a kloubů) trvá několik týdnů až měsíců. Následně může dojít k postižení kůže (erytém, nekrózy, livedo retikularis), postižení GIT (bolesti břicha, krvácení do GIT, perforace střeva, pankreatitida), postižení ledvin (proteinurie, renální selhání a sekundární renální hypertenze) a kardiovaskulárního systému (myokarditida, infarkt). Periferní nervový systém (mononeuropatie multiplex včetně postižení kraniálních nervů či polyneuropatie) je zasažen u 50–75 % pacientů s PAN [69]. Vzácnější postižení CNS (2–10 %) přichází obvykle až v pozdějších fázích onemocnění, může dojít k intracerebrální hemoragii či SAK při ruptuře aneurysmatu, ischemická CMP má charakter lakunárního infarktu, nicméně při kardiálním poškození může dojít i ke kardioembolizaci. Při delším trvání nemoci dochází ke změnám nálad, organickému psychosyndromu a kognitivnímu deficitu. Diagnostika je založena na klinickém obraze, typickém angiografickém nálezů a biopsii cévy. Na DSA či CTA jsou přítomna vícečetná sakulární či fusiformní mikroaneurysmata do 5 mm v kombinaci se stenózami. Diagnózu pak potvrdí biopsie z postižené kůže, svalů, ledvin či periferního nervu. Terapie je založena na imunosupresi kortikoidy, v těžších případech v kombinaci

s cyklofosfamidem, u pacientů s prokázanou HBV-PAN je indikace k antivirotikům a plazmaferéze. Prognóza neléčeného onemocnění je špatná, 5leté přežití je pouze 13 %. Při léčbě dochází k remisi až u 90 % pacientů, nicméně relaps onemocnění se objevuje téměř v 60 % případů [68, 69].

Henoch-Shönleinova purpura, jinak označovaná jako imunoglobulin A vaskulitida, je systémová vaskulitida malých cév – arteriol a venul, při které se ukládají imunoglobuliny IgA do stěny cév a vyvolávají tím chronický zánět. Onemocnění se typicky vyskytuje v dětském věku 3–15 let a postihuje především cévy kůže, kloubů, gastrointestinálního traktu a ledvin. Incidence je 12/100 000, častěji se vyskytuje u chlapců. Onemocnění postihuje děti a mladé dospělé, v pozdějším věku mívá vážnější průběh s komplikacemi. Etiologie není zcela známá, předpokládá se imunitní podklad, obvykle onemocnění nasedá na předchozí infekci horních dýchacích cest. Ačkoliv se nejedná o vrozené onemocnění, byla popsána asociace s některými HLA antigeny. Klinické projevy jsou různé dle postižení jednotlivých orgánů, při postižení kůže vzniká exantém až hemoragické buly. Asi polovina pacientů má GIT potíže s kolikovitými bolestmi břicha až s ischemizací střeva. Z kloubů bývají nejčastěji postižena kolena a hlezna, kde vzniká artritida. Při postižení ledvin může dojít k hematurii, proteinurii, glomerulonefritidě s nefrotickým syndromem až renálnímu selhání. Neurologické příznaky nejsou zcela typické, v polovině případů se jedná o záchvaty, při renovaskulární hypertenzi může vzniknout hypertenzní encefalopatie, PRES či intrakraniální krvácení. Ischemická cévní mozková příhoda i trombóza mozkových splavů patří mezi vzácné komplikace. Základem diagnostiky je anamnéza, klinické vyšetření (purpura, bolesti břicha, mladší věk) a biopsie kůže s průkazem granulocytů v cévní stěně. Terapie nekomplikovaných případů je symptomatická, u postižení ledvin či přidružených komplikací se doporučují kortikoidy, někdy v kombinaci

s imunosupresivy. Prognóza onemocnění je dobrá, obvykle dojde k odeznění obtíží, u 1–4 % případů může vzniknout chronická glomerulonefritida [38].

Eosinofilní granulomatóza s polyangiitidou, dříve označovaná jako syndrom Churg-Straussové, je vzácná nekrotizující vaskulitida postihující cévy malého až středního kalibru s granulomy a infiltrací tkání eosinofily. Její incidence je 1–3/100 000 obyvatel a postihuje dospělé mezi 40. a 50. rokem, častěji muže. Etiologie onemocnění není známá, nicméně její výskyt je asociován s pozitivitou antigenu HLA-DRB4. Onemocnění probíhá ve třech stadiích, první je alergická rhinitida či sinusitida s nosními polypy a bronchiálním astmatem. Ve druhé fázi je přítomna eosinofilie v krvi a ve tkáních, na RTG jsou popisovány plicní infiltráty, pleurální výpotky, při eosinofilní gastroenteritidě mohou být přítomny bolesti břicha a průjemy. Ve třetí fázi již dochází ke vzniku vaskulitidy s celkovými příznaky, jako jsou teploty, únava, váhový úbytek, bolesti kloubů a svalů. Postižení srdce se vyskytuje až u poloviny pacientů, klinicky se může projevit jako angina pectoris, srdeční selhávání, myokarditida či endokarditida či rovnou náhlá srdeční smrt. Stejně často jsou postiženy i ledviny, bývá přítomna proteinurie až renální selhávání a s tím související sekundární hypertenze. Postižení gastrointestinálního traktu se projevuje ischemií a nekrózou střev, slizničními ulceracemi, perforací střev až ileem. Častěji je zasažen periferní nervový systém (NS) jako mononeuropatie multiplex v 55–72 %, k postižení centrálního NS dochází u 5–9 % případů [70], obvykle se jedná o subarachnoidální krvácení, ischemické i hemoragické CMP či míšní léze. Diagnostika je založena na přítomnosti 4 ze 6 kritérií: asthma bronchiale, eosinofilie, neuropatie, plicní infiltráty, postižení paranazálních dutin, extravaskulární eosinofilie. Laboratorně bývají u více než poloviny pacientů přítomny ANCA (antineutrophil cytoplasmatic antibodies) profilátky. V terapii se podávají kortikosteriody v kombinaci s imunosupresivy. U multiorgánového postižení jsou indikovány imunoglobuliny a interferon

α , u refrakterního onemocnění rituximab. Eosinofilní granulomatóza je smrtelné onemocnění, které díky moderní medicíně dosahuje 5letého přežití 60–97 % [70].

Sweetův syndrom je akutní febrilní neutrofilní dermatóza postihující častěji ženy mezi 30 a 60 lety, ale byly popsány i případy výskytu u dětí. Typickými projevy jsou horečka, neutrofilie a bolestivé erytémové plaky na obličeji, hrudi a končetinách, které mizí bez jizev. Histologicky je dermis infiltrována neutrofilny, ale není přítomna vaskulitida. Aseptický neutrofilní zánět může postihovat jakýkoliv orgán, oko, játra, ledviny, plíce, svaly i centrální nervovou soustavu. Patogeneze není zcela známá. Onemocnění bývá asociováno s respiračními či gastrointestinálními záněty, chronickými střevními záněty, tumory nebo s těhotenstvím. CNS je postižena vzácně, nejčastěji se jedná o aseptickou meningoencefalitidu v oblasti mozkového kmene, psychiatrické symptomy, kognitivní poruchy, bolesti hlavy či cévní mozkové příhody. Neuro-Sweetův syndrom může kožnímu výsevu předcházet, projevit se zároveň či rozvinout se opožděně s latencí několika dnů, týdnů i měsíců, u některých pacientů kožní léze nikdy nebyly přítomny. Na MRI jsou detekovány T2 hyperintenzity především v mozkovém kmene, thalamu a bazálních gangliích. V mozkomíšním moku bývá pleiocytóza a mírně vyšší bílkovina. Jedním z diagnostických kritérií je dobrá odpověď na léčbu kortikosteroidy, obvykle promptní ústup kožních lézí i regrese neurologických obtíží [71].

Sneddonův syndrom je progresivní onemocnění malých a středních arterií, charakterizované generalizovanými kožními lézemi tzv. Livedo retikularis na rukou a nohou, méně na trupu, hýždích a zároveň příznaky plynoucími z postižení menších tepen mozku. Incidence je 4/1 milion obyvatel, častěji se vyskytuje u mladých žen. Příčina onemocnění není zcela známá, předpokládá se kombinace imunologických a enviromentálních faktorů u geneticky predisponovaného jedince, které způsobují zánět s fibrotizací a proliferací buněk

v cévní stěně malých a středních arterií, následně jejich stenóza a uzávěr. Klinicky se cerebrovaskulární postižení manifestuje bolestí hlavy, migrénami, vertigem, recidivujícími ikty, zmateností, změnou osobnosti a progredujícím kognitivním deficitem v časném věku. Časté jsou i vady srdečních chlopní, hypertenze a změny na sítnici. Laboratorně bývají pozitivní antifosfolipidové protilátky. Diagnostika je založena na klinickém obraze a kožní biopsii, která ale nemusí být vždy pozitivní. V rámci prevence iktu je doporučena antiagregační terapie [72].

1.3.4.5. Nezánětlivé postižení cévní stěny

Cerebrální amyloidová angiopatie (CAA) je heterogenní skupina onemocnění charakterizovaná ukládáním depozit β -amyloidu do stěn malých a středních cév mozku a měkkých plen. Výsledkem ukládání amyloidu do stěny cévy je její ztlustění a zvýšení fragility, zúžení cévního lumina, tvorba mikroaneurysmat, perivaskulární mikrohemoragie a perivaskulární propouštění krevních produktů (hemosiderinu). Onemocnění je obvykle sporadické, vzácná je hereditární forma s mutací genu pro amyloidový protein P s autozomální dědičností, která se projevuje v mladším věku. Sporadická CAA je onemocnění vyššího věku, jehož prevalence stoupá s věkem, nad 70 let postihuje 25 % populace, u pacientů s demencí je CAA přítomná v 50–80 % případů [73]. Definitivní diagnóza je založena na patologickém nálezu post-mortem nebo histologicky při biopsii, u mladých jedinců s hereditární formou amyloidózy je přínosné genetické vyšetření. Diagnostika vychází z Bostonských kritérií, kdy CAA je pravděpodobná v případě lobárního či kortikálního intracerebrálního krvácení s vyloučenou jinou příčinou hemoragie a přítomností vícečetných mikrokrvácení (microbleeds) na CT/MR zobrazení u pacientů nad 55 let. Dalšími typickými nálezy na MR jsou subarachiodální hemoragie na konvexitách, povrchová a perivaskulární sideróza a leukoaranióza v důsledku mikroangiopatie. Klinicky se CAA projevuje přechodnými i trvalými neurologickými příznaky při intrakraniálních krváceních, lakunárních iktech a progredujícím kognitivním deficitem při vícečetných ischemiích vedoucích k vaskulární demenci. Kauzální terapie není k dispozici, doporučuje se udržovat krevní tlak v mezích normy, antiagregační a antikoagulační terapie zvyšuje riziko krvácení, taktéž je vyšší riziko krvácení při užívání statinů [74]. Antikoagulační terapie u pacientů s FS by měla být individuálně zvážena s ohledem na MR zobrazení, v případě nasazení se doporučují přímá antikoagulancia před warfarinem a u vysoce rizikových pacientů se doporučuje zvážit okluzi levého ouška.

Moyamoya nemoc je progresivní onemocnění mozkových tepen, specificky onemocnění distální části vnitřní karotické arterie a tepen Willisova okruhu, kdy dochází na podkladě fibrocelulárního ztlustění intimy ke zužování a okluzi arterií a redukcii průtoku krve do mozku. Následkem je tvorba nových, drobnějších a fragilnějších cév, jejichž obraz na angiografii vytváří obláček kouře, od kterého je odvozen název (moyamoya znamená „něco mlhavého jako obláček kouře“). Následkem jsou drobné ischemické CMP, které se mohou kombinovat i s hemoragickými ikty, nicméně ty jsou častější v dospělosti. Onemocnění propuká kolem 5 let, druhý vrchol je pak ve 3. a 4. dekádě. Časté je u obyvatel Asie, v Japonsku postihuje 5 pacientů na 100 000 obyvatel, nicméně v Evropě je incidence výrazně nižší. Z neznámého důvodu postihuje dvakrát častěji ženy. Příčina onemocnění není přesně známa, ale předpokládá se genetický podklad onemocnění (přesněji gen RNF213 na chromozomu 17) v kombinaci se zevními vlivy (infekce). Klinicky se projevuje ložiskovým deficitem (TIA, CMP), bolestí hlavy, epileptickými záchvaty a kognitivním deficitem. Diagnóza je založena na angiografických nálezech difúzních stenoticko-okluzivních změn ACI a tepen Willisova okruhu s otevřenými kolaterálami. Jediná možná terapie je chirurgická revaskularizace, kdy se provede buď anastomóza mezi a. carotis externa (obvykle a. temporalis superficialis) a a. cerebri media (IC-EC bypass), či encefalo-duro-arterio-synangióza (EDAS), nebo encefalo-duro-arterio-myo-synangióza (EDAMS)[75].

„Moyamoya like syndrom“ je postižení cév obdobné klasické Moyamoya, typicky se objevuje v Evropě a v severní Americe. Příčinou může být infekční vaskulitida, neurofibromatóza, srpkovitá anémie, thalasemie, SLE, tuberózní skleróza, postradiační vaskulitida, Gravesova choroba a další [76].

Fibromuskulární dysplazie (FMD) je nezánnětlivá neaterosklerotická vaskulopatie, která může postihovat jakékoliv cévní řečiště, nejčastěji ale napadá renální tepny

a extrakraniální cerebrální tepny – karotické i vertebrální. Onemocnění je nejspíše poddiagnostikované, z posledních studií je udávána prevalence 3–4 % [77]. Patofyziologie není dosud objasněna, onemocnění má pravděpodobně hereditární podklad, ačkoliv genetická mutace zatím nebyla určena. Častěji jsou postiženy ženy pod 50 let, takže se předpokládá vliv estrogenů, z enviromentální vlivů se popisuje negativní vliv kouření. Fibromuskulární dysplazie postihuje svalové buňky ve stěně malých a středních tepen a vede ke vzniku stenóz a aneurysmat, cévní stěna je pak nekvalitní a může dojít k ruptuře a disekci. FMD je jako příčina udávána až u 39,5 % pacientů s disekcí [78]. Klinický obraz může být asymptomatický, postižení renálních tepen může vést k renovaskulární hypertenzi, postižení krčních tepen pak k TIA a v případě disekce k ischemii. Diagnostika je založena na zobrazení cév (CTA/MRA/DSA) s typickým obrazem střídání stenotických a aneurysmatických úseků, v případě pozitivního nálezu v karotickém řečišti by součástí vyšetření mělo být i vyšetření renálních tepen. U asymptomatických pacientů se doporučuje korekce tlaku krve a úprava životosprávy. Při disekci je pak indikace k antiagregační terapii, při rychlé progresi stenózy s hrozící okluzí arterie se doporučuje provedení perkutánní transluminální angioplastiky se stentingem tepny [59].

Dolichoektázie je arteriopatie charakterizovaná abnormální dilatací, prodloužením a tortuozitou (vinutím) tepen. Příčinou je dlouhodobé poškození cévní stěny, převážně tunica intima, která je slabá a dilatuje se. Nejčastěji postihuje vertebrobazilární povodí, za ektázii je považována bazilární tepna v případě rozšíření většího než 4,5 mm. Etiologicky se na vzniku podílí genetické faktory – Ehlers-Danlosův syndrom, Marfanův syndrom, Fabryho choroba, ektatické tepny pak nalézáme u mladších jedinců. Jinou příčinou je ateroskleróza či disekce. Incidenci v populaci je 1,3–4,4 %, nicméně u pacientů s iCMP či TIA byla dolichoektázie přítomna až ve 24 % případů [79]. Klinicky se dolichoektázie manifestuje útlakem hlavových

nervů či mozkového kmene, obstrukčním hydrocefalem, subarachnoidálním krvácením či ischemií. Příčinou ischemie může být trombembolus vzniklý v rozšířené části arterie nebo na podkladě aterosklerózy, útlakem či distorzí odstupů perforátorů či rupturou nekvalitní stěny. Diagnostika je založena na angiografickém zobrazení – CTA, MRA, DSA. U pacientů s dolichoektázií a iCMP je indikována antiagregační či antikoagulační terapie, je popisován i efekt endovaskulární terapie, ale zatím nejsou dostupná dostatečná data. Prognóza pacientů se různí od bezpříznakových jedinců po maligní průběh, známé je vyšší riziko recidivy ischemických CMP až 19 % za 2 roky [80].

1.3.4.6 Žilní nemoci

Trombóza mozkových žil a žilních splavů je odlišná od klasické iCMP, neboť dochází k okluzi venózního řečiště s omezením odtoku krve a následnou ischemií. Jedná se o vzácný typ CMP diagnostikovaný převážně u dětí a mladých jedinců odpovídající za méně než 1 % iktů. Její incidence ale může být značně poddiagnostikovaná, vzhledem k nespecifickým příznakům (bolest hlavy, edém papil, epileptický záchvat), ložiskový neurologický deficit se obvykle vyskytuje pouze u třetiny pacientů. Mezi rizikové faktory patří trombofilní stavy, užívání hormonální antikoncepce, těhotenství a šestinedělí, ale také infekce středního ucha, paranazálních dutin, neuroinfekce, myeloproliferativní onemocnění a malignity. V diagnostice je zásadní venografické vyšetření (CT venografie, MR venografie), ale již nativní vyšetření může prokázat nepřímé známky trombózy. Léčbou trombózy mozkových splavů je antikoagulační terapie [81].

1.3.4.7 Vazospastické příčiny a další nezánnětlivé vaskulopatie

Reverzibilní cerebrální vazokonstrikční syndrom (RCVS), jinak označovaný jako Call-Fleming syndrom, je pojem klinicko-radiologický, charakterizovaný náhlým rozvojem bolestí hlavy v důsledku mnohočetných vazospazmů mozkových cév. Klinicky se projevuje náhle vzniklou silnou bolestí hlavy označovanou jako thunderclap headache (s nástupem během minuty), která může být doprovázena fotofobií, zvracením a neurologickým deficitem. Může se vyskytnout jako samostatná ataka, či se může bolest hlavy opakovat v průběhu několika týdnů. Incidence není známá, ale jedná se o poddiagnostikovanou jednotku. Postihuje pacienty všech věkových kategorií, nejčastěji ženy kolem 5. decennia. Patofyziologicky se předpokládá porucha cerebrovaskulární regulace při zvýšené reaktivitě sympatiku. RCVS se dělí na primární (idiopatický) a sekundární, který se vyskytuje ve 25–60 % případů [82]. Sekundární RCVS můžou vyvolat amfetaminy, kanabinoidy, kokain, ale i inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), triptany, nasální dekonjestiva, noradrenalin a epinefrin, některá imunosupresiva (interferon α , cyklosporin), dále může být vyvolán hormony v těhotenství (eklampsie) a šestinedělí, fyzickou a sexuální aktivitou. Komplikací vazospazmů může být ischemie, subarachnoidální či intracerebrální hemoragie a epileptické záchvaty, zvláště po delší době trvání (3–4 týdny). Diagnostika je postavená na klinickém nález, průkazu vazospazmů alespoň na 2 tepnách a vyloučení jiné etiologie. CTA a MRA je senzitivní asi v 80 % případů, digitální subtrakční angiografie je průkazná ve 100 % [83]. Na MR mozku může být zachycena restrikce difúze kortikálně multifokálně, může být ale i zcela normální nález. Na monitorování vazospazmů je vhodná transkraniální dopplerovská ultrasonografie, která je senzitivní ve 42–67 % případů [83]. Základem terapie je analgetizace a podávání blokátorů vápníkových kanálů (nimodipin), korekce TK s cílem normotenze. Prognóza RCVS je dobrá, k regresi obtíží a vazospazmů dochází obvykle do 3 měsíců.

Ischemická CMP v těhotenství. Cévní mozková příhoda během těhotenství je relativně vzácná komplikace, incidence činí 4–11/100 000 těhotenství, přičemž 90 % případů vzniká v období porodu nebo v prvních 6 týdnech po porodu a riziko iktu klesá postupně během 12 týdnů [84]. Etiologie bývá kombinací predisponujících faktorů a fyziologických změn, které jsou způsobené těhotenstvím. Mezi predisponující faktory patří vrozené trombofilní stavy, klasické VRF včetně kouření, diabetes mellitus, věk nad 35 let a srpkovitá anémie. Fyziologické změny vznikající během těhotenství jsou pak hemodynamické změny kardiovaskulárního systému, hormonálně indukované poškození vaskulární tkáně a hyperkoagulační stav. Vlivem estrogenu dochází ke zvýšení fibrinogenu, prokoagulačních faktorů II, VII, VIII, IX, X, XII a XIII, snížení hladiny antitrombinu III a proteinu S a k získané rezistenci proteinu C. Dále je gravidita spojená se změnami venózního toku a hemostázy v důsledku komprese pánevních žil dělohou s rizikem vzniku trombózy. V posledním gestačním měsíci nebo až v prvních měsících po porodu může dojít k dilatační kardiomyopatii vedoucí k srdečnímu selhání. Embolie plodovou vodou je velmi vzácná, nicméně má vysokou mortalitu (60–86 %) [84]. Příčinou embolie je narušení bariéry mezi amniovou tekutinou a krevním oběhem ženy v místě poškozené placentární membrány s výslednou koagulopatií. Klinicky se projeví během porodu jako náhle vzniklá dušnost, hypotenze nebo srdeční zástava. Cerebrální angiopatie je způsobena přechodnou vazokonstrikcí po porodu, projevující se opakující silnou cefaleou doprovázenou neurologickými příznaky, patofyziologicky se nejspíše jedná o RCVS.

Preeklampsie je multisystémové poškození endotelu cév převážně v ledvinách, srdci, játrech a mozku, které se projevuje v pozdějším stadiu těhotenství a časném poporodním období a postihuje 6–8 % těhotných. Patofyziologicky se jedná o PRES (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome), který vzniká na podkladě uvolněných vazoaktivních látek z hypoxické placenty do krevního oběhu, což vede ke vzniku vazospazmů a aktivaci

koagulačního systému se vznikem mikrotrombů. MRI zobrazí vazogenní edém predominantně v bílé hmotě a kortikálně parietookcipitálně bilaterálně.

Klinicky se projevuje zvýšením krevního tlaku nad 140/90, vlivem poškození endotelu ledvin dochází k úniku bílkovin močí (proteinurie) a renální insuficienci a následnému úniku tekutiny do třetího prostoru (otoky, plicní edém). Z neurologických obtíží se obvykle objevuje bolest hlavy, porucha vizu a zmatenost. Stav může progredovat do eklampsie, kdy se vyskytují epileptické záchvaty, ložiskové příznaky a porucha vědomí.

U těhotných žen je preferovanou zobrazovací metodou MR a k zobrazení cév TOF sekvence (Time Of Flight). Terapie iCMP v těhotenství je vždy velmi individuální, vzhledem k vyloučení těhotných žen ze studií nejsou žádná validní data. Těhotenství není absolutní kontraindikací k IVT, nicméně je zde riziko krvácení do placenty a intrauterinního úmrtí plodu, proto je nutné vždy zvážit benefit terapie vůči riziku. Absolutní kontraindikací je porod v posledních 10 dnech, třetí trimestr s očekávaným porodem a 14 dnů po císařském řezu. Pro mechanickou trombektomii taktéž nejsou dostatečná data a může být indikována v případě uzávěru velké tepny s odstíněním plodu olovenou zástěrou. V rámci antiagregační terapie je možné užívat kyselinu acetylsalicylovou během 2. a 3. trimestru, v prvním trimestru je kontraindikována pro zvýšené riziko vzniku gastroschízy a je nahrazena nízkomolekulárním heparinem. Pro bezpečnost clopidogrelu není dostatek důkazů. Z antikoagulancií je warfarin vzhledem ke své teratogenitě kontraindikován a nahrazen nízkomolekulárním či nefrakcionovaným heparinem. Přímá antikoagulancia se nedoporučují. V rámci preeklampsie a eklampsie je důležitá korekce hypertenze. Specifickou terapií u preeklampsie a eklampsie je parenterální podávání magnesium sulfátu, u těžkých forem po stabilizaci stavu matky pak předčasné ukončení těhotenství.

Migréna je chronické onemocnění postihující až 20 % populace, čtyřikrát častěji ženy. V minulosti byla hojně diskutována role migrény jako rizikového faktoru CMP. Patofyziologie rozvoje iktu není zcela objasněna, je zvažováno několik možných mechanismů jako endoteliální dysfunkce, zvýšená agregace destiček, zvýšená produkce prostaglandinů a dalších neurotransmiterů či kortikální hypoperfúze při mikrovaskulární vazokonstrikci způsobené kortikálně se šířící depresí. Migréna je také asociována s celou řadou rizikových faktorů pro vznik iktu: patentní foramen ovale, hyperkoagulační choroby a stavy, tepenná disekce. Výsledky nedávné studie SECRETO prokázaly velmi silné spojení mezi kryptogenní ischemickou CMP a migrénou u mladých pacientů, a to nezávisle na přítomnosti vaskulárních rizikových faktorů a výskytu patentního foramen ovale [85]. Riziko vzniku iktu u pacientů s migrénou také významně zvyšuje kouření a užívání hormonální antikoncepce [86, 87]. V několika studiích bylo potvrzeno dvounásobné riziko vzniku iCMP u pacientů s migrénou s aurou v porovnání s pacienty s migrénou bez aury [86–88]. U pacientů s anamnézou migrény s aurou byly v některých studiích popisovány tzv. němé infarkty, hyperintenzity v bílé hmotě na MRI, nicméně v kontroverzních studiích jejich vztah potvrzen nebyl [86, 89].

1.3.4.8. Vnější příčiny

Drogy jsou asociovány s cévní mozkovou příhodou spíše u mladých jedinců, přičemž u uživatelů drog mezi 15 a 44 lety je až 6,5krát vyšší pravděpodobnost vzniku CMP v porovnání s těmi, co drogy neužívají. Nejvíce rizikové stran CMP jsou kokain, amfetamin, heroin, morfin, kanabinoidy a anabolické androgenní steroidy. Stimulancia, jako je amfetamin a kokain, mohou způsobit jak ischemickou, tak hemoragickou mozkovou příhodu. Amfetaminy a jejich deriváty způsobují euforii, zvyšují produktivitu a snižují apetit, po jejich požití ale dochází k rychlému zvýšení arteriálního tlaku, který může být příčinou intracerebrální hemoragie (ICH). Následně dochází ke snížení tlaku a vazokonstrikci piálních arterií, což může vést k ischemii. Mimo jiné má amfetamin toxický vliv na cévní stěnu a způsobuje nekrotizující vaskulitidu. Uživatelé amfetaminů mají 4× vyšší riziko ICH v porovnání s běžnou populací [90]. Mezi další nežádoucí účinky patří kardiomyopatie, srdeční arytmie, jaterní nebo renální selhání, psychóza a ztráta paměti.

Kokain patří také mezi stimulancia CNS vyvolávající pocit potěšení, euforii a zvyšující sebevědomí. Častou komplikací užívání je srdeční infarkt, bradykardie, vazokonstrikce, chronická nekontrolovatelná hypertenze, vaskulární toxicita, změny v hemostáze a zvýšená agregace trombocytů a CMP. Užívání vede také k progresi aterosklerózy uvolňováním prozánětlivých cytokinů. Vlivem chronického zvýšení tlaku se formují aneurysmata s rizikem ruptury a vzniku intracerebrální hemoragie.

Kanabinoidy jsou nejčastější užívanou psychoaktivní látkou ve světě, především jako rekreační droga vedoucí k relaxaci, euforii a zvýšení sebevědomí. V některých zemích byly legalizovány v indikaci léčby chronické bolesti a neurologických poruch. Kanabinoidy způsobují vazokonstrikci, hypotenzi, změny v krevním tlaku, agregaci trombocytů a prokoagulační stav vlivem zvýšené exprese glykoproteinu IIb-IIIa. Dále vlivem oxidačního stresu snižují tvorbu oxidu dusnatého a další vazospazmy.

Opiáty a heroin jsou analgetika způsobující jak psychickou, tak fyzickou závislost. Snižují aktivitu sympatiku a tím dochází k bradykardii, aktivují srdeční automaticity s rizikem vzniku fibrilace síní či jiného idioventrikulárního rytmu. Samotná intravenózní aplikace je riziková stran vzniku žilní trombózy či infekční endokarditidy. Příčinou iCMP je pak nejčastěji kardioembolizace.

Androgenní anabolické steroidy jsou látky primárně používané k léčbě poruch, jako je hypogonadismus, kachexie či chronické zánětlivé nemoci, ale bývají zneužívány sportovci ke zvýšení fyzické kondice. Steroidy akcelerují povšechnou aterosklerózu v důsledku snížení hladiny HDL (high-density lipoprotein) a zvýšení LDL (low-density lipoprotein) a zvýšení arteriálního tlaku. Dále způsobují hypertrofickou kardiomyopatii, zvyšují hematokrit a počet trombocytů a ovlivňují koagulační kaskádu směrem k prokoagulačnímu stavu a jejich užívání je asociováno s vyšším rizikem vzniku iktu [90].

1.3.5. Disekce (D, dissection)

Extrakraniální arteriální disekce je relativně vzácnou příčinou CMP (1–2 % případů) v celé populaci, ale u mladých pacientů zodpovídá asi za 10–25 % iktů. Její incidence je 2,6–5/100 000 obyvatel ročně, nicméně pravděpodobně je poddiagnostikovanou jednotkou vzhledem k variabilitě klinických obtíží [91]. Disekce vnitřní krkavice je asi dvakrát častější než disekce vertebrální arterie a udává se častější výskyt na podzim a v zimě. Etiologicky dělíme disekce na traumatické a spontánní (konstituční), nicméně i u spontánních je až ve 40 % případů zvažována úloha malého traumatu. Disekce vzniká při prudkém pohybu vedoucím k natažení a rotaci cévy přes obratlové výběžky nebo při útlaku krkavice mezi mandibulou či vnějším tělesem a obratlovými těly. Mezi rizikové faktory spontánní disekce patří infekce, hypertenze, hyperhomocysteinémie, těhotenství a šestinedělí a migréna s aurou. Ke genetickým onemocněním asociovaným se zvýšeným rizikem disekce patří Ehlers-Danlosov syndrom, Marfanův syndrom, osteogenenesis imperfecta a fibromuskulární dysplazie [92, 93]. Patofyziologicky dochází v místě trhliny k průniku krve do stěny cévy a vzniku hematomu ve falešném lumen cévy. Rostoucí falešné lumen zužuje pravé lumen a může dojít až k okluzi cévy, častěji ale dochází ke vzniku trombu v místně disekce a následné embolizaci distálně. Někdy může dojít ke vzniku aneurysmatu a následné ruptuře se vznikem subarachnoidální hemoragie. Klinická manifestace je variabilní, obvykle je nástup příznaků plíživý v rámci několika hodin až dnů, ale projevit se může až měsíc od vzniku disekce. Až v 80 % případů je přítomna bolest hlavy a krku [91]. Při disekci vnitřní krkavice může vzniknout jednostranný Hornerův syndrom, amauroza, tinnitus a obrna hlavových nervů z komprese disekující tepnou či ložiskový deficit. Při disekci vertebrální tepny je přítomna závrať, bolest krku, ataxie. Diagnostika je založena na zobrazení dvojitého lumen, odchlípené intimy (intimal flap), zužující se stenózy a intramurálního hematomu angiograficky (CTA, MRA, DSA) či pomocí ultrazvuku. V případě splnění kritérií a vyloučení kontraindikací je

možnou terapií podání trombolýzy, která je svou bezpečností a výsledky srovnatelná s nedisekujícími ikty. Akutní endovaskulární terapie se může zvážit u pacientů s disekcí vnitřní krkavice a intrakraniální okluzí či u velmi těsné stenózy a okluze krkavice s hypoperfúzí. Stran neakutní terapie je indikována antiagregace či antikoagulace v trvání 3–6 měsíců dle ultrazvukového nálezu, z dosud publikovaných studií nebyl prokázán rozdíl v efektivitě. Prognóza pacientů s disekcí je dobrá, 80–89 % z nich dosáhne dobrého klinického výsledku (mRS 0–2) po 3 měsících [91].

Pokud není ani přes extenzivní diagnostický proces příčina iktu určena pro absenci jakékoliv příčinné patologie, klasifikujeme iCMP jako kryptogenní.

1.3.6. Kryptogenní ischemická cévní mozková příhoda

Kryptogenní ischemická CMP odpovídá za 22–70 % všech iktů [1, 3, 19, 94, 95] a její frekvence s věkem klesá (57 % u pacientů pod 35 let [94]). Rozdíl v četnosti kryptogenních CMP je dán rozdílným věkovým limitem pacientů zařazených do studie a také použitou klasifikací (TOAST, ASCOD). V porovnání iktů se známou příčinou s výjimkou lakunárních CMP mívají kryptogenní ikty obvykle lehčí neurologický deficit [24, 96], mírnější následky a nižší mortalitu [24, 97, 98] a riziko recidivy iktu je také nižší [97]. Podtypem kryptogenních iCMP je ESUS (**Embolic Stroke of Undetermined Source**), který byl představen v roce 2014. Jedná se o nelakunární ischemickou cévní mozkovou příhodu nejasné etiologie, přičemž embolizace z neznámého zdroje je nejpravděpodobnějším mechanismem vzniku. Vzhledem k této hypotéze se u ESUS pacientů předpokládá benefit antikoagulační terapie vůči antiagregační. ESUS tvoří asi 17 % všech iktů, obecně se jedná spíše o mladší pacienty [99]. Kritéria pro diagnózu ESUS jsou 1. nelakunární infarkt na CT či MRI (lakunární je definován jako subkortikální infarkt $\leq 1,5$ cm na CT nebo ≤ 2 cm na MRI v DWI zobrazení), 2. absence intrakraniální či extrakraniální aterosklerózy způsobující ≥ 50 % stenózu, 3. absence zdroje kardioembolizace, 4. absence jiné specifické příčiny iktu. Potenciálním zdrojem trombembolu může být nezjištěná paroxysmální FS, dysfunkce levé komory, kardiopatie síní, patentní foramen ovale, nestenotická ateroskleróza karotických tepen či aortálního oblouku, onemocnění chlopní nebo nádorová onemocnění [99, 100]. Ačkoliv nezjištěná paroxysmální FS byla původně zvažována jako jedna z nejčastějších, její podíl je sporný. Obecně jsou kardioembolizační ikty rozsáhlé s těžkým deficitem, naopak pacienti s ESUS iktem mají deficit spíše mírný (NIHSS 1–4) [100, 101]. S ohledem na zvažovanou embolizaci byly provedeny studie (NAVIGATE ESUS a RE-SPECT ESUS), ve kterých byl srovnán efekt přímých antikoagulancií (rivaroxaban, dabigatran) a antiagregace (aspirin) v rámci sekundární prevence, nicméně ani jedna studie nepotvrdila benefit antikoagulační terapie [100–102].

1.3.6.1. Patentní foramen ovale

Podíl patentního foramen ovale (PFO) s pravo-levým zkratem na vzniku iCMP je sporný a dlouhodobě jde o velmi diskutované téma. PFO je přítomný téměř u čtvrtiny běžné populace a jeho četnost klesá s věkem (34,3 % do 30 let vs. 20,2 % v 90 letech) [103]. Ačkoliv jeho přítomnost může být zcela asymptomatická, bývá asociován s kryptogenními ikty u mladých pacientů z důvodu vyšší četnosti mezi těmito pacienty (40–55 %) [104–106]. Méně častým nálezem je přítomnost aneurysmatu síňového septa (ASA), přičemž ve více než polovině případů je přidružené s PFO [107]. Mechanismem vzniku může být nejen paradoxní embolizace trombu z venózního řečiště, ale také trombus přímo v kanále PFO či nasedající na aneurysma septa. Rizikovým faktorem je velikost PFO a přítomnost významného pravo-levého zkratu. Obecně je přítomnost PFO a ASA asociována s kryptogenními ikty u mladších jedinců, kteří utrpěli embolizační iCMP (ESUS) a současně nemají VRF [103, 108, 109]. V roce 2013 byl představen RoPE index (Risk of Paradoxal Embolism), který umožňuje identifikovat pacienty s vyšší pravděpodobností podílu PFO na vzniku kryptogenního iktu [110]. Tento 10bodový systém bere v úvahu věk pacienta, rizikové faktory a lokalizaci iktu dle zobrazovacích metod (Tabulka č. 3). Recentně bylo potvrzeno, že RoPE skóre dokáže poměrně spolehlivě predikovat míru kauzality PFO v daném případě a tím odlišit pacienty, kteří by mohli profitovat z uzávěru PFO, od pacientů s pravděpodobně náhodně zjištěným PFO [111]. V recentních velkých randomizovaných studiích (RESPECT, CLOSE, REDUCE) byl prokázán benefit uzávěru PFO v porovnání s medikamentózní terapií, nicméně s vyšším rizikem komplikací (především vzniku FS) [110, 112, 113]. Statisticky významný rozdíl mezi antitrombotickou a antikoagulační terapií v rámci sekundární prevence zjištěný nebyl. Management terapie by měl být vždy individuální ve spolupráci s kardiologem s ohledem na míru kauzality PFO na iktu a v souladu s přáním pacienta.

Tabulka 3 RoPE skóre	
Charakteristiky	Body
Bez anamnézy HN	+1
Bez DM	+1
Bez anamnézy CMP či TIA	+1
Nekuřák	+1
Kortikální infarkt na zobrazení	+1
Věk	Body
18–29	+5
30–39	+4
40–49	+3
50–59	+2
60–60	+1
>70	+0
Skóre	0–10
Maximum 10 bodů (pacient < 30 let, bez anamnézy HN, DM, předchozí CMP či TIA, nekuřák a kortikální infarkt na CT)	
Minimum 0 bodů (pacient > 70 let, s anamnézou HN, DM, předchozí CMP či TIA, kuřák, bez kortikální ischemie na CT)	

DM = diabetes mellitus, HN = hypertenzní nemoc, CMP = cévní mozková příhoda, TIA = tranzitorní ischemická ataka

Významnou roli v patofyziologii ischemické CMP hrají tradiční vaskulární rizikové faktory, zejména pak jejich sanace v rámci sekundární prevence.

1.3.6.2 Tradiční vaskulární rizikové faktory

Vaskulární rizikové faktory se podílejí na vzniku ischemických mozkových příhod především dlouhodobým poškozováním cév a následnou podporou tvorby aterosklerotických plátů a oslabováním cévní stěny. Ateroskleróza malých i velkých cév je typická spíše pro starší populaci, ale recentní studie poukazují na zvýšenou frekvenci těchto RF i v mladší populaci. Publikovaných studiích věnujících se RF u iCMP v mladé populaci je poměrně velké množství, nicméně málokterá z nich zohledňuje etiologii. Mezi nejčastější RF, přítomné až u poloviny pacientů, patří arteriální hypertenze (22–56 %), hyperlipidémie (12–59,5 %) a kouření tabákových výrobků (40–59 %) [1, 3, 8, 19, 20, 114, 115]. Méně časté jsou pak obezita, tzn. BMI > 30 kg/m² (10,6–39,5 %) a významná konzumace alkoholu (12–32,7 %) [1, 1, 8, 19, 20, 114–116]. Naopak diabetes mellitus (7–10,4 %) a anamnéza ischemické choroby srdeční (3,66 %) bývají u mladých jedinců detekovány zřídka [1, 3, 8, 19, 20, 114–116]. Role dlouhodobého působení jednotlivých RF a jejich kombinací u pacientů s nezjištěnou příčinou iktu zatím nebyla přesně stanovena, nicméně jejich sanace by mohla vést ke snížení rizika recidivy CMP.

1.3.6.2.1 Arteriální hypertenze

Arteriální hypertenze je nejčastější ovlivnitelný rizikový faktor cerebrovaskulárních a kardiovaskulárních onemocnění. Za arteriální hypertenzi považujeme opakovaně správně naměřený TK $\geq 140/90$ minimálně při dvou různých návštěvách. Jako optimální TK se udává hodnota $< 120/80$. Hypertenzi rozdělujeme do 3 stupňů: 1. stupeň (mírnou hypertenzi) TK 140–159/90–99 mmHg, 2. stupeň (středně závažnou hypertenzi) TK 160–179/100–109 mmHg a 3. stupeň (závažnou hypertenzi) TK $\geq 180/110$. Prevalence arteriální hypertenze je v České

republice v populaci v rozmezí 25–64 let 50 % u mužů a 34 % u žen, ale téměř čtvrtina pacientů neví, že touto nemocí trpí. V observační studii zahrnující přes milion pacientů bylo zjištěno, že každým zvýšením o 20 mmHg systolického tlaku nebo o 10 mmHg diastolického tlaku nad TK 115/75 se zdvojnásobuje riziko úmrtí následkem CMP nebo ischemické choroby srdeční. Důsledná léčba TK snižuje riziko vaskulárních nemocí. Výsledky metaanalýzy z roku 2016 ukazují, že každé snížení TK o 10 mmHg systolického TK sníží riziko závažné vaskulární příhody o 20 % a riziko iCMP až o 27 % [117]. Léčba TK v primární prevenci dle recentních doporučení EHS (European Society of Hypertension) by měla být zahájena při TK nad 140/80. V případě sekundární prevence je pak snaha o udržení TK pod 130/80 [118].

1.3.6.2.2 Hyperlipidémie

Hyperlipidémie (HLP) znamená zvýšené množství lipidů v krvi způsobené genetickým onemocněním či nadměrným příjmem tuků ve stravě. Celkový cholesterol je převážně tvořen LDL (low density lipoprotein, lipoprotein s nízkou denzitou) a HDL (high density lipoprotein, lipoprotein s vysokou denzitou), přičemž výpočet celkového cholesterolu je $HDL + LDL + \text{triglyceridy}/5$. Jiná definice HLP je množství LDL, celkového cholesterolu a triglyceridů, nebo hladiny lipoproteinů vyšší než 90. percentil ve srovnání s běžnou populací, nebo hladina HDL nižší než 10. percentil ve srovnání s běžnou populací. HLP výrazně zvyšuje riziko jak kardiovaskulárních, tak cerebrovaskulární onemocnění z důvodu vzniku aterosklerózy, jako nejrizikovější se jeví zvýšená hladina LDL cholesterolu, nízká koncentrace HDL cholesterolu a zvýšená hladina triglyceridů. HLP je asociována s 28% rizikem ischemické CMP [119]. U pacientů po iCMP se v rámci sekundární prevence doporučuje snížit hladinu LDL cholesterolu pod 1,8 mmol/l. Kromě dietních opatření, snížení váhy a zvýšení fyzické aktivity je k dispozici několik skupin hypolipidemik. Na prvním místě jsou v primární i v sekundární prevenci statiny, které redukují syntézu cholesterolu v játrech inhibicí HMG-CoA reduktázy, snižují tak sérový LDL cholesterol až o 55–60 %, koncentraci triglyceridů o 10–20 % a mírně

zvyšují HDL cholesterol (1–10 %). Další možností terapie je ezetimib. Ten inhibuje vstřebávání cholesterolu ze střeva, tím snižuje koncentraci LDL cholesterolu o 15–22 % a měl by být použit v kombinaci se statiny v případě jejich nedostatečného efektu, případně samostatně při intoleranci statinů. Inhibitory PCSK9 (proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9) redukuje LDL cholesterol o 50–60 % a mohou být užívány v kombinaci se statiny při nemožnosti dosáhnout cílené hladiny LDL cholesterolu při maximálních dávkách statinů nebo opět v monoterapii při intoleranci statinů. Při zvýšené hladině triglyceridů i přes intenzivní terapii statiny je možné použít ethyl-ikosapent (ethylester omega 3 polynenasycené mastné kyseliny), který zmírňuje zánět, podporuje uvolnění oxidu dusnatého a podporuje stabilizaci membrán. Ve studii REDUCE-IT snížil koncentraci triglyceridů o 18 %, mírně snížil i hladinu LDL cholesterolu (3,1 %) a riziko CMP o 28 % [120]. Jinou možností jsou fibráty, které blokuje lipolýzu a tím snižují hladinu triglyceridů [119]. V recentní studii zaměřené na pacienty po iCMP nebo TIA s potvrzenou aterosklerózou tepen měla skupina s cílovým LDL cholesterolem pod 1,8 mmol/l nižší riziko následných cerebrovaskulárních a kardiovaskulárních příhod v porovnání se skupinou s cílovou hodnotou LDL 2,3–2,8 mmol/l [121].

1.3.6.2.3 Kouření

Kouření cigaret je další z ovlivnitelných rizikových faktorů všech cévních onemocnění. Aktivní kuřáci mají dvakrát až třikrát vyšší riziko iCMP v porovnání s nekuřáky, přičemž výsledky metaanalýzy prokázaly vztah mezi rizikem vzniku iktu a počtem cigaret. Riziko iCMP se zvyšuje o 12 % při každém navýšení počtu vykouřených cigaret o 5 kusů za den. Nicméně i vykouření 1 cigarety denně je asociováno s 25–30% zvýšením rizika mrtvice a pasivní kouření zvyšuje riziko iktu až o 45 % v porovnání s lidmi, kteří nebyli vystaveni pasivnímu kouření [122]. Mechanismů, kterými kouření zvyšuje riziko cévních onemocnění, je hned několik. Kouření způsobuje zvýšení LDL cholesterolu, homocysteinu a fibrinogenu a zároveň snížení HDL cholesterolu, čímž se akceleruje ateroskleróza. Zvyšuje se agregabilita krevních destiček

a tím se aktivuje koagulační systém a zánětlivá hemostáza, což se projeví zvýšením počtu leukocytů a prozánětlivých mediátorů (C-reaktivní protein, interleukin-6, interleukin-1, tumor necrosis factor). Chronická zánětlivá reakce nadále zhoršuje aterosklerózu. Při kouření se do oběhu dostává oxid uhelnatý, který se váže s vyšší afinitou na hemoglobin a tím snižuje množství kyslíku v krevním řečišti. Nikotin zvyšuje krevní tlak a srdeční frekvenci a bylo prokázáno, že je zde riziko vzniku arytmie (FS) v závislosti na množství cigaret. Kouření je také asociováno se spánkovou apnoí a dnou. Kromě ischemické CMP je kouření rizikové pro vznik intracerebrální hemoragie, subarachnoidálního krvácení a také trombózy mozkových splavů, především u lidí s trombofilním stavem.

1.3.6.2.4 Obezita

Obezita je v současnosti považována za civilizační nemoc způsobenou vyšším příjmem energie, než činí její výdej. Podle kritérií Světové zdravotnické organizace je obezita definována indexem tělesné hmotnosti (body mass index, BMI). Nadváhu označujeme BMI 25–29 kg/m² a obezitu BMI > 30 kg/m². V Evropě trpí nadváhou a obezitou 52,7 % populace, Česká republika patří s 60 % mezi prvních 5 nejvíce postižených států, přičemž muži mají nadváhu častěji (69,8 % vs. 50 % žen). Pacienti s obezitou jsou ohroženi jak ischemickou mozkovou příhodou, tak intracerebrální hemoragií. Pacient s BMI > 30 kg/m² má o 70 % vyšší riziko iktu v porovnání s pacientem s BMI < 25 kg/m² [116]. Bylo zjištěno, že při každém zvýšení BMI o 1 se zvedne riziko iCMP o přibližně 5 %, a riziko se zvyšuje téměř lineárně od BMI 20 kg/m² [123]. Obezita je asociována s arteriální hypertenzí, zvýšenou hladinou LDL a nižší hladinou HDL, diabetem mellitem a inzulinovou rezistencí. Příčinou je z velké části endokrinologicky aktivní tuková tkáň, která u obézních lidí podléhá hyperplazi, hypertrofii a infiltruje se zánětlivými buňkami, aktivují se makrofágy a uvolňují se prozánětlivé cytokiny (interleukin-6, tumor necrosis factor α a další). Dále se zvyšuje hladina angiotenzinu a narušuje se metabolismus oxidu dusnatého, což vede ke vzniku hypertenze. Vysoká hladina LDL

cholesterolu a nízká hodnota HDL cholesterolu současně s prozánětlivými mediátory vedou ke vzniku aterosklerózy. Kromě toho se uvolňuje méně adiponektinu, což je hormon působící protektivně v rozvoji aterosklerózy a zvyšující citlivost tkání k inzulinu. Hladina adiponektinu negativně koreluje s množstvím tukové tkáně a její nízké hodnoty způsobují inzulinovou rezistenci a vznik diabetu. Přírozenou odpovědí organismu je hyperinzulinémie, která aktivuje buňky hladkého svalstva v cévách a makrofágy, což vede k další progresi aterosklerózy. Pacienti s obezitou trpí často i syndromem spánkové apnoe, která také zhoršuje aterosklerózu.

1.3.6.2.5 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) je chronické onemocnění, jehož projevem je hyperglykémie způsobená nedostatečnou sekrecí inzulinu, rezistence tkání k inzulinu nebo kombinace obou příčin. Etiopatogeneticky dělíme diabetes na několik skupin. Diabetes mellitus I. typu je způsobený nedostatečnou či vymizelou sekrecí inzulinu. Diabetes mellitus II. typu představuje 90–95 % pacientů s cukrovkou, sekrece inzulinu je u těchto pacientů dlouho zachována, ale je snížena citlivost tkání k inzulinu a časem dochází ke snížení sekrece inzulinu. Do další heterogenní skupiny patří specifické formy diabetu, jako jsou ty genetické (MODY) nebo způsobené poškozením pankreatu, zvláštním typem je pak gestační diabetes mellitus. V roce 2017 bylo v České republice přes 1 milion nemocných s DM a každým rokem sledujeme nárůst o cca 20 tisíc případů. Celkově prevalence činí 10,5 %, ve věku nad 70 let se DM vyskytuje až u téměř třetiny seniorů. DM je jedním z hlavních rizikových faktorů jak pro kardiovaskulární, tak pro cerebrovaskulární systém. Pacienti s DM mají nejen dvakrát vyšší riziko vzniku CMP, ale také vyšší mortalitu, horší klinický výsledek po iktu a delší dobu hospitalizace [124]. Etiopatogeneticky způsobuje hyperglykémie nadměrné uvolnění reaktivních kyslíkových částic, které inhibují enzym klíčový pro glykolýzu a dochází k neenzymové glykaci proteinů. Výsledkem jsou produkty pokročilé glykace, které se ukládají do stěny cév a způsobují mikroangiopatii i makroangiopatii. Vlivem inzulinové rezistence navíc dochází k uvolnění

prozánětlivých mediátorů způsobujících chronický zánět a progresi angiopatie. Navíc je DM II. typu asociován s nadměrným příjmem potravy, dyslipidémií, obezitou, arteriální hypertenzí a nedostatečnou fyzickou aktivitou, které akcelerují aterosklerózu. Pacienti s DM II. typu také mají o 35 % vyšší riziko vzniku FS ve srovnání s nediabetiky, a jsou tedy ohroženi i kardioembolizací [124]. Terapie pacientů s DM je v režii praktického lékaře a diabetologa se snahou udržení glykemií v mezích normy, doporučená hodnota glykovaného hemoglobinu dle AHA/ASA je do 53 mmol/l [59].

1.3.6.2.6 Konzumace alkoholu

Zatímco konzumace alkoholu je pro vznik hemoragických mozkových příhod včetně subarachnoidálního krvácení riziková bez ohledu na množství, vztah k ischemické CMP je závislý na dávce. Bylo zjištěno, že malé množství alkoholu má na zdraví ochranný efekt. Protektivní vliv se udává u 12 gramů alkoholu na den u žen a do 35 gramů alkoholu denně u mužů [125]. Alkohol v malém množství snižuje hladinu prozánětlivých markerů a poměr neutrofilů k lymfocytům, čímž působí protizánětlivě. Dále v krvi snižuje fibrinogen a zvyšuje koncentraci tkáňového aktivátoru plazminogenu a plazminogenu a inhibuje aktivitu krevních destiček. Konzumace malého množství alkoholu zvyšuje hladinu HDL cholesterolu, zvyšuje senzitivitu tkání k inzulinu a je spojen s nižším výskytem diabetu II. typu v porovnání s abstinenty či konzumací nadměrného množství alkoholu [125]. Naopak větší množství alkoholu je rizikové stran rozvoje arteriální hypertenze, dilatační kardiomyopatie, srdečních arytmií včetně fibrilace síní a hypercholesterolemie s akcelerací aterosklerózy. Nadměrná a pravidelná konzumace alkoholu vede k abnormitám v krevním obraze, trombocytopenii a trombocytopenii, při poškození jater se pak nedostatečně tvoří koagulační faktory a vzniká hypokoagulační stav.

2 Cíle disertační práce

2.1 Analýza klinických a laboratorních charakteristik, klinických výsledků a rizika recidivy iktu u mladých pacientů s ischemickou CMP.

Přibližně 20–25 % ischemických cévních mozkových příhod (iCMP) se vyskytuje u mladých pacientů a incidence iCMP u těchto pacientů v posledních letech roste [3–5, 126, 127]. Za nejčastější etiologický podtyp cévní mozkové příhody u mladých pacientů je považována kryptogenní iCMP, ale publikovaná incidence kryptogenních iCMP se významně lišila (25–70 %) [19, 94, 95, 126]. Tento rozdíl je způsoben různými definicemi kryptogenních iCMP, diagnostickým zhodnocením, rozdílnou věkovou hranicí a odlišnými klasifikacemi používanými pro stanovení etiologického podtypu cévní mozkové příhody [14, 17]. Na základě výsledků randomizovaných studií EMBRACE a CRYSTAL-AF a na ESUS (Embolic Stroke of Unspecified Source) konceptu kryptogenních iCMP [99, 128] se u starších pacientů upřesnila diagnostika etiologie iCMP díky rozsáhlejšímu využití transezofageální echokardiografie (TEE) a zejména díky dlouhodobé EKG Holter monitoraci. U mladých pacientů však i přes časté používání dlouhodobého EKG Holter monitoringu i TEE zůstává detekce kardioembolizmu podstatně méně častá [3, 19]. Přítomnost a potenciální role tradičních vaskulárních rizikových faktorů (VRF) nebyla u mladých pacientů příliš zkoumána, několik předchozích studií ukázalo odlišné výsledky a nerozlišovalo mezi kryptogenní a známou příčinou CMP [8, 114]. Recentní retrospektivní studie prokázaly vyšší incidenci VRF u mladých pacientů [3, 19, 94]. Několik laboratorních parametrů bylo již dříve vyšetřováno a souvislost mezi zvýšenými specifickými sérovými srdečními markery a funkčními nebo strukturálními srdečními abnormitami byla prokázána [129], ale možný vztah mezi laboratorními parametry a výsledky nebyl u mladých pacientů s kryptogenní iktu důkladně prozkoumán.

Následky iCMP u mladých pacientů jsou obecně příznivé, s vysokou mírou dobrého tříměsíčního funkčního výstupu a s velmi nízkou mortalitou [1, 20], nicméně dopad jednotlivých podtypů cévní mozkové příhody na klinický výsledek zůstává sporný; některé studie referovaly špatný klinický výsledek u mladých pacientů s kardioemboligenním iktem (zejména při fibrilaci síní – FS), s kryptogenním a aterotrombogenním podtypem iCMP [24]. Nedávno publikovaná data ukázala nízké riziko recidivy ischemické cévní mozkové příhody u mladých pacientů, autoři však nerozlišovali kryptogenní a jiné příčiny iktu [114, 130–132]. Obecně platí, že riziko recidivy je nejvyšší v prvních měsících po iCMP a poté klesá [130–133].

Naším cílem bylo analyzovat základní klinické charakteristiky včetně tradičních VRF, laboratorních parametrů a zjistit jejich možný vztah k recidivě iCMP u pacientů mladších 50 let s kryptogenní etiologií iCMP podle klasifikace ASCOD [17]. Použití klasifikace ASCOD může lépe určit kryptogenní fenotyp a může snížit stanovení nejisté etiologie iCMP s malou pravděpodobností příčinné souvislosti k prokázanému onemocnění nebo stavu. Naše výsledky tak mohou poskytnout přesnější údaje o VRF a recidivě iktu z prospektivně shromážděné kohorty mladých pacientů s kryptogenní iCMP.

2.3 Výskyt arteriální hypertenze a riziko recidivy iktu u mladých pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou

Arteriální hypertenze (AH) je nejvýznamnějším rizikovým faktorem cévní mozkové příhody a vyskytuje se přibližně u 70 % pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou (iCMP) [134] a většina pacientů s iCMP má při jejím vzniku zvýšený krevní tlak (TK) [135]. Současné důkazy ukazují silnou pozitivní souvislost mezi snížením TK a snížením rizika recidivy iCMP [136–138]. Incidence iCMP se mezi mladými dospělými podle recentních studií [139–141] zvyšuje a představuje přibližně 20 % všech iCMP [1,3–5,127]. Příčina iCMP u mladých pacientů zůstává často nejasná, nebo se odlišuje od starších pacientů [3, 8, 142], ale třetina z nich může být postižena recidivou cévní příhody [143–145]. Tradiční vaskulární rizikové faktory (VRF) včetně AH se navíc u mladých pacientů s iCMP v posledních letech stávají častějšími, zejména u pacientů s nezdravým životním stylem [8, 146]. To odpovídá více než dvojnásobnému zvýšení prevalence AH v běžné populaci mladých dospělých během posledních 20 let [147].

Údaje o AH u mladých pacientů s iCMP a o antihypertenzní léčbě v sekundární prevenci jsou omezené, protože jen málo z nich bylo zařazeno do klinických studií. Nedávná retrospektivní studie založená na registrech ukázala, že mladí pacienti s iCMP, kteří užívali antihypertenziva, měli nižší riziko recidivy iktu i mortalitu ve srovnání s neuživateli [148]. Jiná studie ukázala, že vyšší hodnota systolického a diastolického TK při přijetí byla nezávisle asociována s rizikem recidivy iCMP, zatímco 24hodinové hladiny TK nebyly [135].

Naším cílem bylo prospektivně zhodnotit incidenci AH u mladých pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou a zhodnotit vliv kompenzace TK po propuštění na riziko recidivy iCMP pomocí ambulantního TK-Holteru. Dále jsme se zaměřili na analýzu možných souvislostí mezi přítomností AH a špatnou kompenzací TK po propuštění a přítomností dalších rizikových faktorů a stavů.

3 Studie 1 – Analýza klinických a laboratorních charakteristik, klinických výsledků a rizika recidivy iktu u mladých pacientů s ischemickou CMP

3.1 Soubor a metodika

Studijní soubor byl složen z pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou ve věku 18–50 let zařazených do prospektivní monocentrické observační studie HISTORY (Heart and Ischemic STrOke Relationship studY) registrované na ClinicalTrials.gov (identifikátor NCT01541163) v letech 2011 až 2018 [149]. Protokol studie byl v souladu s Helsinskou deklarací (1975) a byl schválen etickou komisí naší nemocnice.

Všichni pacienti podstoupili vyšetření počítačovou tomografií (CT) nebo magnetickou rezonancí (MRI) včetně CT nebo MRI angiografie. U všech zařazených pacientů byla při přijetí nebo během hospitalizace v iktovém centru odebrána anamnéza, základní klinické charakteristiky, epidemiologické údaje a VRF. Při přijetí byla zhodnocena tíže iCMP pomocí škály National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). U všech pacientů byl proveden následující diagnostický protokol: 1) vstupní EKG, 2) panel laboratorních vyšetření krve, 3) ultrazvuk krčních a mozkových tepen v rámci prvních 48 hodin, 4) TEE s použitím kontrastní látky pro bublinovou zkoušku, 5) ultrazvuk žil horních i dolních končetin u všech pacientů s nálezem pravo-levého zkratu na TEE k vyloučení současné nebo předchozí hluboké žilní trombózy [150]. U všech pacientů bez přítomnosti FS při přijetí nebo během pobytu v nemocnici na iktové jednotce byl proveden 24hodinový EKG Holter monitoring a 3týdenní EKG Holter monitoring.

Laboratorní panel provedený u všech pacientů obsahoval následující vzorky: 1) standardní biochemické vyšetření, 2) koagulační parametry včetně hladiny D-dimerů a standardní screening trombofilií s genetickým vyšetřením, 3) sérové srdeční markery (N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) a vysoce senzitivní troponin T (TnT) při přijetí

a každých 12 hodin během prvních 24 hodin po přijetí, 4) sérové markery < 60 hodin od vzniku cévní mozkové příhody (glykovaný hemoglobin a sérové lipidy). Podrobnosti a normální hodnoty všech použitých metod byly publikovány již dříve [149].

Tříměsíční klinický výsledek byl zhodnocen zkušeným atestovaným neurologem pomocí modifikované Rankinovy škály (mRS) se skóre 0–2 pro dobrý klinický výsledek. Stav většiny zařazených pacientů byl hodnocen během klinických či telefonických kontrol jednou ročně v rámci sledování a u několika zbývajících pacientů byla kontrola provedena prostřednictvím telefonické konzultace s jejich praktickým lékařem.

Příčiny cévních mozkových příhod byly klasifikovány pomocí ASCOD klasifikace. Pacienti s ASCOD stupněm jiným než 1 (potenciálně kauzální) byli vyhodnoceni jako kryptogenní [17]. Patentní foramen ovale (PFO) byl považován za příčinu cévní mozkové příhody „stupně 1“ dle ASCOD klasifikace pouze v případě průkazu paradoxní embolizace [17].

Ke statistické analýze dat byl použit software IBM SPSS Statistics verze 22 (SPSS Inc., Chicago, USA). Normalita dat byla ověřena pomocí Shapiro-Wilkova testu. Kvantitativní parametry byly popsány pomocí průměru \pm směrodatné odchylky (SD), mediánu a minima-maxima. K porovnání skupin v kvantitativních parametrech byl použit Mann-Whitney U test. V kvalitativních parametrech byly skupiny porovnány pomocí chí-kvadrát testu a Fisherova přesného testu. Logistická regresní analýza byla použita k vyhledání významných prediktorů recidivy iCMP. Analyzovány byly parametry: věk, ischemická choroba srdeční, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, hyperlipidémie, onemocnění periferních tepen, kouření, obezita, nadměrné pití alkoholu, předchozí užívání statinů, užívání hormonální antikoncepce u žen, předchozí užívání antiagregační terapie, typ a lokalizace iCMP na zobrazení, vstupní NIHSS, zvýšené sérové srdeční markery (NT-proBNP a troponin), zvýšená hladina D-dimerů, zvýšená vstupní glykémie, zvýšený celkový cholesterol

a LDL cholesterol, PFO s pravo-levým (P-L) zkratem a AS pláty v ACC nebo ACI. Všechny testy byly dělány na hladině signifikance 0,05.

3.2 Výsledky

Celkově bylo v letech 2011 až 2018 do studie HISTORY zařazeno 294 mladých pacientů do 50 let (160 mužů, průměrný věk $41,1 \pm 7,9$ roku). Tabulka 4 ukazuje etiologické podtypy cévní mozkové příhody s počty pacientů podle klasifikace ASCOD. Kryptogenní etiologie iCMP byla vyhodnocena u 208 pacientů (70,7 %, 113 mužů, průměrný věk $41,6 \pm 7,2$ roku). Demografické údaje, základní charakteristiky, laboratorní parametry a rizikové faktory pacientů s CIS jsou uvedeny v Tabulce 5. Většina pacientů s kryptogenní etiologií měla kortikální (26,4 %) nebo teritoriální CMP (25,9 %) (Tabulka 5).

Tabulka 4 Rozložení jednotlivých podtypů ischemické CMP dle ASCOD klasifikace

Podtypy CMP	Celkově	Muži	Ženy	<i>p</i>
N	294	160	134	N/A
Ateroskleróza velkých tepen (n, %)	8 (2,7)	7	1	0,075
Mikroangiopatie (n, %)	1 (0,3)	0	1	0,456
Kardioemboligenní (n, %)	37 (12,6)	25	12	0,112
Jiná známá příčina (n, %)	19 (6,5)	7	12	0,152
Arteriální disekce (n, %)	21 (7,1)	9	12	0,364
Kryptogenní (n, %)	208 (70,7)	109	99	1,000

Hyperlipidémie (43,3 %), kouření (40,6 %) a arteriální hypertenze (37,0 %) byly nejčastějšími tradičními VRF (Tabulka 5). PFO s P-L zkratem byl detekován u 56 (26,9 %) pacientů (Tabulka 5) a jeho přítomnost se nelišila mezi pacienty s kryptogenní iCMP v předním a zadním povodí (29,3 % vs. 20,7 %, $p = 0,227$). Obezita ($BMI > 30$) byla přítomna u 21,6 % pacientů (Tabulka 5).

Vyšetřované laboratorní parametry pacientů s kryptogenní iCMP jsou uvedeny v Tabulce 5. Zvýšená hladina D-dimerů ($> 500 \text{ ng/l}$) byla detekována u 34,6 % a zvýšený NT-pro BNP ($> 125 \text{ ng/l}$) u 24,5 % pacientů (Tabulka 5).

Tabulka 5 Základní charakteristiky a rizikové faktory pacientů s kryptogenní iCMP

	Celkem (%)	Muži (n)	Ženy (n)	<i>p</i>
N	208	113	95	N/A
Věk (průměr ± SD)	41,6 ± 7,2	41,1 ± 7,1	41,8 ± 7,2	0,482
Ischemická choroba srdeční (n, %)	1 (1)	1	0	1,000
Arteriální hypertenze (n, %)	77 (37)	45	32	0,389
Diabetes mellitus (n, %)	15 (7,2)	11	4	0,179
Hyperlipidémie (n, %)	90 (43)	50	40	0,780
Periferní ateroskleróza (n, %)	4 (1,9)	4	0	0,127
Kouření (n/N ^a , %)	80/197 (40,6)	53/107	27/90	0,006
Obesity (n/N ^a , %) BMI > 30,1	40/185 (21,6)	21/99	19/86	0,860
Nadměrné pití alkoholu (n/N ^a , %)	19/195 (9,7)	19/107	0/88	< 0,0001
Předchozí užívání statinů	10 (4,8)	7/113	3/95	0,351
Užívání hormonální antikoncepce (n/N ^a , %)	37/82 (45)	-	37/82	-
Předchozí užívání antiagregační terapie	7 (3,4)	4/113	3/95	1,000
iCMP v přední cirkulaci (n, %)	150 (72)	78	72	0,352
iCMP v zadní cirkulaci (n, %)	61 (28)	36	25	0,445
TIA (n, %)	28 (13)	12	16	0,223
Teritoriální iCMP (n, %)	54 (25,9)	30	24	0,875
Kortikální iCMP (n, %)	55 (26,4)	26	29	0,269
Lakunární iCMP (n, %)	47 (22,6)	33	14	0,019
NIHSS při přijetí (medián)	3	4	3	1,000
IVT (n, %)	75 (36)	44	31	0,386
MT (n, %)	29 (13,9)	16	13	1,000
NT-pro BNP > 125 ng/l (n/N ^a)	36/147	11/84	25/63	0,0004
D-dimery > 500 ug/l (n/N ^a)	66/191	58/102	8/89	< 0,0001
Troponin > 14 ng/l (n/N ^a)	14/172	9/98	5/74	0,779
Glykémie > 7,8 mmol/l (n/N ^a)	19/201	11/112	8/89	1,000
Celkový cholesterol	4,7±1,1	4,6±1,0	4,8±1,1	0,311
LDL cholesterol	2,7 ±0,9	2,8±0,9	2,6±0,9	0,112
PFO s P-L zkratem (n, %)	56 (27)	30 (26,5)	26(27,4)	1,000

AS = aterosklerotické, ACC = arteria carotis communis, ACI = arteria carotis interna, iCMP = ischemická cévní mozková příhoda, IVT = intravenózní trombolýza, LDL = low density lipoprotein, mRS = modifikovaná Rankinova škála, MT = mechanická trombektomie, N^a = počet pacientů se sledovanými daty, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, NT-pro BNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide, PFO = patentní foramen ovale, TIA = tranzitorní ischemická ataka.

Klinické výsledky včetně pacientů s recidivou iCMP jsou uvedeny v Tabulce 6. Dobrý klinický výsledek po 3 měsících (mRS 0–2) dosáhlo 166 (79,8 %) pacientů a 3 (1,4 %) pacienti zemřeli. Nebyl zjištěn žádný rozdíl ve výsledcích mezi pacienty s recidivou iktu a bez recidivy (Tabulka 6). Všichni pacienti s kryptogenní iCMP byli léčeni standardní antiagregační terapií během sledování.

Recidiva iktu se objevila u 7 (3,4 %) pacientů během průměrné doby sledování 19 ± 23 měsíců s průměrnou hodnotou NIHSS při přijetí 2 (Tabulka 6). Dva pacienti utrpěli teritoriální iCMP, tři pacienti měli lakunární iktus a dva prodělali TIA bez akutní ischemické léze viditelné na MRI. Průměrná doba do recidivy iktu činila 17 ± 24 měsíců. Čtyři (57,1 %) pacienti utrpěli recidivu iCMP během prvního roku sledování. Jeden (14,3 %) pacient zemřel z důvodu recidivy iktu, šest (85,7 %) pacientů dosáhlo mRS 0–2 po 3 měsících od iCMP. Pacienti s recidivou iCMP byli signifikantně starší (47,4 vs. 41,1 let, $p = 0,007$) a byli častěji obézní (19,7 % vs. 71,4 %, $p = 0,006$) (Tabulka 6). Vypočítané roční riziko recidivy iCMP bylo 3,4 % (95 % CI: 1,4–6,8 %).

Tabulka 6 Srovnání demografických, základních charakteristických, laboratorních parametrů a výsledků mezi pacienty s recidivou iCMP a ostatními kryptogenními pacienty

Parametry	Celkově	iCMP bez recidivy	Recidiva iCMP	<i>p</i>
N	208	201 (96,6)	7 (3,4)	
Věk (let, průměr ± SD)	41,6 ± 7,2	41,1 ± 7,9	47,4 ± 2,1	0,007
Ischemická choroba srdeční (n, %)	1 (0,5)	1 (0,5)	0	1
Arteriální hypertenze (n, %)	77 (37,0)	69 (34,3)	5 (71,4)	0,100
Diabetes mellitus (n, %)	15 (7,2)	14 (7)	1 (14,3)	0,413
Hyperlipidémie (n, %)	90 (43)	87 (43,3)	3 (42,9)	1
Periferní ateroskleróza, %)	4 (1,9)	3 (1,5)	1 (14,3)	0,129
Kouření (n, %)	80/197 (40,6)	75/190 (39,5)	5/7 (71,4)	0,122
Obezita (n, %)	40/185 (21,6)	35/178 (19,7)	5/7 (71,4)	0,006
Nadměrné pití alkoholu (n, %)	19/195 (9,7)	19/188 (10,1)	0/7 (0)	1
Předchozí užívání statinů	10 (4,8)	10 (5)	0/7 (0)	1
Užívání hormonální antikoncepce	37/82 (45)	37/78 (47,4)	0/4 (0)	0,133
Předchozí užívání antiagregační terapie	7 (3,4)	6 (3)	1 (14,3)	0,216
iCMP v přední cirkulaci (n, %)	150 (72)	146 (72,6)	6 (85,7)	0,677
iCMP v zadní cirkulaci (n, %)	58 (27,9)	57 (28,3)	1 (14,3)	0,676
TIA (n, %)	28 (13)	26 (13)	2 (28,6)	0,239
Teritoriální iCMP (n, %)	54 (25,9)	52 (25,9)	2 (28,6)	1
Kortikální iCMP (n, %)	55 (26,4)	55 (27,4)	0 (0)	0,193
Lakunární iCMP (n, %)	47 (22,6)	44 (21,9)	3 (42,9)	0,192
NIHSS při přijetí (medián)	3	3	2	0,806
IVT (n, %)	75 (36)	74 (36,8)	1 (14,3)	0,426
MT (n, %)	29 (13,9)	28 (13,9)	1 (14,3)	1
NT-pro BNP > 125 ng/L (n/N ^a)	36/147 (24,5)	35/142 (24,6)	1/5 (20)	1
D-dimery > 500 ug/L (n/N ^a)	66/191 (34,6)	65/184 (35,3)	1/7 (14,3)	0,425
Troponin > 14 ng/L (n/N ^a)	14/172 (8,1)	14/166 (8,4)	0/6 (0)	1
Glykémie > 7,8 mmol/L (n/N ^a)	19/201 (9,5)	17/194 (8,8)	2/7 (28,6)	0,134
Celkový cholesterol (mmol/L)	4,7 ± 1,1	4,7 ± 1,0	4,8 ± 1,1	0,758
LDL cholesterol (mmol/L)	2,7 ± 0,9	2,7 ± 0,9	2,7 ± 1,1	0,909
PFO s P-L zkratem (n, %)	56 (26,9)	56 (27,8)	0 (0)	0,193
AS pláty ACC/ACI (n, %)	60 (28,8)	57 (28,4)	3 (42,9)	0,414
Sledování (měsíce, průměr ± SD)	19 ± 23	19 ± 23	29 ± 25	0,138
Medián tříměsíčního mRS	0	0	1	
mRS 0–2 po 3 měsících (n, %)	166 (80)	160 (79,6)	6 (85,7)	
Tříměsíční mortalita (n, %)	2 (0,96)	1 (0,49)	1 (14,3)	

AS = aterosklerotické, ACC = arteria carotis communis, ACI = arteria carotis interna, IVT = intravenózní trombolýza, LDL= low density lipoprotein, mRS =modifikovaná Rankinova škála, MT = mechanická trombektomie, N^a = počet pacientů se sledovanými daty, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, NT-pro BNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide, PFO =patentní foramen ovale, TIA =tranzitorní ischemická ataka

Univariální logistická regresní analýza (LRA) neprokázala žádnou z analyzovaných proměnných jako prediktor recidivy iCMP, vícenásobná LRA prokázala obezitu (OR: 9,527; 95 %CI: 1,77751,1, p = 0,009) a předchozí užívání antiagregační terapie (OR: 15,68; 95 % CI: 2,430101,2, p = 0,004) jako prediktory recidivy iCMP (Tabulka 7).

Tabulka 7 Vícenásobná logistická regresní analýza k identifikaci prediktorů recidivy iCMP

Proměnná	p	OR	95 % CI for OR	
Věk	0,111	1,185	0,962	1,459
Ischemická choroba srdeční	*	*	*	*
Arteriální hypertenze	0,078	4,479	0,847	23,7
Diabetes mellitus	0,473	2,226	0,250	19,8
Hyperlipidemie	0,973	0,974	0,212	4,467
Periferní ateroskleróza	0,051	11,00	0,993	121,8
Kouření	0,116	3,800	0,719	20,1
Obezita	0,009	9,527	1,777	51,1
Nadměrné pití alkoholu	*	*	*	*
Předchozí užívání statinů	*	*	*	*
Užívání HAK	*	*	*	*
Předchozí užívání antiagregační terapie	0,004	15,68	2,430	101,2
iCMP v přední cirkulaci	0,428	2,375	0,280	20,2
iCMP v zadní cirkulaci	0,378	0,383	0,045	3,245
TIA	0,251	2,692	0,496	14,6
Teritoriální iCMP	0,873	1,146	0,216	6,088
Kortikální iCMP	*	*	*	*
Lakunární iCMP	0,195	2,756	0,594	12,8
NIHSS při přijetí	0,206	0,780	0,530	1,147
IVT	0,251	0,286	0,034	2,422
MT	0,979	1,030	0,119	8,879
NT-pro BNP > 125 ng/l	0,813	0,764	0,083	7,067
D-dimery > 500 ug/l	0,277	0,305	0,036	2,589
Troponin > 14 ng/l	*	*	*	*
Glykémie > 7,8 mmol/l	0,103	4,165	0,750	23,1
Celkový cholesterol	0,803	1,098	0,525	2,297
LDL cholesterol	0,908	0,948	0,383	2,348
PFO s P-L zkratem	*	*	*	*
AS pláty v ACC/ACI	0,418	1,882	0,408	8,673

* Parametry jsou bez výskytu ve skupině s recidivou iCMP.

AS = aterosklerotické, ACC = arteria carotis communis, ACI = arteria carotis interna, iCMP = ischemická cévní mozková příhoda, HAK = hormonální antikoncepce, IVT = intravenózní trombolýza, LDL= low density lipoprotein, mRS = modifikovaná Rankinova škála, MT =mechanická trombektomie, NIHSS =National Institutes of Health Stroke Scale, NT-pro BNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide, PFO =patentní foramen ovale, TIA = tranzitorní ischemická ataka

3.3 Diskuze

Naše studie prokázala velmi nízké riziko recidivy iktu u mladých kryptogenních iCMP pacientů pod 50 let. Dříve hlášené riziko recidivy po iCMP nebo TIA u mladých pacientů bez ohledu na etiologii cévní mozkové příhody byla také velmi nízká a pohybovala se od 2,2 do 4,3 % v prvním roce a v dalších letech sledování klesla na 1,7 % [1, 20, 24, 114, 130–133, 151]. Většina předchozích studií nerozlišovala etiologii cévní mozkové příhody i přes známé podstatně rozdílné riziko mezi etiologiemi iCMP u mladých pacientů [1].

Ve většině předchozích relevantních studií byla klasifikace TOAST použita k posouzení etiologie IS u mladých pacientů [3, 19, 94]. Ve své studii jsme použili přesnější ASCOD, který přiřazuje stupeň pravděpodobnosti příčinné souvislosti ke každé potenciální nemoci nebo stavu do pěti předem definovaných etiologických fenotypů [17]. Podle našeho názoru může použití ASCOD klasifikace vést ke snížení počtu pacientů s neurčenou etiologií nebo s nízkou pravděpodobností příčinné souvislosti se zjištěnou nemocí nebo stavem.

V naší studii utrpělo 1,9 % pacientů recidivu iCMP během prvního roku sledování a 3,4 % ve střední době sledování 19 měsíců. Pacienti s recidivou iCMP byli signifikantně starší a více obézní (Tabulka 3) a předchozí užívání antiagregační terapie a obezita byly shledány jako jediné prediktory recidivy iCMP (Tabulka 4). Dalo by se předpokládat, že obezita a předchozí užívání antiagregační terapie by mohly být spojeny s vyšší frekvencí VRF a s tím spojeným vyšším rizikem recidivy iktu, ale překvapivě četnost tradičních VRF se nelišila mezi pacienty bez a s recidivou iCMP (Tabulka 3). Dříve publikovaná španělská studie uváděla roční míru recidivy 2,6 % u mladých pacientů s iCMP s neurčenou etiologií a nejsilnější prediktor recidivy byl zjištěný věk nad 35 let, nicméně tento prediktor věku nebyl specifický pro čistě kryptogenní etiologii cévní mozkové příhody [132].

Většina (79,8 %) našich pacientů dosáhla dobrého tříměsíčního klinického výsledku po kryptogenní iCMP, což odpovídá předchozím studiím [131, 132, 152]. Mezi hlavní důvody tohoto výsledku v našem studijním souboru počítáme nízké vstupní NIHSS (medián 3 body), velmi nízký výskyt závažných komorbidit (tabulka 5) a vysoký podíl pacientů léčených intravenózní trombolýzou (36,1 %) a mechanickou trombektomií (13,9 %).

Navzdory rozsáhlému diagnostickému vyšetření zůstává příčina iCMP u mladých pacientů velmi často nezjištěna. Ve své studii jsme vyhodnotili 70,7 % mladých pacientů s iktem jako kryptogenních, což je podstatně více než v jiných, předchozích studiích (10–40 %) [142, 151, 153]. Za možné vysvětlení většího podílu pacientů s kryptogenní etiologií iCMP v našem studijním souboru považujeme použití klasifikace ASCOD s přísným odstupňováním příčinné souvislosti.

Hyperlipidémie (43,3 %), kouření (40,6 %) a arteriální hypertenze (37,0 %) byly nejčastějšími tradičními VRF u našich mladých pacientů s kryptogenní iCMP, což odpovídalo výsledkům předchozích studií zahrnujících všechny etiologické podtypy mladých pacientů s iCMP [8, 95]. U pacientů s kryptogenní iCMP byla popsána vyšší četnost dyslipidémie (76,4 %) a nižší výskyt hypertenze (11,5 %) [154, 155]. Užívání hormonální antikoncepce byla nejčastějším VRF (45,1 %) ve skupině žen v naší studii. Toto zjištění potvrzuje předchozí výsledky o vlivu hormonální antikoncepce u pacientů s kryptogenní iCMP [156].

Úloha PFO s předpokládanou paradoxní embolizací u kryptogenní iCMP se může zdát přeceňovaná. Jelikož předchozí studie uváděly vyšší četnost PFO (přibližně 40–55 %) u pacientů s kryptogenní iCMP [97, 105, 106, 157] ve srovnání s běžnou populací, byl PFO považován za významný mechanismus vzniku kryptogenních iCMP [97, 105, 106, 157]. Ve své studii jsme detekovali PFO s pravo-levým zkratem pouze u 26,9 % pacientů u kryptogenní iCMP, což odpovídá jeho prevalenci v běžné populaci (20–34 %) [158]. Navíc četnost PFO byla nižší u našich pacientů s recidivou iktu ve srovnání s pacienty bez recidivy (0 % vs. 27,8 %,

$p = 0,193$, Tabulka 7). V roce 2014 byla představena koncepce ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source) pro pacienty s kryptogenní etiologií iktu, u kterých embolizace byla nejpravděpodobnějším mechanismem vzniku iktu [99, 159]. Frekvence ESUS byla vyšší u mladých než u starších pacientů [99, 159]. Jedním ze zdrojů embolie u ESUS může být i paradoxní embolizace skrz síňový pravo-levý zkrat u PFO [99, 157, 159]. Vzhledem k vyšší prevalenci PFO u pacientů s kryptogenní iCMP ve srovnání s pacienty bez iCMP je PFO považován za důležitý mechanismus vzniku kryptogenního iktu [97, 105, 106, 157].

Ke stanovení detekovaného PFO jako příčiny ischemické cévní mozkové příhody u našich pacientů jsme striktně dodržovali ASCOD kritéria definující příčinnou souvislost mezi PFO a iCMP (C1: potenciálně kauzální) s ohledem na současná doporučení AHA/ASA [150]. Recentně publikované výsledky tří randomizovaných studií (studie CLOSE, REDUCE a RESPECT) prokázaly významné snížení recidivy iCMP během dlouhodobého sledování u pacientů s kryptogenní iCMP, kteří podstoupili uzávěr PFO [110, 112, 113], ale všechny tři studie měly několik metodologických omezení: nejvýznamnější bylo nezaslepené posouzení stanovených endpointů – recidivy iCMP a velký počet pacientů, kteří nedokončili studii ve srovnání s počtem recidiv iktu, což způsobilo nevěrohodnost výsledků ve dvou studiích [150].

Vyšší četnost AS plátů v ACC/ACI detekovaná ultrazvukem u pacientů mužského pohlaví v naší studii může být spojena s vyšší frekvencí kouření a častějším lakunárním typem iCMP u mužů (Tabulka 5). V předchozích studiích však byla přítomnost AS plátů u mužů a žen srovnatelná navzdory rozdílné frekvenci kouření [155, 160].

Také jsme zjistili častější zvýšení hladiny D-dimerů u mužů (Tabulka 2). V předchozích studiích byla vyšší hladina D-dimerů asociována se špatným klinickým výsledkem po iCMP a s kardioemboligenním podtypem cévní mozkové příhody [161–164]. Obecně je zvýšená hladina D-dimerů přítomna u infarktu myokardu, cerebrovaskulárních příhod, traumat, ale i infekcí, rakoviny a periferní aterosklerózy. Proto uvažujeme, že častější zvýšení D-dimerů

u mužů v naší studii může souviset s vyšší prevalencí karotické aterosklerózy (Tabulka 5), jak již bylo dříve uvedeno [165, 166].

Častěji zvýšené hladiny NT-proBNP u žen v našem studijním souboru mohou odpovídat dříve publikovaným rozdílům mezi pohlavími ve zdravé populaci [167, 168]. Jinak je zvýšené NT-proBNP spojeno se srdeční dysfunkcí a srdečním selháním, kardioemboligenní etiologií iCMP a špatným klinickým výsledkem po iCMP [169, 170].

Zajímavé je, že kardioembolizace byla v našem souboru mladých pacientů nejčastější (13 %) známou příčinou ischemické CMP (Tabulka 4), což se ale odlišuje od závěrů recentních publikací. V helsinském registru mladých pacientů s iCMP byla nejčastější etiologií dle klasifikace TOAST „jiná určená příčina iktu“ (26 %) [14], stejně jako ve španělské studii (24,3 %) [24]. Ve studii SIFAP byla nejčastější příčinou ateroskleróza velkých tepen (18,6 %) [19] a podobně tomu bylo i v nedávné čínské studii, ale prevalence aterosklerózy velkých tepen byla výrazně vyšší (42,7 %) [171]. Vyšší frekvenci kardioembolizace v našem studijním souboru lze vysvětlit tím, že všichni naši pacienti podstoupili rozšířené kardiologické vyšetření včetně TEE a dlouhodobé EKG Holter monitorace.

Naše studie má své limitace. Jedná se o monocentrickou studii, která byla založena na protokolu prospektivní studie HISTORY [149]. Relativně malý studijní vzorek s dlouhým obdobím zařazování pacientů byl způsoben nízkou frekvencí iktů u mladých pacientů. Některé srdeční markery nebyly u několika zařazených pacientů odebrány. U 24 (8,2 %) pacientů byla provedena kontrola v rámci sledování prostřednictvím telefonického hovoru s ošetřujícím praktickým lékařem z těchto důvodů: a) pacienti se nedostavili na plánovanou ambulantní kontrolu (změna bydliště, rodinné důvody atd.), b) chybění, ztráta nebo změna aktuální adresy nebo telefonního číslo pacienta.

4 Studie 2 – Výskyt arteriální hypertenze a riziko recidivy iktu u mladých pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou

4.1 Soubor a metodika

Analyzovali jsme mladé pacienty s IS < 50 let, kteří byli zařazeni do prospektivní monocentrické observační studie HISTORY (Heart and Ischemic STrOke Relationship study) registrované na ClinicalTrials.gov (identifikátor NCT01541163) v letech 2011 až 2019 [149]. Protokol studie byl podrobně publikován již dříve [149], a proto zde uvádíme část, která byla pro tuto studii zásadní. Všichni zařazení pacienti podstoupili shodný diagnostický protokol, který zahrnoval počítačovou tomografii (CT) nebo magnetickou rezonanci (MRI) včetně CT nebo MR angiografie, ultrazvuk krčních a mozkových tepen, TEE s použitím kontrastní látky pro bublinový test, ultrazvuk žil horních i dolních končetin u pacientů s nálezem pravo-levého zkratu na TEE k vyloučení přítomné nebo předchozí hluboké žilní trombózy [150]. U všech pacientů bez přítomnosti fibrilace síní (FS) při přijetí nebo během hospitalizace na iktové jednotce byl proveden 24hodinový EKG-Holter a 3- nebo 4týdenní EKG-Holter monitoring.

Tříměsíční klinický výsledek byl hodnocen zkušeným certifikovaným neurologem pomocí modifikované Rankinovy škály (mRS) a dobrý výsledek byl hodnocen skóre 0–2. Všichni pacienti užívali antiagregační nebo antikoagulační terapii v sekundární prevenci dle etiologie iktu. U většiny zařazených pacientů byla provedena klinická nebo telefonická kontrola alespoň jednou ročně v rámci následného sledování.

Příčiny cévních mozkových příhod byly klasifikovány a hodnoceny podle klasifikace ASCOD [17]. Všichni pacienti s ASCOD skóre jiným než „stupeň 1“ (potenciálně kauzálním) byli klasifikováni jako kryptogenní [17].

Arteriální hypertenze byla definována podle kritérií Světové zdravotnické organizace [172]. Všichni pacienti podstoupili vstupní měření TK (urgentní příjem) s následným pravidelným měřením prováděným každou hodinu během pobytu na iktové jednotce intenzivní péče (alespoň prvních 24 hodin). Měření TK pokračovalo v režimu pravidelných tří měření denně po dobu zbývajících pobytu v nemocnici. Všechna měření TK byla prováděna plně automatickým monitorem krevního tlaku u ležícího pacienta.

Ambulantní TK-Holter (Spacelabs™ model 90217A) byl proveden měsíc po propuštění u po sobě jdoucích mladých pacientů s iCMP v letech 2017–2019. Hodnocení a interpretace zaznamenaných hodnot TK byla provedena zaslepeným, zkušeným a atestovaným kardiologem v Centru pro hypertenzi na Kardiologické klinice Fakultní nemocnice Olomouc.

Protokol studie byl v souladu s Helsinskou deklarací (1975) a byl schválen etickou komisí naší nemocnice. Všichni pacienti dali informovaný souhlas s účastí ve studii.

Pro statistickou analýzu byl použit software IBM SPSS Statistics verze 22.0 (SPSS, Chicago, Illinois). Normalita distribuce byla ověřena pomocí Shapiro-Wilkova testu. Kvantitativní parametry byly popsány pomocí průměru \pm SD, mediánu a minimální a maximální hodnoty. K porovnání skupin v kvantitativních parametrech byl použit Mann-Whitney U test. K porovnání skupin v kvalitativních parametrech byl použit chí-kvadrát test a Fisherův exaktní test.

4.2 Výsledky

Do prospektivní studie HISTORY jsme v letech 2011 až 2019 zařadili 319 mladých pacientů s iCMP < 50 let (179 mužů, průměrný věk $41,1 \pm 7,8$ let) a 229 (71,8 %) z nich bylo klasifikováno jako kryptogenní podle ASCOD klasifikace. Demografické, základní a klinické charakteristiky pacientů jsou uvedeny v Tabulce 8. AH byla přítomna u 120 (37,6 %) pacientů s iCMP a 75 (62,5 %) z nich užívalo antihypertenzní medikaci.

Pacienti s AH měli častěji recidivu iCMP během sledování s mediánem 25 měsíců (10 vs. 1 %, $p=0,002$) (Tabulka 8), byli starší ($44,1 \pm 6,0$ vs. $39,8 \pm 8,1$ let, $p < 0,0001$), měli častěji diabetes mellitus (14,2 vs. 2 %, $p < 0,0001$), hyperlipidémii (56,7 vs. 27,1 %, $p < 0,0001$), aterosklerotické pláty krčních tepen (42,5 vs. 17,6 %, $p < 0,0001$), častěji kouřili (45 vs. 30,2 %, $p = 0,006$) a častěji užívali antiagregační terapii před iCMP (10,8 vs. 2,5 %, $p = 0,002$) (Tabulka 8). Pacienti s AH měli také vyšší systolický a diastolický TK při přijetí, vyšší vstupní glykémii, celkový a LDL cholesterol a častěji měli při přijetí zvýšený sérový troponin T (Tabulka 8). Během prvních tří měsíců po iCMP zemřelo více pacientů s AH (4,2 vs. 0,5 %, $p = 0,030$) (Tabulka 8). Počet pacientů s kryptogenní cévní mozkovou příhodou se nelišil mezi pacienty s AH a bez AH, stejně jako ostatní etiologické podtypy cévní mozkové příhody (Tabulka 8).

Tabulka 8 Srovnání demografických a základních klinických charakteristik a výsledků mezi pacienty s a bez AH

	Pacienti s AH	Ostatní pacienti	<i>p</i>
N	120	199	
Muži (n, %)	70 (58,3)	109 (54,8)	0,481
Věk (let, průměr ±SD)	44,1 ± 6,0	39,8 ± 8,1	<0,0001
iCMP v přední cirkulaci (n, %)	90 (75,0)	139 (69,8)	0,266
Ischemická choroba srdeční (n, %)	6 (5,0)	1 (0,5)	0,182
Diabetes mellitus (n, %)	17 (14,2)	4 (2,0)	<0,0001
Hyperlipidémie (n, %)	68 (56,7)	54 (27,1)	<0,0001
BMI ≥ 25 (n, %)	93 (77,5)	106 (53,3)	<0,0001
Obezita > 30 (n, %)	49 (40,8)	27 (13,6)	<0,0001
AS pláty v karotických arteriích (n, %)	51 (42,5)	35 (17,6)	<0,0001
Kouření (n, %)	54 (45,0)	60 (30,2)	0,006
Předchozí užívání antiagregační terapie (n, %)	13 (10,8)	5 (2,5)	0,002
NIHSS při přijetí (medián, rozpětí)	4 (1–35)	4 (1–37)	0,325
Kryptogenní iCMP (n, %)	89 (74,2)	140 (70,4)	0,309
Kardioemboligenní iCMP (n, %)	12 (10,0)	25 (12,1)	0,666
Ateroskleróza velkých tepen (n, %)	2 (1,7)	2 (1,5)	1,000
Mikroangiopatie (n, %)	3 (2,5)	0	0,052
Arteriální disekce (n, %)	7 (5,8)	15 (7,5)	0,561
IV trombolýza (n, %)	35 (29,2)	78 (39,2)	0,078
Mechanická trombektomie (n, %)	17 (14,2)	41 (20,6)	0,158
Systolický TK při přijetí (mmHg, medián)	150	136	<0,0001
Diastolický TK při přijetí (mmHg, medián)	88	80	<0,0001
Vstupní glykémie (medián, rozpětí, mmol/l)	6,1 (3,7–29,4)	5,7 (3,7–21,0)	0,008
Celkový cholesterol (medián, rozpětí, mmol/l)	4,8 (2,9–8,2)	4,5 (1,0–8,3)	0,002
LDL – cholesterol (medián, rozpětí, mmol/l)	2,8 (0,8–6,6)	2,4 (0,5–4,9)	0,003
NT-pro BNP >125ng/l (n/N ^a , %)	39/97 (40,2)	48/150 (32,0)	0,208
Troponin > 14 ng/l (n/N ^a , %)	13/104 (12,5)	5/170 (2,9)	0,002
Tříměsíční klinický stav (mRS, medián)	0	0	0,029
Dobrá tříměsíční klinický stav (mRS 0–2)	98 (81,7)	177 (88,9)	0,103
Tříměsíční mortalita (n, %)	5 (4,2)	1 (0,5)	0,030
Sledování (medián, rozpětí, měsíce)	25 (1–106)	23 (1–121)	0,104
Recidiva iCMP (n, %)	12 (10,0)	2 (1,0)	0,002

AH = arteriální hypertenze, AS = aterosklerotické, BMI = body mass index, IV = intravenózní, LDL = low density lipoprotein, N^a = počet pacientů se sledovanými daty, mRS = modifikovaná Rankinova škála, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, NT-pro BNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide, TK = tlak krve

Pacienti s AH a recidivou iCMP byli starší ($47,3 \pm 3,4$ vs. $43,6 \pm 5,9$ roku, $p = 0,005$), častěji užívali antiagregační terapii před iktem ($33,3$ vs. $8,3$ %, $p = 0,026$), měli vyšší vstupní glykémii ($6,8$ vs. $6,0$ mmol/l, $p = 0,022$) a častěji měli etiologický podtyp cévní mozkové příhody „ateroskleróza velkých tepen“ podle klasifikace ASCOD ($16,7$ vs. 0 %, $p = 0,009$) (Tabulka 9).

Tabulka 9 Srovnání demografických a základních klinických charakteristik a výsledků mezi pacienty s AH a recidivou iCMP a bez recidivy

	Pacienti s recidivou	Ostatní pacienti	<i>p</i>
N	12	108	-
Muži (n, %)	8 (66,6)	63 (58,3)	0,739
Věk (let, průměr ± SD)	47,3 ± 3,4	43,6 ± 5,9	0,005
iCMP v přední cirkulaci (n, %)	11 (91,6)	80 (74,1)	0,289
Ischemická choroba srdeční (n, %)	1 (8,3)	5 (0,5)	0,476
Diabetes mellitus (n, %)	4 (33,3)	13 (12)	0,067
Hyperlipidémie (n, %)	7 (58,3)	63 (58,3)	1,000
BMI ≥ 25 (n, %)	12 (100)	81 (75,0)	0,067
Obezita > 30 (n, %)	8 (66,7)	41 (38,0)	0,070
AS pláty v karotických arteriích (n, %)	8 (66,7)	43 (39,8)	0,079
Kouření (n, %)	8 (66,7)	46 (42,6)	0,157
Předchozí užívání antiagregační terapie (n, %)	4 (33,3)	9 (0,8)	0,026
Předchozí užívání antihypertenziv (n, %)	10 (83,3)	65 (60,1)	0,103
NIHSS při přijetí (medián, rozpětí)	3 (1–15)	4 (1–35)	0,659
Kryptogenní iCMP (n, %)	7 (58,3)	82 (75,9)	0,294
Kardioemboligenní iCMP (n, %)	1 (8,3)	11 (10,2)	1,000
Ateroskleróza velkých tepen (n, %)	2 (16,7)	0	0,009
Mikroangiopatie (n, %)	0	3 (2,8)	1,000
Arteriální disekce (n, %)	0	7 (6,5)	1,000
IV trombolýza (n, %)	2 (16,7)	33 (30,6)	0,505
Mechanická trombektomie (n, %)	0	17 (15,7)	0,212
Systolický TK při přijetí (mmHg, medián)	160	150	0,469
Diastolický TK při přijetí (mmHg, medián)	90	88	0,746
Vstupní glykémie (medián, rozpětí, mmol/l)	6,8 (5,3–14,7)	6,0 (3,7–29,4)	0,022
Celkový cholesterol (medián, rozpětí, mmol/l)	4,9 (2,9–6,7)	4,7 (2,9–8,2)	0,562
LDL – cholesterol (medián, rozpětí, mmol/l)	2,7 (0,8–4,9)	2,8 (1,1–6,6)	0,670
NT-pro BNP >125ng/l (n/N ^a , %)	3/10 (30,0)	36/87 (41,1)	0,735
Troponin >14 ng/l (n/N ^a , %)	2/11 (18,2)	11/93 (11,8)	0,625
Tříměsíční klinický stav (mRS, medián)	1	0	0,473
Dobry tříměsíční klinický stav (mRS 0–2)	9 (75)	90 (83)	0,439
Tříměsíční mortalita (n, %)	1 (8,3)	4 (3,7)	0,419
Sledování (medián, rozpětí, měsíce)	26	24	0,103

AH = arteriální hypertenze, AS = aterosklerotické, BMI = body mass index, IV= intravenózní, LDL = low density lipoprotein, N^a = počet pacientů se sledovanými daty, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, NT-pro BNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide, TK = tlak krve

Univariantní LRA ukázala věk a předchozí užívání antiagregační terapie jako prediktory recidivy iCMP u pacientů s AH (tabulka 10) a vícenásobná logistická regrese prokázala předchozí užívání antiagregační terapie jako jediný prediktor recidivy iCMP ($p = 0,011$, OR: 6,125; 95 % CI: 1,510–24,837).

Tabulka 10 Univariantní logistická regresní analýza pro identifikaci nezávislých prediktorů recidivy iCMP, analýza podskupin s AH

	p	OR	95 % CI
Věk	0,040	1,277	1,010–1,614
iCMP v přední cirkulaci	0,792	1,066	0,661–1,718
Ischemická choroba srdeční	0,582	1,873	0,200–17,50
Diabetes mellitus	0,057	3,654	0,963–13,85
Hyperlipidémie	1,000	1,000	0,298–3,352
BMI \geq 25	0,998	-	-
Obezita > 30	0,069	3,220	0,911–11,37
AS pláty v karotických arteriích	0,090	2,977	0,843–10,50
Kouření	0,167	2,435	0,689–8,600
Kryptogenní iCMP	0,195	0,444	0,129–1,517
Kardioemboligenní iCMP	0,840	0,802	0,094–6,813
Ateroskleróza velkých tepen	0,999	-	-
Mikroangiopatie	0,999	-	-
Arteriální disekce	0,999	-	-
Systolický TK při přijetí (medián)	0,675	1,006	0,979–1,032
Diastolický TK při přijetí (medián)	0,663	0,990	0,945–1,036
Předchozí užívání antiagregační terapie	0,016	5,500	1,382–21,87

AH = arteriální hypertenze, AS = aterosklerotické, BMI = body mass index, TK = tlak krve

Ambulantní vyšetření pomocí TK-Holteru měsíc po propuštění bylo provedeno u 84 osobě následujících pacientů (39 mužů, průměrný věk $42,8 \pm 6,0$ let) a zvýšené hodnoty TK byly zjištěny u 26 (31 %) z nich (Tabulka 11). Pacienti s abnormálními hodnotami TK po propuštění na TK-Holteru byli častěji muži, měli častější AH (53,8 vs. 31 %, $p = 0,047$) a vyšší vstupní diastolický TK a měli také častěji AS pláty v krčních tepnách (50 vs. 24,1 %, $p = 0,019$). Počet RIS se u obou podskupin (3,8 vs. 1,7 %, $p = 1,000$) během FUP nelišil (Tabulka 11).

Tabulka 11 Srovnání demografických a základních klinických charakteristik a výsledků mezi pacienty se zvýšeným TK na TK-Holteru a s normálními hodnotami

	Zvýšený TK	Normální TK	<i>p</i>
N	26	58	
Muži (n, %)	19 (73,1)	20 (34,5)	0,001
Věk (let, průměr ±SD)	43,9±5,6	41,3±6,1	0,068
iCMP v přední cirkulaci (n, %)	18 (69,2)	39 (67,2)	0,857
AH (n, %)	14 (53,8)	18 (31,0)	0,047
Ischemická choroba srdeční (n, %)	1 (3,8)	0	1,000
Diabetes mellitus (n, %)	1 (3,8)	2 (3,4)	1,000
Hyperlipidémie (n, %)	11 (42,3)	23 (39,7)	0,819
AS periferních tepen	0	0	-
BMI ≥ 25 (n, %)	13 (50,0)	36 (62,1)	0,300
Obezita > 30 (n, %)	6 (23,1)	11 (19,0)	0,665
AS pláty v karotických arteriích (n, %)	13 (50,0)	14 (24,1)	0,019
Kouření (n, %)	14 (53,8)	19 (32,8)	0,067
Kryptogenní iCMP (n, %)	22 (84,6)	47 (81,0)	0,768
Systolický TK při přijetí (mmHg, medián)	148	141	0,148
Diastolický TK při přijetí (mmHg, medián)	90	85	0,013
IV trombolýza (n, %)	9 (34,6)	22 (37,9)	0,771
Mechanická trombektomie (n, %)	4 (15,4)	9 (15,5)	1,000
Tříměsíční klinický stav (mRS, medián)	0	0	0,170
Dobry tříměsíční klinický stav (mRS 0–2)	25 (96,2)	58 (100)	0,310
Tříměsíční mortalita (n, %)	0	0	-
Sledování (medián, rozpětí, měsíce)	15 (9–36)	15 (7–30)	0,352
Recidiva iCMP (n, %)	1 (3,8)	1 (1,7)	1,000
Pacienti s antihypertenzní terapií	10 (38,5)	17 (29,3)	0,406

AH = arteriální hypertenze, AS = aterosklerotické, BMI = body mass index, stroke, IV = intravenózní, LDL = low density lipoprotein, N^a = počet pacientů se sledovanými daty, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, NT-pro BNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale, TK = tlak krve

4.3 Diskuze

Arteriální hypertenze byla v naší studii přítomna u 37,6 % mladých pacientů s iCMP < 50 let, což odpovídá předchozím nálezům prevalence AH 39,2 % u mladých pacientů s iktem z helsinského registru [135]. V naší studii měli pacienti s AH významně více recidiv iCMP během sledování než pacienti bez AH (Tabulka 8). Multicentrická studie případů a kontrol INTERSTROKE prokázala silnější souvislost mezi AH a cévní mozkovou příhodou u mladších pacientů (< 45 let) než u starších (≥ 45 let) [173].

V naší studii byli pacienti s AH starší a měli více VRF včetně přítomnosti AS plátů v karotických tepnách a vyšší hladinu cholesterolu než pacienti bez AH (Tabulka 8). Tato zjištění mohou vysvětlit vyšší frekvenci recidiv iktu u mladých pacientů s iCMP a AH a podpořit koncept „rizikového profilu“ u mladých pacientů s iCMP, u kterých je prevence velmi potřebná. Akumulace VRF s rostoucím věkem u mladých pacientů s iCMP byla asociována se zvýšeným rizikem aterotrombotické příhody v budoucnu [174] a vyšší riziko VRF bylo spojeno s iCMP u pacientů ve věku 40 až 49 let ve srovnání s mladšími 40 let [175]. Recentní německá celostátní studie případů kontrol u mladých pacientů s iCMP ukázala, že AH měla druhé nejvyšší adjustované populační riziko iCMP mezi VRF [114]. Dále shromážděná data z 15 nemocničních registrů mladých pacientů s iCMP (15–49 let) prokázala rostoucí frekvenci AS velkých tepen a mikroangiopatie (small vessel disease, SVD) s věkem a vyšší prevalenci těchto příčin u mužů [94].

V naší studii byli pacienti s AH a recidivou iCMP starší, častěji užívali antiagregační terapii před iCMP a měli vyšší vstupní glykémii ve srovnání s pacienty bez recidivy (Tabulka 9). V univariátní logistické regresní analýze byly zjištěny jako významné prediktory recidivy iktu u mladých pacientů s iCMP a AH pouze parametry věk a předchozí užívání antiagregační terapie. Ve vícenásobné logistické regresi bylo významným prediktorem pouze předchozí

užívání antiagregační terapie. Tato zjištění také podporují koncept „rizikového profilu“ u mladých pacientů s iCMP, kteří byli před iktem léčeni antiagregancii kvůli přítomnosti VRF.

Většina (74,2 %) našich pacientů s AH měla kryptogenní etiologii iCMP podle klasifikace ASCOD a druhou nejčastější příčinou byla kardoembolizace (10 %) (Tabulka 8). Pacienti s AH a recidivou iCMP měli jako druhou nejčastější příčinu (po kryptogenní etiologii) aterosklerózu velkých tepen (16,7 %) (Tabulka 9), jež byla častější ve srovnání s pacienty bez recidivy (0 %) (Tabulka 9). Vyšší frekvence aterosklerózy velkých tepen jako příčiny iCMP u mladých pacientů s AH, kteří utrpěli recidivu iCMP, může poukazovat na významnou roli aterosklerózy a VRF u recidivy iCMP.

Zvýšené hladiny TK při vyšetření ambulantním TK-Holterem měsíc po propuštění byly přítomny u 31 % našich pacientů (Tabulka 11). Pacienti se zvýšenými hodnotami dle TK-Holtera byli starší, měli častěji AH a AS pláty v karotických tepnách, ale měli podobnou míru recidivy iCMP během sledování jako pacienti s normálními hodnotami (Tabulka 11). Nedávný výzkum prokázal suboptimální užívání antihypertenziv u jedné třetiny všech mladých pacientů po iCMP. Mladí uživatelé antihypertenzní medikace měli navíc nižší riziko recidivy iCMP a mortality ve srovnání s těmi, kteří po iCMP antihypertenziva neužívali [148].

V naší studii užívalo antihypertenziva 62,5 % pacientů s AH před iCMP. Tato míra odpovídá 59,6 % uživatelů antihypertenziv u mladých pacientů s iCMP zařazených do helsinského registru mladých pacientů s iCMP [148]. Data z tohoto registru prokázala vyšší podíl užívání antihypertenziv a lepší spolupráci u pacientů ve vyšším věku. Navíc vyšší frekvence užívání antihypertenzní medikace byla asociována s přítomností VRF [148].

Naše studie má svá omezení. Byla monocentrická a vycházela z protokolu prospektivní studie HISTORY [149]. Byl analyzován malý počet pacientů, kteří podstoupili ambulantně TK-Holter měsíc po propuštění, a proto byly výsledky srovnání mezi pacienty s normálními a zvýšenými

hodnotami TK velmi omezené. Klinicky asymptomatické recidivy iCMP detekované na MRI jsme do analýzy nezařadili, protože ne všichni pacienti podstoupili během sledování kontrolní MRI.

5 Závěry

5.1 Závěr Studie 1

V naší studii mladých pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou byla nejčastějším etiologickým podtypem iktu kryptogenní iCMP. Tito pacienti s neznámou příčinou iCMP měli z vaskulárních rizikových faktorů nejčastěji hyperlipidémii, arteriální hypertenzi a kouřili. I přes neznámou příčinu a vyšší prevalenci VRF bylo u pacientů pod 50 let s kryptogenní iCMP riziko recidivy iktu velmi nízké, což je ve shodě s jinými publikovanými studiemi. Pacienti s recidivou byli výrazně starší a častěji byli obézní. Jako prediktory recidivy ischemické cévní mozkové příhody byly identifikovány obezita a předchozí užívání antiagregační terapie.

5.2 Závěr Studie 2

Výsledky naší studie ukazují, že arteriální hypertenze byla častá u mladých pacientů s ischemickou CMP. Přítomnost AH u mladých pacientů s iktem zvyšovala riziko recidivy iCMP především u pacientů s přítomností dalšího vaskulárního rizikového faktoru. Pacienti s arteriální hypertenzí, kteří prodělali recidivu iktu, byli starší, častěji užívali antiagregační terapii před iktem a častěji měli coby etiologický podtyp iktu aterosklerózu velkých tepen. Předchozí užívání antiagregační terapie a věk byly indentifikovány jako prediktory recidivy iktu. Zvýšené hladiny TK dle ambulantního TK-Holtera po propuštění nezvyšovaly riziko recidivy iktu. Navzdory časté neznámé etiologii IS u mladých pacientů může cílená prevence u pacientů s AH s jinými VRF recidivu iCMP snížit.

5.3 Obecný závěr disertační práce

Ischemická cévní mozková příhoda u mladých pacientů a její rostoucí incidence v posledních letech představují závažný socioekonomický problém z důvodu vyšší mortality a imobility v produktivní populaci. Etiologie iktu u mladých pacientů je rozmanitější, významně méně často jsou příčinou mikroangiopatie nebo kardioembolizace. Častější bývá disekce, trobofilní stavy, vaskulitidy, vzácně pak systémové infekce a genetická onemocnění. Velmi podrobná a extenzivní diagnostika pro určení příčiny iktu je zcela zásadní pro správnou terapii a sekundární prevenci. U velkého počtu mladých pacientů i přes extenzivní diagnostiku není příčina iktu určena, nicméně tito pacienti s kryptogenním iktem mají poměrně vysokou prevalenci ovlivnitelných vaskulárních rizikových faktorů, jako jsou arteriální hypertenze, hyperlipidémie, kouření a obezita, což potvrdily naše výsledky. Riziko recidivy iktu u mladých pacientů s kryptogenní iCMP je i přes vyšší četnost rizikových faktorů poměrně nízké ve srovnání se známými příčinami iktu a ve srovnání se staršími pacienty.

S ohledem na vysoký výskyt vaskulárních rizikových faktorů u mladých pacientů s iCMP je velmi důležitá i primární prevence. Sanace vaskulárních rizikových faktorů, jejichž prevalence je v mladé populaci vysoká, by mohla snížit incidenci iCMP. Vzhledem k vyšší četnosti iktů u žen v populaci pod 30 let by mělo být individualizováno rozhodnutí k užívání hormonální antikoncepce obsahující estrogen, eventuálně by mělo být provedeno vyšetření vrozených koagulopatií.

U mladých pacientů se častěji vyskytuje podtyp kryptogenního iktu zvaný ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source; embolizační iCMP z neznámého zdroje). Možným zdrojem embolizace může být v této věkové kategorii i nezjištěná ateroskleróza aortálního oblouku. Úloha patentního foramen ovale s bidirekčním tokem u kryptogenní iCMP není zcela jasná, vzhledem k vyšší prevalenci v této skupině v porovnání s běžnou populací se považuje za jeden z možných mechanismů vzniku iktu. K určení míry kauzality PFO na vzniku iCMP můžeme

využit RoPE skóre, jež dokáže predikovat pacienty, kteří by mohli profitovat z uzavěru PFO.
Nejefektivnější terapie u pacientů s ESUS je zatím předmětem výzkumu.

6 Souhrn

Úvod a cíle: Téměř čtvrtina ischemických cévních mozkových příhod se vyskytuje u mladých pacientů a incidence iCMP u těchto pacientů v posledních letech narůstá. Za nejčastější etiologický podtyp cévní mozkové příhody u mladých pacientů je považována kryptogenní iCMP. Role vaskulárních rizikových faktorů u pacientů s kryptogenní ischemickou CMP není zatím důsledně prozkoumána. Arteriální hypertenze je nejvýznamnějším rizikovým faktorem cévní mozkové příhody a vyskytuje se přibližně u 70 % pacientů s iCMP. Cílem Studie 1 bylo analyzovat základní klinické charakteristiky včetně tradičních VRF, laboratorních parametrů a zjistit jejich možný vztah k recidivě iCMP u pacientů mladších 50 let. Cílem Studie 2 bylo určit výskyt arteriální hypertenze a její vztah k riziku recidivy iktu u mladých pacientů s ischemickou CMP.

Soubor a metodika: Studijní soubor byl složen z pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou ve věku 18–50 let zařazených do prospektivní monocentrické observační studie HISTORY (Heart and Ischemic STroke Relationship studY) registrované na ClinicalTrials.gov (identifikátor NCT01541163) v letech 2011 až 2018 ve Studii 1 a v letech 2011 až 2019 ve Studii 2. Všichni pacienti podstoupili vyšetření počítačovou tomografií (CT) nebo magnetickou rezonancí (MRI) včetně angiografie. U všech zařazených pacientů byla odebrána anamnéza, základní klinické charakteristiky, epidemiologické údaje a VRF. Při přijetí byla zhodnocena tíže iCMP pomocí škály National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). U všech pacientů byl proveden diagnostický protokol k určení etiologie iktu dle klasifikace ASCOD obsahující vstupní EKG, panel laboratorních vyšetření krve, ultrazvuk krčních a mozkových tepen, TEE, ultrazvuk žil horních i dolních končetin u všech pacientů s nálezem PFO. U všech pacientů bez přítomnosti FS při přijetí byl proveden 24hodinový EKG Holter monitoring a eventuálně 3týdenní EKG Holter monitoring. Všichni pacienti podstoupili vstupní měření TK s následným pravidelným měřením prováděným každou hodinu během pobytu na iktové jednotce intenzivní

péče a následně v režimu pravidelných tří měření denně po dobu zbývajících pobytu v nemocnici. Ve Studii 2 byl proveden ambulantní TK-Holter měsíc po propuštění u pacientů s iCMP v letech 2017–2019.

Výsledky Studie 1: Z celkových 294 zařazených pacientů byla kryptogenní etiologie vyhodnocena u 208 pacientů (70,7 %, 113 mužů, průměrný věk $41,6 \pm 7,2$ roku). Hyperlipidémie (43,3 %), kouření (40,6 %) a arteriální hypertenze (37,0 %) byla nejčastějším tradičním VRF, obezita byla přítomna u 21,6 % pacientů. Dobrého klinického výsledku po 3 měsících (mRS 0–2) dosáhlo 166 (79,8 %) pacientů. Recidiva iktu se objevila u 7 (3,4 %) pacientů během průměrné doby sledování 19 ± 23 měsíců. Pacienti s recidivou iCMP byli signifikantně starší a byli častěji obézní. Vícenásobná LRA prokázala obezitu a předchozí užívání antiagregační terapie jako prediktory recidivy iCMP.

Výsledky Studie 2: Celkově bylo do výzkumu zařazeno 319 mladých pacientů s iktem (179 mužů, průměrný věk $41,1 \pm 7,8$ roku). Arteriální hypertenze byla přítomna u 120 (37,6 %) pacientů s iCMP. Pacienti s AH častěji utrpěli recidivu iCMP (10 vs. 1 %, $p=0,002$), byli starší, měli častěji diabetes mellitus, hyperlipidémii, aterosklerotické pláty krčních tepen, častěji kouřili a častěji užívali antiagregační terapii před iCMP. Univariátní LRA ukázala věk a předchozí užívání antiagregační terapie jako prediktory recidivy iCMP u pacientů s AH a vícenásobná logistická regrese prokázala předchozí užívání antiagregační terapie jako jediný prediktor recidivy iCMP. Zvýšené hladiny TK dle ambulantního TK-Holtera po propuštění nezvyšovaly riziko recidivy iktu.

Závěr: Nejčastější etiologií iktu u mladých pacientů s iktem byla kryptogenní iCMP. Tito pacienti měli vyšší prevalenci vaskulárních rizikových faktorů, nicméně i přesto bylo riziko recidivy iktu velmi nízké. Přítomnost AH u mladých pacientů s iktem zvyšovala riziko recidivy iCMP především u pacientů s přítomností dalšího vaskulárního rizikového faktoru. Pacienti s arteriální hypertenzí, kteří prodělali recidivu iktu, byli starší, častěji užívali antiagregační

terapii před iktem a častěji měli coby etiologický podtyp iktu aterosklerózu velkých tepen. Předchozí užívání antiagregační terapie a věk byly identifikovány jako prediktory recidivy iktu.

7 Summary

Introduction and objectives: Almost a quarter of ischemic strokes occur in young patients, and the incidence of stroke grows in these patients in the last years. Cryptogenic iCMP is considered the most common etiological subtype of stroke in young patients. The role of vascular risk factors in patients with cryptogenic ischemic CMP has not yet been closely investigated. Arterial hypertension is the most significant risk factor for stroke and occurs in approximately 70 % of patients with stroke. The aim of the Study 1 was to analyze basic clinical characteristics, including traditional VRF, laboratory parameters and to determine their possible relationship to stroke recurrence in patients under 50 years of age. The aim of the Study 2 was to determine the incidence of arterial hypertension and its relationship to the risk of stroke recurrence in young patients with stroke.

File and methodology: The study file consisted of patients with acute ischemic stroke aged 18–50 years enrolled in the prospective monocentric observational study HISTORY (Heart and Ischemic STrOke Relationship studY) registered on ClinicalTrials.gov (identifier NCT01541163) between 2011 and 2018 in Study 1 and between 2011 and 2019 in Study 2. All patients underwent computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI), including angiography. Medical history, baseline clinical characteristics, epidemiologic data and VRF were collected from all included patients. Stroke severity was quantified using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). All patients underwent a diagnostic protocol to determine the etiology of stroke according to the ASCOD classification, including an initial ECG, a panel of laboratory blood tests, ultrasound of the carotid and cerebral arteries, TEE, and ultrasound of the veins of the upper and lower extremities in all patients with PFO findings. A 24-hour ECG Holter monitoring and eventually a 3-week ECG Holter monitoring were performed in all patients without the presence of AF on admission. All patients underwent

an initial BP measurement with subsequent regular measurements performed every hour during the stay in the stroke intensive care unit and subsequently in a regime of regular three measurements per day for the remainder of the hospital stay. In Study 2, ambulatory BP-Holter was performed one month after discharge in patients with stroke in 2017–2019.

Results of Study 1: From a total of 294 enrolled patients, cryptogenic etiology was evaluated in 208 patients (70.7 %, 113 men, mean age 41.6 ± 7.2 years). Hyperlipidemia (43.3 %), smoking (40.6 %) and arterial hypertension (37.0 %) were the most common traditional VRF, obesity was present in 21.6 % of patients. A good clinical result after 3 months (mRS 0-2) was achieved by 166 (79.8 %) patients. Recurrence of stroke occurred in 7 (3.4 %) patients during a mean follow-up of 19 ± 23 months. Patients with stroke recurrence were significantly older and were more likely to be obese. Multiple LRA demonstrated obesity and previous use of antiplatelet therapy as predictors of stroke recurrence.

Results of Study 2: A total of 319 young stroke patients (179 men, mean age 41.1 ± 7.8 years) were enrolled. Arterial hypertension was present in 120 (37.6 %) patients with ischemic stroke. Patients with AH more often suffered recurrence of stroke (10 vs. 1 %, $p=0.002$), were older, more often had diabetes mellitus, hyperlipidemia, atherosclerotic carotid plaques, more often smoked and more often used antiplatelet therapy before stroke. Univariate LRA showed age and previous use of antiplatelet therapy as predictors of stroke recurrence in patients with AH, and multiple logistic regression showed previous use of antiplatelet therapy as the only predictor of stroke recurrence. Elevated BP levels according to ambulatory BP-Holter after discharge did not increase the risk of stroke recurrence.

Conclusion: The most common etiology of stroke in young patients was cryptogenic stroke. These patients had a higher prevalence of vascular risk factors, but the risk of stroke recurrence was very low. The presence of arterial hypertension in young stroke patients increased the risk of stroke recurrence, especially in patients with the presence of another vascular risk factor. Patients with arterial hypertension who experienced a recurrent stroke were older, more often used antiplatelet therapy before the stroke, and more often had the etiological subtype of stroke large-artery atherosclerosis. Previous use of antiplatelet therapy and age were identified as predictors of stroke recurrence.

8 Literatura:

- 1 Putaala J. Ischemic stroke in the young: Current perspectives on incidence, risk factors, and cardiovascular prognosis. *European Stroke Journal*. 2016;1:28–40.
- 2 Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, *et al*. Age at stroke: Temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology*. 2012;79:1781–7.
- 3 Putaala J, Metso AJ, Metso TM, *et al*. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke*. 2009;40:1195–203.
- 4 Béjot Y, Delpont B, Giroud M. Rising Stroke Incidence in Young Adults: More Epidemiological Evidence, More Questions to Be Answered. *JAHA*. 2016;5:e003661.
- 5 Ekker MS, Verhoeven JI, Vaartjes I, *et al*. Stroke incidence in young adults according to age, subtype, sex, and time trends. *Neurology*. 2019;92:e2444–54.
- 6 Naess H, Nyland HI, Thomassen L, *et al*. Incidence and Short-Term Outcome of Cerebral Infarction in Young Adults in Western Norway. *Stroke*. 2002;33:2105–8.
- 7 Kittner SJ, Stern BJ, Wozniak M, *et al*. Cerebral infarction in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology*. 1998;50:890–4.
- 8 Putaala J, Yesilot N, Waje-Andreassen U, *et al*. Demographic and geographic vascular risk factor differences in European young adults with ischemic stroke: the 15 cities young stroke study. *Stroke*. 2012;43:2624–30.
- 9 Sedova P, Brown RD, Zvolsky M, *et al*. Incidence of Hospitalized Stroke in the Czech Republic: The National Registry of Hospitalized Patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017;26:979–86.
- 10 Bryndziar T, Šedová P, Mikulík R. Stroke Incidence in Europe – a Systematic Review. *Cesk Slov Neurol N*. 2017;80/113:180–9.
- 11 Sankaranarayanan R, Kirkwood G, Dibb K, *et al*. Comparison of Atrial Fibrillation in the Young versus That in the Elderly: A Review. *Cardiology Research and Practice*. 2013;2013:1–16.
- 12 Wachter R, Weber-Krüger M, Seegers J, *et al*. Age-dependent yield of screening for undetected atrial fibrillation in stroke patients: the Find-AF study. *J Neurol*. 2013;260:2042–5.
- 13 White H, Boden-Albala B, Wang C, *et al*. Ischemic Stroke Subtype Incidence Among Whites, Blacks, and Hispanics: The Northern Manhattan Study. *Circulation*. 2005;111:1327–31.
- 14 Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, *et al*. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35–41.

- 15 Ay H, Furie KL, Singhal A, *et al.* An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Annals of Neurology*. 2005;58:688–97.
- 16 Causative Classification System for Ischemic Stroke. https://ccs.mgh.harvard.edu/ccs_title.php (accessed 30 November 2023)
- 17 Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, *et al.* The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis*. 2013;36:1–5.
- 18 Varona JF, Guerra JM, Bermejo F, *et al.* Causes of Ischemic Stroke in Young Adults, and Evolution of the Etiological Diagnosis over the Long Term. *Eur Neurol*. 2007;57:212–8.
- 19 Rolfs A, Fazekas F, Grittner U, *et al.* Acute Cerebrovascular Disease in the Young: The Stroke in Young Fabry Patients Study. *Stroke*. 2013;44:340–9.
- 20 Spengos K, Vemmos K. Risk factors, etiology, and outcome of first-ever ischemic stroke in young adults aged 15 to 45 – the Athens young stroke registry. *Euro J of Neurology*. 2010;17:1358–64.
- 21 Sultan S, Elkind MSV. The Growing Problem of Stroke among Young Adults. *Curr Cardiol Rep*. 2013;15:421.
- 22 Griffiths D, Sturm J. Epidemiology and Etiology of Young Stroke. *Stroke Research and Treatment*. 2011;2011:1–9.
- 23 Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, *et al.* Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis. *N Engl J Med*. 2011;365:993–1003.
- 24 Prefasi D, Martínez-Sánchez P, Fuentes B, *et al.* Severity and outcomes according to stroke etiology in patients under 50 years of age with ischemic stroke. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;42:272–82.
- 25 Smith EE, O’Donnell M, Dagenais G, *et al.* Early cerebral small vessel disease and brain volume, cognition, and gait. *Annals of Neurology*. 2015;77:251–61.
- 26 Escudero-Martínez I, Morales-Caba L, Segura T. Atrial fibrillation and stroke: A review and new insights. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2023;33:23–9.
- 27 Šaňák D, Hutyra M, Král M, *et al.* Atrial Fibrillation in Young Ischemic Stroke Patients: An Underestimated Cause? *Eur Neurol*. 2015;73:158–63.
- 28 Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, *et al.* Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation*. 2005;111:e394–434.
- 29 Cabell CH, Pond KK, Peterson GE, *et al.* The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. *American Heart Journal*. 2001;142:75–80.

- 30 Linhartová K, Beneš J, Gregor P. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. Summary document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa*. 2016;58:e107–28.
- 31 Salvarani C, Brown RD, Calamia KT, *et al*. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Annals of Neurology*. 2007;62:442–51.
- 32 Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Primary angiitis of the central nervous system. *Autoimmun Rev*. 2013;12:463–6.
- 33 Calabrese LH, Mallek JA. Primary Angiitis of the Central Nervous System: REPORT OF 8 NEW CASES, REVIEW OF THE LITERATURE, AND PROPOSAL FOR DIAGNOSTIC CRITERIA. *Medicine*. 1988;67:20–39.
- 34 Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Diagnosis and classification of central nervous system vasculitis. *Journal of Autoimmunity*. 2014;48–49:149–52.
- 35 Alrawi A, Trobe JD, Blaivas M, *et al*. Brain biopsy in primary angiitis of the central nervous system. *Neurology*. 1999;53:858–858.
- 36 Zavadilová L, Gergely L. Large vessel vasculitis. *Cor Vasa*. 2018;60:e251–62.
- 37 Kuthan P, Diblík P, Sklenka P, *et al*. Temporální arteriitida – akutní onemocnění vyžadující neodkladnou péči. *Neurologie pro praxi*. 2011;12:160–3.
- 38 Zaldivar Villon MLF, de la Rocha JAL, Espinoza LR. Takayasu Arteritis: Recent Developments. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21:45.
- 39 Wu C-Y, Yu H-S, Chai C-Y, *et al*. Increased ischemic stroke risk in patients with Behçet's disease: A nationwide population-based cohort study. *PLoS ONE*. 2019;14:e0218652.
- 40 Berlitz P. Review: Diagnosis and treatment of cerebral vasculitis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010;3:29–42.
- 41 Bathla G, Watal P, Gupta S, *et al*. Cerebrovascular Manifestations of Neurosarcoidosis: An Underrecognized Aspect of the Imaging Spectrum. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018;39:1194–200.
- 42 Kolek V, Žurková M, Lošťáková V. Sarkoidóza – aktuální pohled na patogenezi, diagnostiku a léčbu.
- 43 Devaraddi N, Jayalakshmi G, Mutalik NR. CARASIL, a rare genetic cause of stroke in the young. *Neurol India*. 2018;66:232–4.
- 44 El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, *et al*. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2015;116:4–12.
- 45 Bhatia KD, Krishnan P, Kortman H, *et al*. Acute Cortical Lesions in MELAS Syndrome: Anatomic Distribution, Symmetry, and Evolution. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41:167–73.

- 46 Koga Y, Povalko N, Inoue E, *et al.* Therapeutic regimen of l-arginine for MELAS: 9-year, prospective, multicenter, clinical research. *J Neurol.* 2018;265:2861–74.
- 47 Goláň MudL. Fabryho choroba-lysozomální onemocnění ze stádání s multiorgánovým postižením.
- 48 Mishra V, Banerjee A, Gandhi AB, *et al.* Stroke and Fabry Disease: A Review of Literature. *Cureus.* Published Online First: 14 December 2020. doi: 10.7759/cureus.12083
- 49 Shovlin CL. Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:1217–28.
- 50 Lau LMLD, Leebeek FWG, Maat MPMD, *et al.* A Review of Hereditary and Acquired Coagulation Disorders in the Aetiology of Ischaemic Stroke. *International Journal of Stroke.* 2010;5:385–94.
- 51 Chiasakul T, De Jesus E, Tong J, *et al.* Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAHA.* 2019;8:e012877.
- 52 Haywood S, Liesner R, Pindora S, *et al.* Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2005;90:402–5.
- 53 Sträter R, Becker S, von Eckardstein A, *et al.* Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood--a 5-year follow-up study. *Lancet.* 2002;360:1540–5.
- 54 Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J.* 2003;146:948–57.
- 55 Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE, *et al.* Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. *Arch Neurol.* 2004;61:1652–61.
- 56 Brey RL. Antiphospholipid antibodies in young adults with stroke. *J Thromb Thrombolysis.* 2005;20:105–12.
- 57 Lim W, Crowther MA. Antiphospholipid antibodies: a critical review of the literature. *Curr Opin Hematol.* 2007;14:494–9.
- 58 Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and Risk of Ischemic Heart Disease and Stroke: A Meta-analysis. *JAMA.* 2002;288:2015.
- 59 Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, *et al.* 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2021;52:e364–467.
- 60 Rosing J, Middeldorp S, Curvers J, *et al.* Low-dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: a randomised cross-over study. *Lancet.* 1999;354:2036–40.
- 61 Li F, Zhu L, Zhang J, *et al.* Oral Contraceptive Use and Increased Risk of Stroke: A Dose–Response Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Neurol.* 2019;10:993.

- 62 Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, *et al.* Progestogen-Only Contraceptives and the Risk of Stroke: A Meta-Analysis. *Stroke*. 2009;40:1059–62.
- 63 www.benes-michl.cz B& M. Trombotická trombocytopenická purpura | Remedia. <https://www.remedia.cz/rubriky/prehledy-nazory-diskuse/tromboticka-trombocytopenicka-purpura-9155/> (accessed 3 December 2023)
- 64 Navi BB, Iadecola C. Ischemic stroke in cancer patients: A review of an underappreciated pathology. *Annals of Neurology*. 2018;83:873–83.
- 65 Wiseman SJ, Ralston SH, Wardlaw JM. Cerebrovascular Disease in Rheumatic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47:943–50.
- 66 Stojan G, Petri M. Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus: *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2013;62:255–62.
- 67 Cavallaro M, Barbaro U, Caragliano A, *et al.* Stroke and Systemic Lupus Erythematosus: A Review. *EMJ*. 2018;5:100–7.
- 68 De Virgilio A, Greco A, Magliulo G, *et al.* Polyarteritis nodosa: A contemporary overview. *Autoimmunity Reviews*. 2016;15:564–70.
- 69 De Boysson H, Guillevin L. Polyarteritis Nodosa Neurologic Manifestations. *Neurologic Clinics*. 2019;37:345–57.
- 70 Arsenijević M, Ivančević N, Jovanović D, *et al.* Rare case of recurrent stroke in a patient with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a case report. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2021;57:76.
- 71 Drago F, Ciccarese G, Agnoletti AF, *et al.* Neuro sweet syndrome: a systematic review. A rare complication of Sweet syndrome. *Acta Neurol Belg*. 2017;117:33–42.
- 72 Dutra LA, Braga-Neto P, Pedroso JL, *et al.* Sneddon's syndrome: case report and review of its relationship with antiphospholipid syndrome. *Einstein (Sao Paulo)*. 2012;10:230–2.
- 73 Reijmer YD, Van Veluw SJ, Greenberg SM. Ischemic brain injury in cerebral amyloid angiopathy. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36:40–54.
- 74 Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, *et al.* Aggressive statin treatment, very low serum cholesterol levels and haemorrhagic stroke: is there an association? *Curr Opin Cardiol*. 2010;25:406–10.
- 75 Kim JS. Moyamoya Disease: Epidemiology, Clinical Features, and Diagnosis. *J Stroke*. 2016;18:2–11.
- 76 Kim JS, Bang OY, Oh CW. Moyamoya Disease. In: Biller J, Caplan L, eds. *Uncommon Causes of Stroke*. Cambridge: Cambridge University Press 2018:545–59. <https://doi.org/10.1017/9781316551684.069>
- 77 Shivapour DM, Erwin P, Kim ES. Epidemiology of fibromuscular dysplasia: A review of the literature. *Vasc Med*. 2016;21:376–81.

- 78 Talarowska P, Dobrowolski P, Klisiewicz A, *et al.* High incidence and clinical characteristics of fibromuscular dysplasia in patients with spontaneous cervical artery dissection: The ARCADIA-POL study. *Vasc Med.* 2019;24:112–9.
- 79 Del Brutto VJ, Gutierrez J, Goryawala MZ, *et al.* Prevalence and Clinical Correlates of Intracranial Dolichoectasia in Individuals With Ischemic Stroke. *Stroke.* 2021;52:2311–8.
- 80 Chen Z, Zhang S, Dai Z, *et al.* Recurrent risk of ischemic stroke due to Vertebrobasilar Dolichoectasia. *BMC Neurol.* 2019;19:163.
- 81 Ferro JM, Bousser M-G, Canhão P, *et al.* European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – Endorsed by the European Academy of Neurology. *European Stroke Journal.* 2017;2:195–221.
- 82 Herzig R, Vališ M. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome. *Cesk Slov Neurol N.* 2017;80/113:708–10.
- 83 Burton TM, Bushnell CD. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome: A Diagnostic Imaging Review. *Stroke.* 2019;50:2253–8.
- 84 Jakubíček S, Reif M. Ischemic stroke during pregnancy and puerperium. *Neurol pro Praxi.* 2021;22:489–95.
- 85 Martinez-Majander N, Artto V, Ylikotila P, *et al.* Association between Migraine and Cryptogenic Ischemic Stroke in Young Adults. *Ann Neurol.* 2021;89:242–53.
- 86 Øie LR, Kurth T, Gulati S, *et al.* Migraine and risk of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91:593–604.
- 87 Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, *et al.* Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 2005;330:63.
- 88 Schurks M, Rist PM, Bigal ME, *et al.* Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2009;339:b3914–b3914.
- 89 Gaist D, Garde E, Blaabjerg M, *et al.* Migraine with aura and risk of silent brain infarcts and white matter hyperintensities: an MRI study. *Brain.* 2016;139:2015–23.
- 90 Tsatsakis, Docea, Calina, *et al.* A Mechanistic and Pathophysiological Approach for Stroke Associated with Drugs of Abuse. *JCM.* 2019;8:1295.
- 91 Robertson JJ, Koyfman A. Cervical Artery Dissections: A Review. *The Journal of Emergency Medicine.* 2016;51:508–18.
- 92 Blum CA, Yaghi S. Cervical Artery Dissection: A Review of the Epidemiology, Pathophysiology, Treatment, and Outcome. *Arch Neurosci.* 2015;2. doi: 10.5812/archneurosci.26670
- 93 Debette S, Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *The Lancet Neurology.* 2009;8:668–78.

- 94 Yesilot Barlas N, Putaala J, Waje-Andreassen U, *et al.* Etiology of first-ever ischaemic stroke in European young adults: the 15 cities young stroke study. *Euro J of Neurology*. 2013;20:1431–9.
- 95 Von Sarnowski B, Putaala J, Grittner U, *et al.* Lifestyle Risk Factors for Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack in Young Adults in the Stroke in Young Fabry Patients Study. *Stroke*. 2013;44:119–25.
- 96 Scullen TA, Monlezun DJ, Siegler JE, *et al.* Cryptogenic stroke: clinical consideration of a heterogeneous ischemic subtype. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:993–9.
- 97 Mas JL, Arquizan C, Lamy C, *et al.* Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med*. 2001;345:1740–6.
- 98 Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, *et al.* Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*. 2002;105:2625–31.
- 99 Hart RG, Catanese L, Perera KS, *et al.* Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke*. 2017;48:867–72.
- 100 Ntaios G. Embolic Stroke of Undetermined Source. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75:333–40.
- 101 Hart RG, Sharma M, Mundl H, *et al.* Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2018;378:2191–201.
- 102 Diener H-C, Sacco RL, Easton JD, *et al.* Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2019;380:1906–17.
- 103 Piechowski-Jozwiak B, Bogousslavsky J. Stroke and Patent Foramen Ovale in Young Individuals. *Eur Neurol*. 2013;69:108–17.
- 104 Mas J-L, Arquizan C, Lamy C, *et al.* Recurrent Cerebrovascular Events Associated with Patent Foramen Ovale, Atrial Septal Aneurysm, or Both. *N Engl J Med*. 2001;345:1740–6.
- 105 Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, *et al.* Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med*. 1992;117:461–5.
- 106 Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke*. 2009;40:2349–55.
- 107 Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: A meta-analysis of case-control studies. *Neurology*. 2000;55:1172–9.
- 108 Huber R, Grittner U, Weidemann F, *et al.* Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Strokes in the Stroke in Young Fabry Patients Study. *Stroke*. 2017;48:30–5.
- 109 Ioannidis SG, Mitsias PD. Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Ischemic Stroke: Direct Cause, Risk Factor, or Incidental Finding? *Front Neurol*. 2020;11:567.

- 110 Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, *et al.* Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med.* 2017;377:1033–42.
- 111 Strambo D, Sirimarco G, Nannoni S, *et al.* Embolic Stroke of Undetermined Source and Patent Foramen Ovale: Risk of Paradoxical Embolism Score Validation and Atrial Fibrillation Prediction. *Stroke.* 2021;52:1643–52.
- 112 Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, *et al.* Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med.* 2017;377:1022–32.
- 113 Mas J-L, Derumeaux G, Guillon B, *et al.* Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med.* 2017;377:1011–21.
- 114 Aigner A, Grittner U, Rolfs A, *et al.* Contribution of Established Stroke Risk Factors to the Burden of Stroke in Young Adults. *Stroke.* 2017;48:1744–51.
- 115 Janssen AWM, De Leeuw FE, Janssen MCH. Risk factors for ischemic stroke and transient ischemic attack in patients under age 50. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31:85–91.
- 116 Mitchell AB, Cole JW, McArdle Patrick F, *et al.* Obesity Increases Risk of Ischemic Stroke in Young Adults. *Stroke.* 2015;46:1690–2.
- 117 Rodríguez-Yañez M, Gómez-Choco M, López-Cancio E, *et al.* Stroke prevention in patients with arterial hypertension: Recommendations of the Spanish Society of Neurology’s Stroke Study Group. *Neurología (English Edition).* 2021;36:462–71.
- 118 Mancia G, Kreutz R, Brunström M, *et al.* 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension.* 2023;41:1874–2071.
- 119 Brooks DC, Schindler JL. Management of Hyperlipidemia After Stroke. *Curr Treat Options Cardio Med.* 2019;21:93.
- 120 Bhatt DL, Steg PG, Miller M, *et al.* Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *New England Journal of Medicine.* 2019;380:11–22.
- 121 Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, *et al.* A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine.* 2020;382:9–19.
- 122 Pan B, Jin X, Jun L, *et al.* The relationship between smoking and stroke: A meta-analysis. *Medicine.* 2019;98:e14872.
- 123 Kernan WN, Inzucchi SE, Sawan C, *et al.* Obesity: A Stubbornly Obvious Target for Stroke Prevention. *Stroke.* 2013;44:278–86.
- 124 Mosenzon O, Cheng AY, Rabinstein AA, *et al.* Diabetes and Stroke: What Are the Connections? *J Stroke.* 2023;25:26–38.

- 125 Chiva-Blanch G, Badimon L. Benefits and Risks of Moderate Alcohol Consumption on Cardiovascular Disease: Current Findings and Controversies. *Nutrients*. 2019;12:108.
- 126 George MG, Tong X, Kuklina EV, *et al*. Trends in stroke hospitalizations and associated risk factors among children and young adults, 1995–2008. *Annals of Neurology*. 2011;70:713–21.
- 127 Vangen-Lønne AM, Wilsgaard T, Johnsen SH, *et al*. Time Trends in Incidence and Case Fatality of Ischemic Stroke: The Tromsø Study 1977–2010. *Stroke*. 2015;46:1173–9.
- 128 Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, *et al*. Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 2014;370:2467–77.
- 129 Král M., Šaňák D., Veverka T. *et al*. Troponin T: Correlation with location and volume of acute brain infarction. *International Journal of Cardiology*. 2015;181:127–32.
- 130 Boulanger M, Béjot Y, Rothwell PM, *et al*. Long-Term Risk of Myocardial Infarction Compared to Recurrent Stroke After Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis. *JAHA*. 2018;7:e007267.
- 131 Ntaios G, Vemmos K, Lip GYH, *et al*. Risk Stratification for Recurrence and Mortality in Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke*. 2016;47:2278–85.
- 132 Varona JF, Bermejo F, Guerra JM, *et al*. Long-term prognosis of ischemic stroke in young adults: Study of 272 cases. *J Neurol*. 2004;251:1507–14.
- 133 Nedelchev K. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005;76:191–5.
- 134 Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, *et al*. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2013 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:143–52.
- 135 Mustanoja S, Putaala J, Gordin D, *et al*. Acute-Phase Blood Pressure Levels Correlate With a High Risk of Recurrent Strokes in Young-Onset Ischemic Stroke. *Stroke*. 2016;47:1593–8.
- 136 Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *The Lancet*. 2001;358:1033–41.
- 137 Arima H, Chalmers J. PROGRESS: Prevention of Recurrent Stroke: Prevention of Recurrent Stroke. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2011;13:693–702.
- 138 for the Post-stroke Antihypertensive Treatment Study (PATS) Investigators, Liu L, Wang Z, *et al*. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertens Res*. 2009;32:1032–40.
- 139 Rosengren A, Giang KW, Lappas G, *et al*. Twenty-Four-Year Trends in the Incidence of Ischemic Stroke in Sweden From 1987 to 2010. *Stroke*. 2013;44:2388–93.

- 140 Ramirez L, Kim-Tenser MA, Sanossian N, *et al.* Trends in Acute Ischemic Stroke Hospitalizations in the United States. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003233.
- 141 George MG, Tong X, Bowman BA. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors and Strokes in Younger Adults. *JAMA Neurol.* 2017;74:695.
- 142 Wolf ME, Grittner U, Böttcher T, *et al.* Phenotypic ASCO Characterisation of Young Patients with Ischemic Stroke in the Prospective Multicentre Observational sifap1 Study. *Cerebrovasc Dis.* 2015;40:129–35.
- 143 Pezzini A, Grassi M, Lodigiani C, *et al.* Predictors of Long-Term Recurrent Vascular Events After Ischemic Stroke at Young Age: The Italian Project on Stroke in Young Adults. *Circulation.* 2014;129:1668–76.
- 144 Putaala J, Haapaniemi E, Metso AJ, *et al.* Recurrent ischemic events in young adults after first-ever ischemic stroke. *Annals of Neurology.* 2010;68:661–71.
- 145 Rutten-Jacobs LCA, Arntz RM, Maaijwee NAM, *et al.* Long-term Mortality After Stroke Among Adults Aged 18 to 50 Years. *JAMA.* 2013;309:1136.
- 146 Andersson C, Vasan RS. Epidemiology of cardiovascular disease in young individuals. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15:230–40.
- 147 Yano Y, Stamler J, Garside DB, *et al.* Isolated Systolic Hypertension in Young and Middle-Aged Adults and 31-Year Risk for Cardiovascular Mortality. *Journal of the American College of Cardiology.* 2015;65:327–35.
- 148 Van Dongen MME, Aarnio K, Martinez-Majander N, *et al.* Use of antihypertensive medication after ischemic stroke in young adults and its association with long-term outcome. *Annals of Medicine.* 2019;51:68–77.
- 149 Kral M, Skoloudik D, Sanak D, *et al.* 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;156:284–9.
- 150 Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, *et al.* 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49. doi: 10.1161/STR.0000000000000158
- 151 Yaghi S, Bernstein RA, Passman R, *et al.* Cryptogenic Stroke: Research and Practice. *Circ Res.* 2017;120:527–40.
- 152 Arauz A, Merlos-Benítez M, Roa LF, *et al.* Infarto cerebral criptogénico en pacientes jóvenes. Pronóstico y recurrencia a largo plazo. *Neurología.* 2011;26:279–84.
- 153 Gökçal E, Niftaliyev E, Asil T. Etiological classification of ischemic stroke in young patients: a comparative study of TOAST, CCS, and ASCO. *Acta Neurol Belg.* 2017;117:643–8.

- 154 Schellekens MMI, van Alebeek ME, Arntz RM, *et al.* Prothrombotic factors do not increase the risk of recurrent ischemic events after cryptogenic stroke at young age: the FUTURE study. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;45:504–11.
- 155 Buon R, Guidolin B, Jaffre A, *et al.* Carotid Ultrasound for Assessment of Nonobstructive Carotid Atherosclerosis in Young Adults with Cryptogenic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27:1212–6.
- 156 Roach REJ, Helmerhorst FM, Lijfering WM, *et al.* Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. In: The Cochrane Collaboration, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2014:CD011054. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011054>
- 157 Homma S, Sacco RL. Patent Foramen Ovale and Stroke. *Circulation*. 2005;112:1063–72.
- 158 Calvert PA, Rana BS, Kydd AC, *et al.* Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:148–60.
- 159 Perera KS, Swaminathan B, Veltkamp R, *et al.* Frequency and features of embolic stroke of undetermined source in young adults. *European Stroke Journal*. 2018;3:110–6.
- 160 Rodés-Cabau J, Noël M, Marrero A, *et al.* Atherosclerotic Burden Findings in Young Cryptogenic Stroke Patients With and Without a Patent Foramen Ovale. *Stroke*. 2009;40:419–25.
- 161 Zi W-J, Shuai J. Plasma D-Dimer Levels Are Associated with Stroke Subtypes and Infarction Volume in Patients with Acute Ischemic Stroke. *PLoS ONE*. 2014;9:e86465.
- 162 Ageno W, Finazzi S, Steidl L, *et al.* Plasma Measurement of D-Dimer Levels for the Early Diagnosis of Ischemic Stroke Subtypes. *Arch Intern Med*. 2002;162:2589.
- 163 Nezu T, Kitano T, Kubo S, *et al.* Impact of D-dimer levels for short-term or long-term outcomes in cryptogenic stroke patients. *J Neurol*. 2018;265:628–36.
- 164 Zhang J, Song Y, Shan B, *et al.* Elevated level of D-dimer increases the risk of stroke. *Oncotarget*. 2018;9:2208–19.
- 165 Hayashi S. Significance of plasma D-dimer in relation to the severity of atherosclerosis among patients evaluated by non-invasive indices of cardio-ankle vascular index and carotid intima-media thickness. *Int J Hematol*. 2010;92:76–82.
- 166 Liapis C, Kakisis J, Papavassiliou V, *et al.* Hemostatic function and carotid artery disease. *Int Angiol*. 2004;23:14–7.
- 167 Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, *et al.* Differential expression of cardiac biomarkers by gender in patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 18) substudy. *Circulation*. 2004;109:580–6.

- 168 Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, *et al.* Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40:976–82.
- 169 Folsom AR, Nambi V, Bell EJ, *et al.* Troponin T, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, and incidence of stroke: the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke*. 2013;44:961–7.
- 170 Chaudhuri JR, Sharma VK, Mridula KR, *et al.* Association of Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels in Acute Ischemic Stroke Subtypes and Outcome. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2015;24:485–91.
- 171 Li F, Yang L, Yang R, *et al.* Ischemic Stroke in Young Adults of Northern China: Characteristics and Risk Factors for Recurrence. *Eur Neurol*. 2017;77:115–22.
- 172 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension: *Journal of Hypertension*. 2003;21:1983–92.
- 173 O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, *et al.* Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet*. 2010;376:112–23.
- 174 Putaala J, Haapaniemi E, Kaste M, *et al.* How Does Number of Risk Factors Affect Prognosis in Young Patients With Ischemic Stroke? *Stroke*. 2012;43:356–61.
- 175 Kivioja R, Pietilä A, Martinez-Majander N, *et al.* Risk Factors for Early-Onset Ischemic Stroke: A Case-Control Study. *JAHA*. 2018;7:e009774.

9 Publikační činnost

9.1 Práce související s disertační prací

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

- 1 **Divišová P**, Šaňák D, Král M, Bártková A, Hutyra M, Zapletalová J, Dorňák T, Špaček M, Franc D, Polidar P, Veverka T, Kaňovský P. Young cryptogenic ischemic stroke: A descriptive analysis of clinical and laboratory characteristics, outcomes and stroke recurrence. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Sep;29(9):105046. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105046. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32807456.
- 2 **Divišová P**, Šaňák D, Václavík J, Král M, Hutyra M, Zapletalová J, Bártková A, Franc D, Dorňák T, Veverka T, Táborský M, Kaňovský P. Arterial Hypertension and Risk of Recurrent Event in Young Ischemic Stroke Patients. *Can J Neurol Sci.* 2021 May;48(3):358–364. doi: 10.1017/cjn.2020.200. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32912364.
- 3 Šaňák D, **Divišová P**, Hutyra M, Král M, Bártková A, Zapletalová J, Látal J, Dorňák T, Hudec Š, Franc D, Polidar P, Veverka T, Kaňovský P. Risk of recurrent ischemic stroke in young cryptogenic patients with embolic stroke of undetermined source. *J Neurol Sci.* 2020 Sep 15;416:116985. doi: 10.1016/j.jns.2020.116985. Epub 2020 Jun 13. PMID: 32563078.

9.1.2 Přehledné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech

1. **Divišová P, Šaňák D.** Příčiny ischemické cévní mozkové příhody u mladých pacientů, část I.
2. **Divišová P, Šaňák D.** Příčiny ischemické cévní mozkové příhody u mladých pacientů, část II.

Zasláno k recenznímu řízení do Neurologie pro praxi.

9.1.3 Publikovaná abstrakta

1. **Divišová P**, Šaňák D, Hutýra M, Král M, Bártková A, Kaňovský P, Franc D, Veverka T, Dorňák T, Vindiš D. Risk factors in young cryptogenic ischemic stroke patients: Findings from the history study / 3rd Congress of the European-Academy-of-Neurology, Amsterdam, 22.–27. 6. 2017 / Conference Abstract Book. European Journal od Neurology 2017, 24: 141–141 (Supp)
2. **Divišová P**, Šaňák D, Král M, Dorňák T, Veverka T, Kaňovský P, Franc D, Bártková A, Hutýra M, Vindiš D, Táborský M, Přeček J. Risk factors in young cryptogenic ischemic stroke patients: findings from the history study / 3rd European Stroke Organisation Conference, Prague, 16.–18. 5. 2017 / Poster Abstracts. European Stroke Journal. 2017;2 (1_suppl): 384–384
3. **Divišová P**, Šaňák, D, Král M, Dorňák T, Veverka T, Kaňovský P, Franc D, Bártková A, Hutýra M, Vindiš D, Táborský M. Rizikové faktory u mladých pacientů s kryptogenní ischemickou cévní mozkovou příhodou / 31. český a slovenský neurologický sjezd, Brno, 22. – 25. 11. 2017 / Sborník abstrakt. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie 2017; 80/ 113 (Suppl 2)
4. **Divišová P**, Šaňák D, Král M, Dorňák T, Veverka T, Kaňovský P, Franc D, Bártková A, Hutýra M, Vindiš D, Táborský M, Přeček J. Etiology of ischemic stroke in young patients: Findings from the HISTORY study / 4th Congress of the European-Academy-of-Neurology, Lisbon, PORTUGAL 16.–19. 6. 2018 / Conference Abstract Book. European Journal od Neurology 2018, 25:99–99

5. **Divišová P, Šaňák D, Král M, Hutyra M, Dornák T, Bártková A, Látal J, Veverka T, Špaček M, Franc D, Táborský M, Kaňovský P.** Embolizační ischemická cévní mozková příhoda z neznámého zdroje (Embolic Stroke of Undetermined Source) u mladých pacientů: epidemiologie, rizikové faktory a klinické výsledky / 32. Slovenský a Český neurologický zjazd; Martin; 28. 11. – 1. 12. 2018 / Sborník abstrakt. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie 2018; 81/114 (Suppl 2)

6. **Divišová P, Šaňák D, Hutyra M, Král M, Veverka T, Dornák T, Franc D, Bártková A, Vindiš D, Přeček J, Táborský M, Kaňovský P.** Etiologie ischemických cévních mozkových příhod u mladých pacientů: Výsledky studie HISTORY / 46. Český a Slovenský cerebrovaskulární kongres, Mikulov; 12.–14. 9. 2018/ Sborník abstrakt, Elektronické supplementum ČSNN 2018

7. **Divišová P, Šaňák D, Král M, Dornák T, Veverka T, Kaňovský P, Franc D, Bártková A, Hutyra M, Táborský M.** Young cryptogenic ischemic stroke patients: A descriptive analysis of basic clinical and laboratory parameters and outcomes / 5th European Stroke Organisation Conference; Miláno, 21.–25. 5. 2019 / E-Poster Viewing. *European Stroke Journal*. 2019; 4(1_suppl): 594–594

9.1.4 Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech

1. **Divišová P**, Šaňák D, Král M, Hutyra M, Dorňák T, Bártková A, Veverka T, Vindiš D, Franc D, Kaňovský P. Risk factors in young cryptogenic ischemic stroke patients: Findings from the history study/ 3rd Congress of the European-Academy-of-Neurology, Amsterdam, 22.–27. 6. 2017
2. **Divišová P**, Šaňák D, Král M, Hutyra M, Dorňák T, Bártková A, Veverka T, Vindiš D, Franc D, Táborský M, Přeček J, Kaňovský P. Risk factors in young cryptogenic ischemic stroke patients: findings from the history study/ 3rd European Stroke Organisation Conference, Prague, 16. –18. 5. 2017
3. **Divišová P**, Šaňák D, Král M, Dorňák T, Veverka T, Kaňovský P, Franc D, Bártková A, Hutyra M, Vindiš D, Táborský M. Rizikové faktory u mladých pacientů s kryptogenní ischemickou cévní mozkovou příhodou / 31. český a slovenský neurologický sjezd, Brno, 22.–25. 11. 2017
4. **Divišová P**, Šaňák D, Král M, Dorňák T, Veverka T, Kaňovský P, Franc D, Bártková A, Hutyra M, Přeček J, Táborský M. Etiology of ischemic stroke in young patients: Findings from the HISTORY study/ 4th Congress of the European-Academy-of-Neurology , Lisbon, PORTUGAL 16. –19. 6. 2018
5. **Divišová P**, Šaňák D, Král M, Hutyra M, Dorňák T, Bártková A, Látal J, Veverka T, Špaček M, Franc D, Táborský M, Kaňovský P. Embolizační ischemická cévní mozková příhoda z neznámého zdroje (Embolic Stroke of Undetermined Source) u mladých

- pacientů: epidemiologie, rizikové faktory a klinické výsledky/ 32. Slovenský a Český neurologický zjazd; Martin; 28. 11. – 1. 12. 2018
6. **Divišová P**, Šaňák D, Hutyra M, Král M, Veverka T, Dorňák T, Franc D, Bártková A, Vindiš D, Přeček J, Táborský M, Kaňovský P. Etiologie ischemických cévních mozkových příhod u mladých pacientů: Výsledky studie HISTORY / 46. Český a Slovenský cerebrovaskulární kongres, Mikulov; 12. – 14. 9. 2018
 7. **Divišová P**, Šaňák D, Král M, Dorňák T, Veverka T, Kaňovský P, Franc D, Bártková A, Hutyra M, Táborský M. Young cryptogenic ischemic stroke patients: A descriptive analysis of basic clinical and laboratory parameters and outcomes/ 5th European Stroke Organisation Conference; Miláno, 21. 5. – 25. 5. 2019
 8. **Divišová P**. Rizikové faktory u mladých pacientů s kryptogenní ischemickou cévní mozkovou příhodou/ Přednáškové odpoledne postgraduálních studentů Neurologické kliniky LF UP Olomouc, 20. 12. 2017
 9. **Divišová P**. Kryptogenní ischemické cévní mozkové příhody / Přednáškový večer Spolku lékařů v Olomouci, 10. 10. 2018
 10. **Divišová P**. Ischemická cévní mozková příhoda u dětí a mladistvých / Přednáškový večer Spolku lékařů v Olomouci, 29. 5. 2019
 11. **Divišová P**. Embolizační ischemická cévní mozková příhoda z neznámého zdroje (ESUS) u mladých pacientů: epidemiologie, rizikové faktory a klinické výsledky / Přednáškové odpoledne postgraduálních studentů Neurologické kliniky LF UP Olomouc, 19. 12. 2018

12. **Divišová P.** Ischemická cévní mozková příhoda u mladých pacientů: epidemiologie, rizikové faktory a klinické výsledky / Přednáškové odpoledne postgraduálních studentů Neurologické kliniky LF UP Olomouc, 18. 12. 2019
13. **Divišová P.** Ischemická cévní mozková příhoda u mladých pacientů: epidemiologie, rizikové faktory a klinické výsledky / Přednáškové odpoledne postgraduálních studentů Neurologické kliniky LF UP Olomouc, 16. 12. 2020
14. **Divišová P.** Ischemická cévní mozková příhoda u mladých pacientů: epidemiologie, rizikové faktory a klinické výsledky / Přednáškové odpoledne postgraduálních studentů Neurologické kliniky LF UP Olomouc, 15. 12. 2021
15. **Divišová P.** Ischemická cévní mozková příhoda u mladých pacientů: epidemiologie, rizikové faktory a klinické výsledky / Přednáškové odpoledne postgraduálních studentů Neurologické kliniky LF UP Olomouc, 14. 12. 2022

9.2 Ostatní publikace

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

1. Černík D, Šaňák D, **Divišová P**, Kocher M, Cihlář F, Zapletalová J, Veverka T, Prcůchová A, Ospalík D, Černá M, Janoušová P, Král M, Dorňák T, Prášil V, Franc D, Kaňovský P. Impact of blood pressure levels within first 24 hours after mechanical thrombectomy on clinical outcome in acute ischemic stroke patients. *J Neurointerv Surg.* 2019 Aug;11(8):735–739. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014548. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30728203.
2. Šaňák D, Černík D, **Divišová P**, Köcher M, Cihlář F, Zapletalová J, Dorňák T, Ospalík D, Černá M, Janoušová P, Král M, Veverka T, Prášil V, Franc D, Kaňovský P. Low Levels of Glycemia within the First 48 Hours after Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke May be Associated with Better Clinical Outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Apr;29(4):104621. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104621. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31987735.
3. Dorňák T, Sedláčková Z, Čivrný J, Král M, **Divišová P**, Polidar P, Šaňák D, Zapletalová J, Kaňovský P. Brain Imaging Findings and Response to Intravenous Thrombolysis in Posterior Circulation Stroke. *Adv Ther.* 2021 Jan;38(1):627–639. doi: 10.1007/s12325-020-01547-z. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33196987

4. Černík D, Šaňák D, **Divišová P**, Köcher M, Cihlář F, Zapletalová J, Veverka T, Prcúchová A, Ospalík D, Černá M, Janoušová P, Král M, Dorňák T, Prášil V, Franc D, Kaňovský P. Mechanical Thrombectomy in Patients with Acute Ischemic Stroke on Anticoagulation Therapy. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018 May;41(5):706–711. doi: 10.1007/s00270–018–1902–7. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29450625.
5. Dorňák T, Král M, Sedláčková Z, Šaňák D, Čecháková E, **Divišová P**, Zapletalová J, Kaňovský P. Predictors for Intracranial Hemorrhage Following Intravenous Thrombolysis in Posterior Circulation Stroke. *Transl Stroke Res*. 2018 Dec;9(6):582–588. doi: 10.1007/s12975–018–0608–0. Epub 2018 Jan 15. Erratum in: *Transl Stroke Res*. 2018 Mar 5; PMID: 29333567.
6. Franc D, Šaňák D, **Divišová P**, Lysková L, Bártková A, Zapletalová J, Král M, Dorňák T, Polidar P, Veverka T, Kaňovský P. Socioeconomic status and lifestyle in young ischaemic stroke patients: a possible relationship to stroke recovery and risk of recurrent event. *Cent Eur J Public Health*. 2021 Sep;29(3):223–229. doi: 10.21101/cejph.a6697. PMID: 34623123.

9.2.2 Publikovaná abstrakta

1. **Divišová P, Vašítek M, Kaňovský P.** Samuel Kinnier Wilson a jeho nemoc. 18. symposium praktické neurologie v Brně, 3.–4. 6. 2021, Abstrakta

9.2.3 Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech

1. **Divišová P, Kaiserová M, Kaňovský P.** Oboustranná intraokulární neuritida jako paraneoplastický syndrom, XIV. SYMPOZIUM PRAKTICKÉ NEUROLOGIE V BRNĚ, 18. 5. 2017 / Neurologie pro praxi
2. **Divišová P, Vašítek M, Kaňovský P.** Samuel Kinnier Wilson a jeho nemoc. 18. symposium praktické neurologie v Brně, 3. –4. 6. 2021
3. **Divišová P.** Indikace PEG u cévních mozkových příhod; Konference PEG. Indikace a péče o perkutánní endoskopickou gastrostomii (PEG) a jejunostomii (PEJ); Konference PEG, II. interní klinika – Gastroenterologická a geriatrická FN Olomouc, 14. 10. 2021
4. **Divišová P.** Neurologické příčiny poruch polykání; Spolupráce geriatry a následné péče V. II. Interní klinika – gastroenterologická a geriatrická FN Olomouc 13. 10. 2022

9.3 Citace

Divišová P, Šaňák D, Král M, Bártková A, Hutyra M, Zapletalová J, Dorňák T, Špaček M, Franc D, Polidar P, Veverka T, Kaňovský P. Young cryptogenic ischemic stroke: A descriptive analysis of clinical and laboratory characteristics, outcomes and stroke recurrence. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Sep;29(9):105046.

Práce byla citována v:

- 1) *Chiangkhong A, Suwanwong C, Wongrostrai Y. Lifestyle, clinical, and occupational risk factors of recurrent stroke among the working-age group: A systematic review and meta-analysis. Heliyon. 2023 Feb 22;9(3):e13949. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13949. PMID: 36915512; PMCID: PMC10006477.*
- 2) *Potter TBH, Tannous J, Vahidy FS. A Contemporary Review of Epidemiology, Risk Factors, Etiology, and Outcomes of Premature Stroke. Curr Atheroscler Rep. 2022 Dec;24(12):939–948. doi: 10.1007/s11883–022–01067–x. Epub 2022 Nov 14. PMID: 36374365; PMCID: PMC9660017.*
- 3) *Arslan A, Yılmaz DÇ, Adıyaman M, Kara C, Örsçelik Ö, Yılmaz IA. Study of Transesophageal Echocardiography in Young Patients with Cryptogenic Stroke: Prevalence of Patent Foramen Ovale and Interpretation of the RoPE Score. Turk Kardiyol Dern Ars. 2022 Jul;50(5):314–319. doi: 10.5543/tkda.2022.21306. PMID: 35860882.*

- 4) Ling T, Xie D. *Effect of atrial septal dilation tumor and patent foramen rotundus on cryptogenic ischemic stroke in young and middle-aged patients.* *Afr Health Sci.* 2022 Sep;22(3):329–335. doi: 10.4314/ahs.v22i3.35. PMID: 36910373; PMCID: PMC9993306.
- 5) Vibo R, Schneider S, Kõrv L, Mallene S, Torop LA, Kõrv J. *Estonian young stroke registry: High burden of risk factors and high prevalence of cardiomebolic and large-artery stroke.* *Eur Stroke J.* 2021 Sep;6(3):262–267. doi: 10.1177/23969873211040990. Epub 2021 Aug 31. Erratum in: *Eur Stroke J.* 2023 Mar;8(1):417. PMID: 34746422; PMCID: PMC8564150.
- 6) Franc D, Šaňák D, Divišová P, Lysková L, Bártková A, Zapletalová J, Král M, Dorňák T, Polidar P, Veverka T, Kaňovský P. *Socioeconomic status and lifestyle in young ischaemic stroke patients: a possible relationship to stroke recovery and risk of recurrent event.* *Cent Eur J Public Health.* 2021 Sep;29(3):223–229. doi: 10.21101/cejph.a6697. PMID: 34623123.

Divišová P, Šaňák D, Václavík J, Král M, Hutyra M, Zapletalová J, Bártková A, Franc D, Dorňák T, Veverka T, Táborský M, Kaňovský P. Arterial Hypertension and Risk of Recurrent Event in Young Ischemic Stroke Patients. *Can J Neurol Sci.* 2021 May;48(3):358–364.

Práce byla citována v:

- 1) Shao, Chenlan Wang, Yongzheng Gou, Hui and Chen, Tingting 2023. *The factors associated with the deterioration of activities of daily life in stroke patients: A retrospective cohort study.* *Topics in Stroke Rehabilitation*, p. 1.

10 Seznam řešených grantů

Hlavní řešitel – grant IGA_LF 2019_005

Epidemiologie, rizikové faktory a klinické výsledky u mladých pacientů s embolizační ischemickou cévní mozkovou příhodou z neznámého zdroje (ESUS) 2019–2020

Odborný spolupracovník – grant IGA LF UP_010_2017

Vztah mezi onemocněními srdce a ischemickými cévními mozkovými příhodami 2017–2018

Odborný spolupracovník – grant IGA LF UP_018_2018

Vztah mezi onemocněními srdce a ischemickými cévními mozkovými příhodami 2018–2019

Odborný spolupracovník – grant IGA LF UP_008_2019

Vztah mezi onemocněními srdce a ischemickými cévními mozkovými příhodami 2019–2020

Odborný spolupracovník – grant IGA_LF_010_2019

Změny na CT/MR mozku a jejich vztah k intravenózní trombolýze v zadní cirkulaci 2019–2020

Odborný spolupracovník – grant IGA_LF_006_2020

Vztah mezi onemocněními srdce a ischemickými cévními mozkovými příhodami 2020–2021

Odborný spolupracovník – grant AZV 17–30101A

Rizikové faktory ischemické cévní mozkové příhody u mladých pacientů: vztah k epidemiologickým, sociálním, ekonomickým parametrům a životnímu stylu 2017–2020

Odborný spolupracovník – grant AZV NU22–09–00021

Faktory ovlivňující kvalitu života u mladých dospělých po ischemické cévní mozkové příhodě: prospektivní studie u mladých pacientů do 50 let v České republice 2022–2025

11 Přílohy

Příloha 1. Původní vědecká práce-Studie 1

Divišová P, Šaňák D, Král M, Bártková A, Hutýra M, Zapletalová J, Dorňák T, Špaček M, Franc D, Polidar P, Veverka T, Kaňovský P. Young cryptogenic ischemic stroke: A descriptive analysis of clinical and laboratory characteristics, outcomes and stroke recurrence. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Sep;29(9):105046. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105046. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32807456.

Young cryptogenic ischemic stroke: A descriptive analysis of clinical and laboratory characteristics, outcomes and stroke recurrence

Petra Divišová,* Daniel Šaňák,* Michal Král,* Andrea Bártková,*
Martin Hutýra,† Jana Zapletalová,‡ Tomáš Dornák,* Miloslav Špaček,†
David Franc,* Petr Polidar,* Tomáš Veverka,* and Petr Kaňovský,*

Background and purpose: Ischemic strokes (IS) occur also in young adults and despite an extensive work-up the cause of IS remains very often cryptogenic. Thus, effectiveness of secondary prevention may be unclear. We aimed to analyze a relationship among vascular risk factors (VRF), clinical and laboratory parameters, outcomes and recurrent IS (RIS) in young cryptogenic IS (CIS) patients. *Subjects and Methods:* The study set consisted of young acute IS patients < 50 years enrolled in the prospective HISTORY (Heart and Ischemic STrOke Relationship studY) study registered on ClinicalTrials.gov (NCT01541163). All analyzed patients underwent transesophageal echocardiography, 24-h and 3-week ECG-Holter to assess cause of IS according to the ASCOD classification. Recurrent IS (RIS) was recorded during a follow-up (FUP). *Results:* Out of 294 young enrolled patients, 208 (70.7%, 113 males, mean age 41.6 ± 7.2 years) were identified as cryptogenic. Hyperlipidemia (43.3%), smoking (40.6%) and arterial hypertension (37.0%) were the most frequent VRF. RIS occurred in 7 (3.4%) patients during a mean time of FUP 19 ± 23 months. One-year risk of RIS was 3.4% (95%CI: 1.4–6.8%). Patients with RIS were older (47.4 vs. 41.1 years, $p = 0.007$) and more often obese (71.4 vs. 19.7%, $p = 0.006$), and did not differ in any of other analyzed parameters and VRF. Multivariate logistic regression analysis showed obesity (OR: 9.527; 95%CI: 1.777–51.1) and the previous use of antiplatelets (OR: 15.68; 95%CI: 2.430–101.2) as predictors of recurrent IS. *Conclusion:* Despite a higher presence of VRF in young CIS patients, the risk of RIS was very low. Obesity and previous use of antiplatelet therapy were found the only predictors of RIS.

Key words: Young ischemic stroke—Cryptogenic—Vascular risk factors—Recurrent ischemic stroke

© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Approximately 20–25% of ischemic strokes (IS) occur in young patients and the incidence of IS grows in these patients during the last years.^{1–5} Cryptogenic IS (CIS) is considered the most frequent etiological stroke subtype in young patients, but the reported rates of CIS incidence varied (25–70%) significantly.^{3,6–8} This difference is caused by different definitions of CIS, different diagnostics assessments, different age limit and different classifications used for a determination of an etiological stroke subtype.^{9,10} In elderly patients, based on the results of randomized the EMBRACE and CRYSTAL-AF trials and on the ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source)

From the *Comprehensive Stroke Center, Department of Neurology, Palacký University Medical School and Hospital, I. P. Pavlova 6, 77520 Olomouc, Czech Republic; †Department of Cardiology, Palacký University Medical School and Hospital, Olomouc, Czech Republic; and ‡Department of Biophysics and Statistics, Palacký University Medical School, Olomouc, Czech Republic.

Received April 28, 2020; revision received June 1, 2020; accepted June 3, 2020.

Corresponding author. E-mail: daniel.sanak@centrum.cz.

1052-3057/\$ - see front matter

© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105046>

concept of CIS,^{11–13} diagnostics of stroke etiology became more accurate due to a larger use of transesophageal echocardiography (TEE) and especially due to a long-term ECG Holter monitoring. Nevertheless, in young patients despite the frequent use of long-term ECG Holter and TEE, the detection of cardio-embolism remains substantially less frequent.^{3,7}

A presence and a potential role of traditional vascular risk factors (VRF) has not been much investigated in young patients, several previous studies showed different results and did not discriminate between the cryptogenic and known stroke causes.^{14,15} Recent retrospective studies showed a higher incidence of VRF in young patients.^{3,6,7} Several laboratory parameters were investigated previously and associations between elevated specific serum cardiac markers and functional or structural heart abnormalities were shown,¹⁶ but a possible relationship between laboratory parameters and outcomes has not been thoroughly investigated in young CIS patients.

Stroke outcomes in young patients are generally favorable with a high rate of a good 3-month functional outcome and with a very low mortality,^{17,18} however the impact of stroke subtypes on outcome remains controversial; some reported poor outcome in young patients with a cardioembolic stroke (especially AF), or with cryptogenic and atherothrombotic stroke.¹⁹

Recently published data showed a low risk of recurrent ischemic stroke (RIS) in young patients, however, the authors did not differentiate cryptogenic and other causes of IS.^{15 20–22} In general, the risk of recurrence is the highest in the first few months after IS and then it declines.^{20–23}

Our aim was to analyze baseline clinical characteristics including traditional VRF, laboratory parameters and outcomes to determine a possible relationship to stroke recurrence in young cryptogenic IS patients < 50 years classified according to the ASCOD classification.¹⁰ Using of the ASCOD classification may better determine cryptogenic phenotype and reduce the determination of stroke etiology with low likelihood of causal relationship to found disease or condition. Thus, our results may provide more accurate data about VRF and RIS from prospectively collected cohort of young CIS patients.

Subjects and methods

The study set consisted of consecutive acute IS patients of age 18–50 years enrolled in the prospective single-center observational HISTORY (Heart and Ischemic STrOke Relationship study) study registered on ClinicalTrials.gov (identifier NCT01541163) between years 2011 and 2018.²⁴ The study protocol was in a compliance with the Declaration of Helsinki (1975) and was approved by the Ethical Committee of our hospital.

All patients underwent computed tomography (CT) or magnetic resonance (MRI) including CT or MRI angiography. In all enrolled patients, medical history, baseline

clinical characteristics, epidemiologic data, and RVF were recorded at admission or during the hospitalization at stroke unit. Stroke severity was quantified using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) at admission. Following diagnostic protocol was performed in all patients: 1) admission ECG, 2) serial laboratory samples, 3) ultrasound of cervical and cerebral arteries within first 48 h, 4) TEE with the use of contrast agent for a bubble test, 5) ultrasound of veins of both upper and lower limbs in all patients with the TEE finding of right-left shunt to exclude present or previous deep vein thrombosis.²⁵ In all patients without presence of AF at admission or during a hospital stay at stroke unit, a 24-h ECG Holter and 3-week ECG-Holter monitoring were performed.

Laboratory panel done in all patients contained following samples: 1) standard biochemistry panel, 2) coagulation parameters including D-dimer level and a standard screening panel of thrombophilia with genetic screening 3) serum cardiac markers (N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and high sensitive Troponin T (hs TnT) at admission and every 12 h within the first 24 h after admission, 4) serum markers <60 h after stroke onset (glycosylated hemoglobin and serum lipids). The details and normal values of all used methods were published previously.²⁴

A 3-month clinical outcome was assessed by an experienced certified neurologist and using the modified Rankin Scale (mRS) with a score 0–2 for a good outcome. Most enrolled patients were followed through a clinical or phone control once a year in follow-up (FUP) and in the several remaining patients, FUP was performed through phone consultations with their practitioners.

Causes of strokes were classified and graded using the ASCOD classification. Patients with ASCOD grade other than 1 (potentially causal) cause of stroke were classified as cryptogenic.¹⁰ Patent foramen ovale (PFO) was considered a “grade 1” cause of stroke in ASCOD only in case of evidence of paradoxical embolism.¹⁰

Statistical analysis SPSS software (version 22.0; SPSS, Chicago, Illinois) was used for the statistical analysis. Normality of distribution was checked using the Shapiro–Wilk test. All parameters with non-normal distributions are presented as means \pm SD, medians, and interquartile ranges. The Man–Whitney test was used for non-parametric values and the chi-square test and Fisher's exact test were used for parametric values.

Univariable and multivariable logistic regression analysis were used to evaluate the following analyzed variables as possible predictors of recurrent IS (RIS): age, ischemic heart disease, arterial hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, peripheral arterial disease, smoking, obesity, alcohol drinking, prior use of statins, use of hormonal contraception in women, prior use of antiplatelets, type and location of ischemic stroke on brain imaging, admission NIHSS, elevated serum cardiac markers (NT-proBNP and Troponin), elevated D-dimer level, elevated

admission glycemia, elevated total cholesterol, elevated LDL cholesterol, PFO with R-L shunt and AS plaques in CCA or ICA. Multivariate regression model was adjusted for potential confounders. All tests used an α -level of 0.05 for significance.

Results

In total, 294 (160 males, mean age 41.1 ± 7.9 years) young IS patients < 50 years were enrolled in the HISTORY study during the years 2011 and 2018. Table 1 shows the identified etiologic stroke subtypes with patient's rates according to the ASCOD classification. Two hundred eight (70.7%, 113 males, mean age 41.6 ± 7.2 years) patients were identified as cryptogenic. The demographic, baseline characteristics, laboratory parameters and risk factors of CIS patients are shown in Table 2. Most CIS patients had cortical (26.4%) and territorial IS (25.9%) (Table 2).

Hyperlipidemia (43.3%), smoking (40.6%) and arterial hypertension (37.0%) were the most frequent traditional VRF (Table 2). PFO with right-left shunt was detected in 56 (26.9%) patients (Table 2) and its presence did not differ between patients with CIS in anterior and posterior circulation (29.3% vs. 20.7%, $p = 0.227$). Obesity (BMI > 30) was present in 21.6% of patients (Table 2).

The investigated laboratory parameters of CIS patients are shown in Table 2. Elevated D-dimer level (> 500 ng/l) was detected in 34.6% and elevated NT-pro BNP (> 125 ng/l) in 24.5 % of patients (Table 2).

Clinical outcomes including RIS are shown in Table 3. A good clinical outcome after 3 months (mRS 0-2) reached 166 (79.8%) patients and 3 (1.4%) patients died. No difference was found in the outcomes between patients with RIS and without RIS (Table 3). All CIS patients were on a standard antiplatelet therapy during the FUP.

RIS occurred in 7 (3.4%) patients during a mean time of FUP 19 ± 23 months with a median of admission NIHSS 2 points (Table 3). Two patients had territorial IS, three patients had lacunar stroke and two suffered from TIA without acute ischemic lesion visible on MRI. The mean time to RIS was 17 ± 24 months. Four (57.1%) patients had RIS within the first year of FUP. One (14.3%) patient died due to RIS and six (85.7%) patients had mRS 0-2

after 3 months. Patients with RIS were significantly older (47.4 vs. 41.1 years, $p = 0.007$) and more often obese (19.7% vs 71.4%, $p = 0.006$) (Table 3). Calculated one-year risk of RIS was 3.4% (95%CI: 1.4-6.8%).

Univariate logistic regression analysis (LRA) did not showed any of analyzed variables as a predictor of RIS and multivariate LRA showed the obesity (OR: 9.527; 95% CI: 1.777-51.1, $p = 0.009$) and the previous use of antiplatelet therapy (OR: 15.68; 95% CI: 2.430-101.2, $p = 0.004$) as predictors of RIS (Table 4).

Discussion

Our study showed a very low risk of RIS in young CIS patients < 50 years. Previously reported risk of recurrence after IS or TIA in young patients regardless of stroke etiology was also very low and ranged from 2.2% to 4.3% in the first year, and declined to 1.7% during next years of FUP.^{15,17-23,26} Most previous studies did not distinguish the etiology of stroke despite known substantially different risk among stroke etiologies in young patients.¹⁷

In most previous relevant studies, the TOAST classification was used to assess stroke etiology in young patients.^{3,6,7} In our study, we used the more accurate ASCOD system, which assigns a degree of likelihood of causal relationship to every potential disease or condition into five predefined etiological phenotypes.¹⁰ In our opinion, use of the ASCOD may lead to a reduction of number of patients with undetermined etiology or with low likelihood of causal relationship to found disease or condition.

In our study, 1.9% patients had RIS within the first year of FUP, and 3.4% of them during the mean time of FUP 19 months. Patients with RIS were significantly older and obese (Table 3) and the previous use of antiplatelet therapy and obesity were found as only predictors of RIS (Table 4). It may be supposed that obesity and prior use of antiplatelets could be associated with a high frequency of VRF and related higher risk of RIS, but surprisingly, the frequency of traditional VRF did not differ between patients without and with RIS (Table 3). Previously published Spanish study reported the annual rate of recurrence in 2.6% in young stroke patients with undetermined etiology and the strongest predictor for recurrence was

Table 1. Rates of identified stroke subtypes according to the ASCOD classification.

Stroke Subtype	All	Males	Females	<i>p</i>
N	294	160	134	N/A
Atherosclerosis (n, %)	8 (2.7)	7 (4.4)	1 (0.7)	0.075
SVD (n, %)	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0.456
Cardioembolic (n, %)	37 (12.6)	25 (15.6)	12 (9.0)	0.112
Other cause (n, %)	19 (6.5)	7 (4.4)	12 (9.0)	0.152
Arterial dissection (n, %)	21 (7.1)	9 (5.6)	12 (9.0)	0.364
Cryptogenic (n, %)	208 (70.7)	109 (68.1)	99 (7.4)	1.000

SVD = small vessel disease

Table 2. Demographic, baseline characteristics, laboratory parameters and risk factors in CIS patients.

	All	Males	Females	<i>p</i>
N	208	113	95	N/A
Age (years, mean ± SD)	41.6 ± 7.2	41.1 ± 7.1	41.8 ± 7.2	0.482
Ischemic heart disease (n, %)	1 (1)	1 (0.9)	0 (0)	1.000
Arterial hypertension (n, %)	77 (37.0)	45 (39.8)	32 (33.7)	0.389
Diabetes mellitus (n, %)	15 (7.2)	11 (9.7)	4 (4.2)	0.179
Hyperlipidemia (n, %)	90 (43.3)	50 (44.2)	40 (42.1)	0.780
PAD (n, %)	4 (1.9)	4 (3.5)	0 (0)	0.127
Smoking (n/N ^a , %)	80/197 (40.6)	53/107 (49.5)	27/90 (30.0)	0.006
Obesity (BMI >30) (n/N ^a , %)	40/185 (21.6)	21/99 (21.2)	19/86 (22.1)	0.860
Alcohol drinking (n/N ^a , %)	19/195 (9.7)	19/107 (17.8)	0 (0)	<0.0001
Prior use of statins (n, %)	10 (4.8)	7/113 (6.2)	3 (3.2)	0.351
Use of contraception (n/N ^a , %)	37/82 (45.1)	-	37/82 (45.1)	-
Prior use of APs (n/N ^a , %)	7 (3.4)	4/113 (3.5)	3 (3.2)	1.000
Anterior circulation IS (n, %)	150 (72)	78 (69.0)	72 (75.8)	0.352
Posterior circulation IS (n, %)	61 (28)	36 (31.9)	25 (26.3)	0.445
Territorial IS (n, %)	54 (25.9)	30 (26.5)	24 (25.3)	0.875
Cortical IS (n, %)	55 (26.4)	26 (23.0)	29 (30.5)	0.269
Lacunar IS (n, %)	47 (22.6)	33 (29.2)	14 (14.7)	0.019
Admission NIHSS (median)	3	4 (3.5)	3	1.000
IVT (n, %)	75 (36.1)	44 (38.9)	31 (32.6)	0.386
MT (n, %)	29 (13.9)	16 (14.2)	13 (13.7)	1.000
D-dimers >500 ug/l (n/N ^a , %)	66/191 (34.6)	58/102 (56.9)	8/89 (9.0)	<0.0001
NT-pro BNP > 125 ng/l (n/N ^a)	36/147 (24.5)	11/84 (13.1)	25/63 (39.7)	0.0004
Troponin > 14 ng/l (n/N ^a)	14/172 (8.1)	9/98 (9.2)	5/74 (6.8)	0.779
Glycemia > 7.8 mmol/l (n/N ^a)	19 (9.1)	11 (9.7)	8 (8.4)	1.000
Total CH (mmol/l, mean ± SD)	4.7 ± 1.1	4.6 ± 1.0	4.8 ± 1.1	0.311
LDL-CH (mmol/l, mean ± SD)	2.7 ± 0.9	2.8 ± 0.9	2.6 ± 0.9	0.112
PFO with R-L shunt (n, %)	56 (26.9)	30 (26.5)	26 (27.4)	1.000
AS plaques in CCA/ICA (n, %)	120 (57.7)	97 (85%)	23 (24%)	<0.0001

APs = antiplatelets, CCA = common carotid artery, CH = cholesterol, ICA = internal carotid artery, IS = ischemic stroke, IVT = intravenous thrombolysis, MT = mechanical thrombectomy, N^a = number of patients with recorded following data, PAD = peripheral arterial disease, PFO = patent foramen ovale, R-L = right-left, SD = standard deviation,

found age over 35 years, however, this age predictor was not specific for cryptogenic etiology of stroke only.²²

Most (79.8%) our patients reached good 3-month clinical outcome after CIS, which corresponds to the previous reports.^{21,22,27} We consider the low admission NIHSS (median: 3 points), very low presence of serious comorbidities (Table 2), and the high rate of patients treated with IV thrombolysis (36.1%) and with mechanical thrombectomy (13.9%) as main reasons in our study set.

Despite an extensive diagnostic work-up, the cause of IS in young patients remains very often unknown. We identified 70.7% of young IS patients as cryptogenic, which is substantially more than other studies presented before (10–40%).^{26,28,29} We consider the use of the ASCOD classification with a strict grading of the causal relationship as the possible explanation of higher portion of CIS patients in our study set.

Hyperlipidemia (43.3%), smoking (40.6%) and arterial hypertension (37.0%) were the most frequent traditional VRF in our young cryptogenic patients, which was similar to the results of previous studies involving all etiological subtypes of young IS.^{8,14} In the patients with CIS, a higher

presence of dyslipidemia (76.4%) and lower presence of hypertension (11.5 %) were reported previously.^{30,31} Use of hormonal contraception was the most frequent VRF (45.1%) in the subgroup of females in our study. This finding confirms previous reports about the impact of hormonal contraception in cryptogenic stroke.³²

A role of PFO with assumed paradoxical embolism in cryptogenic stroke may seem to be overestimated. Since previous studies reported a higher presence of PFO (approximately 40–55%) in CIS patients^{33–36} compared to general population, PFO was considered important in mechanism of cryptogenic stroke.^{33–36} We detected PFO with right-left shunt in 26.9% of cryptogenic patients only and this rate corresponds to its prevalence in general population (20–34%).³⁷ Moreover, the rate of PFO was lower in our patients with RIS compared to those without RIS (0% vs. 27.8%, *p* = 0.193 Table 4). In 2014, the concept of ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source) was introduced for the patients with cryptogenic IS, in whom embolism was the most likely mechanism of IS.^{38,39} The frequency of ESUS was reported higher in young than in older patients.^{38,39} One of the sources of embolism in

Table 3. Comparison of demographic, baseline characteristics, laboratory parameters and outcomes between patients with recurrent ischemic stroke and other cryptogenic patients.

Parameter	All	Other CIS	RIS	<i>p</i>
N	208	201 (96.6)	7 (3.4)	
Age (years, mean \pm SD)	41.6 \pm 7.2	41.1 \pm 7.9	47.4 \pm 2.1	0.007
Ischemic heart disease (n, %)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1
Arterial hypertension (n, %)	77 (37.0)	69 (34.3)	5 (71.4)	0.100
Diabetes mellitus (n, %)	15 (7.2%)	14 (7)	1 (14.3)	0.413
Hyperlipidemia (n, %)	90 (43%)	87 (43.3)	3 (42.9)	1
PAD (n, %)	4 (1.9%)	3 (1.5)	1 (14.3)	0.129
Smoking (n, %)	80/197 (40.6 %)	75/190 (39.5)	5/7 (71.4)	0.122
Obesity (n, %)	40/185 (21.6 %)	35/178 (19.7)	5/7 (71.4)	0.006
Alcohol drinking (n, %)	19/195 (9.7 %)	19/188 (10.1)	0/7 (0)	1
Prior use of statins	10 (4.8 %)	10 (5)	0/7 (0)	1
Use of hormonal contraception	37/82 (45%)	37/78 (47.4)	0/4 (0)	0.133
Prior use of antiplatelets	7 (3.4 %)	6 (3)	1 (14.3)	0.216
Anterior circulation IS (n, %)	150 (72%)	146 (72.6)	6 (85.7)	0.677
Posterior circulation IS (n, %)	58 (27.9%)	57 (28.3)	1 (14.3)	0.676
TIA (n, %)	28 (13.9%)	26 (13)	2 (28.6)	0.239
Territorial IS (n, %)	54 (25.9 %)	52 (25.9)	2 (28.6)	1
Cortical IS (n, %)	55 (26.4 %)	55 (27.4)	0 (0)	0.193
Lacunar IS (n, %)	47 (22.6%)	44 (21.9)	3 (42.9)	0.192
Admission NIHSS (median)	3	3	2	0.806
IVT (n, %)	75 (36 %)	74 (36.8)	1 (14.3)	0.426
MT (n, %)	29 (13.9)	28 (13.9)	1 (14.3)	1
NT-pro BNP > 125 ng/L (n/N ^a)	36/147 (24.5)	35/142 (24.6)	1/5 (20)	1
D-dimers > 500 ug/L (n/N ^a)	66/191 (34.6)	65/184 (35.3)	1/7 (14.3)	0.425
Troponin > 14 ng/L (n/N ^a)	14/172 (8.1)	14/166 (8.4)	0/6 (0)	1
Glycemia > 7.8 mmol/L (n/N ^a)	19/201 (9.5)	17/194 (8.8)	2/7 (28.6)	0.134
Total cholesterol (mmol/L)	4.7 \pm 1.1	4.7 \pm 1.0	4.8 \pm 1.1	0.758
LDL cholesterol (mmol/L)	2.7 \pm 0.9	2.7 \pm 0.9	2.7 \pm 1.1	0.909
PFO with R-L shunt (n, %)	56 (26.9)	56 (27.8)	0 (0)	0.193
AS plaques in CCA/ICA (n, %)	60 (28.8)	57 (28.4)	3 (42.9)	0.414
FUP (months, mean \pm SD)	19 \pm 23	19 \pm 23	29 \pm 25	0.138
Median of 3-month mRS	0	0	1	0.210
mRS 0–2 after 3 months (n, %)	166 (80)	160 (79.6)	6 (85.7)	1.000
3-month mortality (n, %)	2 (0.96)	1 (0.49)	1 (14.3)	0.066

AS = atherosclerotic CCA = common carotid artery, FUP = follow up, ICA = internal carotid artery, IS = ischemic stroke, IVT = intravenous thrombolysis, LDL = low density lipoprotein, mRS = modified Rankin Scale, MT = mechanical thrombectomy, N^a = number of patients with recorded following data, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, NT-pro BNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide, PAD = peripheral arterial disease, PFO = patent foramen ovale, RIS = recurrent ischemic stroke, TIA = transient ischemic attack,

ESUS could be also paradoxical embolism through the atrial right-left shunt in PFO.^{33,38,39} Since prevalence of PFO is higher in patients with CIS compared to patients without stroke, PFO is considered important in mechanism of cryptogenic stroke.^{33–36}

To state the detected PFO as a stroke cause in our IS patients, we strictly followed the ASCOD criteria defining a causal relationship between PFO and IS (C1: potentially causal) and with the respect to present AHA/ASA guidelines.²⁵ The recently published results of three randomized trials (CLOSE, REDUCE and RESPECT Trial) showed significant reduction of RIS during long-term FUP in CIS patients, who underwent PFO closure,^{40–42} but all three studies had several methodological limitations: the unblinded referral decisions for endpoint

adjudication was the most significant one in all studies and the large number of lost or withdrawn patients to FUP compared to number of stroke endpoints made results unreliable in two of them.²⁵

The higher frequency of AS plaques in CCA/ICA detected on ultrasound in male patients in our study might be associated with higher frequency of smoking and more frequent lacunar strokes in men (Table 2). However, in previous studies, the presence of AS plaques was similar between males and females despite the different frequency of smoking.^{31,43}

We found more frequently elevated D-dimers levels in our male patients (Table 2). In previous studies, a higher D-dimers level was associated with poor outcome after IS and with the cardioembolic stroke subtype.^{44–47} Generally, elevated D-dimers are present in myocardial

Table 4. Multivariate logistic regression analysis for identification of predictors of recurrent ischemic stroke.

Variable	<i>p</i>	OR	95% CI
Age	0.111	1.185	0.962–1.459
Ischemic heart disease	*	*	*
Arterial hypertension	0.078	4.479	0.847–23.7
Diabetes mellitus	0.473	2.226	0.250–19.8
Hyperlipidemia	0.973	0.974	0.212–4.467
Peripheral arterial disease	0.051	11.00	0.993–121.8
Smoking	0.116	3.800	0.719–20.1
Obesity (BMI > 30)	0.009	9.527	1.777–51.1
Alcohol drinking	*	*	*
Prior use of statins	*	*	*
Use of hormonal contraception	*	*	*
Prior use of antiplatelets	0.004	15.68	2.430–101.2
IS in anterior circulation	0.428	2.375	0.280–20.2
IS in posterior circulation	0.378	0.383	0.045–3.245
Territorial IS	0.873	1.146	0.216–6.088
Cortical IS	*	*	*
Lacunar IS	0.195	2.756	0.594–12.8
Admission NIHSS	0.206	0.780	0.530–1.147
NT-pro BNP > 125 ng/l	0.813	0.764	0.083–7.067
D-dimer level > 500 ug/l	0.277	0.305	0.036–2.589
Troponin > 14 ng/l	*	*	*
Glycemia > 7.8 mmol/l	0.103	4.165	0.750–23.1
Total cholesterol > 5.0 mmol/L	0.803	1.098	0.525–2.297
LDL cholesterol > 3.0 mmol/L	0.908	0.948	0.383–2.348
PFO with R-L shunt	*	*	*
AS plaques in CCA/ICA	0.418	1.882	0.408–8.673

*the parameter did not occur in recurrent ischemic stroke, AS= atherosclerotic, CCA=common carotid artery, ICA=internal carotid artery, IS=ischemic stroke, NIHSS=National Institutes of Health Stroke Scale, PFO=patent foramen ovale, mRS=modified Rankin Scale, NT-pro BNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide, LDL=low density lipoprotein, RIS=recurrent ischemic stroke, R-L = right-left

infarction, cerebrovascular events, trauma, infection, cancer or peripheral atherosclerosis. Thus, we suggest that more frequently elevated D-dimers in our males can be related to a higher prevalence of carotid atherosclerosis in them (Table 2), as reported previously.^{48,49}

The more frequently elevated NT-proBNP levels in females in our study set may correspond to a previously reported sex difference in the healthy population.^{50,51} Otherwise, elevated NT-proBNP is associated with cardiac dysfunction and heart failure, cardioembolic stroke subtype and poor outcome after IS.^{52,53}

Interestingly, the cardio-embolism was the most frequent (13%) known cause of IS in our study set of young patients (Table 1), which differs significantly to recent reports. In Helsinki young stroke registry, the other determined etiology in the TOAST classification was the most

frequent cause of IS in young patients (26%),⁹ as in the Spanish study (24.3%).¹⁹ In the SIFAP study, large artery disease (18.6%) was the most frequent cause,⁷ and similarly in the recent Chinese study, but there was the prevalence of large artery disease significantly higher (42.7%).⁵⁴ The higher frequency of cardio-embolism in our study set may be explained by the fact that all our patients underwent extensive cardiological investigation including TEE and long-term ECG-Holter monitoring.

Our study has limitations. We used a single center study design, which was based on the protocol of the prospective HISTORY study.²⁴ A relatively small study sample with a long-term period of patients' enrollment was caused by a low rate of IS in young patients. Some cardiac markers were not collected in several enrolled patients. In 24 (8.2%) patients, the FUP controls were performed through the phone call with their practitioners mostly due to following reasons: a) patients did not come for scheduled outpatient visits (change a place of residence, family reasons, etc.) b) missing, losing or changing patient's current address or phone number.

In conclusion, despite unknown cause and higher presence of VRF in young cryptogenic IS patients under 50 years, the risk of RIS was very low in these patients. Obesity and previous use of antiplatelet therapy were found as only predictors of RIS.

Declaration of Competing Interest

None.

Acknowledgment: The study was supported by the grant of AZV - Health Research Council, Ministry of Health Czech Republic, n. 17-30101A and by the grants IGA LF UP_2019_005, 2019_008 and 2020_006.

References

1. Vangen-Lonne AM, Wilsgaard T, Johnsen SH, et al. Time trends in incidence and case fatality of ischemic stroke: the tromso study 1977–2010. *Stroke* 2015;46:1173-1179. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.008387>.
2. George MG, Tong X, Kuklina EV, et al. Trends in stroke hospitalizations and associated risk factors among children and young adults, 1995–2008. *Ann Neurol* 2011;70:713-721. <https://doi.org/10.1002/ana.22539>.
3. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15–49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke* 2009;40:1195-1203. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.529883>.
4. Béjot Y, Delpont B, Giroud M. Rising stroke incidence in young adults: more epidemiological evidence, more questions to be answered. *J Am Heart Assoc* 2016;5(5): e003661. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003661>. Published 2016 May 11.
5. Ekker MS, Verhoeven JI, Vaartjes I, et al. Stroke incidence in young adults according to age, subtype, sex, and time trends. *Neurology* 2019;92(21):e2444-e2454. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007533>.

6. Yesilot Barlas N, Putaala J, Waje-Andreassen U, et al. Etiology of first-ever ischemic stroke in European young adults: the 15 cities young stroke study. *Eur J Neurol* 2013;20:1431-1439. <https://doi.org/10.1111/ene.12228>.
7. Rolfs A, Fazekas F, Grittner U, et al. Acute cerebrovascular disease in young: Stroke in Young Fabry Patient Study. *Stroke* 2013;44:340-349. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.663708>.
8. von Sarnowski B, Putaala J, Grittner U, et al. Lifestyle risk factors for ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults in the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke* 2013;44:119-125. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.665190>.
9. Adams HP, Bendixen BH, le Kappel LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993;24(1):35-41. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.1.35>.
10. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, et al. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (updated ASCO phenotyping). *Cerebrovasc Dis* 2013;36(1):1-5. <https://doi.org/10.1159/000352050>.
11. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014;13(4):429-438. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70310-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70310-7).
12. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014;370(26):2467-2477. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311376>.
13. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014;370(26):2478-2486. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313600>.
14. Putaala J, Yesilot N, Waje-Andreassen U, et al. Demographic and geographic vascular risk factor differences in European young adults with ischemic stroke: the 15 cities young stroke study. *Stroke* 2012;43(10):2624-2630. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.662866>.
15. Aigner A, Grittner U, Rolfs A, et al. Contribution of established stroke risk factors to the burden of stroke in young adults. *Stroke* 2017;48(7):1744-1751. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.016599>.
16. Král M, Šaňák D, Veverka T, et al. Troponin T: Correlation with location and volume of acute brain infarction. *Am J Cardiol* 2015;121:127-132. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.12.027>.
17. Putaala J. Ischemic stroke in the young: Current perspectives on incidence, risk factors, and cardiovascular prognosis. *Eur Stroke J* 2016;1(1):28-40. <https://doi.org/10.1177/2396987316629860>.
18. Spengos K, Vemmos K. Risk factors, etiology, and outcome of first-ever ischemic stroke in young adults aged 15–45 – the Athens young stroke registry. *Eur J Neurol* 2010;17(11):1358-1364. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331>.
19. Prefasi D, Martínez-Sánchez P, Fuentes B, et al. Severity and outcomes according to stroke etiology in patients under 50 years of age with ischemic stroke. *J Thromb Thrombolysis* 2016;42(2):272-282. <https://doi.org/10.1007/s11239-016-1336-5>.
20. Boulanger M, Béjot Y, Rothwell PM, et al. Long-term risk of myocardial infarction compared to recurrent stroke after transient ischemic attack and ischemic stroke: systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*, 7; 2018. Published 2018 Jan 18:e007267. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007267>.
21. Ntaios G, Vemmos K, Lip GY, et al. Risk stratification for recurrence and mortality in embolic stroke of undetermined source. *Stroke* 2016;47(9):2278-2285. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013713>.
22. Varona JF, Bermejo F, Guerra JM, et al. Long-term prognosis of ischemic stroke in young adults. Study of 272 cases. *J Neurol* 2004;251(12):1507-1514. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0583-0>.
23. Nedeltchev K, der Maur TA, Georgiadis D, et al. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(2):191-195. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.040543>.
24. Kral M, Skoloudik D, Sanak D, et al. 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;156:284-289. <https://doi.org/10.5507/bp.2012.094>.
25. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [published correction appears in *Stroke*. 2018 Mar; 49(3):e138] [published correction appears in *Stroke*. 2018 Apr 18]. *Stroke*. 2018; 49(3): e46–e110. doi:10.1161/STR.0000000000000158
26. Yaghi S, Bernstein RA, Passman R, et al. Cryptogenic stroke: research and practice. *Circ Res* 2017;120(3):527-540. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308447>.
27. Arauz A, Merlos-Benítez M, Roa LF, et al. Cryptogenic stroke in young patients: long-term prognosis and recurrence. *Neurologia* 2011;26(5):279-284. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2010.10.010>.
28. Wolf ME, Grittner U, Böttcher T, Norrving B, Rolfs A, Hennerici MG, et al. Phenotypic ASCO characterisation of young patients with ischemic stroke in the prospective multicentre observational sifap1 study. *Cerebrovasc Dis* 2015;40(3-4):129-135. <https://doi.org/10.1159/000434760>.
29. Gökçal E, Niftaliyev E, Asil T. Etiological classification of ischemic stroke in young patients: a comparative study of TOAST, CCS, and ASCO. *Acta Neurol Belg* 2017;117(3):643-648. <https://doi.org/10.1007/s13760-017-0813-8>.
30. Schellekens MMI, van Alebeek ME, Arntz RM, et al. Prothrombotic factors do not increase the risk of recurrent ischemic events after cryptogenic stroke at young age: the FUTURE study. *J Thromb Thrombolysis* 2018;45(4):504-511. <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1631-4>.
31. Buon R, Guidolin B, Jaffre A, et al. Carotid ultrasound for assessment of nonobstructive carotid atherosclerosis in young adults with cryptogenic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018;27(5):1212-1216. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.11.043>.
32. Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, et al. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(8):CD011054. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011054.pub2>.
33. Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation* 2005;112:1063-1072. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.524371>.
34. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-1746. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011503>.
35. Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, et al. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med* 1992;117:461-465. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-117-6-461>.

36. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke* 2009;40(7):2349-2355. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.547828>.
37. Calvert PA, Rana BS, Kydd AC, et al. Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure. *Nat Rev Cardiol* 2011;8(3):148-160. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.224>.
38. Hart RG, Catanese L, Perera KS, et al. Embolic stroke of undetermined source: a systematic review and clinical update. *Stroke* 2017;48:867-872. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016414>.
39. Perera KS, Swaminathan B, Veltkamp R, et al. Frequency and features of embolic stroke of undetermined source in young adults. *Eur Stroke J* 2018;3(2):110-116. <https://doi.org/10.1177/2396987318755585>. Vol.
40. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med*. 2017;377(11):1011-1021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705915>.
41. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2017;377(11):1033-1042. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707404>.
42. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med* 2017;377(11):1022-1032. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610057>.
43. Rodés-Cabau J, Noël M, Marrero A, et al. Atherosclerotic burden findings in young cryptogenic stroke patients with and without a patent foramen ovale. *Stroke* 2009;40(2):419-425. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.527507>.
44. Zi WJ, Shuai J. Plasma D-dimer levels are associated with stroke subtypes and infarction volume in patients with acute ischemic stroke. *PLoS One* 2014;9(1):e86465. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086465>.
45. Ageno W, Finazzi S, Steidl L, et al. Plasma measurement of D-dimer levels for the early diagnosis of ischemic stroke subtypes. *Arch Intern Med* 2002;162(22):2589-2593. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.22.2589>.
46. Nezu T, Kitano T, Kubo S, Uemura J, et al. Impact of D-dimer levels for short-term or long-term outcomes in cryptogenic stroke patients. *J Neurol* 2018;265(3):628-636. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8742-x>.
47. Zhang J, Song Y, Shan B, et al. Elevated level of D-dimer increases the risk of stroke. *Oncotarget* 2017;9(2):2208-2219. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2336>.
48. Hayashi S. Significance of plasma D-dimer in relation to the severity of atherosclerosis among patients evaluated by non-invasive indices of cardio-ankle vascular index and carotid intima-media thickness. *Int J Hematol* 2010;92(1):76-82. <https://doi.org/10.1007/s12185-010-0622-9>. Konec formuláře49./ 44.
49. Liapis C, Kakisis J, Papavassiliou V, et al. Hemostatic function and carotid artery disease. *Int Angiol* 2004;23(1):14-17.
50. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, et al. Differential expression of cardiac biomarkers by gender in patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 18) substudy. *Circulation* 2004;109(5):580-586. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000109491.66226.26>.
51. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(5):976-982. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02059-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02059-4).
52. Folsom AR, Nambi V, Bell EJ, et al. Troponin T, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, and incidence of stroke: the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke* 2013;44(4):961-967. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000173>.
53. Chaudhuri JR, Sharma VK, Mridula KR, et al. Association of plasma brain natriuretic peptide levels in acute ischemic stroke subtypes and outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24(2):485-491. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.025>.
54. Li F, Yang L, Yang R, et al. Ischemic stroke in young adults of Northern China: characteristics and risk factors for recurrence. *Eur Neurol* 2017;77(3-4):115-122. <https://doi.org/10.1159/000455093>.

Příloha 2. Původní vědecká práce -Studie 2

Divišová P, Šaňák D, Václavík J, Král M, Hutyra M, Zapletalová J, Bártková A, Franc D, Dornák T, Veverka T, Táborský M, Kaňovský P. Arterial Hypertension and Risk of Recurrent Event in Young Ischemic Stroke Patients. *Can J Neurol Sci.* 2021 May;48(3):358-364. doi: 10.1017/cjn.2020.200. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32912364.

Arterial Hypertension and Risk of Recurrent Event in Young Ischemic Stroke Patients

Petra Divišová, Daniel Šaňák, Jan Václavík, Michal Král, Martin Hutýra, Jana Zapletalová, Andrea Bártková, David Franc, Tomáš Dorňák, Tomáš Veverka, Miloš Táborský, Petr Kaňovský

ABSTRACT: *Introduction:* In young patients, the cause of ischemic stroke (IS) remains often cryptogenic despite presence of traditional vascular risk factors (VRFs). Since arterial hypertension (AH) is considered the most important one, we aimed to evaluate the impact of AH and blood pressure (BP) levels after discharge on risk of recurrent IS (RIS) in young patients. *Methods:* The study set consisted of acute IS patients < 50 years of age enrolled in the prospective Heart and Ischemic STroke Relationship study registered on ClinicalTrials.gov (NCT01541163). Cause of IS was assessed according to the ASCOD classification. *Results:* Out of 319 enrolled patients < 50 years of age (179 males, mean age 41.1 ± 7.8 years), AH was present in 120 (37.6%) of them. No difference was found in the rates of etiological subtypes of IS between patients with and without AH. Patients with AH were older, had more VRF, used more frequently antiplatelets prior IS, and had more RIS (10 vs. 1%, $p = 0.002$) during a follow-up (FUP) with median of 25 months. Multivariate logistic regression stepwise model showed the prior use of antiplatelets as only predictor of RIS ($p = 0.011$, OR: 6.125; 95% CI: 1.510–24.837). Patients with elevated BP levels on BP Holter 1 month after discharge did not have increased rate of RIS during FUP (3.8 vs. 1.7%, $p = 1.000$). *Conclusion:* AH occurred in 37.6% of young IS patients. Patients with AH had more frequently RIS. Prior use of antiplatelets was found only predictor of RIS in young IS patients with AH.

RÉSUMÉ : *Hypertension artérielle et risque de récurrence chez des patients âgés de moins de 50 ans qui ont été victimes d'un accident ischémique.* *Introduction :* Chez les patients âgés de moins de 50 ans, l'étiologie des accidents ischémiques (AI) demeure souvent indéterminée malgré la présence de facteurs de risque vasculaire (FRV) traditionnels. Compte tenu que l'hypertension artérielle (HA) est considérée comme le facteur de risque le plus important, nous avons cherché à évaluer son impact ainsi que l'impact des valeurs de pression artérielle sur le risque de récurrence des AI une fois que des patients ont obtenu leur congé. *Méthodes :* Cette étude a reposé sur un groupe de patients âgés de moins de 50 ans ayant été victimes d'un AI aigu. Ces patients avaient été inclus préalablement dans une étude prospective (*Heart and Ischemic Stroke Relationship Study* ou HISTORY) enregistrée sur le site ClinicalTrials.gov (NCT01541163). Précisons que la cause des AI a été évaluée en fonction du système de classification ASCOD. *Résultats :* Sur un total de 319 patients âgés de moins de 50 ans (179 de sexe masculin ; âge moyen : $41,1 \pm 7,8$ ans), 37,6 % d'entre eux ($n = 120$) avaient été victimes d'un AI. Aucune différence n'a été constatée entre les patients souffrant d'HA et les autres n'en souffrant pas en ce qui regarde les taux de sous-types étiologiques des AI. Outre un risque de récurrence d'AI plus élevé (10 % contre 1% ; $p = 0,002$), les patients souffrant d'HA et rencontrés lors d'un suivi médian 25 mois plus tard étaient plus âgés, donnaient à voir plus de FRV et utilisaient davantage d'antiagrégants plaquettaires (AAP) avant leur AI. Un modèle de régression logistique multivariée par étapes (*multivariate logistic regression stepwise model*) a montré que l'utilisation antérieure d'AAP ne permettait que de prédire le risque de récurrence des AI ($p = 0,011$; RC : 6,125 ; IC 95 % 1,510-24,837). Les patients dont les valeurs de pression artérielle mesurées avec un appareil Holter étaient élevées un mois après leur congé n'ont pas montré un risque de récurrence des AI plus élevé au moment de leur suivi (3,8 % contre 1,7 % ; $p = 1,000$). *Conclusion :* Des manifestations d'HA ont été notées chez 37,6 % des patients à l'étude. Ces derniers ont aussi montré un plus grand risque de récurrence des AI. En somme, une utilisation antérieure d'AAP est apparue comme le seul prédicteur du risque de récurrence des AI chez des patients âgés de moins de 50 ans victimes d'un AI et souffrant d'HA.

Keywords: Young ischemic stroke, Arterial hypertension, Stroke recurrence, Secondary prevention, Vascular risk factors

doi:10.1017/cjn.2020.200

Can J Neurol Sci. 2021; 48: 358–364

INTRODUCTION

Arterial hypertension (AH) is the most important risk factor for stroke and occurs approximately in 70% of ischemic stroke (IS)

patients¹ and most IS patients have elevated blood pressure (BP) at stroke onset.² Current evidence shows a strong positive association between a reduction of BP and risk of recurrent IS (RIS).^{3–5}

From the Comprehensive Stroke Center, Department of Neurology, Palacký University Medical School and Hospital, Olomouc, Czech Republic (PD, DS, MK, AB, DF, TD, TV, PK); Department of Cardiology, Palacký University Medical School and Hospital, Olomouc, Czech Republic (JV, MH, MT); and Department of Biophysics and statistics, Palacký University Medical School, Olomouc, Czech Republic (JZ)

RECEIVED AUGUST 11, 2020. DATE OF ACCEPTANCE SEPTEMBER 1, 2020.

Correspondence to: Daniel Šaňák, MD, PhD, FESO, Comprehensive Stroke Center, Department of Neurology, Palacký Medical School and University Hospital, I. P. Pavlova 6, 77520 Olomouc, Czech Republic. E-mail: daniel.sanak@centrum.cz

The incidence of IS among young adults increases as reported recent studies^{6–8} and represents approximately 20% of all IS.^{9–13} A cause of IS in young patients remains often unclear or differ from elderly patients,^{13–15} but one-third of them may be affected by a recurrent vascular event.^{16–18} Furthermore, traditional vascular risk factors (VRFs) including AH becoming more prevalent in young IS patients during the last years, especially in those with unhealthy life style.^{14,19} This corresponds to the more than twice increased prevalence of AH in the common young adult population during the last 20 years.²⁰

Data about AH in young IS patients and about antihypertensive treatment in secondary prevention are limited, since few of them were enrolled in clinical trials or studies. A recent retrospective registry-based study showed that young IS patients, users of antihypertensives, had a lower risk of RIS and mortality compared to the non-users.²¹ Another study showed that higher admission systolic and diastolic BP were independently associated with the risk of RIS, while 24-hour BP levels were not.²

We aimed to assess prospectively the incidence of AH in young IS patients and evaluate the impact of BP compensation after patients' discharge on the risk of RIS using outpatient BP Holter. Furthermore, we aimed to analyze possible associations among the presence of AH and poor BP compensation after discharge and presence of other risk factors and conditions.

SUBJECTS AND METHODS

We analyzed consecutive young IS patients <50 years of age, who were enrolled in the prospective single-center observational Heart and Ischemic STROke Relationship study (HISTORY) registered on ClinicalTrials.gov (identifier NCT01541163) between years 2011 and 2019.²² The study protocol was published in detail previously,²² and thus, we present here a part, which was essential for this study.

All enrolled patients underwent an identical diagnostic protocol, which involved computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) including CT or MRI angiography, ultrasound of cervical and cerebral arteries, transoesophageal echocardiography (TEE) with the use of contrast agent for a bubble test, ultrasound of veins of both upper and lower limbs in patients with the TEE finding of right–left shunt to exclude present or previous deep vein thrombosis.²³ In all patients without presence of AF at the admission or during a hospital stay at stroke unit, a 24-hour electrocardiogram (ECG) Holter and 3- or 4-week ECG Holter monitoring were performed.

A 3-month clinical outcome was assessed by an experienced certified neurologist and using the modified Rankin Scale with a score of 0–2 for a good outcome. All patients used antiplatelets or anticoagulants in the secondary prevention according to the stroke etiology. Most enrolled patients were followed through a clinical or phone controls at least once a year in the follow-up (FUP).

Causes of strokes were classified and graded according to the ASCOD classification.²⁴ All patients with the ASCOD score other than “grade 1” (potentially causal) were classified as cryptogenic.²⁴

AH was defined according to the World Health Organization criteria.²⁵ All patients had admission BP measurement (emergency room) followed with regular measurements performed each hour during the stay at stroke intensive care unit (at least the first

24 hours). BP measurements continued in a regimen of regular three measurements per day during the remaining hospital stay. All BP measurements were performed by a fully automatic arm BP monitors in the laying patient.

Outpatient BP Holter (Spacelabs™ model 90217A) was performed 1 month after the discharge in consecutive young IS patients between the years 2017 and 2019. The evaluation and interpretation of recorded levels of BP were done by a blinded experienced and certified cardiologist in the Center for Hypertension affiliated to Department of Cardiology in our hospital.

The study protocol was in a compliance with the Declaration of Helsinki (1975) and was approved by the Ethical Committee of our hospital. All patients gave an informed consent to participate in the study.

Statistical analysis SPSS software (version 22.0; SPSS, Chicago, Illinois) was used for the statistical analysis. Normality of distribution was checked using the Shapiro–Wilk test. All parameters with non-normal distributions are presented as means \pm SD, medians, and interquartile ranges. The Mann–Whitney test was used for non-parametric values, and the chi-square test and Fisher's exact test were used for parametric values. Univariable and multivariable logistic regression analyses (LRA) were used to evaluate analyzed demographic, baseline and clinical parameters, and VRFs as possible predictors of RIS in patients with AH. Multivariate regression stepwise model was adjusted for potential confounders. All tests used an α -level of 0.05 for significance.

RESULTS

We enrolled 319 young IS patients <50 years of age (179 males, mean age 41.1 ± 7.8 years) in the prospective HISTORY between years 2011 and 2019 and 229 (71.8%) of them were classified as cryptogenic according to ASCOD. Patients' demographic, baseline, and clinical characteristics are shown in Table 1. AH was present in 120 (37.6%) of IS patients and 75 (62.5%) of them used antihypertensives.

Patients with AH had more frequently RIS during the FUP with a median of 25 months (10 vs. 1%, $p = 0.002$) (Table 1), were older (44.1 ± 6.0 vs. 39.8 ± 8.1 years, $p < 0.0001$), had more frequently diabetes mellitus (14.2 vs. 2.0%, $p < 0.0001$), hyperlipidemia (56.7 vs. 27.1%, $p < 0.0001$), atherosclerotic (AS) changes in carotid arteries (42.5 vs. 17.6%, $p < 0.0001$), more frequently smoked (45.0 vs. 30.2%, $p = 0.006$), and used more frequently antiplatelets prior IS (10.8 vs. 2.5%, $p = 0.002$) (Table 1). Patients with AH had also higher admission systolic and diastolic BP, higher admission glycemia, total and LDL cholesterol, and had more frequently elevated serum troponin T at admission (Table 1). More patients with AH died within the first 3 months after IS (4.2 vs. 0.5%, $p = 0.030$) (Table 1). Number of patients with cryptogenic stroke did not differ between patients with and without AH, as well as the other etiological stroke subtypes (Table 1).

Patients with AH and RIS were older (47.3 ± 3.4 vs. 43.6 ± 5.9 years, $p = 0.005$), more frequently used antiplatelets prior IS (33.3 vs. 8.3%, $p = 0.026$), had higher admission glycemia (6.8 vs. 6.0 mmol/L, $p = 0.022$), and had more frequently the etiological stroke subtype “large vessels disease” according to ASCOD classification (16.7 vs. 0%, $p = 0.009$) (Table 2).

Table 1: Comparison of demographic, baseline clinical characteristics and outcomes between patients with and without AH

	Patients with AH	Other patients	<i>p</i>
N	120	199	
Males (n, %)	70 (58.3)	109 (54.8)	0.481
Age (year, mean \pm SD)	44.1 \pm 6.0	39.8 \pm 8.1	<0.0001
IS in anterior circulation (n, %)	90 (75.0)	139 (69.8)	0.266
IHD (n, %)	6 (5.0)	1 (0.5)	0.182
DM (n, %)	17 (14.2)	4 (2.0)	<0.0001
Hyperlipidemia (n, %)	68 (56.7)	54 (27.1)	<0.0001
BMI \geq 25 (n, %)	93 (77.5)	106 (53.3)	<0.0001
Obesity (BMI > 30, n, %)	49 (40.8)	27 (13.6)	<0.0001
AS changes in carotid arteries (n, %)	51 (42.5)	35 (17.6)	<0.0001
Smoking (n, %)	54 (45.0)	60 (30.2)	0.006
Prior use of antiplatelets (n, %)	13 (10.8)	5 (2.5)	0.002
Admission NIHSS (median, range)	4 (1–35)	4 (1–37)	0.325
Cryptogenic IS (n, %)	89 (74.2)	140 (70.4)	0.309
Cardio-embolic IS (n, %)	12 (10.0)	24 (12.1)	0.666
Large vessels disease IS (n, %)	2 (1.7)	3 (1.5)	1.000
Small vessels disease IS (n, %)	3 (2.5)	0	0.052
Arterial dissection IS (n, %)	7 (5.8)	15 (7.5)	0.561
IV thrombolysis (n, %)	35 (29.2)	78 (39.2)	0.078
Mechanical thrombectomy (n, %)	17 (14.2)	41 (20.6)	0.158
Admission SBP (mm Hg, median)	150	136	<0.0001
Admission DBP (mm Hg, median)	88	80	<0.0001
Admission GLY (median, range, mmol/L)	6.1 (3.7–29.4)	5.7 (3.7–21.0)	0.008
Total CH (median, range, mmol/L)	4.8 (2.9–8.2)	4.5 (1.0–8.3)	0.002
LDL-CH (median, range, mmol/L)	2.8 (0.8–6.6)	2.4 (0.5–4.9)	0.003
NT-pro BNP > 125 ng/L (n/N ^a , %)	39/97 (40.2)	48/150 (32.0)	0.208
Troponin > 14 ng/L (n/N ^a , %)	13/104 (12.5)	5/170 (2.9)	0.002
Three-month clin. outcome (mRS, median)	0	0	0.029
Good 3-month clin. outcome (mRS 0–2)	98 (81.7)	177 (88.9)	0.103
Three-month mortality (n, %)	5 (4.2)	1 (0.5)	0.030
Follow-up (median, range, months)	25 (1–106)	23 (1–121)	0.104
Recurrent IS (n, %)	12 (10.0)	2 (1.0)	0.002

AH = arterial hypertension; AS = atherosclerotic; BMI = body mass index; CH = cholesterol; DBP = diastolic blood pressure; DM = diabetes mellitus; GLY = glycemia; IHD = ischemic heart disease; IS = ischemic stroke; IV = intravenous; mRS = modified Rankin Scale; NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale; SBP = systolic blood pressure.

Univariate LRA showed age and prior use of antiplatelets as predictors of RIS in patients with AH (Table 3) and multivariate stepwise model showed the prior use of antiplatelets as only predictor of RIS ($p = 0.011$, OR: 6.125; 95% CI: 1.510–24.837).

Outpatient BP Holter 1 month after discharge was performed in 84 consecutive patients (39 males, mean age 42.8 ± 6.0 years)

and elevated BP levels were detected in 26 (31.0%) of them (Table 4). Patients with abnormal BP levels after discharge on BP Holter were more frequently males, had more frequently AH (53.8 vs. 31.0%, $p = 0.047$) and higher admission diastolic BP, and had more frequently AS plaques in carotid arteries (50.0 vs. 24.1%, $p = 0.019$). The number of RIS did not differ between both subgroups (3.8 vs. 1.7%, $p = 1.000$) during FUP (Table 4).

Table 2: Comparison of demographic, baseline clinical characteristics and outcomes between patients with AH and RIS and without RIS

	Patients with RIS	Other patients	<i>p</i>
N	12	108	–
Males (n, %)	8 (66.6)	63 (58.3)	0.759
Age (year, mean \pm SD)	47.3 \pm 3.4	43.6 \pm 5.9	0.005
IS in anterior circulation (n, %)	11 (91.6)	80 (74.1)	0.289
IHD (n, %)	1 (8.3)	5 (0.5)	0.476
DM (n, %)	4 (33.3)	13 (12)	0.067
Hyperlipidemia (n, %)	7 (58.3)	63 (58.3)	1.000
BMI \geq 25 (n, %)	12 (100)	81 (75.0)	0.067
Obesity (BMI > 30, n, %)	8 (66.7)	41 (38.0)	0.070
AS changes (n, %)	8 (66.7)	43 (39.8)	0.079
Smoking (n, %)	8 (66.7)	46 (42.6)	0.157
Prior use of antiplatelets (n, %)	4 (33.3)	9 (0.8)	0.026
Prior use of antihypertensives (n, %)	10 (83.3)	65 (60.1)	0.103
Admission NIHSS (median, range)	3 (1–15)	4 (1–35)	0.659
Cryptogenic IS (n, %)	7 (58.3)	82 (75.9)	0.294
Cardio-embolic IS (n, %)	1 (8.3)	11 (10.2)	1.000
Large vessels disease IS (n, %)	2 (16.7)	0	0.009
Small vessels disease IS (n, %)	0	3 (2.8)	1.000
Arterial dissection IS (n, %)	0	7 (6.5)	1.000
IV thrombolysis (n, %)	2 (16.7)	33 (30.6)	0.505
Mechanical thrombectomy (n, %)	0	17 (15.7)	0.212
Admission SBP (mm Hg, median)	160	150	0.469
Admission DBP (mm Hg, median)	90	88	0.746
Admission GLY (median, range, mmol/L)	6.8 (5.3–14.7)	6.0 (3.7–29.4)	0.022
Total CH (median, range, mmol/L)	4.9 (2.9–6.7)	4.7 (2.9–8.2)	0.562
LDL-CH (median, range, mmol/L)	2.7 (0.8–4.9)	2.8 (1.1–6.6)	0.670
NT-pro BNP > 125 ng/L (n/N ^a , %)	3/10 (30.0)	36/87 (41.4)	0.735
Troponin > 14 ng/L (n/N ^a , %)	2/11 (18.2)	11/93 (11.8)	0.625
Three-month clin. outcome (mRS, median)	1	0	0.473
Good 3-month clin. outcome (mRS 0–2)	9 (75)	90 (83)	0.439
Three-month mortality (n, %)	1 (8.3)	4 (3.7)	0.415
Follow-up (months, median)	26	24	0.103

AH = arterial hypertension; AS = atherosclerotic; BMI = body mass index; DBP = diastolic blood pressure; DM = diabetes mellitus; GLY = glycemia; IHD = ischemic heart disease; CH = cholesterol; IS = ischemic stroke; IV = intravenous; mRS = modified Rankin Scale; NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale; RIS = recurrent ischemic stroke; SBP = systolic blood pressure.

DISCUSSION

AH was present in 37.6% of young IS patients < 50 years of age in our study and this finding corresponds to previous report of presence of AH in 39.2% of young IS patients from the Helsinki Registry.² In our study, patients with AH

had significantly more RIS during the FUP than those without AH (Table 1). The multicenter INTERSTROKE case-control study showed stronger association between AH and stroke in younger patients (< 45 years) than older (\geq 45 years).²⁶

Table 3: Univariate logistic regression analysis for identification of independent predictors of recurrent ischemic stroke; subgroup analysis of patients with AH

Variable	<i>p</i>	OR	95% CI
Age	0.040	1.277	1.010–1.614
IS in anterior circulation	0.792	1.066	0.661–1.718
IHD	0.582	1.873	0.200–17.50
DM	0.057	3.654	0.963–13.85
Hyperlipidemia	1.000	1.000	0.298–3.352
BMI ≥ 25	0.998	–	–
Obesity (BMI > 30)	0.069	3.220	0.911–11.37
AS changes in carotid arteries	0.090	2.977	0.843–10.50
Smoking	0.167	2.435	0.689–8.600
Cryptogenic IS	0.195	0.444	0.129–1.517
Cardio-embolic IS	0.840	0.802	0.094–6.813
Large vessels disease IS	0.999	–	–
Small vessels disease IS	0.999	–	–
Arterial dissection IS	0.999	–	–
Admission SBP (median)	0.675	1.006	0.979–1.032
Admission DBP (median)	0.663	0.990	0.945–1.036
Prior use of antiplatelets	0.016	5.500	1.382–21.87

AH = arterial hypertension; AS = atherosclerotic; BMI = body mass index; DBP = diastolic blood pressure; DM = diabetes mellitus; IHD = ischemic heart disease; IS = ischemic stroke; IV = intravenous; mRS = modified Rankin Scale; SBP = systolic blood pressure.

In our study, patients with AH were older and have more VRFs including the presence of AS changes in carotid arteries and higher level of cholesterol than those without AH (Table 1). These findings may explain the higher frequency of RIS in young IS patients with AH and support the concept of “risk profile” in young IS patients, in whom the prevention is strongly needed. Accumulation of VRF with increasing age among young IS patients was associated with increased risk of atherothrombotic event in future²⁷ and more of VRF risk were associated with IS in those who were aged 40 to 49 years compared to those who were under 40 years.²⁸ Recent German nationwide case-control study in young IS patients showed that AH had the second highest adjusted population-attributable risk for IS among VRF.²⁹ Furthermore, pooled data from 15 hospital-based registries of young IS patients (15–49 years) showed increasing frequency of large vessels AS and small vessels disease with age and higher prevalence of these causes in men.³⁰

In our study, patients with AH and RIS were older, more frequently used antiplatelets prior IS, and had higher admission glycemia in comparison with patients without RIS (Table 2). Age

Table 4: Comparison of demographic, baseline clinical characteristics and outcomes between patients with elevated blood pressure on BP Holter and with normal levels

	Elevated BP	Normal BP	<i>p</i>
N	26	58	
Males (n, %)	19 (73.1)	20 (34.5)	0.001
Age (years, mean \pm SD)	43.9 \pm 5.6	41.3 \pm 6.1	0.068
IS in anterior circulation (n, %)	18 (69.2)	39 (67.2)	0.857
AH (n, %)	14 (53.8)	18 (31.0)	0.047
IHD (n, %)	1 (3.8)	0	1.000
DM (n, %)	1 (3.8)	2 (3.4)	1.000
Hyperlipidemia (n, %)	11 (42.3)	23 (39.7)	0.819
Peripheral arterial disease (n, %)	0	0	–
BMI ≥ 25 (n, %)	13 (50.0)	36 (62.1)	0.300
Obesity (BMI > 30, n, %)	6 (23.1)	11 (19.0)	0.665
AS changes in carotid arteries (n, %)	13 (50.0)	14 (24.1)	0.019
Smoking (n, %)	14 (53.8)	19 (32.8)	0.067
Cryptogenic IS (n, %)	22 (84.6)	47 (81.0)	0.768
Admission SBP (mm Hg, median)	148	141	0.148
Admission DBP (mm Hg, median)	90	85	0.013
IV thrombolysis (n, %)	9 (34.6)	22 (37.9)	0.771
Mechanical thrombectomy (n, %)	4 (15.4)	9 (15.5)	1.000
Three-month clin. outcome (mRS, median)	0	0	0.170
Good 3-month clin. outcome (mRS 0–2)	25 (96.2)	58 (100)	0.310
Three-month mortality (n, %)	0	0	–
Follow-up (median, range, months)	15 (9–36)	15 (7–30)	0.352
Recurrent IS (n, %)	1 (3.8)	1 (1.7)	1.000
Patients on AH medication (n, %)	10 (38.5)	17 (29.3)	0.406

AH = arterial hypertension; AS = atherosclerotic; BMI = body mass index; BP, blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; DM = diabetes mellitus; IHD = ischemic heart disease; IS = ischemic stroke; IV = intravenous; mRS = modified Rankin scale; SBP = systolic blood pressure.

and prior use of antiplatelets were found only predictors of RIS in young IS patients with AH in our study in univariate LRA model (Table 3) and multivariate stepwise LRA model showed only the prior use of antiplatelets as predictor of RIS. These findings also support the concept of “risk profile” in young IS patients, who were treated with antiplatelets prior IS for the presence of VRF.

Most (74.2%) of our patients with AH had cryptogenic etiology of IS according to the ASCOD classification and the second most frequent (10%) cause was cardio-embolism

(Table 1). Patients with AH and RIS had the large vessels disease (16.7%) as the second most frequent cause (after cryptogenic etiology) (Table 2), which was more frequent in comparison with the patients without RIS (0%) (Table 2). Higher frequency of large vessels disease as a cause of stroke in the young patients with AH, who suffered from RIS, may indicate the significant role of atherosclerosis and VRFs in stroke recurrence in these patients.

Elevated levels of BP on outpatient BP Holter 1 month after discharge were present in 31% of our patients (Table 4). Patients with abnormal outpatient BP Holter were older, had more frequently AH and AS changes in carotid arteries, but they had similar rate of RIS during the FUP as those with normal levels (Table 4). A recent report showed suboptimal use of antihypertensive medication in one-third of all young users after IS. Furthermore, young users of antihypertensive medication had lower risk of RIS and mortality compared to non-users after IS.²¹

In our study, 62.5% of patients with AH used antihypertensives prior IS. This rate corresponds to 59.6% of AH users – young IS patients enrolled in the Helsinki Young Stroke Registry.²¹ The data from this registry showed a higher proportion of antihypertensive use and better usage in patients with higher age. Furthermore, the higher frequency of use of antihypertensives was associated with presence of VRF.²¹

Our study has limitations. Single-center design was used in our study and was based on the protocol of the prospective HISTORY.²² A very low number of patients, who underwent the outpatient BP Holter 1 month after discharge, was analyzed and thus, the results of the comparison between the patients with normal and elevated levels of BP were very limited. We did not analyze clinically asymptomatic RIS detected on MRI because not all patients underwent control MRI during the FUP.

In conclusion, AH was frequent in young IS patients and its presence increased the risk of RIS in them, especially in those with presence of other VRF. Abnormal levels of BP on outpatient BP Holter after discharge did not increase the risk of RIS. Despite frequent unknown cause of IS in young patients, targeted prevention in those with AH and other VRF may reduce the IS recurrence.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the AZV – Health Research Council, Ministry of Health of Czech Republic under grant n. 17-30101A, and by the Internal Grant Agency Palacký University Medical school under grant n. IGA LF UP_006_2020.

CONFLICT OF INTEREST

All authors have no conflict of interest.

STATEMENT OF AUTHORSHIP

PD and DS: study concept and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data; drafting and critical revision of the manuscript for important intellectual content; and final approval of the version to be published. JV and MH: acquisition of data, responsibility for cardiologic part of study, and analysis and interpretation of BP values. JZ: statistical analysis and interpretation of analysis. MK, AB, DF, TD, and TV: acquisition

of data and critical revision of the manuscript for important intellectual content. MT and PK: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

REFERENCES

- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:143–52. doi: 10.1161/CIR.0b013e318282ab8f.
- Mustanoja S, Putaala J, Gordin D, et al. Acute-phase blood pressure levels correlate with a high risk of recurrent strokes in young-onset ischemic stroke. *Stroke*. 2016;47:1593–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.012944
- PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet*. 2001;358(9287):1033–41. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5
- Arima H, Chalmers J. PROGRESS: prevention of recurrent stroke. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13:693–702. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00530.x
- Liu L, Wang Z, Gong L, et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertens Res*. 2009;32:1032–40. doi: 10.1038/hr.2009.139
- Rosengren A, Giang KW, Lappas G, et al. Twenty-four-year trends in the incidence of ischemic stroke in Sweden from 1987 to 2010. *Stroke*. 2013;44:2388–93. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001170
- Ramirez L, Kim-Tenser MA, Sanossian N, et al. Trends in acute ischemic stroke hospitalizations in the United States. *J Am Heart Assoc*. 2016;11:e003233. doi: 10.1161/JAHA.116.003233.
- George MG, Tong X, Bowman BA. Prevalence of cardiovascular risk factors and strokes in younger adults. *JAMA Neurol*. 2017;74:695–703. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.0020
- Putaala J. Ischemic stroke in the young: current perspectives on incidence, risk factors, and cardiovascular prognosis. *Eur Stroke J*. 2016;1(1):28–40. doi: 10.1177/2396987316629860
- Béjot Y, Delpont B, Giroud M. Rising stroke incidence in young adults: more epidemiological evidence, more questions to be answered. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5):e003661. Published 2016 May 11. doi: 10.1161/JAHA.116.003661
- Ekker MS, Verhoeven JI, Vaartjes I, et al. Stroke incidence in young adults according to age, subtype, sex, and time trends. *Neurology*. 2019;92(21):e2444–54. doi: 10.1212/WNL.00000000000007533
- Vangen-Lonne AM, Wilsgaard T, Johnsen SH, et al. Time trends in incidence and case fatality of ischemic stroke: the tromso study 1977–2010. *Stroke*. 2015;46:1173–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.008387
- Putaala J, Metso AJ, Metso TM, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke*. 2009;40:1195–203. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.529883.
- Putaala J, Yesilot N, Waje-Andreassen U, et al. Demographic and geographic vascular risk factor differences in European young adults with ischemic stroke: the 15 cities young stroke study. *Stroke*. 2012; 43: 2624–2630. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.662866
- Wolf ME, Grittner U, Böttcher T, et al. Phenotypic ASCO characterization of young patients with ischemic stroke in the prospective multicentre observational sifap1 study. *Cerebrovasc Dis*. 2015;40:129–35. doi: 10.1159/000434760.
- Pezzini A, Grassi M, Lodigiani C, et al. Predictors of long-term recurrent vascular events after ischemic stroke at young age: the Italian Project on Stroke in Young Adults. *Circulation*. 2014;129:1668–76. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005663
- Putaala J, Haapaniemi E, Metso AJ, et al. Recurrent ischemic events in young adults after first-ever ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2010;68:661–71. doi: 10.1002/ana.22091

18. Rutten-Jacobs LC, Arntz RM, Maaijwee NA, et al. Long-term mortality after stroke among adults aged 18 to 50 years. *JAMA*. 2013;9:1136–44. doi: 10.1001/jama.2013.842
19. Andersson C, Vasan RS. Epidemiology of cardiovascular disease in young individuals. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15:230–40. doi: 10.1038/nrcardio.2017.154
20. Yano Y, Stamler J, Garside DB, et al. Isolated systolic hypertension in young and middle-aged adults and 31-year risk for cardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:327–35. doi: 10.1016/j.jacc.2014.10.060.
21. van Dongen MME, Aarnio K, Martinez-Majander N, et al. Use of antihypertensive medication after ischemic stroke in young adults and its association with long-term outcome. *Ann Med*. 2019;51(1):68–77. doi: 10.1080/07853890.2018.1564358
22. Kral M, Skoloudik D, Sanak D, et al. 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;156:284–9. doi: 10.5507/bp.2012.094.
23. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. On behalf of the American Heart Association Stroke Council. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49:e46–110. doi: 10.1161/STR.000000000000158.
24. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, et al. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (updated ASCO phenotyping). *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(1):1–5. doi: 10.1159/000352050.
25. Whitworth JA. World Health Organization ISoHWG. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1983–92. doi: 10.1097/00004872-200311000-00002
26. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376:112–23. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3
27. Putaala J, Haapaniemi E, Kaste M, et al. How does number of risk factors affect prognosis in young patients with ischemic stroke? *Stroke*. 2012;43:356–61. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.635276
28. Kivioja R, Pietilä A, Martinez-Majander N, et al. Risk factors for early-onset ischemic stroke: a case-control study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e009774. doi: 10.1161/JAHA.118.009774.
29. Aigner A, Grittner U, Rolfs A, et al. Contribution of established stroke risk factors to the burden of stroke in young adults. *Stroke*. 2017;48:1744–51. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016599.
30. Yesilot Barlas N, Putaala J, Waje-Andreassen U, et al. Etiology of first-ever ischemic stroke in European young adults: the 15 cities young stroke study. *Eur J Neurol*. 2013;20:1431–9. doi: 10.1111/ene.12228.

Příloha 3. Původní vědecká práce

Šaňák D, **Divišová P**, Hutyra M, Král M, Bártková A, Zapletalová J, Látal J, Dorňák T, Hudec Š, Franc D, Polidar P, Veverka T, Kaňovský P. Risk of recurrent ischemic stroke in young cryptogenic patients with embolic stroke of undetermined source. *J Neurol Sci.* 2020 Sep 15;416:116985. doi: 10.1016/j.jns.2020.116985. Epub 2020 Jun 13. PMID: 32563078.



Risk of recurrent ischemic stroke in young cryptogenic patients with embolic stroke of undetermined source



Daniel Šaňák^{a,*}, Petra Divišová^a, Martin Hutýra^b, Michal Král^a, Andrea Bártková^a, Jana Zapletalová^c, Jan Látal^b, Tomáš Dorňák^a, Štěpán Hudec^b, David Franc^a, Petr Polidar^a, Tomáš Veverka^a, Petr Kaňovský^a

^a Comprehensive Stroke Center, Department of Neurology, Palacký University Medical School and Hospital, Olomouc, Czech Republic

^b Department of Cardiology, Palacký University Medical School and Hospital, Olomouc, Czech Republic

^c Department of Biophysics and statistics, Palacký University Medical School, Olomouc, Czech Republic

ARTICLE INFO

Keywords:

Young ischemic stroke
Cryptogenic
Embolic stroke of undetermined source
Recurrent ischemic stroke

ABSTRACT

Introduction: Elderly cryptogenic ischemic stroke (IS) patients with embolic stroke of undetermined source (ESUS) have a high risk of recurrent IS (RIS) compared to other stroke subtypes. In young ESUS patients, different sources of embolism may be a cause and the risk of RIS remains not enough established. The aim was to assess and compare risk of RIS between ESUS and non-ESUS patients < 50 years.

Methods: The study set consisted of young acute IS patients < 50 years enrolled in the prospective HISTORY (Heart and Ischemic STroke Relationship study) study registered on [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01541163) (NCT01541163). In all analyzed patients, the brain ischemia was confirmed on CT or MRI. All patients underwent identical diagnostic protocol including TEE and long-term ECG-Holter. Cause of IS was assessed according to the ASCOD classification.

Results: Of 320 enrolled patients < 50 years, 219 (68.4%) were identified as cryptogenic (119 males, mean age 41.4 ± 7.2 years) and 122 (38.1%) patients fulfilled the ESUS criteria. During the follow-up with a median of 34 months, three (2.5%) ESUS and 5 (5.2%) non-ESUS patients suffered from RIS ($p = .471$). One-year risk of RIS was 0.008 (95% CI: 0–0.025) for ESUS and 0.036 (95% CI: 0–0.076) for non-ESUS patients ($p = .262$).

Conclusion: The risk of RIS was very low in ESUS patients and did not differ from those with non-ESUS. Our finding may indicate that antiplatelet therapy can be effective in the secondary prevention in young ESUS patients if high-risk sources of embolization are excluded extensively.

1. Introduction

Cryptogenic ischemic strokes (CIS) are most frequent in young patients, however the reported rates varied significantly due to different diagnostics assessments, different age limits and by different definitions of CIS [1–5]. The concept of embolic stroke of undetermined source (ESUS) was introduced for those CIS patients, in whom embolism was the most likely mechanism of stroke [6]. In elderly ESUS patients, based on the results of the randomized trials EMBRACE and CRYSTAL-AF, the undetected paroxysmal atrial fibrillation (AF) is considered the frequent cause. [7,8]. In young ESUS patients, other sources of embolism prevail [6,9].

Previous meta-analysis reported different proportions of ESUS patients (9–25%) in common stroke population [10]. Other studies

showed that ESUS patients were younger [11], had less traditional vascular risk factors [12] and had higher risk of RIS strokes compared to other CIS patients [10,13–15].

Elderly CIS patients with ESUS may have a higher risk of recurrent ischemic stroke (RIS) compared to the other stroke subtypes [14,16], probably due to undetected paroxysmal AF (PAF) [6,16]. Nevertheless, recent results of two great randomized trials with ESUS patients did not show a superiority of anticoagulation therapy with direct oral anticoagulants compared to acetylsalicylic acid in the secondary prevention [17,18].

A very few studies investigated systematically young ESUS patients; In the NAVIGATE ESUS trial, only the patients over 49 years were enrolled [17], and in the RE-SPECT ESUS trial, only 11% of patients aged 40–50 years were enrolled and with 3.1–3.9% of RIS during the study

* Corresponding author at: Comprehensive Stroke Center, Department of Neurology, Palacký Medical School and University Hospital, I. P. Pavlova 6, 77520 Olomouc, Czech Republic.

E-mail address: daniel.sanak@fnol.cz (D. Šaňák).

<https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116985>

Received 23 April 2020; Received in revised form 20 May 2020; Accepted 10 June 2020

Available online 13 June 2020

0022-510X/ © 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

follow-up [18]. The most recent study from the Helsinki Young Stroke Register showed that young ESUS patients had the second lowest risk of RIS and mortality compared to the other the TOAST stroke subtypes [19]. This may indicate that different sources of embolism than paroxysmal AF should be considered the cause of ESUS in young patients [9,18,20].

We aimed to assess and compare the risk of RIS between young ESUS and other CIS patients under 50 years, who were enrolled in the prospective HISTORY study [21] and were classified etiologically according to the ASCOD system [22]. Furthermore, demographic and clinical characteristics, laboratory parameters and transoesophageal echocardiography (TEE) abnormalities were analyzed to find possible predictors of RIS in these patients.

2. Subjects and methods

The study set consisted of consecutive CIS patients < 50 years, who were enrolled in the prospective single-center observational HISTORY (Heart and Ischemic STroke Relationship study) study registered on [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (identifier NCT01541163) between years 2011 and 2019 [21]. The study protocol was published in a detail previously [21] and thus, we present here a part, which was essential for this study.

All enrolled patients underwent an identical diagnostic protocol, which involved computed tomography (CT) or magnetic resonance (MRI) including CT or MRI angiography, ultrasound of cervical and cerebral arteries, TEE with the use of contrast agent for a bubble test, ultrasound of veins of both upper and lower limbs in patients with the TEE finding of right-left shunt to exclude present or previous deep vein thrombosis [23]. In all patients without presence of AF at the admission or during a hospital stay at stroke unit, a 24-h ECG Holter, and 3- or 4-week ECG-Holter monitoring were performed.

A 3-month clinical outcome was assessed by an experienced certified neurologist and using the modified Rankin Scale (mRS) with a score 0–2 for a good outcome. All patients used antiplatelets in the secondary prevention; acetylsalicylic acid (ASA) 100 mg daily or clopidogrel 75 mg daily. Most enrolled patients were followed through a clinical or phone controls at least once a year in the follow-up (FUP).

Causes of strokes were classified and graded according to the ASCOD classification [22]. All patients without the ASCOD score “grade 1” (potentially causal) were classified as cryptogenic [22]. PFO was considered the stroke cause (“grade 1”) in case of evidence of paradoxical embolism only [22].

Patients were identified as “ESUS” according to the ESUS criteria [6]: a) IS detected on CT or MRI that was not lacunar (lacunar defined as a subcortical infarct smaller than or equal to 1.5 cm on CT/conventional MR scans or ≤ 2.0 cm on MRI diffusion images) in largest dimension, and in the distribution of the small, penetrating cerebral arteries; b) absence of extracranial or intracranial atherosclerosis causing $\geq 50\%$ luminal stenosis in arteries supplying the area of ischemia; c) no major-risk cardioembolic source of embolism (permanent or paroxysmal atrial fibrillation and flutter, intracardiac thrombus, prosthetic cardiac valve, cardiac tumors, mitral stenosis, recent [< 4 weeks] myocardial infarction, left

ventricular ejection fraction less than 30%, valvular vegetations, or infective endocarditis); d) no other specific cause of stroke identified (e. g. arteritis, dissection, migraine/vasospasm, drug misuse) [6].

The study protocol was in a compliance with the Declaration of Helsinki (1975) and was approved by the Ethical Committee of our hospital. All patients gave an informed consent to participation in the study.

Statistical analysis SPSS software (version 22.0; SPSS, Chicago, Illinois) was used for the statistical analysis. Normality of distribution was checked using the Shapiro-Wilk test. All parameters with non-normal distributions are presented as means \pm SD, medians, and interquartile ranges. The Man-Whitney test was used for non-parametric values and the chi-square test and Fisher's exact test were used for

Table 1
Patients' demographic and baseline stroke characteristics.

Parameter	ESUS patients	non-ESUS patients	<i>p</i>
N (males, %)	122 (67, 54.9)	97 (52, 53.6)	0.847
Age (years), mean \pm SD	40.7 \pm 7.3	42.2 \pm 7.1	0.053
Admission NIHSS (median)	5	2	< 0.0001
Stroke in AC (n, %)	91 (74.6)	71 (73.2)	0.815
Arterial hypertension (n, %)	39 (32.0)	41 (42.3)	0.116
Diabetes mellitus (n, %)	6 (4.9)	9 (9.3)	0.204
Hyperlipidemia (n, %)	49 (40.2)	44 (45.4)	0.440
Ischemic heart disease (n, %)	0	3 (3.1)	0.085
Smoking (n, %)	50 (41.0)	41 (42.3)	0.848
BMI, median (range)	26.0 (18.0–45.5)	26.9 (17.0–49.0)	0.178
Obesity (BMI > 30), (n, %)	24 (19.7)	23 (23.7)	0.470
Prior use of antiplatelets (n, %)	2 (1.6)	5 (5.2)	0.245
IV thrombolysis (n, %)	57 (46.7)	27 (27.8)	0.004
Mech. thrombectomy (n, %)	29 (23.8)	3 (3.1)	< 0.0001
Admission SBP (median, mm Hg)	140	143	0.408

AC = anterior circulation, BMI = body mass index, IV = intravenous, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, SBP = systolic blood pressure, SD = standard deviation,

parametric values. Univariable and multivariable logistic regression analysis (LRA) were used to evaluate analyzed variables as possible predictors of recurrent IS (RIS). Multivariate regression model was adjusted for potential confounders. Kaplan-Meier analysis was used for the calculation of the 1-year risk of RIS and Cox regression model was used for the comparison of risk of RIS between ESUS and non-ESUS patients. All tests used an α -level of 0.05 for significance.

3. Results

Three hundred twenty (176 males, mean age 41.1 ± 7.9 years) young patients < 50 years with transient ischemic attack and ischemic stroke were enrolled in the prospective HISTORY study between years 2011 and 2019. Two hundred nineteen (68.4%) of them were identified as CIS (119 males, mean age 41.4 ± 7.2 years) according to the ASCOD classification and comprised the study set. Patients demographic, baseline and clinical characteristics are shown in [Table 1](#) and laboratory parameters and clinical outcomes in [Table 2](#).

One hundred twenty-two (38.1%) patients fulfilled the ESUS criteria. Patients with ESUS had more severe strokes (median of admission NIHSS 5 vs. 2, $p < .0001$) and were more frequently treated with IV thrombolysis (46.7 vs. 27.8%, $p = .004$) and with mechanical thrombectomy (23.8 vs. 3.1%, $p < .0001$) when compared to non-ESUS patients ([Table 1](#)). Fewer patients with ESUS reached good outcome (mRS 0–2) after 3 months than non-ESUS patients (85.2 vs. 95.9%, $p = .009$) ([Table 2](#)) and had less frequently atherosclerotic (AS) changes in ascendant aorta and aortal arch (AAA) visible on TEE (6.6 vs. 17.5%, $p = .011$) ([Table 2](#)).

During the FUP with a median of 34 months (mean: 37 ± 27 months), three (2.5%) ESUS and five (5.2%) non-ESUS patients suffered from RIS ($p = .471$) ([Table 2](#)). Patients with RIS were older (47.3 vs. 41.1 years, $p = .004$), more obese (62.5 vs. 19.9%, $p = .013$) and had more frequently AS changes in AAA on TEE (50.0 vs. 9.9%, $p = .007$) ([Table 3](#)). No significant difference was found in all investigated demographic, clinical and laboratory parameters and outcomes including the time interval to RIS between the ESUS and non-ESUS patients with RIS ([Table 4](#)). Etiology of RIS remained unknown in two (66.7%) ESUS patients and four (80%) non-ESUS patients ($p = .643$).

One-year risk for RIS calculated using Kaplan-Meier analysis was 0.008 (95% CI: 0–0.025) for the ESUS patients and 0.036 (95% CI: 0–0.076) for the non-ESUS patients ($p = .262$) ([Fig. 1](#)). Cox regression

Table 2
Patients' laboratory parameters and clinical outcomes.

Parameter	ESUS pts	non-ESUS pts	<i>p</i>
Admit GLY (median, range, mmol/L)	5.8 (3.7–14.7)	5.6 (4.1–29.4)	0.553
D-dimer level > 500 µg/l (n, %)	43/113 _s (38.1)	29/90 _s (32.2)	0.388
Total Cho (median, range, mmol/L)	4.7 (2.3–6.8)	4.7 (2.8–8.2)	0.751
LDL-Cho (median, range, mmol/L)	2.6 (0.9–6.6)	2.6 (0.8–6.0)	0.888
NT-proBNP (median, range, ng/L)	74.2 (11.9–2599)	62.2 (5.1–11,578)	0.132
Troponin T (median, range, ng/L)	8.1 (0–9.0)	3.2 (0–11.1)	0.593
AS plaques in CCA/ICA/VA (n, %)	30 (24.6)	33 (34.1)	0.126
PFO with R-L shunt (n, %)	34 (27.9)	23 (23.7)	0.486
AS changes in AAA on TEE (n, %)	8 (6.6)	17 (17.5)	0.011
MRS at 3 M (median, range)	0 (0–6)	0 (0–6)	0.002
Patients with mRS 0–2 at 3 M (n, %)	104 (85.2)	93 (95.9)	0.009
3-month mortality (n, %)	1 (0.8)	1 (1.0)	1.000
FUP (median, mean ± SD, months)	34 (38 ± 27)	32 (36 ± 26)	0.668
Recurrent ischemic stroke (n, %)	3 (2.5)	5 (5.2)	0.471

* D-dimers were not collected in all patients, AAA = ascendant aorta and arch, Admit = admission, AS = atherosclerotic, CCA = common carotid artery, FUP = follow-up, GLY = glycemia, ICA = internal carotid artery, Cho = cholesterol, M = months, MRS = modified Rankin Scale, PFO = patent foramen ovale, R-L = right-left, TEE = transoesophageal echocardiography, VA = vertebral artery.

Table 3
Comparison of demographic, baseline characteristics, laboratory parameters and clinical outcomes between young CIS patients with and without recurrent ischemic stroke.

	Non-RIS pts	RIS pts	<i>p</i>
RIS (n, %)	211	8	–
Males (n, %)	119 (55.0)	2 (25.0)	0.144
Age (years), mean ± SD	41.1 ± 7.3	47.3 ± 1.7	0.004
First stroke in AC (n, %)	155 (73.5)	7 (87.5)	0.684
Admission NIHSS in first stroke (median)	4	4	0.558
Arterial hypertension (n, %)	74 (35.1)	6 (75.0)	0.053
Diabetes mellitus (n, %)	14 (6.6)	1 (12.5)	0.439
Hyperlipidemia (n, %)	90 (42.7)	3 (37.5)	1.000
Ischemic heart disease (n, %)	3 (1.4)	0	1.000
Smoking (n, %)	87 (41.2)	4 (50.0)	0.721
BMI, median (range)	26.1 (17–49)	30.9 (20–38)	0.108
BMI > 25 (n, %)	120 (56.9)	6 (75.0)	0.472
Obesity (BMI > 30), (n, %)	42 (19.9)	5 (62.5)	0.013
Prior use of antiplatelets* (n, %)	6 (2.8)	1 (12.5)	0.232
Total Cho (median, range, mmol/L)	4.7 (2.3–8.2)	4.2 (2.9–5.6)	0.399
LDL-Cho (median, range, mmol/L)	2.6 (0.9–6.6)	2.2 (0.8–3.4)	0.161
AS plaques in CCA/ICA/VA (n, %)	60 (28.4)	3 (37.5)	0.692
PFO with R-L shunt (n, %)	44 (20.9)	0	0.363
AS changes in AAA on TEE (n, %)	21 (9.9)	4 (50.0)	0.007

* prior the first ischemic stroke, AAA = ascendant aorta and arch, AC = anterior circulation, AS = atherosclerosis, BMI = body mass index, CCA = common carotid artery, ICA = internal carotid artery, PFO = patent foramen ovale, RIS = recurrent ischemic stroke, R-L = right-left, TEE = transoesophageal echocardiography, VA = vertebral artery.

model showed no difference in the time interval to RIS between ESUS and non-ESUS patients (OR: 0.450, 95% CI: 0.108–1.885, *p* = .275).

Univariate LRA did not find any of all tested variables as a predictor for RIS in the ESUS patients (Table 5). In non-ESUS patients, obesity and presence of AS changes in AAA on TEE were found as predictors of RIS (Table 5). It was not possible to perform multivariate LRA due to a low number of RIS.

4. Discussion

In our study, 2.5% of young ESUS patients < 50 years suffered from RIS during the FUP of three years. Our finding corresponds to recently reported 9% of young ESUS patients (15–49 years), who suffered from RIS during the median FUP of 10.1 years [19]. Patients with RIS in our study were older, had more frequently AS changes in AAA on TEE and were more frequently obese than those without RIS (Table 3), but no difference was found between ESUS and non-ESUS patients with RIS (Table 4). We cannot exclude definitely that this “neutral” comparison

Table 4
Comparison of ESUS and non-ESUS patients with recurrent ischemic stroke.

	ESUS pts	non-ESUS pts	<i>p</i>
RIS (n, %)	3/122 (2.5)	5/97 (5.2)	0.471
Males (n, %)	1 (33.3)	1 (20.0)	1.000
Age (years), mean ± SD	46.7 ± 2.5	47.6 ± 1.1	0.649
First stroke in AC (n, %)	3 (100)	4 (80.0)	1.000
Arterial hypertension (n, %)	2 (66.7)	4 (80.0)	1.000
Diabetes mellitus (n, %)	1 (33.3)	0	0.375
Hyperlipidemia (n, %)	0	3 (60.0)	0.196
Ischemic heart disease (n, %)	0	0	–
Smoking (n, %)	2 (66.7)	2 (40.0)	1.000
BMI, median (range)	24.0 (20.0–30.5)	33.0 (26.4–38.0)	0.053
Obesity (BMI > 30), (n, %)	1 (33.3)	4 (80.0)	0.464
Prior use of antiplatelets* (n, %)	0	1 (20.0)	1.000
Total Cho (median, range, mmol/L)	3.9 (3.9–4.9)	4.2 (2.9–5.6)	0.453
LDL-Cho (median, range, mmol/L)	2.3 (2.2–2.5)	2.1 (0.8–3.4)	0.289
AS plaques in CCA/ICA/VA (n, %)	1 (33.3)	2 (40.0)	1.000
PFO with R-L shunt	0	0	–
AS changes in AAA on TEE	1 (33.3)	3 (60.0)	1.000
Time to RIS (median, mean ± SD, months)	13 (12 ± 9)	12 (25 ± 24)	0.881
Admission NIHSS in RIS (median)	4	3	0.651
RIS in AC (n, %)	3 (100)	3 (60.0)	0.464
3 month mRS of RIS (median)	0	0	0.752

* prior the first IS, AAA = ascendant aorta and arch, AC = anterior circulation, BMI = body mass index, CCA = common carotid artery, ICA = internal carotid artery, mRS = modified Rankin Scale, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, PFO = patent foramen ovale, RIS = recurrent ischemic stroke, R-L = right-left, SD = standard deviation, TEE = transoesophageal echocardiography, VA = vertebral artery.

may be affected by a very low number of patients with RIS that we had analyzed.

The portion of ESUS patients (38.1%) in our cohort of young IS patients exceeded previously reported rates (9–25%) in common stroke population [10] as well as the rate (21%) from the Helsinki report of young IS patients [19]. The highest ESUS frequency (42%) was reported from the Portugal study on 100 young patients (18–55 years) [24]. One of the possible explanations (except the known higher incidence of CIS related to young age) may be the use of the ASCOD classification of stroke subtypes with a strict grading of causality (“grade 1” - potentially causal) in our study. This might lead to a higher number of CIS patients (68.4%) when compared to the Helsinki register (43%) [19]. Other reason of the higher portion of ESUS patients in our study may be the fact that most our patients underwent brain MRI (including DWI) and if the first exam (usually at the time of admission) was negative, we

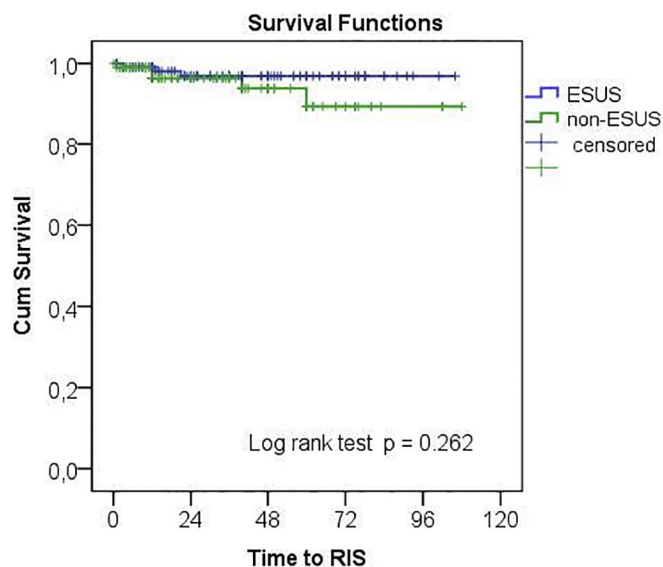


Fig. 1. Kaplan-Meier curves of the survival to recurrent ischemic stroke in ESUS patients and non-ESUS patients.

repeated MRI during the hospitalization to visualize a symptomatic ischemic lesion.

Previous studies reported lower age and less traditional vascular risk factors (VRF) in the ESUS patients compared to other stroke subtypes in a common stroke population [11,12]. Similarly, young ESUS patients in the Helsinki Registry were younger and had fewer VRF than other stroke subtypes [19]. In our study, the rates of VRF did not vary between our ESUS and non-ESUS patients (Table 1). The age and frequency of VRF in our ESUS patients did not exceed the rates in Helsinki Registry except the frequency of AS changes in carotid arteries (24.6 vs. 1.5%) [19].

Our ESUS patients had more severe strokes (median of admission NIHSS was 5) than non-ESUS patients (Table 1). This is in a discrepancy with the report from the Helsinki Registry, in which the ESUS patients had the lowest median of NIHSS from all stroke subtypes [19]. Analysis of eight previous ESUS studies, mostly in elderly stroke patients, showed a wide range of median of admission NIHSS (3–7) [10]. Hawkes et al. reported milder strokes in the ESUS patients than in those with cardio-embolic cause [12]. The higher NIHSS score in our ESUS patients

may be related to more frequent treatment with IV thrombolysis (46.7%) and with mechanical thrombectomy (23.8%) (Table 1). This finding may indicate frequent embolization with larger emboli into large cerebral vessels, however this mechanism of ESUS is now suggested less frequent and mostly in the patients with undetected PAF or the other major cardiac sources of embolism. It is hypothesized, based on the fact that ESUS patients are younger and have mild strokes, that ESUS is usually caused by relatively small emboli from valvular and arterial sources [10]. Furthermore, most minor risk sources produce small emboli [6]. Thus, we cannot explain sufficiently our finding of more severe strokes and more frequent treatment with IV thrombolysis and mechanical thrombectomy in our ESUS patients. We did not find a higher rate of PFO with R-L shunt or more frequent presence of AS changes in carotid or vertebral arteries in our ESUS patients (Tables 1, 2). Even, our ESUS patients had less frequently detected AS changes in AAA on TEE (Table 2). Furthermore, recent reports consider AS changes in carotid arteries and aortic arch atheroma as source of cerebral embolism in older ESUS patients [20]. A histopathological analysis of extracted thrombi by the mechanical thrombectomy in the ESUS patients was expected being helpful in the identification of embolization source, but previous studies showed different compositions of extracted thrombi in these patients [25,26]. Moreover, recently reported histopathologic analysis of extracted thrombi did not show a remarkable difference between cardioembolic, atherothrombotic and cryptogenic patients [27].

Results of two randomized trials with the ESUS patients in the secondary prevention were published recently, but only in one of them (the RE-SPECT ESUS trial), the young ESUS patients were enrolled and with an age limit of 40–50 years [17,18]. Three hundred twenty young ESUS patients were on ASA (100 mg daily) and 3.1% of them suffered from recurrent stroke of any type during a median of FUP 19 months [18]. Two hundred eighty-five young patients were on dabigatran (2 × 150 mg daily) with 3.9% of recurrent stroke of any type during the FUP (p = .33) [18].

We consider a potential strength of our study in the prospective design with identical and complete diagnostic protocol in all enrolled patients including a long-term ECG Holter and TEE with bubble test and detection of AS changes in ascendant aorta and arch. Another strength may be the use of the ASCOD classification for identifying the stroke cause with the strict grading of potential causality only as “grade 1” [22].

Our study has some limitations. A single center design with a relatively small study sample, which was caused by a generally low

Table 5

Univariate logistic regression analysis for identification of independent predictors of recurrent ischemic stroke; subgroup analysis of patients with ESUS and non-ESUS patients.

Subgroup variable	ESUS patients			Non-ESUS patients		
	p	OR	95% CI	p	OR	95% CI
Age	0.164	1.314	0.894–1.93	0.085	1.458	0.949–2.24
Admission NIHSS	0.384	0.840	0.567–1.24	0.205	1.125	0.938–1.35
Hypertension	0.959	1.066	0.094–12.1	0.117	5.946	0.639–55.3
Diabetes mellitus	0.063	11.400	0.879–147.8	*	*	*
Hyperlipidemia	*	*	*	0.519	1.829	0.292–11.5
Smoking	0.381	2.958	0.261–33.5	0.916	0.906	0.144–5.68
BMI > 25	0.502	0.435	0.038–4.94	*	*	*
Obesity (BMI > 30)	0.572	2.022	0.176–23.3	0.019	14.737	1.555–140
Prior use of antiplatelets	*	*	*	0.166	5.500	0.494–61.2
Total cholesterol > 5.0 mmol/L	*	*	*	0.855	1.187	0.188–7.48
LDL-cholesterol > 3.0 mmol/L	*	*	*	0.804	0.747	0.074–7.54
AS plaques in CCA/ICA	0.731	1.534	0.134–17.5	0.773	1.312	0.208–8.27
PFO with R-L shunt	*	*	*	0.812	0.761	0.081–7.18
AS changes in AAA on TEE	0.106	8.000	0.644–99.3	0.030	8.036	1.229–52.6

* impossible calculate due to a low rate of tested variable, AAA = ascendant aorta and aortal arch, AS = atherosclerotic, BMI = body mass index, CCA = common carotid artery, CI = confidence interval, ICA = internal carotid artery, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, OR = odds ratio, PFO = patent foramen ovale, R-L = right-left.

incidence of ischemic strokes in young population. Very low number of RIS did not allow to perform the multivariate LRA for identifying potential predictors of RIS in the ESUS patients. We did not stratify detected AS changes on TEE in ascending aorta and arch according to a plaque size, despite the fact that only AS plaques > 4 mm are generally considered a significant source of embolization. None of patients had AS plaques > 4 mm and we considered AS plaque < 4 mm as a mild or low-risk source and thus we involved all detected AS changes into the analysis. We did not analyze clinically asymptomatic RIS detected on MRI, because not all patients underwent control MRI during the FUP. We did not include transcranial doppler monitoring in the study diagnostic protocol for a screening of micro-embolism in cerebral arteries and for the confirmation of right-left shunt as well in our CIS patients [28–30], because all patients underwent TEE to exclude other relevant cardiac sources of embolism and functional abnormalities according to study protocol.

In conclusion, more than one third of young IS patients < 50 years had ESUS in our study cohort. ESUS patients had the same low risk of RIS as non-ESUS patients. The very low rate of RIS in both patients' groups could be related to an extensive exclusion of PAF and other high-risk sources of embolization and to a relatively low occurrence of low-risk sources of embolization. Thus, our findings may indicate that antiplatelet therapy can be effective in the long-term secondary prevention in young ESUS patients after extensive exclusion of high-risk sources of embolization, but a larger multi-centric prospective study is warranted.

Funding

The study was supported by the grant of AZV CR - Health Research Council, Ministry of Health of Czech Republic n. 17-30101A.

Declaration of Competing Interest

None.

References

- [1] J. Putaala, A.J. Metso, T.M. Metso, et al., Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry, *Stroke* 40 (2009) 1195–1203, <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.529883>.
- [2] N. Yesilot Barlas, J. Putaala, U. Waje-Andreassen, et al., Etiology of first-ever ischemic stroke in European young adults: the 15 cities young stroke study, *Eur. J. Neurol.* 20 (2013) 1431–1439, <https://doi.org/10.1111/ene.12228>.
- [3] A. Rolf, F. Fazekas, U. Grittner, et al., Acute cerebrovascular disease in young: stroke in young Fabry patient study, *Stroke* 44 (2013) 340–349, <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.663708>.
- [4] B. von Samowski, J. Putaala, U. Grittner, et al., Lifestyle risk factors for ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults in the stroke in young Fabry patients study, *Stroke* 44 (2013) 119–125, <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.665190>.
- [5] M.E. Wolf, U. Grittner, T. Böttcher, et al., Phenotypic ASCO characterisation of young patients with ischemic stroke in the prospective multicentre observational sifap1 study, *Cerebrovasc. Dis.* 40 (2015) 129–135, <https://doi.org/10.1159/000434760>.
- [6] R.G. Hart, H.C. Diener, S.B. Coutts, et al., Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct, *Lancet Neurol.* 13 (4) (2014) 429–438, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70310-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70310-7).
- [7] D.J. Gladstone, M. Spring, P. Dorian, et al., Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke, *N. Engl. J. Med.* 370 (26) (2014) 2467–2477, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311376>.
- [8] T. Sanna, H.C. Diener, R.S. Passman, et al., Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation, *N. Engl. J. Med.* 370 (26) (2014) 2478–2486, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313600>.
- [9] S. Jalini, R. Rajalingam, R. Nisenbaum, et al., Atrial cardiopathy in patients with embolic strokes of unknown source and other stroke etiologies, *Neurology* 92 (2019) 288–294, <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000006748>.
- [10] R.G. Hart, L. Catanese, K.S. Perera, et al., Embolic stroke of undetermined source: a systematic review and clinical update, *Stroke* 48 (2017) 867–872, <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016414>.
- [11] K.S. Perera, T. Vanassche, J. Bosch, et al., Embolic strokes of undetermined source: prevalence and patient features in the ESUS global registry, *Int. J. Stroke* 11 (5) (2016) 526–533, <https://doi.org/10.1177/1747493016641967>.
- [12] M.A. Hawkes, M.F. Farez, L. Pertierra, M.M. Gomez-Schneider, J.M. Pastor-Rueda, S.F. Ameriso, Differential characteristics, stroke recurrence, and predictors of covert atrial fibrillation of embolic stroke of undetermined source, *Int. J. Stroke* 13 (2) (2018) 190–194, <https://doi.org/10.1177/1747493017724624>.
- [13] S.C. Johnston, P. Amarenco, G.W. Albers, et al., Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack, *N. Engl. J. Med.* 375 (1) (2016) 35–43, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603060>.
- [14] G. Ntaios, V. Papavasileiou, H. Milionis, et al., Embolic strokes of undetermined source in the Athens stroke registry: an outcome analysis, *Stroke* 46 (2015) 2087–2093, <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009334>.
- [15] K.S. Perera, B. Swaminathan, R. Veltkamp, et al., Frequency and features of embolic stroke of undetermined source in young adults, *Eur Stroke J* 3 (2) (2018) 110–116, <https://doi.org/10.1177/2396987318755585>.
- [16] G. Ntaios, G.Y.H. Lip, K. Vemmos, et al., Age- and sex-specific analysis of patients with embolic stroke of undetermined source, *Neurology* 86 (6) (2017) 532–539, <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004199>.
- [17] R.G. Hart, M. Sharma, H. Mundl, et al., For the NAVIGATE ESUS investigators. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source, *N. Engl. J. Med.* 378 (2018) 2191–2201, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802686>.
- [18] H.C. Diener, R.L. Sacco, J.D. Easton, et al., For the RE-SPECT ESUS steering and committee and investigators. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source, *N. Engl. J. Med.* 380 (2019) 1906–1917, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813959>.
- [19] N. Martinez-Majander, K. Aarnio, J. Pirinen, et al., Embolic strokes of undetermined source in young adults: baseline characteristics and long-term outcome, *Eur. J. Neurol.* 25 (2018) 535–541, <https://doi.org/10.1111/ene.13540>.
- [20] Z. Bulwa, A. Gupta, Embolic stroke of undetermined source: the role of nonstenotic carotid plaque, *J. Neurol. Sci.* 382 (2017) 49–52, <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.09.027>.
- [21] M. Kral, D. Skoloudik, D. Sanak, et al., 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.* 156 (2012) 284–289, <https://doi.org/10.5507/bp.2012.094>.
- [22] P. Amarenco, J. Bogousslavsky, L.R. Caplan, et al., The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (updated ASCO phenotyping), *Cerebrovasc. Dis.* 36 (1) (2013) 1–5, <https://doi.org/10.1159/000352050>.
- [23] W.J. Powers, A.A. Rabinstein, T. Ackerson, et al., On behalf of the American Heart Association stroke council. 2018 guidelines for the early Management of Patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association, *Stroke* 49 (2018) e46–e110, <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000158>.
- [24] F. Ladeira, R. Barbosa, A. Caetano, et al., Embolic stroke of unknown source (ESUS) in young patients, *Int. J. Stroke* 10 (2015) 165, <https://doi.org/10.1111/ijvs.12596> Suppl A100.
- [25] P.P. Gratz, J. Gralla, H.P. Mattle, et al., Embolic strokes of undetermined source: support for a new clinical construct, *Lancet Neurol.* 13 (2014) 967, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70196-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70196-6).
- [26] T. Boeckh-Behrens, J.F. Kleine, C. Zimmer, et al., Thrombus histology suggests cardioembolic cause in cryptogenic stroke, *Stroke* 47 (2016) 1864–1871, <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013105>.
- [27] S. Duffy, R. McCarthy, M. Farrell, et al., Per-pass analysis of thrombus composition in patients with acute ischemic stroke undergoing mechanical thrombectomy, *Stroke* 50 (5) (2019) 1156–1163, <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023419>.
- [28] A.V. Alexandrov, M.A. Sloan, C.H. Tegeler, et al., Practice standards for transcranial Doppler (TCD) ultrasound. Part II. Clinical indications and expected outcomes, *J. Neuroimaging* 22 (2012) 215–224.
- [29] C.H. Lee, H.G. Kang, J.S. Lee, et al., Microbubble signal and trial of org in acute stroke treatment (TOAST) classification in ischemic stroke, *Journal Neur Sci* 390 (2018) 150–155, <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.04.034>.
- [30] P. Palazzo, P. Ingrand, P. Agius, et al., Transcranial Doppler to detect right-to-left shunt in cryptogenic acute ischemic stroke, *Brain Behav* 9 (2019) e01091, <https://doi.org/10.1002/brb3.1091>.

Příloha 4. Přehledový článek

Divišová, P; Šaňák, D. Příčiny ischemické cévní mozkové příhody u mladých pacientů, část I

Divišová, P; Šaňák, D. Příčiny ischemické cévní mozkové příhody u mladých pacientů, část II.

Zasláno k recenznímu řízení do Neurologie pro praxi

Příčiny ischemické cévní mozkové příhody u mladých pacientů, část I

MUDr. Petra Divišová, prof. MUDr. Daniel Šaňák, PhD, FESO

Úvod: Cévní mozková příhoda (CMP) je jednou z nejčastějších příčin morbidit a mortality ve vyspělých zemích, v České republice je třetí nejčastější příčinou úmrtí a nejčastější příčinou invalidity. Její incidence roste s věkem a obecně je vnímána jako nemoc starých. V posledních desetiletích ale roste incidence i v mladší populaci, podle recentních studií tvoří mladí jedinci 10–25 % všech pacientů s CMP (Putala, 2016; Putala et al., 2009; Béjot et al., 2016; Ekker et al., 2019). Dosud stále neapanuje shoda na definici věkové hranice „mladého pacienta“ s rozdílem až 15 let (od 45 do 60 let), ale obecně se vždy jedná o jedince v produktivním věku, proto následky CMP u těchto pacientů mají závažnější socioekonomický význam pro společnost. Etiologie ischemické CMP se u mladých pacientů také poměrně liší od starších pacientů, kdy převládá aterosklerotické postižení tepen a kardioembolizace. U mladých pacientů je spektrum příčin iktu daleko rozsáhlejší. Nicméně i přes extenzivní vyšetřovací možnosti zůstává u velké části pacientů etiologie iktu nezjištěna. Cílem tohoto článku je přinést praktický přehled příčin ischemické cévní mozkové příhody u mladých pacientů.

Klasifikace příčin iCMP: Dosud stále nejčastěji užívaná klasifikace TOAST z roku 1993 (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) dělí příčiny iktu na 5 subtypů viz tabulka 1 (Adams et al., 1993). Každý subtyp má dva stupně: etiologie pravděpodobná a etiologie možná (klinické a paraklinické vyšetření naznačují daný typ, ale vyšetření nejsou kompletní). Jeho hlavní nevýhodou však je, že do kategorie „neurčená etiologie“ jsou také řazeni pacienti s více než jednou určenou příčinou iktu

Novější klasifikace ASCOD publikovaná v roce 2013 dělí etiologii iktu do 5 kategorií podle stupně pravděpodobnosti (Tab.č.2) a navíc je každá z příčin odstupňována podle míry diagnostické jistoty (Amarencu et al., 2013).

V následující části textu budou probrány jednotlivé příčiny iktu u mladých pacientů dle ASCOD klasifikace.

1. Ateroskleróza velkých tepen (A, atherosclerosis; large vessel disease)

U mladých pacientů je ateroskleróza (AS) méně častou příčinou, v literatuře se uvádí výskyt AS jako příčiny kolem 10 % mladých pacientů (Putala, 2016; Putala et al., 2009; Varona et al., 2007; Rolfs et al., 2013; Griffiths et Sturm, 2011; Divišová et al., 2020), častěji u mužů. Frekvence AS příčiny se zvyšuje s věkem a množstvím vaskulárních rizikových faktorů (VRF), především hypertenze, hyperlipidémie, cukrovky, kouření (Divišová et al., 2020). Vliv má i genetická predispozice. AS postihuje nejvíce oblast bifurkace v karotickém řečišti. Mechanismem vzniku iktu může být lokální hypoperfúze při významné stenóze tepny nebo trombembolizace z nestabilního AS plátu. Terapie je založena na sanaci VRF a antiagregaci. U symptomatické stenózy extrakraniálního úseku karotického řečiště je pak indikována časná karotická endarterektomie či endovaskulární karotická angioplastika a stenting. U pacientů s intrakraniální stenózou lze zvážit krátkodobé užívání duální antiagregace po dobu 90 dnů.

2. Mikroangiopatie (S, small vessel disease, SVD)

Mikroangiopatie je charakterizována poškozením malých perforujících tepen zásobující subkortikální parenchym a hluboké struktury. Patofyziologicky se jedná o lipohyalinózu cévní stěny nebo ateriolsklerózu malých cév. Tyto procesy vedou k zúžení až okluzi cévy a ztrátě elasticity s rizikem hypoperfúze, ischemie či mikrokrvácení (microbleeds). Klinicky se mikroangiopatie projevuje jako tranzitorní ischemická ataka (TIA) či lakunární infarkt. SVD vede k rozvoji kognitivního deficitu, změnám nálad a chování, poruchám chůze a inkontinenci. Hlavním rizikovým faktorem je hypertenze, dále pak věk, mužské pohlaví, diabetes mellitus, dyslipidémie, hyperhomocysteinémie, obezita a

kouření. Etiologicky se mikroangiopatie podílí na vzniku iktu u mladých pacientů v širokém rozmezí 7-22 % (Putala, 2016; Putala et al., 2009; Varona et al., 2007; Rolfs et al., 2013; Griffiths et Sturm, 2011; Divišová et al., 2020; Prefasi et al. 2016). Základem sekundární prevence je antiagregace a management VRF.

3. Srdeční patologie (C, cardiac pathology)

Na rozdíl od starších pacientů, kde je kardioembolizace velmi častá, zejména v důsledku fibrilace síní, se u mladých jedinců objevují častěji jako příčiny iktu chlopenní vady včetně revmatického postižení, různé typy kardiomyopatií, infekční endokarditida, nádory srdečního svaly (myxom, fibroelastom) a v neposlední řadě také recentní infarkt myokardu s akinézou srdeční stěny. Samostatnou kapitolu pak představuje patentní foramen ovale.

Paroxysmální fibrilace síní je častým onemocněním, jehož incidence stoupá s věkem a její přítomnost zvyšuje riziko vzniku iCMP 3-5x. Nad 85 let jí trpí 18 % populace, ale do 65 let pouze 2 % (Escudero-Martínez et al., 2021). FS je zodpovědná až za 15 % všech iktů, u mladých pacientů však jen asi za 3-4 %. Použití dlouhodobého Holterovského EKG monitoringu může záchyt FS zvýšit (Šaňák et al., 2015).

Patentní foramen ovale: Podíl patentního foramen ovale (PFO) s pravolevým zkratem na vzniku iCMP je sporný a dlouhodobě jde o velmi diskutované téma. PFO je přítomný téměř u čtvrtiny běžné populace a jeho četnost klesá s věkem (Piechowski-Jozwiak et Bogousslavsky, 2013). Ačkoliv jeho přítomnost může být zcela asymptomatická, bývá asociován s kryptogenními iktu u mladých pacientů (Mas et al., 2001; Alsheikh-Ali et al., 2009). Méně častým nálezem je přítomnost aneurysma síňového septa, mechanismem vzniku iktu může být nejen paradoxní embolizace trombu z venózního řečiště, ale také embolizace z trombu přímo v kanále PFO. Obecně je přítomnost PFO asociována s kryptogenními iktu u mladších jedinců, kteří utrpěli embolizační iCMP (ESUS) a současně nemají VRF (Piechowski-Jozwiak et Bogousslavsky, 2013). V roce 2013 byl představen RoPE index (Risk of Paradoxal Embolism), který umožňuje identifikovat pacienty s vyšší pravděpodobností podílu PFO na vzniku kryptogenního iktu (Kent et al., 2013). Recentně bylo potvrzeno, že RoPE skóre dokáže poměrně spolehlivě predikovat míru kauzality PFO v daném případě a tím odlišit pacienty, kteří by mohli profitovat z uzávěru PFO od pacientů s pravděpodobně náhodně zjištěným PFO (Strambo et al., 2021).

4. Ostatní příčiny (O, other causes)

Tato kategorie představuje velmi heterogenní skupinu nemocí a patologických stavů, kterou pro větší přehlednost můžeme rozdělit z praktického hlediska podle souvisejících patologických okolností (Tabulka č. 3).

A) infekční a zánětlivé příčiny

Infekční endokarditida (IE) je závažné infekční onemocnění postihující srdeční endokard, nejčastěji chlopně, ale může postihnout i nástěnný endokard či zavedený umělý materiál (protézy, elektrody). Nejčastějším patogenem jsou bakterie (viridující streptococcus, staphylococcus aureus), méně často chlamydie a legionelly, u imunodeficientních pacientů plísně. Mortalita IF je stále vysoká, stafylokoková endokarditida má mortalitu 25-40 %, mykotická až 80 %. Embolizace do CNS je relativně častá komplikace IE (30 %). Při podezření na IF je vždy nutné provést hemokultivaci a jícnové ECHO.

Systémové infekce, ať už virové či bakteriální, zvyšují riziko iktu několika mechanismy. Dochází k dysregulaci imunitní odpovědi, která vede k cytokinové bouři a poškození endotelu, uvolnění TNF faktoru a aktivaci koagulačního systému se vznikem trombóz. U pacientů s těžkým průběhem infekce může dojít k akutnímu srdečnímu selhání, infarktu myokardu, diseminované intravaskulární koagulopatii, sepsi s oběhovým šokem či rozvoji srdeční arytmie. Některé infekce mají afinitu přímo v CNS – tuberkulóza, neurosyfilis, virové infekce (varicella zoster virus, HIV). Specifické jsou pak

purulentní meningitidy (pneumokok, meningokok), které působí lokálně a mohou poškodit cévní stěnu se vznikem vaskulitidy či trombózy.

Primární angiitida CNS (PACNS) je aseptické zánětlivé postižení cév mozku a jeho obalů. Jedná se o vzácné onemocnění častěji postihující muže (2:1) (Salvarani et al., 2007). Etiopatogeneze není známá, ale předpokládá se buněčně zprostředkovaná autoimunitní reakce. Granulomatózní zánět postihuje cévy malého a středního kalibru, dochází ke ztluštění cévní stěny a ztrátě pružnosti s následnou okluzí tepny či její ruptury. Klinický průběh je variabilní od benigního až po fulminantní. Nejčastějším příznakem je tupá bolest hlavy přítomná až u 60 % pacientů, dále změny chování, kognitivní deficit, epileptické záchvaty, tranzitorní či perzistující ložiskový deficit. Definitivní diagnózu stanoví až pozitivní biopsie, nicméně je zde vysoké riziko falešně negativního nálezu (až 25 %) (Hajj-Ali et Calabrese, 2014).

Obrovskobuněčná temporální arteritida (Hortonova nemoc) je zánětlivé onemocnění velkých a středních tepen postihující především starší ženy nad 50 let. Může se vyskytovat jako samostatná jednotka či spolu se syndromem polymyalgia rheumatica. Patofyziologicky jde o granulomatózní segmentární postižení způsobující stenózu až uzávěr tepny, především arteria carotis externa a její větve. Klinicky se projevuje kombinací příznaků celkových (chřipkovitých), neurologických a očních. Z neurologických příznaků jsou nejčastější bolest hlavy lokalizované temporálně, palpační bolestivost, otok a zarudnutí okolí temporální arterie a klaudikační bolesti vyvolané žvýkáním. Méně častá je iCMP, ischemická mononeuropatie končetiny či radikulopatie. Mezi prvními příznaky jsou oční obtíže s jednostranným poklesem až ztrátou vizu způsobená přední ischemickou neuropatií optiku. Standardem v diagnostice je biopsie temporální arterie.

Takayasu arteritida (TA), nebo bezpulsová nemoc, je chronické zánětlivé onemocnění nejasné etiologie postihující především aortu a její velké větve. Nejvyšší výskyt je v Asii a Mexiku a výrazně častěji jsou nemocné ženy (8:1) ve 2.-3. dekádě života. Postižení cévní stěny vede ke vzniku stenóz, okluzí, ektázií a aneurysmat. Onemocnění má dvoufázový průběh – akutní stádium s nespecifickými celkovými příznaky zánětu. Chronická fáze se projevuje příznaky z okluzí a stenóz tepen – klaudikace horních končetin, bolesti hlavy, závratě, synkopy, parestezie, poruchy vizu. CMP postihují 5-15 % pacientů s TA, a to jak ischemie, tak krvácení. Diagnostika je založena na klinickém nálezu a abnormní angiografii [Zavadilová et Gergely, 2018; Wu et al., 2019].

Behçetova nemoc (Morbus Behçet) je multisystémová autoimunitní (AI) relabující vaskulitida postihující cévy menšího kalibru (vény a venuly). Projevuje se recidivujícími slizničními ulceracemi v ústech, méně často v oblasti genitálu a gastrointestinální (GIT) oblasti, očními záněty a artritidou velkých kloubů. Neurologické příznaky se vyskytují až u 30 % pacientů (Wu et al., 2019), nejčastěji se jedná o trombózy žilních splavů, arteriální infarkt a meningoencefalitida mozkového kmene jsou vzácné. Diagnostika je založena na recidivujících klinických obtížích.

Sarkoidóza je multisystémové granulomatozní onemocnění neznámé etiologie. Předpokládá se působení neznámé noxy (infekce, kovy, insekticidy) na geneticky predisponovaného jedince. Nejčastěji zánět postihuje plíce (90 %), ale až v 50 % napadá i další orgány. V 5-15 % postihuje nervový systém. Neurosarkoidóza se projevuje postižením hlavových nervů, aseptickou lymfocytární meningitidou, hydrocefalem, myelopatií, epileptickými záchvaty či periferní neuropatií. Cerebrovaskulární postižení je velmi vzácné. V likvoru bývá lymfocytóza, zvýšený počet CD4+/CD8+ lymfocytů a vyšší hladina SACE (sérový angiotenzin-konvertující enzym).

B) Nemoci zahrnující abnormální koagulaci

Hyperkoagulační stavy ať už vrozené, či získané jsou považovány za rizikový faktor především žilních trombóz, ale vztah ke vzniku ischemických příhod je nejistý (Tabulka 4).

Mutace faktoru V (Leiden) je nejčastějším koagulačním rizikovým faktorem žilních trombóz, především u homozygotů, jejíž asociace se vznikem iCMP byla potvrzena (Chiasakul et al., 2019), a to i v dětské populaci (Haywood et al., 2005). Vrozený deficit proteinu C se v běžné populaci vyskytuje u 0,2-0,5 %, heterozygotní forma snižuje hladinu proteinu C přibližně na polovinu, čímž způsobuje hyperkoagulační stav a zvyšuje riziko žilní trombózy. Recentní přehledové metaanalýzy prezentovaly zvýšené riziko iktu u pacientů s vrozeným deficitem proteinu C i proteinu S (Chiasakul et al., 2019), a stejně tak u pacientů s mutací G20210A, která vede ke zvýšené hladině protrombinu (Kim et Becker, 2003). Vliv antitrombinu na vznik ischemické CMP jak v dospělosti, tak u dětí prokázán nebyl (Haywood et al., 2005).

Antifosfolipidový syndrom je systémové AI onemocnění charakterizováno tvorbou orgánově nespecifických protilátek (lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky nebo protilátky proti β 2-glykoproteinu I), které se projevuje uzávěrem arterií nebo vén a těhotenskými komplikacemi. Patogeneticky jde pravděpodobně o aktivaci endoteliálních buněk a krevních destiček přítomnými protilátky. V mnoha studiích byla naznačena asociace mezi antifosfolipidovým syndromem a rizikem vzniku iktu především v mladším věku (Brey, 2005), v jiných tento vztah potvrzen nebyl. Přítomnost antifosfolipidových protilátek byla ale přechodně zjištěna i u pacientů s infekcí či po proběhlém iktu, ačkoliv jejich přítomnost s odstupem času již detekována nebyla (Lim et Crowther, 2007).

Hormonální antikoncepce (HAK) Užívání HAK způsobuje rezistenci aktivovaného proteinu C a snižuje koncentraci proteinu S (Kleindorfer et al., 2021). HAK obsahující estrogen signifikantně zvyšuje riziko iktu dvou až čtyřnásobně dle obsahu estrogenu a délky užívání v porovnání s čistě gestagení HAJK a neuživatelů antikoncepce (Kleindorfer et al., 2021; Li et al., 2019). V případě hyperkoagulačního stavu hormonální antikoncepce zvyšuje riziko iktu až šestnásobně, u pacientek s mutací faktoru V (Leiden) až 13krát (Rosing et al., 1999).

Nádorová onemocnění jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí v ČR, jejich incidence je vysoká (553,7/100 tisíc) a každým rokem roste o 0,7 %. Rakovina zvyšuje riziko nejen žilní trombózy, ale i arteriálního trombembolizmu. Příčina zvýšeného rizika iktu je pravděpodobně multifaktoriální. Kromě obecně známých rizikových faktorů (kouření, nadměrná konzumace alkoholu) dochází také k získanému hyperkoagulačnímu stavu, který je zapříčiněn cirkulujícími mikročásticemi nádoru. Nádorové buňky aktivují faktory koagulační kaskády (faktor VIII) a zvyšují hladinu faktoru X a agregaci trombocytů. Méně častou příčinou je diseminovaná intravaskulární koagulopatie v terminálním stadiu, hyperviskozita u pacientů s hematologickými nádory či embolizace samotného tumoru (Navi et Iadecola, 2018). Dalším rizikem je onkologické terapie, chemoterapie založená na platině zvyšuje riziko iktu, zároveň dochází k rozpadu nádorových buněk s prokoagulačním účinkem. Radioterapie také akceleruje AS v ozářené oblasti.

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) je vzácné multiorganové onemocnění projevující se pentádou příznaků (trombocytopenie, mikroangiopatická anémie, neurologické příznaky, horečka a renální selhání). Je způsobena deficitem enzymu štěpící multimery vonWillebrandova faktoru, což vede ke vzniku trombů v arteriolách s následnou ischemií. Onemocnění může být vrozené (mutace v genu ADAMTS13) nebo získané s tvorbou protilátek. Neurologické příznaky (bolest hlavy, záchvaty, CMP, kóma) má až 60 % pacientů. Neléčená TTP má vysokou mortalitu, při včasné terapii výměnnou plazmaferézou lze dosáhnout remise až u 90 % pacientů.

Tabulka č. 1.

Klasifikace TOAST	
Ateroskleróza velkých tepen, makroangiopatie	Stenóza extra- či intrakraniálních tepen >50% na podkladě aterosklerózy
Kardioembolizmus	FS, chlopenní vady či náhrady, intrakardiální trombus, tumor
Mikroangiopatie (Small vessel disease)	Lakunární infarkty, leukoaranióza
Ostatní známá etiologie	Viz tabulka č.3
Etiologie nezjištěna	a) Dvě a více možných příčin b) Negativní výsledky c) Nekompletní vyšetření

FS = fibrilace síní

Tabulka č. 2

ASCOD klasifikace	
Fenotyp	Síla příčinné souvislosti
A-ateroskleróza	1 onemocnění přítomno a může být potencionální příčinou
S-small vessel disease/ mikroangiopatie	2 onemocnění přítomno, ale příčinný vztah není jistý
C-kardioembolizmus	3 onemocnění přítomno, ale příčinný vztah je málo pravděpodobný
O-ostatní známé příčiny	0 onemocnění není přítomno
D-disekce	9 etiologie nebyla došetřena

Tabulka č.3

Ostatní známé příčiny iCMP
A) Infekční a zánětlivé příčiny
B) Nemoci zahrnující abnormální koagulaci
C) Hereditární a genetické příčiny
D) Systémové nemoci zahrnující cerebrovaskulární postižení
E) Nezáánětlivé postižení cévní stěny
F) Žilní nemoci
G) Vazospastické příčiny
H) Vnější příčiny

Tabulka č.4

Hyperkoagulační stavy	
Vrozené	Získané
Deficit proteinu C	Antifosfolipidový syndrom
Deficit proteinu S	Hyperhomocysteinémie
Deficit antitrombinu	Užívání hormonální antikoncepce
Mutace faktoru V (Leiden)	Těhotenství a šestinedělí
Protrombinová G2020A mutace	Přítomnost nádorového onemocnění
Nízká hladina plasminogenu	
Zvýšená hladina f. VIII, IX a XI	

Reference:

1. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35-41. doi: 10.1161/01.str.24.1.35. PMID: 7678184.
2. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke*. 2009 Jul;40(7):2349-55. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.547828. Epub 2009 May 14. PMID: 19443800; PMCID: PMC2764355.
3. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, et al. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(1):1-5. doi: 10.1159/000352050. Epub 2013 Jul 30. PMID: 23899749.
4. Béjot Y, Delpont B, Giroud M. Rising Stroke Incidence in Young Adults: More Epidemiological Evidence, More Questions to Be Answered. *J Am Heart Assoc*. 2016 May 11;5(5):e003661. doi: 10.1161/JAHA.116.003661. PMID: 27169549; PMCID: PMC4889213.
5. Brey, RL. Antiphospholipid antibodies in young adults with stroke. *J Thromb Thrombolysis* 2005; 20:105–12.
6. Divišová P, Šaňák D, Král M, et al. Young cryptogenic ischemic stroke: A descriptive analysis of clinical and laboratory characteristics, outcomes and stroke recurrence. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Sep;29(9):105046. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105046. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32807456.
7. Ekker MS, Verhoeven JI, Vaartjes I, et al. Stroke incidence in young adults according to age, subtype, sex, and time trends. *Neurology*. 2019 May 21;92(21):e2444-e2454. doi: 10.1212/WNL.0000000000007533. Epub 2019 Apr 24. PMID: 31019103.
8. Escudero-Martínez I, Morales-Caba L, Segura T. Atrial fibrillation and stroke: A review and new insights. *Trends Cardiovasc Med*. 2023 Jan;33(1):23-29. doi: 10.1016/j.tcm.2021.12.001. Epub 2021 Dec 7. PMID: 34890796.
9. Griffiths D, Sturm J. Epidemiology and etiology of young stroke. *Stroke Res Treat*. 2011;2011:209370. doi: 10.4061/2011/209370. Epub 2011 Jul 18. PMID: 21789269; PMCID: PMC3140048.
10. Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Diagnosis and classification of central nervous system vasculitis. *J Autoimmun*. 2014 Feb-Mar;48-49:149-52. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.007. Epub 2014 Feb 1. PMID: 24491822.
11. Haywood S, Liesner R, Pindora S, et al. Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2005 Apr;90(4):402-5. doi: 10.1136/adc.2004.049163. PMID: 15781933; PMCID: PMC1720343.
12. Chiasakul T, De Jesus E, Tong J, et al. Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2019 Oct;8(19):e012877. doi: 10.1161/JAHA.119.012877. Epub 2019 Sep 24. PMID: 31549567; PMCID: PMC6806047.
13. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013 Aug 13;81(7):619-25. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a08d59. Epub 2013 Jul 17. PMID: 23864310; PMCID: PMC3775694.
14. Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J*. 2003 Dec;146(6):948-57. doi: 10.1016/S0002-8703(03)00519-2. PMID: 14660985.
15. Li F, Zhu L, Zhang J, et al. Oral Contraceptive Use and Increased Risk of Stroke: A Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Neurol*. 2019 Sep 23;10:993. doi: 10.3389/fneur.2019.00993. PMID: 31592249; PMCID: PMC6767325.
16. Lim W, Crowther MA. Antiphospholipid antibodies: a critical review of the literature. *Curr Opin Hematol*. 2007 Sep;14(5):494-9. doi: 10.1097/MOH.0b013e3282a4a65f. PMID: 17934356.
17. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med*. 2001 Dec 13;345(24):1740-6. doi: 10.1056/NEJMoa011503. PMID: 11742048.
18. Navi BB, Iadecola C. Ischemic stroke in cancer patients: A review of an underappreciated pathology. *Ann Neurol*. 2018 May;83(5):873-883. doi: 10.1002/ana.25227. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29633334; PMCID: PMC6021225.
19. Piechowski-Jozwiak B, Bogousslavsky J. Stroke and patent foramen ovale in young individuals. *Eur Neurol*. 2013;69(2):108-17. doi: 10.1159/000342900. Epub 2012 Nov 27. PMID: 23207510.
20. Prefasi D, Martínez-Sánchez P, Fuentes B, et al. Severity and outcomes according to stroke etiology in patients under 50 years of age with ischemic stroke. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Aug;42(2):272-82. doi: 10.1007/s11239-016-1336-5. PMID: 26850054.

21. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1195-203. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.529883. Epub 2009 Feb 26. PMID: 19246709.
22. Putaala J. Ischemic stroke in the young: Current perspectives on incidence, risk factors, and cardiovascular prognosis. *Eur Stroke J*. 2016 Mar;1(1):28-40. doi: 10.1177/2396987316629860. Epub 2016 Mar 1. PMID: 31008265; PMCID: PMC6301217.
23. Rolfs A, Fazekas F, Grittner U, et al. Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke*. 2013 Feb;44(2):340-9. doi:10.1161/STROKEAHA.112.663708. Epub 2013 Jan 10. PMID: 23306324.
- Rosing J, Middeldorp S, Curvers J, et al. Low-dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: a randomised cross-over study. *Lancet*. 1999 Dec 11;354(9195):2036-40. doi: 10.1016/s0140-6736(99)06092-4. PMID: 10636369.
25. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol*. 2007 Nov;62(5):442-51. doi: 10.1002/ana.21226. PMID: 17924545.
26. Strambo D, Sirimarco G, Nannoni S. Embolic Stroke of Undetermined Source and Patent Foramen Ovale: Risk of Paradoxical Embolism Score Validation and Atrial Fibrillation Prediction. *Stroke*. 2021 May;52(5):1643-1652. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032453. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33784832.
27. Šaňák D, Hutýra M, Král M, et al. Atrial fibrillation in young ischemic stroke patients: an underestimated cause? *Eur Neurol*. 2015;73(3-4):158-63. doi: 10.1159/000369793. Epub 2015 Jan 8. PMID: 25573455.
28. Varona JF, Guerra JM, Bermejo F, et al. Causes of ischemic stroke in young adults, and evolution of the etiological diagnosis over the long term. *Eur Neurol*. 2007;57(4):212-8. doi: 10.1159/000099161. Epub 2007 Jan 26. PMID: 17268202.
29. Wu CY, Yu HS, Chai CY, et al. Increased ischemic stroke risk in patients with Behçet's disease: A nationwide population-based cohort study. *PLoS One*. 2019 Jun 25;14(6):e0218652. doi: 10.1371/journal.pone.0218652. PMID: 31237911; PMCID: PMC6592528.
30. Zavadilová L, Gergely L. Vaskulitidy velkých tepen. *Cor Vasa*. 2018;60(3):e251-262. doi: 10.1016/j.crvasa.2017.09.003

Příčiny ischemické cévní mozkové příhody u mladých pacientů, část II

MUDr. Petra Divišová, prof. MUDr. Daniel Šaňák, PhD, FESO

C) Hereditární a geneticky podmíněné příčiny a stavy (tabulka 1)

D) Systémové choroby zahrnující cerebrovaskulární postižení

Henoch-Shönleinova purpura je systémová autoimunitní (AI) vaskulitida malých cév (arteriol a venul), kdy se ukládají imunoglobuliny IgA do stěny cév a vyvolávají tím zánět. Je typická pro dětský věk 3-15 let a postihuje cévy kůže, kloubů, gastrointestinální trakt (GIT) a ledvin. Neurologické příznaky nejsou zcela typické (hypertenzní encefalopatie, posterior reversible encephalopathy syndrom (PRES), záchvaty či intracerebrální a subarachnoidální krvácení (SAK) či subdurální hematom). Ischemická cévní mozková příhoda (iCMP) i trombóza mozkových splavů patří mezi vzácné komplikace (Bérubé et al., 2014).

Revmatologické choroby je skupina onemocnění pohybového systému (klouby, vazy, svaly) postihující až 30 % populace, a často napadá i jiné orgány. Mezi zánětlivé choroby patří revmatoidní artritida (RA), dna, ankylozující spondylartritida (Bechtěrevova nemoc), psoriáza, sklerodermie nebo systémový lupus erythematoses, hlavním zástupcem nezápětlivých revmatologických chorob je osteoartróza. Na zvýšené incidenci cerebrovaskulárních příhod se podílí chronický zánět a agresivní revmatologická terapie. Zánětlivá revmatologická onemocnění zvyšují morbiditu cerebrovaskulárních onemocnění téměř dvojnásobně (Wiseman et al., 2016).

Systémový lupus erythematoses (SLE) je závažné orgánově nespecifické AI onemocnění, postihující převážně mladé ženy v poměru 9:1 k mužům, s nástupem mezi 13-44 rokem (Stojan et Petri, 2013). Typická je tvorba velkého množství autoprotilátek proti nukleárním a cytoplazmatickým antigenům (antinukleární protilátky, anti-dsDNA protilátky, protilátky proti extrahovatelným antigenům, proti histonům, antikardiolipidové a lupus antikoagulans). Klinicky se SLE projevuje kombinací celkových příznaků zánětu a příznaků z postižení jednotlivých systémů (kůže, klouby, kardiopulmonální systém, ledviny, GIT, nervový systém). Neurologickými příznaky jsou bolesti hlavy, změny chování, deprese, demence, epileptické záchvaty, neuromyelitis optica Devic, dále mononeuritis multiplex, polyneuropatie, vzácně i myastenia gravis, vaskulitida CNS a PRES syndrom. Zvýšené riziko iktu je dáno akcelerací aterosklerózy při chronickém zánětu, sekundární hypertenzí při postižení ledvin a léčbě kortikosteroidy. Vyšší je i riziko kardioembolizace při endokarditidě.

Polyarteritis nodosa je vzácná systémová nekrotizující vaskulitida středního věku postihující cévy střední velikosti všech orgánů s výjimkou plic. Nekrotizující zánět ve stěně cévy způsobuje aneurysmatické rozšíření, stenózy a okluze, predominantně v oblasti bifurkace. Cévy pak mají charakteristický tvar růžence. Klinický obraz je variabilní od postižení jednoho orgánu až po multiorgánové selhání. Postižení periferního nervového systému je u 75 % pacientů. Postižení CNS (2-10 %) bývá až v pozdějších fázích onemocnění (intrakraniální hemoragie, lakunární iCMP). Diagnostika je založena na klinickém obraze, angiografickém nálezů (vícečetná aneurysmata a stenózy) a biopsii cévy.

Eosinofilní granulomatoza s polyangiitidou, syndrom Churg-Straussově, je vzácná nekrotizující vaskulitida postihující cévy malého až středního kalibru s granulomy a infiltrací tkání eozinofily. Onemocnění probíhá ve třech stádiích, první je alergická rhinitida s bronchiálním astmatem. Ve druhé fázi je přítomna eosinofilie v krvi a ve tkáních, plicní infiltráty a pleurální výpotky. Ve třetí fázi již dochází ke vzniku vaskulitidy s celkovými příznaky zánětu. V 50 % jsou postiženy kardiovaskulární

system a ledviny, méně často pak GIT, u 55-72 % pacientů je mononeuropatie multiplex. Postižení CNS je u 5-9 % (SAK, CMP, míšní léze) (Ždraljević et al., 2021). Laboratorně kromě eosinofilie bývají přítomny ANCA (antineutrophil cytoplasmatic antibodies) protilátky.

Sweetův syndrom je akutní febrilní neutrofilní dermatóza projevující se horečkou, neutrofilii, bolestivými erytémovými plaky na obličeji, hrudi a končetinách. Histologicky je dermis infiltrována neutrofilny, ale není přítomna vaskulitida. Aseptický neutrofilní zánět může postihovat jakýkoliv orgán. CNS je postižen vzácně, nejčastěji se jedná o aseptickou meningoencefalitidu, kognitivní poruchy, bolesti hlavy či cévní mozkové příhody. V mozkomíšním moku bývá pleiocytóza a mírně vyšší bílkovina.

E) nezánettivé choroby cévní stěny

Cerebrální amyloidová angiopatie (CAA) je charakterizována ukládáním depozit β -amyloidu do stěn malých a středních cév mozku, výsledkem je ztlustění cévní stěny, zvýšení jejich fragility, zúžení cévního lumina, tvorba mikroaneurysmat a mikrokrvácení. Onemocnění je obvykle sporadické a prevalence stoupá s věkem, hereditární forma s mutací genu pro amyloidový protein P je vzácná s autozomální dědičností a projevuje se v mladším věku. Klinicky se CAA projevuje přechodnými neurologickými příznaky způsobené lakunárními ikty, lobární či kortikální hemoragii a progredujícím kognitivním deficitem.

Moyamoya nemoc je progresivní onemocnění mozkových tepen, specificky distální části vnitřní karotidy a tepen Willisova okruhu, kdy dochází na podkladě fibrocelulárního ztlustění intimy ke zužování a okluzi arterií a redukcii průtoku krve do mozku. Výsledkem je tvorba nových, drobnějších a fragilnějších cév, jejichž obraz na angiografii vytváří obláček kouře. Projevuje se recidivujícím ložiskovým deficitem, bolestí hlavy, epileptickými záchvaty a kognitivním deficitem. První příznaky se projeví kolem 5 let nebo až ve 3-4 dekadě, dvakrát častěji postihuje ženy a vyskytuje se převážně u obyvatel Asie. V Evropě a v Severní Americe se vyskytuje „Moyamoya like“ syndrom, který má velmi podobné klinické projevy a postižení tepen. Příčinou však bývají různé infekce, systémová onemocnění nebo vaskulitidy (Miyamoto et Kim, 2008).

Fibromuskulární dysplazie (FMD) je nezánettivá vaskulopatie, která může postihovat jakékoliv cévní řečiště, nejčastěji renální tepny a extrakraniální cerebrální tepny. FMD postihuje svalové buňky ve stěně malých a středních tepen vedoucí ke vzniku stenóz a aneurysmat, cévní stěna je pak nekvalitní a může dojít k ruptuře a disekci. Jako příčina disekce je popisována až u 39,5 % pacientů (Talarowska et al., 2019). Klinicky může být asymptomatická, postižení renálních tepen vede k renovaskulární hypertenzi, postižení krčních tepen k CMP.

Dolichoektázie je charakterizovaná abnormální dilatací, prodloužením a vinutím tepen. Příčinou je dlouhodobé poškození cévní stěny, převážně tunica intima, která je slabá a dilatuje se. Nejčastěji postihuje bazilární tepnu. Etiologicky se na vzniku podílí genetické faktory – Ehlers Danlosův syndrom, Marfanův syndrom a další. Jinou příčinou je ateroskleróza či disekce. Klinicky se manifestuje útlakem hlavových nervů či mozkového kmene, SAK či ischemií. Příčinou ischemie může být trombembolus vzniklý v rozšířené části arterie, ateroskleróza, či útlak odstupujících perforátorů.

F) Žilní nemoci

Trombóza mozkových žil a žilních splavů se patofyziologicky liší od klasické iCMP, neboť při ní dochází k okluzi venózního řečiště. Jedná se o vzácný typ ikty (1 %) postihující převážně děti a mladé jedince. Její incidence ale může být značně poddiagnostikovaná vzhledem k nespecifickým příznakům

(bolest hlavy, edém papil, epileptický záchvat), ložiskový neurologický deficit bývá pouze u třetiny pacientů. Mezi rizikové faktory patří trombofilní stavy, užívání HAK, těhotenství a šestinedělí, ale také infekce středního ucha, paranasálních dutin, neuroinfekce, malignity (Ferro J, et al. 2018).

G) Vazospastické příčiny a další neznámé vaskulopatie

Reverzibilní cerebrální vazokonstrikční syndrom (RCVS) je charakterizovaný náhlým rozvojem bolestí hlavy v důsledku mnohočetných vazospasmů mozkových cév. Manifestuje se akutní silnou bolestí hlavy (thunderclap headache), která může být doprovázena fotofobií, zvracením a neurologickým deficitem při ischemii nebo hemoragii či epileptickým záchvatem. Patofyziologicky se předpokládá porucha cerebrovaskulární regulace při zvýšené reaktivitě sympatiku. RCVS se dělí na idiopatický a sekundární (25-60 %) (Šimůnek et Smetanová, 2017). Ten mohou vyvolat drogy, léky (SSRI, triptany, noradrenalin a epinefrin, imunosupresiva), těhotenství a šestinedělí (eklampsie), fyzická a sexuální aktivita. Na MR mozku může být zachycena restrikce difúze kortikálně multifokálně, může být ale i normální nález. Na monitoraci vazospasmů je vhodná transkraniální dopplerovská ultrasonografie.

Ischemická CMP v těhotenství je relativně vzácná komplikace, nejrizikovější je období porodu a prvních 6 týdnů po porodu. Etiologie je kombinací predisponujících rizikových faktorů a fyziologických změn, které jsou způsobené těhotenstvím, kam patří hemodynamické změny kardiiovaskulárního systému, hormonálně indukované poškození vaskulární tkáně a hyperkoagulační stav. Vlivem estrogenu dochází ke zvýšení fibrinogenu, koagulačních faktorů II, VII, VIII, IX, X, XII a XIII, snížení hladiny antitrombinu III a proteinu S a k získané rezistenci proteinu C. Dále v důsledku komprese pánevních žil dělohou dochází ke změnám venózního toku a hemostáze (Jakubiček et Reif, 2021).

Preeklampsie je multisystémové poškození endotelu cév v ledvinách, srdci, játrech a mozku, které postihuje 6-8 % těhotenství. Neurologicky se projeví bolestí hlavy, poruchou vizu, zmateností a může progredovat do eklampsie s epileptickými záchvaty, ložiskovými příznaky a poruchou vědomí. Patofyziologicky se jedná o PRES (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrom) na podkladě uvolněných vasoaktivních látek z hypoxické placenty do krevního oběhu, což vede ke vzniku vazospasmů a další aktivaci koagulačního systému se vznikem mikrotrombů. MRI zobrazí vazogenní edém v bílé hmotě a kortikálně parietookcipitálně.

Migréna je chronické onemocnění postihující až 20 % populace. Patofyziologie rozvoje iktu u migrény není zcela objasněna, je zvažováno několik mechanismů, jako endoteliální dysfunkce, kortikální hypoperfúze při vazokonstrikci způsobenou kortikálně se šířící depresí, zvýšená agregace destiček či zvýšená produkce prostaglandinů a nonadrenergických a cholinergních transmiterů. Migréna je také asociována s celou řadou rizikových faktorů pro vznik iktu: patentní foramen ovale, hyperkoagulační choroby a stavy, tepenná disekce. Výsledky nedávné studie SECRETO prokázaly velmi silné spojení mezi kryptogenní ischemickou CMP a migrénou u mladých pacientů, a to nezávisle na přítomnosti vaskulárních rizikových faktorů a výskytu patentního foramen ovale (Martinez-Majander et al., 2021). Pacienti, kteří trpí migrénou s aurou, mají dvounásobné riziko vzniku iktu v porovnání s pacienty s migrénou bez aury. Riziko vzniku iktu u pacientů s migrénou také významně zvyšuje kouření a užívání hormonální antikoncepce (Øie et al, 2020).

H) Vnější příčiny

Drogy jsou obecně asociovány se vznikem CMP, přičemž u uživatelů drog je až šestkrát vyšší pravděpodobnost iktu. Nejvíce rizikové jsou kokain, amfetamin, heroin, morfin, kanabinoidy a anabolické steroidy. Stimulancia, (amfetamin a kokain) a kanabinoidy mohou způsobit ischemickou i

hemoragickou příhodou. Po jejich požití dochází ke zvýšení arteriálního tlaku, které může být příčinou krvácení, následně dochází ke snížení tlaku a vazokonstrikci piální arterií, což může vést k ischemii. Dále mají toxický vliv na mozkové cévy, způsobují změny v hemostáze, prokoagulační stav, zvýšenou agregaci trombocytů a změny srdečního rytmu. Intravenózní aplikace je riziková stran vzniku žilní trombózy či infekční endokarditidy s rizikem kardioembolizace. Anabolické steroidy převážně akcelerují povšechnou aterosklerózu v důsledku zvýšení low-density lipoproteinu a chronickým zvýšením arteriálního tlaku (Tsatsakis et al, 2019).

5. Disekce (D, dissection) u mladých pacientů odpovídá za 10-25 % iktů. Disekce vnitřní krkavice je asi dvakrát častější než vertebrální arterie. Etiologicky se dělí na traumatické a spontánní (konstituční), nicméně i u těch je až ve 40 % zvažována úloha malého traumatu. Rizikové jsou především nemoci pojiva (Blum et Yaghi, 2015). Patofyziologicky dochází v místě trhliny k průniku krve do stěny cévy a vzniku hematomu ve falešném lumenu, které roste, zužuje pravé lumen a může dojít až k okluzi cévy. Častěji ale dochází ke vzniku trombu v místě disekce a následné embolizaci distálně. Klinická manifestace je variabilní, obvykle je nástup příznaků plíživý v rámci několika hodin, dnů až týdnů, mezi příznaky patří bolest hlavy a krku, vertigo, Hornerův syndrom, amauroza, tinnitus a obrna hlavových nervů z komprese disekující tepnou či ložiskový deficit při ischemii.

Pokud není ani přes extenzivní diagnostický proces příčina iktu určena pro absenci jakékoliv příčinné patologie, klasifikujeme iCMP jako kryptogenní.

Kryptogenní ischemické CMP odpovídá za 22-70 % všech iktů (Yesilot Barlas et al, 2013; Putaala, 2016; Rolfs et al, 2013) a její četnost s věkem klesá (57 % u pacientů pod 35 let (Yesilot Barlas et al, 2013)). V porovnání iktů se známou příčinou mají kryptogenní ikty obvykle lehčí neurologický deficit, mírnější následky a nižší mortalitu (Prefasi et al, 2016; Mas et al, 2001) a riziko recidivy iktu je také nižší (Mas et al, 2001).

ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source) je nelakunární ischemická CMP nejasné etiologie, přičemž embolizace z nejasného zdroje je nejpravděpodobnější mechanismem vzniku. ESUS tvoří asi 17 % všech iktů, spíše v mladším věku (Hart et al., 2018). Kritéria jsou 1. nelakunární infarkt na CT či MRI, 2. absence aterosklerózy způsobující ≥ 50 % stenózu, 3. absence zdroje kardioembolizace, 4. absence jiné specifické příčiny iktu. Zdrojem trombembolu může být nezjištěná paroxysmální fibrilace síní, dysfunkce levé komory, kardiomyopatie, PFO, ateroskleróza karotických tepen či aortálního oblouku, onemocnění chlopní a nádorová onemocnění (Hart et al., 2018; Ntaios, 2020).

Závěr:

Ischemická cévní mozková příhoda u mladých pacientů a její rostoucí incidence je závažný socioekonomický problém z důvodu k vyšší mortality a imobility v produktivní populaci. Etiologie iktu je více rozmanitá a u velké části pacientů nelze přesnou příčinu iCMP určit, zvláště u těch v mladším věku. Mnohdy se jedná o souběh několika rizikových faktorů vedoucích ke vzniku iktu. Včasně určení správné příčiny iktu je klíčové pro efektivní sekundární prevenci. U pacientů s kryptogenním iktem hraje důležitou roli také sanace VRF.

Tabulka č. 1.

Hereditární a geneticky podmíněné příčiny a stavy					
Název		Mutace	Výsledek mutace	Klinika	MR nálezy
CADASIL	Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy	AD dědičnost Gen NOTCH3 chromozom 19	Akumulace NOTCH 3 receptorového proteinu v buňkách hladkého svalstva cév	Migréna s auru, recidivující TIA, lakunární iCMP, poruchy nálady, změna osobnosti, subkortikální demence	Četná postischemická ložiska v BH periventrikulárně, BG a v pontu
CARASIL	Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy	AR dědičnost, gen HTRA1	Nedostatečně potlačená aktivita TGF- β ovlivňující angiogenezi ve stěně cév	Recidivující TIA, lakunární iCMP, poruchy nálady, změna osobnosti, subkortikální demence alopecie, spondylóza, bolest zad	Difúzní symetrické postižení periventrikulárně, corpus callosum, capsula externa, přední části temporálních laloků, pontu a mesencefala
MELAS	Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes	Maternální dědičnost, nejčastěji gen MT-TL1	Porucha tvorby energie a oxidativní fosforylace, proliferace perivaskulárních hladkých buněk a endoteliálních buněk menších arterií	Recidivující stroke-like epizody (hemiparéza, poruchy zraku, kortikální slepota, afázie, ataxie atd.) myoklonus, epileptické záchvaty, kognitivní deficit kardiomyopatie, diabetes mellitus, renální postižení, psychiatrické příznaky	vícečetná T2-hyperintenzní ložiska kortikálně, predilekčně v okcipitálních, parietálních, zadní části temporálních laloků a v mozečku
Fabryho choroba	střádavé lyzozomální onemocnění	Mutace genu pro alfa-galaktosidázu, chromozom X	Hromadění globotriaosylceramid v lyzozomech buněk jednotlivých orgánů	Polyneuropatie, iCMP, kardiomyopatie, hypertrofie levé komory, krátké PQ, poškození očí, sluchu, renální selhání	T2 hyperintenzí ložiska periventrikulárně, subkortikálně, anomálie cév zadního povodí ektazie a elongace bazilární tepny

Reference:

1. Bérubé MD, Blais N, Lanthier S. Neurologic manifestations of Henoch-Schönlein purpura. *Handb Clin Neurol*. 2014;120:1101-11. doi: 10.1016/B978-0-7020-4087-0.00074-7. PMID: 24365374.
2. Blum CA, Yaghi S. Cervical Artery Dissection: A Review of the Epidemiology, Pathophysiology, Treatment, and Outcome. *Arch Neurosci*. 2015 Oct;2(4):e26670. doi: 10.5812/archneurosci.26670. Epub 2015 Oct 17. PMID: 26478890; PMCID: PMC4604565.
3. Ferro JM, Canhao P, Aguiar de Susa D. Cerebral Venous Sinus Thrombosis. In: Kaplan L, Biller J. Eds. *Uncommon Stroke Causes*. 3rd edition. Cambridge University Press 2018
4. Hart R.G., Catanese L., Perera K.S., et al. "Embolic stroke of undetermined source: a systematic review and clinical update". *Stroke* 2017;48:867-872.
5. Jakubiček S, Reif M. Ischemická cévní mozková příhoda v těhotenství a šestinedělí. *Neurol.praxi* 2021; 22(6): 489-495, doi:10.36290/neu.2021.090
6. Martinez-Majander N, Artto V, Ylikotila P, et al. Association between migraine and cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Ann Neurol* 2021; 89(2): 242-253.
7. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med*. 2001 Dec 13;345(24):1740-6. doi: 10.1056/NEJMoa011503. PMID: 11742048.
8. Miyamoto STJ, Kim JS. *Moymamoya disease*. Oxford: Willey-Blackwell 2008.
9. Ntaios G. Embolic Stroke of Undetermined Source: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jan 28;75(3):333-340. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.024. PMID: 31976872.
10. Øie LR, Kurth T, Gulati S, et al. Migraine and risk of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Jun;91(6):593-604. doi: 10.1136/jnnp-2018-318254. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32217787; PMCID: PMC7279194.
11. Prefasi D, Martínez-Sánchez P, Fuentes B, et al. Severity and outcomes according to stroke etiology in patients under 50 years of age with ischemic stroke. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Aug;42(2):272-82. doi: 10.1007/s11239-016-1336-5. PMID: 26850054.
12. Putaala J. Ischemic stroke in the young: Current perspectives on incidence, risk factors, and cardiovascular prognosis. *Eur Stroke J*. 2016 Mar;1(1):28-40. doi: 10.1177/2396987316629860. Epub 2016 Mar 1. PMID: 31008265; PMCID: PMC6301217.
13. Rolf A, Fazekas F, Grittner U, et al. Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke*. 2013 Feb;44(2):340-9. doi:10.1161/STROKEAHA.112.663708. Epub 2013 Jan 10. PMID: 23306324. Stojan G, Petri M. Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013 Sep;62(3):255-62. doi: 10.1097/FJC.0b013e31829dd857. PMID: 23792700; PMCID: PMC4406345.
15. Šimůnek L, Smetanová L. Syndrom reverzibilní mozkové vazokonstrikce, [Cesk Slov Neurol N 2017; 80\(6\): 708-710](#), doi: 10.14735/amcsnn2017708
16. Talarowska P, Dobrowolski P, Klisiewicz A, et al. High incidence and clinical characteristics of fibromuscular dysplasia in patients with spontaneous cervical artery dissection: The ARCADIA-POL study. *Vasc Med*. 2019 Apr;24(2):112-119. doi: 10.1177/1358863X18811596. Epub 2019 Feb 10. PMID: 30739593.
17. Tsatsakis A, Docea AO, Calina D, et al. A Mechanistic and Pathophysiological Approach for Stroke Associated with Drugs of Abuse. *J Clin Med*. 2019 Aug 23;8(9):1295. doi:
18. Wiseman SJ, Ralston SH, Wardlaw JM. Cerebrovascular Disease in Rheumatic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016 Apr;47(4):943-50. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012052. Epub 2016 Feb 25. PMID: 26917565.
19. Yesilot Barlas N, Putaala J, Waje-Andreassen U, et al. Etiology of first-ever ischaemic stroke in European young adults: the 15 cities young stroke study. *Eur J Neurol*. 2013 Nov;20(11):1431-9. doi: 10.1111/ene.12228. Epub 2013 Jul 10. PMID: 23837733.
20. Ždraljević M, Ivančević N, Jovanovic D, et al. Rare case of recurrent stroke in a patient with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a case report. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2021 Dec;57. doi:10.1186/s41983-021-00328-x.

Příloha 5. Potvrzení o přijetí Přehledné vědecké práce do recenzního řízení

Neurologie pro praxi - cl. 2778: Vas clanek byl dorucen

Zdenka Bartakova <bartakova@solen.cz>

pá 08.12.2023 15:20

Komu: Divišová Petra, MUDr. <Petra.Divisova@fnol.cz>;

OZNÁMENÍ O DORUČENÍ NOVÉHO ČLÁNKU

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,

Redakce časopisu Neurologie pro praxi tímto potvrzuje přijetí rukopisu vašeho článku "Příčiny ischemické cévní mozkové příhody u mladých pacientů, část I a II". O dalším postupu článku recenzním řízením budete informován.

[Aktuální stav článku uvidíte «ZDE».](#)
