

**Univerzita Karlova**  
**1. lékařská fakulta**  
Autoreferát disertační práce



**UNIVERZITA KARLOVA**  
**1. lékařská fakulta**

**Téma: Terapeutické použití ultrazvuku**

*Název: Terapeutické využití ultrazvuku u pacientů s cerebrovaskulárním onemocněním*

**Topic: Therapeutic use of ultrasound**

*Title: Therapeutic use of ultrasound in patients with cerebrovascular diseases*

**MUDr. Martin Kuliha**

2018

**Doktorské studijní programy v biomedicině**  
*Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky*

Obor: Neurovědy

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

Školící pracoviště: 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

Školitel: prof. MUDr. David Školoudík, Ph.D, FESO

Konzultant (byl-li): -----

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

## **Obsah**

Abstrakt	4
Abstract	6
Úvod	8
Cíl práce	8
Hypotézy	8
Studie EKOS	9
Materiál a metodika	9
Výsledky	11
Studie SONOBUSTER	13
Materiál a metodika	13
Výsledky	16
Diskuze	20
Závěr	25
Literatura	25
Nejčastěji použité zkratky	29
Souhrn publikací autora	30

## **Abstrakt**

**Úvod:** Sonolýza patří k terapeutickým ultrazvukovým metodám. Jedná se o ultrazvukem navozenou lýzu trombu nebo trombembolu. Cílem této práce bylo ověřit bezpečnost a účinnost terapeutického vlivu ultrazvuku (sonolýzy) u pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou a u pacientů podstupujících intervenční výkon na karotické tepně. Prvním dílčím cílem práce bylo zhodnotit bezpečnost a účinnost endovaskulární sonolýzy systémem EkoSonic Endovascular System (EKOS) u pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou. Druhým dílčím cílem bylo zhodnotit bezpečnost a účinnost transkraniální sonolýzy během intervenčního výkonu na redukci vzniku nových, ischemických mozkových infarktů, zobrazitelných pomocí magnetické rezonance mozku s posouzením vlivu na kognitivní funkce, u pacientů podstupujících karotickou endarterektomii nebo karotickou angioplastiku a stenting pro významnou stenózu vnitřní karotidy.

**Metodika:** Do prospektivní studie testující bezpečnost a účinnost endovaskulární sonolýzy systémem EKOS u pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou byli zařazováni pacienti s akutní cévní mozkovou příhodou s okluzí velké mozkové tepny (ACM nebo AB). Kontrolní skupina (44 ACM a 12 AB okluzí) byla vytvořena z historických kontrol. Terapie endovaskulární sonolýzou pomocí EkoSonic Endovascular Systému byla zahájena do 8 hodin od počátku příznaků CMP. Pomocí statistických metod byly hodnoceny: NIHSS skóre při přijetí k hospitalizaci, za 24 hodin a 7 den; rekanalizace okludované tepny; časné zlepšení v neurologickém stavu; symptomatické intracerebrální hemoragie; a dobrý výsledný klinický stav 90. den od vzniku CMP, definovaný jako mRS 0-2.

Do prospektivní, randomizované a kontrolované studie Sonolýza v prevenci vzniku mozkových infarktů během karotické endarterektomie a stentingu (SONOBUSTER) byli zařazováni pacienti se stenózou vnitřní karotidy  $\geq 70\%$ , indikováni k intervenčnímu výkonu (CAS nebo CEA). Pacienti byli randomizováni do skupiny se sonolýzou a do kontrolní skupiny v poměru 1:1. Před intervencí, 24 hodin a 30 dnů po intervenci bylo provedeno neurologické vyšetření, kognitivní testy a MRI vyšetření mozku.

**Výsledky:** Do studie testující bezpečnost a účinnost endovaskulární sonolýzy systémem EKOS bylo zařazeno celkem 14 pacientů (10 mužů, věk  $65,1 \pm 11,2$  let, medián NIHSS 16,5 bodů), kteří byli léčeni endovaskulární sonolýzou. Po endovaskulární léčbě bylo dosaženo arteriální rekanalizace u 6 ze 7 (85,7%) pacientů s okluzí ACM (4 kompletní rekanalizace) a u všech 7 (100%) pacientů s okluzí AB (6 kompletních rekanalizací). Nenastaly žádné (0%)

intracerebrální hemoragie nebo jiné periprocedurální komplikace. Po 3 měsících bylo 7 (50%) pacientů nezávislých (medián mRS 2). Časné zlepšení v neurologickém stavu a dobrý výsledný klinický stav byl signifikantně častější u pacientů s okluzí ACM, kteří byli léčeni EkoSonic endovaskulární sonolýzou než u kontrol (100% a 71,4% versus 4,6% a 13,6%,  $P = 0,0001$  a  $P = 0,003$ ). Tříměsíční mortalita byla signifikantně nižší u pacientů s okluzí AB, kteří byli léčeni EkoSonic endovaskulární sonolýzou než u kontrol (0% versus 66,7%,  $P=0,013$ ).

Ve studii SONOBUSTER splnilo vstupní kritéria 242 pacientů z 495 vyšetřovaných; 121 pacientů (87 mužů, věk  $66,65 \pm 7,17$  let) bylo randomizováno do sonolytické skupiny a 121 (75 mužů, věk  $66,02 \pm 8,11$  let) do kontrolní skupiny. Nové ischemické změny mozku na post- intervenční MRI byly signifikantně méně častější v sonolytické, než v kontrolní skupině (31,4% versus 41,7%,  $P= 0,018$ ). Sonolýza a CEA byly identifikovány jako nezávislé prediktory redukce rizika nových ischemických změn mozku [sonolýza: odds ratio (OR)= 0,450 (0,215–0,942),  $P= 0,034$  a CEA: OR= 0,208 (0,087–0,495),  $P < 0,001$ ]. CMP nebo TIA nastaly u 1 pacienta v sonolytické a u 3 pacientů v kontrolní skupině ( $P= 0,372$ ). Nedošlo k signifikantní změně v kontrolních kognitivních testech mezi jednotlivými skupinami ( $P > 0,3$ ).

**Závěr:** Sonolýza je účinná a bezpečná metoda v procesu lýzy trombu nebo embolu, jak při léčbě v akutní fázi ischemické cévní mozkové příhody s okluzí mozkové tepny, tak v prevenci vzniku nových ischemických lézí mozku při intervenčních výkonech na karotických tepnách.

**Klíčová slova:** Cévní mozková příhoda, sonolýza, terapeutický ultrazvuk, karotická endarterektomie, karotický stenting, kognitivní funkce

## Abstract

**Background:** Sonolysis is an important factor in therapeutic use of ultrasound in patients with cerebrovascular diseases, it is ultrasound induced lysis of thrombus or embolus. The aim of this work was to assess safety and efficacy of therapeutic ultrasound effect (sonolysis) in acute stroke patients and in patients undergoing carotid artery intervention. First partial aim of this work was to confirm the safety and efficacy of endovascular sonolysis by using the EkoSonic Endovascular System in subjects with acute ischemic stroke. Second partial aim of this work was to test the clinical efficacy of sonolysis for reducing the risk of incidence of new brain ischaemic lesions detected on brain magnetic resonance imaging in patients undergoing elective CEA or CAS for severe internal carotid stenosis. In addition, we assessed the effects of sonolysis on cognitive function, morbidity, and mortality at 30 days post-surgery.

**Methods:** Patients with acute ischemic stroke and occlusion of the middle cerebral artery or basilar artery were enrolled consecutively to the prospective study tested safety and efficacy of endovascular sonolysis using the EkoSonic Endovascular System (EKOS) in patients with acute stroke. The control group (44 MCA and 12 BA occlusions) was selected from historical controls. EkoSonic Endovascular System was started within 8 hours after stroke onset. The NIHSS score at hospital admission, after 24 hours, and at 7 days; arterial recanalization; early neurologic improvement; symptomatic intracerebral hemorrhage; and favorable 3-month clinical outcome defined as a modified Rankin Scale score of 0–2 were evaluated by statistical means.

All consecutive patients with internal carotid stenosis  $\geq 70\%$  indicated for CEA/CAS were screened in the prospective randomized, controlled trial Sonolysis in Prevention of Brain Infarction During Carotid Endarterectomy and Stenting (SONOBUSTER). Patients were allocated randomly to sonolysis and control groups. Neurological examination, cognitive function tests, and brain magnetic resonance imaging were conducted before intervention and at 24 and 30 days post-surgery.

**Results:** Fourteen patients (10 men; mean age,  $65,1 \pm 11,2$  years; median NIHSS score, 16,5) were enrolled to the study tested safety and efficacy of endovascular sonolysis using the EKOS system and underwent EkoSonic endovascular sonolysis. Arterial recanalization after endovascular treatment was achieved in 6 of 7 (85,7%) patients with MCA occlusion (4 complete recanalizations) and in all 7 (100%) patients with BA occlusion (6 complete recanalizations). No (0%) symptomatic intracerebral hemorrhage or periprocedural

complications occurred. Seven (50%) patients were independent at 3 months (median mRS score, 2). Early neurologic improvement and favorable clinical outcome were significantly more frequent in patients with MCA occlusion undergoing EkoSonic endovascular sonolysis than in controls (100% and 71,4% versus 4,6% and 13,6% of patients;  $P = 0,0001$  and  $P = 0,003$ , respectively). Three-month mortality was significantly lower in patients with BA occlusion undergoing EkoSonic endovascular sonolysis than in controls (0% versus 66,7% patients,  $P = 0,013$ ).

Totally 242 patients out of the 487 screened patients passed inclusion criteria of the SONOBUSTER Trial; 121 (87males; meanage,  $66,65 \pm 7,17$ years) were allocated to the sonolysis group and 121 (75;  $66,02 \pm 8,11$  years) to the control group. New brain ischaemic lesions on post-procedure MRI were significantly less frequent in the sonolysis group than in the control group (31,4% of patients vs. 47,1%;  $P = 0,018$ ). Sonolysis and CEA were identified as independent predictors of reduced brain ischaemic risk [sonolysis: odds ratio (OR)= 0,450 (0,215–0,942),  $P = 0,034$  and CEA: OR= 0,208 (0,087–0,495),  $P < 0,001$ ]. Stroke or transient ischaemic attack occurred in one sonolysis patient and three control patients ( $P = 0,372$ ). No significant group differences were found in post-intervention cognitive test scores ( $P > 0,3$ ).

**Conclusion:** Sonolysis is safe and effective method in the process of thrombus or embolus lysis, both in acute stroke patients with cerebral artery occlusion and in reducing incidence of new brain ischemic lesions in patients undergoing internal carotid CAS or CEA intervention.

**Key words:** Acute stroke, sonolysis, therapeutic ultrasound, carotid endarterectomy, carotid stenting, cognitive functions.

## Úvod

Sonolýza je ultrazvukem navozena lýza trombu nebo embolu. Mechanismus účinku sonolýzy není zatím plně objasněn, literatura popisuje více než 20 možných mechanismů, kterými může ultrazvuk v procesu lýzy trombu nebo embolu účinkovat (Riles et al. 1994; Huibers et al. 2015). Hlavní biologické efekty ultrazvuku, kterými lze proces sonolýzy vysvětlit jsou: potenciace aktivity trombolytických enzymů (i externě podaných trombolytik), efekt ultrazvuku na pokles aktivity inhibitorů fibrinolýzy, ultrazvukem navozená destrukce vzduchových mikrobublin a aktivace periferní vasodilatace. Terapeutickým použitím ultrazvuku v procesu lýzy trombu se v posledních desetiletích zabývalo mnoho in vitro, in vivo a klinických studií. Použití ultrazvuku v terapii cévních onemocnění zůstává otevřenou kapitolou a nadále probíhají výzkumné projekty této problematiky.

## Cíl Práce

Cílem práce je ověřit bezpečnost a účinnost terapeutického vlivu ultrazvuku (sonolýzy) na urychlení rekanalizace mozkové tepny u pacientů s akutní CMP a pacientů podstupujících intervenční výkon na karotické tepně. Prvním cílem práce bylo zhodnotit bezpečnost a účinnost endovaskulární sonolýzy systémem EKOS (EkoSonic Endovascular Systém) u pacientů s akutní ischemickou CMP a okluzí velké intrakraniální mozkové tepny do 8 hodin od vzniku příznaků. Druhým cílem bylo zhodnotit bezpečnost a účinnost transkraniální sonolýzy během intervenčního výkonu na redukci vzniku klinicky manifestních nebo němých mozkových infarktů zobrazitelných pomocí magnetické rezonance mozku s posouzením vlivu na kognitivní funkce u pacientů podstupujících karotickou endarterektomii nebo karotickou angioplastiku a stenting pro významnou stenózu vnitřní karotidy.

## Hypotézy

1. Endovaskulární sonolýza nevede k zvýšení rizika intrakraniálního krvácení ani jiných komplikací u pacientů s akutní CMP a okluzí velké intrakraniální mozkové tepny.
2. Endovaskulární sonolýza je účinná terapeutická možnost u pacientů s akutní CMP a okluzí velké intrakraniální mozkové tepny



3. Transkraniální sonolýza nevede k zvýšení rizika intrakraniálního krvácení ani jiných komplikací u pacientů se symptomatickou nebo asymptomatickou stenózou vnitřní karotidy, kteří podstupují elektivní karotickou endarterektomii nebo karotickou angioplastiku a stenting.
4. Transkraniální sonolýza během intervenčního výkonu na karotických tepnách vede k redukci počtu a objemu nových mozkových infarktů detekovatelných pomocí magnetické rezonance mozku u pacientů se symptomatickou nebo asymptomatickou stenózou vnitřní karotidy, kteří podstupují elektivní karotickou endarterektomii nebo karotickou angioplastiku a stenting.
5. Transkraniální sonolýza během intervenčního výkonu na karotických tepnách vede k urychlení lýzy trombembolů v intrakraniálních tepnách, a tím snížení rizika vzniku a redukci objemu nových ischemických ložisek mozku k menšímu poklesu v kognitivních funkcích, testovaných 24 hodin a 30 dnů po elektivní karotické endarterektomii nebo karotické angioplastice a stentingu.

## **Bezpečnost a účinnost endovaskulární sonolýzy systémem EKOS (EkoSonic Endovascular Systém) u pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou.**

### ***Materiál a metodika***

*Pacienti:* Do studie byli v období 8/2009-9/2011 zařazeni pacienti, kteří splnili vstupní kritéria: 1, Akutní ischemická CMP s okluzí ACM nebo AB diagnostikovanou pomocí CT angiografie (CTA); 2, Tíže CMP v době přijetí 4-25 bodů v NIHSS škále; 3, Kontraindikace k léčbě IVT nebo perzistence okluze tepny 60 minut od zahájení aplikace IVT ; 4, Věk 18-80 let; 5, Terapie byla zahájena do 8 hodin od vzniku CMP. Vylučující kritéria: 1, Pacienti s mRS >1 před vznikem CMP. 2, Intrakraniální hemoragie nebo tumor na vstupním CT mozku. Kontrolní skupina byla vybrána z historických pacientů, kteří splnili stejná vstupní a vylučující kritéria a byli léčeni pro akutní ischemickou CMP ve FNO v letech 2006-2008 (období, kdy se ve FNO nepoužívaly metody mechanické rekanalizace).

*Diagnostika:* Neurologické vyšetření a základní fyzikální vyšetření bylo provedeno při přijetí, po 24 hodinách, 7 dnech a 90 dnech od přijetí pacienta. Tíže neurologického deficitu byla hodnocena pomocí NIHSS škály. Vstupně bylo provedeno CT mozku a CTA krčních a mozkových tepen. Neurosonologické vyšetření krčních a mozkových tepen bylo vyšetřeno před a po podání systémové trombolýzy. Časné zlepšení neurologického stavu pacienta bylo definováno výsledkem v NIHSS škále 0 nebo 1 ve 24 hodině nebo poklesem alespoň o 4 body v NIHSS škále ve 24 hodině od zahájení terapie. Výsledný klinický stav 90 den od přijetí pacienta byl hodnocen pomocí modifikované Rankinovy škály (mRS), příznivý výsledný klinický stav byl hodnocen jako mRS 0-2. Na kontrolním CT mozku 24 hodin po zahájení terapie byly hodnoceny intrakraniální hemoragie, jako symptomatická intrakraniální hemoragie byla hodnocena taková, která vedla k horšení klinického stavu o minimálně 4 body v NIHSS škále (Hacke et al. 2008).

*Léčba:* Pacienti byli léčeni v Komplexním cerebrovaskulárním centru FNO s 24/7 přístupem k terapii IVT a endovaskulární intervenční terapii a byli léčeni podle standardních postupů (European Stroke Organisation 2012). Všichni pacienti byly vyšetřeni pomocí diagnostické digitální subtrakční angiografie (DSA) k průkazu místa arteriální okluze (Innova 4100; GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin). Po podání Heparinu intraarteriálně byl zaveden k místu uzávěru tepny endovaskulární ultrazvukový katetr (EkoSonic Endovascular catheter) a byla zahájena pulzní, vysokofrekvenční (2.05–2.35 MHz) insonace s nízkou intenzitou ( $400\text{mW}/\text{cm}^2$ ) a zároveň byla lokálně, do místa trombu, u pacientů bez kontraindikace k podání trombololytika, podána rt-PA (15 mg/h). Celková dávka rt-PA byla  $\leq 20\text{mg}$  a celková doba insonace byla  $\leq 60$  minut. V případě, kdy došlo pouze k částečné rekanalizaci uzavřené tepny nebo pokud došlo k časně reokluzi tepny po endovaskulární sonolýze byli pacienti léčeni angioplastikou a zavedení stentu (Enterprise; CordisNeurovascular, Miami Lakes, Florida or Wingspan; Boston Scientific, Natick, Massachusetts). Stupeň rekanalizace postižené tepny byl hodnocen opakovanou diagnostickou DSA na konci procedury pomocí TICI (Thrombolysis in Cerebral Ischemia) kritérií (Noser et al. 2005). Jako částečná rekanalizace tepny bylo hodnoceno TICI IIa nebo IIb, jako kompletní rekanalizace byl hodnocen stav tepny TICI IIc a III.

*Statistická analýza:* Ke statistickému vyhodnocení normální distribuce hodnocených parametrů byl použit Shapiro-Wilkův test. Data s normální distribucí jsou prezentována jako průměr  $\pm$ SD, ostatní parametry nemající normální distribuci jsou popisovány jako medián a mezikvartilové rozpětí a hodnoceny pomocí Mann-Whitneyova U testu and Fischerova

exaktního testu. Statistické analýzy byly provedeny pomocí IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics, Version 23. Jako signifikantní bylo považováno  $P < 0,05$ .

## ***Výsledky***

Do studie bylo zařazeno celkem 14 pacientů s akutní CMP v důsledku okluze ACM nebo AB (10 mužů, věk 47-80 let, průměr  $65,1 \pm 11,2$  let). Pět pacientů splnilo kritéria k podání IVT do 4,5 hodin od vzniku CMP. Kontrolní skupinu tvořilo 44 pacientů s okluzí ACM a 12 pacientů s okluzí AB (demografická data – Tabulka 4). Medián NIHSS při vstupním vyšetření se signifikantně nelišil mezi studijní a kontrolní skupinou pacientů (ACM: 15 versus 15,5; AB: 27 versus 24;  $P > 0,05$ ). Během léčby systémem EKOS byla u 6 pacientů použita celková anestezie, výkon pouze v sedaci byl u 8 pacientů. Čas od vzniku CMP do zahájení terapie (IVT, endovaskulární výkon), délka endovaskulárního výkonu a stupeň rekanalizace na konci intervenčního výkonu ukazuje Tabulka 5. Průměrný čas od vzniku CMP do zahájení endovaskulárního výkonu byl  $187,1 \pm 80,6$  minut a průměrná délka endovaskulárního výkonu byla  $62,5 \pm 28,0$  minut. Kompletní rekanalizace ACM a AB (TICI IIc a III) po endovaskulárním výkonu (včetně použití cPTAS v indikovaných případech) byla u 4 pacientů s okluzí ACM (57,1%; 95% interval spolehlivosti [CI]; 18,4% – 90,1%) a 6 pacientů s okluzí AB (85,7%; 95% CI; 42,1% – 99,6%). Parciální rekanalizace (TICI IIa, IIb) bylo dosaženo u 2 pacientů s okluzí ACM (28,6%; 95% CI; 3,7% – 71,0%) a 1 pacienta s okluzí AB (14,3%; 95% CI; 0,4% – 57,9%). NIHSS skóre 7. den od výkonu a mRS 90. den od výkonu byly signifikantně lepší u pacientů po endovaskulární sonolýze (a cPTAS v indikovaných případech) než v kontrolní skupině (Tabulka 6). Časné zlepšení v neurologickém obraze a dobrý výsledný klinický stav po 90 dnech byl dosažen u 7 (100%; 95% CI; 65,2% – 100%) a 5 (71,4%; 95% CI; 29,0% – 96,3%) pacientů s okluzí ACM léčených systémem EKOS oproti 2 (4,5%; 95% CI; 0,6% – 15,5%) a 6 (13,6%; 95% CI; 5,2% – 27,4%) pacientů s okluzí ACM v kontrolní skupině ( $P = 0,001$  a  $P = 0,003$ ). Symptomatické intracerebrální krvácení nenastalo u žádného pacienta léčeného systémem EKOS, oproti 3,6% pacientů v kontrolní skupině (Tabulka 6). Nedošlo k žádným periprocedurálním komplikacím u pacientů během endovaskulární léčby. Sedmi denní a 90 denní mortalita byla signifikantně nižší u pacientů s okluzí AB léčených endovaskulární sonolýzou systémem EKOS oproti kontrolní skupině ( $P = 0,044$  a  $P = 0,013$ ) (Tabulka 6). Ve studijní a kontrolní skupině pacientů s okluzí ACM se 7 a 90 denní mortalita signifikantně nelišila.

**Tabulka 4- Demografická data.**

	<b>EKOS ACM</b>	<b>Kontroly ACM</b>	<b>P</b>	<b>EKOS AB</b>	<b>Kontroly AB</b>	<b>P</b>
Počet pacientů	7	44	-	7	12	-
Věk (průměr)	69,1± 11,4	68,7±11,2	>0,05	61,0±9,4	68,9±12,9	>0,05
Muži (počet) %	5 (71,4%)	22 (50,0%)	>0,05	5 (71,4%)	9 (75,0%)	>0,05
Arteriální hypertenze (počet) %	7 (100%)	33 (75,0%)	>0,05	4 (57,1%)	9 (75,0%)	>0,05
Diabetes mellitus (počet) %	2 (28,6%)	8 (18,2%)	>0,05	1 (14,3%)	3 (25,0%)	>0,05
Hyperlipidémie (počet) %	2 (28,6%)	9 (20,5%)	>0,05	2 (28,6%)	5 (41,7%)	>0,05
Fibrilace síní (počet) %	2 (28,6%)	19 (43,2%)	>0,05	2 (28,6%)	4 (33,3%)	>0,05
Kouření (počet) %	2 (28,6%)	8 (18,2%)	>0,05	1 (14,3%)	2 (16,7%)	>0,05
Abusus alkoholu (počet) %	0 (0%)	1 (2,3%)	>0,05	0 (0%)	0 (0%)	>0,05
Stenóza ACI/AV >50% (počet) %	1/0 (14,3/0%)	7/0 (15,9/0%)	>0,05	0/3 (0/42,3%)	0/4 (0/33,3%)	>0,05
Levá hemisféra (počet) %	3 (42,9%)	25 (56,8%)	>0,05	-	-	>0,05
Užívání ASA (počet) %	2 (28,6%)	15 (34,1%)	>0,05	2 (28,6%)	4 (33,3%)	>0,05
CMP v minulosti (počet) %	1 (14,3%)	7 (15,9%)	>0,05	1 (14,3%)	3 (25,0%)	>0,05
Infarkt myokardu (počet) %	1 (14,3%)	8 (18,2%)	>0,05	1 (14,3%)	2 (16,7%)	>0,05
IVT (počet) %	3 (42,9%)	26(59,1%)	>0,05	2 (28,6%)	6 (50,0%)	>0,05
IAT (počet) %	6 (85,7%)	0 (0%)	-	7 (100%)	0 (0%)	-
cPTAS (počet) %	3 (42,9%)	0 (0%)	-	5 (71,4%)	0 (0%)	-

**Tabulka 2- Procedurální data a stupeň rekanalizace na konci endovaskulární sonolýzy systémem EKOS.**

	<b>ACM</b>	<b>AB</b>	<b>ACM+ AB</b>
Kompletní rekanalizace- TICI IIc-III	4 (57,1%)	6 (85,7%)	10 (71,4%)
Parciální rekanalizace- TICI IIa-IIb	2 (28,6%)	1 (14,3%)	3 (21,4%)
Bez rekanalizace TICI 0-I	1 (14,3%)	0 (0%)	1 (7,1%)
Čas od vzniku CMP do přijetí (průměr) (min.)	139,3 ± 76,6	171,4 ± 76,4	155,4 ± 78,1
Čas od vzniku CMP do zahájení EKOS terapie (průměr) (min.)	163,6 ± 75,5	210,7 ± 78,6	187,1 ± 80,6
Délka intervenční procedury (průměr) (min.)	67,1 ± 11,4	57,9 ± 9,4	62,5 ± 28,0

**Tabulka 3- Klinické výsledky v jednotlivých podskupinách**

	<b>EKOS ACM</b>	<b>Kontroly ACM</b>	<b>P</b>	<b>EKOS AB</b>	<b>Kontroly AB</b>	<b>P</b>
Vstupní NIHSS (medián) (IQR)	15 (10-18)	15,5 (12-20)	> 0,05	27 (14,5-33)	24 (12-32)	> 0,05
NIHSS 24 hod. (medián) (IQR)	4 (2-6)	16 (12-20)	0,0001	10 (7-25)	24 (14-28)	> 0,05
NIHSS 7. Den (medián) (IQR)	2 (1,5-4)	15,5 (7-20)	0,0001	6 (4,5-19)	33 (8-33)	0,49
ČZNS po 24 hod. (počet) (%)	7 (100%)	2 (4,6%)	0,0001	4 (57,1%)	2 (16,7%)	> 0,05
mRS 90. Den (medián) (IQR)	1 (1-3,5)	5 (3-5)	0,037	3 (2-4,5)	6 (4,5-6)	0,034
mRS 0-3 90.den (počet) (%)	5 (71,4%)	8 (18,2%)	0,008	4 (57,1%)	2 (16,7%)	> 0,05
mRS 0-2 90. Den (počet) (%)	5 (71,4%)	6 (13,6%)	0,003	2 (28,6%)	2 (16,7%)	> 0,05
SICH (počet) (%)	0 (0%)	1 (2,3%)	> 0,05	0 (0%)	1 (8,3%)	> 0,05
Maligní ischemie (počet) (%)	0 (0%)	3 (6,8%)	> 0,05	0 (0%)	0 (0%)	> 0,05
Mortalita 7.den (počet) (%)	0 (0%)	3 (6,8%)	> 0,05	0 (0%)	6 (50,0%)	0,044
Mortalita 90.den (počet) (%)	2 (28,6%)	10 (22,7%)	> 0,05	0 (0%)	8 (66,7%)	0,013

## **Sonolýza v prevenci vzniku mozkových infarktů během karotické endarterektomie a stentingu (SONOBUSTER): randomizovaná, kontrolovaná studie.**

### ***Materiál a metodika***

*Pacienti:* Do studie byli zařazeni pacienti, kteří splnili vstupní kritéria: 1; symptomatická nebo asymptomatická stenóza vnitřní karotidy  $\geq 70\%$  diagnostikována pomocí duplexní sonografie (von Reutern et al. 2012) a potvrzena pomocí CT angiografie. 2; indikace ke karotické endarterektomii nebo karotickému stentingu dle kritérií American Heart Association (Brott et al. 2011). 3; Věk 40-80 let. 4; funkční nezávislost (mRS 0-2). 5; bez kontraindikace k MR, CTA a DSA vyšetření. Nábor pacientů probíhal v průběhu 46 měsíců, od října 2010 do července 2014. Pacienti byli pomocí počítačového programu randomizováni do skupiny se sonolýzou a do kontrolní skupiny v poměru 1:1.

*Hodnocení karotické stenózy:* Tíže stenózy vnitřní karotidy byla hodnocena pomocí duplexní sonografie (von Reutern et al. 2012) a potvrzena pomocí CT angiografie podle kritérií North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (Ferguson et al. 1999).

*Karotická endarterektomie:* Operační výkon byl proveden v celkové anestezii dle standardního protokolu. Karotický shunt byl během operačního výkonu použit u 3 pacientů.

*Karotický stenting:* Všechny intervence byly provedeny cestou femorální artérie Seldingerovou metodou. Všichni pacienti dostali vstupní dávku Clopidogrelu, celkem 525mg. U všech pacientů, kromě pěti byla, použita distální cerebrální protekce (FilterWire EZTM; Boston Scientific, Natick, MA, USA), u pěti pacientů nebylo z technických důvodů (anatomické poměry) možné distální cerebrální protekci použít.

*Sonolýza a kontrolní procedura:* Sonolýza byla provedena pomocí kontinuálního Dopplerovského monitoringu stejnostranné ACM 2 MHz diagnostickou transkraniální ultrazvukovou sondou (DWL MultiDop T1, DWL Elektronische Systeme Sipplingen, Germany). Sonolýza byla zahájena na počátku intervenční procedury (CEA nebo CAS), sonda byla fixována na hlavě pacienta pomocí speciální helmy. Insonační hloubka byla 55mm, vzorkovací objem 10mm, výkon 200mW a termální index intrakraniálně 3,1. Zvuk i obraz Dopplerovského přístroje byl skrytý z důvodu zaslepení intervenčního týmu, u žádného

pacienta tedy nebyly monitorovány změny v krevním průtoku a nebyly detekovány mikroembolizační signály v průběhu intervence. Pacientům v kontrolní skupině byla fixována pomocí helmy transkraniální Dopplerovská sonda, byl detekován tok v ACM na ipsilaterální straně, avšak v další sonolýze (Dopplerovském monitoringu) nebylo pokračováno.

*Zobrazení magnetickou rezonancí:* MR mozku byla provedena všem pacientů před (vstupní MR) a 24 hodin (kontrolní MR) po intervenci (CEA nebo CAS). Nové ischemické léze mozku byly definovány jako hyperintenzní okrsky signálu na kontrolním MR zobrazení, které nebyly patrné na vstupním MR mozku. Lokalizace, počet a objem hyperintenzních lézí na DWI byly hodnoceny zaslepeným radiologem a neurologem. Objem léze byl měřen jako obsah celkové hyperintenzní oblasti v jednotlivém řezu, násoben tloušťkou řezu. Ischemické léze < 0,5ml a léze > 0,5ml byly vyhodnocovány zvlášť v rámci prováděných subanalýz. Zvětšení předchozí (již vstupně detekované) DWI léze nebylo považováno za novou ischemickou lézi.

*Klinické vyšetření:* U všech pacientů byly v rámci demografických dat sledovány tyto parametry: 1, Komorbidita- arteriální hypertenze, diabetes mellitus, hyperlipidémie, ischemická choroba srdeční a fibrilace síní. 2, Užívaná medikace- antiagregační terapie jako kyselina acetylsalicylová a clopidogrel, antikoagulační medikace, hypolipidemika (včetně dávky podávaného statinu). 3, Kouření. 5, Abusus alkoholu. Všichni pacienti byli před, po 24 hodinách a 30 dnech po intervenci (CEA nebo CAS) zaslepeným neurologem vyšetřeni fyzikálně, byl hodnocen neurologický deficit a stupeň závislosti (za použití mRS), byly vyhodnoceny kognitivní funkce. K testování kognitivních funkcí byly použity následující testy: Mini Mental State Examination (MMSE), test hodin (clock-drawing test) a test slovní fluence.

*Statistická analýza dat:* Na základě hypotéz byly pro statickou analýzu stanoveny následující cíle. Primárním cílem bylo zhodnotit incidenci nových ischemických lézí mozku na kontrolní MR mozku 24 hodin po CAE nebo CAS v sonolytické a kontrolní skupině. Sekundární cíle byly: 1, množství nových ischemických lézí s objemem  $\geq 0,5$ ml na kontrolním DWI- MR. 2, incidence ipsilaterálních nových ischemických lézí. 3, incidence CMP nebo TIA v průběhu 30 dnů od intervence. 4, Incidence smrti, jakékoliv CMP a infarktu myokardu v průběhu 30 dnů od intervence (podle definice Third Universal Definition of Myocardial Infarction) (Thygesen et al. 2012). 4, Změny v kognitivních testech (MMSE, test hodin a test slovní fluence) 24 hodin a 30 dnů po intervenci oproti kognitivním testům před intervencí. Počet pacientů, které bylo potřeba nabrat do studie byl stanoven za předpokladu 50% redukce nových

ischemických lézí mozku v sonolytické skupině (předpokládaná prevalence 20%) oproti kontrolní skupině (předpokládaná prevalence 40%). Odhad velikosti vzorku pomocí Pearsonova chí-kvadrát testu s korekcí na spojitost (continuity correction) (Armitage et al. 2008) ukázal potřebu zařadit minimálně 120 pacientů do každé skupiny k dosažení statisticky signifikantní úrovně za předpokladu hladiny  $\alpha = 0,05$  a síly testu 0,8. Statistický odhad činil 91 pacientů v každé skupině, byl však navýšen, neboť bylo předpokládáno, že 10 % pacientů bude mít nekvalitní temporální okno a 14 % pacientů odmítne účast ve studii nebo bude v průběhu studie ztraceno. Všechny data studie byly vyhodnoceny pomocí IBM SPSS Statistics, Version 23. Ověření normality jednotlivých distribucí bylo provedeno pomocí Shapiro- Wilkova testu. Spearmanův korelační koeficient a koeficient vnitrotřídní korelace (intraclass correlation coefficient, ICC) byly použity k hodnocení shody měření objemu nových ischemických lézí mezi jednotlivými vyšetřeními jedním (itraobserver) nebo více (interobserver) vyšetřujícími. K porovnání kategorických parametrů jednotlivých větví byl použit Fischerův exaktní test. Data s normální distribucí byla hodnocena pomocí Studentova t-testu, ostatní pomocí Mann–Whitneyova U testu. K vytipování případných prediktorů nových ischemických lézí byly pomocí univariační a multivariační logistické regresní analýzy testovány tyto parametry: věk, pohlaví, sonolýza, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, ischemická choroba srdeční, fibrilace síní, hyperlipidémie, užívání statinu, kouření, abusus alkoholu, symptomatika řešení stenoózy ACI, tíže stenózy (%), typ a ulcerace aterosklerotického plátu, čas od počátků symptomů do zahájení intervence, použití distální protekce, tíže druhostranné stenózy ACI a typ intervence. U všech testů bylo za signifikantní považováno  $P < 0,05$ .

## ***Výsledky***

Z celkově 495 vyšetřovaných pacientů splnilo 242 vstupní kritéria a bylo zařazeno do studie . Pacienti byli náhodně rozděleni do početně stejných skupin se sonolýzou a kontrolní skupiny. Klinická a procedurální data nevykazovala statisticky signifikantní rozdíly mezi jednotlivými skupinami (Tabulka 4- Demografická data). Všichni pacienti měli kontrolní vyšetření MR mozku a dokončili studii. 77 pacientů nedokončilo kontrolní kognitivní testování. Nové ischemické léze na kontrolním DWI- MR mělo 38 pacientů ve skupině se sonolýzou a 57 pacientů v kontrolní skupině (31,4% versus 47,1 %,  $P=0,018$ ). V sonolytické skupině vykazovaly nové ischemické léze snížený medián objemu oproti kontrolní skupině



( $P=0,024$ ), výraznou redukci velkých ( $\geq 0,5\text{ml}$ ) mozkových infarktů ( $P=0,001$ ) a redukci nových lézí jak v ipsilaterální hemisféře ( $P=0,007$ ), tak bilaterálně ( $P=0,023$ ) (Tabulka 5). Statisticky signifikantní redukce celkových ( $P=0,024$ ) i ipsilaterálních ( $P=0,041$ ) nových ischemických lézí byl prokázán v CEA- sonolytické podskupině, zatímco v CAS- sonolytické podskupině byla prokázána signifikantní redukce objemu nových lézí ( $P=0,009$ ), redukce počtu velkých lézí ( $P=0,001$ ) a redukce nových lézí v obou hemisférách ( $P=0,025$ ), oproti kontrolním podskupinám (Tabulka 6). Na kontrolním MR nebyly detekovány intracerebrální hemoragie, včetně mikrohemoragií. Tři z pěti pacientů, bez distální protekce během CAS, mělo na kontrolním MR nové ischemické léze. Spearmanův korelační koeficient shody měření objemu nových ischemických lézí mezi jednotlivými vyšetřeními jednoho vyšetřujícího (intraobserver) byl 0,98 ( $P < 0,001$ ) a koeficient vnitrotřídní korelace shody mezi více vyšetřujícími (interobserver) byl 0,99 ( $P < 0,001$ ). Nebyla nalezena statisticky signifikantní korelace mezi dávkou užívaného statinu a objemem nových ischemických lézí mozku ( $r = -0,11$ ;  $P = 0,088$ ). Pouze sonolýza a typ intervence jsou dle logistické regresní analýzy nezávislými prediktory redukce ischemických lézí mozku s podílem šancí (odds ratio, ORs) 0,461 (CI 95%; 0,260- 0,814;  $P = 0,008$ ) a 0,179 (CI 95%; 0,098- 0,328;  $P = 0,0001$ ) (Tabulka 7). U jednoho pacienta v sonolytické skupině a tří pacientů v kontrolní skupině došlo k CMP nebo TIA ( $P = 0,372$ ). Nikdo z pacientů v obou studijních skupinách v průběhu studie nezemřel ani nedostal infarkt myokardu (Tabulka 5). Výsledky kontrolních kognitivních testů po 24 hodinách a 30 dnech nevykazovaly statisticky signifikantní rozdíly mezi sonolytickou a kontrolní skupinou (Tabulka 8). Pacienti s novými ischemickými změnami mozku, bez ohledu zdali měli během intervence sonolýzu, vykazovali zhoršení v testu hodin 24 hodin po intervenci ( $P = 0,034$ ). Kognitivní testy 30 dnů po intervenci, ve srovnání se vstupním kognitivním testováním, nevykazovaly žádné statisticky signifikantní zhoršení v obou studijních skupinách ( $P > 0,05$ ) (Tabulka 9). U 20 pacientů v sonolytické (16,5%) a 27 pacientů v kontrolní skupině (22,3%) byl po intervenci pozorován neklid nebo mírný delirantní stav ( $P = 0,597$ ).

**Tabulka 4- Demografická data**

	<b>Sonolytická skupina</b>	<b>Kontrolní skupina</b>	<b>P</b>
Počet pacientů	121	121	-
Věk, průměr ± SD (roky)	66,65 ± 7,17	66,02 ± 8,11	0,539
Muži, počet (%)	87 (71,9)	75 (62,0)	0,113
Pravostranná stenóza ACI, počet (%)	61 (50,4)	59 (48,8)	0,898
Stenóza ACI s kalcifikací	66 (54,5)	77 (63,6)	0,195
Stenóza ACI s ulcerovaným plátem	76 (62,8)	62 (51,2)	0,091
Tíže stenózy ACI, prům.,medián (IQR)(%)	82,0, 80 (70-90)	81,6, 80 (70-90)	0,515
Symptomatická stenóza ACI, počet (%)	69 (57,0)	57 (47,1)	0,157
Tíže kontralaterální stenózy ACI, průměr, medián (IQR) (%)	48,7; 30 (30-72,5)	49,2; 30 (30-75)	0,980
CEA, počet (%)	53 (43,8)	53 (43,8)	1,000
CAS, počet (%)	68 (56,2)	68 (56,2)	1,000
Arteriální hypertenze, počet (%)	110 (90,9)	111 (91,7)	1,000
Diabetes mellitus, počet (%)	48 (39,7)	50 (41,3)	0,896
Hyperlipidémie, počet (%)	84 (69,4)	85 (70,2)	1,000
Ischemická choroba srdeční, počet (%)	52 (43,0)	40 (33,1)	0,145
Fibrilace síní, počet (%)	10 (8,3)	7 (5,8)	0,465
Kouření, počet (%)	27 (22,3)	27 (22,3)	1,000
Abusus alkoholu, počet (%)	7 (5,8)	4 (3,3)	0,465
Užívání statinu, počet (%)	85 (70,2)	86 (71,1)	1,000
MMSE, průměr, medián (IQR) (body)	27,0; 28 (26-29)	26,8; 28 (25-29)	0,417
Test hodin, průměr, medián (IQR) (body)	3,1; 4 (0-5)	3,3; 4 (2-5)	0,711
Test slovní fluence, průměr, medián (IQR)	3,7; 4 (2-5)	4,1; 4 (3-5)	0,193
Antitrombotika, antiagregace/ antikoagulace, počet (%)	121 (100,0), 118/5	120 (99,2), 120/3	1,000
Doba sonolýzy/ kontrolní procedury, průměr ± SD (min.)	49,12 ± 5,94	48,04 ± 6,913	0,090
Čas od intervence po kontrolní MR, průměr ± SD (min.)	789,3 ± 88,6	779,8 ± 87,4	0,181

**Tabulka 5- Výsledky**

	<b>Sonolytická skupina</b>	<b>Kontrolní skupina</b>	<b>P</b>
Nové ischemické léze mozku, počet (%)	37 (31,4)	57 (47,1)	0,018
Objem nových ischemických lézí mozku, průměr, medián, (IQR) (ml)	1,029; 0,125 (0,050-0,313)	1,671; 0,300 (0,100-1,000)	0,024
Nové ischemické léze mozku ≥0,5ml, počet (%)	6 (5,0)	24 (19,8)	0,001
Nové ischemické léze ipsilaterálně, počet (%)	31 (25,6)	52 (43,0)	0,007
Nové ischemické léze oboustranně, počet (%)	10 (8,3)	23 (19,0)	0,023
CMP nebo TIA, počet (%)	1 (0,8)	3 (2,5)	0,372
Smrt, infarkt myokardu, počet (%)	0 (0)	0 (0)	1,000
Intracerebrální hemoragie nebo mikrohemoragie na kontrolním MR, počet (%)	0 (0)	0 (0)	1,000

**Tabulka 6- Výsledky v CEA a CAS podskupinách**

	Karotická endarterektomie			Karotický stenting		
	Sonolytická skupina	Kontrolní skupina	<i>P</i>	Sonolytická skupina	Kontrolní skupina	<i>P</i>
Nové ischemické léze, počet (%)	5 (9,4)	15 (23,8)	0,024	33 (48,5)	42 (61,8)	0,168
Objem nových lézí, průměr, medián, (IQR) (ml)	2,445; 0,2 (0,1–2,2)	6,37; 0,6 (0,125–15,5)	0,539	0,219; 0,1 (0,05–0,3)	1,395; 0,3 (0,1–1,0)	0,009
Nové ischem. léze ≥0,5ml, počet (%)	3 (5,7)	7 (13,2)	0,319	3 (4,4)	17 (25,0)	0,001
Nové ischem. léze ipsilat., počet (%)	5 (9,4)	14 (26,4)	0,041	26 (38,2)	38 (55,9)	0,058
Nové ischem. léze bilat., počet (%)	0 (0)	1 (1,9)	1,000	10 (14,7)	22 (32,4)	0,025
CMP nebo TIA, počet (%)	1 (1,9)	0 (0)	1,000	0 (0)	3 (4,4)	0,244
Smrt, infarkt myokardu, počet (%)	0 (0)	0 (0)	1,000	0 (0)	0 (0)	1,000

**Tabulka 7- Výsledky postupné logistické regresní analýzy určující možné prediktory nových ischemických lézí mozku**

	ORs (odds ratio)	95% interval spolehlivosti	<i>P</i>
Sonolýza	0,460 <sup>x</sup>	0,249- 0,851	0,013
	0,461 <sup>xx</sup>	0,260- 0,814	0,008
Typ intervence (karotická endarterektomie)	0,176 <sup>x</sup>	0,086- 0,361	0,0001
	0,179 <sup>xx</sup>	0,098- 0,328	0,0001
Věk	1,147 <sup>x</sup>	0,996-1,053	0,701
Pohlaví (muži)	0,820 <sup>x</sup>	0,433- 1,553	0,542
Strana stenózy (pravá)	0,705 <sup>x</sup>	0,382- 1,300	0,263
Arteriální hypertenze	1,704 <sup>x</sup>	0,512- 5,668	0,385
Diabetes melitus	0,744 <sup>x</sup>	0,400- 1,387	0,353
Hyperlipidémie	2,417 <sup>x</sup>	0,996- 5,825	0,059
Užívání statinu	0,487 <sup>x</sup>	0,207- 1,147	0,100
Ischemická choroba srdeční	0,723 <sup>x</sup>	0,122- 2,126	0,414
Fibrilace síní	0,968 <sup>x</sup>	0,310- 3,022	0,956
Kouření	0,660 <sup>x</sup>	0,314- 1,386	0,272
Abusus alkoholu	2,208 <sup>x</sup>	0,545- 8,954	0,267
% stenózy ACI	1,011 <sup>x</sup>	0,987- 1,037	0,372
Symptomatická stenóza ACI	1,368 <sup>x</sup>	0,738- 2,536	0,320
Typ aterosklerotického plátu (tvrdý plát)	1,239 <sup>x</sup>	0,657- 2,334	0,508
Aterosklerotický plát s ulcerací	0,868 <sup>x</sup>	0,465- 1,621	0,657
Distální protekce	1,027 <sup>x</sup>	0,387- 3,537	0,312
% kontralaterální stenózy ACI	1,006 <sup>x</sup>	0,995- 1,018	0,258

<sup>x</sup>neadjustované OR; <sup>xx</sup>adjustované OR

**Tabulka 8- Výsledky kognitivních testů v sonolytické a kontrolní skupině**

	<b>Sonolytická skupina (průměr, medián, IQR)</b>	<b>Kontrolní skupina (průměr, medián, IQR)</b>	<b>P</b>
<b>MMSE</b>			
Po 24 hodinách (body)	27,2; 28 (26-29)	26,4; 27 (25-28)	0,306
Po 30 dnech (body)	26,5; 28 (26-29,5)	26,1; 28 (24-30)	0,859
<b>Test Hodin</b>			
Po 24 hodinách (body)	3,3; 4 (0-5)	3,1; 4 (0,75-5)	0,685
Po 30 dnech (body)	2,6; 4 (0-5)	2,3; 2 (0-5)	0,721
<b>Test slovní fluence</b>			
Po 24 hodinách (body)	3,7; 4 (2-5)	3,5; 3 (2-5)	0,639
Po 30 dnech (body)	3,8; 4 (2-6)	3,5; 4 (2-5)	0,554

**Tabulka 9- Výsledky kognitivních testů u pacientů s novými ischemickými lézemi a bez nových ischemických lézí**

	<b>Pacienti bez nových ischemických lézí (průměr, medián, IQR)</b>	<b>Pacienti s novými ischemickými lézemi (průměr, medián, IQR)</b>	<b>P</b>
<b>MMSE</b>			
Po 24 hodinách (body)	27,1; 27 (26-28)	26,5; 28 (26-29)	0,057
Po 30 dnech (body)	27,6; 28,5 (26-29,5)	25,7; 28 (24-30)	0,405
<b>Test Hodin</b>			
Po 24 hodinách (body)	3,5; 4 (0-5)	3,0; 4 (0,75-5)	0,425
Po 30 dnech (body)	2,9; 3,5 (0-5)	2,2; 0 (0-5)	0,373
<b>Test slovní fluence</b>			
Po 24 hodinách (body)	3,6; 4 (2-5)	3,4; 4 (2-5)	0,880
Po 30 dnech (body)	3,9; 4 (2-5)	3,6; 4 (2-6)	0,604

## Diskuse

Komplexní účinky ultrazvuku na potenciaci lýzy trombu nejsou zatím plně objasněny. Za hlavní efekty ultrazvukových vln urychlující enzymatickou fibrinolýzu jsou považovány jeho netermální mechanismy. Mezi tyto mechanismy patří: zvýšený transport fibrinolytik (např. plasminu) do oblasti trombu pomocí mechanického narušení jeho struktury (Francis et al. 1995), přímá aktivace fibrinolytických enzymů ultrazvukem (mechanickým rozrušením komplexních molekul, ve kterých jsou fibrinolytické enzymy vázané se svými inhibitory, nebo iritací endotelu cév a tím zvýšenou produkcí fibrinolytických enzymů) (Školoudík et al. 2010; Skoloudik et al. 2009) a přechodnou periferní vasodilatací kapilár způsobenou nejspíše zvýšenou produkcí oxidu dusnatého v endotelu (Suchkova et al. 2000; Bardoň et al. 2010).

Radiační síly a akustické kavitace jsou mechanické efekty ultrazvuku, které jsou také zvažovaným mechanismem účinku ultrazvuku v procesu sonolýzy (Harvey EN 1930).

Všechny tyto mechanismy se podílejí jednak na rekanalizaci trombem/ embolem okludované tepny v akutní fázi CMP nebo na redukci trombů/ embolů při intervenci na karotické tepně a tím na redukci počtu a objemu nových ischemických lézí mozku po těchto intervencích.

Tato práce předkládá výsledky dvou studií s použitím sonolýzy jak v akutní fázi cévní mozkové příhody, tak možnost použití sonolýzy v prevenci vzniku cévních mozkových příhod, obě tyto studie potvrzují sonolýzu jako účinnou a bezpečnou metodu.

### **Diskuse ke studii - Bezpečnost a účinnost endovaskulární sonolýzy systémem EKOS (EkoSonic Endovascular Systém) u pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou**

Výsledky prezentované studie „Bezpečnost a účinnost endovaskulární sonolýzy systémem EKOS (EkoSonic Endovascular Systém) u pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou“, v souladu s hypotézou číslo 1 této práce, prokazují, že použití endovaskulární sonolýzy systémem EKOS je bezpečné a nezvyšuje riziko symptomatického intracerebrálního krvácení, nedošlo ani k jiným periprocedurálním komplikacím.

Nepřítomnost symptomatických intracerebrálních hemoragií ve studii EKOS je o to zajímavější porovnáme-li tyto výsledky se studií Interventional Management of Stroke (IMS) II trial (Broderick 2007), kde byl výskyt symptomatických ICH prakticky u všech (kromě jednoho) pacientů s NIHSS  $\geq 20$  bodů, přičemž v naší studii bylo 6 (42,9%) pacientů s NIHSS  $\geq 20$  bodů a všichni pacienti dostali Heparin, 5 (35,7%) pacientů dostalo IVT, 13 (92,9%) intraarteriální trombolýzu a 8 (57,1%) pacientů mělo duální antiagregaci. Tyto výsledky naší studie však mohou být ovlivněny malým počtem studijních subjektů.

Účinnost endovaskulární sonolýzy systémem EKOS se jeví vysoká (viz výsledky studie), kompletní nebo částečná rekanalizace okludované tepny nastala u 92,9% pacientů, 3 měsíční mortalita byla v prezentované studii u 14,3% pacientů. Tímto byla potvrzena hypotéza číslo 2 této práce.

Počet metod urychlujících arteriální rekanalizaci u pacientů s akutní CMP v posledních 10 letech prudce roste. Po farmakologických metodách intravenózní a intraarteriální trombolýzy jsou to zejména mechanické neurointervenční endovaskulární metody, které se staly součástí

běžné klinické praxe. EkoSonic Endovascular System byla první metoda schválená FDA pro klinické použití, umožňující endovaskulární aplikaci ultrazvuku s vysokou frekvencí (2 MHz) a nízkou energií ( $400 \text{ W/cm}^2$ ) s možností současné endovaskulární aplikace trombololytika do oblasti tepenné okluze (Mahon et al. 2003; Broderick 2007; Jonszta et al. 2011).

Několik in vitro, in vivo a klinických studií prokázalo potenciální efekt ultrazvuku (sonolýzy) k urychlení lýzy trombu. První studie s endovaskulární sonolýzou byly použity k rekanalizaci koronárních tepen. Ve studii „Analysis of Coronary Sonography Thrombolysis Endpoints in Acute Myocardial Infarction study“ (Rosenschein et al. 1997) byl použit ultrazvuk s nízkou frekvencí (45 kHz) a energií ( $18 \text{ W/cm}^2$ ) k léčbě akutní koronární trombózy. Kompletní rekanalizace byla dosažena u 87% pacientů, nebyly pozorovány nežádoucí účinky a u 80% pacientů došlo ke klinickému zlepšení stavu. Další studie použily endovaskulární systém EKOS k léčbě pacientů s hlubokou žilní trombózou dolních končetin a plicní embolií, kde kompletní rekanalizace bylo dosaženo u 83%- 96% pacientů (Grommes et al. 2011; Shah et al. 2011; Lin et al. 2009; Parikh et al. 2008).

První zkušenosti s endovaskulární sonolýzou u pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou s použitím EkoSonic Endovascular Systému popsal Mahon (Mahon et al. 2003). Šlo o kombinaci intraarteriální trombolýzy s použitím rtPA a endovaskulárního ultrazvuku u 10 pacientů s okluzí ACM a 4 pacientů s okluzí basilární artérie. Kompletní nebo parciální rekanalizace okludované tepny bylo dosaženo u 57% pacientů, aniž by došlo k nějakým nežádoucím účinkům během terapie. Tři pacienti zemřeli během prvních 24 hodin, průměrné mRS u přeživších pacientů s okluzí ACM bylo 2 a u přeživších pacientů s okluzí AB bylo 3.

Systém EKOS byl dále s příznivými výsledky testován v rámci studie IMS II (Broderick 2007). Kompletní rekanalizace byla během 60 a 120 minut dosažena u 12 (41%) a 20 (68,9%) pacientů. U 9,9% pacientů studie IMS II došlo k symptomatickým intracerebrálním krvácením, včetně 3,8% těch, kteří byli léčeni pouze intravenózní trombolýzou. U žádného léčeného pacienta nedošlo k přímé perforaci nebo disekci tepny ani subarachnoidálnímu krvácení.

Pokud tyto výsledky dosavadních studií srovnáme s výsledky naší studie, dosáhli jsme vyššího procenta rekanalizace okludované tepny a zároveň nebyly pozorované žádné symptomatické intracerebrální hemoragie.

V klinických studiích byla testována účinnost a bezpečnost mnoha jiných prostředků k mechanické rekanalizaci okludované tepny v akutní fázi CMP jako Merci Retrieval System, Penumbra System, Solitaire stent, přímá implantace stentu a mnoho dalších. Procento rekanalizace okludované tepny v těchto studiích bylo od 46 % u Merci Retrieval Systému

(Smith et al. 2008), 84% u Penumbra Systému (Po Sit 2009), 90% Solitaire stent (Machi et al. 2012) až po 100% u přímé implantace stentu (Levy et al. 2009; Linfante et al. 2011).

Komplikace během výkonu byly u 3,4%- 9,0% pacientů. Symptomatické intracerebrální krvácení byly popisovány u 10%- 11% pacientů a mortalita byla 32,8%- 35,0%. Dobrý výsledný klinický stav (definován jako mRS 0-2) kolísal od 36% po 74% (Smith et al. 2005; Po Sit 2009; Machi et al. 2012; Grunwald et al. 2011; Costalat et al. 2011; Nogueira et al. 2012; Mourand et al. 2011; Levy et al. 2009; Linfante et al. 2011).

Naše studie prokázala, že procento rekanalizace okludované tepny a dobrý výsledný klinický stav u pacientů léčených endovaskulární sonolýzou systémem EKOS v kombinaci s lokální nebo systémovou trombolýzou (a případným zavedením stentu v indikovaných případech) bylo srovnatelné (ne-li vyšší) než u jiných endovaskulárních metod mechanické rekanalizace, a to zejména u pacientů s okluzí ACM. Zároveň se tato metoda jeví bezpečnější.

Do většiny dosavadních studií s endovaskulární mechanickou trombektomií byli zařazováni pacienti převážně s okluzí ACM, u kterých je vyšší pravděpodobnost dosáhnout dobrý výsledný klinický stav, než u pacientů s okluzí v povodí arteria basilaris. Podle statistik, více jak 90% pacientů s okluzí AB, zemře nebo má trvalé postižení, bez ohledu na typ proběhlé léčby (Schonewille et al. 2005; Baird et al. 2004). Studiemi bylo prokázáno, že pacienti s akutní CMP léčení pouze antitrombotickou léčbou mají dobrý výsledný klinický stav pouze v 7%, ale pokud jsou léčení intravenózní trombolýzou (nebo kombinací IVT a IAT) mají šanci na dobrý výsledný klinický stav 41%.

U pacientů s okluzí AB, léčených intrarteriálně, bylo na konci intraarteriální procedury dosažena rekanalizace v 72% a symptomatické intracerebrální hemoragie byly pozorovány ve 14% (Schonewille et al. 2009). Obdobných výsledků dosáhl Jung a kolektiv u pacientů s okluzí AB léčených intraarteriální trombolýzou (prourokinázou) a mechanickou rekanalizací. Kompletní nebo parciální rekanalizaci dosáhli u 69,8% pacientů, dobrý výsledný klinický stav (mRS 0-3) byl dosažen u 44% pacientů a symptomatických ICH bylo 0,9% (Jung et al. 2011). Tyto popisované výsledky jsou v souladu s výsledky v naší studii, kde rekanalizace byla dosažena ve 100%, dobrý výsledný klinický stav (mRS 0-3) u 57,1% pacientů a nedošlo k žádnému symptomatickému intracerebrálnímu krvácení.

## **Diskuse ke studii- Sonolýza v prevenci vzniku mozkových infarktů během karotické endarterektomie a stentingu (SONOBUSTER): randomizovaná, kontrolovaná studie.**

Tato studie si kládla za cíl prokázat bezpečnost a účinnost sonolýzy v prevenci vzniku nových ischemických cévních mozkových příhod (jak klinických, tak klinicky němých) u pacientů podstupujících karotickou endarterektomii nebo karotický stenting pro stenózu vnitřní karotidy. V souladu s hypotézou číslo 4 byla v sonolytické studijní skupině prokázána 33% redukce incidence nových ischemických lézí mozku a 38% redukce průměrného objemu nových lézí u pacientů po intervenci na vnitřní karotidě. Tento pozitivní efekt na incidenci a objem nových ischemických lézí byl pozorován jak v ipsilaterální, tak v kontralaterální hemisféře, ke straně intervence.

Efekt sonolýzy na incidenci nových ischemických lézí mozku nebyl závislý na typu karotické intervence (CAS nebo CEA), ale u pacientů po karotickém stentingu byl výskyt nových ischemických lézí signifikantně vyšší (OR= 4,808), obdobně jako v jiných studiích (Flach et al. 2004; Lacroix et al. 2007; Bonati et al. 2010; Schnaudigel et al. 2008). Meta analýza šesti studií porovnávajících CEA a CAS popisuje signifikantně vyšší prevalenci nových ischemických (MR-DWI) lézí u pacientů po CAS oproti CEA (37% oproti 10%, OR= 6,1) (Schnaudigel et al. 2008). Vyšší prevalence nových MRI-DWI lézí u pacientů po karotickém stentingu a jejich distribuce v obou mozkových hemisférách, může být spojena s manipulací katetrů, vodičů a sheatů v aortě a tepnách nad aortou, před místem samotné angioplastiky a stentingu, nové léze však mohou vznikat i jako následek samotné diagnostické angiografie (Schnaudigel et al. 2008; Bendszus and Stoll 2006). Příčiny vzniku nových ischemických lézí u pacientů po karotické endarterektomii jsou zejména embolizační, a to embolizace částí aterosklerotických plátů nebo drobných trombů vznikajících na jejich povrchu. Výrazná redukce celkového počtu nových ischemických lézí po CEA a výrazná redukce počtu velkých ischemických lézí po CAS, v naší studii, může být vysvětlena rozdílnými mechanismy účinku sonolýzy na různé typy trombo- embolů. Difúzně vážené MRI snímky (MRI-DWI) jsou výrazně senzitivní v detekci malých ischemických lézí mozku v průběhu prvních 24 hodin po CEA nebo CAS (Bendszus and Stoll 2006; Hammer et al. 2005; Roh et al. 2005; Poppert et al. 2004; Feiwell et al. 2001). Vzhledem k faktu, že očekávaný výskyt klinicky manifestních komplikací (zejména CMP) po karotických intervencích CAS nebo CEA je poměrně nízký (do 6% během prvních 30 dnů od intervence), je MRI-DWI stále častěji používána k průkazu proběhlé ischemie mozku (Bendszus and Stoll



2006; Ringleb et al. 2006). V naší studii nebyly na kontrolním MR mozku postprocedurálně detekovány intracerebrální hemoragie, včetně mikrohemoragií. Výskyt klinických komplikací, zejména CMP nebo TIA se statisticky signifikantně nelišil mezi sonolytickou a kontrolní skupinou, což potvrzuje naši hypotézu číslo 3.

Jednou z možností klinické manifestace proběhlé CMP po intervenčním výkonu, bez speciálních testů obtížně odhalitelnou, je kognitivní deficit. Podle některých studií je právě embolizace do mozkových tepen spojena se vznikem kognitivního deficitu po CEA nebo CAS (Gossetti et al. 2007; Lloyd et al. 2004; Bo et al. 2006; Heyer et al. 2006). V naší studii byl zjištěn trend horšení kognitivních funkcí v kontrolní skupině, oproti skupině sonolytické, 24 hodin po intervenčním výkonu CAS nebo CEA, avšak vzhledem k velikosti studie nebylo dosaženo statisticky významné signifikance. Navíc pacienti s novými ischemickými lézemi mozku měli horší výsledky kontrolních kognitivních testů, než pacienti bez nových lézí po výkonu, výsledky byly opět bez statisticky významného rozdílu. Je tedy možné, že nové ischemické léze po karotické intervenci CAS nebo CEA mohou vést ke kognitivnímu deficitu, nicméně takové tvrzení by bylo nutné potvrdit rozsáhlejší studií zaměřené na toto téma (Heyer et al. 2006; Crawley et al. 2000), tyto výsledky podporují hypotézu číslo 5 této práce.

## **Závěrečné hodnocení stanovených hypotéz**

Ad 1. Tato hypotéza byla plně potvrzena, endovaskulární sonolýza je, podle výsledků naší studie bezpečná metoda u pacientů s akutní CMP a okluzí velké intrakraniální tepny, konkrétně ACM a AB. V naší studii nedošlo k žádným periprocedurálním komplikacím ani vývoji intrakraniálního krvácení u pacientů léčených endovaskulární sonolýzou systémem EKOS.

Ad 2. Tato hypotéza, byla naší studií také potvrzena, endovaskulární sonolýza systémem EKOS je účinná metoda v léčbě pacientů s akutní CMP a okluzí velké intrakraniální tepny. Kompletní nebo částečná rekanalizace okludované tepny, výsledný klinický stav 90 dnů od intervence a 3 měsíční mortalita byla v prezentované studii statisticky signifikantně vyšší než u historických kontrol (vše  $P < 0,05$ ).

Ad 3. Tato hypotéza byla naší studií plně potvrzena. Transkraniální sonolýza je bezpečná metoda prevence vzniku nových ischemických lézí u pacientů podstupujících CAS nebo CEA. V naší studii nebyly na kontrolním MR mozku postprocedurálně detekovány

intracerebrální hemoragie, včetně mikrohemoragií. Výskyt klinických komplikací, zejména CMP nebo TIA se statisticky signifikantně nelišil mezi sonolytickou a kontrolní skupinou.

Ad 4. Tato hypotéza byla potvrzena, transkraniální sonolýza je účinná metoda prevence vzniku nových ischemických lézí u pacientů léčených intervenčními metodami CAS nebo CEA pro významnou stenózu vnitřní krkavice. V naší studii byla v sonolytické studijní skupině prokázána 33% redukce incidence nových ischemických lézí mozku a 38% redukce průměrného objemu nových lézí u pacientů po intervenci na vnitřní karotidě. Tento pozitivní efekt na incidenci a objem nových ischemických lézí byl pozorován jak v ipsilaterální, tak v kontralaterální hemisféře, ke straně intervence.

Ad 5. Tato hypotéza byla potvrzena, co se týká rizika vzniku a redukce objemu nových ischemických ložisek mozku u pacientů po intervenčním výkonu na vnitřní karotidě.

Výsledky naší studie podporují, ale nepotvrzují, hypotézu menšího poklesu v kognitivních funkcích u pacientů po CEA a CAS. V naší studii byl zjištěn trend horšení kognitivních funkcí v kontrolní skupině, oproti skupině sonolytické, 24 hodin po intervenčním výkonu CAS nebo CEA, avšak vzhledem k velikosti studie nebylo dosaženo statisticky významné signifikance. Navíc pacienti s novými ischemickými lézemi mozku měli horší výsledky kontrolních kognitivních testů, než pacienti bez nových lézí po výkonu, výsledky byly opět bez statisticky významného rozdílu.

## **Doporučení**

Sonolýza je účinná a bezpečná metoda v procesu lýzy trombu nebo embolu a lze jí použít ve prospěch pacientů, jak při léčbě v akutní fázi ischemické cévní mozkové příhody s okluzí mozkové tepny, tak v prevenci vzniku nových ischemických lézí mozku při intervenčních výkonech na karotických tepnách. Pacienti v akutní fázi CMP s trvajícím okluzí mozkové tepny, neindikování (kontraindikování) k mechanické rekanalizaci, by mohli z léčby sonolýzou profitovat a těmto pacientům by měla být sonolytická léčba nabídnuta v běžné klinické praxi, a to jak samostatně tak v kombinaci se systémovou trombolýzou. Další možností využití sonolýzy v rutinní klinické praxi, by mělo být její použití u všech pacientů podstupujících intervenční výkon na karotické tepně (CAS nebo CEA), pro její významnou stenózu, s cílem snížit množství nových ischemických lézí mozku, které tyto výkony provázejí.

## Použitá literatura:

- Armitage, P., G. Berry, and J.N.S Mathews. 2008. *Statistical Methods in Medical Research. Statistical Methods in Medical Research*. Vol. 49.
- Baird, Tracey A., Keith W. Muir, and Ian Bone. 2004. "Basilar Artery Occlusion." *Neurocritical Care*. doi:10.1385/NCC:1:3:319.
- Bardoň, Petr, David Školoudík, Kateřina Langová, Roman Herzig, and Petr Kaňovský. 2010. "Changes in Blood Flow Velocity in the Radial Artery during 1-Hour Ultrasound Monitoring with a 2-MHz Transcranial Probe-A Pilot Study." *Journal of Clinical Ultrasound* 38 (9): 493–96. doi:10.1002/jcu.20732.
- Bendszus, Martin, and Guido Stoll. 2006. "Silent Cerebral Ischaemia: Hidden Fingerprints of Invasive Medical Procedures." *Lancet Neurology*. doi:10.1016/S1474-4422(06)70412-4.
- Bo, Mario, Massimiliano Massaia, Stefania Speme, Giorgetta Cappa, Khenya Strumia, Paolo Cerrato, Federico Ponzio, and Leone Poli. 2006. "Risk of Cognitive Decline in Older Patients after Carotid Endarterectomy: An Observational Study." *Journal of the American Geriatrics Society* 54 (6): 932–36. doi:10.1111/j.1532
- Bonati, Leo H., Lisa M. Jongen, Sven Haller, H. Zwenneke Flach, Joanna Dobson, Paul J. Nederkoorn, Sumaira Macdonald, et al. 2010. "New Ischaemic Brain Lesions on MRI after Stenting or Endarterectomy for Symptomatic Carotid Stenosis: A Substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS)." *The Lancet Neurology* 9 (4): 353–62. doi:10.1016/S1474-4422(10)70057-0.
- Broderick, Joseph P. 2007. "The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study." *Stroke* 38 (7): 2127–35. doi:10.1161/STROKEAHA.107.483131.
- Brott, T. G., J. L. Halperin, S. Abbara, J. M. Bacharach, J. D. Barr, R. L. Bush, C. U. Cates, et al. 2011. "2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task F." *Circulation* 124 (4): e54–130. doi:10.1161/CIR.0b013e31820d8c98.
- Costalat, Vincent, Paolo MacHi, Kyriakos Lobotesis, Igor Maldonado, Jean François Vendrell, Carlos Riquelme, Isabelle Mourand, et al. 2011. "Rescue, Combined, and Stand-Alone Thrombectomy in the Management of Large Vessel Occlusion Stroke Using the Solitaire Device: A Prospective 50-Patient Single-Center Study: Timing, Safety, and Efficacy." *Stroke* 42 (7): 1929–35. doi:10.1161/STROKEAHA.110.608976.
- Crawley, F., J. Stygall, S. Lunn, M. Harrison, M. M. Brown, and S. Newman. 2000. "Comparison of Microembolism Detected by Transcranial Doppler and Neuropsychological Sequelae of Carotid Surgery and Percutaneous Transluminal Angioplasty." *Stroke* 31 (6): 1329–34. doi:10.1161/01.STR.31.6.1329.
- European Stroke Organisation. 2012. "European Stroke Organisation [ESO] Executive Committee and the ESO Writing Committee 2008. Update Guidelines January 2009 New Elements. [Http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO\\_Guideline\\_Update\\_Jan\\_2009.pdf](http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO_Guideline_Update_Jan_2009.pdf). Accessed."
- Feiwell, R. J., L. Besmertis, R. Sarkar, D. A. Saloner, and J. H. Rapp. 2001. "Detection of Clinically Silent Infarcts after Carotid Endarterectomy by Use of Diffusion-Weighted Imaging." *American Journal of Neuroradiology* 22 (4): 646–49.
- Ferguson, G. G., M. Eliasziw, H. W. K. Barr, G. P. Clagett, R. W. Barnes, M. C. Wallace, D. W. Taylor, et al. 1999. "The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : Surgical Results in 1415 Patients." *Stroke* 30 (9): 1751–58. doi:10.1161/01.STR.30.9.1751.
- Flach, H Zwenneke, Mohamed Ouhlous, Johanna M Hendriks, Marc R H M Van Sambeek, Jifke F Veenland, Peter J Koudstaal, Lukas C Van Dijk, and Aad Van Der Lugt. 2004. "Cerebral Ischemia after Carotid Intervention." *Journal of Endovascular Therapy an Official Journal of the International Society of Endovascular Specialists* 11 (3): 251–57. doi:10.1583/03-1128.1.
- Francis, Charles W., Ales Blinc, Simone Lee, and Christopher Cox. 1995. "Ultrasound Accelerates Transport of Recombinant Tissue Plasminogen Activator into Clots." *Ultrasound in Medicine and Biology* 21 (3): 419

- Gossetti, B., R. Gattuso, L. Irace, F. Faccenna, S. Venosi, L. Bozzao, M. Fiorelli, R. Andreoli, and C. Gossetti. 2007. "Embolism to the Brain during Carotid Stenting and Surgery." *Acta Chir Belgica* 107 (2): 151–54.
- Grommes, J, R Strijkers, A Greiner, A H Mahnken, and C H A Wittens. 2011. "Safety and Feasibility of Ultrasound-Accelerated Catheter-Directed Thrombolysis in Deep Vein Thrombosis." *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery : The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery* 41 (4): 526–32. doi:10.1016/j.ejvs.2010.11.035.
- Grunwald, Iris Quasar, A. K. Wakhloo, S. Walter, A. J. Molyneux, J. V. Byrne, S. Nagel, A. L. Kühn, et al. 2011. "Endovascular Stroke Treatment Today." *American Journal of Neuroradiology*.
- Hacke, Werner, Markku Kaste, Erich Bluhmki, Miroslav Brozman, Antoni Dávalos, Donata Guidetti, Vincent Larrue, et al. 2008. "Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke." *New England Journal of Medicine* 359 (13): 1317–29. doi:10.1056/NEJMoA0804656.
- Hammer, Frank D., Valerie Lacroix, Thierry Duprez, Cecile Grandin, Robert Verhelst, Andre Peeters, and Guy Cosnard. 2005. "Cerebral Microembolization after Protected Carotid Artery Stenting in Surgical High-Risk Patients: Results of a 2-Year Prospective Study." *Journal of Vascular Surgery* 42 (5): 847–53.
- Harvey EN. 1930. "Biological Aspects of Ultrasonic Waves, a General Survey." *Biol Bull* 59: 306–25.
- Heyer, Eric J., Robert DeLapaz, Hadi J. Halazun, Anita Rampersad, Robert Sciacca, Joseph Zurica, Alan I. Benvenisty, et al. 2006. "Neuropsychological Dysfunction in the Absence of Structural Evidence for Cerebral Ischemia after Uncomplicated Carotid Endarterectomy." *Neurosurgery* 58 (3): 474–79.
- Jonszta, Czerný, Skoloudík, Böhm, Klement, and Procházka. 2011. "EkoSonicSV Endovascular System for Recanalization of the Basilar Artery Occlusion." *Vasa* 40 (5): 408–13. doi:10.1024/0301-1526/a000139.
- Jung, Simon, Marie Luise Mono, Urs Fischer, Aekaterini Galimanis, Oliver Findling, Gian Marco De Marchis, Anja Weck, et al. 2011. "Three-Month and Long-Term Outcomes and Their Predictors in Acute Basilar Artery Occlusion Treated with Intra-Arterial Thrombolysis." *Stroke* 42 (7): 1946–51.
- Lacroix, V, F Hammer, P Astarci, T Duprez, C Grandin, G Cosnard, a Peeters, and R Verhelst. 2007. "Ischemic Cerebral Lesions after Carotid Surgery and Carotid Stenting." *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery : The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery* 33 (4): 430–35.
- Levy, Elad I., Adnan H. Siddiqui, Annemarie Crumlish, Kenneth V. Snyder, Erik F. Hauck, David J. Fiorella, L. Nelson Hopkins, and J. Mocco. 2009. "First Food and Drug Administration-Approved Prospective Trial of Primary Intracranial Stenting for Acute Stroke: SARIS (Stent-Assisted Recanalization in Acute Ischemic Stroke)." *Stroke* 40 (11): 3552–56. doi:10.1161/STROKEAHA.109.561274.
- Lin, Peter H, Suman Annambhotla, Carlos F Bechara, Husam Athamneh, Sarah M Weakley, Katsuhiko Kobayashi, Panagiotis Kougiyas, and Correspondence to. 2009. "Comparison of Percutaneous Ultrasound-Accelerated Thrombolysis versus Catheter-Directed Thrombolysis in Patients with Acute Massive Pulmonary Embolism." *Vascular* 17: 137–47. doi:10.2310/6670.2009.00063.
- Linfante, Italo, Edgar A. Samaniego, Philipp Geisbüsch, and Guilherme Dabus. 2011. "Self-Expandable Stents in the Treatment of Acute Ischemic Stroke Refractory to Current Thrombectomy Devices." *Stroke* 42 (9): 2636–38. doi:10.1161/STROKEAHA.111.618389.
- Lloyd, Andrew J, Paul D Hayes, Nicholas J M London, Peter R F Bell, and a Ross Naylor. 2004. "Does Carotid Endarterectomy Lead to a Decline in Cognitive Function or Health Related Quality of Life?" *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 26 (6): 817–25. doi:10.1080/13803390490509420.
- Mahon, Brian R., Gary M. Nesbit, Stanley L. Barnwell, Wayne Clark, Thomas R. Marotta, Alain Weill, Phillip A. Teal, and Adrian I. Qureshi. 2003. "North American Clinical Experience with the EKOS MicroLysUS Infusion Catheter for the Treatment of Embolic Stroke." *American Journal of Neuroradiology* 24 (3): 534–38.
- Machi, Paolo, Vincent Costalat, Kyriakos Lobotesis, Igor Lima Maldonado, Jean Francois Vendrell, Carlos Riquelme, and Alain Bonafé. 2012. "Solitaire FR Thrombectomy System: Immediate Results in 56 Consecutive Acute Ischemic Stroke Patients." *Journal of NeuroInterventional Surgery* 4 (1): 62–66.

- Mourand, Isabelle, H. Brunel, V. Costalat, C. Riquelme, K. Lobotesis, D. Milhaud, C. Héroum, C. Arquizan, M. Moynier, and A. Bonafé. 2011. "Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: Catch Device." *American Journal of Neuroradiology* 32 (8): 1381–85. doi:10.3174/ajnr.A2563.
- Nogueira, Raul G., Helmi L. Lutsep, Rishi Gupta, Tudor G. Jovin, Gregory W. Albers, Gary A. Walker, David S. Liebeskind, and Wade S. Smith. 2012. "Trevo versus Merci Retrievers for Thrombectomy Revascularisation of Large Vessel Occlusions in Acute Ischaemic Stroke (TREVO 2): A Randomised Trial." *The Lancet* 380 (9849): 1231–40. doi:10.1016/S0140-6736(12)61299-9.
- Noser, Elizabeth A., Hashem M. Shaltoni, Christiana E. Hall, Andrei V. Alexandrov, Zsolt Garami, Edwin D. Cacayorin, Joon K. Song, James C. Grotta, and Morgan S. Campbell. 2005. "Aggressive Mechanical Clot Disruption: A Safe Adjunct to Thrombolytic Therapy in Acute Stroke?" *Stroke* 36 (2): 292–96. doi:10.1161/01.STR.0000152331.93770.18.
- Parikh, Sanjiv, Amir Motarjeme, Thomas McNamara, Rodney Raabe, Klaus Hagspiel, James F. Benenati, Keith Sterling, and Anthony Comerota. 2008. "Ultrasound-Accelerated Thrombolysis for the Treatment of Deep Vein Thrombosis: Initial Clinical Experience." *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 19 (4): 521–28. doi:10.1016/j.jvir.2007.11.023.
- Po Sit, Siu. 2009. "The Penumbra Pivotal Stroke Trial: Safety and Effectiveness of a New Generation of Mechanical Devices for Clot Removal in Intracranial Large Vessel Occlusive Disease." *Stroke* 40 (8): 2761–68. doi:10.1161/STROKEAHA.108.544957.
- Poppert, Holger, Oliver Wolf, Markus Resch, Wolfram Theiss, Till Schmidt-Thieme, Helga Graefin Von Einsiedel, Peter Heider, Stefan Martinoff, and Dirk Sander. 2004. "Differences in Number, Size and Location of Intracranial Microembolic Lesions after Surgical versus Endovascular Treatment without Protection Device of Carotid Artery Stenosis." *Journal of Neurology* 251 (10): 1198–1203.
- Reutern, Gerhard-Michael von, Michael-Wolfgang Goertler, Natan M Bornstein, Massimo Del Sette, David H Evans, Andreas Hetzel, Manfred Kaps, et al. 2012. "Grading Carotid Stenosis Using Ultrasonic Methods." *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 43 (3): 916–21. doi:10.1161/STROKEAHA.111.636084.
- Ringleb PA, Bruckmann H, Eckstein HH, Marx P Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, and The SPACE Collaborative Group Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stingele R, Zeumer H, Hacke W. 2006. "30 Day Results from the SPACE Trial of Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients: A Randomised Non-Inferiority Trial." *Lancet* 368: 1239–47.
- Roh, Hong Gee, Hong Sik Byun, Jae Wook Ryoo, Dong Gyu Na, Won-Jin Moon, Byung Boong Lee, and Dong-Ik Kim. 2005. "Prospective Analysis of Cerebral Infarction after Carotid Endarterectomy and Carotid Artery Stent Placement by Using Diffusion-Weighted Imaging." *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 26 (February): 376–84.
- Rosenschein, Uri, Arie Roth, Tovy Rassin, Samuel Basan, Shlomo Laniado, and Hylton I. Miller. 1997. "Analysis of Coronary Ultrasound Thrombolysis Endpoints in Acute Myocardial Infarction (ACUTE Trial): Results of the Feasibility Phase." *Circulation* 95 (6): 1411–16. doi:10.1161/01.CIR.95.6.1411.
- Shah, Kaushal J., Robert M. Scileppi, and Randall W. Franz. 2011. "Treatment of Pulmonary Embolism Using Ultrasound-Accelerated Thrombolysis Directly into Pulmonary Arteries." *Vascular and Endovascular Surgery* 45 (6): 541–48. doi:10.1177/1538574411407085.
- Schnaudigel, Sonja, Klaus Gröschel, Sara M Pilgram, and Andreas Kastrup. 2008. "New Brain Lesions after Carotid Stenting versus Carotid Endarterectomy: A Systematic Review of the Literature." *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 39 (6): 1911–19. doi:10.1161/STROKEAHA.107.500603.
- Schonewille, Wouter J., A. Algra, J. Serena, C. A. Molina, and L. J. Kappelle. 2005. "Outcome in Patients with Basilar Artery Occlusion Treated Conventionally." *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 76 (9): 1238–41. doi:10.1136/jnnp.2004.049924.
- Schonewille, Wouter J., Christine A.C. Wijman, Patrik Michel, Christina M. Rueckert, Christian Weimar, Heinrich P. Mattle, Stefan T. Engelter, et al. 2009. "Treatment and Outcomes of Acute Basilar Artery Occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): A Prospective Registry

- Study.” *The Lancet Neurology* 8 (8): 724–30. doi:10.1016/S1474-4422(09)70173-5.
- Skoloudik, D, T Fadna, M Bar, O Zapletalova, O Zapletal, J Blatny, K Langova, et al. 2009. “Changes in Fibrinolytic System after Continual Doppler Monitoring in Healthy Volunteers.” *CESKA A SLOVENSKA NEUROLOGIE A NEUROCHIRURGIE* 72 (5): 446–52.
- Smith, Wade S., Gene Sung, Sidney Starkman, Jeffrey L. Saver, Chelsea S. Kidwell, Y. Pierre Gobin, Helmi L. Lutsep, et al. 2005. “Safety and Efficacy of Mechanical Embolectomy in Acute Ischemic Stroke: Results of the MERCI Trial.” *Stroke* 36 (7): 1432–38. doi:10.1161/01.STR.0000171066.25248.1d.
- Smith, Wade S, Gene Sung, Jeffrey Saver, Ronald Budzik, Gary Duckwiler, David S Liebeskind, Helmi L Lutsep, et al. 2008. “Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Final Results of the Multi MERCI Trial.” *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 39 (4): 1205–12. doi:10.1161/STROKEAHA.107.497115.
- Suchkova, V N, R B Baggs, and C W Francis. 2000. “Effect of 40-kHz Ultrasound on Acute Thrombotic Ischemia in a Rabbit Femoral Artery Thrombosis Model: Enhancement of Thrombolysis and Improvement in Capillary Muscle Perfusion.” *Circulation* 101 (19): 2296–2301. doi:10.1161/01.CIR.101.19.2296.
- Školoudík, David, Táňa Fadrná, Martin Roubec, Michal Bar, Ondřej Zapletal, Jiří Blatný, Kateřina Langová, et al. 2010. “Changes in Hemocoagulation in Acute Stroke Patients after One-Hour Sono-Thrombolysis Using a Diagnostic Probe.” *Ultrasound in Medicine and Biology* 36 (7): 1052–59. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2010.04.010.
- Thygesen, Kristian, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, Bernard R. Chaitman, Harvey D. White, Hugo A. Katus, et al. 2012. “Third Universal Definition of Myocardial Infarction.” *European Heart Journal* 33 (20): 2551–67. doi:10.1093/eurheartj/ehs184.

### Nejčastěji použité zkratky

AB (BA)	Arteria basilaris
ACM (MCA)	Arteria cerebri media
CAS	Karotická angioplastika a stenting
CEA	Karotická endarterektomie
CMP	Cévní mozková příhoda
CT	Počítačová tomografie
CTA	Počítačová tomografie- angiografie
ICH	Intracerebrální hemoragie
IVT	Intravenózní trombolýza
MMSE	Mini Mental State Examination
MR	Magnetická rezonance
mRS	Modifikována Rankinova škála
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
rt-PA	Rekombinantní aktivátor tkáňového plasminogenu
TCD	Traskraniální Doppler
TICI	Thrombolysis in Cerebral Ischemia

### **Souhrn publikací autora vztahující se k tématu s IF:**

**Kuliha M**, Roubec M, Školoudík D. Sonotrombolýza –mechanismus účinku a její využití v léčbě ischemické cévní mozkové příhody. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(1): 23-29. **IF 0,366**

**Kuliha M**, Roubec M, Jonszta T, Krajca J, Czerny D, Krajina A, Langová K, Herzig R, Procházka V, Školoudík D. Safety and Efficacy of Endovascular Sonolysis Using the EkoSonic Endovascular System in Patients with Acute Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Jul;34(7):1401-6. **IF 3,675**

Školoudík D, **Kuliha M**, Hrbáč T, Jonszta T, Herzig R; SONOBUSTER Trial Group. Sonolysis in Prevention of Brain Infarction During Carotid Endarterectomy and Stenting (SONOBUSTER): a randomized, controlled trial. *Eur Heart J*. 2015 Sep 28. **IF 15,064**

T. Jonszta, D. Czerný, J. Krajča, M. **Kuliha M**. Roubec, D. Školoudík, V. Procházka. Intervenční léčba ischemické cévní mozkové příhody systémem EkoSonic SV<sup>TM</sup>, *Cesk Slov Neurol N* 2013; 76/109(2): 322-328 **IF 0,159**

### **Souhrn publikací autora vztahující se k tématu bez IF.**

**Kuliha M.**, Roubec M., Školoudík D. Sono-lyza v léčbě ischemické cévní mozkové příhody *Neurologia*, 2011; 6 (3): 105- 109

### **Souhrn publikací autora nevztahujících se k tématu s IF:**

**Kuliha M**, Roubec M, Procházka V, Jonszta T, Hrbáč T, Havelka J, Goldírová A, Langová K, Herzig R, Školoudík D. Randomized clinical trial comparing neurological outcomes after carotid endarterectomy or stenting. *Br J Surg*. 2015 Feb;102(3):194-201. **IF 5,596**

**Kuliha M**, Roubec M, Goldírová A, Hurtíková E, Jonszta T, Procházka V, Gumulec J, Herzig R, Školoudík D. Laboratory-Based Markers as Predictors of Brain Infarction During Carotid Stenting: a Prospective Study. *J Atheroscler Thromb*.2016 Jul 1;23(7):839-47. **IF 2,442**

**Kuliha M**, Roubec M, Goldírová A, Hurtíková E, Jonszta T, Procházka V, Herzig R, Školoudík D. Detekce pravolevých zkratů u mladých pacientů po ischemické cévní mozkové příhodě- pilotní studie. *Cesk Slov Neurol N* 2016; 79/112(5): 1– 5 **IF 0,368**

Roubec M, **Kuliha M**, Jonszta T, Procházka V, Fadrná T, Filip M, Kanovsky P, Langová K, Herzig R, Školoudík D. Detection of intracranial arterial stenoses using transcranial color-coded duplex sonography, CT angiography and digital subtraction angiography. *J Ultrasound Med* 2011;30:1069 – 1075 **IF 1,245**

Šaňák, D., **Kuliha, M.**, Herzig, R., Roubec, M., Školoudík, D., Zapletalová, J., Köcher, M., Král, M., Veverka, T., Čecháková, E., Bártková, A., Procházka, V., Kaňovský, P. Prior. Use of Antiplatelet Therapy Can Be Associated with a Higher Chance for Early Recanalization of the Occluded Middle Cerebral Artery in Acute Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis. *European Neurology* 2011;**67**(1):52-56. **IF 1,811**

Roubec M, **Kuliha M**, Procházka V, Krajca J, Czerny D, Jonszta T, Krajina A, Šaňák D, Langová K, Herzig R, Školoudík D. A controlled trial of revascularization in acute stroke. *Radiology*. 2013 Mar;266(3):871-8. **IF 6,214**

Dornák T, Herzig R, Školoudík D, Šaňák D, **Kuliha M**, Roubec M, Köcher M,

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

Bardon P, **Kuliha M**, Herzig R, Kanovsky P, Skoloudik D. Safety and efficacy of sonothrombolysis using bilateral TCD monitoring by diagnostic 2 MHz probes - apilot study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014Jun;158(2):233-7. **IF 1,200**

Skoloudik D, **Kuliha M**, Roubec M, Havelka J, Langova K, Herzig R. Comparison of brain vessel imaging from transtemporal and transcondylar approaches using contrast-enhanced transcranial color-coded duplex sonography and Virtual Navigator. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014 Dec 5. **IF 1,200**

Dorňák T, Herzig R, **Kuliha M**, Havlíček R, Školoudík D, Šaňák D, Köcher M, Procházka V, Lacman J, Charvát F, Krajina A, Krajíčková D, Král M, Veverka T, Roubec M, Hajduková L, Zapletalová J. Endovascular treatment of acute basilar artery occlusion: time to treatment is crucial. *Clin Radiol.* 2015 **IF 2,151** May;70(5):e20-7.

M. Roubec, **M. Kuliha**, D. Školoudík, D. Šaňák, K. Langová, D. Krajíčková, E. Vítková, M. Kusyn, Z. Eichlová, R. Havlíček, P. Kešnerová, Registr mechanických rekanalizací u akutního iktu – pilotní výsledky multicentrického registru *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78(2): 205-208. **IF 0,209**

E. Hurtíková, M. Roubec, **M. Kuliha**, A. Goldírová, J. Havelka, R. Brát, M. Bortlíček, R. Herzig, D. Školoudík. Snížení rizika vzniku mozkového infarktu v průběhu kardiochirurgické operace pomocí sonolýzy – pilotní výsledky. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(4):430-434. **IF 0,209**

Skoloudik D, **Kuliha M**, Roubec M, Havelka J, Langova K, Herzig R. Comparison of brain vessel imaging from transtemporal and transcondylar approaches using contrast-enhanced transcranial color-coded duplex sonography and Virtual Navigator. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015 Dec;159(4):595-600. **IF 0,924**

Bar M, Kra J, Jonszta T, Marcian V, **Kuliha M**, Mikulík R. Inter-rater Variability for CT Angiography Evaluation between Neurologists and Neuroradiologist in Acute Stroke Patients. *Br J Radiol.* 2017 Jan 24:20160670. **IF 2,050**

#### **Publikace autora nevztahující se k tématu bez IF**

**Martin Kuliha**, David Školoudík, Martin Roubec, Eva Hurtíková, Andrea Goldírová, Tomáš Jonszta, Roman Herzig. Možnosti endovaskulární léčby ischemické cévní mozkové příhody, *Neurologia* 2013; 8 (1): 17-22

David Školoudík, Roman Herzig, **Martin Kuliha**. Systémová trombolýza u ischemického iktu- indikace a kontraindikace léčby., *Neurologia* 2013; 8 (1): 09-12

**Martin Kuliha**, Možnosti muskuloskeletálního ultrazvuku v diagnostice patologií periferního nervového systému. *Neurologia* 2017; 12 (1): 14-17

**Martin Kuliha**, Muskuloskeletální ultrazvuk v neurologii, *Neurol. praxi* 2017; 18 (4): 248-252

**Souhrnný IF: 46,408**



