

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Studijní program: biomedicína

Studijní obor: neurovědy



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. Martin Kuliha

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

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

Praha, 2018

Disertační práce

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem disertační práci zpracoval samostatně. Se statistickými analýzami mi pomáhala Mgr. Kateřina Langová, Ph.D. z Ústavu Lékařské biofyziky, Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci. Prohlašuji, že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Prohlašuji, že práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé disertační práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze 5.3.2018

MUDr.Martin Kuliha

Podpis

PODĚKOVÁNÍ

Chtěl bych poděkovat všem kolegům a kolegyním, bez jejichž pomoci by tato práce nemohla vzniknout.

Děkuji za nejvýznamnější podporu během mého studia, za předávání cenných klinických, vědeckých a publikačních zkušeností svému školiteli prof. MUDr. Davidu Školoudíkovi, Ph.D, FESO z Neurologické kliniky Fakultní nemocnice Ostrava.

Práce byly prováděny ve Fakultní nemocnici Ostrava. Rád bych poděkoval všem kolegům z multioborového týmu klinik Komplexního Cerebrovaskulárního Centra: neurologické, neurochirurgické, radiologické a intervenční radiologie. Jmenovitě MUDr. Martinu Roubci, Ph.D, MUDr. Evě Hurtíkové, MUDr. Tomáši Hrbáčovi Ph.D, MUDr. Davidu Otáhalovi, MUDr. Václavu Procházkovi Ph.D, MUDr. Tomáši Jonsztovi, MUDr. Janu Krajčovi, MUDr. Danu Czernému, MUDr. Jaroslavu Havelkovi. Velký dík patří celému sesterskému týmu Iktové jednotky Komplexního Cerebrovaskulárního Centra pod vedením Mgr. Andrey Goldírové, bez kterého by tyto vědecké projekty byly jen stěží realizovatelné. Dále velký dík patří sestřám neurosonologické laboratoře Daně Sýkorové, Kamile Carbolové, Aleně Pokludové a Ing. Táně Fadrné.

Velmi děkuji prof. MUDr. Romanu Herzigovi, Ph.D, FESO za cenné připomínky k mým článkům.

Děkuji za pomoc při statistickém vyhodnocování výsledků mých vědeckých projektů Mgr. Kateřině Langové, Ph.D. z Ústavu Lékařské biofyziky, Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci.

Poděkování patří všem pacientům, kteří souhlasili s klinickým protokolem, spolupracovali v rámci klinických studií a tím umožnili vlastní vznik mých vědeckých projektů.

Klinická práce by nemohla vzniknout bez trpělivosti a podpory mé rodiny, manželky Jany, a synů Jakuba a Jana, velice jim děkuji.

SEZNAM ZKRATEK V ABECEDNÍM POŘADÍ:

AB (BA)	Arteria basilaris
ACC	Arteria carotis communis- společná karotida
ACE	Arteria carotis extrna- vnější karotida
ACI (ICA)	Arteria carotis interna- vnitřní karotida
ACM (MCA)	Arteria cerebri media
CAS	Karotická angioplastika a stenting
CEA	Karotická endarterektomie
CI	Interval spolehlivosti (Confidence Interval)
CMP	Cévní mozková příhoda
cPTAS	Perkutánní transluminální angioplastika se stentem
CT	Počítačová tomografie
CTA	Počítačová tomografie- angiografie
DSA	Digitální subtrakční angiografie
DWI	Difuzně vážené zobrazení (diffusion-weighted imaging)
EKOS	EkoSonic Endovascular Systém
ESO	European stroke organization
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration)
FLAIR	Fluid-attenuated inversion recover
FNO	Fakultní nemocnice Ostrava
HIFU	High intensity focused ultrasound
IAT	Intraarteriální trombolýza
ICC	Koeficient vnitrotřídní korelace (intraclass correlation coefficient)
ICH	Intracerebrální hemoragie
IQR	Interkvartilové rozpětí

IVT	Intravenózní trombolýza
MMSE	Mini Mental State Examination
MR	Magnetická rezonance
mRS	Modifikována Rankinova škála
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
PAI-1	Inhibitor aktivátoru plasminogenu-1 (plasminogen activator inhibitor-1)
SD	Směrodatná odchylka (standard deviation)
SICH	Symptomatická intracerebrální hemoragie
rt-PA	Rekombinantní aktivátor tkáňového plasminogenu
T	Tesla
TCD	Traskraniální Doppler
TIA	Transitorní ischemická ataka
TICI	Thrombolysis in Cerebral Ischemia
t-PA	Aktivátor tkáňového plasminogenu

OBSAH

Úvodí strana	1
Prohlášení	2
Poděkování	3
Seznam zkratk	4
Abstrakt	8
Abstract	10
Úvod	12
Mechanismy účinku terapeutického ultrazvuku	12
Terapeutické použití ultrazvuku – in vitro studie	13
Terapeutické použití ultrazvuku – studie in vivo se zvířecími modely	14
Terapeutické použití ultrazvuku – klinické studie s diagnostickými frekvencemi	15
Terapeutické použití ultrazvuku – klinické studie s nediagnostickými frekvencemi	18
Terapeutické použití ultrazvuku – klinické studie s endovaskulárním ultrazvukem	19
Cévní mozkové příhody	20
Intervenční metody léčby karotických stenóz a jejich rizika	22
Sonolýza – mechanismus účinku	25
Cíl práce	27
Hypotézy	28
Bezpečnost a účinnost endovaskulární sonolýzy systémem EKOS (EkoSonic Endovascular System) u pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou	29
Materiál a metodika	29
Výsledky	34

Sonolýza v prevenci vzniku mozkových infarktů během karotické endarterektomie a stentingu (SONOBUSTER): randomizovaná, kontrolovaná studie	37
Materiál a metodika	37
Výsledky	42
Diskuze	49
Limitace	58
Závěrečné hodnocení stanovených hypotéz	59
Doporučení	61
Literatura	62
Seznam publikací autora (Příloha 1)	80
Identifikační záznam (Příloha 2)	83

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

Mechanismy účinku terapeutického ultrazvuku

K základním biologickým efektům ultrazvuku, které lze využít terapeuticky patří: produkce tepla, tvorba kavitací a mikropohyb sonifikovaného média (Harvey EN 1930). Při průchodu ultrazvukového vlnění biologickým materiálem (tkání) se ztrácí akustická energie, a to absorpcí, kdy dochází ke konverzi akustické energie na tepelnou třením částic v nosném médiu, a rozptylem.

Absorpce je závislá hlavně na intenzitě ultrazvukového vlnění (čím větší intenzita, tím větší generace tepla), na frekvenci (čím vyšší frekvence, tím větší tepelný efekt) a na povaze média, kterým ultrazvuk prochází.

Tepelný efekt je považován za hlavní příčinu fokálních lézí (koagulační nekrózy), které může ultrazvuk (HIFU) způsobit (ter Haar and Coussios 2007; Khokhlova et al. 2006).

Při tvorbě kavitací se mění objem submikroskopických částic plynu, které jsou vystaveny ultrazvukovému vlnění. Existují dva typy kavitací – tranzientní a stabilní kavitace. Tranzientní kavitace vznikají působením nízkofrekvenčního ultrazvukového vlnění (20–100 kHz) s vyššími intenzitami (2–15 W/cm²). Dochází k rychlým změnám velikosti mikrobublin, jejich nestabilitě, kolapsům a vzniku tzv. šokových vln, čímž se vytvářejí síly odpovědné za mechanickou složku sonolýzy. Tento efekt způsobuje mechanické rozrušení trombů a aterosklerotických plátů, a to i bez přítomnosti trombolitik (Spengos et al. 2000; Dijkmans et al. 2004). Působením ultrazvuku s nižšími intenzitami (do 1 W/cm²) vznikají stabilní kavitace. Dochází k periodické změně (oscilaci) objemu bublin způsobené procházející tlakovou vlnou. Tento typ kavitací nemá mechanické účinky na trombus či aterosklerotické pláty (Prokop et al. 2007).

Při oscilaci objemu bublin v oblasti trombu vzniká mikropohyb tekutiny a reverzibilní disagregace fibrinových vláken, což vede k lepšímu průniku trombolytika do trombu. Zároveň s těmito strukturálními změnami dochází k odkrývání receptorů pro aktivátor tkáňového plasminogenu (t-PA), což jsou hlavní mechanismy odpovědné za potenciaci systémové trombolýzy ultrazvukem při použití diagnostických frekvencí okolo 2 MHz (Braaten et

al.1997; Coussios et al. 2007; Nyborg 2001; Diamond and Anand 1993; Charles W. Francis et al. 1995; Sakharov et al. 2000; Francis et al. 1992).

Terapeutické použití ultrazvuku – in vitro studie

Použitím nízkofrekvenčního ultrazvuku (okolo 20 kHz) s vysokou intenzitou, zavedeného endovaskulárně se v in vitro modelech zabývalo několik prací (Francis et al. 1995; Siegel et al. 1988; Uri Rosenschein et al. 1990; Hong et al. 1990; Ariani et al. 1991; Steffen et al. 1994). Byla prokázána rychlá a účinná lýza trombů na mikroskopické fragmenty a také schopnost ultrazvuku rozrušit aterosklerotické pláty, a to jak fibrózní, tak i kalcifikované. Nežádoucím efektem této nízké frekvence však bylo termální postižení cévní stěny, které v některých případech vedlo až k její perforaci. Dalším rizikem této léčby je potenciální distální embolizace fragmentů vzniklých při mechanickém rozrušení trombu nebo aterosklerotického plátu.

Kromě endovaskulární aplikace bylo v dalších studiích testováno použití ultrazvuku externě k akceleraci enzymatické fibrinolýzy, přičemž byly použity různé frekvence ultrazvuku s nízkou intenzitou. Otázkou zůstává efekt ultrazvuku při použití různých frekvencí. Bylo zkoumáno široké rozpětí ultrazvukových frekvencí od 50 kHz po 2 MHz (Siddiqi et al. 1995; Braaten et al. 1997).

Výzkumy s použitím vysokofrekvenčního ultrazvuku (0,5–3,4 MHz) ukázaly signifikantní zvýšení fibrinolytikem indukované fibrinolýzy při intenzitách ultrazvuku vyšších než 1 W/cm² (Francis et al. 1992; Lauer et al. 1992; Harpaz et al. 1994; Harpaz et al. 1993; Devcic-Kuhar et al. 2004). Stupeň ultrazvukové potenciace fibrinolýzy byl závislý na intenzitě a na koncentraci fibrinolytika- zvýšení fibrinolýzy nebylo pozorováno bez přítomnosti fibrinolytika ani nebyla zjištěna mechanická fragmentace trombů.

Při použití nízko- frekvenčního ultrazvuku (20–170 kHz) byla také prokázána akcentace fibrinolýzy, a to vyšší než při použití ultrazvuku s vyššími frekvencemi (Olsson et al. 1994; K. Tachibana 1992; V. Suchkova et al. 1998).

Výsledky in vitro studií ukazují, že ultrazvuk s nízkými intenzitami akceleruje fibrinolýzu při použití trombů z čistého fibrinu, plazmy anebo celé krve při použití různých fibrinolytik (t-PA, urokinázy i streptokinázy). Rychlost fibrinolýzy je závislá na intenzitě a frekvenci

ultrazvukového vlnění. Při vyšších frekvencích nedochází k mechanické lýze trombu, ale akcentaci enzymatického procesu fibrinolýzy.

Terapeutické použití ultrazvuku – studie in vivo se zvířecími modely

Ve studiích in vivo byl na zvířecích modelech zkoumán efekt ultrazvuku s vysokou intenzitou a nízkou frekvencí již od 80. let minulého století. V několika pracích byl u psích modelů femorální a koronární trombózy aplikován ultrazvuk endovaskulárně, a to bez použití fibrinolytika (Ariani et al. 1991; Steffen et al. 1994; Uri Rosenschein et al. 1990). Rekanalizace byla pozorována u většiny zvířat, nedošlo k žádné perforaci tepny v místě insonace, přesto však byly nalezeny histologické známky poškození cévní stěny.

Další studie testovaly na zvířecích modelech efekt ultrazvuku s nízkou intenzitou k augmentaci enzymatické fibrinolýzy za použití systémového fibrinolytika (t-PA, urokináza, streptokináza). Tachibana (S. Tachibana 1981) v modelech s krysí femorální trombózou léčených intravenózní urokinázou a aplikací ultrazvuku o frekvenci 48 kHz dosáhl signifikantní snížení procenta ztráty končetiny u kombinované skupiny. Riggs a kolektiv (Riggs et al. 1997) zkoumali efekt externě aplikovaného ultrazvuku u králičí arteriální trombózy. V terapeutické skupině s kombinací streptokinázy a ultrazvuku o frekvenci 1 MHz a intenzitě 2 W/cm² dosáhl rekanalizace v 53 %, oproti 13 % ve skupině pouze se streptokinázou. Kornowski a kolektiv (Kornowski et al. 1994) studovali efekt ultrazvuku o frekvenci 1 MHz a intenzitě 6,3 W/cm² v kombinaci s t-PA u králičích modelů femorální trombózy. Po iniciálním urychlení rekanalizace v kombinované skupině následovaly častější reokluze než při použití t-PA samostatně, takže ve výsledku bylo rekanalizací v kombinované skupině méně než u samotné t-PA. Vysvětlením nárůstu reokluze může být aktivace destiček ultrazvukem, což bylo v minulosti popsáno v studiích in vitro.

Ishibashi a kolektiv (Ishibashi et al. 2002) použili králičí model femorální trombózy s frekvencí 490 kHz a nízkou intenzitou 0,13 W/cm² k testování kombinované aplikace ultrazvuku externě přes kousek temporální kosti s monteplázou. Procento rekanalizace bylo jen 16,7 % při použití samotné monteplázy, ale 66,7 % při kombinaci monteplázy s ultrazvukem.

Luo a kolektiv (Luo et al. 1996) použili ultrazvuk o nízké frekvenci 26 kHz a intenzitě 18 W/cm² u králičích modelů femorální trombózy v kombinaci se streptokinázou. K rekanalizaci

došlo u 59 % zvířat ve skupině kombinované terapie oproti 8 % a 7 % ve skupinách se samotnou streptokinázou a samotným ultrazvukem. Nežádoucím efektem zde byly kožní popáleniny a nekrózy tkáně.

Nishioka a kolektiv (Nishioka et al. 1997) použili také ultrazvuk o nízké frekvenci 20 kHz a nízké intenzitě 1,5 W/cm² v kombinaci s echokonstrastní látkou dodecafluoropentanem. Rekanalizace dosáhli u 82 % modelů při kombinovaném použití v porovnání s 0 % a 9 % ve skupinách s použitím jen echokonstrastní látky nebo jen ultrazvukem samotným. Při použití ultrazvuku však byly také nalezeny kožní nekrózy a těžké histopatologické změny v cévní stěně. Výsledky z in vivo zvířecích studií poukazují na potenciál ultrazvuku v léčbě arteriálních a pravděpodobně i žilních trombóz, a to s použitím endovaskulárně aplikovaného ultrazvuku s vyššími intenzitami, kde však hrozí vyšší riziko poškození cévní stěny a možnost distální embolizace, nebo akcentací enzymatické fibrinolýzy ultrazvukem s nízkými intenzitami aplikovaným transkutánně s minimální evidencí poškození cévní stěny. Při použití nižších frekvencí a vyšších intenzit ultrazvuku však může dojít k postižení kůže i podkožních tkání.

Terapeutické použití ultrazvuku – klinické studie s diagnostickými frekvencemi

Cílem studie ACUTE (Analysis of Coronary Ultrasound Thrombolysis Endpoints in Acute Myocardial Infarction) bylo prokázat trombolýtický efekt nízkofrekvenčního ultrazvuku s frekvencí 45 kHz a vysokou intenzitou (18 W/cm²) použitého endovaskulárně u akutní okluze koronární tepny (Rosenschein et al. 1997). Kompletní rekanalizace bylo dosaženo u 87 % pacientů. Během terapie nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky a u 80 % pacientů došlo ke klinickému zlepšení.

První randomizovanou studií testující terapeutický efekt ultrazvuku u pacientů s ischemickou CMP byla studie CLOTBUST (Combined Lysis of Thrombus in Brain ischemia using Transcranial Ultrasound and Systemic TPA) (Alexandrov et al. 2004). Tato studie prokázala, že použití sonolýzy při systémové trombolýze (rt-PA) může až ztrojnásobit šanci na plnou a trvalou rekanalizaci okludované tepny než při samotné systémové trombolýze s rt-PA, a to bez zvýšení rizika vzniku symptomatických intracerebrálních hemoragií (ICH).

Eggers a kolektiv (Eggers et al. 2008) v roce 2008 publikovali výsledky studie, ve které použili u pacientů léčených IVT sonolýzu prováděnou transkraniální duplexní sondou s

frekvencí 1,8 (–4) MHz. V terapeutické skupině popsali vyšší procento kompletních rekanalizací a lepší časný výsledný stav i lepší klinický stav po třech měsících (mRS 0–1: 21% versus 0 %), avšak také vyšší výskyt symptomatických ICH (15,7% versus 5,6 %).

Školoudík a kolektiv (Skoloudik et al. 2008) publikovali v roce 2008 výsledky multicentrické studie případů a kontrol, ve které byla prováděna sonolýza u pacientů s akutní okluzí a. cerebri media (ACM) pomocí transkraniální duplexní sondy s frekvencí 2 MHz po dobu 20–45 min. Procento rekanalizace tepny v 6. a 24. hodině od začátku příznaků bylo signifikantně vyšší ve skupině sonolýzy oproti kontrolní skupině. Také dobrý výsledný klinický stav po 90 dnech (mRS 0–2) byl ve skupině se sonolýzou výrazně častější (61,5 % pacientů) než v kontrolní skupině (32,7 % pacientů). Procento symptomatických ICH bylo v obou skupinách stejné (3,8 %). Tato studie potvrdila jak bezpečnost, tak efektivnost sonolýzy s použitím diagnostické 2MHz transkraniální duplexní sondy v terapii akutní okluze ACM.

Další autoři (Eggers et al. 2005; Cintas et al. 2002) popsali efekt sonolýzy také u pacientů s ischemickou CMP kontraindikovaných k IVT. Cintas a kolektiv (Cintas et al. 2002) publikovali již v roce 2002 kazuistiku pacientů s akutní okluzí kmene ACM léčených pouze sonolýzou s transkraniálním dopplerovským (TCD) monitoringem pomocí diagnostické 2MHz sondy. Parciální rekanalizace během monitorování nastala v 83 % případů. Zlepšení v NIHSS během 24 hod bylo o 21,7 %. Eggers a kolektiv (Eggers et al 2005) popisují soubor pacientů s akutní ischemickou CMP a okluzí ACM léčených sonolýzou při použití duplexní transkraniální sondy s frekvencí 2 MHz. V terapeutické skupině došlo častěji jak k parciální rekanalizaci, tak zlepšení NIHSS o více než čtyři body. Výsledný klinický stav po třech měsících se však v obou skupinách signifikantně nelišil.

Vysvětlení terapeutického principu sonolýzy se věnovali Školoudík a kolektiv (Skoloudik et al. 2009; Školoudík et al. 2010). Prokázali přímé ovlivnění fibrinolytického systému pomocí transkraniální duplexní sondy s diagnostickou frekvencí 2 MHz u zdravých dobrovolníků. Při hodinovém ultrazvukovém monitorování a. cerebri media i a. radialis došlo k snížení hladiny inhibitorů fibrinolýzy (PAI-1 antigenu, aktivity plazminogenu a alfa-2 antiplazminu). Změnu aktivity fibrinolytického systému zkoumali také u pacientů s akutní okluzí ACM léčených 60 minutovou sonolýzou, při níž použili transkraniální duplexní sondu s diagnostickou frekvencí 2 MHz. Ve skupině pacientů léčených sonolýzou bylo prokázáno signifikantní snížení hladiny PAI-1 antigenu, α -2-antiplazminu a plazminogenu a zvýšení hladiny t-PA oproti kontrolní skupině. Tyto nálezy byly mnohem výraznější u pacientů

léčených kombinací t-PA se sonolýzou než u samotné sonolýzy. Nebyly zaznamenány signifikantní rozdíly v počtu symptomatických ICH mezi jednotlivými skupinami. Tato studie prokázala, že aktivace fibrinolytického systému je jedním z vysvětlení terapeutického účinku ultrazvuku u pacientů s akutní okluzí ACM léčených sonolýzou (Školoudík et al. 2010).

První studii testující přídatný efekt echokontrastní látky u pacientů léčených sonolýzou provedli Rubiera a kolektiv v roce 2008 (Rubiera et al. 2008). Ve studii testoval kombinaci IVT, sonolýzy s 2MHz TCD sondou s podáním echokontrastní látky. Cílem studie bylo porovnat efektivitu dvou typů echokontrastních látek: vzduchové mikrobubliny na bázi galaktózy (LevovistTM) a sulfurhexafluoridové mikrobubliny (SonovueTM). Procento rekanalizace, zlepšení klinického stavu (hodnoceného v škále NIHSS) i procento soběstačných pacientů po třech měsících (mRS 0–2) se v obou skupinách signifikantně nelišilo. Symptomatické ICH se vyskytly celkem u čtyř pacientů, z toho u tří (3,3 %) ve skupině s LevovistemTM a jednoho (2,1 %) ve skupině se SonovueTM. Tato studie prokázala bezpečnost použití echokontrastních látek v potenciaci sonolýzy, neprokázala však rozdíl při použití LevovistuTM a SonovueTM.

Alexandrov a kolektiv (Alexandrov et al. 2008) publikovali v roce 2008 výsledky pilotní randomizované klinické studie s použitím sonolýzy potencované echokontrastní látkou nové generace (perfluten-lipid microspheres) v terapii akutní ischemické CMP zaměřené na bezpečnost a účinnost této terapie. Asymptomatická ICH byla zjištěna u 25 % pacientů v terapeutické skupině a u 33 % v kontrolní skupině. Symptomatická ICH nebyla detekována. Procento kompletní rekanalizace do 2 hod od začátku terapie bylo ve skupině pacientů léčených kombinací IVT, sonolýzy a echokontrastní látky 50 % ve srovnání s 18 % v kontrolní skupině vybrané ze studie CLOTBUST (pouze IVT léčba). Tato studie prokázala bezpečnost kombinovaného podání IVT, sonolýzy a echokontrastní látky. Větší procento asymptomatických hemoragických transformací v této studii oproti dřívějším studiím bylo zároveň spojeno s vyšším procentem rekanalizace i lepším výsledným klinickým stavem.

Také Perren a kolektiv (Perren et al. 2008) prokázali výraznější úpravu neurologického deficitu hodnoceného v škále NIHSS a zlepšení v průtokovém signálu okludované tepny při použití sonolýzy (2 MHz duplexní transkraniální sonda) v kombinaci s echokontrastní látkou (SonovueTM) u pacientů s akutní okluzí ACM léčených pomocí IVT.

Dinia a kolektiv (Dinia et al. 2009) v roce 2009 publikovali studii zaměřenou na riziko vzniku hemoragické transformace ischemie při terapii IVT v kombinaci se sonolýzou

potencovanou echokonstrastní látkou. Studie prokázala efektivnost této kombinované terapie s častější rekanalizací okludované tepny, vyšším procentem dobrého výsledného stavu, ale také vyšší pravděpodobností vzniku asymptomatické hemoragické transformace. Tento náález potvrdil hypotézu, že náález asymptomatické hemoragické transformace ischemie je známkou časné reperfúze a následkem dobrého výsledného klinického stavu.

Další klinickou studií sledující efekt echokonstrastní látkou potencované sonolýzy byla studie TUCSON (Transcranial Ultrasound in Clinical Sonothrombolysis) (Molina et al. 2009), ve které byla použita sonolýza pomocí 2MHz TCD sondy jako přídavná terapie k IVT zároveň s použitím echokonstrastní látky MRX-801 (perfluten-lipid uS). Primárním end-pointem byl výskyt symptomatických ICH v závislosti na dávce echokonstrastu. Studie TUCSON ukázala, že podání echokonstrastní látky (MRX-801) v dávce 1,4 ml kontinuální 90 minutovou infúzí během systémové trombolýzy kombinované se sonolýzou pomocí 2MHz TCD sondy je bezpečné a efektivní z pohledu jak urychlení rekanalizace, tak výsledného klinického stavu i výskytu symptomatických ICH. Vyšší dávky echokonstrastní látky (MRX-801) jsou však potenciálně nebezpečné pro výskyt závažných hemoragických komplikací.

Šaňák a kolektiv (Šaňák et al. 2010) publikovali studii, ve které randomizovali 40 pacientů s akutní okluzí ACM do tří terapeutických skupin. Dvacet pacientů bylo léčeno IVT do 3 hod od vzniku iktu, 10 intraarteriální trombolýzou (IAT) a 10 pacientů 60 minutovou sonolýzou s 2MHz duplexní transkraniální sondou v časovém okně do 6 hod od vzniku iktu. Incidence symptomatických ICH byla ve skupině léčených IVT 5 %, ve skupině se sonolýzou 0 % a ve skupině s IAT 20 %. Během prvních 24 hod došlo ke zlepšení klinického stavu u 45 % pacientů s IVT, 70 % pacientů léčených sonolýzou a 70 % ve skupině s IAT. Dobrý výsledný klinický stav (mRS 0–2) po 90 dnech se však v jednotlivých terapeutických skupinách signifikantně nelišil.

Terapeutické použití ultrazvuku – klinické studie s nediagnostickými frekvencemi

Studie TRUMBI (TRanscranial low-frequency Ultrasound Mediated Thrombolysis in Brain Ischemia) (Daffertshofer et al. 2005) byla první klinickou studií, v níž bylo použito nízkofrekvenčního ultrazvuku (300 kHz, intenzita 700 mW/cm²) aplikovaného transkraniálně po dobu 90 minut pro potenciaci rekanalizace okludované mozkové tepny u pacientů léčených IVT. V plánu bylo zařazení celkově 48 pacientů, ale studie byla předčasně ukončena po

zařazení 26 pacientů, a to pro vysoký výskyt symptomatických ICH. Tato studie poukázala na závažné nežádoucí účinky nízkofrekvenčního ultrazvuku aplikovaného transkraniálně u člověka, což bylo v rozporu se studii na zvířecích modelech. Výskyt symptomatických ICH v oblasti postižené ischemií, ale i ve vzdálených oblastech, byl větší než ve studiích pouze s IVT. Jedna z hypotéz vysvětlující souvislost vzniklých hemoragií ve studii TRUMBI je abnormní permeabilita hemato-encefalické bariéry u člověka, vzniklá působením nízkofrekvenčního ultrazvuku. Další možností je mnohočetné odrazení ultrazvukové vlny (použité ve studii) uvnitř lebky, čímž se může výrazně zvýšit intenzita aplikovaného ultrazvuku v některých lokalitách mozku. Reinhard a kolektiv (Reinhard et al. 2006) zkoumali efekt ultrazvuku s nízkou frekvencí na hemato-encefalickou bariéru. Čtyři pacienti s těžkou mozkovou mikroangiopatií byli transkraniálně insonováni pomocí ultrazvuku s frekvencí 300 kHz. Vyšetření pomocí TCD po 30 a 60 min neprokázalo žádné změny v průtocích v mozkových tepnách. Jeden pacient byl vyšetřen perfuzí váženou magnetickou rezonancí, kde byly zjištěny známky subarachnoidálního krvácení frontoparietálně po 60 minutách ultrazvukové intervence. Pacient byl asymptomatický, vyšetření likvoru pouze prokázalo vysokou koncentraci kontrastní látky (Gd-DTPA) a žádné erythrocyty. Z bezpečnostních důvodů bylo rozhodnuto studii předčasně ukončit. Nález v této studii poukazuje na abnormní permeabilitu hemato-encefalické bariéry po insonaci nízkofrekvenčním ultrazvukem.

Terapeutické použití ultrazvuku – klinické studie s endovaskulárním ultrazvukem

Prvním systémem umožňujícím endovaskulární aplikaci ultrazvuku je systém EKOS (EkoSonic Endovascular System). Tento systém umožňuje lokální (endovaskulární) aplikaci ultrazvuku o frekvenci 1,7–2,35 MHz s emitovanou intenzitou 400 mW/cm², a to i v kombinaci s intraarteriální aplikací trombololytika. Efekt samotného endovaskulárně aplikovaného ultrazvuku s vyšší intenzitou bez použití trombololytika byl poprvé klinicky zkoumán na koronárních tepnách. Výsledky pilotních studií ukázaly potenciální efekt a bezpečnost této metody (Mahon et al. 2003; Skoloudík et al. 2011). Mahon a kolektiv (Mahon et al. 2003) publikovali jako první zkušenosti s intraarteriální sonolýzou pomocí systému EKOS u pacientů s akutní ischemickou CMP. Použili kombinaci intraarteriální trombolýzy s použitím rt-PA s intraarteriální aplikací ultrazvuku kontinuálně po dobu 60 minut. V souboru bylo 10 pacientů s okluzí ACM a čtyři pacienti s okluzí a. basilaris. Parciální nebo kompletní rekanalizace byla detekována u 57 % pacientů a nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky

během terapie. Medián mRS po třech měsících u přeživších pacientů byl 2 u pacientů s ischemií v povodí ACM a 3 u pacientů s ischemií ve vertebrobasilárním povodí. Naše pilotní výsledky také ukazují, že léčba pacientů s akutní okluzí mozkové tepny léčených systémem EKOS je bezpečná a pravděpodobně účinná (Skoloudik et al. 2011). Do prospektivní monocentrické studie bylo zařazeno 11 pacientů s akutní ischemickou CMP. Šest pacientů mělo okluzi ACM, pět pacientů okluzi a. basilaris. Kompletní rekanalizace na konci sonolýzy systémem EKOS bylo dosaženo u 73 % pacientů. 54,5 % pacientů bylo soběstačných (mRS 0–3) po 90 dnech; medián mRS byl 4. Nebylo zaznamenáno žádné symptomatické intracerebrální krvácení.

Cévní mozkové příhody

Cerebrovaskulární onemocnění, zejména cévní mozkové příhody (CMP) patří k nejčastějším příčinám mortality a morbidit ve vyspělých zemích (Feigin et al. 2003; Rosamond et al. 2008). Ischemické CMP, které tvoří okolo 80 % všech mozkových příhod, jsou nejčastěji způsobené akutní okluzí mozkové tepny.

Základními etiopatogenetickými procesy ischemické CMP jsou: ateroskleróza velkých krčních nebo mozkových tepen (uzávěr tepny způsobený embolem nebo trombem), onemocnění srdce (kardioembolizace při fibrilaci síní, chlopenní vadě, u pacientů s náhradou srdeční chlopně, akutním srdečním infarktem či paradoxní embolie při otevřeném foramen ovale), uzavěr malých penetrujících tepen (lakunární ikty způsobené lipohyalinózou drobných mozkových tepen) (Kalvach 2010).

Třicetidenní mortalita ischemické CMP se pohybuje mezi 10 a 17 %, přičemž u pacientů s rozsáhlou ischemickou lézí dosahuje až 75 % (van der Worp and van Gijn 2007). Navíc 20 % přeživších pacientů má těžké následky vyžadující dlouhodobou ošetrovatelskou péči. Pouze 30 % pacientů je po třech měsících plně soběstačných s minimálním nebo žádným neurologickým deficitem (Rosamond et al. 2008).

Výsledný zdravotní stav pacienta po ischemické CMP je závislý kromě komorbidit a komplikací především na místě okluzí tepny a rychlosti její rekanalizace. Časná rekanalizace (do 6 hod od začátku příznaků) je spojena s výrazně vyšší šancí na dobrý výsledný klinický stav po 90 dnech s výraznou redukcí mortality (Rha and Saver 2007). Teprve zavedení intravenózní trombolýzy (IVT), jako první specifické léčby ischemické CMP zvyšující

procento časně rekanalizace tepny, do rutinní praxe, zlepšilo signifikantně prognózu pacientů (Blakeley and Llinas 2007; Brott and Bogousslavsky 2000). Podání IVT ve 4,5 hodinovém časovém okně zvýšilo počet soběstačných pacientů v prvních třech měsících o 30% (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group 1995). Nicméně systémovou trombolýzou je dle odhadů léčeno jen kolem 0,4–8,0 % pacientů s akutní ischemickou CMP, a to pro četné kontraindikace této léčby a riziko symptomatického intrakraniálního krvácení (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group 1995). Navíc procento úspěšnosti časně rekanalizace metodou IVT u okluze hlavní tepny Willisova okruhu, vnitřní karotidy nebo vertebrální tepny je relativně nízké. Z těchto důvodů byly testovány další rekanalizační metody, jako intraarteriální a kombinovaná trombolýza nebo mechanické neurointervenční techniky (Merci, Penumbra, Solitaire, EPAR, LaTIS, Amplatzer Goose-Neck snare, Attractor-18, Neuronet), které však lze provádět jen na specializovaných pracovištích (Smith et al. 2005; Chopko et al. 2000; Kerber et al. 2002; Fourie and Duncan 2003; Schumacher et al. 2003). Z metaanalýzy 53 klinických studií (2 066 pacientů) vyplývá, že časná rekanalizace je přítomna jen u 24,1 % pacientů bez specifické léčby (spontánní rekanalizace), 46,2 % pacientů léčených IVT, 63,2 % pacientů léčených intraarteriální trombolýzou, 67,5 % pacientů léčených kombinovanou intravenózní-intraarteriální trombolýzou a až 83,6 % pacientů léčených mechanickými metodami (Rha and Saver 2007).

Další možností léčby ischemické CMP je ultrazvukem potencovaná rekanalizace okludované tepny zvaná sonolýza. Sonolýzu lze v akutní fázi ischemické CMP aplikovat transkraniálně pomocí diagnostické 2MHz sondy a použití maximální diagnostické intenzity ($\sim 1.2 \text{ W/cm}^2$) (Alexandrov et al. 2004; Eggers et al. 2008; Skoloudik et al. 2008) nebo endovaskulárně speciálním katetrem k místu okluze postižené tepny (Mahon et al. 2003; Herzig et al. 2014). Kromě použití v akutní fázi ischemické CMP lze sonolýzu využít v prevenci vzniku nových mozkových infarktů při intervenčních řešeních karotických stenóz-karotické endarterektomii (CEA) nebo karotickém stentingu CAS). U obou metod může dojít ke vzniku periprocedurální CMP (Yavin et al. 2011; Economopoulos et al. 2011; Murad et al. 2011) nebo vzniku němých ischemických lézí mozku, zobrazitelných na magnetické rezonanci (MR) a to u 34-71% pacientů podstupující CAE nebo CAS (Flach et al. 2004; Lacroix et al. 2007; Bonati et al. 2010; Schnaudigel et al. 2008; Muller et al. 2000; Tedesco et al. 2007).

Intervenční metody léčby karotických stenóz a jejich rizika

Prevalence karotické stenózy nad 50% ve věkové kategorii 50-59 let je 1%, ale až 10% v populaci starší 70 let (Touzé 2008). Karotická stenóza (zejména stenóza ACI) je považovaná za příčinu 20-25% ischemických cévních mozkových příhod (Rerkasem and Rothwell 2011), přičemž riziko vzniku CMP vzrůstá se stupněm této stenózy a rizikovější jsou symptomatické než asymptomatické stenózy (Grotta J.C. et al. 1984). Progrese asymptomatické stenózy ACI nad 50% je spojena s dvoj- až pětinasobným rizikem vzniku isbilaterální CMP v následujícím roce, oproti stejné neprogredující asymptomatické stenóze (Naylor et al. 2014; Sabeti et al. 2007). Roční riziko asymptomatické karotické stenózy je relativně nízké 1%- 3,8% (Touzé 2008), podíváme-li se však na toto riziko z dlouhodobé perspektivy 10-15 let hrozí těmto pacientům již vysoké kumulativní riziko ischemické CMP. Byť díky zlepšení preventivní medikační léčby ischemických CMP, zejména zavedením statinů, došlo k redukcí rizika ischemické CMP v populaci (životní riziko ve věku 65 let) z 19,5% v 70 letech minulého století na 14,5% dnes (Lloyd-Jones et al. 2010), dochází i přes tuto medikaci u minimálně 45% pacientů s asymptomatickou stenózou vnitřní krkavice k její progresi ze středně těžké do těžké stenózy (Conrad et al. 2013). Tyto argumenty nadále podporují dosavadní praxi indikovat intervenční léčbu u asymptomatických karotických stenóz nad 70% (ACAS Executive committee 1995; Group MRC 2004; Ricotta et al. 2011).

V 90 letech minulého století prokázalo množství studií superioritu karotické endarterektomie v kombinaci s podáváním ASA nad konzervativním postupem s jen podáváním ASA v prevenci vzniku CMP (Rerkasem and Rothwell 2011; Chambers and Donnan 2005; Ferguson et al. 1999). Karotická endarterektomie zůstává nadále zlatým standardem v léčbě závažné stenózy vnitřní karotidy (T. G. Brott et al. 2011).

V poslední dekádě se stala alternativou v léčbě těchto stenóz karotická angioplastika a stenting (CAS), která nevyžaduje celkovou anestezii a chirurgický přístup k cévě, což vede k redukcí pooperačních komplikací, zejména poškození hlavových nervů oproti CEA (Ferguson et al. 1999; Yavin et al. 2011; Economopoulos et al. 2011; Murad et al. 2011; Eckstein et al. 2008; Brott et al. 2010).

Účinnost a bezpečnost CEA a CAS byly hodnoceny v mnoha studiích a jejich metaanalýzách, mnohdy s rozdílnými výsledky co se týče porovnání bezpečnosti, účinnosti a případných změn v kognitivních funkcích u obou metod (Yavin et al. 2011; Economopoulos et al. 2011; Murad et al. 2011; Eckstein et al. 2008; Brott et al. 2010). Celkové zhodnocení

těchto studií a jejich metaanalýz ukazuje shodné riziko postprocedurální smrti nebo závažné CMP u obou metod, ale vyšší 30 denní riziko u CAS pro jakýkoliv typ CMP, zejména u pacientů starších 70 let (Yavin et al. 2011; Economopoulos et al. 2011; Murad et al. 2011; Eckstein et al. 2008; Brott et al. 2010).

Kromě klinicky manifestních komplikací, zejména cévních mozkových příhod po CEA a CAS, dochází po těchto výkonech k vývoji nových, na MRI-DWI zobrazitelných, ischemických lézí mozku většinou bez jakékoliv klinické manifestace (Flach et al. 2004; Lacroix et al. 2007; Bonati et al. 2010; Schnaudigel et al. 2008; Muller et al. 2000). Avšak limitem toho pojmu „klinicky němých“ lézí je jeho omezení na základní, zejména motorické projevy cévních mozkových příhod. Jeden z možných klinických projevů těchto „klinicky němých“ lézí může být například deteriorace kognitivních funkcí, jejichž monitorování, však v běžných studiích, nebývá součástí studijních protokolů. Mnoho studií se v minulosti zabývalo detekcí nových ischemických MRI-DWI lézí po CAS a CEA nebo přímo detekcí mikroembolizačních TCD signálů během těchto výkonů. Incidence nových mikroembolických lézí na MRI-DWI byla výrazně vyšší po CAS 4%-78% (u většiny studií nad 50%) oproti 1%-34% po CEA, většina těchto nových lézí byla detekována ipsilaterálně, některé však i v kontralaterální hemisféře (Rapp et al. 2007; Tedesco et al. 2007; Roh et al. 2005; Flach et al. 2004; Lacroix et al. 2007; Bonati et al. 2010; Schnaudigel et al. 2008; Muller et al. 2000).

Ve studiích s TCD monitoringem u pacientů podstupujících CAS byly mikroembolizační signály zachyceny během všech stádií procedury od zavádění vodičů, před i po zavedení distální protekce, během samotné angioplastiky a zavádění stentu. mikroembolizační signály byly následně detekovány i v dalších dnech až týdnech po úspěšném zavedení stentu (Skjelland et al. 2009; Vos et al. 2005; Markus et al. 1994; Orlandi et al. 2001; Faggioli et al. 2009).

Příčiny těchto nových ischemických lézí mozku u pacientů po CEA a CAS nejsou plně objasněny, za hlavní etiopatologické mechanismy jsou považovány embolizace ateromatózních hmot a distální embolizace lokálních trombů tvořících se v místech poškozeného endotelu nebo na místech poškozeného aterosklerotického plátu (Pasternak et al. 1980; Jiang et al. 2011). Dalším mechanismem vedoucím k distální embolizaci může být tvorba drobných trombů na katetrech a vodičích používaných při CAS (Grunwald et al. 2014). V celém procesu tvorby případných trombů během CAS a CEA hraje jistě výraznou roli

individuální stav pacientovy koagulace a to jak prokoagulačních, tak trombolytických faktorů. Jedna z prací upozorňuje na možnost hypofibrinolytického stavu krve, způsobenou vysokou hladinou PAI-1 antigenu, jako možnou etiologii vzniku nových mozkových infarktů (Vucković et al. 2010). Standardní medikací u pacientů podstupujících CAS je duální antiagregace kyselinou acetylsalicylovou a clopidogrelem, která signifikantně redukuje riziko peri- a postprocedurálních tromboembolických komplikací (Enomoto and Yoshimura 2013). V běžné populaci je popisována rezistence na kyselinu acetylsalicylovou 6%-27% (Hovens et al. 2007; Mansour et al. 2009) a rezistence na clopidogrel 15%-30% (Feher 2010; Heyer et al. 2002; Gurbel et al. 2009), což může vést k vyššímu riziku vzniku nových ischemických lézí u pacientů postupujících karotický stenting (Ryu et al. 2010). Standardní testování pacientů na rezistenci k této duální antiagregaci, ani případný protokol pro rezistentní pacienty, nejsou však v běžné klinické praxi používány. Naše práce zabývající se případnou korelací vybraných hemokoagulačních a laboratorních parametrů se vznikem nových ischemických lézí u pacientů po CAS žádnou korelaci u těchto vybraných markerů neprokázala (Kuliha et al. 2016).

Jednou z potenciálně významných a v posledních letech diskutovaných komplikací karotických intervencí je deteriorace v kognitivních funkcích a to zejména jako následek mikroembolizačních ischemických lézí mozku po CAS a CEA. Většina studií popisuje nejčastěji smíšený výsledek kontrolních kognitivních testů (některé kognitivní funkce zlepšeny, jiné zhoršeny) (Mocco et al. 2006; Brand et al. 2004; Aharon-Peretz et al. 2003; Pearson et al. 2003), méně studií popisuje jasné zhoršení v kognitivních funkcích po CAS a CEA (Bo et al. 2006; Heyer et al. 2006; Heyer et al. 2002), existují i studie popisující zlepšení v kognitivních funkcích po intervenci na karotické tepně v důsledku zlepšení perfuze ve stenotickém povodí po intervenci (Ogasawara et al. 2005; Borroni et al. 2004; Fearn et al. 2003; Kishikawa et al. 2003). Vliv CAE a CAS na kognitivní funkce u pacientů podstupujících tyto procedury zůstává nadále kontroverzní a ani recentní systematické zhodnocení dosavadních studií (Paraskevas et al. 2014) nepřineslo jasný výsledek, zdali a případně která, z obou metod je rizikem vzniku postprocedurálního kognitivního deficitu.

Sonolýza – mechanismus účinku

Sonolýza je ultrazvukem navozena lýza trombu nebo embolu, někdy v literatuře používaný výraz sonotrombolýza je vyhrazen pro sonolýzu za použití externě podávaného trombolytika (rt-PA, urokináza apod.).

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 endogenních trombolytických enzymů (i externě podaných trombolytik), efekt ultrazvuku na pokles aktivity inhibitorů fibrinolýzy, ultrazvukem navozená destrukce vzduchových mikrobublin a aktivace periferní vasodilatace.

V experimentálních modelech ultrazvuk prokázal zvýšení aktivity fibrinolytických enzymů během minut od expozice ultrazvukových vln na trombus a krev obsahující aktivátor tkáňového plasminogenu (A. Blinc et al. 1994; S. Tachibana 1981; Lauer et al. 1992; Daffertshofer and Hennerici 2003), snížení aktivity inhibitorů fibrinolýzy – inhibitoru aktivátoru plasminogenu-1 (PAI-1), plasminogenu a α -2-antiplasminu u zdravých dobrovolníků (Školoudík et al. 2008) a jak snížení aktivity inhibitorů fibrinolytik, tak zvýšení aktivity fibrinolytických enzymů u pacientů s akutní ischemickou CMP (Školoudík et al. 2010). Tyto efekty ultrazvuku platí zejména při použití megahertzových frekvencí než kilohertzových frekvencí, které indukují spíše mechanické efekty ultrazvuku (A. Blinc et al. 1994; Školoudík et al. 2008; Školoudík et al. 2010; Behrens et al. 2001; A. Blinc et al. 1993).

Ultrazvukové vlny urychlují enzymatickou fibrinolýzu primárně netermálními mechanismy, urychlují transport endogenních nebo exogenních trombolytik do oblasti trombu, reverzibilně mění strukturu fibrinu a zvyšují vazbu aktivátoru tkáňového plasminogenu na fibrin (S. Tachibana 1981; Lauer et al. 1992; Charles W. Francis et al. 1995).

Dalším mechanismem účinku sonolýzy je destrukce vzduchových mikrobublin působením kontinuální ultrazvukové insonace (Chen et al. 2002; Yang and Jo 2014). Mikrobubliny vzduchu se často v kvantech vyskytují nejen během karotického stentingu při intraarteriálním podání fyziologického roztoku nebo kontrastní látky, ale i během karotické endarterektomie (Caplan and Hennerici 1998; Giovanni Orlandi et al. 2005). Oslabená degradace těchto

vzduchových mikrobublin v důsledku snížené perfuze distálně za stenózou může poškodit endotel s následným volněním leukocytů a aktivací zánětlivé kaskády, což může vést ke vzniku ischemických mozkových lézí (Skjelland et al. 2009). Proto ultrazvukem navozená destrukce těchto vzduchových mikroembolů představuje přídatný efekt sonolýzy v případné redukci rizika vzniku nových mozkových infarktů během CEA a CAS. Tyto efekty sonolýzy byly navíc testovány jako nova možnost cerebrální protekce při kardiochirurgických výkonech na srdci (Nedelmann et al. 2013; Skoloudik et al. 2014).

Posledním zmiňovaným mechanismem sonolýzy je vliv kontinuálního TCD monitoring na periferní vasodilataci nejspíše v důsledku zvýšení aktivity syntázy oxidu dusnatého, která vede k přechodné periferní vasodilataci a tím k lokální tkáňové hyperperfuzi (Suchkova et al. 2000; Bardoň et al. 2010). Tento mechanismus může hrát roli nejen u akutní CMP za místem arteriální okluze, ale i u pacientů s rizikem hemodynamické ischemie v důsledku sníženého perfuzního tlaku za místem intervenované karotické stenózy, kde lokální vasodilatace může mít protektivní vliv na vznik případné ischemie.

Cíl Práce

Cílem práce je ověřit bezpečnost a účinnost terapeutického vlivu ultrazvuku (sonolýzy) na urychlení rekanalizace mozkové tepny u pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou a pacientů podstupujících intervenční výkon na karotické tepně.

Prvním dílčím cílem práce bylo zhodnotit bezpečnost a účinnost endovaskulární sonolýzy systémem EKOS (EkoSonic Endovascular Systém) u pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou a okluzí velké intrakraniální mozkové tepny do 8 hodin od vzniku příznaků.

Druhým dílčím 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 symptomatickou nebo asymptomatickou stenózu vnitřní karotidy.

Hypotézy

1. Endovaskulární sonolýza nevede k zvýšení rizika intrakraniálního krvácení ani jiných komplikací u pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou a okluzí velké intrakraniální mozkové tepny.
2. Endovaskulární sonolýza je účinná terapeutická možnost u pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou 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 endarterektomií 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 endarterektomií 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 endarterektomií nebo karotické angioplastice a stentingu.

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

(M. Kuliha, M. Roubec, T. Jonszta, J. Krajča, D. Czerny, A. Krajina, K. Langová, R. Herzig, V. Procházka, and D.Školoudik. AJNR Am J Neuroradiol. 2013)

Tato prospektivní studie byla koncipována v souladu s Helsinskou deklarácí 1975 (a její revizí 2004, 2008), proběhla podle níže uvedených kritérií v období od srpna 2009 do září 2011 ve Fakultní nemocnici Ostrava (FNO). Protokol studie a informovaný souhlas byly schváleny Etickou komisí FNO. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas.

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:

Při přijetí do FNO byli všichni pacienti vyšetřeni zkušeným neurologem, tíže neurologického deficitu byla hodnocena pomocí NIHSS škály (Tabulka 1), dále byly vyšetřeny standardní krevní testy (biochemie, krevní obraz, koagulace), rentgen srdce a plic, EKG a základní fyzikální vyšetření. Následně bylo provedeno CT mozku a CTA krčních a mozkových tepen. Neurosonologické vyšetření krčních a mozkových tepen bylo vyšetřeno před a po podání systémové trombolýzy.

Neurologické vyšetření a základní fyzikální vyšetření bylo následně provedeno po 24 hodinách, 7 dnech a 90 dnech od přijetí pacienta.

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) (tabulka 2), 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).

Tabulka 1- NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) škála

1a	Úroveň vědomí	0- plně při vědomí, spolupracující 1- spavý, po mírné stimulaci poslechne, odpoví 2- nutná opakovaná stimulace k pozornosti, sopor 3- kóma
1b	Slovní odpovědi	0- obě odpovědi správné 1- jedna správně, těžká dysartrie 2- obě špatně, afázie, kóma
1c	Vyhovění výzvam	0- oba úkoly správně 1- jeden úkol správně 2- žádný správně, kóma
2	Okulomotorika	0- bez patologie 1- izolovaná paréza okohybného nervu, deviace bulbů potlačitelná okulocefalickými manévry 2- nepotlačitelná deviace bulbů nebo pohledová paréza
3	Zorné pole	0- bez postižení 1- částečná hemianopsie, fenomén extinkce 2- kompletní hemianopsie 3- oboustranná hemianopsie, kortikální slepota
4	Faciální paréza	0- bez postižení 1- lehká paréza (asymetrie nasolabiální rýhy) 2- úplná nebo částečná parézy dolní větve 3- kompletní uni- nebo bilaterální paréza, kóma
5	Motorika horní končetiny LHK / PHK	0- Bez kolísání 1- Kolísání nebo pokles, bez úplného pádu na podložku 2- Určitý pohyb proti gravitaci, neudrží nad podložkou 3- Pohyb po podložce 4- Plegie, bez pohybu, kóma
6	Motorika dolní končetiny LDK / PDK	0- Bez kolísání 1- Kolísání nebo pokles, bez úplného pádu na podložku 2- Určitý pohyb proti gravitaci, neudrží nad podložkou 3- Pohyb po podložce 4- Plegie, bez pohybu, kóma
7	Ataxie končetin	0- Nepřítomna nebo důsledek parézy, kóma 1- Ataxie na jedné končetině 2- Ataxie na více končetinách
8	Senzitivita	0- Bez poruchy čítí 1- Lehká až střední porucha čítí (hypéstezie, hypalgezie) 2- Těžká porucha čítí až anestezie, kóma
9	Řeč	0- Bez afázie 1- Lehká fatická porucha, lze rozumět 2- Těžká fatická porucha 3- Globální afázie, mutismus, kóma
10	Dysartrie	0- Bez dysartrie 1- Lehká dysartrie, setřelá řeč, lze rozumět 2- Těžká dysartrie, nelze rozumět, kóma
11	Neglect	0- Nepřítomen 1- Neglect jedné kvality, anosognosie 2- Neglect více jak jedné kvality, kóma

Tabulka 2- Modifikovaná Rankinova škála

Stupeň	Charakteristika
0	Žádné symptomy
1	Lehký deficit, zvládá všechny aktivity jako před CMP
2	Pacient není schopen zvládnout všechny předchozí aktivity Pacient je plně soběstačný bez cizí pomoci
3	Pacient vyžaduje pomoc při některých aktivitách Pacient schopen chůze bez pomoci druhé osoby
4	Pacient schopen chůze jen s pomoci druhé osoby Neschopen bez cizí pomoci zvládnout své tělesné potřeby
5	Pacient je upoután na lůžko a vyžaduje trvalou péči.
6	Smrt

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, kteří splnili kritéria k podání IVT byli léčeni rtPA (0,9mg/kg) do 4,5 hodin od vzniku CMP (European Stroke Organisation 2012; Toni et al. 2006).

24 hodin po vzniku CMP byly pacienti léčeni antiagregační nebo antikoagulační léčbou podle doporučení ESO (European Stroke Organisation 2012).

Endovaskulární léčba:

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 byla 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 (400mW/cm²) 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 ≤ 20mg a celková doba insonace byla ≤ 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(cPTAS) (Enterprise; CordisNeurovascular, Miami Lakes, Florida or

Wingspan; Boston Scientific, Natick, Massachusetts). U všech pacientů po implantaci stenu bylo na konci procedury aplikováno intravenózně 500 mg kyseliny acetylsalicylové a za 2 hodiny po intervenci podáno celkově 150 mg Clopidogrelu per os, s následným 6 týdenním podáváním duální antiagregace (100mg kyseliny acetylsalicylové + 75mg Clopidogrelu denně).

Stupeň rekanalizace postižené tepny byl hodnocen opakovanou diagnostickou DSA na konci procedury pomocí TICI (Thrombolysis in Cerebral Ischemia) kritérií (tabulka 3) (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. Výsledný stupeň rekanalizace byl vyhodnocen zkušeným, nezávislým a stran protokolu studie zaslepeným intervenčním radiologem (prof. A. Krajina).

Tabula 3- TICI (Thrombolysis in Cerebral Ischemia) kritéria (Noser et al. 2005)

TICI	Charakteristika
Stupeň 0	Žádná perfuze
Stupeň I	Perfuzie přes místo okluze, bez plnění distálních větví
Stupeň IIa	Částečná perfuze s neúplným plněním distálních větví (< 50% očekávaného teritoria)
Stupeň IIb	Částečná perfuze s částečným plněním distálních větví (55-99% očekávaného teritoria)
Stupeň IIc	Téměř kompletní perfuze se zpožděním kontrastního plnění
Stupeň III	Plná perfuze s normálním plněním distálních větví

Statistická analýza:

Ke statistickému vyhodnocení normální distribuce hodnocených parametrů byl použit Shapirův-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 po 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). Časně 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.

	EKOS ACM	Kontroly ACM	P	EKOS AB	Kontroly AB	P
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 5- Procedurální data a stupeň rekanalizace na konci endovaskulární sonolýzy systémem EKOS.

	ACM	AB	ACM+ AB
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 6- Klinické výsledky v jednotlivých podskupinách

	EKOS ACM	Kontroly ACM	P	EKOS AB	Kontroly AB	P
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 ischémie (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.

(Školoudík D, **Kuliha M**, Hrbáč T, Jonszta T, Herzig R; SONOBUSTER Trial Group. Eur Heart J. 2015)

Tato prospektivní, randomizovaná, kontrolovaná studie byla koncipována v souladu s Helsinskou deklarací 1975 (a její revizí 2004, 2008), proběhla podle níže uvedených kritérií v průběhu 10/2010-7/2014 ve Fakultní nemocnici Ostrava (FNO), protokol studie a informovaný souhlas byly schváleny Etickou komisí FNO. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas.

Koncepce studie byla před nábořem prvního pacienta publikována (<http://www.cardio3.com/view.php?cisloclanku=115>) (David Skoloudik et al. 2008), studie byla registrována na <http://www.clinicaltrials.gov> (NCT 01591005) a v informačním systému výzkumu, experimentálního vývoje a inovací České Republiky. (<http://www.isvav.cz/projectDetail.do?rowId=NT11386>).

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 (T. G. 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, operace byla zahájena řezem po přední hraně kývače hlavy, opatrně byla uvolněna společná karotida (ACC) a její obě hlavní větve ACI a ACE. Přechodně byla uzavřena ACC, zevní karotida (ACE) a ACI a horní tepna štítnice, odstupující obvykle z bifurkace ACC. Podélným protětim cévní stěny ACC a ACI byl ozřejměn aterosklerotický proces postihující vnitřní lumen tepny. Plát byl odstraněn pod mikroskopem a pod mikroskopem taktéž probíhala sutura arteriotomie monofilním nevstřebatelným vláknem 6/0. Před ukončením operace byla provedena důsledná kontrola hemostázy, založen drén, provedena sutura podkoží a kůže. V případě nedostatečného kolaterálního oběhu během klipsace tepen byl zaveden přechodný shunt do ACC a ACI. Karotický shunt byl během operačního výkonu použit u 3 pacientů. Všichni pacienti dlouhodobě užívali 100mg/den kyseliny acetylsalicylové, bez přerušení během perioperačního období. Všem pacientům byl před uzavřením vnitřní karotidy podán intraarteriálně nefrakcionovaný heparin (100U/kg). Pět minut po obnovení toku v ACI byl podán Protamin a v průběhu 5 dnů po operaci byl podáván per os Clopidogrel 75mg/den.

Karotický stenting:

Všechny intervence byly provedeny cestou femorální artérie Seldingerovou metodou. Všichni pacienti dostali vstupní dávku Clopidogrelu, celkem 525mg. Všichni pacienti dostali v úvodu intervence 10 000 U nefrakcionovaného heparinu. 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. Použití konkrétního typu karotického stentu, stejně jako další specifické procedurální strategie, byly ponechány na rozhodnutí provádějícího intervenčního radiologa. Všem pacientům byla na začátku procedury provedena diagnostická DSA ke zhodnocení

charakteristiky stenózy vnitřní karotidy. Po pre-dilataci stenotického úseku ACI byl implantován zvolený stent, který byl následně dilatován pomocí balónkového katetru. Následně byla pomocí DSA verifikována pozice stentu a stav intrakraniální cirkulace.

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:

K zobrazení mozku magnetickou rezonancí byl použit 1.5 T Avanto system (Siemens, Erlangen, Germany). MR mozku byla provedena všem pacientů před (vstupní MR) a 24 hodin (kontrolní MR) po intervenci (CEA nebo CAS). Protokol vyšetření se skládal ze čtyř sekvencí: 1; T2-vážené spin echo [echo time, 100 ms; repetition time, 4310 ms; tloušťka řezu 5.0 mm; matrix size, 192×256; gap, 0.5 mm; field of view (FOV), 250 mm; FOV ph, 75%; echo train length, 9; počet excitací 1]. 2; Difuzně vážené zobrazení (DWI; echo time, 130 ms; repetition time, 4500 ms; b, representing a factor of diffusion-weighted sequences $b=0$ a $b=1000$ s/mm²; tloušťka řezu 5.0 mm; gap, 1 mm; matrix size, 192×192; FOV, 255 mm; FOV ph, 100%; počet excitací, 4; echo spacing, 0.93 ms; bandwidth, 1240 Hz/Px); automaticky vyhotovené ADC mapy (in-line postprocessing) byly provedeny ve všech případech. 3; T2 star-weighted gradient-recalled echo sequence k detekci krvácení (včetně mikrohemoragií) a 4; fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR).

Sekvence byly provedeny od úrovně modifikované roviny báze lební z důvodu minimalizace distorčních artefaktů EPI sekvence, se stejnou tloušťkou řezů (5mm) a se stejným počtem řezů (25).

Nové ischemické léze mozku byly hodnoceny v souladu s dosavadními studiemi (Flach et al. 2004) (Lacroix et al. 2007) (Bonati et al. 2010) (Schnaudigel et al. 2008). 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 $< 0,5\text{ml}$ a léze $> 0,5\text{ml}$ byly vyhodnocovány zvlášť v rámci prováděných subanalýz. Nové ischemické léze mozku byly popisovány jako ipsilaterální nebo kontralaterální k intervenované tepně. 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, Komorbidity- 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 karotické endarterektomii nebo stentingu v sonolytické a kontrolní skupině. Sekundární cíle byly: 1, množství nových ischemických lézí s objemem $\geq 0,5\text{ml}$ 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 řešené stenózy ACI, tíže stenózy (%), typ a ulcerace aterosklerotického plátu, čas od počátku 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 pacientů vstupní kritéria a byli zařazeni do studie (obrázek 1). Pacienti byli náhodně rozděleni do početně stejných skupin se sonolýzou a do kontrolní skupiny.

Klinická a procedurální data nevykazovala statisticky signifikantní rozdíly mezi jednotlivými skupinami (Tabulka 7- 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 ($\geq 0,5$ ml) mozkových infarktů ($P=0,001$) a redukci nových lézí jak v ipsilaterální hemisféře ($P=0,007$), tak bilaterálně ($P=0,023$) (Tabulka 8).

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 9).

Na kontrolním MR nebyly detekovány intracerebrální hemoragie, včetně mikrohemoragií. Tři z pěti pacientů, bez distální protekce během CAS, měli 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 ($P < 0,001$).

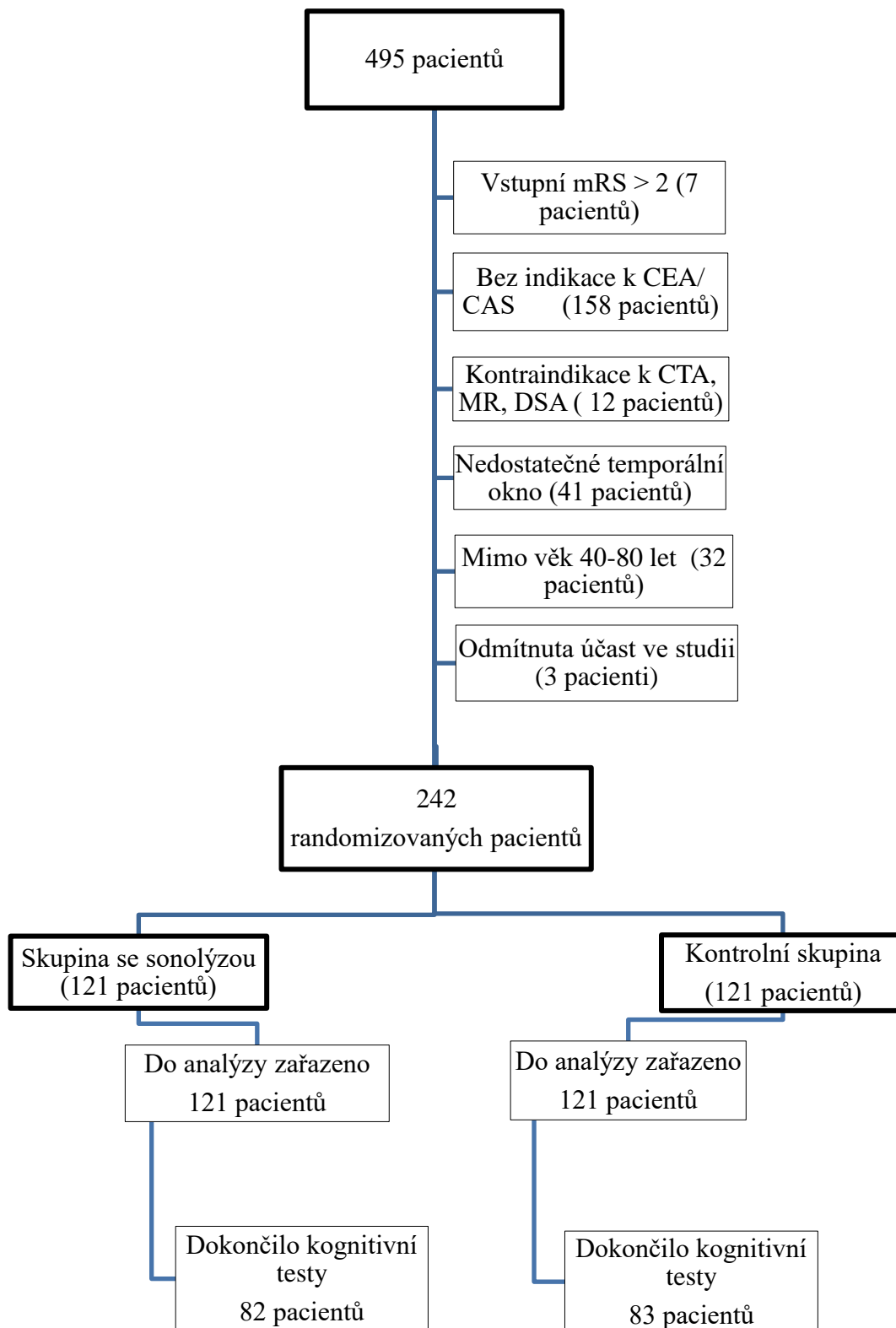
Nebyla nalezena statisticky signifikantní korelace mezi dávkou užívaného statinu a objemem nových ischemických lézí mozku ($r = -0,11$; $P = 0,088$). Pouze sonolýza a typ intervence jsou dle logistické regresní analýzy nezávislými prediktory redukce ischemických

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 10).

U jednoho pacienta v sonolytické skupině a tři 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 8).

Výsledky kontrolních kognitivních testů po 24 hodinách a 30 dnech nevykazovaly statisticky signifikantní rozdíly mezi sonolytickou a kontrolní skupinou (Tabulka 11). 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 12). U 20 pacientů v sonolytické (16,5%) a 27 pacientů v kontrolní skupině (22,3%) byl po intervenci pozorován neklid nebo mírný delirantní stav ($P= 0,597$).

Obrázek 1.



Tabulka 7- Demografická data

	Sonolytická skupina	Kontrolní skupina	P
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, průměr, 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) (body)	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 8- Výsledky

	Sonolytická skupina	Kontrolní skupina	P
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 $\geq 0,5$ ml, 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 9- Výsledky v CEA a CAS podskupinách

	Karotická endarterektomie			Karotický stenting		
	Sonolytická skupina	Kontrolní skupina	P	Sonolytická skupina	Kontrolní skupina	P
Nové ischemické léze, počet (%)	5 (9,4)	15 (23,8)	0,024	33 (48,5)	42 (61,8)	0,168
Objem nových ischemických 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 ischemické léze $\geq 0,5$ ml, počet (%)	3 (5,7)	7 (13,2)	0,319	3 (4,4)	17 (25,0)	0,001
Nové ischemické léze ipsilaterálně, počet (%)	5 (9,4)	14 (26,4)	0,041	26 (38,2)	38 (55,9)	0,058
Nové ischemické léze oboustranně, 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 10- Výsledky postupné logistické regresní analýzy určující možné prediktory nových ischemických lézí mozku

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

^xneadjustované OR; ^{xx}adjustované OR

Tabulka 11- Výsledky kognitivních testů v sonolytické a kontrolní skupině

	Sonolytická skupina (průměr, medián, IQR)	Kontrolní skupina (průměr, medián, IQR)	P
MMSE			
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
Test Hodin			
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
Test slovní fluence			
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 12- Výsledky kognitivních testů u pacientů s novými ischemickými lézemi a bez nových ischemických lézí

	Pacienti bez nových ischemických lézí (průměr, medián, IQR)	Pacienti s novými ischemickými lézemi (průměr, medián, IQR)	<i>P</i>
MMSE			
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
Test Hodin			
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
Test slovní fluence			
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; D 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 redukcii trombů/ embolů při intervenci na karotické tepně a tím na redukcii počtu a objemu nových ischemických lézí mozku po těchto intervencích.

Přesto, že je účinnost a bezpečnost sonolýzy poměrně dlouho známa, její klinické použití není běžné a její používání je spíše omezené na několik nadšených jedinců. Je to jednak způsobeno malým povědomím o této metodě, jednak vazbou použití sonolýzy na zkušené neurosonografisty (kterých není mnoho) a masivním rozvojem mechanických rekanalizačních metod v posledních letech.

Prakticky všechny dosavadní klinické studie s trombolýzou se zabývaly použitím této metody v akutní fázi cévní okluze (akutní CMP, koronární okluze, plicní embolie, uzávěry končetinových cév) (Mahon et al. 2003; Alexandrov et al. 2008; Uri Rosenschein et al. 1997; Grommes et al. 2011; Shah et al. 2011; Parikh et al. 2008).

Recentní metaanalýza dosavadních klinických studií považuje sonolýzu za nadějnou metodu zlepšující výsledný klinický stav pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou (Saqqur et al. 2014). Poslední klinická studie CLOTBUSTER (Schellinger et al. 2015) s použitím sonolýzy v akutní fázi CMP, která měla technickým řešením ultrazvukového zařízení eliminovat nutnost přítomnosti zkušeného neurosonografisty, byla předčasně ukončena, bez publikace výsledků.

Sonolýza tak nadále zůstává spíše okrajovou a experimentální metodou, avšak s výrazně nadějným potenciálem (Zivanovic et al. 2014; Saqur et al. 2014) v hledání dalších možností léčby u pacientů s akutní CMP, kde i přes masivní vývoj rekanalizačních technik, s procentem rekanalizace okludované tepny blížící se 100%, zůstává procento pacientů s dobrým výsledným klinickým stavem (definováno jako mRS 0-2) kolem 50% (Mueller-Kronast et al. 2017; Rodrigues et al. 2016; Elgendy et al. 2015).

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 ≥ 20 bodů, přičemž v naší studii bylo 6 (42,9%) pacientů s NIHSS ≥ 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: Merci retriever [Concentric Medical, Mountain View, California] (Smith et al. 2008); Penumbra System [Penumbra, Alameda, California] (Po Sit 2009); Solitaire stent [ev3, Irvine, California] (Machi et al. 2012; Costalat et al. 2011); Trevo Pro [Concentric Medical] (Nogueira, Lutsep, et al. 2012; Nogueira, Levy, et al. 2012); Catch device [Balt, Montmorency, France] (Mourand et al. 2011); Phenox clot retriever [phenox, Bochum, Germany]; BONnet Intracranial Flow Restoration Device [phenox]; or pREset Thrombectomy Retriever [phenox] (Linfante et al. 2011; Levy et al. 2009; Grunwald et al. 2011); EkoSonic Endovascular System [EKOS, Bothell, Washington] (Mahon et al. 2003); a dnes mnoho dalších, které se staly součástí běžné klinické praxe.

EkoSonic Endovascular Systém byla první metoda schválená FDA pro klinické použití, umožňující endovaskulární aplikaci ultrazvuku s vysokou frekvencí (2 MHz) a nízkou energií (400 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“ (Uri Rosenschein et al. 1997) byl použit ultrazvuk s nízkou frekvencí (45 kHz) a energií (18 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 rt-PA 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 rekanaliace 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, Lutsep, 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 léčeni 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 dosaženo 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 kladla 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). Metaanalýza 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 angiopalstiky 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.

Difuzně 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) (Ferguson et al. 1999; Ringleb et al. 2006), 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.

Trendy a budoucnost terapeutického ultrazvuku v léčbě cerebrovaskulárních onemocnění

Poslední metaanalýza 57 studií zabývajících se terapeutickým použitím ultrazvuku u akutních cévních mozkových příhod (sonolýza, sonotrombolýza), hodnotící kompletní rekanalizaci, mRS skóre 90. den a symptomatické intracerebrální hemoragie, hodnotí sonolýzu a sonotrombolýzu jako bezpečnou a účinnou metodu s dvojnásobně vyšší pravděpodobností dobrého výsledného klinického stavu (mRS 0-2), oproti pacientům léčeným konzervativně (Saqur et al. 2014). I přes významný pokrok v léčbě akutních CMP zavedením systémové trombolýzy a mechanických trombektomií do standardních léčebných postupů, dosáhne po léčbě dobrý klinický stav pouze okolo 50% pacientů. Navíc není mnoho pacientů k léčbě systémovou trombolýzou nebo k mechanické rekanalizaci, z důvodů nesplnění indikačních kritérií nebo z důvodů kontraindikací, indikována. Sonolýza, případně sonotrombolýza, tak představuje další léčebnou možnost pro tyto pacienty (Nacu et al. 2015; Barros 2015). Jednou z indikací sonolýzy se nabízí akutní CMP s malým neurologickým deficitem a NIHSS < 4 body, kde není standardně IVT ani mechanická rekanalizace indikována, nicméně tento „malý“ deficit může, nedojde-li k jeho spontánní regresi, představovat pro pacienta výraznější disabilitu (Nacu et al. 2015). Nadále probíhají studie s terapeutickým ultrazvukem v procesu lýzy trombu, Cui a kolektiv zkoumali s dobrými výsledky schopnost akustických kavitací způsobených 1-MHz ultrazvukem a vlastním mikrobublinovým médiem (lipidy potažené mikrobubliny perfluoropropanu) na akceleraci trombolýzy in vitro a in vivo (Cui et al. 2017).

Obdobně jako v naší studii, u karotických intervencí, byl efekt sonolýzy na redukci rizika vzniku nových ischemických lézí studován u kardiochirurgických výkonů. I zde došlo v sonolytické skupině k signifikantní redukci objemu nových ischemických lézí a redukci vzniku velkých ($\geq 0,5$ ml) ischemických lézí oproti kontrolní skupině. V této studii byly také sledovány kognitivní změny pacientů podstupující kardiochirurgický výkon a nebyly nalezeny signifikantní rozdíly v kognitivních testech 30 dnů po výkonu. Nicméně pacienti s novými ischemickými změnami po výkonu vykazovali signifikantní zhoršení v MMSE po intervenci v porovnání s pacienty bez nových ischemických lézí a to bez ohledu zdali byli v sonolytické nebo kontrolní skupině (Školoudík et al. 2016). Obdobně, tedy jako v naší studii, se i zde jeví, že vývoj nových ischemických lézí je rizikem rozvoje postintervenčního kognitivního deficitu.

V současné době probíhá multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená a kontrolovaná studie- Sonolysis in prevention of Brain Infarctions During Internal Carotid Endarterectomy (SONOBIRDIE) trial (Hrbáč et al. 2017), jejíž primárním cílem je zhodnotit incidenci CMP nebo TIA během prvních 30 dnů po CEA a zhodnocení incidence nových ischemických změn na kontrolním MRI mozku 24 hodin po CEA v sonolytické a kontrolní skupině. Sekundárními cíli studie bude zhodnotit výskyt smrti a jakékoli CMP a infarktu myokardu během prvních 30 dnů po CEA, hodnocení změn v kognitivních funkcích 1 rok po CEA, oproti stavu před intervencí a hodnocení počtu a velikosti nových ischemických lézí $\geq 0,5\text{ml}$ na kontrolním MRI mozku. Do studie je plánovaný nábor minimálně 704 pacientů do sonolytické i kontrolní skupiny (Hrbáč et al. 2017). Vzhledem k množství plánovaných pacientů do této studie by mohlo dojít k dosažení statistické signifikance ve změně kognitivních testů postprocedurálně, zároveň bude tato studie, jako jedna z mála, hodnotit dlouhodobý vliv karotické endarterektomie a zejména vývoje nových ischemických lézí mozku na změnu v kognitivních funkcích.

Uplatnění terapeutického ultrazvuku je nyní intenzivně studováno u infarktu myokardu a obdobně jako v minulosti (U Rosenschein et al. 1997; Cohen et al. 2003; Slikkerveer et al. 2011), by mohly být tyto nové poznatky využity i v léčbě cerebrovaskulárních onemocnění, zejména akutních CMP.

Jedním z takových efektů ultrazvuku je jeho biologický efekt na zlepšení úspěšnosti transplantace a dosažení cílové tkáně kmenových buněk derivovaných z kostní dřeně, které urychlují neovaskularizaci a regenerují myocyty po akutním infarktu myokardu. Zdá se, že ultrazvuk je schopen zvýšit expresi specifických receptorů v oblasti myokardu a signálních molekul na kmenových buňkách vedoucí ke zlepšené migraci a uchycení kmenových buněk do oblasti ischemizovaného myokardu (Li et al. 2015).

Dalším nyní zkoumaným biologickým efektem terapeutického ultrazvuku, kromě sonolýzy, je vliv diagnostického ultrazvuku s vysokým mechanickým indexem v kombinaci s intravenózní aplikací mikrobublin na myokardiální mikrovaskulaturu, během akutního infarktu myokardu, při probíhající standardní akutní terapii (včetně mechanických endovaskulárních technik). Zatímco ultrazvuk s vysokým mechanickým indexem a krátkými pulzy měl pozitivní vliv na rekanalizaci i mikrovaskulaturu myokardu (Mathias et al. 2016), tak ultrazvuk s vysokým mechanickým indexem a dlouhými pulzy vedl k distální koronární

vasokonstrikci nereagující na nitroglycerin (studie byla předčasně ukončena) (Roos et al. 2016).

Tyto studie ukazují trendy a možnosti použití terapeutického ultrazvuku v léčbě akutních CMP, kdy by bylo možno ovlivňovat konečné drobné artérie za místem probíhající mechanické rekanalizace, jak vlivem ultrazvuku na tuto mikrovaskulaturu, tak dodatečnou sonolýzou případných drobných distálních embolizací vznikajících během mechanické rekanalizace. Případný vliv ultrazvuku na změnu exprese specifických receptorů a buněčných signálních molekul, například v terapii kmenovými buňkami je zatím spíše vizí budoucnosti.

Limitace

Limitace studie Bezpečnost a účinnost endovaskulární sonolýzy systémem EKOS (EkoSonic Endovascular Systém) u pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou

Základní limitací této studie případů a kontrol je jistě malý počet zařazených subjektů. Dalším limitujícím faktorem je subjektivní hodnocení rekanalizace intervenované tepny podle TICI kritérií, byť hodnotící radiolog v naší studii byl zaslepený stran studijního protokolu, navíc nebyla provedena korelace shody hodnocení TICI škály (inter-rater) vyšetřujícího. Hodnocení stupně rekanalizace pomocí TICI kritérií, může mít, podle některých autorů, u pacientů s cévní mozkovou příhodou, nižší spolehlivost (Tomsick 2007; Kallmes 2012). Vyšetřující hodnotící výsledný klinický stav studijních pacientů po 3 měsících (mRS) nebyli zaslepeni.

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

Jednou z limitací je malý počet randomizovaných pacientů zařazených do studie, což neumožňuje porovnání rizika periprocedurální CMP/ TIA, mortality a kognitivní dysfunkce mezi jednotlivými skupinami. Další limitací byla absence pozdějších MRI- DWI a FLAIR kontrol ke sledování vývoje nových ischemických změn- jejich progresu a perzistence. Objem nových ischemických lézí byl měřen manuálně, avšak vyšetřující byli zaslepeni stran typu proběhlé intervence a shoda mezi vyšetřujícími (inter-rater) byla vysoká (0,98), což výraznější bias vylučuje. Kognitivního testování v naší studii postrádá dlouhodobé kognitivní sledování pacientů.

Závěrečné hodnocení stanovených hypotéz

Ad 1. Endovaskulární sonolýza nevede k zvýšení rizika intrakraniálního krvácení ani jiných komplikací u pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou a okluzí velké intrakraniální mozkové tepny:

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. Endovaskulární sonolýza je účinná terapeutická možnost u pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou a okluzí velké intrakraniální mozkové tepny:

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. Transkraniální sonolýza nevede k zvýšení rizika intrakraniálního krvácení ani jiných komplikací u pacientů se symptomatickou nebo asymptomatickou stenózou vnitřní karotidy, kteří podstupují elektivní karotickou endarterektomií nebo karotickou angioplastiku a stenting:

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. 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 endarterektomií nebo karotickou angioplastiku a stenting:

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. Transkraniální sonolýza během intervenčního výkonu na karotických tepnách vede k urychlení lýzy trombembolů v intrakraniálních tepnách, a tím snížení rizika vzniku a redukcí 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:

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.

Sonolýza, jako metoda v procesu lýzy trombu/ trombembolu, je známá desítky let, existuje množství studií a jejich metaanalýz potvrzujících její účinnost a bezpečnost, včetně těch našich, nicméně se stále nejedná o metodu běžně využívanou v klinické praxi.

V léčbě akutních cévních mozkových příhod nyní vévodí léčba mechanickou rekanalizací a intravenózní trombolýzou, případně jejich kombinací. Nicméně mnoho pacientů v akutní fázi CMP není k této léčbě indikována, nebo mají přímo kontraindikace k podání IVT nebo provedení mechanické rekanalizace. Zejména pacienti s trvajícím okluzí mozkové tepny, z této skupiny, 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:

- ACAS Executive committee. 1995. "Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 273 (18): 1421–28. doi:10.1001/jama.1995.03520420075042.
- Aharon-Peretz, J., R. Tomer, I. Gabrieli, D. Aharonov, S. Nitecki, and A. Hoffman. 2003. "Cognitive Performance Following Endarterectomy in Asymptomatic Severe Carotid Stenosis." *European Journal of Neurology* 10 (5): 525–28. doi:10.1046/j.1468-1331.2003.00633.x.
- Alexandrov, Andrei V., Robert Mikulik, Marc Ribo, Vijay K. Sharma, Annabelle Y. Lao, Georgios Tsivgoulis, Rebecca M. Sugg, et al. 2008. "A Pilot Randomized Clinical Safety Study of Sonothrombolysis Augmentation with Ultrasound-Activated Perflutren-Lipid Microspheres for Acute Ischemic Stroke." *Stroke* 39 (5): 1464–69. doi:10.1161/STROKEAHA.107.505727.
- Alexandrov, Andrei V, Carlos A Molina, James C Grotta, Zsolt Garami, Shiela R Ford, Jose Alvarez-Sabin, Joan Montaner, et al. 2004. "CLOTBUST Ultrasound-Enhanced Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke." *The New England Journal of Medicine* 351 (21): 2170–78. doi:10.1056/NEJMoa041175.
- Ariani, M, M C Fishbein, J S Chae, H Sadeghi, a D Michael, S B Dubin, and R J Siegel. 1991. "Dissolution of Peripheral Arterial Thrombi by Ultrasound." *Circulation* 84 (4): 1680–88. doi:10.1161/01.CIR.84.4.1680.
- 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.
- Barros, Pedro. 2015. "Neurovascular Ultrasound in Emergency Settings: Diagnostic and Therapeutic Aspects." *J Neurol Disord Stroke* 3 (2): 1100. <http://www.jscimedcentral.com/NeurologicalDisorders/neurologicaldisorders-3-1100.pdf>.
- Behrens, Stephan, Konstantinos Spengos, Michael Daffertshofer, Helmut Schroeck, Carl E. Dempfle, and Michael Hennerici. 2001. "Transcranial Ultrasound-Improved Thrombolysis: Diagnostic vs. Therapeutic Ultrasound." *Ultrasound in Medicine and Biology* 27 (12): 1683–89. doi:10.1016/S0301-5629(01)00481-1.
- 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.
- Blakeley, Jaishri O., and Rafael H. Llinas. 2007. "Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke." *Journal of the Neurological Sciences* 261 (1–2): 55–62.

doi:10.1016/j.jns.2007.04.031.

- Blinic, A., S. D. Kennedy, R. G. Bryant, V. J. Marder, and C. W. Francis. 1994. "Flow through Clots Determines the Rate and Pattern of Fibrinolysis." *Thrombosis and Haemostasis* 71 (2): 230–35.
- Blinic, a, C W Francis, J L Trudnowski, and E L Carstensen. 1993. "Characterization of Ultrasound-Potentiated Fibrinolysis in Vitro." *Blood* 81 (10): 2636–43.
- 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.1532-5415.2006.00787.x.
- 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.
- Borroni, Barbara, Guido Tiberio, Stefano Bonardelli, Elisabetta Cottini, Maurizio Facheris, Nabil Akkawi, Alessandro Pezzini, Edoardo Cervi, Stefano Maria Giulini, and Alessandro Padovani. 2004. "Is Mild Vascular Cognitive Impairment Reversible? Evidence from a Study on the Effect of Carotid Endarterectomy." *Neurological Research* 26 (5): 594–97. doi:10.1179/016164104225016245.
- Braaten, Julie V., Rachel A. Goss, and Charles W. Francis. 1997. "Ultrasound Reversibly Disaggregates Fibrin Fibers." *Thrombosis and Haemostasis* 78 (3): 1063–68. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
- Brand, N, E R Bossema, M Van Ommen Mv, F L Moll, and R G a Ackerstaff. 2004. "Left or Right Carotid Endarterectomy in Patients with Atherosclerotic Disease: Ipsilateral Effects on Cognition?" *Brain and Cognition* 54 (2): 117–23. doi:10.1016/j.bandc.2003.12.001.
- 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.
- Brott, T, and J Bogousslavsky. 2000. "Treatment of Acute Ischemic Stroke." *New England Journal of Medicine* 343 (10): 710–22. doi:10.1056/NEJM200009073431007.
- Brott, Thomas G., Robert W. Hobson, George Howard, Gary S. Roubin, Wayne M. Clark, William Brooks, Ariane Mackey, et al. 2010. "Stenting versus Endarterectomy for Treatment of Carotid-Artery Stenosis." *New England Journal of Medicine* 363 (1): 11–23. doi:10.1056/NEJMoa0912321.

- Caplan, Louis R, and Michael Hennerici. 1998. "Impaired Clearance of Emboli (Washout) Is an Important Link Between Hypoperfusion, Embolism, and Ischemic Stroke." *Archives of Neurology* 55 (11): 1475–82. doi:10.1001/archneur.55.11.1475.
- Cintas, Pascal, Anne Pavy Le Traon, and Vincent Larrue. 2002. "High Rate of Recanalization of Middle Cerebral Artery Occlusion during 2-MHz Transcranial Color-Coded Doppler Continuous Monitoring without Thrombolytic Drug." *Stroke* 33 (2): 626–28. doi:10.1161/hs0202.103073.
- Cohen, Mauricio G., Enrique Tuero, Jorge Bluguermann, Rubén Kevorkian, Daniel H. Berrocal, Oscar Carlevaro, Eduardo Picabea, et al. 2003. "Transcutaneous Ultrasound-Facilitated Coronary Thrombolysis during Acute Myocardial Infarction." *American Journal of Cardiology* 92 (4): 454–57. doi:10.1016/S0002-9149(03)00666-0.
- Conrad, Mark F, Valy Boulom, Shankha Mukhopadhyay, Ashu Garg, Virendra I Patel, and Richard P Cambria. 2013. "Progression of Asymptomatic Carotid Stenosis despite Optimal Medical Therapy." *Journal of Vascular Surgery* 58 (1): 128–35.e1. doi:10.1016/j.jvs.2013.04.002.
- 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.
- Coussios, C. C., C. H. Farny, G. ter Haar, and R. A. Roy. 2007. "Role of Acoustic Cavitation in the Delivery and Monitoring of Cancer Treatment by High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU)." *International Journal of Hyperthermia* 23 (2): 105–20. doi:10.1080/02656730701194131.
- 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.
- Cui, Hai, Qiong Zhu, Yunhua Gao, Hongmei Xia, Kaibin Tan, Ying He, Zheng Liu, and Yali Xu. 2017. "Ultrasound Mediated Microbubbles Destruction Augmented Sonolysis: An in Vitro and in Vivo Study." *BioMed Research International* 2017. doi:10.1155/2017/7021929.
- Daffertshofer, Michael, Achim Gass, Peter Ringleb, Matthias Sitzler, Ulrich Sliwka, Thomas Els, Oliver Sedlaczek, Walter J. Koroshetz, and Michael G. Hennerici. 2005. "Transcranial Low-Frequency Ultrasound-Mediated Thrombolysis in Brain Ischemia: Increased Risk of Hemorrhage with Combined Ultrasound and Tissue Plasminogen Activator - Results of a Phase II Clinical Trial." *Stroke* 36 (7): 1441–46. doi:10.1161/01.STR.0000170707.86793.1a.
- Daffertshofer, Michael, and Michael Hennerici. 2003. "Ultrasound in the Treatment of Ischaemic Stroke." *Lancet Neurology*. doi:10.1016/S1474-4422(03)00380-6.
- Devic-Kuhar, Branka, Stefan Pfaffenberger, Lisa Gherardini, Christoph Mayer, Martin Gröschl, Christoph Kaun, Ewald Benes, et al. 2004. "Ultrasound Affects Distribution of Plasminogen and Tissue-Type Plasminogen Activator in Whole Blood Clots in Vitro."

- Diamond, S. L., and S. Anand. 1993. "Inner Clot Diffusion and Permeation during Fibrinolysis." *Biophysical Journal* 65 (6): 2622–43. doi:10.1016/S0006-3495(93)81314-6.
- Dijkmans, P a, L J M Juffermans, R J P Musters, a van Wamel, F J ten Cate, W van Gilst, C a Visser, N de Jong, and O Kamp. 2004. "Microbubbles and Ultrasound: From Diagnosis to Therapy." *European Journal of Echocardiography : The Journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 5 (4): 245–56. doi:10.1016/j.euje.2004.02.001.
- Dinia, L., M. Rubiera, M. Ribo, O. Maisterra, G. Ortega, M. del Sette, J. Alvarez-Sabin, and C. A. Molina. 2009. "Reperfusion after Stroke Sonothrombolysis with Microbubbles May Predict Intracranial Bleeding." *Neurology* 73 (10): 775–80. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b6bb45.
- Eckstein, Hans Henning, Peter Ringleb, Jens Rainer Allenberg, Jürgen Berger, Gustav Fraedrich, Werner Hacke, Michael Hennerici, et al. 2008. "Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) Study to Treat Symptomatic Stenoses at 2 Years: A Multinational, Prospective, Randomised Trial." *The Lancet Neurology* 7 (10): 893–902. doi:10.1016/S1474-4422(08)70196-0.
- Economopoulos, Konstantinos P., Theodoros N. Sergentanis, Georgios Tsivgoulis, Anargiros D. Mariolis, and Christodoulos Stefanadis. 2011. "Carotid Artery Stenting versus Carotid Endarterectomy: A Comprehensive Meta-Analysis of Short-Term and Long-Term Outcomes." *Stroke* 42 (3): 687–92. doi:10.1161/STROKEAHA.110.606079.
- Eggers, Jürgen. 2005. "Sonothrombolysis in Acute Ischemic Stroke for Patients Ineligible for Rt-PA." *Neurology* 64(6) (MAR 22): 1052–54.
- Eggers, Jürgen, Inke R König, Björn Koch, Götz Händler, and Günter Seidel. 2008. "Sonothrombolysis with Transcranial Color-Coded Sonography and Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator in Acute Middle Cerebral Artery Main Stem Occlusion: Results from a Randomized Study." *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 39 (5): 1470–75. doi:10.1161/STROKEAHA.107.503870.
- Elgendy, Islam Y., Dharam J. Kumbhani, Ahmed Mahmoud, Deepak L. Bhatt, and Anthony A. Bavry. 2015. "Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke A Meta-Analysis of Randomized Trials." *Journal of the American College of Cardiology* 66 (22): 2498–2505. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.070.
- Enomoto, Yukiko, and Shinichi Yoshimura. 2013. "Antiplatelet Therapy for Carotid Artery Stenting." *Interventional Neurology* 1 (3–4): 151–63. doi:10.1159/000351686.
- 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."
- Faggioli, G. L., M. Ferri, C. Serra, E. Biagini, L. Manzoli, R. Lodi, C. Rapezzi, and A. Stella. 2009. "The Residual Risk of Cerebral Embolism after Carotid Stenting: The Complex Interplay between Stent Coverage and Aortic Arch Atherosclerosis." *European Journal*

- of Vascular and Endovascular Surgery* 37 (5): 519–24. doi:10.1016/j.ejvs.2008.12.026.
- Fearn, S J, S Hutchinson, G Riding, G Hill-Wilson, K Wesnes, and C N McCollum. 2003. “Carotid Endarterectomy Improves Cognitive Function in Patients with Exhausted Cerebrovascular Reserve.” *Eur J Vasc Endovasc Surg* 26 (5): 529–36. doi:10.1016/S1078-5884(03)00384-8.
- Feher, Gergely. 2010. “Clinical Importance of Aspirin and Clopidogrel Resistance.” *World Journal of Cardiology* 2 (7): 171. doi:10.4330/wjc.v2.i7.171.
- Feigin, Valery L., Carlene M.M. Lawes, Derrick A. Bennett, and Craig S. Anderson. 2003. “Stroke Epidemiology: A Review of Population-Based Studies of Incidence, Prevalence, and Case-Fatality in the Late 20th Century.” *Lancet Neurology*. doi:10.1016/S1474-4422(03)00266-7.
- 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.
- Fourie, Pieter, and Ian C. Duncan. 2003. “Microsnare-Assisted Mechanical Removal of Intraprocedural Distal Middle Cerebral Arterial Thromboembolism.” *American Journal of Neuroradiology* 24 (4): 630–32.
- Francis, C. W., P. T. Onundarson, E. L. Carstensen, A. Blinc, R. S. Meltzer, K. Schwarz, and V. J. Marder. 1992. “Enhancement of Fibrinolysis in Vitro by Ultrasound.” *Journal of Clinical Investigation* 90 (5): 2063–68. doi:10.1172/JCI116088.
- 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): 419–24. doi:10.1016/0301-5629(94)00119-X.
- 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 Chirurgica 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.
- Group, MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative. 2004. “Prevention

- of Disabling and Fatal Strokes by Successful Carotid Endarterectomy in Patients without Recent Neurological Symptoms: Randomized Controlled Trial. MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. *Lancet* 2004; 363: 1491-502.” *Lancet* 364 (13): 1491–1502. doi:10.1016/S0140-6736(04)16146-1.
- Grunwald, Iris Quasar, Wolfgang Reith, Anna Luisa Kühn, Joyce S. Balami, Kerstin Karp, Klaus Fassbender, Silke Walter, Panagiotis Papanagiotou, and Christoph Krick. 2014. “Proximal Protection with the Gore PAES Can Reduce DWI Lesion Size in High-Grade Stenosis during Carotid Stenting.” *EuroIntervention* 10 (2): 271–76. doi:10.4244/EIJV10I2A45.
- 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*. doi:10.3174/ajnr.A2346.
- Gurbel, Paul a, Mark J Antonino, and Udaya S Tantry. 2009. “Recent Developments in Clopidogrel Pharmacology and Their Relation to Clinical Outcomes.” *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 5 (8): 989–1004. doi:10.1517/17425250903107772.
- Haar, Gail ter, and Constantin Coussios. 2007. “High Intensity Focused Ultrasound: Physical Principles and Devices.” *International Journal of Hyperthermia* 23 (2): 89–104. doi:10.1080/02656730601186138.
- 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. doi:10.1016/j.jvs.2005.05.065.
- Harpaz, David, Xucai Chen, Charles W. Francis, Victor J. Marder, and Richard S. Meltzer. 1993. “Ultrasound Enhancement of Thrombolysis and Reperfusion in Vitro.” *Journal of the American College of Cardiology* 21 (6): 1507–11. doi:10.1016/0735-1097(93)90331-T.
- Harpaz, David, Xucai Chen, Charles W. Francis, and Richard S. Meltzer. 1994. “Ultrasound Accelerates Urokinase-Induced Thrombolysis and Reperfusion.” *American Heart Journal* 127 (5): 1211–19. doi:10.1016/0002-8703(94)90038-8.
- Harvey EN. 1930. “Biological Aspects of Ultrasonic Waves, a General Survey.” *Biol Bull* 59: 306–25.
- Herzig, R, T Dornak, D Skoloudik, D Sanak, M Kuliha, M Roubec, R Havlicek, et al. 2014. “Endovascular Treatment of Acute Basilar Artery Occlusion.” *Neurology* 82 (10): 152. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71467929%0Ahttp://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L614324920>.
- 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.
doi:10.1227/01.NEU.0000197123.09972.EA.
- Heyer, Eric J, Ruchey Sharma, Anita Rampersad, Christopher J Winfree, William J Mack, Robert A Solomon, George J Todd, et al. 2002. “A Controlled Prospective Study of Neuropsychological Dysfunction Following Carotid Endarterectomy.” *Archives of Neurology* 59 (2): 217–22. doi:10.1016/j.drugalcdep.2008.02.002.A.
- Hong, Aaron S., Jang Seong Chae, Stuart B. Dubin, Stephen Lee, Michael C. Fishbein, and Robert J. Siegel. 1990. “Ultrasonic Clot Disruption: An in Vitro Study.” *American Heart Journal* 120 (2): 418–22. doi:10.1016/0002-8703(90)90088-F.
- Hovens, M. M C, Jaapjan D. Snoep, J. C J Eikenboom, Johanna G. van der Bom, B. J A Mertens, and Menno V. Huisman. 2007. “Prevalence of Persistent Platelet Reactivity despite Use of Aspirin: A Systematic Review.” *American Heart Journal*.
doi:10.1016/j.ahj.2006.10.040.
- Hrbáč, Tomáš, David Netuka, Vladimír Beneš, Vladimír Nosál, Petra Kešnerová, Aleš Tomek, Táňa Fadrná, et al. 2017. “SONOlysis in Prevention of Brain InfaRctions During Internal Carotid Endarterectomy (SONOBIRDIE) Trial - Study Protocol for a Randomized Controlled Trial.” *Trials* 18 (1). doi:10.1186/s13063-016-1754-x.
- Huibers, A., D. Calvet, F. Kennedy, K. R. Czuriga-Kovács, R. L. Featherstone, F. L. Moll, M. M. Brown, T. Richards, and G. J. De Borst. 2015. “Mechanism of Procedural Stroke Following Carotid Endarterectomy or Carotid Artery Stenting Within the International Carotid Stenting Study (ICSS) Randomised Trial.” *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 50 (3): 281–88. doi:10.1016/j.ejvs.2015.05.017.
- Chambers, B R, and G A Donnan. 2005. “Carotid Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Stenosis.” *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, no. 4: CD001923.
doi:10.1002/14651858.CD001923.pub2.
- Chen, Wen Shiang, Thomas J. Matula, and Lawrence A. Crum. 2002. “The Disappearance of Ultrasound Contrast Bubbles: Observations of Bubble Dissolution and Cavitation Nucleation.” *Ultrasound in Medicine and Biology* 28 (6): 793–803. doi:10.1016/S0301-5629(02)00517-3.
- Chopko, Bohdan W., Charles Kerber, Wade Wong, and Bassem Georgy. 2000. “Transcatheter Snare Removal of Acute Middle Cerebral Artery Thromboembolism: Technical Case Report.” *Neurosurgery* 46 (6): 1529–31.
- Ishibashi, Toshihiro, Masahiko Akiyama, Hisashi Onoue, Toshiaki Abe, and Hiroshi Furuhashi. 2002. “Can Transcranial Ultrasonication Increase Recanalization Flow with Tissue Plasminogen Activator?” *Stroke* 33 (5): 1399–1404.
doi:10.1161/01.STR.0000013789.15436.42.
- J.C., Grotta, Bigelow R.H., and Hu H. 1984. “The Significance of Carotid Stenosis or Ulceration.” *Neurology*.
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed1b&NEWS=N&AN=1984102252>.
- Jiang, L, F Ling, B Wang, and Zhongrong Miao. 2011. “Insight into the Periprocedural

- Embolic Events of Internal Carotid Artery Angioplasty. A Report of Four Cases and Literature Review.” *Interventional Neuroradiology : Journal of Peritherapeutic Neuroradiology, Surgical Procedures and Related Neurosciences* 17 (4): 452–58. doi:10.1177/159101991101700409.
- 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. doi:10.1161/STROKEAHA.110.606038.
- Kallmes, D. F. 2012. “TICI: If You Are Not Confused, Then You Are Not Paying Attention.” *American Journal of Neuroradiology*. doi:10.3174/ajnr.A2905.
- Kalvach, Pavel. 2010. *Mozkové Ischémie a Hemoragie*.
- Kerber, Charles W., J. D. Barr, R. M. Berger, and B. W. Chopko. 2002. “Snare Retrieval of Intracranial Thrombus in Patients with Acute Stroke.” *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 13 (12): 1269–74. doi:10.1016/S1051-0443(07)61978-2.
- Khokhlova, Vera A., Michael R. Bailey, Justin A. Reed, Bryan W. Cunitz, Peter J. Kaczkowski, and Lawrence A. Crum. 2006. “Effects of Nonlinear Propagation, Cavitation, and Boiling in Lesion Formation by High Intensity Focused Ultrasound in a Gel Phantom.” *The Journal of the Acoustical Society of America* 119 (3): 1834–48. doi:10.1121/1.2161440.
- Kishikawa, Kazuhiro, Masahiro Kamouchi, Yasushi Okada, Tooru Inoue, Setsuro Ibayashi, and Mitsuo Iida. 2003. “Effects of Carotid Endarterectomy on Cerebral Blood Flow and Neuropsychological Test Performance in Patients with High-Grade Carotid Stenosis.” *Journal of the Neurological Sciences* 213 (1–2): 19–24. doi:10.1016/S0022-510X(03)00128-X.
- Kornowski, R, R S Meltzer, A Chernine, Z Vered, and A Battler. 1994. “Does External Ultrasound Accelerate Thrombolysis? Results from a Rabbit Model.” *Circulation* 89 (1): 339–44. doi:10.1161/01.CIR.89.1.339.
- Kuliha, M., M. Roubec, T. Jonszta, J. Krajča, D. Czerny, A. Krajina, K. Langová, R. Herzig, V. Procházka, and D. Školoudík. 2013. “Safety and Efficacy of Endovascular Sonolysis Using the Ekosonic Endovascular System in Patients with Acute Stroke.” *American Journal of Neuroradiology* 34 (7): 1401–6. doi:10.3174/ajnr.A3416.
- Kuliha, Martin, Martin Roubec, Andrea Goldírová, Eva Hurtíková, Tomáš Jonszta, Václav Procházka, Jaromír Gumulec, Roman Herzig, and David Školoudík. 2016. “Laboratory-Based Markers as Predictors of Brain Infarction During Carotid Stenting: A Prospective Study.” *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 23 (7): 839–47. doi:10.5551/jat.31799.
- 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. doi:10.1016/j.ejvs.2006.11.012.
- Lauer, C G, R Burge, D B Tang, B G Bass, E R Gomez, and B M Alving. 1992. “Effect of Ultrasound on Tissue-Type Plasminogen Activator-Induced Thrombolysis.” *Circulation* 86 (4): 1257–64. doi:10.1161/01.CIR.86.4.1257.
- 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.
- Li, Lu, Shengzheng Wu, Zheng Liu, Zhongxiong Zhuo, Kaibin Tan, Hongmei Xia, Lisha Zhuo, Xiaojun Deng, Yunhua Gao, and Yali Xu. 2015. “Ultrasound-Targeted Microbubble Destruction Improves the Migration and Homing of Mesenchymal Stem Cells after Myocardial Infarction by Upregulating SDF-1/CXCR4: A Pilot Study.” *Stem Cells International* 2015. doi:10.1155/2015/691310.
- 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-Jones, Donald, Robert J. Adams, Todd M. Brown, Mercedes Carnethon, Shifan Dai, Giovanni De Simone, T. Bruce Ferguson, et al. 2010. “Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics-2010 Update: A Report from the American Heart Association.” *Circulation*. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192667.
- 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.
- Luo, H, T Nishioka, M C Fishbein, B Cercek, J S Forrester, C J Kim, H Berglund, and R J Siegel. 1996. “Transcutaneous Ultrasound Augments Lysis of Arterial Thrombi in Vivo.” *Circulation* 94 (4): 775–78. doi:10.1161/01.CIR.94.4.775.
- 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. doi:10.1136/jnis.2010.004051.

- Mansour, Khaled, Ali T. Taher, Khaled M. Musallam, and Samir Alam. 2009. "Aspirin Resistance." *Advances in Hematology* 2009: 1–10. doi:10.1155/2009/937352.
- Markus, Hugh S., Andrew Clifton, Tim Buckenham, and Martin M. Brown. 1994. "Carotid Angioplasty Detection of Embolic Signals during and after the Procedure." *Stroke* 25 (12): 2403–6. doi:10.1161/01.STR.25.12.2403.
- Mathias, Wilson, Jeane M. Tsutsui, Bruno G. Tavares, Feng Xie, Miguel O.D. Aguiar, Diego R. Garcia, Mucio T. Oliveira, et al. 2016. "Diagnostic Ultrasound Impulses Improve Microvascular Flow in Patients with STEMI Receiving Intravenous Microbubbles." *Journal of the American College of Cardiology* 67 (21): 2506–15. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.542.
- Mocco, J., David A. Wilson, Ricardo J. Komotar, Joseph Zurica, William J. Mack, Hadi J. Halazun, Raheleh Hatami, Robert R. Sciacca, E. Sander Connolly, and Eric J. Heyer. 2006. "Predictors of Neurocognitive Decline after Carotid Endarterectomy." *Neurosurgery* 58 (5): 844–49. doi:10.1227/01.NEU.0000209638.62401.7E.
- Molina, Carlos A., Andrew D. Barreto, Georgios Tsivgoulis, Paul Sierzenski, Marc D. Malkoff, Marta Rubiera, Nicole Gonzales, et al. 2009. "Transcranial Ultrasound in Clinical Sonothrombolysis (TUCSON) Trial." *Annals of Neurology* 66 (1): 28–38. doi:10.1002/ana.21723.
- 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.
- Mueller-Kronast, Nils H., Osama O. Zaidat, Michael T. Froehler, Reza Jahan, Mohammad Ali Aziz-Sultan, Richard P. Klucznik, Jeffrey L. Saver, et al. 2017. "Systematic Evaluation of Patients Treated With Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke: Primary Results of the STRATIS Registry." *Stroke* 48 (10): 2760–68. doi:10.1161/STROKEAHA.117.016456.
- Muller, M, W Reiche, P Langenscheidt, J Hassfeld, and T Hagen. 2000. "Ischemia after Carotid Endarterectomy: Comparison between Transcranial Doppler Sonography and Diffusion-Weighted MR Imaging." *AJNR Am J Neuroradiol* 21 (1): 47–54.
- Murad, Mohammad Hassan, Anas Shahrouh, Nilay D Shah, Victor M Montori, and John J Ricotta. 2011. "A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials of Carotid Endarterectomy vs Stenting." *Journal of Vascular Surgery : Official Publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter* 53 (3): 792–97. doi:10.1016/j.jvs.2010.10.101.
- Nacu, Aliona, Christopher E. Kvistad, Nicola Logallo, Halvor Naess, Ulrike Waje-Andreassen, Anne Hege Aamodt, Ragnar Solhoff, et al. 2015. "A Pragmatic Approach to Sonothrombolysis in Acute Ischaemic Stroke: The Norwegian Randomised Controlled Sonothrombolysis in Acute Stroke Study (NOR-SASS)." *BMC Neurology* 15 (1). doi:10.1186/s12883-015-0359-4.
- Naylor, A. R., T. V. Schroeder, and H. Sillesen. 2014. "Clinical and Imaging Features Associated with an Increased Risk of Late Stroke in Patients with Asymptomatic Carotid Disease." *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*.

doi:10.1016/j.ejvs.2014.08.017.

- Nedelmann, Max, Nadine Schleicher, Simone Doenges, Peter Reuter, Manfred Kaps, Simon Urbanek, Niko Schwarz, et al. 2013. "Ultrasound Destruction of Air Microemboli as a Novel Approach to Brain Protection in Cardiac Surgery." *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 27 (5): 876–83. doi:10.1053/j.jvca.2013.01.020.
- Nishioka, Toshihiko, Huai Luo, Michael C. Fishbein, Bojan Cercek, James S. Forrester, Chong Jin Kim, Hans Berglund, and Robert J. Siegel. 1997. "Dissolution of Thrombotic Arterial Occlusion by High Intensity, Low Frequency Ultrasound and Dodecafluoropentane Emulsion: An in Vitro and in Vivo Study." *Journal of the American College of Cardiology* 30 (2): 561–68. doi:10.1016/S0735-1097(97)00182-4.
- Nogueira, Raul G., Elad I. Levy, Matthew Gounis, and Adnan H. Siddiqui. 2012. "The Trevo Device: Preclinical Data of a Novel Stroke Thrombectomy Device in Two Different Animal Models of Arterial Thrombo-Occlusive Disease." *Journal of NeuroInterventional Surgery* 4 (4): 295–300. doi:10.1136/neurintsurg-2011-010053.
- 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.
- Nyborg, Wesley L. 2001. "Biological Effects of Ultrasound: Development of Safety Guidelines. Part II: General Review." *Ultrasound in Medicine & Biology* 27 (3): 301–33. doi:10.1016/S0301-5629(00)00333-1.
- Ogasawara, Kuniaki, Keiko Yamadate, Masakazu Kobayashi, Hidehiko Endo, Takeshi Fukuda, Kenji Yoshida, Kazunori Terasaki, Takashi Inoue, and Akira Ogawa. 2005. "Postoperative Cerebral Hyperperfusion Associated with Impaired Cognitive Function in Patients Undergoing Carotid Endarterectomy." *Journal of Neurosurgery* 102 (1): 38–44. doi:10.3171/jns.2005.102.1.0038.
- Olsson, S. B., B. Johansson, A. M. Nilsson, Ch Olsson, and A. Roijer. 1994. "Enhancement of Thrombolysis by Ultrasound." *Ultrasound in Medicine and Biology* 20 (4): 375–82. doi:10.1016/0301-5629(94)90006-X.
- Orlandi, G, S Fanucchi, C Fioretti, G Acerbi, M Puglioli, R Padolecchia, F Sartucci, and L Murri. 2001. "Characteristics of Cerebral Microembolism during Carotid Stenting and Angioplasty Alone." *Arch Neurol* 58 (9): 1410–13. doi:10.1001/archneur.58.9.1410.
- Orlandi, Giovanni, Simona Fanucchi, Simone Gallerini, Chiara Sonnoli, Mirco Cosottini, Michele Puglioli, Ferdinando Sartucci, and Luigi Murri. 2005. "Impaired Clearance of Microemboli and Cerebrovascular Symptoms during Carotid Stenting Procedures." *Archives of Neurology* 62 (8): 1208–11. doi:10.1001/archneur.62.8.1208.

- Paraskevas, K I, C Lazaridis, C M Andrews, F J Veith, and A D Giannoukas. 2014. "Comparison of Cognitive Function after Carotid Artery Stenting versus Carotid Endarterectomy." *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery* 47 (3): 221–31. doi:10.1016/j.ejvs.2013.11.006.
- 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.
- Pasternak, R C, K L Baughman, J T Fallon, and P C Block. 1980. "Scanning Electron Microscopy after Coronary Transluminal Angioplasty of Normal Canine Coronary Arteries." *The American Journal of Cardiology* 45 (3): 591–98. doi:10.1016/S0002-9149(80)80009-9.
- Pearson, Sue, Guy Maddern, and Robert Fitrige. 2003. "Cognitive Performance in Patients after Carotid Endarterectomy." *Journal of Vascular Surgery* 38 (6): 1248–52. doi:10.1016/S0741-5214(03)00786-9.
- Perren, Fabienne, Jaouad Loulidi, Davide Poglia, Theodor Landis, and Roman Sztajzel. 2008. "Microbubble Potentiated Transcranial Duplex Ultrasound Enhances IV Thrombolysis in Acute Stroke." *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 25 (2): 219–23. doi:10.1007/s11239-007-0044-6.
- 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. doi:10.1007/s00415-004-0502-4.
- Prokop, Adrian F., Azita Soltani, and Ronald A. Roy. 2007. "Cavitation Mechanisms in Ultrasound-Accelerated Fibrinolysis." *Ultrasound in Medicine and Biology* 33 (6): 924–33. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2006.11.022.
- Rapp, Joseph H., Laura Wakil, Rajiv Sawhney, Xian Mang Pan, Midori A. Yenari, Christine Glastonbury, Sheila Coogan, and Max Wintermark. 2007. "Subclinical Embolization after Carotid Artery Stenting: New Lesions on Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Occur Postprocedure." *Journal of Vascular Surgery* 45 (5): 867–74. doi:10.1016/j.jvs.2006.12.058.
- Reinhard, Matthias, Andreas Hetzel, Sebastian Krüger, Stefan Kretzer, Jochen Talazko, Sargon Ziyeh, Johannes Weber, and Thomas Els. 2006. "Blood-Brain Barrier Disruption by Low-Frequency Ultrasound." *Stroke* 37 (6): 1546–48. doi:10.1161/01.STR.0000221813.27519.0b.
- Rerkasem, Kittipan, and Peter M Rothwell. 2011. "Carotid Endarterectomy for Symptomatic Carotid Stenosis." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4: CD001081.

doi:10.1002/14651858.CD001081.pub2.

- 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.
- Rha, Joung H., and Jeffrey L. Saver. 2007. "The Impact of Recanalization on Ischemic Stroke Outcome: A Meta-Analysis." *Stroke* 38 (3): 967–73. doi:10.1161/01.STR.0000258112.14918.24.
- Ricotta, John J., Ali Aburahma, Enrico Ascher, Mark Eskandari, Peter Faries, and Brajesh K. Lal. 2011. "Updated Society for Vascular Surgery Guidelines for Management of Extracranial Carotid Disease: Executive Summary." *Journal of Vascular Surgery* 54 (3): 832–36. doi:10.1016/j.jvs.2011.07.004.
- Riggs, P N, C W Francis, S R Bartos, and D P Penney. 1997. "Ultrasound Enhancement of Rabbit Femoral Artery Thrombolysis." *Cardiovascular Surgery (London, England)* 5 (2): 201–7. doi:10.1016/S0967-2109(96)00093-2.
- Riles, Thomas S., Anthony M. Imparato, Glenn R. Jacobowitz, Patrick J. Lamparello, Gary Giangola, Mark A. Adelman, and Ronnie Landis. 1994. "The Cause of Perioperative Stroke after Carotid Endarterectomy." *Journal of Vascular Surgery* 19 (2): 206–16. doi:10.1016/S0741-5214(94)70096-6.
- 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.
- Rodrigues, Filipe Brogueira, Joana Briosa Neves, Daniel Caldeira, José M Ferro, Joaquim J Ferreira, and João Costa. 2016. "Endovascular Treatment versus Medical Care Alone for Ischaemic Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 353 (1): i1754. doi:10.1136/bmj.i1754.
- 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.
- Roos, Sebastiaan T., Lynda J.M. Juffermans, Niels van Royen, Albert C. van Rossum, Feng Xie, Yolande Appelman, Thomas R. Porter, and Otto Kamp. 2016. "Unexpected High Incidence of Coronary Vasoconstriction in the Reduction of Microvascular Injury Using Sonolysis (ROMIUS) Trial." *Ultrasound in Medicine and Biology* 42 (8): 1919–28. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2016.03.032.
- Rosamond, Wayne, Katherine Flegal, Karen Furie, Alan Go, Kurt Greenlund, Nancy Haase, Susan M. Hailpern, et al. 2008. "Heart Disease and Stroke Statistics-2008 Update: A Report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee." *Circulation*. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.187998.
- Rosenschein, U, A Roth, T Rassin, S Basan, S Laniado, and H 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.
- Rosenschein, Uri, Jonathan J. Bernstein, Elio DiSegni, Elieser Kaplinsky, Joelle Bernheim, and Leon A. Rozenzajn. 1990. “Experimental Ultrasonic Angioplasty: Disruption of Atherosclerotic Plaques and Thrombi in Vitro and Arterial Recanalization in Vivo.” *Journal of the American College of Cardiology* 15 (3): 711–17. doi:10.1016/0735-1097(90)90651-5.
- 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.
- Rubiera, Marta, Marc Ribo, Raquel Delgado-Mederos, Estevo Santamarina, Olga Maisterra, Pilar Delgado, Joan Montaner, José Alvarez-Sabín, and Carlos A. Molina. 2008. “Do Bubble Characteristics Affect Recanalization in Stroke Patients Treated with Microbubble-Enhanced Sonothrombolysis?” *Ultrasound in Medicine and Biology* 34 (10): 1573–77. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2008.02.011.
- Ryu, Dal Sung, Chang Ki Hong, Yoo Sik Sim, Chang Hyun Kim, and Jin Young Joo. 2010. “Anti-Platelet Drug Resistance in the Prediction of Thromboembolic Complications after Neurointervention.” *Journal of Korean Neurosurgical Society* 48 (4): 319–24. doi:10.3340/jkns.2010.48.4.319.
- Sabeti, Schila, Oliver Schlager, Markus Exner, Wolfgang Mlekusch, Jasmin Amighi, Petra Dick, Gerald Maurer, et al. 2007. “Progression of Carotid Stenosis Detected by Duplex Ultrasonography Predicts Adverse Outcomes in Cardiovascular High-Risk Patients.” *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 38 (11): 2887–94. doi:10.1161/STROKEAHA.107.488387.
- Sakharov, Dmitry V., Rob T. Hekkenberg, and Dingeman C. Rijken. 2000. “Acceleration of Fibrinolysis by High-Frequency Ultrasound: The Contribution of Acoustic Streaming and Temperature Rise.” *Thrombosis Research* 100 (4): 333–40. doi:10.1016/S0049-3848(00)00319-4.
- Sanák, D, R Herzig, D Skoloudík, D Horák, J Zapletalová, M Köcher, and P Kanovský. 2010. “The Safety and Efficacy of Continuous Transcranial Duplex Doppler Monitoring of Middle Cerebral Artery Occlusion in Acute Stroke Patients: Comparison of TCDD and Thrombolysis in MCA Recanalization.” *Journal of Neuroimaging : Official Journal of the American Society of Neuroimaging* 20 (1): 58–63. doi:10.1111/j.1552-6569.2008.00354.x.
- Saqqur, Maher, Georgios Tsivgoulis, Francois Nicoli, David Skoloudik, Vijay K. Sharma, Vincent Larrue, Jürgen Eggers, et al. 2014. “The Role of Sonolysis and Sonothrombolysis in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Case-Control Studies.” *Journal of Neuroimaging*. doi:10.1111/jon.12026.
- 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.

- Schellinger, Peter D., Andrei V. Alexandrov, Andrew D. Barreto, Andrew M. Demchuk, Georgios Tsivgoulis, Martin Kohrmann, John Alleman, et al. 2015. "Combined Lysis of Thrombus with Ultrasound and Systemic Tissue Plasminogen Activator for Emergent Revascularization in Acute Ischemic Stroke (CLOTBUST-ER): Design and Methodology of a Multinational Phase 3 Trial." *International Journal of Stroke* 10 (7): 1141–48. doi:10.1111/ijvs.12536.
- 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.
- Schumacher, H. Christian, P. M. Meyers, D. R. Yavagal, N. Y. Harel, M. S.V. Elkind, J. P. Mohr, and J. Pile-Spellman. 2003. "Endovascular Mechanical Thrombectomy of an Occluded Superior Division Branch of the Left MCA for Acute Cardioembolic Stroke." *CardioVascular and Interventional Radiology* 26 (3): 305–8. doi:10.1007/s00270-003-2719-5.
- Siddiqi, F., A. Blinc, J. Braaten, and C. W. Francis. 1995. "Ultrasound Increases Flow through Fibrin Gels." *Thrombosis and Haemostasis* 73 (3): 495–98.
- Siegel, Robert J, Michael C Fishbein, James Forrester, Kevin Moore, E DeCastro, Leon Daykhovsky, and T A DonMichael. 1988. "Ultrasonic Plaque Ablation. A New Method for Recanalization of Partially or Totally Occluded Arteries." *Circulation* 78 (6): 1443–48. doi:10.1161/01.CIR.78.6.1443.
- Skjelland, Mona, Kirsten Krohg-Sørensen, Bjørn Tennøe, Søren J. Bakke, Rainer Brucher, and David Russell. 2009. "Cerebral Microemboli and Brain Injury during Carotid Artery Endarterectomy and Stenting." *Stroke* 40 (1): 230–34. doi:10.1161/STROKEAHA.107.513341.
- Skoloudik, D, T Fadrna, 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.
- Skoloudik, D, M Kuliha, M Roubec, E Hurtikova, R Herzig, M Kral, A Goldirova, et al. 2014. "Effect of Sonolysis on a Risk Reduction of Brain Infarction during Cardiac or Carotid Interventions." *Cerebrovascular Diseases* 38: 25. doi:10.1159/000363090.

- Skoloudik, D, Kuliha M., Roubec M., Sanak D., and Herzig R. 2011. "Safety and Efficacy of Ekos System and Solitaire Stent Device in Major Cerebral Artery Occlusion: A Randomized Pilot Study." *Cerebrovascular Diseases* 32: 3. doi:10.1159/000333802.
- Skoloudik, David, Michal Bar, Pavel Hradilek, Tomáš Hrbáč, and Václav Procházka. 2008. "Sonolysis in Prevention of Brain Infarctions during Carotid Stenting and Carotid Endarterectomy—design of the SONOBUSTER Trial." *Cardia* 3 1 (A01).
- Skoloudik, David, Michal Bar, Ondrej Skoda, Daniel Vaclavik, Pavel Hradilek, Jens Allendoerfer, Daniel Sanak, et al. 2008. "Safety and Efficacy of the Sonographic Acceleration of the Middle Cerebral Artery Recanalization: Results of the Pilot Thrombotripsy Study." *Ultrasound in Medicine and Biology* 34 (11): 1775–82. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2008.04.002.
- Skoloudik, David, Martin Kuliha, Tomas Hrbac, Tomas Jonszta, and Roman Herzig. 2016. "Sonolysis in Prevention of Brain Infarction during Carotid Endarterectomy & Stenting (SONOBUSTER): A Randomized, Controlled Trial." *European Heart Journal* 37 (40): 3096–3102. doi:10.1093/eurheartj/ehv492.
- Slikkerveer, J, G Veen, Y Appelman, N van Royen, and O Kamp. 2011. "Therapeutic Application of Ultrasound: Contrast-Enhanced Thrombolysis in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction; the Sonolysis Study." *Neth Heart J* 19 (4): 200–205. doi:10.1007/s12471-011-0100-x.
- 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.
- Spengos, Konstantinos, Stephan Behrens, Michael Daffertshofer, Carl E. Dempfle, and Michael Hennerici. 2000. "Acceleration of Thrombolysis with Ultrasound through the Cranium in a Flow Model." *Ultrasound in Medicine and Biology* 26 (5): 889–95. doi:10.1016/S0301-5629(00)00211-8.
- Steffen, Wolfgang, Michael C. Fishbein, Huai Luo, Du Yi Lee, Henry Nitams, David C. Cumberland, Steven W. Tabak, Michelle Carbonne, Gerald Maurer, and Robert J. Siegel. 1994. "High Intensity, Low Frequency Catheter-Delivered Ultrasound Dissolution of Occlusive Coronary Artery Thrombi: An in Vitro and in Vivo Study." *Journal of the American College of Cardiology* 24 (6): 1571–79. doi:10.1016/0735-1097(94)90157-0.
- 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.
- Suchkova, V, F N Siddiqi, E L Carstensen, D Dalecki, S Child, and C W Francis. 1998. "Enhancement of Fibrinolysis with 40-kHz Ultrasound." *Circulation* 98 (10): 1030–35. doi:10.1161/01.CIR.98.10.1030.

- Školoudík, David, Táňa Fadrná, Michal Bar, Olga Zapletalová, Ondřej Zapletal, Jan Blatný, Miroslav Penka, et al. 2008. "Changes in Haemocoagulation in Healthy Volunteers after a 1-Hour Thrombotripsy Using a Diagnostic 2-4 MHz Transcranial Probe." *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 26 (2): 119–24. doi:10.1007/s11239-007-0079-8.
- 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.
- Školoudík, David, Eva Hurtíková, Radim Brát, and Roman Herzig. 2016. "Sonolysis in Prevention of Brain Infarction during Cardiac Surgery (SONORESCUE)." *Medicine (United States)* 95 (20). doi:10.1097/MD.0000000000003615.
- Tachibana, Katsuro. 1992. "Enhancement of Fibrinolysis with Ultrasound Energy." *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 3 (2): 299–303. doi:10.1016/S1051-0443(92)72029-6.
- Tachibana, S. 1981. "Ultrasonic Vibration for Boosting Fibrinolytic Effect of Urokinase." *Thrombosis and Haemostasis*.
- Tedesco, Maureen M, Sheila M Coogan, Ronald L Dalman, Jason S Haukoos, Barton Lane, Christopher Loh, Tejus S Penkar, and Jason T Lee. 2007. "Risk Factors for Developing Postprocedural Microemboli Following Carotid Interventions." *Journal of Endovascular Therapy: An Official Journal of the International Society of Endovascular Specialists* 14 (4): 561–67. doi:10.1583/1545-1550(2007)14[561:RFFDPM]2.0.CO;2.
- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. 1995. "Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke Rt-PA Stroke Study Group." *The New England Journal of Medicine* 333 (24): 1581–87. doi:10.1056/NEJM199512143332401.
- 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.
- Tomsick, Thomas. 2007. "TIMI, TIBI, TICI: I Came, I Saw, I Got Confused." *American Journal of Neuroradiology*. doi:10.1093/ije/dyr038.
- Toni, Danilo, S. Lorenzano, E. Puca, and M. Prencipe. 2006. "The SITS-MOST Registry." *Neurological Sciences*. doi:10.1007/s10072-006-0632-9.
- Touzé, E. 2008. "Natural History of Asymptomatic Carotid Artery Stenosis." *Revue Neurologique*. doi:10.1016/j.neurol.2008.07.005.
- Vos, Jan Albert, Jos C. van den Berg, Sjeff M. P. G. Ernst, Maarten Jan Suttorp, Timotheus T. C. Overtoom, Henk W. Mauser, Oscar J. M. Vogels, et al. 2005. "Carotid Angioplasty and Stent Placement: Comparison of Transcranial Doppler US Data and Clinical Outcome with and without Filtering Cerebral Protection Devices in 509 Patients." *Radiology* 234 (2): 493–99. doi:10.1148/radiol.2342040119.
- Vucković, Biljana A., Mirjana J. Djerić, Tatjana A. Ilić, Visnja B. Canak, Suncica Lj Kojić-Damjanov, Marija G. Zarkov, and Velibor S. Cabarkapa. 2010. "Fibrinolytic Parameters,

- Lipid Status and Lipoprotein(a) in Ischemic Stroke Patients.” *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo* 138 Suppl: 12–17.
- Worp, H Bart van der, and Jan van Gijn. 2007. “Clinical Practice. Acute Ischemic Stroke.” *The New England Journal of Medicine* 357 (6): 572–79. doi:10.1056/NEJMcp072057.
- Yang, Xinmai, and Janggun Jo. 2014. “Enhanced Cavitation by Using Two Consecutive Ultrasound Waves at Different Frequencies.” *Applied Physics Letters* 105 (19). doi:10.1063/1.4902118.
- Yavin, Daniel, Derek J Roberts, Michael Tso, Garnette R Sutherland, Misha Eliasziw, and John H Wong. 2011. “Carotid Endarterectomy versus Stenting: A Meta-Analysis of Randomized Trials.” *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques* 38 (2): 230–35. doi:10.1017/S0317167100011380.
- Zivanovic, Zeljko, Andrei Alexandrov, Aleksandar Jesic, and Petar Slankamenac. 2014. “Sonothrombolysis: Is the Story (T)old or Just the Beginning.” *Medicinski Pregled* 67 (1–2): 17–23. doi:10.2298/mpns1402017z.

Příloha 1

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 SVTM, *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, Sanák D, Langová K, Herzig R, Skoloudík D. A controlled trial of revascularization in acute stroke. *Radiology*. 2013 Mar;266(3):871-8. **IF 6,214**

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

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**

Dornák 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 kardiokirurgické 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

Příloha 2

Identifikační záznam

KULIHA, Martin. Terapeutické využití ultrazvuku u pacientů s cerebrovaskulárním onemocněním. [Therapeutic use of ultrasound in patients with cerebrovascular diseases]. Praha, 2018. Počet stran 83, počet příloh 2. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. Lékařská fakulta, Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd. Studijní program: biomedicína. Studijní obor: neurovědy.