

Prospektivní analýza subtypů a rizikových faktorů ischemické cévní mozkové příhody u dospělých do 50 let

Subtypes of Ischemic Stroke and Vascular Risk Factors up to the Age of 50 – a Prospective Study

Souhrn

Úvod: Ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) představují významnou příčinu morbidity i mortality se zásadními socioekonomickými dopady především v populaci mladých nemocných v produktivním věku. Cílem studie bylo zjištění frekvence výskytu iCMP, jejich subtypů a vaskulárních rizikových faktorů v populaci pacientů do 50 let věku. **Metodika:** Soubor tvoří 96 konsekutivních pacientů (věk 21–50; průměr 40 let \pm 8,2 let) přijatých a prospektivně sledovaných pro první iCMP v Iktovém centru FN Olomouc v letech 2004–2008. Etiologický subtyp iktu byl určen dle Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) klasifikace. Pro analýzy byl soubor rozdělen do věkových skupin a dále porovnán dle pohlaví. Statistické zpracování výsledků bylo provedeno pomocí chí-kvadrát a Fisherova exaktního testu. Pro mnohonásobná porovnání sledovaných skupin byla použita Bonferroniho korekce. **Výsledky:** Podle TOAST klasifikace byly zjištěny následující příčiny iktu: onemocnění malých tepen 19 (19,2 %), onemocnění velkých tepen 2 (2,3 %), kardioembolizmus 22 (22,9 %), jiné determinované iktu 23 (23,2 %) a nedeterminované iktu 30 (31,2 %). Arteriální hypertenze (AH) se vyskytla u 48 (50 %), hyperlipidemie (HLP) u 41 (42,7 %), diabetes (DM) u 15 (15,6 %), trombofilní stav u 21 (21,9 %) pacientů. Frekvence výskytu HLP a kouření byly signifikantně vyšší u mužského pohlaví ($p = 0,007$; resp. $0,0001$). **Závěr:** I přes extenzivní vyšetřovací postup zůstává třetina iktů klasifikovaných jako nedeterminované. Ve sledovaném souboru byl zaznamenán významný výskyt tradičních vaskulárních rizikových faktorů, zejména AH. Nepříznivý kardiovaskulární profil byl zjištěn u mužského pohlaví.

Abstract

Background: Multiple risk factors (RF's) have a role to play in the aetiology of ischemic stroke (IS), a disorder of considerable socio-economic impact, in non-elderly patients in their productive years. The aim of this study was to evaluate the aetiological subtypes of IS in non-elderly (≤ 50 years) adults, its occurrence, and the type of vascular risk factors in different sex and age subgroups. **Methods:** The set consisted of 96 consecutive non-elderly patients (55 males; mean age 40 years \pm 8.2) with first ischemic stroke (85.4%) or transient ischemic attack (14.6%) from among the total of 1,450 IS patients admitted to the Olomouc Teaching Hospital between January 2004 and December 2008. Detailed medical history, head magnetic resonance imaging/computed tomography, electrocardiography, transoesophageal echocardiography and coagulation examination were performed in all patients. Patients were divided by sex and into three age subgroups (<30 , 31–40, 41–50 years). Stroke subtype was assessed in terms of the TOAST criteria. For statistical analysis, Pearson's chi-square test and Fisher's exact test with Bonferroni correction for multiple comparisons were employed. **Results:** The following IS subtypes were diagnosed: atherosclerotic macroangiopathy in two patients (2.3%), small vessel disease in 19 (19.2%), cardioembolism in 22 (22.9%), other determined causes in 23 (23.2%) and undetermined cause in 30 (31.2%). Arterial hypertension was present in 50.0% of patients, hyperlipidemia (HLP) in 43.0%, cardioembolic source in 42.0%, smoking in 39.5%, diabetes mellitus in 15.6% and thrombophilia in 21.9%. HLP occurrence was significantly higher in the 41–50 age subgroup (47.9%, $p = 0.048$). Traditional stroke risk factors appeared more frequently among males, significantly HLP (54.5%, $p = 0.007$) and smoking (62.5%, $p = 0.0001$). **Conclusions:** Traditional stroke RFs, especially hypertension, occurred frequently in the non-elderly IS population, particularly in males.

A. Bártková¹, D. Šaňák¹,
R. Herzig¹, I. Vlachová¹,
J. Zapletalová², M. Král¹,
P. Hlušík¹, P. Kaňovský¹

LF UP v Olomouci:

¹ Iktové centrum, Neurologická
klinika FN Olomouc

² Ústav lékařské biofyziky a statistiky



MUDr. Andrea Bártková
Neurologická klinika
LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
e-mail: abartkova@seznam.cz

Přijato k recenzi: 27. 10. 2009

Přijato do tisku: 4. 2. 2010

Klíčová slova

ischemická cévní mozková příhoda –
věk – etiologický subtyp ischemického
iktu – vaskulární rizikové faktory

Key words

ischemic stroke – age – aetiological
subtype of ischaemic stroke – vascular
risk factors

Tato práce byla částečně podpořena výzkumným grantem MŠMT
č. 6198959216.

Úvod

Ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) představují závažnou příčinu morbidity a mortality s dalekosáhlými socioekonomickými důsledky, především u mladých nemocných v produktivním věku. Roční incidence iCMP u osob do 45 let je v rozvinutých zemích odhadována na 6–20/100 000 obyvatel [1]. Ischemické ikty vyskytující se do 50 let věku tedy zahrnují asi 2–12 % všech iCMP a jejich výskyt strmě narůstá od páté dekády [2]. V mladší populaci se vyskytují zejména méně obvyklé příčiny ikty, specifické pro mladší a střední věk (arteriální disekce, trombofilní stavy, komplikace gravidity), případně jejich kombinace s tradičními rizikovými faktory (RF) dobře známými v populaci starších pacientů: arteriální hypertenze (AH), hyperlipidemie (HLP), diabetes mellitus (DM), kouření. Cílem studie je prospektivní analýza výskytu, příčin a RF iCMP u nemocných do 50 let věku.

Metodika

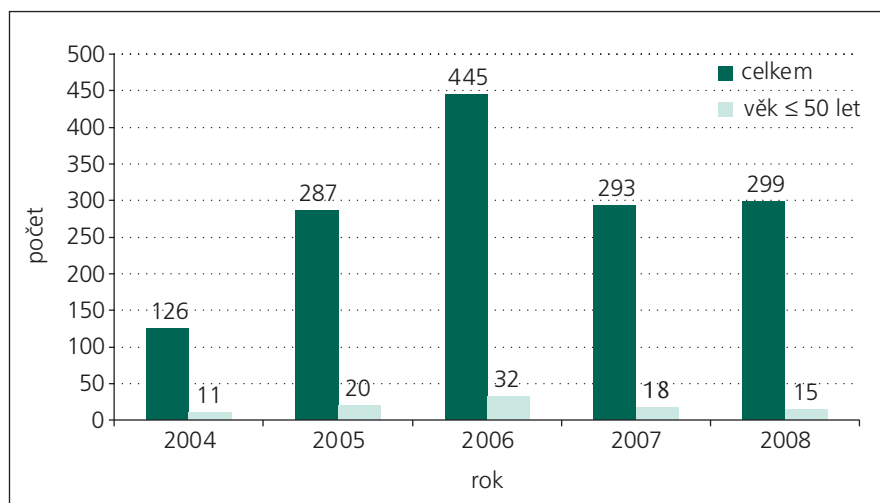
Soubor pacientů

Do studie bylo zařazeno 96 konsektivních pacientů (55 mužů, 21–50 let, průměrný věk $40,0 \pm 8,2$ let), z celkového počtu 1 450 nemocných přijatých od ledna 2004 do prosince 2008 pro první iCMP do Iktového centra Neurologické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc (graf 1).

Mozkový infarkt byl definován jako rychle se rozvíjející klinické známky ložiskového mozkového poškození trvající déle než 24 hod nebo vedoucí ke smrti, pokud klinické, laboratorní a základní zobrazovací vyšetření nesvědčí pro jinou příčinu neurologického deficitu [3]. Tranzitorní ischemická ataka (TIA) byla definována jako rychle rozvinuté klinické známky ložiskového mozkového poškození nebo poruchy monokulárního vizu, které typicky trvají méně než 1 hod, maximálně však 24 hod, pokud klinické, laboratorní a zobrazovací vyšetření nesvědčí pro jinou příčinu neurologického deficitu [4].

Provedená vyšetření

U všech pacientů byl proveden standardní diagnostický panel zahrnující krevní obraz a diferenciální rozpočet, aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), protrombinový čas (PTT), INR, fibrinogen, sérové hladiny urey, kreatininu, albuminu a celkové bílkoviny, mineralogram, jaterní testy, glykemii, glykovaný hemoglobin,



Graf 1. Pacienti s ischemickým iktem.

celkový cholesterol, triglyceridy (TAG), LDL a HDL cholesterol, C reaktivní protein, sedimentace erytrocytů (FW) a biochemické vyšetření moči [5]. U 90,6 % pacientů byl proveden také trombofilní skrining: plazmatická hladina antikardiolipidových protilátek ve třídách IgG a IgM (ACLA IgG, M), protein C, S, antitrombin (AT), lupus antikoagulans (LA), rezistence proti aktivovanému proteinu C (APCr), Leidská a protrombinová mutace. Při podezření na systémové revmatologické onemocnění bylo u 30 % pacientů doplněno revmatologické laboratorní vyšetření: imunoelktroforéza a elektroforéza proteinů, hladina cirkulujících imunokomplexů (CIK), antinukleární protilátky (ANA), protilátky proti dvojspirálové DNA (anti ds-DNA), protilátky proti extrahovatelným nukleárním antigenům (anti ENA), C3, C4 složky komplementu, revmatoidní faktor (RF), protilátky proti cytoplazmatickým granulím extrahovatelných neutrofilních granulocytů (ANCA). Dále bylo u všech nemocných provedeno zobrazení mozku buď pomocí magnetické rezonance (MR) včetně difuzní vážených obrazů (DWI) a magnetickorezonanční angiografie (MRA; 94,8 %) [6], nebo počítačová tomografie (CT; 5,2 %). U nemocných s CT grafickým vyšetřením hlavy byly intrakraniální tepny zobrazeny pomocí intrakraniální barevně kódované ultrasonografie (TCCD). Mezi provedená vyšetření patřil standardní 12svodový elektrokardiograf (100 %) a 24hodinový EKG holterovský monitoring (71 %), rentgenové vyšetření srdce a plic a triplexní ultrasonografie magistralních mozkových tepen

(100 %). Pomocí transezofageální echokardiografie (TEE) bylo vyšetřeno 80 % pacientů, u zbývajících 20 % nemocných nebylo jícnové vyšetření technicky možné, proto byla použita transtorakální sonda.

Sledované rizikové faktory

Výskyt jednotlivých vaskulárních RF byl stanoven na základě anamnestických dat a výsledků provedených vyšetření. AH byla definována jako opakovaně zjištěné hodnoty systolicko-diastolického tlaku krve nad 140/90 mmHg nebo potřeba antihipertenzní medikace. Diagnóza HLP byla stanovena při překročení cílových laboratorních hodnot uvedených v doporučení České společnosti pro aterosklerózu nebo při léčbě hypolipidemiky [7]. Definice DM byla vytvořena podle současné klasifikace [8] anebo při potřebě režimové a medikamentózní terapie. Vzhledem k nízké četnosti výskytu DM v souboru byl zahrnut typ 1 a 2 do společné kategorie. Primární a sekundární antifosfolipidový syndrom (APS) byl diagnostikován po splnění klinických i laboratorních mezinárodních kritérií pro APS z roku 2001 [9]. Do kategorie kuřáků byli zařazeni pacienti kouřící více než jednu cigaretu denně minimálně šest měsíců před iCMP [10]. Migrenózní infarkt byl definován na základě kritérií International Headache Society z roku 2004 [11].

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

Etiologická klasifikace iktu

Etiologická diagnóza iktu byla stanovena na základě vyhodnocení výsledků provedených vyšetření neurologem s cerebrovaskulární erudicí pomocí kritérií TOAST [12]. Do kategorie etiologicky nedeterminovaných iktů byli zařazeni: a) nemocní, u kterých byl zvažován více než jeden mechanismus vzniku iktu, nebo b) nemocní, u nichž se nepodařilo příčinu jednoznačně objasnit. Kauzalita stavů s nízkým nebo nejasným potenciálem vzniku ischemického iktu, např. u poruchy koagulace a patentního foramen ovale (PFO), byla stanovena až po vyloučení jiných příčin.

Statistické vyhodnocení

Statistické zpracování výsledků bylo provedeno pomocí chí-kvadrát a Fisherova exaktního testu. K vyloučení chyby při mnohonásobné porovnání byla využita Bonferroniho korekce. Ke statistické analýze dat byl použit software SPSS verze 15 (SPSS Inc., Chicago, USA). Hladina signifikance provedených testů byla 0,05.

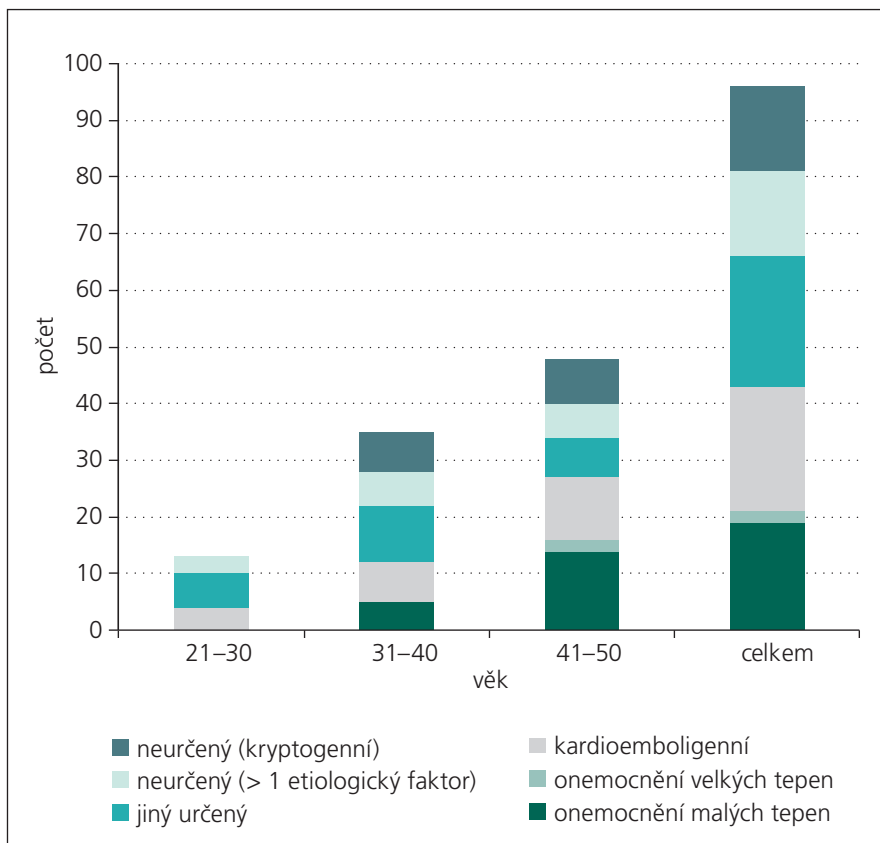
Souhlas etické komise

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

Výsledky

Dle klasifikace TOAST (graf 2) bylo do kategorie onemocnění malých tepen (small vessel disease) zařazeno celkem 19 (19,2 %) pacientů a do kategorie onemocnění velkých tepen (large vessel disease) dva (2,3 %) pacienti. Kardioembolický iktus prodělalo celkem 22 (22,9 %) nemocných. Přesvědčivý kardiální embolizační zdroj byl nalezen 15krát, tj. ve 37,5 % celkově zjištěných patologických kardiálních nálezů. Nejistý zdroj embolizace byl zjištěn 25krát (tj. ve 62,5 %) – podrobně tab. 1. Skupinu tzv. jiných určených iktů (other determined) tvořilo 23 (23,2 %) nemocných. Přehled příčin je uveden v tab. 2.

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



Graf 2. Subtypy ischemického iktu dle věku.

Tab. 1. Přehled zjištěných kardiálních embolizačních příčin.

Kardiální zátěž	n	Komentář
Zdroje s vysokým embolizačním potenciálem		
nebakteriální endokarditida při APS	4	
intrakardiální trombus	1	
fibrilace/flutter síní	4/1	
akutní infarkt myokardu	2	1× při trombóze koronární tepny indukované APS
vrozená vývojová vada	1	perzistence levé HDŽ
dilatační kardiomyopatie	2	1× s trombem u oušku levé síně
Zdroje s nízkým / nejistým embolizačním potenciálem		
PFO	18	
PFO + aneuryzma septa síní	4	
degenerativní valvulopatie	3	

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

Po rozdělení celého souboru do tří věkových skupin nebyl prokázán statisticky signifikantní rozdíl v distribuci subtypu iktu mezi danými skupinami ($p = 0,096$).

Tab. 3 uvádí rozložení vaskulárních RF v jednotlivých věkových skupinách. AH, DM, kardiální patologie s embolizačním potenciálem, trombofilie a kouření se vy-

skytovaly s rovnoměrnou distribucí napříč věkovými skupinami. Distribuce HLP byla signifikantně vyšší ve skupině mezi 41–50 lety, v porovnání s nemocnými do 30 let.

Při porovnání výskytu jednotlivých RF podle pohlaví byl u mužů zjištěn signifikantně vyšší výskyt HLP a kouření. Ve

Tab. 2. Jiné determinované ikty – příčiny.

Příčina	Počet pacientů	Komentář
migrenózní infarkt	2	
traumatický uzávěr ACI	1	komprese bezpečnostním pásem při autonehodě
iatrogenní uzávěr ACI	1	při operaci cévní dysplazie v oblasti krku
SLE/vaskulitida	4/3	
primární APS	6	
leidenská mutace	2	
protrombinová mutace	1	
disekce tepny	4	
CADASIL	1	
OHSS	1	

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

Tab. 3. Distribuce vaskulárních rizikových faktorů v třech věkových skupinách.

Rizikové faktory	21–30 let	31–40 let	41–50 let	p
arteriální hypertenze	3 (23,1 %)	17 (48,6 %)	28 (58,3 %)	0,077
hyperlipidemie	1 (7,7 %)	17 (48,6 %)	23 (47,9 %)	0,048*
diabetes mellitus	0	2 (5,7 %)	13 (27,1 %)	0,009**
kardiální zdroj	4 (30,8 %)	15 (42,9 %)	21 (43,8 %)	0,690
trombofilie	3 (23,1 %)	7 (20 %)	11 (21,9 %)	0,944
kouření	2 (18,2 %)	14 (43,8 %)	22 (51,2 %)	0,147

* signifikance testu s Bonferroniho korekcí ve skupině 41–50 let ve srovnání se skupinou 21–30 let, ** test s Bonferroniho korekcí neprokázal signifikantní rozdíl mezi věkovými skupinami

Tab. 4. Distribuce rizikových faktorů podle pohlaví.

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

DM: diabetes mellitus, HLP: hyperlipidemie, ICHS: ischemická choroba srdeční

výskytu AH, DM, ICHS a trombofilie se muži a ženy nelišili statisticky významně (tab. 4). Hormonální antikoncepci užívalo 11 žen (26,8 %) ve sledovaném souboru. U čtyř žen užívajících antikoncepci bylo současně zjištěno PFO a u dvou hyperkoagulační stav (jedenkrát rezistence proti aktivovanému proteinu C, jedenkrát APS).

Při analýze distribuce vaskulárních rizik u subtypů mozkového infarktu dle klasifikace TOAST byl prokázán vyšší výskyt AH ve skupině onemocnění malých tepen ve srovnání s ikty kardioembolickými, resp. jinými určenými. Závislost mezi výskytem HLP, DM, kouření a subtypy iktu nebyla statisticky signifikantní (tab. 5). Nicméně

u devíti pacientů nebyla anamnéza nikotinizmu odebrána.

Diskuze

Prezentovaná prospektivní studie představuje soubor 96 pacientů do 50 let věku přijatých do Iktového centra Neurologické kliniky FN Olomouc během pěti let. Po rozdělení souboru do věkových skupin bylo dosaženo, podle očekávání, nejvyššího početního zastoupení ve skupině pacientů páté dekády. V celém souboru mírně převažovali muži (57 %) shodně s většinou publikovaných evropských studií [13–15], ve kterých bylo zjištěno vyšší zastoupení mužů (59–62 %) s jasným nárůstem dominance mezi 40.–50. rokem věku. Podle stejných autorů byly ženy silněji zastoupeny ve skupině nejmladších nemocných do 30 let věku [12–14], tento trend se v analyzovaném souboru nevykytl. Rasura et al nenašli ve své sérii významnější rozdíl v zastoupení mužů a žen (47,5 % mužů) [16].

Aterosklerotické postižení velkých a malých tepen bylo u sledovaného souboru zjištěno ve 21,5 %, zejména u osob ve věku nad 40 let, zcela ojediněle pak ve čtvrté věkové dekádě. Podle literárních zdrojů se procentuální zastoupení aterosklerotické makro- a mikroangiopatie pohybuje u mladší populace mezi 8–38 % [2,15–21]. Do kategorie jednoznačných kardioembolických iktů bylo zařazeno 22,9 % pacientů sledovaného souboru. U zbylých nemocných byla při nálezu potenciálního embolizačního substrátu zvažována i jiná etiologie, a proto byli zařazeni do skupiny neurčených iCMP. Nejčastěji se vyskytly méně pravděpodobné či nejisté zdroje, zejména PFO (45 % zjištěných kardioembolizačních příčin), popřípadě PFO asociované s aneuryzmatem septa síní (10 % zjištěných kardioembolizačních příčin). Kausalita PFO a iktu zůstává nadále předmětem kontroverzí. V literatuře se opakovaně uvádí vyšší frekvence PFO ve skupině nemocných s ischemickým iktem do 55 let věku oproti zdravým kontrolám [22]. S ohledem na vysokou prevalenci PFO v obecné populaci (20 %) a frekventní nález dalších vaskulárních RF u pacientů s PFO [23,24], je při interpretaci příčinné souvislosti PFO a iktu doporučována obezřetnost [5]. V prezentovaném souboru bylo PFO považováno za možnou příčinu kardioembolického iktu až po vyloučení pravděpo-

Tab. 5. Distribuce rizikových faktorů u jednotlivých subtypů iktu dle TOAST klasifikace.

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

* signifikance testu s Bonferroniho korekcí ve skupině LVD ve srovnání se skupinou KE iktů, ** signifikance testu s Bonferroniho korekcí ve skupině LVD ve srovnání se skupinou jiných U a NU iktů, DM: diabetes mellitus, HLP: hyperlipidemie, ICHS: ischemická choroba srdeční, jiné U: jiné určené iktu, KE: kardioembolické iktu, LVD: onemocnění velkých tepen, NU: neurčené iktu, SVD: onemocnění malých tepen

dobnějšího substrátu. Významnou úlohu při potenciaci rizika hraje pravděpodobně kombinace PFO s dalšími RF, v analyzovaném souboru např. s rezistencí proti aktivovanému proteinu C a Leidenskou mutací faktoru V nebo užíváním hormonální antikoncepce. Nejčastějším zdrojem pravděpodobným zdrojem byly fibrilace síní a nebakteriální endokarditida při APS. Nebakteriální APS indukovaná endokarditida činila i nejvíce diagnostických potíží. V diferenciální diagnóze bylo uvažováno o septické endokarditidě a v jednom případě byl nález vegetace na mitrální chlopi považován za myxom. Definitivní potvrzení diagnózy přinesla až regrese útvaru při antikoagulační terapii. Perzistence levé horní duté žíly, patřící mezi velmi vzácné vrozené vývojové vady srdce, se u jedné z pacientek klinicky manifestovala drobným kardioembolickým iktem. Na rozdíl od práce Adamse et al [25] se v prezentovaném souboru pouze v ojedinělých případech vyskytly degenerativní valvulopatie, respektive protetiká náhrada srdeční chlopně. Nízkou frekvencí si autoři, ve shodě s výsledky evropských studií [2,15,20], vysvětlují zanedbatelným výskytem revmatické horečky v české populaci a geografické oblasti.

Kategorii jiných určených iktů představuje široká škála různých příčin a vyvolacích faktorů. V prezentovaném souboru tvořilo toto kategorii 23,2 % nemocných (tab. 2). Tepenná disekce magistrálních krčních tepen byla nalezena u 5 % nemocných. V naprosté většině nepředcházela disekci výraznější mechanický inzult a drobné trauma bylo zjištěno retrospektivně až po cílených anamnestických dotazech. Podle literárních zdrojů se výskyt disekce ve skupině pacientů do 50 let pohybuje od 2 % (uvedených v práci Kitt-

Tab. 6. Subtypy ischemického iktu u pacientů do 50 let – přehled literatury.

	Rok	n	AS angiopatie	KE	Jiné U	NU
Bogousslavsky et al [2]	1992	202	8 %	23 %	46 %	23 %
Adams et al [16]	1995	329	18 %	18 %	30 %	34 %
Kittner et al [17]	1998	428	16 %	21 %	31 %	32 %
Kwon et al [18]	2000	149	38 %	18 %	27 %	17 %
Cerrato et al [19]	2004	273	33 %	24 %	19 %	24 %
Varona et al [20]	2007	272	25 %	17 %	22 %	36 %
Putala et al [14]	2009	1 008	22 %	20 %	25 %	33 %
prezentovaná studie	2010	96	21,5 %	23 %	23 %	31 %

jiné U: jiné určené iktu, KE: kardioembolické iktu, NU: neurčené iktu

nera z roku 1998) [18] do 15–24 % (podle recentních studií Putaaly et al a Nedeltcheva et al) [15,26]. Nízké procento výskytu disekce ve sledovaném souboru si autoři vysvětlují i při vysoké senzitivitě ultrazvukového vyšetření možným poddiagnostikovaním, neboť invazivní digitální subtrakční angiografie, suverénní v diagnostice disekce na úrovni baze lebni, nebyla prováděna standardně. Naproti koagulopatie, zejména získané, prezentované primárním a sekundárním APS, byly ve sledovaném souboru zastoupeny poměrně často. Ojediněle se vyskytly hereditární trombofilní stavy, jako Leidenská a protrombinová mutace, zatímco deficit proteinu C, S a antitrombinu nebyl prokázán. Relativně vyšší frekvenci výskytu APS (10,4 %) oproti publikovaným zdrojům (3,3; resp. 4 %) [15,21] si autoři vysvětlují provedením detailního hematologického vyšetření jak v akutní fázi, tak i v časovém odstupu a aktivní depistáží těchto pacientů. Frekvence ostatních příčin, jako cerebrální autozomálně dominantní angiopatie se subkortikálními infarkty a leukoencefalopatií, ovariálními

hyperstimulačního syndromu [27], případně migrenózního infarktu byla spíše kazuistické povahy. Trombóza cerebrálních žilných splavů se ve sledovaném období na pracovišti autorů nevyskytla.

Přes poměrně rozsáhlé diagnostické možnosti zůstává nadále velká skupina pacientů s nedeterminovaným iktem. V prezentovaném souboru tento subtyp zahrnovalo 31,2 % nemocných. Ve stejném početním zastoupení sem byli zařazeni pacienti s více možnými mechanismy vzniku iktu (15,6 %) a nemocní, u nichž se příčinu navzdory podrobnému vyšetření nepodařilo objasnit (15,6 %). Lze předpokládat, že při stále pokročilejších diagnostických možnostech bude nedeterminovaných iktů ubývat. Proto je, při srovnání s literaturou, překvapivé, že od začátku 90. let minulého století doposud zůstává třetina ischemických iktů etiologicky neurčena [1,15,21,25]. Přehled distribuce subtypů mozkového infarktu podle TOAST klasifikace ve studiích z posledních let uvádí tab. 6.

Nejvýznamnějšími z tradičních vaskulárních RF byly ve sledovaném souboru

AH (50 % pacientů) a HLP (42,7 % pacientů). Frekvence výskytu AH se mezi jednotlivými věkovými skupinami statisticky významně nelišila, a to i přesto, že byl zjištěn předpokládaný trend nárůstu výskytu do páté věkové dekády. Naopak výskyt HLP byl očekávaně ve skupině mezi 41.–50. rokem věku významně vyšší.

Při sledování výskytu vaskulárních RF podle pohlaví bylo zjištěno významně vyšší zastoupení HLP a kouření u mužů. Vyšší frekvence výskytu AH, DM a ICHS s vazbou na mužské pohlaví nebyla v analyzovaném souboru statisticky významná (tab. 4). Nepříznivý kardiovaskulární profil je obecně u mužů pozorován přibližně od páté dekády [15]. Tato kumulace rizik v mužské populaci může být jednou z příčin vyšší incidence mozkového infarktu i nižšího věku výskytu prvního iktu u mužů. Dalšími faktory, které zesilují riziko prvního iktu u mužů v produktivním věku, jsou i vyšší výskyt obezity a vysoká spotřeba alkoholu v populaci mužů mladšího a středního věku.

Appelros et al ve své epidemiologické metaanalýze uvádí o 33 % vyšší incidenci a o 41 % vyšší prevalenci iktu u mužů ve srovnání se ženami. Podle stejné práce je průměrný věk prvního iktu u mužů 68,6 roku, zatímco u žen 72,9 let. [28]. Při sledování základních vaskulárních RF v české populaci uvádějí autorky Cífková a Škodová [29] prevalenci AH v letech 2000/2001 u obou pohlaví 39,1 %, u mužů 45,6 %, u žen 33 % se sestupným trendem od roku 1985. Podle stejné práce kouřilo na přelomu milénia asi 40 % českých mužů a 25 % českých žen. Na vysoké prevalenci hypertenze, zvláště u mužů, se v české populaci může podílet i vysoká konzumace alkoholu, zejména piva [29].

Při analýze distribuce vaskulárních rizik u jednotlivých subtypů iCMP a TIA dle klasifikace TOAST byl očekávaným zjištěním vyšší výskyt AH ve skupině onemocnění malých tepen ve srovnání s kardioembolickými, resp. jinými určenými iktu. Vliv AH, DM a HLP na progresi aterosklerózy drobných mozkových tepen byl již opakovaně prokázán [30–32]. Naopak v práci Bejota et al [33] byla pozorována těsnější spojitost mezi AH a DM ke skupině nelakunárních iktů. Srovnání s prezentovanou studií je problematické pro absenci věkové adjustace rizikových fak-

torů na mladší populaci. Ve sledovaném souboru nebyla, na rozdíl od AH, závislost HLP a DM na subtypu iktu statisticky prokázána. K podobným závěrům u mladších nemocných došli ve své práci i Cerrato et al [20].

Základní limitací naší práce je malý počet subjektů v souboru, který vysvětluje sběr dat z jednoho centra v relativně krátkém časovém období pěti let. Podobně zaměřené publikované práce trvaly minimálně pět a více let [2,3,17–21]. Za horní věkovou hranici byl v našem souboru zvolen věk 50 let. Práce zabývající se problematikou ischemických iktů u mladší populace zahrnují nemocné do 45, resp. 49 let. Vyšší věková hranice souboru byla zvolena s ohledem na možnost registrace vývoje etiologie iktu a zastoupení rizikových faktorů od páté dekády směrem k tradičním příčinám známým v populaci starších nemocných. Vyšší věkový průměr tak vysvětluje vysokou frekvenci výskytu tradičních RF v analyzovaném souboru. Do studie nebyly zahrnuty některé z dalších rizikových faktorů, jako např. obezita, abúzus alkoholu a hyperhomocysteinemie, které by vedly ke komplexnímu vyhodnocení rizikového profilu pacientů s iCMP v mladším a středním věku. Nicméně podle jiné recentní studie se chronická konzumace alkoholu v olomouckém regionu neuplatňuje jako RF iCMP, jak u mužů, tak u žen [34].

Vzhledem k chybě malých čísel nebyl anamnestický údaj o užívání hormonální antikoncepce podroben dalšímu statistickému hodnocení. U malé části nemocných nebyl dodržen konzistentní vyšetřovací postup, případně nebyla odebrána detailní anamnestická data.

Závěr

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

Přes rozvinuté diagnostické postupy zůstává nadále poměrně velká část iktů u mladších nemocných neobjasněna. Pro primární a zejména sekundární prevenci je nezbytná pečlivá identifikace vaskulárních rizikových faktorů, včetně jejich kombinací, a jejich důsledná sanace. Pro názornou prezentaci rizikového profilu pacientů s iCMP se jeví být nadějnou nová fenotypická klasifikace iktu ASCO [35]. Její přínos, nejen u skupiny nedeter-

minovaných iktů, ukáže její užívání v klinické praxi.

Literatura

- Carolei A, Marini C, Di Napoli M, Di Gianfilippo G, Santalucia P, Baldassarre M et al. High stroke incidence in the prospective community-based L'Aquila registry (1994–1998). First year's results. *Stroke* 1997; 28(12): 2500–2506.
- Bogousslavsky J, Pierre P. Ischemic stroke in patients under age 45. *Neurol Clin* 1992; 10(1): 113–124.
- Mikulík R, Neumann J, Školoudík D, Václavík D. Standard pro diagnostiku a léčbu pacientů s mozkovým infarktem. *Cesk Slov Neurol N* 2006; 69/102(4): 320–325.
- Neumann J, Mikulík R, Václavík D, Školoudík D. Standard pro diagnostiku a léčbu pacientů po tranzitorní ischemické atace. *Cesk Slov Neurol N* 2006; 69/102(4): 326–330.
- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25(5): 457–507.
- Sanák D, Nosál V, Horák D, Bártková A, Zelenák K, Herzig R et al. Impact of diffusion-weighted MRI – measured initial cerebral infarction volume on clinical outcome in acute stroke patients with middle cerebral artery occlusion treated by thrombolysis. *Neuroradiology* 2006; 48(9): 632–639.
- Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. *Cor Vasa* 2007; 49(3): K73–K86.
- From the NIH: New standards for classification and diagnosis of diabetes. *JAMA* 1980; 243(22): 2296–2297.
- Wilson WA, Gharavi AE, Piette JC. International classification criteria for antiphospholipid syndrome: synopsis of a post-conference workshop held at the Ninth International (Tours) aPL Symposium. *Lupus* 2001; 10(7): 457–460.
- World Health Organization Europe. Evaluating Tobacco Control Activities: Experience and Guiding Principles. WHO: Geneva 1996.
- Headache Classification Committee of International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd ed. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl 1): 9–160.
- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kapelle LJ, Biller J, Love BB, Gordo DL et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. *Stroke* 1993; 24(1): 35–41.
- Kristensen B, Malm J, Carlberg B, Stegmayr B, Backman C, Fagerlund M et al. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18/44 years aged in northern Sweden. *Stroke* 1997; 28(9): 1702–1709.
- Naess H, Nyland I, Thomassen L, Aarseth J, Myhr KM. Etiology and risk factors for cerebral infarction in young adults in western Norway: a population-based case-control study. *Eur J Neurol* 2004; 11(1): 25–30.
- Putala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haaspaniemi E et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 45 with first ever ischemic stroke. *Stroke* 2009; 40(4): 1195–1203.
- Rasura M, Spalloni A, Ferrari M, De Castro S, Patella R, Di Lisi F et al. A case series of young stroke in Roma. *Eur J Neurol* 2006; 13(2): 146–152.
- Adams HP, Kappelle LJ, Biller J, Gordon DL, Love BB, Gomez F et al. Ischemic stroke in young adults. Experience in 329 patients enrolled in the Iowa Registry of stroke in young adults. *Arch Neurol* 1995; 52(5): 491–495.

18. Kittner SJ, Stern BJ, Wozniak M, Buchholz DW, Earley CJ, Feaser BR et al. Cerebral infarction in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology* 1998; 50(4): 890–894.
19. Kwon SU, Kim JS, Lee JH, Lee MC. Ischemic stroke in Korean young adults. *Acta Neurol Scand* 2000; 101(1): 19–24.
20. Cerrato P, Grasso M, Imperiale D, Priano L, Baima C, Giraudo M et al. Stroke in young patients: etiopathogenesis and risk factors in different age classes. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18(2): 154–159.
21. Varona JF, Guerra JM, Bermejo F, Molina JA, Gomez de la Cámara A. Causes of ischemic stroke in young adults, and evolution of the etiological diagnosis over the long term. *Eur Neurol* 2007; 57(4): 212–218.
22. Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol* 2003; 2(3): 177–188.
23. Kizer JR, Devereux RB. Clinical practice. Patent foramen ovale in young adults with unexplained stroke. *N Engl J Med* 2005; 353(22): 2361–2372.
24. Cramer SC. Patent foramen ovale and stroke prognosis and treatment in young adults. *J Thromb Thrombolysis* 2005; 20(2): 85–91.
25. Adams HP jr, Kapelle LJ, Biller J, Gordon DL, Love BB, Gomez F et al. Ischemic stroke in young adults. Experience in 329 patients enrolled in the Iowa Registry of stroke in young adults. *Arch Neurol* 1995; 52(5): 491–495.
26. Nedeltchev K, der Maur TA, Georgiadis D, Arnold M, Caso V, Mattle HP et al. Ischemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(2): 191–195.
27. Bartkova A, Sanak D, Dostal J, Herzig R, Otruba P, Vlachova I et al. Acute ischemic stroke in pregnancy: a severe complication of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Neurol Sci* 2008; 29(6): 463–466.
28. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke* 2009; 40(4): 1082–1090.
29. Cífková R, Škodová Z. Dlouhodobé trendy hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v české populaci. *Čas Lék Čes* 2004; 143(4): 219–226.
30. Arboix A, Martí-Vilalta JL. Lacunar stroke. *Expert Rev Neurother* 2009; 9(2): 179–196.
31. Grau AJ, Weimar C, Bugge F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001; 32(11): 2559–2566.
32. You R, McNeil JJ, O'Malley HM, Davis SM, Donnan GA. Risk factors for lacunar infarction syndromes. *Neurology* 1995; 45(8): 1483–1487.
33. Bejot Y, Catteau A, Caillier M, Rouaud O, Durrer J, Marie C et al. Trends in incidence, risk factors, and survival in symptomatic lacunar stroke in Dijon, France, from 1989 to 2006: a population based study. *Stroke* 2008; 39(7): 1945–1951.
34. Herzig R, Vlachová I, Kamarádová D, Mareš J, Novotný D, Rusek J et al. Occurrence of chronic alcohol intake in patients with acute ischemic stroke: a carbohydrate-deficient transferrin study. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27 (Suppl 6): 163.
35. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27(5): 502–508.

Sekce neuroimunologie a likvorologie, Neurologická společnost ČLS JEP

Pořádá ve dnech 11. - 12. června 2010 výroční postgraduální akci

14. Jedličkovy neuroimunologické a likvorologické dny



Program

- Buněčné a humorální mechanismy v patogenezi roztroušené sklerózy a myasthenia gravis
- Nové genetické poznatky u RS
- Panelová diskuze: MRI diagnostika a monitorace RS. Jaké informace očekávají neurologové od radiologů?
- Likvor
- Varia
- Kasuistiky

Vyzvané přednášky

- Prof. Michael Sailer: MRI - new developments in MS imaging
- Prof. Francesca Aloisi: The role of B cells in the pathogenesis of MS
- MUDr. Jiří Piřha: Role T a B buněk v patogenezi a udržování autoimunitního zánětu u myasthenia gravis
- Doc. MUDr. Eva Havrdová: Co se změnilo v algoritmu léčby roztroušené sklerózy za posledních 10 let?

Přihlášky: www.imuno.neurologiefnhk.cz