

doi: 10.48095/ccsnn2021456

Ovlivňují iniciální klinické symptomy výsledný stav pacientů s ischemickým iktem a rekanalizační léčbou?

Do initial clinical symptoms affect the outcome of ischemic stroke patients with recanalization treatment?

Souhrn

Cíl: Cílem bylo posoudit závislost 90denního výsledného klinického stavu na úvodních symptomech ischemické CMP (iCMP) u pacientů léčených intravenózní trombolýzou (IVT) a/nebo endovaskulární terapií (EVT). **Soubor a metodika:** V retrospektivní observační jednocentrové studii jsme v souboru 809 pacientů s iCMP léčených IVT a/nebo EVT zkoumali vliv iniciálních symptomů iCMP, dosažených časů a stupně rekanalizace na 90denní výsledný klinický stav. **Výsledky:** Ve skupině IVT byly jako významné negativní prediktory dobrého 90denního výsledného klinického stavu identifikovány věk (poměr šancí [OR] = 0,94, 95% interval spolehlivosti [CI]: 0,91–0,96), vstupní neurologický deficit (OR = 0,91, 95% CI: 0,86–0,96) a přítomnost parézy končetin (OR = 0,51, 95% CI: 0,25–0,97). Ve skupině EVT (± IVT) byly věk (OR = 0,93, 95% CI: 0,91–0,95) a iniciální neurologický deficit (OR = 0,84, 95% CI: 0,80–0,89) identifikovány jako významné negativní prediktory a úspěšná rekanalizace (OR = 4,31, 95% CI: 2,44–7,81) jako významný pozitivní prediktor dobrého 90denního výsledného klinického stavu (ve všech případech $p < 0,05$). **Závěry:** Naše výsledky prokázaly, že přítomnost parézy končetin byla spojena s horším výsledným klinickým stavem u pacientů léčených pouze IVT, zatímco přítomnost dalších symptomů iCMP neměla vliv na 90denní výsledný klinický stav u pacientů s rekanalizační léčbou.

Abstract

Aim: The aim was to assess the dependency of the 90-day clinical outcome on the initial symptoms of ischemic stroke (IS) in patients treated with intravenous thrombolysis (IVT) and/or endovascular therapy (EVT). **Materials and methods:** In a retrospective, observational, one-center study, we assessed the effect of initial IS symptoms, achieved times and degree of recanalization on a 90-day clinical outcome in a set of 809 IS patients treated with IVT and/or EVT. **Results:** In the IVT group, age (odds ratio [OR] = 0.94, 95% confidence interval [CI]: 0.91–0.96), baseline neurological deficit (OR = 0.91, 95% CI: 0.86–0.96), and the presence of limb paresis (OR = 0.51, 95% CI: 0.25–0.97) were identified as significant negative predictors of a good 90-day clinical outcome. In the EVT (± IVT) group, age (OR = 0.93, 95% CI: 0.91–0.95) and initial neurological deficit (OR = 0.84, 95% CI: 0.80–0.89) were identified as significant negative predictors and successful recanalization (OR = 4.31, 95% CI: 2.44–7.81) as a significant positive predictor of a good 90-day clinical outcome ($P < 0.05$ in all cases). **Conclusions:** Our results showed that the presence of limb paresis was associated with a worse clinical outcome in patients treated with IVT alone, while the presence of other IS symptoms did not affect a 90-day clinical outcome in patients treated with recanalization therapy.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

S. Halúsková¹, R. Herzig¹,
D. Krajíčková¹, A. Hamza²,
A. Krajina³, V. Chovanec³, M. Lojík³,
J. Raupach³, O. Renc³, L. Šimůnek¹,
E. Vítková¹, L. Sobíšek¹, M. Vališ¹

¹ Neurologická klinika, Komplexní cerebrovaskulární centrum, LF UK a FN Hradec Králové

² Neurologická klinika LF UK Hradec Králové

³ Radiologická klinika, Komplexní cerebrovaskulární centrum, LF UK a FN Hradec Králové



prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., FESO, FEAN

Neurologická klinika
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

e-mail: herzig.roman@seznam.cz

Přijato k recenzi: 29. 6. 2021

Přijato do tisku: 6. 10. 2021

Klíčová slova

akutní ischemická cévní mozková příhoda – klinické symptomy – intravenózní trombolýza – endovaskulární terapie – výsledný klinický stav

Keywords

acute ischemic stroke – clinical symptoms – intravenous thrombolysis – endovascular therapy – clinical outcome

Úvod

Klinická manifestace akutní ischemické CMP (iCMP) závisí zejména na lokalizaci v příslušném cévním povodí (eventuálně na pomezí cévních povodí) a na objemu postižené mozkové tkáně. Ikty v přední mozkové cirkulaci (anterior circulation stroke; ACS) představují přibližně 70–80 % všech iCMP, zbytek připadá na ikty v zadní mozkové cirkulaci (posterior circulation stroke; PCS) [1–4]. Mezi typické příznaky ACS patří kontralaterální hemiparéza

a/nebo hemihyestézie, centrální léze lícního nervu, dysartrie, afázie (dominantní hemisféra) a syndrom opomíjení (nedominantní hemisféra). PCS může být na rozdíl od ACS spojen s mnoha méně specifickými příznaky, jako jsou závrať, bolest hlavy, nauzea a zvracení, diplopie, poruchy perimetru, dysartrie, ataxie chůze a končetin, ipsilaterální parézy nebo alterace vědomí [3,5].

Ačkoli nejčastěji se vyskytující klinické symptomy u ACS a PCS jsou dobře defino-

vány, spolehlivá diferenciace mezi ACS a PCS může být někdy obtížná. Způsob, jakým jsou iniciální příznaky iktu referovány, vstupní vyšetření a management akutní fáze ovlivňují časový interval od vzniku iCMP do zahájení léčby. Několik randomizovaných kontrolovaných studií prokázalo, že intravenózní trombolýza (IVT) s podáním rekombinantního tkáňového aktivátoru plazminogenu (recombinant tissue plasminogen activator; rt-PA) a endovaskulární terapie (EVT) před-

Tab. 1. Základní charakteristiky souboru pacientů, dosažená rekanalizace a 90denní výsledný klinický stav.

Sledované parametry	Skupina IVT	Skupina EVT (± IVT)	p
n	398 (49,2)	411 (50,8)	N/A
věk (roky) †	71,17 ± 12,75 (72,0)	71,99 ± 12,43 (74,0)	0,2354
mužské pohlaví	223 (56,0)	172 (41,8)	0,0001
vstupní NIHSS †	7,68 ± 5,00 (6,0)	14,18 ± 6,04 (14,0)	< 0,0001
vaskulární povodí			0,7798
přední	346 (86,9)	361 (87,8)	
zadní	52 (13,1)	50 (12,2)	
klinické symptomy			
paréza končetin	314 (78,9)	388 (94,4)	< 0,0001
pokles ústního koutku	283 (71,1)	342 (83,2)	0,0001
porucha řeči	313 (78,6)	341 (83,0)	0,1582
porucha čítí	61 (15,3)	18 (4,4)	< 0,0001
poruchy visu	28 (7,0)	14 (3,4)	0,0363
vertigo	37 (9,3)	9 (2,2)	0,0001
cefalea	16 (4,0)	2 (0,5)	0,0020
nauzea/vomitus	29 (7,3)	9 (2,2)	0,0015
kvantitativní porucha vědomí	3 (7,5)	26 (6,3)	0,0001
IVT	398 (100,0)	253 (61,6)	< 0,0001
časové intervaly (min)			
ODT †	97,14 ± 57,35 (80,5)	105,30 ± 70,82 (85,0)	0,4089
DNT †	50,10 ± 21,70 (47,0)	41,17 ± 17,29 (40,0)	< 0,0001
ONT †	143,57 ± 64,99 (135,0)	125,28 ± 45,51 (119,0)	0,0005
DGT †	N/A	75,17 ± 40,74 (73,0)	
OGT †	N/A	207,13 ± 87,35 (185,0)	
ukazatele výsledného klinického stavu			
úspěšná rekanalizace (TICI ≥ 2b)	N/A	315 (76,6)	
funkční nezávislost po 90 dnech (mRS ≤ 2)	267 (67,1)	212 (51,6)	< 0,0001
90denní mortalita (mRS 6)	42 (10,5)	99 (24,1)	< 0,0001

Data jsou uvedena jako n (%) pro kategorické proměnné nebo průměr ± SD (medián) pro numerické proměnné †.

DGT – door-to-groin time (interval od příjezdu do nemocnice do punkce tepny v tříslu); DNT – door-to-needle time (interval od příjezdu do nemocnice do aplikace bolusu IVT); EVT – endovaskulární terapie; IVT – intravenózní trombolýza; mRS – modifikovaná Rankinova škála; n – počet pacientů; N/A – neaplikovatelné; NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale; ODT – onset-to-door time (interval od vzniku příznaků do příjezdu do nemocnice); OGT – onset-to-groin time (interval od vzniku příznaků do punkce třísla); ONT – onset-to-needle time (interval od vzniku příznaků do aplikace bolusu IVT); SD – směrodatná odchylka; TICI – Thrombolysis in Cerebral Infarction

stavují léčbu, jejíž účinek je přímo závislý na časovém faktoru – čím dříve jsou zahájeny, tím vyšší je šance na dosažení dobrého výsledného klinického stavu [6,7]. Nicméně doposud se otázkou vlivu specifických symptomů iCMP na konkrétní rekanalizační časy ve standardním terapeutickém oknu zabývalo jen několik studií, které konsenzuálně prokázaly, že existuje korelace mezi iniciálními klinickými symptomy iktu a časovou osou rekanalizační terapie – léčba byla zahájena později u pacientů s méně specifickými symptomy spojenými s PCS [8–10]. Chybí však data o tom, zda je iniciálními symptomy iktu ovlivněn i výsledný klinický stav.

Cílem studie bylo zhodnotit, zda a jakým způsobem je 90denní výsledný klinický stav u pacientů s iCMP léčených IVT nebo EVT (\pm IVT) ovlivněn iniciálními symptomy iktu (primární cíl), dosaženými rekanalizačními časy a stupněm dosažené rekanalizace (sekundární cíl).

Soubor pacientů a metodika

V retrospektivní observační studii byla v jednom centru provedena analýza prospektivně shromážděných dat 809 konsektivních pacientů s iCMP ve věku ≥ 18 let léčených IVT nebo EVT (\pm IVT) v Centru vysoce specializované cerebrovaskulární péče (Komplexním cerebrovaskulárním centru; KCC) FN Hradec Králové (FN HK) v období od 1. ledna 2013 do 31. prosince 2018. U 98 pacientů ze skupiny EVT (\pm IVT) byla IVT provedena v Centrech vysoce specializované péče o pacienty s iktem (Iktových centrech; IC) podle určené spádové oblasti, s následným sekundárním transportem do KCC FN HK.

Hlavním zařazujícím kritériem byla dostupnost validní informace o postižení přední či zadní mozkové cirkulace, získaná na základě odloženého zobrazení mozku. Pacienti s nejednoznačnou lokalizací ischemické léze a také pacienti s iCMP v obou povodích byli z analýzy vyloučeni. ACS byla definována jako symptomatická ischemie v povodí a. carotis interna (ACI), a. cerebri media (ACM) nebo a. cerebri anterior (ACA). PCS jsme definovali jako symptomatickou ischemii vyskytující se v povodí a. vertebralis (AV), a. basilaris (AB) nebo a. cerebri posterior (ACP).

Indikace k rekanalizační léčbě byla stanovena v souladu s platnými národními a mezinárodními doporučeními [11–15]. Všichni kandidáti rekanalizační léčby absolvovali standardní vyšetřovací protokol sestávající z nekontrastní CT mozku vč. CTA se zobra-

Tab. 2. Výskyt iniciálních klinických symptomů u pacientů s iktem v přední (ACS) a zadní (PCS) mozkové cirkulaci.

Klinický symptom	Cirkulace		p
	ACS (n = 707)	PCS (n = 102)	
paréza končetin	636 (89,96)	66 (64,71)	< 0,0001
pokles ústního koutku	588 (83,17)	37 (36,27)	< 0,0001
porucha řeči	593 (83,88)	61 (59,8)	< 0,0001
porucha čítí	64 (9,05)	15 (14,71)	0,105
poruchy visu	5 (0,71)	37 (36,27)	< 0,0001
vertigo	2 (0,28)	44 (43,14)	< 0,0001
cefalea	0 (0)	18 (17,65)	N/A
nauzea/vomitus	1 (0,14)	37 (36,27)	N/A
kvantitativní porucha vědomí	9 (1,27)	20 (19,61)	N/A

Data jsou uvedena jako n (%). Symptomy s dostačujícími frekvencí (výskytem) byly statisticky porovnány pomocí χ^2 testu mezi ACS a PCS; všechny uvedené hodnoty p (oboustranná alternativní hypotéza) jsou po Benjamini-Hochbergově korekci.

ACS – iktus v přední mozkové cirkulaci; PCS – iktus v zadní mozkové cirkulaci; n – počet pacientů; N/A – neaplikovatelné

zením krčních a intrakraniálních tepen [16]. U sekundárně transportovaných pacientů s IVT zahájenou v IC byla po příjezdu do KCC před EVT provedena kontrolní nekontrastní CT mozku k vyloučení hemoragické komplikace a rozvoje významného mozkového infarktu pouze v případě, pokud transport trval déle než 60 min nebo došlo k významnému zhoršení neurologického deficitu. IVT se standardní dávkou rt-PA (Actilyse®; Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Německo) 0,9 mg/kg (maximální dávka 90 mg) byla provedena do 4,5 h od rozvoje symptomů iktu (10 % dávky bylo aplikováno jako úvodní bolus a zbytek formou 60min infuze). Mechanická trombektomie (MT) pomocí stent-retrieverů byla u pacientů s ACS provedena co nejdříve, bez čekání na efekt IVT (pokud byla provedena) a během standardního 6h okna od rozvoje symptomů iktu. Pacienti s ACS s neznámým časem vzniku nebo po 6. hodině od rozvoje prvních příznaků byli léčeni EVT v případě, že perfuzní CT mozku prokázala pouze malou dokonanou ischemii (≤ 70 ml) [17] a přítomnost ischemické penumbry. U pacientů se současně přítomnou okluzí ACI (tandemová okluze) byla provedena perkutánní transluminální angioplastika ACI se zavedením stentu následovaná MT v intrakraniálním řečišti. U nemocných s PCS v důsledku okluze AB byla MT provedena v 24h časovém okně v případě absence rozsáhlého mozkového infarktu. Výběr stent-retrieveru užitého k MT

byl na rozhodnutí intervenčního neurologa. U většiny pacientů byla MT provedena za sedace při vědomí, a pokud to bylo po zhodnocení stavu pacienta možné, nebyla použita celková anestezie.

U všech zařazených pacientů jsme sledovali následující parametry: věk, pohlaví, tíži vstupního neurologického deficitu hodnocenou pomocí škály National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [18], postižené vaskulární povodí (přední/zadní) a přítomnost devíti vybraných klinických symptomů – paréza končetin (mono- nebo hemiparéza/plegie), pokles ústního koutku, porucha řeči (dysartrie, fatická porucha), porucha čítí (hypestézie, anestézie, parestézie), poruchy visu (diplopie, defekty zorného pole), vertigo, cefalea, nauzea/vomitus, kvantitativní porucha vědomí. Výsledný klinický stav po 3 měsících od iktu byl hodnocen pomocí modifikované Rankinovy škály (mRS) (příznivý výsledný klinický stav – mRS ≤ 2 ; mortalita – mRS 6) [19]. Ve skupině pacientů léčených EVT (\pm IVT) jsme navíc hodnotili podání „bridging“ IVT před MT a lokalizaci arteriální okluze – v extrakraniálním úseku ACI (ACIe), intrakraniálním úseku ACI (ACIi), úseku M1 ACM (ACM/M1), úseku M2 ACM (ACM/M2), v ACA, ACP, AV, AB. Míra dosažené rekanalizace byla hodnocena pomocí skóre Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) s úspěšnou rekanalizací definovanou jako TICI 2b/3 [20]. Na základě dostupných časových údajů jsme vyhodnotili pět klíčových časových intervalů – časy od

Tab. 3. Univariační regresní analýza závislosti 90denního výsledného klinického stavu na specifických proměnných.

Vysvětlující proměnná (prediktor)	Dobrý výsledný klinický stav (mRS 0–2)		Mortalita (mRS 6)	
	Skupina IVT (n = 398)	Skupina EVT (± IVT) (n = 411)	Skupina IVT (n = 398)	Skupina EVT (± IVT) (n = 411)
věk (roky)	0,9238 (0,0120); < 0,0001	0,9319 (0,0105); < 0,0001	1,1249 (0,0214); < 0,0001	1,1066 (0,0153); < 0,0001
mužské pohlaví	1,4056 (0,2145); 0,1123	1,2358 (0,2004); 0,291	0,6155 (0,3280); 0,139	1,0316 (0,2335); 0,894
vstupní NIHSS	0,8577 (0,0240); < 0,0001	0,8567 (0,0235); < 0,0001	1,2444 (0,0303); < 0,0001	1,1255 (0,0215); < 0,0001
zadní mozková cirkulace	1,1201 (0,3214); 0,724	0,7071 (0,3038); 0,254	0,6754 (0,5481); 0,474	1,2627 (0,3385); 0,491
klinické symptomy				
paréza končetin	0,3711 (0,3079); 0,0012	1,1726 (0,4296); 0,711	2,7536 (0,5407); 0,061	0,5745 (0,4539); 0,222
pokles ústního koutku	0,6754 (0,2442); 0,108	1,0421 (0,2640); 0,876	1,0178 (0,3609); 0,961	0,8035 (0,2982); 0,4633
porucha řeči	0,7042 (0,2716); 0,196	0,8919 (0,2628); 0,415	2,1449 (0,4931); 0,122	0,4610 (0,2804); 0,0057
porucha čítí	0,7792 (0,2888); 0,388	1,5011 (0,4938); 0,411	0,5522 (0,5452); 0,276	0,6187 (0,6433); 0,455
poruchy visu	1,0385 (0,4194); 0,928	1,7202 (0,5667); 0,339	0,2972 (1,0312); 0,239	0,5155 (0,7726); 0,391
vertigo	1,8734 (0,4145); 0,13	1,1775 (0,6782); 0,81	0,2168 (1,0273); 0,137	0,3878 (1,0670); 0,375
cefalea	2,1837 (0,6496); 0,229	0,0000 (624,1938); 0,981	0,5545 (1,0459); 0,573	3,1735 (1,4190); 0,416
nauzea/vomitus	1,5907 (0,4477); 0,30	0,4617 (0,7141); 0,279	0,2857 (1,0304); 0,224	0,3878 (1,0670); 0,375
kvantitativní porucha vědomí	0,2425 (1,2294); 0,249	0,0330 (1,0246); 0,0008	17,7500 (1,2360); 0,02	4,8864 (0,4157); 0,0001
tepenná okluze				
ACIe	N/A	1,5302 (0,3197); 0,183	N/A	0,5326 (0,4278); 0,141
ACIi	N/A	0,5409 (0,2820); 0,0293	N/A	2,1184 (0,2932); 0,0104
ACM/M1	N/A	0,8586 (0,2198); 0,488	N/A	1,0643 (0,2581); 0,809
ACM/M2	N/A	1,7096 (0,3010); 0,0749	N/A	0,6844 (0,3711); 0,307
ACA	N/A	0,130 (1,0736); 0,0574	N/A	10,0 (0,8250); 0,0052
ACP	N/A	1,3249 (0,5940); 0,636	N/A	1,0521 (0,6768); 0,94
AV	N/A	0,3427 (0,6843); 0,118	N/A	1,1875 (0,6871); 0,802
AB	N/A	0,6328 (0,3634); 0,208	N/A	1,5707 (0,3863); 0,242
IVT	N/A	1,2035 (0,2030); 0,362	N/A	0,8488 (0,2352); 0,486
úspěšná rekanalizace (TICI ≥ 2b)	N/A	3,0105 (0,2480); < 0,0001	N/A	0,5772 (0,2577); 0,0329
časové intervaly				
ODT	1,0024 (0,0023); 0,2786	1,0016 (0,0016); 0,397	0,9895 (0,0049); 0,0307	0,9989 (0,0025); 0,692
DNT	0,9993 (0,0050); 0,8894	0,9818 (0,0082); 0,0254	1,0047 (0,0068); 0,495	1,0038 (0,0099); 0,6991
ONT	1,0021 (0,0019); 0,2714	0,9971 (0,0031); 0,349	0,9925 (0,0037); 0,0416	0,999 (0,0038); 0,7942
DGT	N/A	1,0014 (0,0026); 0,604	N/A	0,9975 (0,9975); 0,4573
OGT	N/A	0,9994 (0,0013); 0,647	N/A	0,9996 (0,0016); 0,8205

Výstupy z modelů univariační logistické regrese pro bivariační výsledný klinický stav (dobrý 90denní klinický výsledek, 90denní mortalita) jsou uváděny následovně: poměr šancí (SE); hodnota p.

AB – a. basilaris; ACA – a. cerebri anterior; ACIe – extrakraniální úsek a. carotis interna; ACIi – intrakraniální úsek a. carotis interna; ACM/M1 – úsek M1 a. cerebri media; ACM/M2 – úsek M2 a. cerebri media; ACP – a. cerebri posterior; AV – a. vertebralis; DGT – door-to-groin time (interval od příjezdu do nemocnice do punkce třísky); DNT – door-to-needle time (interval od příjezdu do nemocnice do aplikace bolusu IVT); EVT – endovaskulární terapie; IVT – intravenózní trombolýza; mRS – modifikovaná Rankinova škála; n – počet pacientů; N/A – neaplikovatelné; NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale; ODT – onset-to-door time (interval od vzniku příznaků do příjezdu do nemocnice); OGT – onset-to-groin time (interval od vzniku příznaků do punkce třísla); ONT – onset-to-needle time (interval od vzniku příznaků do aplikace bolusu IVT); SE – standardní chyba; TICI – Thrombolysis in Cerebral Infarction

vzniku příznaků do příjezdu do nemocnice (onset-to-door time; ODT), od příjezdu do nemocnice do aplikace bolusu IVT (door-to-needle time; DNT), od vzniku příznaků do apli-

kace bolusu IVT (onset-to-needle time; ONT) a ve skupině EVT (± IVT) jsme navíc hodnotili časy od příjezdu do nemocnice do punkce tepny v tříslu (door-to-groin time; DGT) a od

vzniku příznaků do punkce třísla (onset-to-groin time; OGT).

Skupiny IVT a EVT (± IVT) byly statisticky porovnány χ^2 testem nezávislosti pro kate-

Tab. 4. Nejlepší multivariační modely pro 90denní výsledný klinický stav.

Skupina pacientů	Sledovaný parametr (ukazatel klinického výsledku)	Vysvětlující proměnná (prediktor)	OR	CI	p
IVT	dobrý výsledný klinický stav (mRS 0–2)	věk	0,94	0,91–0,96	< 0,0001
		NIHSS	0,91	0,86–0,96	0,0003
	mortalita (mRS 6)	paréza končetin	0,51	0,25–0,97	0,047
		věk	1,08	1,04–1,14	0,0003
EVT (± IVT)	dobrý výsledný klinický stav (mRS 0–2)	NIHSS	1,19	1,12–1,27	< 0,0001
		věk	0,93	0,91–0,95	< 0,0001
		NIHSS	0,84	0,80–0,89	< 0,0001
	mortalita (mRS 6)	úspěšná rekanalizace (TICI 2b/3)	4,31	2,44–7,81	< 0,0001
		věk	1,11	1,08–1,15	< 0,0001
		NIHSS	1,11	1,06–1,17	< 0,0001
		porucha řeči	0,48	0,23–0,99	0,0454
		okluze ACli	2,5	1,30–4,82	0,0059
úspěšná rekanalizace (TICI 2b/3)	0,56	0,31–1,02	0,0571		

CI – 95% interval spolehlivosti; OR – poměr šancí. OR a CI jsou stanoveny na základě multivariační logistické regrese. OR vztahující se k věku a k hodnotě NIHSS představuje marginální (jednotkovou) změnu.

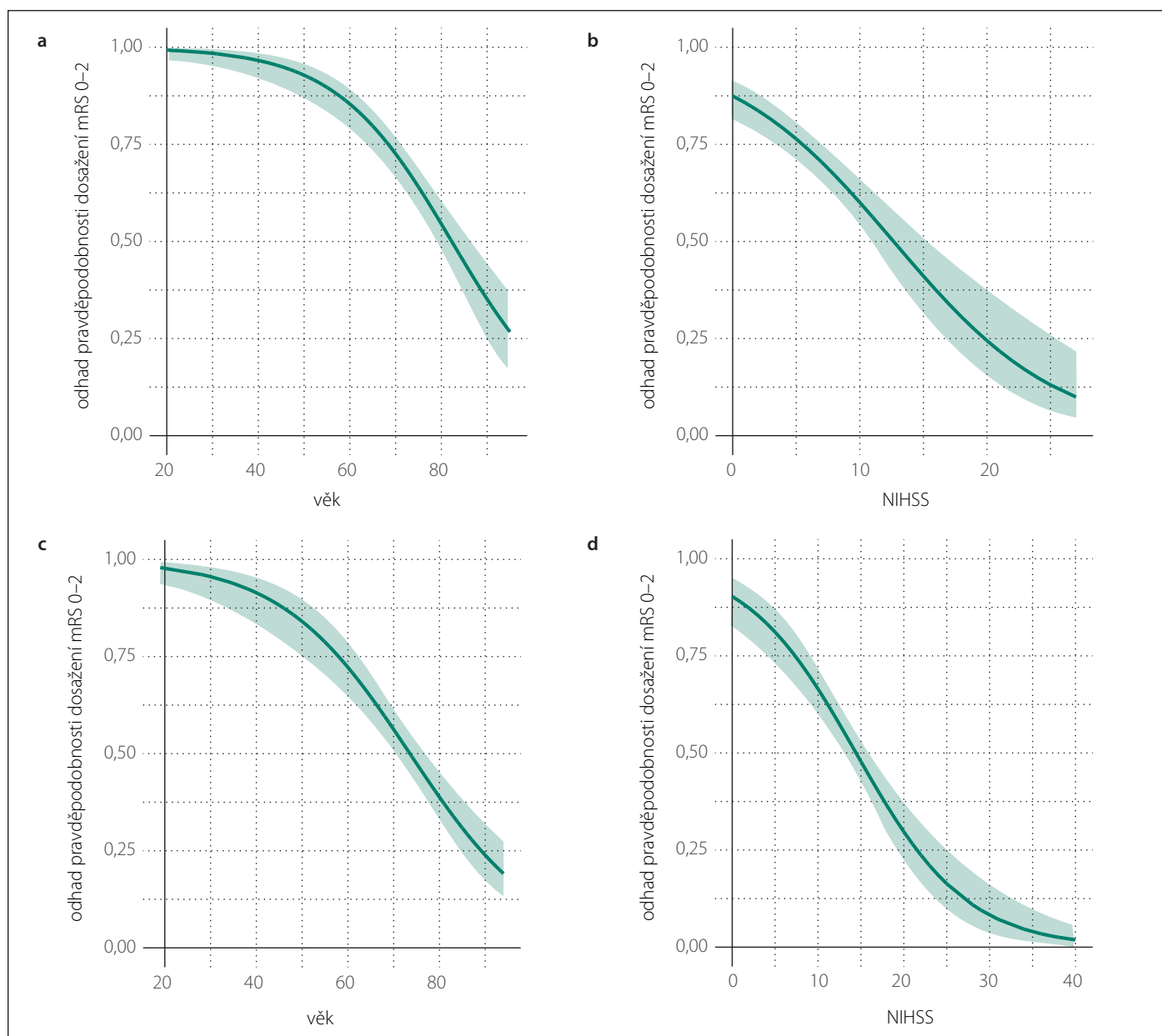
ACli – intrakraniální úsek a. carotis interna; EVT – endovaskulární terapie; IVT – intravenózní trombolýza; mRS – modifikovaná Rankinova škála; NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale; TICI – Thrombolysis in Cerebral Infarction

gorické proměnné (pohlaví, cévní teritorium, přítomnost konkrétních klinických příznaků, 90denní výsledný klinický stav). Skupinové rozdíly v mediánech byly porovnány neparametrickým Mann-Whitneyovým U testem s nevyběrovými směrodatnými odchylkami (SDs) pro numerické proměnné (věk, NIHSS, časové intervaly). Ve skupině pacientů léčených pouze IVT jsme hodnotili závislost 90denního výsledného klinického stavu (dvě binomicky závislé proměnné) na klinických symptomech, dosažených rekanalizačních časech, cévním teritoriu, věku, pohlaví a iniciální hodnotě NIHSS. Ve skupině nemocných s EVT (± IVT) jsme do analýzy kromě výše zmínovaných proměnných zařadili také stupeň dosažené rekanalizace, lokalizaci arteriální okluze a podání IVT před MT. Byla provedena jednorozměrná a následně vícerozměrná regrese analýza. Na základě výsledků metody postupné selekce (stepwise selection) pro logistickou regresi byly vybrány a finálně aplikovány nejvhodnější modely s podmnožinou statistických proměnných nejlépe charakterizujících sledované parametry. Všechny analýzy byly provedeny pomocí statistického softwaru R (www.r-project.org/); byla zvolena 5% hladina významnosti a oboustranná alternativní hypotéza. Všechny uvedené hodnoty p jsou po Benjamini-Hochbergově korekci pro vícečetné testování.

Výsledky

Z 809 konsektivních pacientů s iCMP ve sledované časové periodě bylo 398 (49,2 %) léčeno IVT a 411 (50,8 %) EVT (± IVT). Základní charakteristiky studované populace jsou uvedeny v tab. 1. Většina (74,9 %) pacientů měla izolovanou okluzi velké tepny. U některých nemocných byla přítomna současná okluze několika tepen. Nejčastějším místem uzávěru byl úsek ACM/M1 u 71,8 % pacientů, následovaný ACli (15,1 %), ACM/M2 (13,1 %), ACle (11,2 %), AB (8,3 %), ACP (2,9 %), AV (2,7 %) a ACA (1,9 %). Tandemová patologie (definovaná jako okluze ACI + ACM M1/M2) byla detekována u 11,2 % pacientů. Symptomy porucha čítí, poruchy visu, vertigo, cefalea, nauzea/vomitus a kvantitativní porucha vědomí byly statisticky významně častěji zastoupeny ve skupině pacientů léčených pouze IVT, zatímco příznaky paréza končetin a pokles ústního koutku byly signifikantně častější ve skupině léčené EVT (± IVT). Klinické příznaky paréza končetin, pokles ústního koutku a porucha řeči byly signifikantně častější ve skupině pacientů s ACS, zatímco symptomy poruchy visu, vertigo, cefalea, nauzea/vomitus a kvantitativní porucha vědomí byly častější u pacientů s PCS (tab. 2).

Výsledky jednorozměrné analýzy hodnotící závislost 90denního výsledného klinického stavu na dosažených rekanalizačních časech a dalších faktorech v obou skupinách jsou uvedeny v tab. 3, výsledky vícerozměrné analýzy znázorňuje tab. 4. Jak ve skupině léčené IVT, tak ve skupině s EVT (± IVT) byly věk a vstupní hodnota NIHSS identifikovány jako nezávislé negativní prediktory pro dosažení 90denního dobrého výsledného klinického stavu a jako nezávislé pozitivní prediktory 90denní mortality. Ve skupině pacientů léčených IVT je vysoce pravděpodobné, že pacienti mladší 65 let dosáhnou funkční nezávislosti po 90 dnech (obr. 1a), a existuje rovněž vysoká pravděpodobnost dosažení 90denního dobrého výsledného klinického stavu u pacientů s iniciální hodnotou NIHSS < 5 (obr. 1b). 90denní mortalita se u nemocných léčených IVT významně zvyšuje ve věkové skupině 70–90 let z přibližně 10 na 50 % (obr. 2a) a pacienti se vstupní hodnotou NIHSS > 25 mají více než 60% pravděpodobnost úmrtí do 90 dnů (obr. 2b). Ve skupině pacientů léčených EVT (± IVT) je pravděpodobnost dosažení dobrého 90denního výsledného klinického stavu u pacientů mladších 50 let vysoká (75 % a více) (obr. 1c) a stejně jako u pacientů léčených IVT je v tomto případě vysoce pravděpodobné, že nemocní s hodnotou NIHSS < 5 budou po 90 dnech od iktu soběstační (obr. 1d). U pacientů léčených



Obr. 1. Odhad pravděpodobnosti pro dosažení dobrého 90denního výsledného klinického stavu (mRS 0–2).

(a) na základě věku pro skupinu pacientů s IVT; (b) na základě hodnoty NIHSS pro skupinu pacientů s IVT; (c) na základě věku pro skupinu pacientů s EVT (\pm IVT); (d) na základě hodnoty NIHSS pro skupinu pacientů s EVT (\pm IVT)

Zelená křivka znázorňuje odhad pravděpodobnosti (bodový odhad) pro mRS 0–2 na základě jednotlivých hodnot sledovaného parametru (věk, NIHSS) ve skupinách IVT a EVT (\pm IVT). Barevné (světle zelené) pásmo zobrazuje 95% interval spolehlivosti pro odhad dané pravděpodobnosti.

EVT – endovaskulární terapie; IVT – intravenózní trombolýza; mRS – modifikovaná Rankinova škála; NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale

Fig. 1. Predicted probability of a good 90-day clinical outcome (mRS 0–2).

(a) based on the age for the IVT group; (b) based on the NIHSS for the IVT group; (c) based on the age for the EVT (\pm IVT) group; (d) based on the NIHSS for the EVT (\pm IVT) group

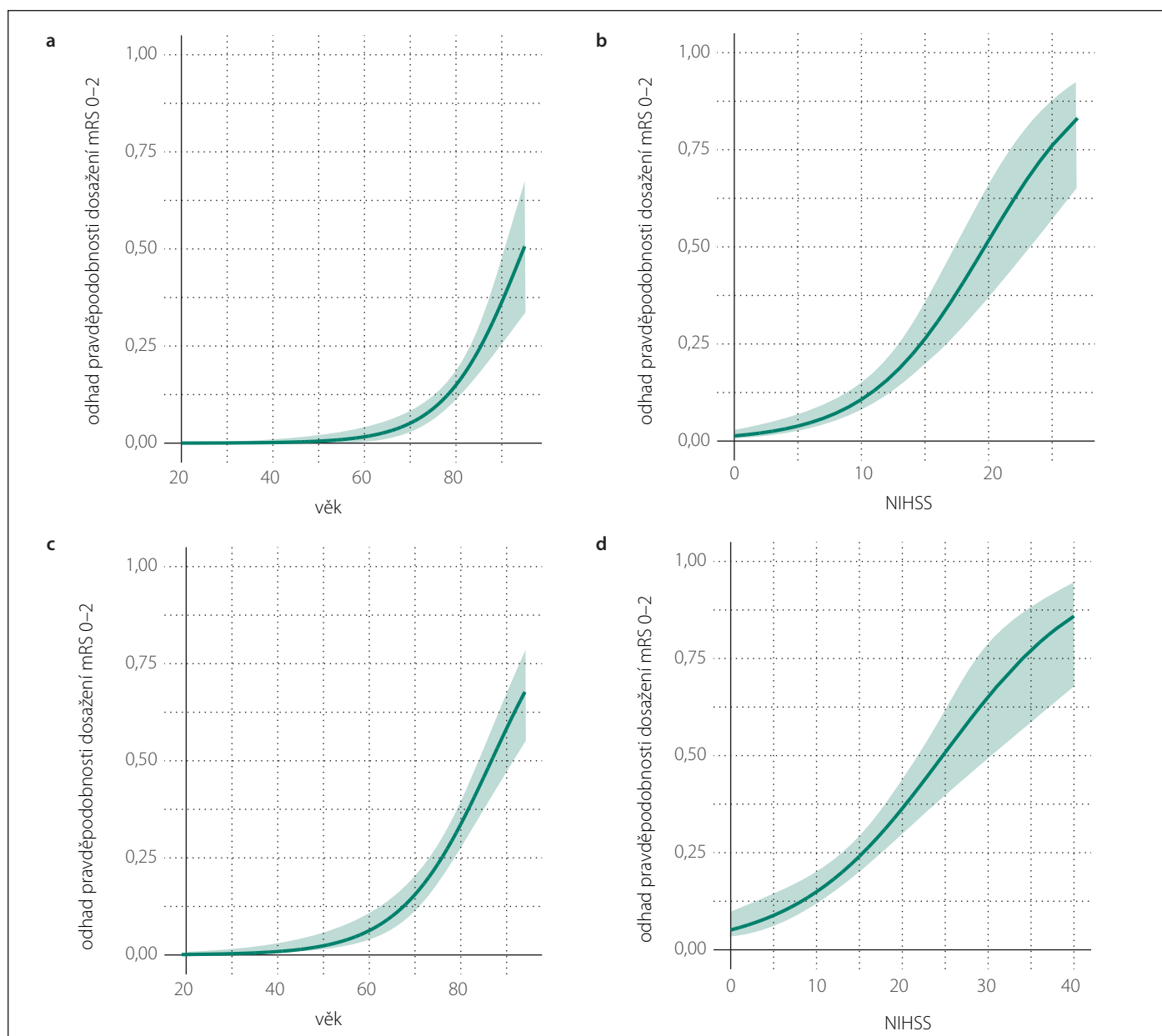
The green curve shows the predicted probability (point estimator) of mRS 0–2 for the range of the observed parameter (age, NIHSS values) in the IVT and EVT (\pm IVT) groups. The colored (light green) area depicts the 95% confidence interval estimate of the probability.

EVT – endovascular therapy; IVT – intravenous thrombolysis; mRS – modified Rankin Scale; NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale

EVT (\pm IVT) se 90denní mortalita významně zvyšuje ve věku 60–90 let z přibližně 10 na téměř 70 % (obr. 2c). Zastoupení pacientů starších 90 let nebylo dostatečné k formulaci

zobecnujícího úsudku. U nemocných s iniciální hodnotou NIHSS > 30 existuje více než 50% pravděpodobnost úmrtí do 90 dnů po iktu (obr. 2d). Přítomnost symptomu paréza

končetin byla identifikována jako další nezávislý negativní prediktor dosažení dobrého 90denního výsledného klinického stavu ve skupině léčené IVT a ve skupině pacientů



Obr. 2. Odhad pravděpodobnosti pro 90denní mortalitu (mRS 6).

(a) na základě věku pro skupinu pacientů s IVT; (b) na základě hodnoty NIHSS pro skupinu pacientů s IVT; (c) na základě věku pro skupinu pacientů s EVT (± IVT); (d) na základě hodnoty NIHSS pro skupinu pacientů s EVT (± IVT)

Zelená křivka znázorňuje odhad pravděpodobnosti (bodový odhad) pro mRS 6 na základě jednotlivých hodnot sledovaného parametru (věk, NIHSS) ve skupinách IVT a EVT (± IVT). Barevné (světle zelené) pásmo zobrazuje 95% interval spolehlivosti pro odhad dané pravděpodobnosti.

EVT – endovaskulární terapie; IVT – intravenózní trombolýza; mRS – modifikovaná Rankinova škála; NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale

Fig. 2. Predicted probability of 90-day mortality (mRS 6).

(a) based on the age for the IVT group; (b) based on the NIHSS for the IVT group; (c) based on the age for the EVT (± IVT) group; (d) based on the NIHSS for the EVT (± IVT) group

The green curve shows the predicted probability (point estimator) of mRS 6 for the range of the observed parameter (age, NIHSS values) in the IVT and EVT (± IVT) groups. The colored (light green) area depicts the 95% confidence interval estimate of the probability.

EVT – endovascular therapy; IVT – intravenous thrombolysis; mRS – modified Rankin Scale; NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale

s EVT (± IVT) úspěšná rekanalizace jako další nezávislý pozitivní prediktor dosažení příznivého klinického stavu po 90 dnech. Ve skupině pacientů léčených EVT (± IVT) byla

navíc přítomnost poruchy řeči nezávislým negativním prediktorem a přítomnost okluze ACIi nezávislým pozitivním prediktorem 90denní mortality.

Diskuze

Relativně velké množství různých prací potvrdilo závislost výsledného klinického stavu u pacientů s iCMP léčených rekanalizační te-

rapíí na stupni dosažené rekanalizace a dosažených rekanalizačních časech [6,7,21–27]. O korelaci iniciálních symptomů iktu a klinického výsledku pacientů s rekanalizační léčbou je však známo jen málo.

Podle publikovaných údajů bylo u pacientů léčených IVT zkrácení ODT spojeno s lepšími funkčními výsledky a kratší DNT u nich koreloval s nižší nemocniční mortalitou [28,29]. Nicméně v našem souboru nebyly ani dosažení příznivého 90denního výsledného klinického stavu, ani 90denní mortalita významně ovlivněny dosaženými rekanalizačními časy, a to jak ve skupině pacientů léčených IVT, tak i EVT (± IVT). Podobně Jung et al uvádějí, že kratší ODT a DNT u pacientů s IVT nebyly spojeny s lepšími funkčními výsledky po 90 dnech od iktu [30]. Předchozí analýzy vztahu mezi časovou osou terapie a klinickým výsledkem po EVT však prokázaly, že kratší OGT významně koreloval s lepšími celkovými výsledky, které zahrnovaly propuštění do domácího prostředí, dosažení funkční nezávislosti, absenci neurologického deficitu při dimisi a po 3 měsících a také nižší míru komplikací vč. nemocniční mortality [25]. Stejně tak i jiní autoři vč. metaanalýzy pěti prospektivních randomizovaných kontrolovaných studií potvrdili, že kratší OGT je asociován s lepším klinickým výsledkem pacientů po iCMP [23,31]. Dargazanli et al ve své analýze zjistili, že OGT se neliší mezi pacienty s vynikajícím (mRS 0–1) a dobrým (mRS 0–2) výsledným klinickým stavem s dosaženou úspěšnou reperfuzí [22]. Tato skutečnost naznačuje, že na výsledný klinický stav pacientů po iCMP mohou mít výraznější vliv i jiné faktory než pouze čas do zahájení léčby.

V naší studii jsme identifikovali věk a vstupní tíži neurologického deficitu jako nezávislé negativní prediktory pro dosažení dobrého 90denního výsledného klinického stavu a jako nezávislé pozitivní prediktory 90denní mortality. Tento výsledek je zcela v souladu s již dříve publikovanými studiemi [23,24] spolu s úspěšnou rekanalizační tepny, která byla identifikována jako další nezávislý pozitivní prediktor dobrého 90denního výsledného klinického stavu ve skupině léčené EVT (± IVT) [22,24]. Za zajímavé považujeme zjištění autorů zkoumajících vliv časné rekanalizace na klinický výsledek u pacientů s iCMP s uzávěrem velké tepny, kteří prokázali, že úspěšná rekanalizace byla nezávislým prediktorem příznivého 90denního výsledného klinického stavu pouze u těch pacientů, u kterých byl vstupně zjiš-

těn závažný neurologický deficit (hodnota NIHSS > 15) [32].

Současná studie je první, která identifikovala jednotlivé iniciální symptomy iCMP jako další prognostické faktory 90denního funkčního výsledku u pacientů s rekanalizační léčbou – přítomnost parézy končetin jako nezávislý negativní prediktor dosažení dobrého 90denního výsledného klinického stavu ve skupině nemocných léčených IVT a přítomnost poruchy řeči jako nezávislý negativní prediktor 90denní mortality ve skupině léčené EVT (± IVT). V naší předchozí publikaci zabývající se problematikou závislosti rekanalizačních časů na klinických symptomech iCMP byla ve skupině léčené pouze IVT přítomnost parézy končetin spojena s kratšími časy ODT a ODT a přítomnost poruchy řeči s kratšími časy ODT, DNT i ODT [10]. Přesto se překvapivě na příznivém výsledném klinickém stavu projevila pouze přítomnost řečové poruchy, zatímco přítomnost končetinové parézy byla spojena s horším výsledkem, i když byly rekanalizační časy kratší u obou uvedených symptomů. U pacientů léčených EVT (± IVT) představoval navíc nález okluze ACLi nezávislý pozitivní prediktor mortality po 90 dnech od iktu.

Mezi hlavní limitace naší studie patří její retrospektivní charakter a částečně chybějící data, která představují běžnou součást datových souborů. Kvalita databáze závisí především na přesnosti a úplnosti lékařských záznamů, ale museli jsme zohlednit i skutečnost, že některé, zejména časové údaje nebylo možné zjistit (např. neznámá doba vzniku iCMP u iktů při probuzení). Analýzovaná data byla navíc extrahována z databáze pouze jednoho centra, uvedené výsledky proto nelze zobecňovat. Na druhou stranu silná stránka této studie spočívá v relativně velkém souboru pacientů a rovněž bychom chtěli vyzdvihnout, že na rozdíl od většiny publikovaných analýz jsme se zaměřili na jednotlivé klinické symptomy s cílem zhodnocení klinického profilu „ukrytého“ za hodnotami NIHSS.

Závěr

V naší studii jsme potvrdili závislost 90denního klinického stavu (dobrého výsledku i mortality) na věku a tíži neurologického deficitu v době léčby u pacientů s iCMP léčených jak pouze IVT, tak i EVT (± IVT) a ve skupině léčené EVT (± IVT) také závislost dosažení dobrého 90denního klinického stavu na dosažení úspěšné rekanalizace. Kromě toho naše výsledky prokázaly, že klinický

výsledek byl také ovlivněn iniciálními symptomy iCMP a přítomností okluze ACLi. Souvislost jednotlivých úvodních klinických příznaků s dosaženými rekanalizačními časy a výsledným klinickým stavem však zůstává nadále kontroverzní a zasluží si být předmětem dalšího výzkumu.

Etické aspekty

Studie byla provedena ve shodě s Helsinskou deklarací z roku 1975 a jejími pozdějšími revizemi (vč. poslední z roku 2013). Studie byla schválena lokální etickou komisí FN HK (21. 4. 2020; č. schválení 202005 S05P). Všichni pacienti při vědomí podepsali formuláře informovaného souhlasu s vhodnou a dostupnou diagnostikou a léčbou. Nezávislí svědci ověřovali podpisy v případech, kdy došlo k technickým problémům.

Finanční podpora

Práce byla částečně podpořena z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR (RVO – FNHK 00179906) a Univerzitou Karlovou (PROGRES Q40).

Konflikt zájmů

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádný konflikt zájmů.

Literatura

1. De Marchis GM, Kohler A, Renz N et al. Posterior versus anterior circulation strokes: comparison of clinical, radiological and outcome characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82(1): 33–37. doi: 10.1136/jnnp.2010.211151.
2. Dorňák T, Herzig R, Kuliha M et al. Endovascular treatment of acute basilar artery occlusion: time to treatment is crucial. *Clin Radiol* 2015; 70(5): e20–e27. doi: 10.1016/j.crad.2015.01.008.
3. Zürcher E, Richoz B, Faouzi M et al. Differences in ischemic anterior and posterior circulation strokes: a clinico-radiological and outcome analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019; 28(3): 710–718. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.016.
4. Frid P, Drake M, Giese AK et al. Detailed phenotyping of posterior vs. anterior circulation ischemic stroke: a multi-center MRI study. *J Neurol* 2020; 267(3): 649–658. doi: 10.1007/s00415-019-09613-5.
5. Tao WD, Liu M, Fisher M et al. Posterior versus anterior circulation infarction: how different are the neurological deficits? *Stroke* 2012; 43(8): 2060–2065. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.652420.
6. Emberson J, Lees KR, Lyden P et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; 384(9958): 1929–1935. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5.
7. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A et al. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2016; 316(12): 1279–1288. doi: 10.1001/jama.2016.13647.
8. Sarraj A, Medrek S, Albright K et al. Posterior circulation stroke is associated with prolonged door-to-needle time. *Int J Stroke* 2015; 10(5): 672–678. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00952.x.
9. Baraban E, Lucas L, Bhatt A. Initial presenting stroke symptoms impact treatment timeline among ischemic stroke patients [abstract]. *Neurology* 2018; 90 (Suppl 15): P4.233.
10. Halúsková S, Herzig R, Krájičková D et al. Acute management should be optimized in patients with less spe-

cific stroke symptoms: findings from a retrospective observational study. *J Clin Med* 2021; 10(5): 1143. doi: 10.3390/jcm10051143.

11. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44(3): 870–947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a.

12. Neumann J, Tomek A, Školoudík D et al. Doporučení postupu pro intravenózní trombolýzu v léčbě akutního mozkového infarktu – verze 2014. *Cesk Slov Neurol N* 2014; 77/110(3): 381–385.

13. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46(10): 3020–3035. doi: 10.1161/STR.0000000000000074.

14. Šaňák D, Neumann J, Tomek A et al. Doporučení pro rekanalizační léčbu akutního mozkového infarktu – verze 2016. *Cesk Slov Neurol N* 2016; 79/112(2): 231–234.

15. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49(3): e46–e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.

16. Krajčůvková D, Krajina A, Herzig R et al. Mechanical recanalization in ischemic anterior circulation stroke within an 8-hour time window. A real-world experience. *Diagn Interv Radiol* 2017; 23(6): 465–471. doi: 10.5152/dir.2017.17049.

17. Sanák D, Nosál V, Horák D 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. doi: 10.1007/s00234-006-0105-0.

18. Goldstein LB, Samsa GP. Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. Extension to non-neurologists in the context of a clinical trial. *Stroke* 1997; 28(2): 307–310. doi: 10.1161/01.str.28.2.307.

19. Hong KS, Saver JL. Quantifying the value of stroke disability outcomes: WHO global burden of disease project disability weights for each level of the modified Rankin Scale. *Stroke* 2009; 40(12): 3828–3833. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.561365.

20. Yoo AJ, Simonsen CZ, Prabhakaran S et al. Refining angiographic biomarkers of revascularization: improving outcome prediction after intra-arterial therapy. *Stroke* 2013; 44(9): 2509–2512. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001990.

21. Vergouwen MD, Algra A, Pfefferkorn T et al. Time is brain(stem) in basilar artery occlusion. *Stroke* 2012; 43(11): 3003–3006. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.666867.

22. Dargazanli C, Consoli A, Gory B et al. Is reperfusion useful in ischaemic stroke patients presenting with a low National Institutes of Health Stroke Scale and a proximal large vessel occlusion of the anterior circulation? *Cerebrovasc Dis* 2017; 43(5–6): 305–312. doi: 10.1159/000468995.

23. Ota T, Nishiyama Y, Koizumi S et al. Impact of onset-to-groin puncture time within three hours on functional outcomes in mechanical thrombectomy for acute large-vessel occlusion. *Interv Neuroradiol* 2018; 24(2): 162–167. doi: 10.1177/1591019917747247.

24. Rentzos A, Karlsson JE, Lundqvist C et al. Endovascular treatment of acute ischemic stroke in the posterior circulation. *Interv Neuroradiol* 2018; 24(4): 405–411. doi: 10.1177/1591019918762320.

25. Jahan R, Saver JL, Schwamm LH et al. Association between time to treatment with endovascular reperfusion

therapy and outcomes in patients with acute ischemic stroke treated in clinical practice. *JAMA* 2019; 322(3): 252–263. doi: 10.1001/jama.2019.8286.

26. Tsvigoulis G, Saqqur M, Sharma VK et al. Timing of recanalization and functional recovery in acute ischemic stroke. *J Stroke* 2020; 22(1): 130–140. doi: 10.5853/jos.2019.01648.

27. Fuhrer H, Forner L, Pruellage P et al. Long-term outcome changes after mechanical thrombectomy for anterior circulation acute ischemic stroke. *J Neurol* 2020; 267(4): 1026–1034. doi: 10.1007/s00415-019-09670-w.

28. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL et al. Timeliness of tissue-type plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke patient characteristics, hospital factors, and outcomes associated with door-to-needle times within 60 minutes. *Circulation* 2011; 123(7): 750–758. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.974675.

29. Ebinger M, Kunz A, Wendt M et al. Effects of golden hour thrombolysis: a prehospital acute neurological treatment and optimization of medical care in stroke (PHANTOM-S) substudy. *JAMA Neurol* 2015; 72(1): 25–30. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3188.

30. Jung S, Rosini JM, Nomura JT et al. Even faster door-to-alteplase times and associated outcomes in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019; 28(12): 104329. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104329.

31. Bush CK, Kurimella D, Cross LJ et al. Endovascular treatment with stent-retriever devices for acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2016; 11(1): e0147287. doi: 10.1371/journal.pone.0147287.

32. Skagen K, Skjelland M, Russell D et al. Large-vessel occlusion stroke: effect of recanalization on outcome depends on the National Institutes of Health Stroke Scale score. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24(7): 1532–1539. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.03.020.

Vzdělávací internetové stránky o demencích

Vážené a milé kolegyně a kolegové,

v roce 2021 skončil 3letý evropský grant Innovation for Dementia in the Danube Region (INDEED), jehož účelem bylo vyvinout elektronickou platformu ke vzdělávání o demencích. Je určena pro organizátory aktivit, instituce a firmy zabývající se kognitivními poruchami a demencemi. Podařilo se vytvořit rozsáhlé internetové stránky. Je možné je používat jakkoli zdarma po registraci, takže např. pro různé výukové účely.

Existují v 5 jazycích vč. slovenštiny a angličtiny. Budeme rádi, když je budete využívat nebo poskytovat dalším nebo informovat o nich kohokoli, pro koho by mohly mít užitek.

v slovenštině: <https://sk.indeed-project.eu/login>

v angličtině: <https://en.indeed-project.eu/login>

prof. MUDr. Aleš Bartoš, PhD

spoluředitel evropského grantu Innovation for Dementia in the Danube Region (INDEED)

Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Univerzita Karlova 3. LF, Praha

Národní ústav duševního zdraví, Klecany

e-mail: ales.bartos@nudz.cz