

MASARYKOVA UNIVERZITA

Lekárska fakulta

**Endovaskulárna liečba pacientov s akútnou ischemickou cievnu
mozgovou príhodou**

Habilitačná práca

MUDr. Andrej Klepanec, Ph.D., MPH

Brno 2020

Obsah

| | |
|---|----|
| Commentary | 6 |
| 1. Úvod | 7 |
| 2. Vývoj a výsledky endovaskulárnej liečby akútnej iCMP | 9 |
| 3. Zobrazovanie pred endovaskulárnou liečbou akútnej iCMP | 14 |
| 4. Technika endovaskulárnej liečby akútnej iCMP | 18 |
| 5. Anestézia v priebehu endovaskulárnej liečby akútnej iCMP | 23 |
| 6. Zadná cirkulácia a endovaskulárna liečba | 24 |
| 7. Endovaskulárna liečba u pacientov s tandemovým uzáverom | 26 |
| 8. Endovaskulárna liečba u pacientov s M2 uzávermi | 29 |
| 9. Radiačná dávka pri endovaskulárnej liečbe akútnej iCMP | 32 |
| 10. Endovaskulárna liečba u pacientov s rekurentným LVO | 36 |
| 11. Endovaskulárna liečba u pacientov s nízkym NIHSS | 40 |
| 12. Histológia zrazenín pri akútnej iCMP | 42 |
| 13. Záver | 45 |
| 14. Literatúra | 46 |
| 15. Zoznam príloh | 59 |

Zoznam skratiek

ADAPT - A Direct Aspiration First Pass Technique

ACM - arteria cerebri media

AHA - American Heart Association

ARTS - Aspiration-Retriever Technique for Stroke

ASA - American Stroke Association

ASPECTS - Alberta Stroke Programme Early CT Score

BASICS - Basilar Artery International Cooperation Registry Study

BGC - balloon-guide catheter

BMI - body-mass index

CAS - karotický stenting

CBF - cerebral blood flow

CBV - cerebral blood volume

CEA - karotická endarterektómia

CI - confidence interval

CMP - cievna mozgová príhoda

CT - počítačová tomografia

CTAG - angiografia pomocou počítačovej tomografie

DSA - digitálna subtrakčná angiografia

EAN - European Academy of Neurology

ESO - European Stroke Organisation

ESMINT - European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy

ESNR - European Society of Neuroradiology

EVL - endovaskulárna liečba

FAST - forced arterial suction thrombectomy

H&E - hematoxylín a eozín

IAT – intraarteriálna trombolýza

iCMP - ischemická cievna mozgová príhoda

LVO - large vessel occlusion

MR - magnetická rezonancia

mRS - modified Rankin scale

MTT - mean transit time

NIHSS - National Institute of Health Scale System

NNT - number needed to treat

OR - odds ratio

RDM – relative dose multiplier

SAVE - Stent-retriever Associated Vacuum-locked Extraction

TICI - Thrombolysis In Cerebral Infarction

TOAST - Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

Zoznam obrázkov

| | |
|--|----|
| Obrázok 1. Multifázická CT angiografia..... | 16 |
| Obrázok 2. Wake up stroke | 17 |
| Obrázok 3. Oklúzia bazilárnej artérie. | 25 |
| Obrázok 4. Tandemový uzáver | 27 |
| Obrázok 5. Rôzne zrazeniny extrahované v priebehu mechanickej trombektómie | 42 |
| Obrázok 6. Histopatologická analýza zrazeniny | 44 |

Commentary

Stroke represents one of the leading causes of death worldwide. Diagnostic and therapeutic process of patients with acute ischemic stroke has dramatically evolved and has changed over the past decade. In 2015 several randomised controlled trials showed clear benefit of endovascular therapy in patients with acute ischemic stroke with large vessel occlusion in anterior circulation in comparison to standard medical treatment with intravenous thrombolysis and paradigm shift in the treatment of patients with acute ischemic stroke has been made and endovascular treatment has become the gold standard of these patients. This has led to implementation of new guidelines, organisation of stroke care system worldwide in different countries in order to promote better services and outcomes of patients with this devastating disease. New dedicated stroke centers have been developed with health care professionals involved in this health care system from patients' transfer to hospitals, imaging, thrombectomy, immediate and postprocedural care of patients. Despite recent advances and tremendous amount of research performed in this area, lots of unresolved questions and challenges remains to be answered in the future.

The aim of this work is to summarise a review of current knowledge in different topics of endovascular treatment in patients with acute ischemic stroke and represent author's own experience with endovascular therapy with commented author's publications in different areas in this topic.

1. Úvod

Celosvetovo patrí cievna mozgová príhoda (CMP) medzi jednu z najčastejších príčin úmrtia pacientov. Údaje o incidencii CMP v Európe sú veľmi rozdielne a sú založené na dátach s odlišnou kvalitou, s najnižšou incidenciou v Taliansku a najvyššou v Chorvátsku a na Ukrajine (1). CMP ovplyvňuje nielen priamo pacientov, ktorí ju prekonal, ale aj rozsiahlu skupinu príbuzných a ostatných v okolí a tým celú spoločnosť. Správna a včasná diagnostika a liečba CMP zásadným spôsobom znižujú dlhodobú invaliditu pacientov s CMP a dlhodobo je táto oblasť objektom rozsiahleho výskumu. Približne 70% CMP je ischemického pôvodu a zvyšok predstavujú hemoragické CMP. Akútna ischemická CMP (iCMP) vzniká najčastejšie na podklade nedokrvania pri uzávere cievy, ktorá zásobuje určitú časť mozgu. Každú minútu mozog stratí v ischemickom povodí viac ako 1,8 milióna neurónov mozgového parenchýmu (2). Približne 24 až 46% pacientov s akútnou iCMP majú uzáver veľkej artérie, tzv. „large vessel occlusion“ (LVO) (3). Intravenózna trombolýza (IVT) pomocou aplikácie alteplázy, tkanivového aktivátora plazminogénu, bola dlhodobo jedinou dokázanou liečebnou možnosťou u pacientov s akútnou iCMP. Po zavedení IVT do liečby pacientov s akútnou iCMP, došlo k postupnému rozvoji aj na poli endovaskulárnej liečby (EVL) s cieľom odstrániť zrazeninu z intrakraniálneho riečiska a zlepšiť výsledky liečby pacientov. Vývoj EVL akútnej iCMP prekonal viacero míľnikov, či už negatívne výsledky endovaskulárnych štúdií v roku 2013 a najmä pozitívne výsledky randomizovaných štúdií s použitím mechanickej trombektómie v rokoch 2015 a 2018, ktoré zmenili dlhodobo zaužívané štandardy v liečbe pacientov s akútnou iCMP. To viedlo celosvetovo k zmene organizácie ako aj prístupu ku zdravotnej starostlivosti o pacientov s akútnou iCMP, ktorá je komplexná, od prednemocničného manažmentu pacientov s včasným rozpoznaním príznakov CMP pacientom alebo jeho okolím s rýchlym transportom pacienta do nemocnice systémom záchranej starostlivosti, cez nemocničný manažment pacienta s adekvátnou zobrazovacou diagnostikou, vhodnou liečbou pacienta a následnou starostlivosťou až po ponemocničný manažment pacienta s vhodnou rehabilitáciou po liečbe. Napriek neustálemu pokroku, početným vedeckým prácam a aktualitám stále zostáva v oblasti EVL akútnej iCMP viacero často diskutovaných otázok. Zaraďujú sa medzi ne otázky ako napríklad využitie zobrazovania pri selekcii pacienta na

trombektómiu, technické aspekty realizácie trombektómie, využitie typu anestézy v priebehu EVL, otázka využitia EVL u pacientov s nízkym NIHSS, riešenie tandemových uzáverov, EVL u pacientov v zadnej cirkulácii alebo pri rekurentných uzáveroch, riešenie M2 uzáverov alebo radiačnej dávky pri trombektómiách. V niektorých týchto oblastiach boli realizované publikácie autora a aj im sa venuje táto habilitačná práca.

2. Vývoj a výsledky endovaskulárnej liečby akútnej iCMP

Endovaskulárna liečba pacientov s akútnou iCMP sa dlhodobo vyvíjala. Z historického hľadiska sa medzi prvé armamentárium využívané na mechanickú trombektómiu pri extrakcii zrazenín z intrakraniálneho riečiska používali MERCI katétre (Stryker, Michigan, USA) a prvý aspiračný systém od Penumbry (Penumbra, Alameda, USA). História EVL akútnej iCMP však nebola spojená len s použitím zariadení na extrakciu zrazenín z intrakraniálneho riečiska, ale primárne so selektívnou aplikáciou trombolytika do miesta uzáveru pomocou intraarteriálnej trombolýzy (IAT). Prvou randomizovanou štúdiou vo fáze II bola štúdia PROACT so 46 pacientami, ktorí boli randomizovaní medzi IAT podaním 6 mg rekombinantnej pro-urokinázy versus placebo u pacientov s uzáverom proximálnych úsekov arteria cerebri media (ACM) v časovom okne do 6 hodín s vyšším stupňom rekanalizácie u pacientov s IAT v porovnaní s placebom (57,7% versus 14,3%, $p = 0,017$), avšak s vyššou ale nie signifikantne mierou symptomatickej hemorágie (4). Nasledovali viaceré štúdie s cieľom preukázať benefit EVL pomocou mechanickej trombektómie (5; 6). V roku 2013 však výsledky 3 randomizovaných kontrolovaných štúdií, IMS III (Interventional Management of Stroke III), SYNTHESIS (Intra-arterial versus Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke) a MR RESCUE (Mechanical retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy) nepreukázali superioritu endovaskulárnej liečby oproti IVT (7; 8; 9). Z hľadiska starostlivosti o pacientov s akútnou iCMP bol prelomový rok 2015, keď 5 veľkých randomizovaných kontrolovaných štúdií, MR-CLEAN (Multicenter Randomized Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke), ESCAPE (Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke), SWIFT PRIME (Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke), EXTEND-IA (Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection), REVASCAT (Randomized Trial of Revascularization with Solitaire FR Device versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within Eight Hours of Symptom Onset), ukázalo jasný benefit v liečbe pacientov s akútnou iCMP a LVO pomocou mechanickej trombektómie v porovnaní so štandardnou liečbou (10; 11; 12; 13; 14). Tieto výsledky viedli v roku 2015 k vytvoreniu konsenzu a v roku 2016 k publikácii nového konsenzu European Stroke Organisation (ESO) v spolupráci s European Society of

Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT), European Society of Neuroradiology (ESNR), European Academy of Neurology (EAN), ako aj vytvoreniu odporúčaní American Heart Association (AHA) a American Stroke Association (ASA) a mechanická trombektómia sa stala prvolíniovou metódou liečby u pacientov s akútnou iCMP s LVO v prednej cirkulácii (15; 16). Ďalším veľkým medzníkom na poli EVL bol rok 2018, kedy pozitívne výsledky publikácií dvoch randomizovaných kontrolovaných štúdií o EVL v rozšírenom časovom okne od 6 do 24 hodín DEFUSE III (Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke 3) a DAWN (DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo), zmenili dovedy zaužívanú dogmu o využití EVL v prednej cirkulácii len u pacientov v časovom okne do 6 hodín aj na jej využitie u vybraných pacientov v časovom okne od 6 do 24 hodín (17; 18). Tieto výsledky viedli tiež k updatu pôvodných odporúčaní ESO/ESMINT/ESNR/EAN ako aj AHA/ASA odporúčaní (19; 20).

Výsledky z 5 randomizovaných kontrolovaných štúdií z roku 2015 boli analyzované v HERMES metaanalýze, ktorej výsledkom pri analýze 1287 liečených pacientov (634 ako EVL a 653 ako kontrola) bolo, že EVL viedla k signifikantnému zníženiu invalidity po 90 dňoch v porovnaní s kontrolnou skupinou (adjusted common odds ratio (OR) 2,49, 95% CI 1,76 až 3,53; $p < 0,0001$). NNT (number needed to treat), čiže počet pacientov, ktorí musia byť liečení, aby došlo k zníženiu invalidity o 1 stupeň na mRS (modified Rankin scale) škále, bol stanovený na 2,6, so 72% úspešnosťou rekanalizácie pri EVL na úrovni TICl (Thrombolysis in Cerebral Infraction) 2b/3 a s mierou symptomatického intrakraniálneho krvácania 4,4%. Záverom HERMES metaanalýzy bolo, že EVL je benefitom u väčšiny pacientov s akútnou iCMP s LVO v prednej cirkulácii bez ohľadu na charakteristiku alebo geografickú lokalizáciu uzáveru s tým, že tieto výsledky budú mať vplyv na štrukturalizáciu starostlivosti na zabezpečenie včasnej liečby pacientov s akútnou CMP na podklade LVO (21). Tieto výsledky a zmeny v odporúčaní celosvetovo viedli k zásadnej zmene organizácie zdravotnej starostlivosti o pacientov s akútnou iCMP a vytvoreniu odporúčaní v jednotlivých krajinách pre manažment pacientov s týmto ochorením. V Českej republike sú aktuálne platné Doporučení pro mechanickou trombektómii akutního mozkového infarktu – verze 2019 a starostlivosť o pacientov s cerebrovaskulárnym ochorením je organizovaná podľa vestníka Ministerstva zdravotníctva Českej republiky z roku 2010 (22; 23). Na Slovensku je starostlivosť o pacientov s akútnou CMP realizovaná a organizovaná formou Odborného usmernenia Ministerstva

zdravotníctva Slovenskej republiky o organizačných a liečebných postupoch prostredníctvom používania mobilnej aplikácie u pacientov s akútnym infarktom myokardu s eleváciou ST na EKG a s náhlou cievnu mozgovou príhodou a odborného usmernenia Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky pre starostlivosť o pacientov s náhlou cievnu mozgovou príhodou v hyperakútnom štádiu z roku 2018 (24; 25).

Otázka, či sú klinické výsledky pri použití mechanickej trombektómie v bežnej každodennej liečbe rovnaké alebo podobné výsledkom randomizovaných kontrolovaných štúdií, resp. v HERMES metaanalýze, bola sledovaná vo viacerých prácach (26; 27; 28; 29; 30; 31). V rozsiahlom Trevo registri v dátach zo 76 centier z 12 krajín bol dobrý výsledok s mRS 0-2 dosiahnutý u 55,3% pacientov (28). V štúdií Deb-Chatterji et al. liečili 264 konšekutívnych pacientov v rokoch 2015 až 2017 a zistili, že mRS 0-2 bolo dosiahnuté u 26,2% pacientov a zlý výsledok mRS 5-6 u 49,2% pacientov s mortalitou 29,2% pacientov, pričom len 33,2% liečených pacientov by splnilo prísne inklúzne kritériá z randomizovaných kontrolovaných štúdií, resp. pri aplikovaní AHA/ASA kritérií pre selekciu pacientov by len 35,4% pacientov splnilo tieto kritériá a 64,6% pacientov by nespĺnilo aspoň jedno z týchto AHA/ASA kritérií. Výsledky v tejto skupine pacientov z reálnej praxe boli horšie ako tie z randomizovaných štúdií ale s podobnou úspešnosťou rekanalizácie, symptomatického intrakraniálneho krvácania ako aj prediktormi výsledku (27). Podobné výsledky boli dosiahnuté aj v práci Wollenweber et al., ktorej cieľom bolo stanoviť „real-world“ mieru reperfúzie a funkčného výsledku pri EVL. Do štúdie bolo zaradených 25 pracovišok v Nemecku v období od júna 2015 do apríla 2018 s liečbou 2265 pacientov s LVO v prednej cirkulácii a 303 pacientov s LVO v zadnej cirkulácii. IVT bola podaná u 56%, úspešná reperfúzia bola dosiahnutá u 83% pacientov, pričom po 3 mesiacoch bol dosiahnutý dobrý výsledok u 37% pacientov pri mortalite 29%, bez rozdielu výsledkov medzi pacientami s LVO v prednej alebo v zadnej cirkulácii (29). Podobne v REVASK registri v Nemecku u 961 pacientov bolo po 3 mesiacoch 38% pacientov s mRS 0-2 v prednej cirkulácii s mortalitou 33,7% (30). V podobnej štúdií Volny et al. bolo cieľom práce porovnať dáta z trombektómie v celej Českej republike za rok 2016 s dátami z HERMES metaanalýzy. Do štúdie bolo zahrnutých 1053 mechanickej trombektómii a výsledky boli podobné s HERMES metaanalýzou z pohľadu bezpečnosti, účinnosti ako aj logistiky s dobrým klinickým efektom 48% po 3 mesiacoch v porovnaní so 46% v HERMES metaanalýze (26). Z technického hľadiska bola napriek dobrým klinickým výsledkom zistená veľká variabilita medzi jednotlivými

centrami vykonávanými trombektómie v niektorých kľúčových časových intervaloch (32). V ďalšej práci Krajíčková et al. sledovali účinnosť a bezpečnosť trombektómie v každodennej praxi u 110 pacientov v okne do 6 hodín, 6-8 hodín a v neznámom časovom okne, pričom po 3 mesiacoch bol dobrý klinický výsledok mRS 0-2 dosiahnutý v celej skupine u 55,5% pacientov, v čase do 6 hodín u 55,4%, v čase od 6 do 8 hodín u 45,5% a pri neznámom čase vzniku u 62,5% pacientov (31).

Výsledky našich úvodných skúseností z bežnej každodennej klinickej praxe s EVL pacientov s akútnou iCMP a LVO boli publikované v rámci BATTs (Bratislava-Trnava Thrombectomy Study) štúdie, resp. BATT registra v období od mája 2013 do júna 2016 v publikácii Haring et al. (33). Výsledky BATTs štúdie ukázali, že dobrý klinický efekt mRS 0-2 bol prítomný u 41% pacientov, s mortalitou 36%, s úspešnou TIC12b/3 rekanalizáciou u 78% pacientov, v súbore pacientov liečených endovaskulárne v porovnaní s kontrolnou skupinou došlo k takmer 10 % poklesu mortality a takmer 14 % viac pacientov bolo funkčne nezávislých 3 mesiace po EVL. V rámci BATT registra bol zo 120 pacientov prítomný dobrý klinický efekt po 3 mesiacoch mRS 0-2 u 31% s mortalitou 38%, úspešná rekanalizácia TIC1 2b/3 bola u 73% pacientov (33).

Ako bolo v úvode spomenuté, existujú viaceré diskutované otázky v problematike EVL akútnej iCMP a jednou z nich je napríklad otázka podania alebo nepodania tzv. bridging IVT pred samotnou mechanickou trombektómiou. Existujú odporcovia podania bridging IVT, ktorí tvrdia, že podanie IVT môže spôsobiť fragmentáciu zrazeniny s distálnou embolizáciou alebo môže zvýšiť priepustnosť hematoencefalickej bariéry s rizikom krvácania. Naopak zástancovia podania bridging IVT tvrdia, že podanie IVT umožňuje rekanalizáciu zrazeniny ešte pred trombektómiou s možnosťou vynechania trombektómie, že kombinovaná liečba je účinnejšia alebo že podanie IVT môže napríklad znížiť pravdepodobnosť infarktu v novej predtým nepostihnutej oblasti. Súčasné odporúčania jasne definujú, že mechanická trombektómia by nemala zabrániť podaniu IVT a IVT by nemala oneskoriť mechanickú trombektómiu, resp. že pacienti vhodní na podanie IVT by ju mali dostať, aj keď sa uvažuje nad mechanickou trombektómiou (19; 20). Snahu odpovedať na otázku podania alebo nepodania IVT pred mechanickou trombektómiou riešila randomizovaná štúdia DIRECT-MT. V 41 akademických centrách v Číne bolo skrínigovaných 1586 pacientov, do štúdie bolo zahrnutých 656 pacientov, pričom 327 podstúpilo mechanickú trombektómiu samostatne a 329 kombináciu

mechanickej trombektómie s IVT. Trombektómia samostatne nebola inferiorna kombinovanej stratégii (adjusted common OR, 1,07; 95% CI, 0,81 až 1,40; $p = 0,04$ pre neinferioritu), ale bola spojená s nižším percentom pacientov s úspešnou reperfúziou pred trombektómiou (2,4% versus 7,0%) a celkovou úspešnou reperfúziou (79,4% versus 84,5%). Mortalita po 90 dňoch bola 17,7% v trombektomickej skupine a 18,8% v skupine s kombinovanou liečbou (34). Výsledky metaanalýzy Mistry et al. výsledkov z 3553 pacientov podporili súčasný stav evidencie v prospech podania IVT pred trombektómiou (35). Rovnako aj nedávna metanalýza 35 štúdií ukázala, že kombinovaná IVT s EVL je spojená s lepším funkčným výsledkom a nižšou mortalitou v porovnaní s samostatnou EVL (36).

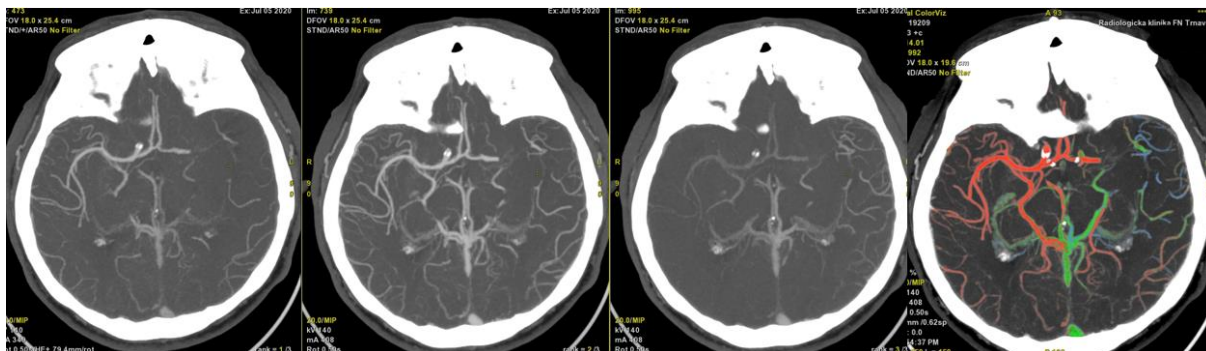
3. Zobrazovanie pred endovaskulárnou liečbou akútnej iCMP

Zobrazovanie pred EVL akútnej iCMP hrá dôležitú úlohu z viacerých hľadísk, či už pri stanovení ischemických zmien, jadra infarktu, pri identifikovaní miesta uzáveru veľkej cievy, pri plánovaní samotnej EVL alebo pri selekcii pacientov na EVL. Prehľad jednotlivých zobrazovacích možností u pacientov s akútnou iCMP sme popísali v publikácii Haršány et al. (37).

Štandardom pri zobrazovaní pred EVL akútnej iCMP je natívne vyšetrenie počítačovou tomografiou (CT). Na natívnom CT vyšetrení sa na kvantifikáciu ischemických zmien v mozgovom parenchýme využíva tzv. ASPECTS (Alberta Stroke Programme Early CT Score) skóre. Čím vyššia je hodnota ASPECTS, tým menší je rozsah akútnej ischemie s menším jadrom. Veľká väčšina randomizovaných štúdií liečila pacientov s vysokým ASPECTS s mediánom 9, čo bolo aj preukázané v HERMES metaanalýze (21). Podľa súčasných odporúčaní by mali byť pomocou EVL liečení pacienti v časovom okne do 6 hodín bez dôkazu veľkého infarktu s ASPECTS ≥ 6 na natívnom CT alebo objemom jadra infarktu ≤ 70 mL (19; 20). Otázkou je liečba pacientov s veľkým jadrom infarktu pri úvodnom zobrazovaní s nízkym ASPECTS < 6 . HERMES metaanalýza odhalila, že pacienti s nízkym ASPECTS 0–5 mali tendenciu priaznivú k intervenčnému výkonu (common OR, 1,24; 95% CI, 0,62 až 2,49). Druhá metaanalýza realizovaná HERMES spolupracovníkmi ukázala, že pacienti s ASPECTS 3-5 mali významný benefit z mechanickej trombektómie (common OR, 2,00; 95% CI, 1,16 až 3,46), avšak pri stratifikácii podľa ASPECTS 0-4 bol v skupine s mechanicou trombektómiou nájdený vyšší výskyt symptomatického intrakraniálneho krvácania (common OR, 3,94; P interakcia = 0,025) (38). Odpoveď na to, či pacienti s veľkým jadrom infarktu s ASPECTS < 6 pri úvodnom zobrazovaní by mali podstúpiť EVL, by mohli dať viaceré v súčasnosti prebiehajúce randomizované štúdie TENSION, TESLA a LASTE štúdia In extremis (39; 40; 41). V štúdii TENSION sa hodnotí účinnosť a bezpečnosť mechanickej trombektómie v porovnaní s medikamentóznou liečbou u pacientov s uzáverom terminálnej ACI alebo M1 segmentu ACM a ASPECTS na CT alebo MR 3–5 a naše pracovisko je aktívnym účastníkom štúdie TENSION. V štúdii TESLA by mala byť stanovená efektivita mechanickej trombektómie proti medikamentóznej liečbe u pacientov vo veku od 18 do 85 rokov s akútnou iCMP s uzáverom

terminálnej ACI alebo M1 segmentu ACM, ASPECTS na CT 2–5 a príznakmi trvajúcimi do 24 hodín. Do LASTE štúdie zase budú zaradení pacienti s ASPECTS ≤ 5 na natívnom CT alebo DWI-MR vyšetrení a u pacientov ≥ 80 rokov s $3 < \text{ASPECTS} \leq 5$ rovnako na natívnom CT alebo DWI-MRI.

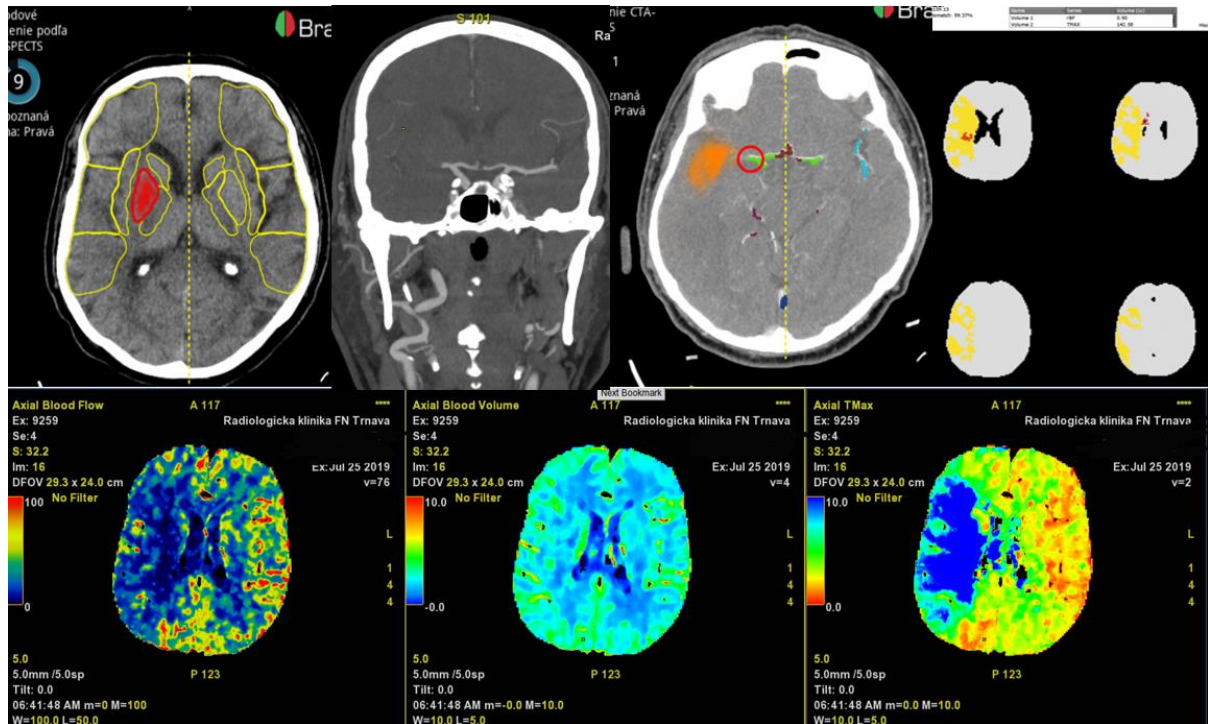
Okrem natívneho CT vyšetrenia je pred EVL nevyhnutné realizovať angiografické vyšetrenie počítačovou tomografiou (CT AG) extrakraniálneho a intrakraniálneho riečiska od aortálneho oblúka po vertex. CTAG nám umožňuje presnú identifikáciu miesta uzáveru, hodnotenie disekcie, aterosklerotického postihnutia s vizualizáciou stenózy, kolaterálneho riečiska a zároveň pomáha podľa anatómie extrakraniálneho a intrakraniálneho riečiska pri samotnom plánovaní EVL. CTAG je možné u pacientov využívať buď vo forme klasickej jednofázovej angiografie alebo pomocou tzv. multifázickej angiografie, pri ktorej sa vyšetrenie realizuje v 3 krokoch, kde po štandardnom CTAG hlavy a krku nasledujú 2 oneskorené fázy intrakraniálneho riečiska, venózna a neskorá venózna fáza (42). Otázka využitia jednofázovej CT AG versus multifázickej CT AG u pacientov s uzáverom intrakraniálneho riečiska bola analyzovaná napríklad v práci Volny et al., kde 20 jednofázových CTAG a 20 multifázických CTAG s M2 uzávermi hodnotilo 10 rádiológov a 10 neurológov zaslepených ku klinickým dátam pacientov a záverom ich práce bolo, že využitie multifázickej CTAG predstavuje benefit pri detekcii zrazeniny u menej skúsených lekárov (43). V našej praxi používame u pacientov pred mechanickou trombektómiou multifázickú CT AG, medzi jej výhody patrí napríklad možnosť hodnotenia karotických T uzáverov, ktoré môžu imitovať uzáver celej ACI, aj v oneskorených fázach, rovnako využitie aj pri iných diskretných distálnych uzáveroch, ktoré môžu byť prehliadnuteľné na jednofázovej CTAG, medzi nevýhody patrí zase vyššia radiačná záťaž, čo je možné ovplyvniť detailným nastavením prístroja s cieľom zachovania adekvátnej kvality vyšetrenia (Obr. 1).



Obrázok 1. Multifázická CT angiografia. 67 ročný pacient s uzáverom M1 ACM vľavo. Zdroj: Archív autora.

Medzi ďalšie možnosti zobrazovania využívané pred EVL akútnej iCMP patrí zobrazenie jadra infarktu a penumbry pomocou perfúzneho zobrazovania pomocou CT alebo MR perfúzie. Pri perfúznom CT vyšetrení sa hodnotia viaceré parametre, ktoré nám umožňujú diferenciáciu jadra infarktu od penumbry ako mean transit time (MTT), time to maximum (Tmax), cerebral blood volume (CBV) a cerebral blood flow (CBF). V roku 2015 v niektorých randomizovaných štúdiách (SWIFT PRIME a EXTEND IA) využívali na selekciu pacientov pred EVL analýzu CT perfúzie pomocou automatizovaného softvéru na báze umelej inteligencie RAPID (IschemaView, Kalifornia, USA). Využitie tejto metodiky bolo skúmané v práci Vanicek et al., ktorá podporila klinickú využiteľnosť automatickej analýzy CT perfúzie v každodennej klinickej praxi (44). V roku 2018 navyše, ako sme vyššie spomínali, došlo v liečbe pacientov s akútnou iCMP k ďalšiemu významnému pokroku a k zmene paradigmy liečby s dôrazom na perfúzne zobrazovanie, pretože výsledky randomizovaných štúdií DEFUSE III a DAWN štúdie preukázali benefit EVL u vybraných pacientov v predĺženom časovom okne od 6 hodín až do 24 hodín (17; 18). Tieto štúdie však zaradovali len pacientov s malým objemom jadra infarktu v DAWN štúdii 7,6 mL (3–8 mL) a pri DEFUSE 3 štúdii 9,4 mL (2,3–25,6 mL) a obe tieto práce takisto využívali na selekciu pacientov softvér RAPID. Otázkou preto je, či by EVL bola benefitom aj u pacientov v rozšírenom časovom okne s väčším objemom jadra infarktu ako bol definovaný v týchto štúdiách. Na našom pracovisku využívame perfúzne zobrazovanie pomocou CT perfúzie u pacientov v rozšírenom časovom okne, resp. s neznámym časom vzniku, pričom na hodnotenie pomeru jadra infarktu a penumbry sa používajú na jednej strane komerčné automatické softvéry od firiem GE a Siemens, ktoré sú súčasťou CT prístrojov ako

aj automatický softvér e-Stroke suite (Brainmix, Oxford, Veľká Británia), ktorý umožňuje okrem hodnotenia pomeru jadra infarktu a penumbry aj pomoc v hodnotení ASPECTS skóre, v identifikácii miesta uzáveru alebo stavu kolaterálneho riečiska (Obr. 2).



Obrázok 2. Wake up stroke. 78 ročný pacient s wake-up strokom s CTAG nálezom uzáveru M1 ACM vpravo s rozsiahlou zónou penumbry na perfúznom CT s predĺženým TMax i CBF a zachovaným CBV. Zdroj: Archív autora.

4. Technika endovaskulárnej liečby akútnej iCMP

Samotná EVL u pacientov s akútnou iCMP a LVO je z veľkej väčšiny realizovaná po kanylácii femorálnej artérie, sondovaní a zavedení podporného katétra do blízkosti postihnutej cievy v extrakraniálnom riečisku. Vo výnimočných prípadoch, keď nie je možné vzhľadom na anatomické pomery sondovať, resp. zaviesť podporný katéter do karotického alebo vertebrálneho riečiska alebo sa dostať k miestu uzáveru, je možné využiť transradiálny, transbrachiálny alebo iné alternatívne prístupy. Khanna et al. v skupine 15 pacientov pri využití transradiálneho prístupu realizovali trombektómiu u všetkých pacientov, s TICl 2b/3 rekanalizáciou u 87% pacientov (45). V štúdiu Tsuji et al. pri transbrachiálnom prístupe bola úspešná revaskularizácia dosiahnutá v 4 z 5 liečených pacientov a tento prístup bol hodnotený ako bezpečná alternatíva pri zlyhaní transfemorálneho prístupu (46). Na našom pracovisku sa v prípade zlyhania transfemorálneho prístupu využíva prístup transbrachiálny aj keď percentuálne zastúpenie tohto prístupu je naozaj minimálne. U pacientov s akútnou CMP a LVO v zadnej cirkulácii pri nepriaznivých anatomických pomeroch, keď už na základe CT angiografického vyšetrenia je jasné, že transfemorálny prístup by bol oveľa zdĺhavejší alebo nebol vôbec technicky možný, využívame výnimočne už primárne namiesto transfemorálneho prístupu tiež transbrachiálny prístup. V prípade zlyhania aj týchto alternatívnych možností prichádza do úvahy ešte priama direktná punkcia karotickej alebo vertebrálnej artérie. Roche et al. využili priamy karotický prístup u 11 pacientov, pričom tento prístup bol úspešný u 10 pacientov a neúspešný u jedného pacienta (47). Z našich skúseností je priamy karotický prístup technicky možný, extrémne zriedkavý, využívame pri tomto prístupe ultrazvukovú navigáciu, medzi najväčšie limitácie, resp. riziká tohto prístupu by sme mohli zaradiť „krátky krk“, resp. obezitu pacientov a riziko vzniku karotickej disekcie, resp. hematómu na krku. V literatúre je popísaná aj možnosť vertebrálneho prístupu pomocou ultrazvukom navigovaných punkcií V3 segmentu vertebrálnych artérií pri mechanickej trombektómii (48; 49). V našej bežnej klinickej praxi sme prístup punkciou vertebrálnej artérie doposiaľ nevyužili.

Podporný katéter zavedený v priebehu EVL do spoločnej karotickej alebo do vnútornej karotickej artérie môže byť buď bez prítomnosti balóna alebo s jeho použitím – tzv. balloon-guide catheter (BGC). Otázka použitia alebo nepoužitia BGC patrí jednu z klasických

diskutovaných tém pri technike samotnej EVL. Zástancovia použitia BGC argumentujú výsledkami štúdií in vitro, kde bolo ukázané, že použitie BGC v porovnaní s klasickými podpornými katétami bez balóna znižuje riziko distálnej embolizácie a zvyšuje efekt obrátenia prietoku (50). V štúdií Mokin et al. použitie BGC v porovnaní s klasickými podpornými katétami signifikantne znížilo výskyt embolizácie v nových oblastiach (51). Na našom pracovisku používame podporný katéter bez balóna Neuron 088 Max (Penumbra, Alameda, USA) najmä pre jeho výraznú flexibilitu s možnosťou dostať sa cez častokrát extrémne tortuózne extrakraniálne karotické riečisko.

V súčasnosti v princípe môžeme rozdeliť techniky na realizáciu mechanickej trombektómie na 3 druhy: použitie stent-retrieverov, použitie aspiračnej trombektómie a kombinácia týchto metód.

Princípom mechanickej trombektómie pomocou stent-retrievera je rekanalizácia miesta intrakraniálneho uzáveru za použitia mikrokatétra s mikrovodičom, umiestnenie mikrokatétra za miesto uzáveru s otvorením stent-retrievera cez miesto uzáveru na niekoľko minút, počas ktorých dôjde k prerezaniu zrazeniny cez oká stent-retrievera a následne k extrakcii stent-retrievera so zrazeninou. V bežnej praxi používame väčšinou 0,021 alebo 0,027 mikrokatétre a 0,014 mikrovodiče. V priebehu posledných rokov došlo k významnému rozšíreniu portfólia rôznych druhov stent-retrieverov na mechanickej trombektómii s cieľom dosiahnuť lepšie mechanické vlastnosti a manipuláciu pri trombektómii (Tabuľka 1). Všetky vyššie spomenuté randomizované kontrolované štúdie v roku 2015, na základe ktorých došlo k zásadnej zmene v liečbe pacientov s akútnou iCMP a LVO, boli realizované za použitia stent-retrieverov a tie boli tiež odporúčané ako prvolíniová metóda mechanickej trombektómie (15; 16). Vo všetkých týchto prácach boli publikovaný vysoký stupeň úspešnej TICI 2b/3 rekanalizácie od 59% do 88% ako aj zlepšenia klinického stavu pacienta s dobrým výsledným funkčným stavom mRS 0–2 po 3 mesiacoch od liečby u 33% až 71% pacientov (10; 11; 12; 13; 14).

Tabuľka 1. Stent-retrievery pre mechanickú trombektómiu

| Výrobca | Stent-retriever |
|---------------|-----------------|
| Stryker | Trevo |
| Phenox | pREset |
| Medtronic | Solitaire |
| Microvention | Eric |
| Micrus | ReVive™ |
| Neuravi | Embotrap |
| Balt | Catch |
| Rapid medical | Tigertriever |
| Acandis | Aperio |

Pri aspiračnej trombektómii sa zase zavedie aspiračný katéter k proximálnej časti intrakraniálneho uzáveru a následne buď pomocou manuálnej aspirácie striekačkou alebo pomocou vákuovej pumpy, ktorá je pripojená ku konci katétra sa realizuje aspirácia, čo môže mať za následok buď odstránenie trombu nasatím do striekačky alebo pumpy a jeho odstránenie z riečiska alebo jeho nasatie a prilepenie na koniec katétra s následnou extrakciou zo systému po vytiahnutí katétra cez podporný katéter z tela pacienta. V súčasnosti sú dostupné viaceré druhy vákuových pump využívaných pri aspiračnej trombektómii. Nikoubashman et al. v in vitro štúdií sledujúcej objemový prietok v priebehu aspirácie s použitím 60 ml Vaclock striekačky (Merit Medical Systems, USA), aspiračnej pumpy Pump MAX (Penumbra, Alameda, USA) ako aj pumpy Medela Dominant Flex, 60-mL VacLok vákuová striekačka a pumpa Medela dosiahli konštantný a vysoký pravdepodobne dostatočný prietok na obrátenie prietoku v priebehu trombektómie s 8F sheathom alebo BGC zavedeným v ACI (52). V zásade bolo použitie aspiračnej trombektómie v intrakraniálnom riečisku dlhodobo reprezentované katétami a systémom Penumbra a bola popísaná pri aspiračnej trombektómii

najprv technika FAST (Foced-suction Aspiration Thrombectomy) a následne technika ADAPT (A Direct Aspiration First Pass Technique) (53; 54). Pri ADAPT technike sa katéter dostane ku proximálnemu koncu uzáveru a jej výhodou je napríklad, že nevyžaduje prechod mikrokatéra cez miesto uzáveru do distálneho intrakraniálneho riečiska, čím potenciálne môže znížiť riziko distálnej embolizácie. V priebehu posledných rokov došlo k rozvoju aspiračných technológií aj u iných výrobcov inštrumentária na mechanickú trombektómiu s vývojom ďalších katétrov pre aspiračnú trombektómiu s rôznymi diametrami ako aj designom katétrom s cieľom zabezpečiť dostupnosť, rôzne vnútorné diametre katétrov, ich flexibilitu a aspiračnú kapacitu (Tabuľka 2).

Tabuľka 2. Katétre pre aspiračnú trombektómiu pri EVL akútnej iCMP

| Výrobca | Katéter |
|--------------|---|
| Penumbra | 3 MAX, 4 MAX, 5 MAX, ACE 60, ACE 64, ACE 68, JET 7, JET D |
| Stryker | Catalyst 6, Catalyst 7, AXS Vecta 71 |
| Medtronic | React 68, ARC |
| Microvention | Sofia, Sofia Plus |

Vzhľadom na to, že všetky randomizované štúdie v roku 2015 využívali na mechanickú trombektómiu stent-retrievery a aspiračná trombektómia nebola zahrnutá ako primárna technika v následných odporúčaníach, otáznou bola rovnocennosť oboch metodík a boli realizované viaceré štúdie na ich porovnanie (55; 56). Štúdia ASTER (Contact Aspiration vs Stent Retriever for Successful Recanalization) bola prvá randomizovaná kontrolovaná štúdia porovnávajúca použitie stent-retrieverov versus aspiračnej trombektómie ako prvolíniovej stratégie v 8 komprehenzívnych cerebrovaskulárnych centrách vo Francúzsku. 381 pacientov bolo randomizovaných a výsledky ukázali podobnú účinnosť pri použití stent-retrieverov ako aj aspiračnej trombektómie, pričom nebol prítomný signifikantný rozdiel medzi skupinami v miere revaskularizácie (aspirácia 85,4% versus stent-retriever 83,1%, $p = 0,53$) ani v miere dobrého funkčného výsledku mRS 0–2 po 3 mesiacoch (aspirácia 45,3% versus stent-retriever 50%, $p = 0,38$) (55). Druhou randomizovanou multicentrickou štúdiou porovnávajúcou obe techniky bola štúdia COMPASS (Aspiration thrombectomy versus stent retriever

thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion), pričom v tejto práci bolo na 15 pracoviskách randomizovaných 270 pacientov a výsledky ukázali po 90 dňoch non-inferioritu funkčných výsledkov pacientov liečených pomocou prvolíniovej aspiračnej trombektómie v porovnaní s prvolíniovou trombektómiou pomocou stent-retrieverov. Pri porovnaní týchto dvoch liečebných stratégií prvolíniová aspirácia (ADAPT) viedla k vyššej úspešnej revaskularizácii na záverečnej angiografii v porovnaní so stent-retrieverami, kde bol použitý ako stent-retriever Solitaire (82,3% versus 68,9%, $p = 0,022$), avšak častejšie bola použitá záchranná liečba inou metodikou v skupine pacientov liečených aspiráciou (38,7% versus Solitaire 13,3%, $p < 0,001$) (56). Práca Bernsen et al. ukázala pri porovnaní aspirácie a stent-retrieverov v dennej praxi podobné výsledky (57).

V prípade kombinovanej EVL môžeme využívať rôzne techniky. Primárne bola využívaná ako kombinovaná technika Solumbra odvodená z firemných názvov mikrokatétra Solitaire a aspiračného katétra Penumbra, pri ktorej sa aspiračný katéter zavedie ku zrazenine, cez zrazeninu sa zavedie stent-retriever a následne sa stent-retriever vtiahne pri paralelnej aspirácii do aspiračného katétra. Variáciou Solumbry je tzv. ARTS (Aspiration (catheter)–(stent) Retriever Technique for Stroke) technika, pri ktorej sa stent-retriever nevtiahne celý do aspiračného katétra ale len jeho krátka proximálna časť, pokiaľ nepríde k vzniku rezistencie a následne sa zariadenia spolu extrahujú, pričom je paralelne nafúknutý balónový podporný katéter (58). Ďalšiu kombinovanú techniku pri trombektómii predstavuje napríklad SAVE (stent retriever assisted vacuum-locked extraction) technika (59). V práci Prochazka et al. porovnávali 5 techník mechanickej trombektómie u 500 pacientov, pričom ADAPT technika bola využitá u 100 pacientov, stent-retriever ako prvolíniový prístup u 196 pacientov, Solumbra technika u 64 pacientov, mechanická trombektómia s implantáciou stentu u 81 pacientov a kombinovaný prístup u 59 pacientov. Výsledkom práce bolo, že ADAPT a stent-retriever ako prvolíniový prístup viedli k signifikantne lepším výsledkom v porovnaní s ostatnými technikami (60). V každodennej praxi pri EVL pacientov s akútnou iCMP využívame na našom pracovisku ako prvolíniovú metódu liečby aspiračnú trombektómiu, v prípade neúspechu využívame kombinovanú techniku.

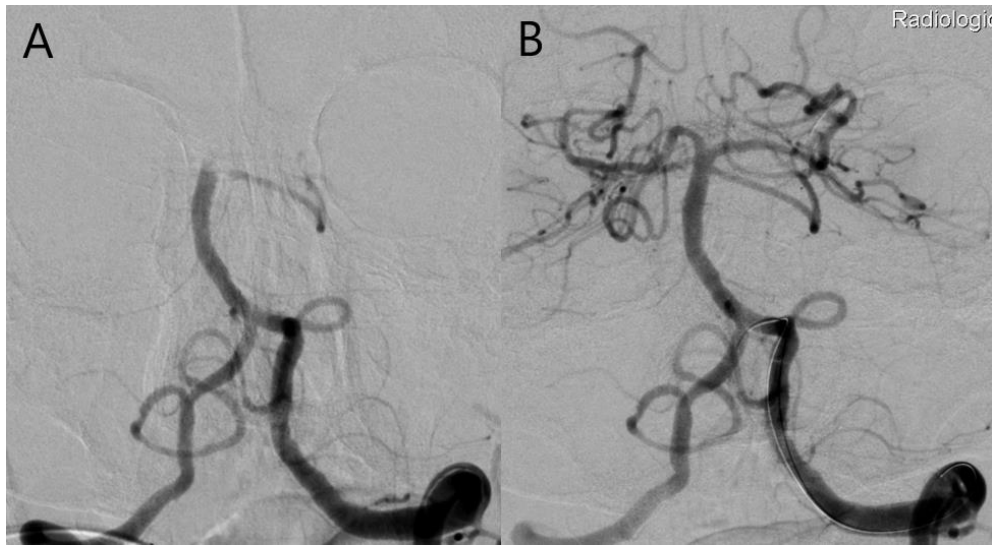
5. Anestézia v priebehu endovaskulárnej liečby akútnej iCMP

Ďalšiu tému, pri ktorej sa rozchádzajú názory odborníkov venujúcich sa mechanickej tromboektómii, predstavuje využitie typu anestézy v priebehu endovaskulárneho zákroku. Existujú dva prístupy, či už využitie celkovej anestézy alebo sedácie. Medzi možné výhody využitia celkovej anestézy sa zaraďujú napríklad menšia bolestivosť pri výkone, menšie riziko aspirácie alebo nižšie riziko pohybov pacienta v priebehu endovaskulárneho výkonu. Na druhej strane nevýhodou celkovej anestézy by mohla byť hypotenzia s potencionálnym znížením prekrvenia mozgu a zhoršením klinického výsledku pacienta. Výhodou sedácie je zase napríklad kratší čas pri realizácii výkonu. V priebehu posledných rokov boli realizované 3 randomizované kontrolované štúdie, SIESTA (Sedation vs Intubation for Endovascular Stroke Treatment), GOLIATH (General or Local Anaesthesia in Intra-arterial Therapy) a ANSTROKE (Sedation Versus General Anaesthesia for Endovascular Therapy in Acute Stroke), ktoré mali za cieľ preskúmať vplyv typu anestézie na neurologické výsledky pri EVL (61; 62; 63). Tieto 3 štúdie mali odlišné primárne ciele ako zmena v NIHSS po 24 hodinách, mRS po 3 mesiacoch, rast infarktu po 48–72 hodinách a neukázali rozdiely v týchto primárnych cieľoch. Nedávno bola publikovaná metaanalýza týchto 3 randomizovaných štúdií, kde bolo ukázané, že celková anestézia v priebehu EVL bola spojená s vyššou šancou funkčnej nezávislosti (OR 1,87, 95% CI 1,15 až 3,03, $I^2=17%$) ako aj úspešnejšej rekanalizácie (1,94, 95% CI 1,13 až 3,3) v porovnaní so sedáciou. Primárnym cieľom metaanalýzy bola funkčná nezávislosť po 90 dňoch mRS 0-2 u 368 pacientov, nebol zistený žiadny rozdiel v úmrtnosti, symptomatickej intrakraniálnej hemorágii, komplikácií anestézy, dĺžke pobytu na jednotke intenzívnej starostlivosti, pneumónii a komplikáciách EVL (64). V súčasnosti prebieha v USA štúdia SEGA (Sedation versus general anaesthesia for endovascular therapy in acute ischaemic stroke), ktorá by mohla pridať nové dáta k tejto téme. Ide o multicentrickú štúdiu a jej cieľom je randomizácia pacientov so začiatkom príznakov do 16 hodín na sedáciu ako kontrolnú skupinu s veľmi prísne kontrolovaným krvným tlakom versus celková anestézia s primárnym cieľom mRS po 90 dňoch a cieľovou vzorkou 216 pacientov (65).

6. Zadná cirkulácia a endovaskulárna liečba

Ďalšou nie jasne zodpovedanou otázkou je využitie EVL u pacientov s LVO v zadnej cirkulácii. Aj keď vyššie spomínané randomizované štúdie potvrdili účinnosť EVL v prednej cirkulácii, v zadnej cirkulácii neboli doteraz publikované výsledky randomizovaných kontrolovaných štúdií, ktoré by potvrdili benefit mechanickej trombektómie oproti najlepšej medikamentóznej liečbe. Podľa súčasných odporúčaní AHA/ASA i ESO/ESMINT mechanická trombektómia v zadnej cirkulácii môže byť rozumná u selektovanej skupiny pacientov – IIb odporúčania, resp. je silné odporúčanie pre terapeutický postup pomocou IVT s EVL (19; 20). V zadnej cirkulácii sa pri mechanickej trombektómii najčastejšie stretávame s uzáverom v oblasti bazilárnej artérie (Obr. 3). Pacienti s uzáverom bazilárnej artérie majú zlú prognózu s vysokou mortalitou. V prospektívnom observačnom registri BASICS (Basilar Artery International Cooperation Registry Study) z 592 pacientov malo 68% pacientov zlý klinický výsledok mRS 4 alebo 5 alebo smrť po 1 mesiaci (66). Táto štúdia nepreukázala nadradenosť EVL, preto bola vytvorená randomizovaná štúdia BASICS (67). Tento rok boli na webinári „Large clinical trials“ v rámci ESO-WSO (World stroke organisation) v máji zverejnené výsledky tejto BASICS štúdie, ktorá analyzovala pacientov s uzáverom bazilárnej artérie, ktorí boli randomizovaní buď na EVL alebo štandardnú medikamentóznou liečbu. Aj keď dáta ešte nie sú v čase písania tejto práce publikované, výsledky prekvapivo nepreukázali predpokladanú redukciiu rizika v prospech EVL, keďže sa predpokladalo, že redukcia rizika v prospech EVL bude 16% a bola nakoniec len 6,6%. Jednou z najväčších doteraz dostupných publikovaných prác o EVL pacientov s uzáverom v zadnej cirkulácii bola nerandomizovaná kohortná štúdia BASILAR, jednalo sa o prospektívny register konsekutívnych pacientov s akútnym uzáverom bazilárnej artérie v časovom okne do 24 hodín v 47 komprehenzívnych stroke centrách v Číne od januára 2014 do mája 2019, pričom pacienti boli rozdelení do skupín buď so štandardnou medikamentóznou liečbou (182 pacientov) alebo štandardnou medikamentóznou liečbou plus EVL (647 pacientov). Po 90 dňoch boli funkčné výsledky pretrvávajúco zlepšené v prospech EVL (adjusted common OR, 3,08 [95% CI, 2,09 až 4,55]; $p < 0,001$), EVL bola spojená so signifikantne vyššou mierou lepšieho mRS 3 a menej (aOR, 4,70 [95% CI, 2,53 až 8,75]; $p < 0,001$) a nižšou mortalitou (aOR, 2,93 [95% CI, 1,95 až 4,40]; $p < 0,001$) napriek zvýšenému

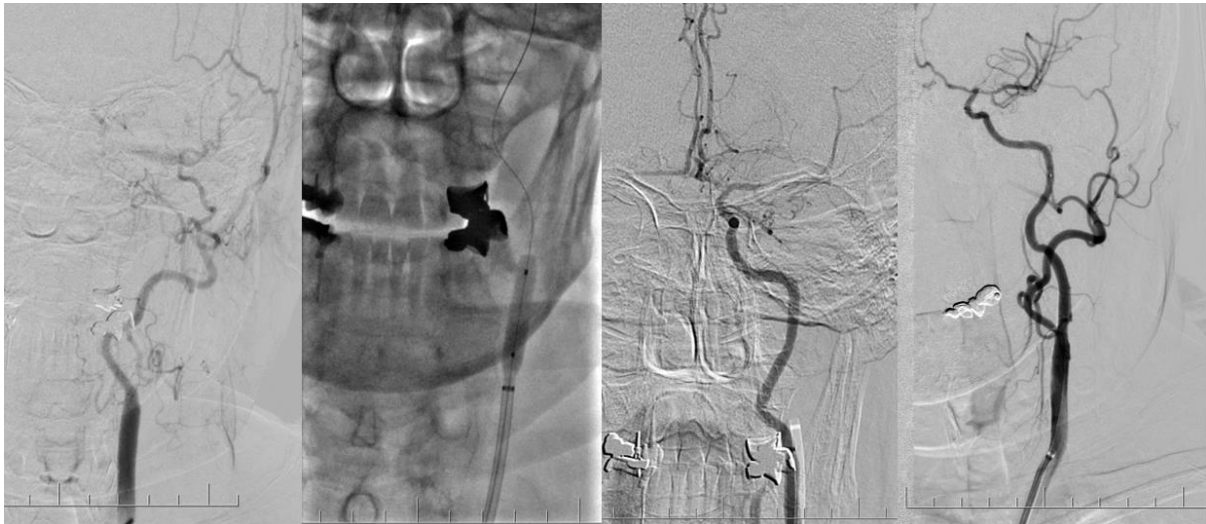
symptomickému intrakraniálnemu krvácaniu (45 zo 636 pacientov [7,1%] versus 1 zo 182 pacientov [0,5%]; $p < 0,001$) (68).



Obrázok 3. Oklúzia bazilárnej artérie. 62 ročný pacient s uzáverom bazilárnej artérie pred (A) a po endovaskulárnej liečbe (B). Zdroj: Archív autora.

7. Endovaskulárna liečba u pacientov s tandemovým uzáverom

Často diskutovanú tému z pohľadu technického prevedenia endovaskulárneho výkonu predstavuje riešenie pacientov s tandemovou léziou. Za tandemovú léziu sa pokladá kombinácia súčasného LVO a závažnej stenózy alebo uzáveru ipsilaterálnej proximálnej ACI (Obr. 3). Existuje niekoľko možných prístupov pri mechanickej trombektómii u týchto pacientov, ako napríklad implantácia stentu do symptomatickej stenózy, realizácia len angioplastiky alebo ponechanie danej stenózy bez akéhokoľvek endovaskulárneho zásahu v akútnej fáze s realizáciou buď karotickej endarterektómie (CEA) alebo karotického stentingu (CAS) v odloženej fáze, pričom každý z prístupov má svoje výhody a nevýhody. Otázkou predstavuje takisto, či má byť najskôr riešená extrakraniálna lézia a následne intrakraniálny uzáver alebo naopak, resp. či má byť napríklad v prípade implantácie stentu karotický stent implantovaný ešte pred trombektómiou alebo po nej. Implantácia karotického stentingu v prípade pacientov, ktorí nie sú dlhodobo na antiagregačnej liečbe, môže viesť k trombotizácii a uzáveru stentu. Na druhej strane potreba podania antiagregačnej liečby v akútnej fáze zvyšuje riziko intrakraniálneho krvácania, rovnako aj podanie bridging IVT pred EVL predstavuje problém z hľadiska okamžitého podania antiagregačnej liečby. V súčasnosti neexistuje jasná evidencia dôkazov na presvedčivú odpoveď na všetky tieto otázky. Wilson et al. v metaanalýze 33 štúdií nezistili žiadny štatisticky významný rozdiel vo výsledkoch pri porovnaní medzi intrakraniálnym alebo extrakraniálnym prístupom ako prvým prístupom ako aj pri porovnaní stentingu a samotnej angioplastiky (69).



Obrázok 4. Tandemový uzáver. 74 ročná pacientka s tandemovým uzáverom ľavostrannej ACI a M1 ACM s angioplastikou a po mechanickej trombektómii s implantáciou stentu do ACI.
Zdroj: Archív autora

Predpokladá sa, že približne 15% CMP vzniká ako následok aterosklerózy karotickej artérie (70). Existujú dlhodobé kontroverzie týkajúce sa využitia CAS alebo CEA u pacientov so symptomatickou alebo asymptomatickou stenózou karotickej artérie. V nedávnej metanalýze 22 štúdií zahŕňajúcich 9753 účastníkov u pacientov so symptomatickou stenózou karotídy pri CAS v porovnaní s CEA bolo vyššie riziko periprocedurálneho úmrtia alebo CMP (primárny bezpečnostný cieľ; OR 1,70, 95% CI 1,31 až 2,19; $p < 0,0001$, $I^2 = 5\%$; 10 štúdií, 5396 účastníkov s vysokou istotou evidencie) a periprocedurálneho úmrtia, CMP alebo infarktu myokardu (OR 1,43, 95% CI 1,14 až 1,80; $p = 0,002$, $I^2 = 0\%$; 6 štúdií, 4861 účastníkov, vysoká istota evidencie). V porovnaní s CEA bol CAS spojený s nižším rizikom infarktu myokardu (OR 0,47, 95% CI 0,24 až 0,94; $p = 0,03$, $I^2 = 0\%$), ochrnutia hlavového nervu (OR 0,09, 95% CI 0,06 až 0,16; $p < 0,00001$, $I^2 = 0\%$) a hematómu v mieste prístupu (OR 0,32, 95% CI 0,15 až 0,68; $p = 0,003$, $I^2 = 27\%$). Kombinácia periprocedurálneho úmrtia alebo CMP alebo ipsilaterálnej CMP v priebehu sledovania bol v prospech CEA (OR 1,51, 95% CI 1,24 až 1,85; $p < 0,0001$, $I^2 = 0\%$; 8 štúdií, 5080 účastníkov, vysoká istota evidencie). U pacientov s asymptomatickou stenózou karotídy nebol významný vzostup periprocedurálneho úmrtia alebo CMP pri CAS v porovnaní s CEA (OR 1,72, 95% CI 1,00 až 2,97; $p = 0,05$, $I^2 = 0\%$; 7 štúdií, 3378 účastníkov; priemerná istota evidencie). Riziko periprocedurálneho úmrtia alebo CMP alebo ipsilaterálnej CMP v priebehu

sledovania sa nelíšilo signifikantne medzi CAS a CEA (OR 1,27, 95% CI 0,87 až 1,84; p = 0,22, I² = 0%; 6 štúdií, 3315 účastníkov; priemerná istota evidencie) (71).

V problematike karotického stentingu, nie síce v oblasti akútneho riešenia v priebehu mechanickej trombektómie, sme publikovali prácu zaoberajúcou sa využitím karotického stentingu u osemdesiatnikov v centre s vysokým počtom výkonov Madaric et al. (72). Cieľom práce bolo analýza včasných a strednodobých výsledkov u pacientov liečených pomocou CAS v porovnaní s mladšou vekovou skupinou. V našom súbore pacientov starších viac ako 80 rokov, u ktorých bola symptomatická alebo asymptomatická stenóza ACI riešená endovaskulárne pomocou CAS, bolo 286 konsekutívnych pacientov (vek 69 ± 9 rokov s priemerom stenózy $83 \pm 9\%$), 236 pacientov bolo mladších ako 80 rokov (67 ± 7 rokov) a 53 pacientov starších ako 80 rokov (83 ± 3 rokov). Hodnotený bol výskyt neurologických komplikácií, infarktu myokardu a celkovej mortality po CAS v 30-dňovom a šesťmesačnom sledovaní. Výskyt CMP/mortality v 30-dňovom, respektíve šesťmesačnom sledovaní boli 1,7 % (5 pacienti) a 5,2 % (15 pacienti). Nebol významný rozdiel vo výskyte CMP/mortality po 30-dňoch [3,9 % versus 1,3 %, OR 1,03 (0,97 až 1,09)], podobne ako po šiestich mesiacoch medzi skupinami [7,8 % versus 4,6 %, OR 1,03 (0,95 až 1,13)]. Aj keď bol prítomný trend k vyššiemu výskytu nežiadúcich účinkov po CAS u osemdesiatnikov, naše výsledky nepodporili vylúčenie liečby pomocou CAS v tejto vekovej skupine v centrách s vysokým počtom pacientov liečených pomocou CAS.

8. Endovaskulárna liečba u pacientov s M2 uzávermi

Napriek tomu, že EVL sa stala zlatým štandardom liečby u pacientov s akútnou CMP a uzáverom M1 ACM a/alebo ACI, ďalšou dlhodobo diskutovanou otázkou bolo riešenie M2 uzáverov. EVL môže byť v tomto prípade totiž spojená s vyšším rizikom periprocedurálnych komplikácií vzhľadom na menší priemer cievy a dlhšiu vzdialenosť ku miestu uzáveru (73). Ukázalo sa tiež, že podanie IVT pri distálnych uzáveroch je spojené s vyšším percentom rekanalizácie v porovnaní s proximálnymi uzávermi (74). Podľa AHA/ASA odporúčaní môže byť EVL realizovaná u dôkladne vybraných pacientov s M2 uzáverom v časovom okne do 6 hodín s využitím stent-retrieverov, avšak benefity zostávajú neisté (IIb odporúčanie) (20). Panel expertov (11 z 11 hlasov) zase v ESO/ESMINT odporúčaní hovorí, že pacienti s M2 uzávermi splnili inklúzne kritériá vo väčšine randomizovaných štúdií a preto je pri nich mechanická trombektómia rozumná (19).

Využitiu trombektómie u pacientov s M2 uzávermi sme sa venovali v publikácii Harsany et al. (75). Práca pozostávala z retrospektívnej analýzy 82 pacientov s akútnou CMP v období od marca 2016 do júna 2019 a cieľom bolo posúdiť bezpečnosť a účinnosť aspiračnej trombektómie ako prvolíniovej metódy liečby u pacientov s M2 uzávermi a porovnať výsledky u pacientov s rôznymi typmi M2 uzáverov. Typy endovaskulárne riešených M2 uzáverov boli nasledovné: dominantná M2 vetva 51%, kodominantná M2 vetva 44% a nedominantná vetva 5%, uzáver na ľavej strane u 58,5% a vpravo u 41,5% pacientov. V celej skupine bol priemerný vek pacientov v skupine pacientov $71,9 \pm 13,4$ rokov, 47,6% boli muži a medián NIHSS skóre pri prijatí bol $11,11 \pm 5,14$. Priemerné ASPECTS na natívnom CT pri prijatí bolo $9,22 \pm 1,24$; 50% pacientov dostalo pred EVL IVT. Priemerný čas od začiatku príznakov do začiatku EVL bol $262,76 \pm 109,35$ minút a priemerný čas od punkcie k rekanalizácii bol $27,22 \pm 15,81$ minút. Priemerný počet pasov v priebehu jednej trombektómie bol $2,06 \pm 1,18$. Úspešná rekanalizácia TICI skóre 2b/3 bola dosiahnutá u 91,5% pacientov. Aspiračná trombektómia bola využitá u 72,5% pacientov, u 27,5% pacientov bola liečba realizovaná kombináciou aspiračnej trombektómie so stent-retrieverom. Symptomatická intrakraniálna hemorágia bola prítomná u 6,1% pacientov. Medzi jednotlivými M2 skupinami nebol zistený rozdiel v NIHSS pri prijatí ($p = 0,523$). U 80,49% pacientov došlo k zníženiu NIHSS skóre 7 dní po EVL (z $11,11 \pm 5,14$ na $6,32$

$\pm 8,12$) ($p < 0,001$). Na 3 mesačnej kontrole nebol zistený signifikantný rozdiel v dobrom a zlom výsledku medzi pacientami s uzáverom dominantnej, kodominantnej alebo nedominantnej M2 vetvy ($p = 0,662$). Po 3 mesiacoch bolo 50% zo všetkých pacientov v dobrom klinickom stave mRS 0-2. Pacienti so zlým výsledkom mRS 3-6 mali signifikantne vyšší vek ($p < 0,001$), viac symptomatických intrakraniálnych krvácaní po trombektómii ($p = 0,05$), vyššie NIHSS pri prijatí ($p < 0,001$), častejšie diabetes mellitus ($p = 0,022$) a takisto hypertenziu ($p = 0,013$). V multivariačnej ordinálnej logistickej regresnej analýze nízky vek (OR 0,932, 95% CI 0,878 až 0,988) a nízke NIHSS pri prijatí (OR 0,893, 95% CI 0,805 až 0,991) boli nezávislými prediktormi dobrého klinického výsledku.

Okrem tejto našej práce niekoľko štúdií skúmalo výsledky pacientov, ktorí boli endovaskulárne liečení pre uzáver M2 segmentov ACM. V metaanalýze M2 uzáverov realizovanej autormi Chen et al. boli prítomné excelentné výsledky u 40% a dobré výsledky u 62% pacientov po 3 mesiacoch (76). V metaanalýze autorov Saber et al. funkčná nezávislosť mRS 0–2 bola u 59% pacientov (77). V HERMES metaanalýze bolo analyzovaných 130 pacientov s M2 uzávermi, s mTICI skóre 2b/3 u 59,2% pacientov a lepším klinickým výsledkom u endovaskulárne liečených pacientov v porovnaní s kontrolnou skupinou (58,2% versus 39,7%, $p = 0,03$) (78). V našej práci sme dobrý klinický výsledok po 3 mesiacoch pozorovali u 50% pacientov. Porovnanie výsledkov pacientov liečených pre M1 a M2 uzáver bolo realizované v niekoľkých štúdiách. V metaanalýze autorov Saber et al. nebol preukázaný signifikantný rozdiel v TICI rekanalizácii a mortalite medzi M1 a M2 uzávermi; funkčný výsledok bol lepší napriek vyššej miere symptomatických krvácaní pravdepodobne kôli nižšiemu NIHSS skóre pri prijatí (77). Navia et al. zistili, že medzi pacientami s M1 a M2 uzávermi bola porovnateľná dobrá reperfúzia mTICI skóre 2b/3 (93% versus 92%, $p = 1,00$), funkčná nezávislosť (57% versus 70%, $p = 0,18$), symptomatické intrakraniálne krvácanie (1,6% versus 2,7%, $p = 0,55$), závažné vedľajšie účinky spojené so zariadením, resp. zákrokom po 30 dňoch (4,0% versus 8,1%, $p = 0,39$) ako aj mortalita po 90 dňoch (6,6% versus 2,7%, $p = 0,69$) (79). V našej práci sme neporovnávali výsledky medzi pacientami s M1 a M2 uzávermi.

Ďalšiu otázku v liečbe pacientov s M2 uzávermi predstavuje, či rozlišovať pri liečbe uzáver dominantnej alebo nedominantnej M2 vetvy. V štúdiu Compagne et al. nenašli evidenciu toho, že pacienti buď s uzáverom dominantnej alebo nedominantnej M2 vetvy by mali byť vyradení

z EVL (80). V HERMES metaanalýze bola EVL najviac efektívna u pacientov s proximálnym M2 uzáverom (n = 116, adjusted OR 2,68, 95% CI 1,13 až 6,37) a u pacientov s dominantným M2 uzáverom (n = 73, adjusted OR 4,08, 95% CI 1,08 až 15,48) (78). Výsledky našej štúdie, pravdepodobne síce aj na podklade malej vzorky pacientov s analýzou nízkej sily a bez prítomnosti kontrolnej skupiny, neukázali rozdiel v klinickom výsledku po EVL medzi uzávermi dominantných, kodominantných alebo nedominantných M2 vetiev. Tieto výsledky spolu s našimi výsledkami o podobnej distribúcii NIHSS medzi uzávermi dominantných, kodominantných a nedominantných M2 vetiev pred EVL podporujú teóriu, že kaliber M2 vetvy by nemal byť faktor, na základe ktorého by mali byť pacienti vyradení z mechanickej trombektómie.

Pri M2 uzáveroch bola väčšina prác zameraná na použitie stent-retrieverov. V multicentrickom registri skúmajúcom M2 uzávěry, použitie novej generácie aspiračných katétrov viedlo k podobným výsledkom ako pri použití stent-retrieverov (81). V ASTER štúdiu v analýze subskupiny M2 uzáverov boli dosiahnuté podobné výsledky pri porovnaní aspirácie a stent-retrieverov bez signifikantného rozdielu s mierou rekanalizácie 87,5%, mierou symptomatického intrakraniálneho krvácania 5% a funkčnou nezávislosťou po 3 mesiacoch u 52,6% pacientov (82). Naše výsledky sú porovnateľné, s TICI 2b/3 rekanalizáciou u 91,5% pacientov, symptomatickým intrakraniálnym krvácaním u 6,1% pacientov a dobrým funkčným výsledkom po 3 mesiacoch u 50% pacientov. Miera symptomatického intrakraniálneho krvácania, ktoré predstavuje jednu z hlavných obáv pri endovaskulárnej liečbe M2 uzáverov, 6,1% v našej štúdiu, bola nižšia ako napríklad 10% výskyt publikovaný v metaanalýze Saber et al. (77).

9. Radiačná dávka pri endovaskulárnej liečbe akútnej iCMP

Narastajúci počet mechanických trombektómií vedie na jednej strane k záchrane a zlepšeniu kvality obrovskej skupiny pacientov, na druhej strane k zvýšeniu radiačnej dávky pacientov a personálu vykonávajúceho neurointervenčné zákroky. Niekoľko štúdií analyzovalo radiačné dáta pacientov z EVL akútnej CMP (83; 84; 85; 86; 87; 88; 89). Avšak štúdie o dátach pre personál v priebehu mechanickej trombektómie neboli dostupné.

Problematiku radiačnej dávky pacienta a operátora v priebehu EVL akútnej iCMP sme riešili v publikácii Klepanec et al. (90). V období od októbra 2017 do januára 2019 boli prospektívne zbierané radiačné dáta pacientov a operátorov z dozimetrie v reálnom čase zo všetkých realizovaných konsektívnych trombektómií. U každého pacienta podstupujúceho trombektómiu boli zbierané nasledovné dáta: celková DAP (dose area product) (Gy cm^2), kumulatívna air kerma (mGy), fluoroskopická DAP (Gy cm^2), fluoroskopická dávka (mGy), fluoroskopický čas (min), akvizičná DAP (Gy cm^2), akvizičná dávka (mGy), akvizičný čas (sekundy) a počet obrázkov v priebehu DSA. Každá trombektómia bola vykonaná buď jedným alebo druhým hlavným operátorom a obaja boli vybavení v priebehu výkonu dozimetrickým systémom v reálnom čase RaySafe i3 (Unfors RaySafe AB, Švédsko), ktorý bol pripojený na vonkajšiu časť olovenej zástery na vrečko v ľavej časti hrudníka.

Celkovo bolo v priebehu štúdie liečených a zaradených do štúdie 179 pacientov. Stredný vek pacientov bol $70,4 \pm 13,2$ rokov, 53,1% boli muži. Pre každú trombektómiu, priemerná stredná celková DAP bola $26,5 \pm 16,9 \text{ Gy cm}^2$, kumulatívna air kerma bola $199,0 \pm 148,1 \text{ mGy}$ a flurosopický čas bola $9,7 \pm 6,4$ minút. V dozimetrii v reálnom čase bola priemerná dávka neurointervenčionalistu pre trombektómiu $7,7 \pm 7,4 \mu\text{Sv}$. Výška ($p = 0,018$), váha ($p = 0,004$), body mass index ($p = 0,015$), čas od punkcie k rekanalizácii ($p < 0,001$), fluoroskopický čas ($p < 0,001$), počet pasov ($p < 0,001$), úspešná TICI 2b/3 rekanalizácia ($p = 0,034$) a použitie aspiračnej trombektómie ($p < 0,001$) boli nezávislé faktory ovplyvňujúce celkovú DAP, zatiaľ čo úvodné NIHSS ($p = 0,043$), čas od punkcie do rekanalizácie ($p = 0,003$), fluoroskopický čas ($p = 0,009$) a počet pasov ($p = 0,009$) boli faktory ovplyvňujúce dávku operátora.

Na základe výsledkov našej štúdie boli stanovené nové nižšie lokálne dávkové referenčné úrovne pre mechanickú trombektómiu v porovnaní s predchádzajúcimi prácami. Hassan a Amelot analyzovali radiačné dáta pacientov u 755 neurointervenčných výkonov na biplanárnom angiografickom systéme, z čoho bolo 73 mechanických trombektómií, stredná celková DAP bola 91 Gy cm², kumulatívna air kerma bola 0,807 Gy a subskupine bola dávka 110 Gy cm² pre DAP, 1,020 Gy pre kumulatívnu air kermu, 30 minút pre fluoroskopický čas a 460 pre snímky na DSA (87). Acton et al. analyzovali dáta pri 246 neurointervenčných výkonoch, z nich bolo 10 trombolýz/trombektómií pri iCMP a stredná DAP bola 91 Gy cm² (86). V ďalšej práci zaoberajúcou sa dávkami pri trombektómii bola na monoplanárnom angiografickom systéme celková DAP 170 Gy cm² a kerma 0,96 Gy, zatiaľ čo na biplanárnom angiografickom systéme celková DAP 140 Gy cm² a kerma 0,97 Gy (85). V našej štúdii celková DAP bola 27 Gy cm², kumulatívna air kerma 0,20 Gy a počet obrázkov 126, čo sú dávky významne nižšie v porovnaní s ostatnými prácami (85; 87; 86; 89; 83). K tomuto výsledku mohlo viesť niekoľko faktorov. Prvým faktorom bol pravdepodobne signifikantne kratší fluoroskopický čas pri trombektómii: 10 minút v našej štúdii versus od 27 do 42 minút v predchádzajúcich štúdiách (84; 83; 87; 88). Procedurálne časy boli nižšie napriek faktu, že v priebehu štúdie boli do nej zaradení všetci konšektívni pacienti a takisto pacienti s iCMP v zadnej cirkulácii ako aj pacienti s nutnosťou implantácie karotického stentu alebo angioplastiky v priebehu mechanickej trombektómie. Napríklad v kontraste, Weyland et al. zaradili do svojej práce len pacientov s iCMP v prednej cirkulácii (89). Druhým faktorom by mohlo byť použitie monoplanárneho systému s možnosťou upraviť výšku stola a nevyžitie biplanárneho systému, čo by mohlo zvýšiť dávku. To je v súlade s prácou Sadick et al., kde použitie biplanárneho systému viedlo k signifikantne vyššej dávke (181,4 ± 121,0 Gy cm²) ako pri monoplanárnom systéme (133,6 ± 92,8 Gy cm²) pri koronárnych intervenciách (91). Tretím faktorom mohla byť skúsenosť operátora, pre začiatkom štúdie bolo na našom pracovisku vykonaných viac ako 100 trombektómií za rok, keďže nedávno bolo ukázané, že skúsenosť ovplyvňuje dĺžku výkonu, fluoroskopický čas a radiačnú expozíciu v priebehu mechanickej trombektómie v prednej cirkulácii (88). Ďalšou príčinou mohli byť vysoký stupeň úspešnej TICl 2b/3 rekanalizácie 96,1%, nízky počet pasov 1,8 na trombektómiu a použitie aspiračnej trombektómie v 81,5% prípadov. Zároveň sme v našej práci stanovili zo 75-teho percentilu lokálne dávkové referenčné úrovne pre EVL akútnej iCMP, ktoré boli stanovené na 34 Gy cm²

pre celkovú DAP, 0,242 Gy pre kumulatívnu air kermu, 12 minút pre fluoroskopický čas a 132 pre počet obrázkov. Guenego et al. v ich multicentrickej štúdií s využitím biplanárneho angiografického systému navrhli dosiahnuteľné dávky pre DAP 148 Gy cm² a 0,73 Gy pre kermu (83). V inej štúdií Farah et al. stanovili dávkové referenčné úrovne pre celkovú DAP 162 Gy cm², kumulatívnu air kermu 0,854 Gy a počet obrázkov 559 (84).

Zvyšujúca sa komplexnosť a rozšírené použitie intervenčnej fluoroskopie viedlo k zvýšeniu dávok pacientov a prípadných obáv z dávok personálu (92). Dozimetria v reálnom čase umožňuje spätnú väzbu a zvyšuje povedomie o radiačnej bezpečnosti pre personál, ktorý vykonáva intervencie pod skiskopickou kontrolou (93). Medzi ďalšie výhody dozimetrie v reálnom čase patria napríklad podrobná informácia o pracovných dávkach v priebehu výkonov, možnosť porovnávať pracovné dávky medzi rôznymi druhmi personálu v priebehu výkonu ako aj korelácia dávok personálu s geometriou a rádiografickými faktormi využívanými v priebehu výkonov (94). Pri periférnych endovaskulárnych intervenčných výkonoch hodnotilo dozimetriu v reálnom čase niekoľko štúdií (95; 96). Heilmaier et al. kombinovane použili monitorovací systém pre dávku pacienta a pracovný dozimetrický systém v reálnom čase pri 19 rozličných typoch intervenčných výkonov pod skiskopickou kontrolou so strednou akumulovanou dávkou na jeden intervenčný výkon 4,6 µSv (95). Sailer et al. zistili, že dávka prvého operátora je rozličná pri rôznych výkonoch, najväčšia pri aortálnych zákrokoch 33,4 µSv, ďalej pri viscerálnych výkonoch 29,9 µSv a najnižšia pri výkonoch na AV fistulách 1,9 µSv, resp. pri perkutánnej gastrostómii 1,6 µSv (96). Pri intervenciách na mozgu, jediná analýzu hodnotiacu dozimetriu v reálnom čase realizovali Sailer et al., pričom stredná dávka pre prvého operátora pri intervenciách na mozgu, ktoré neboli presne špecifikované, bola 3,2 µSv (96). V našej práci bola priemerná dávka prvého operátora na jednu trombektómiu 7,7 µSv. Tieto dáta o dávke neurointervencionalistu na jednu trombektómiu môžu slúžiť ako štandard pre ostatné centrá hodnotiace dávku operátorov vykonávajúcich čoraz viac trombektómií. Stále však existuje priestor na zlepšenie dávky pre prvého operátora. Ideálne by mal personál v priebehu realizácie DSA opustiť angiosálu a DSA by sa mala vykonať z kontrolného ovládača alebo by mala byť maximalizovaná vzdialenosť medzi ochranným oloveným krytím s personálom a zdrojom žiarenia vždy, keď je to možné (93). V našej bežnej praxi v priebehu trombektómie a rovnako aj v priebehu štúdie, sa využívajú pri každej trombektómii na pravej strane pacienta jednak ochranný olovený sklenný štít zavesený na strope ako aj ochranný

olovený záves na boku stola. Avšak, DSA akvizície boli realizované v angio sále, aby nedošlo k predlžovaniu času do rekanalizácie pri ochode zo sály s vykonaním DSA mimo angio sály, čo prispelo k zvýšeniu dávky pre operátora.

Zároveň sme v našej práci skúmali faktory, ktoré ovplyvňujú na jednej strane celkovú DAP a na druhej strane dávku operátora pri trombektómii. Farah et al. sledoval faktory spojené s dávkou pacienta pri mechanickej trombektómii a zistili, že kľúčovými parametrami ovplyvňujúcimi dávku pacienta boli pohlavie (relative dose multiplier (RDM) 1,31; 95% CI 1,12 až 1,45), počet pasov (RDM 1,22 na pas; 95% CI 1,10 až 1,22) a úspech zákroku (RDM 0,52, 95% CI 0,55 až 0,80) (84). Guenego et al. zistili, že tri premenné boli nezávisle spojené so zvýšenou DAP, kermou a objemom podaného kontrastu, a to disekcia karotídy ako príčina LVO (207 Gy cm² versus 148 pre inú príčinu CMP, $p < 0,0001$), tandemový uzáver (239 Gy,cm² versus 148 pre iný typ uzáveru, $p < 0,0001$) alebo potreba stentingu a/alebo angioplastiky (271 Gy cm² versus 137 bez angioplastiky alebo stentingu, $p < 0,0001$); zároveň použitie stent-retrieveru a celková anestéza boli spojené s vyššou dávkou pri univariačnej, ale nie pri multivariačnej analýze (85). V našej práci sme zistili, že na jednej strane nižšia váha, nižšia výška, nižšie BMI, kratší čas od punkcie do rekanalizácie, kratší fluroskopický čas, úspešná TICI 2b/3 rekanalizácia a použitie aspiračnej trombektómie boli spojené s nižšou dávkou pre pacienta a na druhej strane vyššie úvodné NIHSS, dlhší čas od punkcie do rekanalizácie a dlhší fluoroskopický čas boli spojené s vyššou dávkou pre operátora.

Pri intervenčných rádiologických zákrokoch predstavuje kritický orgán pre operátora očná šošovka, kde prahová hodnota je 20 mSv za rok v aktuálnych smerniciach European directive 2013/59/Euratom (97). V našej práci sme nemerali počas trombektómie dávku na šošovku. Na druhej strane kritickým orgánom pre pacienta pri intervenčných rádiologických zákrokoch je koža. Prahová hodnota kumulatívnej air kermu v referenčnom bode je $\geq 5\text{Gy}$ a v najvyššej meranej hrotovej dávke na koži $\geq 3\text{Gy}$. Bärenfänger et al. ukázali, že u 6% z 50 pacientov, bola prekročená prahová dávka pre kožu počas trombektómie pri CMP (88). V našej štúdii nebola prahová dávka pre kumulatívnu air kermu dosiahnutá ani u jedného pacienta a všetky trombektómie boli realizované s hodnotou kumulatívnej air kermu pod 1Gy.

10. Endovaskulárna liečba u pacientov s rekurentným LVO

V malom percente prípadov (od 3% do 9%), sa môže v priebehu 48 hodín po úspešnej mechanickej trombektómii vyskytnúť reuzáver cieľovej tepny, čo je spojené s chabými výsledným stavom (98; 99). U pacientov, ktorí prežili úvodnú CMP, kumulatívne riziko rekurencie CMP je v priebehu 5 rokov približne 25% (100). Aj keď opakovaná trombolytická liečba môže byť bezpečná a účinná u vybraných pacientov s rekurentnou iCMP, riziko liečby predstavuje intrakraniálne krvácanie a trombolýza je kontraindikovaná u pacientov s predchádzajúcou CMP v posledných 3 mesiacoch. Zatiaľ, čo sa mechanická trombektómia stala štandardom starostlivosti v liečbe pacientov s akútnou iCMP a LVO, liečebné možnosti pre pacientov s rekurentnou iCMP s rekurentným LVO sú limitované.

Téme EVL u pacientov s rekurentným LVO sme sa venovali v publikácii Klepanec at al. (101). V období od mája 2013 a augusta 2018 boli retrospektívne analyzované dáta všetkých mechanických trombektómií pre akútnu iCMP s LVO. Vybraní pacienti boli pacienti s rekurentnou LVO liečení trombektómiou. Etiológia CMP bola klasifikovaná s použitím TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) klasifikácie (102). Boli analyzované dáta týkajúce sa endovaskulárneho výkonu vrátane miesta arteriálneho uzáveru, techniky endovaskulárnej liečby, počtu pasov, angiografických snímok počas trombektómie, časový interval medzi procedúrami, čas od vzniku po príchod do nemocnice, periprocedurálne komplikácie a výsledný stav pacientov po 90 dňoch. Pacienti liečení pre rekurentnú LVO boli porovnaní so skupinou pacientov liečených pomocou jednej mechanickej trombektómie bez rekurentnej LVO v období od decembra 2015 do decembra 2016.

V priebehu obdobia štúdie 7 pacientov (3 muži a 4 ženy) zo 474 pacientov podstúpili opakovanú mechanickú trombektómiu pre rekurentný LVO (1,5%). Stredný vek pacientov bol 64,4 ($\pm 7,9$) rokov. Miesta LVO pri prvej aj druhej CMP boli ACI, MCA a AB. Zo 7 pacientov malo rekurentný LVO v tom istom teritóriu 6 pacientov (86%), zatiaľ čo jeden pacient mal rekurentný LVO v inom teritóriu. Žiadny z pacientov nemal viac ako jeden rekurentný LVO. Stredný čas medzi opakovanými trombektómiami bol 47 \pm 48 (4-139) hodín. Medián NIHSS bol 12 (5-24) pred prvou CMP, 6 (3-12) pod prvom výkone, 20 (3-34) pred druhým výkonom a 5

(2-25) pri prepustení. Stredný čas od začiatku po príchod pacienta do nemocnice u pacientov s rekurentným LVO liečenými endovaskulárne bol 242 ± 184 (60-605) minút. Úspešná TICI 2b/3 rekanalizácia bola dosiahnutá u 86% pacientov pri liečbe rekurentného LVO. U jedného pacienta sa rozvinula parenchýmová hemorágia typu 2 po druhej trombektómii. Dobrý klinický výsledok mRS 0-2 bol prítomný u 28,6% pacientov, zatiaľ čo mRS 3–6 bolo u 71,4% pacientov. Aspiračná trombektómia bola u pacientov s rekurentným LVO realizovaná u 85,7% pacientov a kombinovaná liečba s aspiračnou trombektómiou a stent-retrieverom u 14,3% pacientov. Etiológia LVO bola kardioembólia u 71,4%, ďalej ateroskleróza u 14,3% a CMP inej príčiny (vaskulitída) u 14,3% pacientov podľa klasifikácie TOAST. Žiadny z pacientov nebral perorálnu antikoaguláciu v čase prvej CMP. Pri porovnaní pacientov liečených pre rekurentný LVO a pacientov s jednou trombektómiou boli dosiahnuté podobné výsledky, pacienti s LVO v zadnej cirkulácii mali vyššiu pravdepodobnosť opakovanej trombektómie ($p < 0,05$) a rovnako aj pacienti s dlhším časom od vzniku príznakov po príchod do nemocnice mali vyššiu pravdepodobnosť opakovanej trombektómie ($p < 0,001$).

V tomto súbore prípadov sme analyzovali mechanickú trombektómiu u pacientov s rekurentným LVO, ktorých dáta sú limitované. Existuje niekoľko sérií prípadov ohľadne riešenia rekurentných LVO (103; 104; 105; 106; 107; 99; 98). Bouslama zistil incidenciu rekurentného LVO 2% s mediánom medzi prvým a druhým výkonom 18 dní (103). Podobne aj v práci Weber et al. bola incidencia rekurentnej LVO 1,4%, avšak medián medzi trombektómiami bol 147 dní (107). Ikenberg et al. mali incidenciu 1,5% a mali 5 pacientov s rekurentnou trombektómiou v priebehu 24 hodín a 14 pacientov (60,9%) v priebehu 2 týždňov (13). Mosimann et al. zaznamenal incidenciu včasného reuzáveru v priebehu 48 hodín 2,3% u pacientov po úspešnej trombektómii a Marto et al. zistil mieru včasnej reoklúzie do 24 hodín 6,6% (98) (99). V štúdií Bhogal et al. mali len 4 pacienti rekurentnú CMP v priebehu prvých 7 dní a mediánom medzi CMP 71 dní (104). Pirson et al. zistili v ich veľkej národnej kohorte pacientov, že 0,7% pacientov podstúpilo rekurentnú trombektómiu s mediánom času medzi trombektómiami 78 dní (106). V našom súbore bola incidencia rekurentného LVO liečeného trombektómiou 1,5%, všetky tieto reuzávery sa vyskytli v čase od 4 do 139 hodín po úvodnom výkone.

Informácie o výslednom klinickom stave pacientov po opakovanej trombektómii sú limitované. Bouslama et al. nezistil rozdiel medzi výsledkami pacientov s rekurentnou a jednou trombektómiou (103). Na rozdiel od toho, Mosimann ukázal, že pacienti s včasnou reoklúziou mali horší výsledok v porovnaní s pacientami s pretrvávajúcou rekanalizáciou po prvej trombektómii a že 3 pacienti s včasným reuzáverom liečenými opakovanou trombektómiou neukázali po výkone klinické zlepšenie (99). Weber et. al. zistili, že 49% pacientov malo po opakovanej mechanickej trombektómii pri prespustení NIHSS 0 alebo 1 (107). V práci Bhogal et al. malo 9 pacientov (36%) dobrý klinický výsledok mRS 0-2 90 po opakovanej trombektómii (104). Podobne aj Pirson et al. zistili, že 44% pacientov malo dobrý výsledok mRS 0-2 po výkone (106). V našej práci, aj keď bol počet pacientov veľmi malý, 29% pacientov po opakovanej trombektómii pre včasný rekurentný LVO v skorom období od 4 do 139 hodín po úvodnom výkone malo dobrý klinický výsledok po 3 mesiacoch.

U pacientov s CMP v predchádzajúcich 3 mesiacoch by nemala byť IVT podaná, čo je založené hlavne na predpoklade zvýšeného rizika krvácania. Avšak, v jednej sérii prípadov s opakovanou IVT, 19 z 7537 pacientov dostalo opakovanú IVT pre včasnú rekurentnú CMP v posledných 3 mesiacoch (108). V ďalšej sérii 2% z 13 007 pacientov dostalo IVT pre rekurentnú CMP do 3 mesiacov (109). Teoreticky môže mechanická trombektómia viesť k poškodeniu cievnej steny s vyšším rizikom reoklúzie alebo porušeniu hematoencefalickej bariéry s rizikom krvácania. Aj endovaskulárna technika s použitím aspirácie aj s použitím stent-retrievera viedla k akútnemu poškodeniu cievnej steny pri analýze poškodenia extrakraniálnych cievnych stien u prasiat (110). V našej sérii, 5 zo 7 pacientov liečených pomocou trombektómie pre rekurentný LVO dostalo pred prvou EVL IVT a nikto z pacientov nedostal IVT po rekurentnom LVO pre opakovanou trombektómiou, u jedného pacienta vznikla intrakraniálnou hemorágia po opakovanej trombektómii.

Etiológia CMP ovplyvňuje prognózu, výsledok a manažment pacientov s akútnou CMP. TOAST klasifikácia udáva 5 subtypov ischemickej CMP (102). V štúdiu Weber et al. kardioembolická etiológia bola príčinou úvodnej a rekurentnej CMP u 43% pacientov; Mosimann et al. zistil kardiomebolickú príčinu 18,8% pacientov s včasným reuzáverom (99) (107). Bhogal et al. zistili, že 86,5% pacientov kardioembolický zdroj (104). Ikenberg et al. popísali, že u 69,6% pacientov bola príčina prvej a rekurentnej CMP predpokladaná ako

rovnaká, väčšinou kardioembolickej alebo neznámej príčiny (105). Podobne Pirson et al. zistili, že 67% pacientov podstupujúcich rekurentnú trombektómiu mali kardioembolickú príčinu CMP (106). V našom súbore, 5 to 7 pacientov s rekurentným LVO malo kardioembolickú príčinu CMP v skorom období menej ako dva dni po prvej CMP. Z klinického hľadiska, u pacientov s fibriláciou predsiení, včasná efektívna antikoagulácia by mohla byť prevenciou vzniku včasného rekurentného symptomatického uzáveru. Avšak, aj keď riziko včasnej rekurentnej CMP je vysoké v tejto skupine pacientov, včasná perorálna antikoagulácia je podozrivá zo zvýšenia rizika možnej intrakraniálnej hemorágie vrátane hemoragickej transformácie jadra infarktu a rozhodnutie, kedy začať antiakoagulačnú liečbu u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení patrí medzi dlhodobé, časté a nevyriešené klinické výzvy (111).

Otázka prípadného prediktora možného včasného reuzáveru u pacientov s akútnou CMP nie je zodpovedaná. Mosimann et al. identifikoval 4 faktory, ktoré sú spojené v časnom reuzáverom v priebehu 48 hodín: zvýšený počet trombocytov > 220 g/L, nezachytený reziduálny trombus alebo stenóza na angiografii po trombektómii, M2 uzáver ako miesto úvodného uzáveru na CMP nejasnej príčiny (99). V štúdií Marto et al., reoklúzia v priebehu 24 hodín po úspešnej trombektómii bola nezávisle asociovaná s predliečením sa statínmi, miestom uzáveru, viac komplexnými výkonmi, aterosklerotickou príčinou a reziduálnym trombom alebo stenóze po rekanalizácii (98). V našej práci bola séria pacientov príliš malá na predikciu nezávislých faktorov, ktoré by boli spojené výskytom rekurentnej LVO.

11. Endovaskulárna liečba u pacientov s nízkym NIHSS

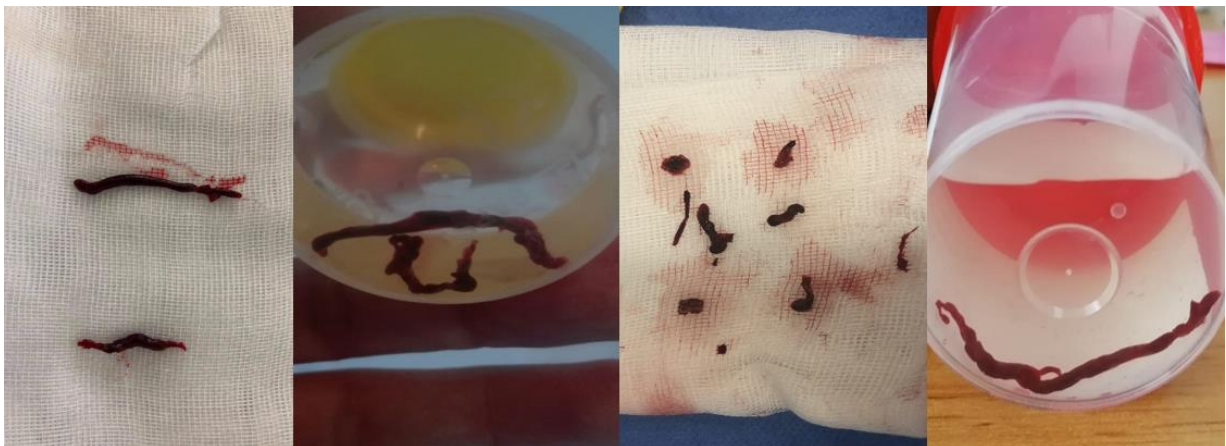
U pacientov s akútnou iCMP s LVO a NIHSS>6 by podľa odporúčaní mala byť realizovaná mechanická trombektómia (19; 20). Otázkou je využitie EVL u pacientov s nízkym NIHSS<6, keďže by mala existovať rovnováha medzi potencionálnym rizikom realizácie trombektómie a možnou invaliditou pacienta v prípade zhoršenia jeho neurologického stavu. V odporúčaníach ESO–ESMINT väčšina expertov (9 z 11) navrhla, že u pacientov nízkym NIHSS (0–5), ktorí nie sú kandidáti na určenú randomizovanú kontrolovanú štúdiu, mechanická trombektómia v nadväznosti na IVT (alebo samostatne, ak je IVT kontraindikovaná) môže byť rozumná, ak pacient v úvode má zjavný blokujúci deficit (t.j. závažný motorický deficit, afáziu alebo hemianopsiu) alebo ak sa klinické príznaky zhoršia napriek IVT (19). Doposiaľ nie sú výsledky randomizovaných klinických štúdií, ktoré by porovnali u pacientov s nízkym NIHSS najlepšiu medikamentóznou liečbu s EVL. Niekoľko prác a metaanalýz analyzovalo výsledky pacientov s nízkym NIHSS < 6, ktorí boli liečení pomocou mechanickej trombektómie (112; 113; 114; 115; 116). Pri systematickom review 5 štúdií sa zistilo, že mechanická trombektómia s IVT viedla k lepším výsledkom po 90 dňoch (113). V ďalšej metaanalýze a multicentrickej štúdii, ktorá hodnotila výsledky liečby pacientov s nízkym NIHSS pomocou EVL versus najlepšia medikamentózna liečba Goyal et al. zistili, že miera asymptomatického intrakraniálneho krvácania bola nižšia u pacientov s medikamentóznou liečbou (4,6% vs 17,5%; $p = 0,002$), zatiaľ čo zlepšenie po 3 mesiacoch bolo nižšie v skupine pacientov liečených pomocou EVL (77,4% vs 88,5%; $p = 0,02$) (114). Ďalšia práca porovnávajúca dané prístupy zistila, že mechanická trombektómia sa javila byť spojená s lepšou zmenou NIHSS pri prepustení ako aj vyššou mierou nezávislosti pri prepustení ako aj pri dlhodobom sledovaní (115). Na druhej strane, analýza retrospektívnej multicentrickej kohortnej štúdie Sarraj et al. nezistila zlepšenie vo funkčnom výsledku, ale zistila vyššiu mieru symptomatického intrakraniálneho krvácania pri endovaskulárnom riešení pacientov s nízkym NIHSS (116). Bezpečnosť predstavuje hlavnú obavu pri realizácii trombektómie u pacientov s nízkym NIHSS. V analýze 75 pacientov s LVO a nízkym NIHSS, u ktorých bola realizovaná EVL Goldhoorn zistili, že 4% pacientov mali symptomatické intrakraniálne krvácanie, väčšina (75%) mali dobrý výsledok a 6% pacientov

zomrelo (117). Práca Wolman et al. ukázala, že EVL môže mať v porovnaní s medikamentóznou liečbou nepriaznivý pomer riziko-benefit (118).

V kontexte uvedených skutočností sme realizovali analýzu so zhodnotením našich skúseností s trombektómiou u pacientov s NIHSS<6 na podklade LVO. Výsledky tejto práce ešte nie sú publikované a práca je v súčasnosti na hodnotení na prijatie. V období od januára 2014 do decembra 2019 sme identifikovali 27 pacientov s NIHSS<6, ktorí boli liečení pomocou trombektómie, 19 (70,4%) v prednej cirkulácii a 8 (29,6%) v zadnej cirkulácii. Priemerný vek pacientov bol $69,8 \pm 12,3$ rokov a 40,7 boli muži. U 13 pacientov (48,1%) bola podaná bridging IVT. 25 pacientov (92,6%) podstúpilo ADAPT techniku ako prvolíniovú liečbu. Úspešná TIC1 2b/3 bola dosiahnutá u 25 pacientov (92,6%). Nenastali žiadne periprocedurálne komplikácie v mieste prístupu alebo v mieste zákroku. Po 3 mesiacoch, 21 pacientov (77,8%) malo dobrý klinický výsledok mRS 0-2 a 18 pacientov (66,7%) malo excelentný výsledok mRS 0-1. U jedného pacienta (3,7%) bola prítomná symptomatická intrakraniálna hemorágia a 2 pacienti (7,4%) zomreli. U pacientov s CMP v prednej cirkulácii, 9 pacientov (33,3%) mali uzáver M2 ACM, 6 pacientov (22,2%) mali uzáver M1 ACM a 3 pacienti (11,1%) mali tandemový uzáver a 1 pacient (3,7%) mal T uzáver karotídy. V zadnej cirkulácii malo CMP 8 pacientov (29,6%), uzavretú bazilárnu artériu mali 3 pacienti (11,1%) a 5 pacienti (18,5%) mali uzáver v povodí ACP. Periprocedurálny stenting bol realizovaný u 2 pacientov (7,4%). Priemerný počet pasov na výkon bol $1,4 \pm 0,6$, 13 pacientov (48,1%) dostalo bridging IVT.

12. Histológia zrazenín pri akútnej iCMP

Pokroky v EVL ako aj snaha pochopiť správanie sa zrazenín vo vzťahu k rôznym častiam endovaskulárneho výkonu a poznať výsledky EVL podľa zloženia trombu viedli k začatiu realizácie odberu zrazenín v priebehu EVL s histologickou analýzou ich zloženia (Obr. 5). Histologické zmeny z čerstvých zrazenín získaných pri trombektómii ukázali, že zrazeniny aj arteriálneho aj kardiálneho pôvodu ukazujú zmiešaný charakter červenej aj bielej zložky, avšak s dominanciou erytrocytov v zrazeninách arteriálneho pôvodu, zároveň zrazeniny s vysokým podielom leukocytov boli viac spojené s organizovanými zrazeninami kardiálneho pôvodu (119). Okrem krvných elementov sú ďalšou súčasťou zrazenín extrahovaných pri trombektómii tzv. NET (neutrofilný extracelulárny trap), čo sú webové štruktúry vlákien DNA, ktoré sú aktívne zahrnuté v procese trombózy pomocou interakcie s erytrocytmi, trombocytmi, fibrinogénom alebo von Willebrandovým faktorom (120).



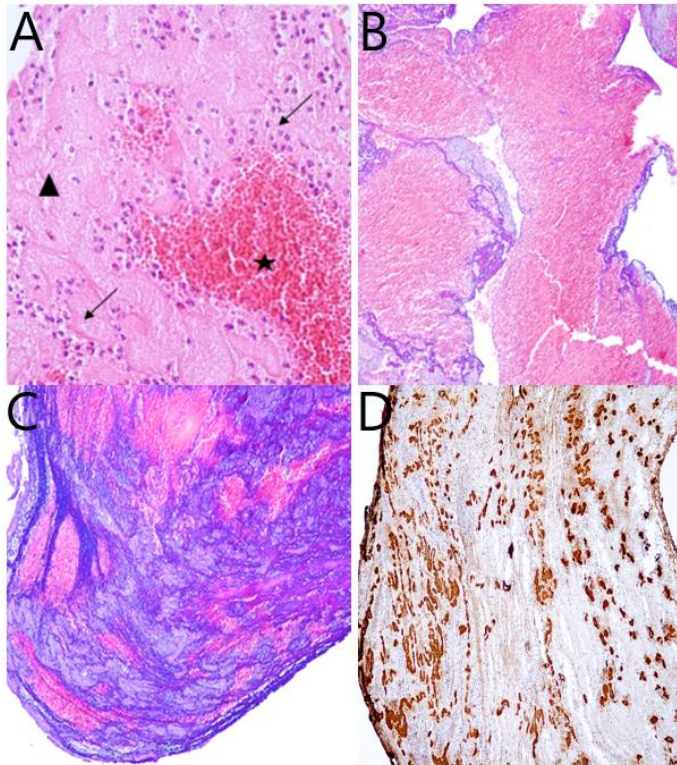
Obrázok 5. Rôzne zrazeniny extrahované v priebehu mechanickej trombektómie. Zdroj:

Archív autora

V tejto oblasti sú realizované viaceré výskumy ako korelácia zloženia zrazeniny a zobrazovania pri CMP resp. podania trombolýzy a mechanickej trombektómie, ďalej korelácia medzi zložením zrazeniny a etiológiou CMP a analýza zrazenín s cieľom rozvoja nových trombolýtických, resp. nových zariadení pre trombektómiu pre zlepšenie vývoja reperfužnej liečby. V práci Brinjikji et al. pri review korelácie zobrazovania a histopatológie

zrazenín s etiológiou a výsledkami mechanickej trombektómie bol príznak hyperdenznej artérie spojený so zrazeninami bohatými na erythrocyty a zlepšením rekanalizácie, avšak nebolo zistené spojenie medzi histopatologickou charakteristikou zrazeniny a etiológiou CMP a angiografickým výsledkom (121). Niekoľko štúdií skúmalo aj vzťah medzi zložením zrazeniny a efektivitou trombektómie. Otázkou je totiž, či určitý typ zrazeniny nie je jednoduchšie extrahovať pomocou rozdielnej techniky EVL, či už stent-retrieveru alebo aspirácie alebo kombinovanej liečby. Zrazeniny s vysokým podielom erythrocytov boli spojené s menším počtom pasov a kratším časom výkonu ako aj úspešnosťou rekanalizácie a zrazeniny bohaté na fibrín s malým počtom erythrocytov boli spojené s dlhším priebehom trombektómie a so sekundárnou embolizáciou (122; 123; 124). V ďalšej práci pri analýze zloženia extrahovaných zrazenín v priebehu jednotlivých pasov zistili, že časť zrazenín s dominanciou erythrocytov bola ľahko extrahovaná, zatiaľ čo časť s dominanciou fibrínu bola rezistentná na trombektómiu (125).

Na našom pracovisku realizujeme histopatologickú analýzu extrahovaných zrazenín pri mechanickej trombektómii od augusta 2017 (Obr. 6 a 7). Zrazeniny extrahované pri EVL sú fixované v 10% roztoku pufrovaného formalínu a následne štandardne spracované a zaliate do parafínu. Z parafínových bločkov sa narežú 4-5 μm hrubé rezy a následne zafarbia hematoxylínom a eozínom (H&E). Po digitalizácii celkovej plochy zrazeniny zachytenej na histologickom reze tkaniva nafotením sa prevedie kvantitatívna analýza zloženia zrazeniny a tým sa určí podiel jednotlivých zložiek (fibrín+trombocytová zložka, erythrocytová zložka, leukocytová zložka) voči celkovej ploche zrazeniny, ďalšie paralelné rezy tkaniva zrazeniny sa použijú na imunohistochemické farbenie na znázornenie von Willebrandovho faktora, ktorého obsah v zrazenine sa stanoví taktiež kvantitatívnou morfometrickou analýzou z celkovej plochy zrazeniny (Obr. 6). Výsledky doposiaľ neboli publikované, prebieha zbieranie dát z ďalších trombektómií, z prvých 138 získaných zrazenín v období od augusta 2017 do júla 2018 sme realizovali analýzu (126; 127). Cieľom práce bude analýza vzťahov medzi zložením zrazenín, podaním trombolýzy, etiológiou CMP, charakteristikami uzáveru pri zobrazovaní na natívnom CT a CTAG vyšetrení ako aj technickými charakteristikami endovaskulárneho výkonu a výsledným stavom pacientov.



Obrázok 6. Histopatologická analýza zrazeniny. Základné histologické zložky zrazeniny, červené krvinky (hviezdička), trombocyty+fibrín (hlavička šípky) a leukocyty (šípky), farbenie H&E, zväčšenie 200x (A). Krvná zrazenina s prevahou erythrocytov (červená farba), na povrchu s tenkou vrstvou fibrínu s trombocytmi (fialová farba), farbenie Malloryho pomocou kyseliny fosfowolfrámovej a hematoxylínu, zväčšenie 100x (B). Krvná zrazenina s prevahou fibrín-trombocytovej zložky (fialová farba) a malým množstvom erythrocytov (červená farba), farbenie MFH, zväčšenie 100x (C). Imunohistochemické farbenie znázorňujúce obsah von Willebrandovho faktora (hnedá farba), farbenie diaminobenzidín, zväčšenie 100x (D). Zdroj: archív Dr. Janegovej

13. Záver

Táto habilitačná práca poskytuje prehľad o viacerých diskutovaných oblastiach v problematike EVL pacientov s akútnou iCMP s LVO ako aj s praktickými skúsenosťami autora a s jeho výskumom v tejto oblasti. Vo viacerých našich prácach sme sa snažili prispieť k evidencii dôkazov v tejto problematike a v zhode s odbornou svetovou literatúrou potvrdiť prínos tejto metodiky v liečbe širokého spektra pacientov s týmto ochorením. Napriek tomu, že EVL pacientov s akútnou iCMP a LVO prekonala v poslednej dekáde významné zmeny s veľkým pokrokom, v budúcnosti nás čakajú viaceré výzvy s cieľom zlepšenia a zabezpečenia optimálnej starostlivosti o pacientov s akútnou iCMP na všetkých úrovniach, medzi ktoré nevyhnutne patrí aj zabezpečenie adekvátneho tréningu lekárov realizujúcich endovaskulárne intervenčné zákroky.

14. Literatúra

1. Bryndziar T, Šedová P, Mikulík R. Incidence cévní mozkové příhody v Evropě – systematická review. *Cesk Slov Neurol N* 2017;113(2):180-189.
2. Saver JL. Time is brain–quantified. *Stroke* 2006;37:263-266.
3. Rennert RC, Wali AR, Steinberg JA, Santiago-Dieppa DR, Olson SE, Pannell JS, et al. Epidemiology, Natural History, and Clinical Presentation of Large Vessel Ischemic Stroke. *Neurosurgery* 2019;85(suppl_1):S4-S8.
4. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT investigators. *Stroke* 1998;29(1):4–11.
5. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2006;36:1432–1438.
6. Investigators, Penumbra Pivotal Stroke Trial. 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* 2009;40(8):2761-2768.
7. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013;368(10):893-903.
8. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368(10):904–913.
9. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368(10):914–923.
10. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11-20.

11. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019-1030.
12. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285-2295.
13. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009-1018.
14. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2296-2306.
15. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Jansen O, Cognard C, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Int J Stroke* 2016;11:134-147.
16. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, 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. *Stroke* 2016;46:3020-3035.
17. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 2018;378:708-718.
18. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018;378:11-21.
19. Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *J Neurointerv Surg* 2019;11(6):535-538.
20. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, 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.

21. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell JP, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016;387:1723-1731.

22. Šaňák D, Mikulík R, Tomek A, Bar M, Herzig R, Neumann J, et al. Doporučení pro mechanickou trombektomii akutního mozkového infarktu - verze 2019. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2019;82/115(6):700–705.

23. Věstník MZ ČR. Péče o pacienty s cerebrovaskulárním onemocněním v České republice. 2010, s. 2-13.

24. Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky o organizačných a liečebných postupoch prostredníctvom používania mobilnej aplikácie u pacientov s akútnym infarktom myokardu s eleváciou ST na EKG a s náhlou cievnu mozgovou príhodou. 2018;66(48-50):262-268.

25. Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky pre starostlivosť o pacientov s náhlou cievnu mozgovou príhodou v hyperakútnom štádiu. 2018;66(48-50):269-276.

26. Volny O, Krajina A, Belaskova S, Bar M, Cimflova P, Herzig R, et al. Mechanical thrombectomy performs similarly in real world practice: a 2016 nationwide study from the Czech Republic. *J Neurointerv Surg* 2018;10(8):741-745.

27. Deb-Chatterji M, Pinnschmidt H, Flottmann F, Leischner H, Alegiani A, Brekenfeld C, et al. Stroke patients treated by thrombectomy in real life differ from cohorts of the clinical trials: a prospective observational study. *BMC Neurol* 2020;20:81.

28. Binning MJ, Bartolini B, Baxter B, Budzik R, English J, Gupta R, et al. Trevo 2000: Results of a Large Real-World Registry for Stent Retriever for Acute Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc* 2018;7(24):e010867.

29. Wollenweber FA, Tiedt S, Alegiani A, Alber B, Bangard C, Berrouschot J, et al. Functional Outcome Following Stroke Thrombectomy in Clinical Practice. *Stroke* 2019;50(9):2500-2506.

30. Weber R, Minnerup J, Nordmeyer H, Eyding J, Krogias C, Hadisurya J, et al. Thrombectomy in posterior circulation stroke: differences in procedures and outcome compared to anterior

circulation stroke in the prospective multicentre REVASK registry. *Eur J Neurol* 2019;26(2):299-305.

31. Krajíčková D, Krajina A, Herzig R, Lojík M, Chovanec V, Raupach J, 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.

32. Köcher M, Šaňák D, Zapletalová J, Cihlář F, Czerný D, Černíket D, et al. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke in Czech Republic: Technical Results from the Year 2016. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018;41(12):1901-1908.

33. Haring J, Krastev G, Vulev I, Klepanec A, Mako M, Kucharík M, et al. Výsledky BATTs registra mechanických trombektómií akútnej ischemickej cievnej mozgovej príhody. *Kardiologická prax* 2016;14(3):104-111.

34. Yang P, Zhang Y, Zhang L, Zhang Y, Treurniet KM, Chen W, et al. Endovascular Thrombectomy with or without Intravenous Alteplase in Acute Stroke. *N Engl J Med* 2020;382:1981-1993.

35. Mistry EA, Mistry AM, Nakawah MO, Chitale RV, James RF, Volpi JJ, et al. Mechanical thrombectomy outcomes with and without intravenous thrombolysis in stroke patients: a meta-analysis. *Stroke* 2017;48:2450-2456.

36. Vidale S, Romoli M, Consoli D, Agostoni EC. Bridging Versus Direct Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Subgroup Pooled Meta-Analysis for Time of Intervention, Eligibility, and Study Design. *Cerebrovasc Dis* 2020;49(2):223-232.

37. Haršány J, Hoferica M, Rusina M, Haring J, Mako M, Krastev G, Klepanec A. Zobrazovanie u pacientov s akútnou ischemickou cievnu mozgovou príhodou. *Slov radiol* 2020;27(1-2):61-69.

38. Román LS, Menon BK, Blasco J, Hernández-Pérez M, Dávalos A3, Majoie CBLM, et al. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol* 2018;17:895-904.

39. Bendszus M, Bonekamp S, Berge E, Boutitie F, Brouwer P, Gizewski E, et al. A randomized controlled trial to test efficacy and safety of thrombectomy in stroke with extended lesion and extended time window. *Int J Stroke* 2019;14(1):87-93.

40. Clinicaltrials.gov. The TESLA trial: thrombectomy for emergent salvage of large anterior circulation ischemic stroke (TESLA).

41. Clinicaltrials.gov. Large Stroke Therapy Evaluation (LASTE).
42. Menon BK, d'Esterre CD, Qazi EM, Mohammed Almekhlafi, Hahn L, Demchuk AM, Goyal M. Menon BK, d'Esterre CD, Qazi EM, Qazi EM, Almekhlafi M, Hahn L, et al. Multiphase CT Angiography: A New Tool for the Imaging Triage of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Radiology* 2015;275(2):510-520.
43. Volny O, Cimflova P, Kadlecova P, Vanek P, Vanicek J, Menon BK, et al. Single-Phase Versus Multiphase CT Angiography in Middle Cerebral Artery Clot Detection-Benefits for Less Experienced Radiologists and Neurologists. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;26(1):19-24.
44. Vanicek J, Cimflova P, Bulik M, Jarkovsky J, Prelecova V, Szeder V, et al. Single-Centre Experience with Patients Selection for Mechanical Thrombectomy Based on Automated Computed Tomography Perfusion Analysis-A Comparison with Computed TomographyCT Perfusion Thrombectomy Trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019;28(4):1085-1092.
45. Khanna O, Mouchtouris N, Sweid A, Chalouhi N, Ghosh R, Al Saiegh F, et al. Transradial approach for acute stroke intervention: technical procedure and clinical outcomes. *Stroke Vasc Neurol* 2020;5(1):103-106.
46. Tsuji Y, Miki T, Kakita H, Sato K, Yoshida T, Shimizu F. Mechanical Thrombectomy for Large Vessel Occlusion via the Transbrachial Approach: Case Series. *Neurointervention* 2020;15(2):89-95.
47. Roche A, Griffin E, Looby S, Brennan P, O'Hare A, Thornton J, et al. Direct carotid puncture for endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* 2019;11(7):647-652.
48. Desai JA, Almekhlafi MA, Hill MD, Goyal M, Eesa M. Ultrasound guided V3 segment vertebral artery direct percutaneous puncture for basilar artery mechanical thrombectomy in acute stroke: a technical report. *J Neurointerv Surg* 2014;6:e18.
49. O'Reilly ST, Rennie I, McIlmoyle J, Smyth G. Direct puncture of the V3 segment of the vertebral artery in acute basilar artery stroke: an alternative approach in desperate circumstances. *BMJ Case Rep* 2019;12(8):e231335.
50. Chueh JY, Kühn AL, Puri AS, Wilson SD, Wakhloo AK, Gounis MJ. Reduction in distal emboli with proximal flow control during mechanical thrombectomy: a quantitative in vitro study. *Stroke* 2013;44:1396-1401.

51. Mokin M, Ionita CN, Nagesh SV, Rudin S, Levy EI, Siddiqui AH. Primary stentriever versus combined stentriever plus aspiration thrombectomy approaches: in vitro stroke model comparison. *J Neurointerv Surg* 2015;7:453–457.
52. Nikoubashman O, Wischer D, Hennemann HM, Büsen M, Brockmann C, Wiesmann M. Under Pressure: Comparison of Aspiration Techniques for Endovascular Mechanical Thrombectomy. *Am J Neuroradiol* 2018;39(5):905-909.
53. Turk AS, Spiotta A, Frei D, Mocco J, Baxter B, Fiorella D, et al. Initial clinical experience with the ADAPT technique: a direct aspiration first pass technique for stroke thrombectomy. *J Neurointerv Surg* 2014;6:231-237.
54. Kang DH, Hwang YH, Kim YS, Park J, Kwon O, Jung C. Direct thrombus retrieval using the reperfusion catheter of the penumbra system: Forced-suction thrombectomy in acute ischemic stroke. *Am J Neuroradiol* 2011;32:283-287.
55. Lapergue B, Blanc R, Gory B, Labreuche J, Duhamel A, Marnat G, et al. Effect of endovascular contact aspiration vs stent retriever on revascularization in patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion: the ASTER randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:443-452.
56. Turk AS 3rd, Siddiqui A, Fifi JT, De Leacy RA, Fiorella DJ, Gu E, et al. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *Lancet* 2019;393:998-1008.
57. Bernsen MLE, Goldhoorn RB, van Oostenbrugge RJ, van Zwam WH, Uyttenboogaart M, Roos YBWEM, et al. Equal performance of aspiration and stent retriever thrombectomy in daily stroke treatment. *J Neurointerv Surg* 2019;11(7):631-636.
58. Massari F, Henninger N, Lozano JD, Patel A, Kuhn AL, Howk M, et al. ARTS (Aspiration-Retriever Technique for Stroke): Initial clinical experience. *Interv Neuroradiol* 2016;22(3):325-332.
59. Maus V, Behme D, Kabbasch C, Borggrefe J, Tsogkas I, Nikoubashman O, et al. Maximizing First-Pass Complete Reperfusion with SAVE. *Clin Neuroradiol* 2018;28(3):327-338.
60. Procházka V, Jonszta T, Czerny D, Krajca J, Roubec M, Hurtikova E, et al. Comparison of Mechanical Thrombectomy with Contact Aspiration, Stent Retriever, and Combined

Procedures in Patients with Large-Vessel Occlusion in Acute Ischemic Stroke. *Med Sci Monit* 2018;24:9342-9353.

61. Schonenberger S, Uhlmann L, Hacke W, Schieber S, Mundiyanapurath S, Purruicker JC, et al. Effect of conscious sedation vs general anesthesia on early neurological improvement among patients with ischemic stroke undergoing endovascular thrombectomy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316(19):1986–1996.

62. Lowhagen Henden P, Rentzos A, Karlsson JE, Rosengren L, Leiram B, et al. General anesthesia versus conscious sedation for endovascular treatment of acute ischemic stroke: the AnStroke trial (anesthesia during stroke). *Stroke* 2017;48(6):1601–1607.

63. Simonsen CZ, Yoo AJ, Sorensen LH, Juul N, Johnsen SP, Andersen G, et al. Effect of general anesthesia and conscious sedation during endovascular therapy on infarct growth and clinical outcomes in acute ischemic stroke: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018;75(4):470–477.

64. Zhang Y, Jia L, Fang F, Ma L, Cai B, Faramand A. General Anesthesia Versus Conscious Sedation for Intracranial Mechanical Thrombectomy: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Journal of the American Heart Association* 2019;12(8):e011754.

65. Clinicaltrials.gov. SEdation Versus General Anesthesia for Endovascular Therapy in Acute Ischemic Stroke (SEGA).

66. Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, Rueckert CM, Weimar C, Mattle HP, et al. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *Lancet Neurol* 2009;8(8):724–730.

67. van der Hoeven EJ, Schonewille WJ, Vos JA, Algra A, Audebert HJ, Berge E, et al. The Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2013;14:200.

68. Group, Writing Group for the BASILAR. Assessment of Endovascular Treatment for Acute Basilar Artery Occlusion via a Nationwide Prospective Registry. *JAMA Neurol* 2020;77(5):561–573.

69. Wilson MP, Murad MH, Krings T, Pereira VM, O'Kelly C, Rempel J, et al. Management of tandem occlusions in acute ischemic stroke – intracranial versus extracranial first and extracranial stenting versus angioplasty alone: a systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg* 2018;10(8):721-728.

70. Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, Holloway R, Benavente O, Cohen SN, et al. Carotid Endarterectomy--An Evidence-Based Review: Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Carotid endarterectomy--an evidence based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee. *Neurology* 2005;65(6):794-801.
71. Müller MD, Lyrer P, Brown MM, Bonati LH. Carotid artery stenting versus endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020;2: 1465-1858.
72. Madaric J, Vulev I, Klepanec A, Urlandova T, Balazs T, Hladikova D, et al. Carotid artery stenting in octogenarians in high volume centre. *Cardiology lett* 2013;22(2)109–114.
73. Coutinho JM, Liebeskind DS, Slater LA, Nogueira RG, Baxter BW, Levy EI, et al. Mechanical thrombectomy for isolated M2 occlusions: a post hoc analysis of the STAR, SWIFT, and SWIFT PRIME studies. *Am J Neuroradiol* 2016;37(4):667-672.
74. del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol* 1992;32(1):78-86.
75. Harsany J, Haring J, Hoferica M, Mako M, Janega P, Krastev G, Klepanec A. Aspiration thrombectomy as the first-line treatment of M2 occlusions. *Interv Neuroradiol* 2020;26(4):383-388.
76. Chen CJ, Wang C, Buell TJ, Ding D, Raper DM, Ironside N, et al. Endovascular mechanical thrombectomy for acute middle cerebral artery M2 segment occlusion: a systematic review. *World Neurosurg* 2017;107:684-691.
77. Saber H, Narayanan S, Palla M, Saver JL, Nogueira RG, Yoo AJ, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke with occlusion of the M2 segment of the middle cerebral artery: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg* 2018;10(7):620-624.
78. Menon BK, Hill MD, Davalos A, Roos B, WEMY, Campbell BCV, Dippel DWJ, et al. Efficacy of endovascular thrombectomy in patients with M2 segment middle cerebral artery occlusions: meta-analysis of data from the HERMES Collaboration. *J Neurointerv Surg* 2019;11(11):1065–1069.
79. Navia P, Schramm P, Fiehler J, on behalf of the PROMISE study investigators. ADAPT technique in ischemic stroke treatment of M2 middle cerebral artery occlusions in comparison

- to M1 occlusions: post hoc analysis of the PROMISE study. *Interv Neuroradiol* 2020;26(2):178-186.
80. Compagne K, van der Sluijs PM, van den Wijngaard P, Roozenbeek B, Mulder JHLM2, van Zwam, WH et al. Endovascular treatment: the role of dominant caliber M2 segment occlusion in ischemic stroke. *Stroke* 2019;50(2):419–427.
81. Atchaneeyasakul K, Malik AM, Yavagal, DR, Haussen DC, Jadhav AP, Bousslama M, et al. Thrombectomy outcomes in acute ischemic stroke due to middle cerebral artery M2 occlusion with stent retriever versus aspiration: a multicenter experience. *Intervent Neurol* 2019;8:180-186.
82. Gory B, Lapergue B, Blanc R, Labreuche J, Machaa MB, Duhamel A, et al. Contact aspiration versus stent retriever in patients with acute ischemic stroke with M2 occlusion in the ASTER randomized trial (Contact aspiration versus stent retriever for successful revascularization). *Stroke* 2018;49(2):461-464.
83. Guenego A, Mosimann PJ, Pereira VM, Nicholson P, Zuber K, Lotterie JA, et al. Proposed achievable levels of dose and impact of dose-reduction systems for thrombectomy in acute ischemic stroke: an international, multicentric, retrospective study in 1096 patients. *Eur Radiol* 2019;29(7):3506–3515.
84. Farah J, Rouchaud A, Henry T, Regen C, Mihalea C, Moret J, et al. Dose reference levels and clinical determinants in stroke neuroradiology interventions. *Eur Radiol* 2020;29(2):645-653.
85. Guenego A, Mosimann PJ, Wintermark M, heit JJ, Zuber K, Dobrocky T, et al. Safety and effectiveness of neurothrombectomy on single compared to biplane angiography systems. *Scientific Reports* 2020;10:4470.
86. Acton H, James K, Kavanagh RG, O’Tuathaigh C, Moloney D, Wyse G, et al. Monitoring neurointerventional radiation doses using dose-tracking software: implications for the establishment of local diagnostic reference levels. *Eur Radiol* 2018;28(9):3669-3675.
87. Hassan AS, Amelot S. Radiation exposure during neurointerventional procedures in modern biplane angiographic systems: a single-site experience. *Interv Neurol* 2017;6(3-4):105-116.
88. Bärenfänger F, Block A, Rohde S. Investigation of Radiation Exposure of Patients with Acute Ischemic Stroke during Mechanical Thrombectomy. *Rofo* 2019;191(12):1099-1106.

89. Weyland CS, Hemmerich F, Möhlenbruch MA, Bendszus M, Pfaff JAR. Radiation exposure and fluoroscopy time in mechanical thrombectomy of anterior circulation ischemic stroke depending on the interventionalist's experience-a retrospective single center experience. *Eur Radiol* 2020;30(3):1564-1570.
90. Klepanec A, Salat D, Harsany J, Hoferica M, Krastev G, Haring J, et al. Neurointerventionalist and Patient Radiation Doses in Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020;43(4):604-612.
91. Sadick V, Reed W, Collins L, Sadick N, Heard R, Robinson J. Impact of biplane versus single-plane imaging on radiation dose, contrast load and procedural time in coronary angioplasty. *Br J Radiol* 2010;83(989):379-384.
92. Meisinger QC, Stahl CM, Andre MP, Kinney TB, Newton IG. Radiation protection for the fluoroscopy operator and staff. *Am J Roentgenol* 2016;207(4):745-754.
93. Sailer AM, Vergoossen L, Paulis L, Van Zwam WH, Das M, Wildberger JE, et al. Personalized feedback on staff dose in fluoroscopy-guided interventions: a new era in radiation dose monitoring. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017;40(11):1756-1762.
94. Vano E, Fernandez JM, Sanchez R. Occupational dosimetry in real time. Benefits for interventional radiology. *Radiation measurements* 2011;46(11):1262-1265.
95. Heilmaier C, Kara L, Zuber N, Berthold C, Weishaupt D. Combined use of a patient dose monitoring system and a real-time occupational dose monitoring system for fluoroscopically guided interventions. *J Vasc Interv Radiol* 2016;27(4):584-592.
96. Sailer AM, Paulis L, Vergoossen L, Kovac AO, Wijnhoven G, Schurink GWH, et al. Real-time patient and staff radiation dose monitoring in IR practise. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017;40(3):421-429.
97. European Society of Radiology (ESR). Summary of the European Directive 2013/59/Euratom: essentials for health professionals in radiology. *Insights Imaging* 2015;6(4):411-417.
98. Marto JP, Strambo D, Hajdu SD, Eskandari A, Nannoni S, Sirimarco G, et al. Twenty-four-hour reocclusion after successful mechanical thrombectomy: associated factors and long-term prognosis. *Stroke* 2019;50(10):2960-2963.

99. Mosimann PJ, Kaesmacher J, Gautschi D, Bellwald S, Panos L, Piechowiak E, et al. Predictors of unexpected early reocclusion after successful mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke patients. *Stroke* 2018;49(11):2643-2651.
100. Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Grieve AP. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2011;42(5):1489-1494.
101. Klepanec A, Harsany J, Haring J, Mako M, Hoferica M, Rusina M, Cisar J, Krastev G. Endovascular treatment of acute ischemic stroke in patients with recurrent intracranial large vessel occlusion. *Interv Neuroradiol* 2020;26(4):376-382.
102. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24(1):35-41.
103. Bousslama M, Haussen DC, Rebello LC, Grossberg JA, Frankel MR, Nogueira RG. Repeated Mechanical Thrombectomy in Recurrent Large Vessel Occlusion Acute Ischemic Stroke. *Interv Neurol* 2017;6(1-2):1-7.
104. Bhogal P, AlMatter M, Hellstern V., Aguilar Pérez M, Ganslandt O, Bänzner H, et al. Mechanical thrombectomy for recurrent large vessel occlusion. *J Clin Neurosci* 2019;66:107-112.
105. Ikenberg B, Rösler J, Seifert CL, Wunderlich S, Kaesmacher J, Zimmer C, et al. Etiology of recurrent large vessel occlusions treated with repeated thrombectomy. *Interv Neuroradiol* 2019;26(2):195-204.
106. Pirson FAV, van Oostenbrugge RJ, van Zwam WH, Remmers MJM, Dippel DWJ, van Es ACGM, et al. Repeated Endovascular Thrombectomy in Patients With Acute Ischemic Stroke: Results From a Nationwide Multicenter Database. *Stroke* 2020;51(2):526-532.
107. Weber R, Stracke P, Chapot R. Time Point, Etiology, and Short-Term Outcome of Repeated Mechanical Thrombectomy Due to Recurrent Large Vessel Occlusion. *Front Neurol* 2019;10:204.
108. Kahles T, Mono ML, Heldner MR, Baumgartner RW, Sarikaya H, Luft A, et al. Repeated intravenous thrombolysis for early recurrent stroke: challenging the exclusion criteria. *Stroke* 2016;47(8):2133–2135.

109. Karlinski M, Kobayashi A, Czlonkowska A, Mikulik R, Vaclavik D, Brozman M, et al. Intravenous Thrombolysis for Stroke Recurring Within 3 Months From the Previous Event. *Stroke* 2015;46(11):3184-3189.
110. Peschillo S, Diana F, Berge J, Missori P. A comparison of acute vascular damage caused by ADAPT versus a stent retriever device after thrombectomy in acute ischemic stroke: a histological and ultrastructural study in an animal model. *J Neurointerv Surg* 2017;9(8):743-749.
111. Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, Dawson J, Warach S, Milling TJ, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol* 2019;18(1):117–126.
112. Nagel S, Bousslama M, Krause LU, Küpper C, Messer M, Petersen M, et al. Mechanical thrombectomy in patients with milder strokes and large vessel occlusions. A multicenter matched analysis. *Stroke* 2018;49(10):2391-2397.
113. Griessenauer JC, Medin C, Maingard J, Chandra RV, Ng W, Brooks DM, et al. Endovascular Mechanical Thrombectomy in Large-Vessel Occlusion Ischemic Stroke Presenting with Low National Institutes of Health Stroke Scale: Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg* 2018;110:263-269.
114. Goyal N, Tsivgoulis G, Malhotra K, Ishfaq MF, Pandhi A, Frohler MT, et al. Medical management vs mechanical thrombectomy for mild strokes: an international multicenter study and systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2019;77(1):16-24.
115. Haussen DC, Lima FO, Bousslama M, Grossberg JA, Silva GS, Lev MH, et al. Thrombectomy versus medical management for large vessel occlusion strokes with minimal symptoms: an analysis from STOPStroke and GESTOR cohorts. *J Neurointerv Surg* 2018;10(4):325-329.
116. Sarraj A, Hassan A, Savitz SI, Grotta JC, Cai C, Parsha KN, et al. Endovascular thrombectomy for mild strokes: how low should we go? A multicenter cohort study. *Stroke* 2018;49(10):2398-2405.
117. Goldhoorn RB, Mulder MJHL, Jansen IGV, van Zwam WH, Staals J, van der Lugt A, et al. Safety and outcome of endovascular treatment for minor ischemic stroke: results from the multicenter clinical registry of endovascular treatment of acute ischemic stroke in the Netherlands. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019;28(3):542-549.

118. Wolman DN, Marcellus DG, Lansberg MG, Albers G, Guenego A, Marks MP, et al. Endovascular versus medical therapy for large-vessel anterior occlusive stroke presenting with mild symptoms. *Int J Stroke* 2020;15(3):324-331.
119. Heo JH, Nam HS, Kim YD, Choi JK, Kim BM, Kim DJ, et al. Pathophysiologic and Therapeutic Perspectives Based on Thrombus Histology in Stroke. *J Stroke* 2020;22(1):64-75.
120. Laridan E, Martinod K, De Meyer SF. Neutrophil extracellular traps in arterial and venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2019;45(1):86–93.
121. Brinjikji W, Duffy S, Burrows A, Hacke W, Liebeskind D, Majoie CBLM, et al. Correlation of imaging and histopathology of thrombi in acute ischemic stroke with etiology and outcome: a systematic review. *J Neurointerv Surg* 2017;9(6):529-534.
122. Maekawa K, Shibata M, Nakajima H, Mizutani A, Kitano Y, Seguchi M, et al. Erythrocyte-rich thrombus is associated with reduced number of maneuvers and procedure time in patients with acute ischemic stroke undergoing mechanical thrombectomy. *Cerebrovasc Dis Extra* 2018;8(1):39–49.
123. Shin JW, Jeong HS, Kwon HJ, Song KS, Kim J. High red blood cell composition in clots is associated with successful recanalization during intra-arterial thrombectomy. *PLoS One* 2018;13(5):e0197492.
124. Sporns PB, Hanning U, Schwindt W, Velasco A, Buerke B, Cnyrim C, et al. Ischemic stroke: histological thrombus composition and pre-interventional ct attenuation are associated with intervention time and rate of secondary embolism. *Cerebrovasc Dis* 2017;44(5-6):344–350.
125. Duffy S, McCarthy R, Farrell M, Thomas S, Brennan P, Power S, et al. Per-pass analysis of thrombus composition in patients with acute ischemic stroke undergoing mechanical thrombectomy. *Stroke* 2019;50(5):1156–1163.
126. Mako M, Krastev G, Haring J, Klepanec A, Haršány J, Cisár J, et al. Vzťah histopatologického zloženia trombu a etiologickej NCMP. *Cesk Slov Neurol N* 2019;82(115), Suppl 2.
127. Haring J, Krastev G, Klepanec A, Mako M, Haršány J, Janega P, et al. Trombolýza a zloženie trombu – korelácia medzi histopatologickým zložením trombu a CT nálezmi. *Cesk Slov Neurol N* 2019;82(115), Suppl 2.

15. Zoznam príloh

Príloha 1

Harsany J, Haring J, Hoferica M, Mako M, Janega P, Krastev G, Klepanec A. Aspiration thrombectomy as the first-line treatment of M2 occlusions. *Interventional Neuroradiology* [online]. 2020, 159101992092567.

Príloha 2

Klepanec A, Harsany J, Haring J, Mako M, Hoferica M, Rusina M, Cisar J, Krastev G. Endovascular treatment of acute ischemic stroke in patients with recurrent intracranial large vessel occlusion. *Interventional Neuroradiology* [online]. 2020, 1591019920911532.

Príloha 3

Klepanec A, Salat D, Harsany J, Hoferica M, Krastev G, Haring J, Mako M, Janega P, Janosikova L, Lehotska V. Neurointerventionalist and Patient Radiation Doses in Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 2020, 43(4), 604–612.

Príloha 4

Haring J, Krastev G, Vulev I, Klepanec A, Mako M, Kucharík M, Bažík R, Balázs T, Haršány J, Lackovič R, Mokošová, Zajíčková I, Beňová L., Števková Z, Kováčsová Ž, Došeková P, Cisár J, Cabúková M, Vomastová M. Výsledky BATTs registra mechanických trombektómií akútnej ischemickej cievnej mozgovej príhody. *Kardiológia pre prax*. 2016, 14(3), 104-111.


Príloha 5


Haršány J, Hoferica M, Rusina M, Haring J, Mako M, Krastev G, Klepanec A. Zobrazovanie u pacientov s akútnou ischemickou cievnu mozgovou príhodou. *Slovenská rádiológia*. 2020, 27(1-2), 61-69.

Príloha 6

Madaric J, Vulev I, Klepanec A, Urandova T, Balazs T, Hladikova D, Bazik R, Margitfalviova J, Liska B. Carotid artery stenting in octogenarians in high volume centre. *Cardiology Letters*. 2013, 22(2), 109–114.

Aspiration thrombectomy as the first-line treatment of M2 occlusions

Jan Harsany¹, Jozef Haring², Matus Hoferica¹, Miroslav Mako², Pavol Janega³, Georgi Krastev² and Andrej Klepanec¹ 

Interventional Neuroradiology
2020, Vol. 26(4) 383–388
© The Author(s) 2020
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1591019920925678
journals.sagepub.com/home/inr


Abstract

Purpose: The aim of the present study was (i) to evaluate the safety and efficacy of aspiration thrombectomy in patients with M2 occlusions and (ii) to compare outcome of treatment of occlusion of different M2 segments.

Materials and methods: Between March 2016 and June 2019, 82 patients with acute ischemic stroke and isolated M2 occlusions were treated in cerebrovascular stroke center with aspiration thrombectomy as the first-line treatment. Functional outcomes of patients with different types of M2 occlusions were statistically compared. Multivariable logistic regression analysis was performed to determine the factors associated with good clinical outcome.

Results: The mean age was 71.9 ± 13.4 years, 47.6% were men. Aspiration thrombectomy alone was utilized in 72.5% of patients, with 27.5% of patients being treated with a combination of aspiration thrombectomy and stent retriever. At the three-month follow-up, there was no statistically significant difference in functional outcome between different types of M2 occlusions ($p = 0.662$), however in the underpowered analysis because of the small sample size of patients, with good clinical outcome mRS 0–2 in 50% of all treated patients. Symptomatic intracranial hemorrhage was found in 6.1% of patients. Lower age (OR 0.932, 95% CI 0.878–0.988) and lower NIHSS score upon admission (OR 0.893, 95% CI 0.805–0.991) were independent predictors of good clinical outcome.

Conclusion: Aspiration thrombectomy appeared to be a safe and effective first-line treatment option for patients with M2 occlusion, being the first-line option for almost three-quarters of patients.

Keywords

Acute ischemic stroke, endovascular therapy, aspiration thrombectomy, M2 occlusions

Received 17 January 2020; revised 14 April 2020; accepted 17 April 2020

Introduction

Endovascular treatment (EVT) has become the golden standard for the treatment of patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion of the M1 middle cerebral artery (MCA) and/or the internal carotid artery (ICA). In distal occlusions, endovascular procedures can be more challenging and are associated with a higher risk of periprocedural complications as a result of a smaller vessel diameter and a longer path to the occlusion.¹ Intravenous thrombolysis administration has been shown to be associated with a higher increase in the percentage of recanalization for distal occlusions in comparison with proximal occlusions.^{2,3} In spite of the fact favorable results have been obtained in several studies, the optimal management of patients with M2 occlusion remains a matter of debate. The 2018 AHA/ASA guidelines recommend that in properly selected patients with M2 occlusion within 6 h after symptom onset, EVT with the use of stent retrievers can be performed; however, the benefits remain

unclear (IIb recommendations).⁴ The aim of the present study was to analyze the safety and efficacy of EVT of M2 occlusions with aspiration thrombectomy as the first-line treatment and compare outcomes of patients with occlusion of different M2 segments.

Materials and methods

A single-center, retrospective analysis of patients who underwent EVT for M2 occlusions in our cerebrovascular stroke center between March 2016 and June 2019 was performed. The following clinical criteria

¹Department of Radiology, Faculty Hospital Trnava, Trnava, Slovakia

²Department of Neurology, Faculty Hospital Trnava, Trnava, Slovakia

³Faculty of Medicine, Comenius University in Bratislava, Bratislava, Slovakia

Corresponding author:

Andrej Klepanec, Department of Radiology, Faculty Hospital Trnava, A. Zarnova 11, 917 75 Trnava, Slovakia.
Email: andrej.klepanec@gmail.com

upon admission were used for inclusion of patients for endovascular therapy: baseline National Institutes of Health Stroke Scale score (NIHSS) ≥ 6 or in patients with NIHSS < 6 and clinically relevant neurological deficit in eloquent area (aphasia, hemianopsia, etc.). Only patients with isolated M2 occlusion were included. Patients with tandem ICA and M2 occlusion, patients with combined M1/M2 occlusion were not included. Several MCA branching patterns have been described in the literature.^{1,5-8} We divided M2 according to anatomical definition of MCA segments.¹ M2 branches were branches distal to the distal end of horizontal part of M1 segment. M2 branch was considered dominant if the diameter was larger or if the perfusion was greater than 50% of the MCA territory. If M2 branches were symmetric or supplying both 50% of MCA territory, they were considered codominant. Classification of M2 branches into segments was performed according to computed tomography (CT) angiography and digital subtraction angiography by two neurointerventionalists.

All patients underwent nonenhanced CT and CT angiography of extracranial and intracranial vasculature before procedure. In a selected group of patients (patients with unknown symptom onset, wake-up stroke, or stroke onset 6–24 h before EVT), perfusion CT was performed. If eligible for bridging intravenous thrombolysis, patients received IVT and were then treated with EVT.

EVT was performed under local anesthesia or conscious sedation. In all patients, the transfemoral approach was followed with a guiding catheter (NeuronMax 088, Penumbra), which was advanced into the ICA. The site of occlusion was reached with an aspiration catheter (4 MAX, ACE 60, or ACE 64, Penumbra), and aspiration thrombectomy was performed utilizing the ADAPT technique. If aspiration thrombectomy alone failed after two attempts to retrieve the clot, a combination of aspiration thrombectomy with stent retriever thrombectomy (Preset, Trevo, or Solitaire) was utilized. At 24 h after the procedure, control nonenhanced CT or magnetic resonance imaging (MRI) was performed.

Patients' data, i.e. sex, age, comorbidities, and NIHSS score upon admission and after seven days after procedure, were collected. The ASPECTS score upon admission was evaluated by nonenhanced CT with automated software for ASPECTS score evaluation (eASPECTS) (Brainomix). Several procedural and technical characteristics were evaluated, including intravenous thrombolysis administration, time from symptom onset to start of EVT, time from puncture to recanalization, and recanalization success, which was defined as a Thrombolysis In Cerebral Infarction (TICI) score of 2b/3. Hemorrhagic complications were evaluated by control nonenhanced CT according to the ECASS III criteria.⁹ Functional outcome was evaluated at seven days and at three months

after EVT by the modified Rankin scale (mRs). Good clinical outcome was defined as mRs 0–2, bad clinical outcome as mRs 3–6.

Statistical analysis

Results were evaluated statistically with Graph Pad Prism statistical software, version 8.3 (San Diego, CA, USA) and SPSS 26.0 statistical package (IBM SPSS, Chicago, IL, USA). The Shapiro-Wilk test was used to verify the normal distribution of the analyzed data. Unpaired t-test in case of parametric (onset-to-groin time and NIHSS score upon admission) and independent-sample Mann-Whitney U test in case of non-parametric continuous variables were used to analyse the differences between two patient groups. The differences between categorical variables were analysed by Fisher's exact test. Pearson's χ^2 test was used to analyse the differences between functional outcome after endovascular treatment and the site of occlusion of different M2 segments. Multifactorial ordinal logistic regression with proportional odds was run to determine the effect of independent factors for association with good outcome of patients. p-Values less or equal to 0.05 were considered to indicate significant differences.

Results

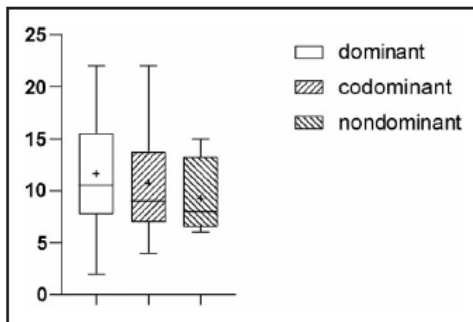
Basic demographic, clinical, and imaging data are summarized in Table 1. A total of 82 consecutive patients with M2 occlusion who underwent EVT fulfilled the study criteria. The different types of M2 occlusion were distributed as follows: dominant M2 branch 51%, codominant M2 branch 44%, and non-dominant branch 5%, left side was occluded in 58.5%, right side in 41.5% of patients. In the whole study group, the mean age was 71.9 ± 13.4 years, 47.6% were men, and the median NIHSS score upon admission was 11.11 ± 5.14 . The mean ASPECTS score upon admission, as determined by nonenhanced CT, was 9.22 ± 1.24 ; 50% of patients received intravenous thrombolysis before EVT. The mean time from symptom onset to start of EVT was 262.76 ± 109.35 min, and the mean time from puncture to recanalization was 27.22 ± 15.81 min. The mean number of passes during one EVT was 2.06 ± 1.18 . Successful recanalization (a TICI score of 2b/3) was achieved in 91.5% of the patients. Aspiration thrombectomy alone was sufficient in 72.5% of patients, and in the remaining 27.5% of patients, a combination of aspiration thrombectomy with stent retriever thrombectomy was utilized. Symptomatic intracranial hemorrhage was found in 6.1% of patients. No other complications regarding the endovascular procedure were found. No statistical difference was found in NIHSS score upon admission between different M2 segments occlusion groups ($p = 0.523$) (Figure 1). In 80.49% of patients, the

Table 1. Demographic, clinical, and procedural data of patients.

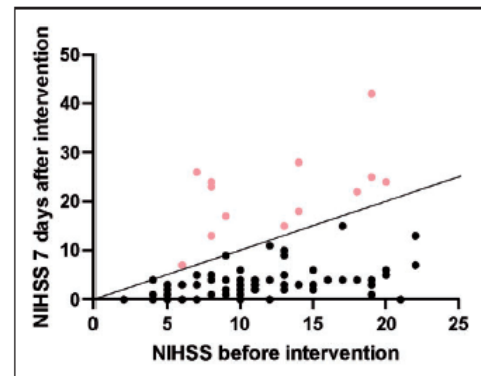
| | All patients | Good outcome (mRS 0-2) | Bad outcome (mRS 3-6) | Statistical difference ^a |
|------------------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------|--|
| Number of patients | 82 | 41 | 41 | |
| Age | 71.9 ± 13.4 | 66.8 ± 15.7 | 77 ± 8.2 | <0.001 |
| Male | 47.6% | 53.7% | 41.5% | 0.377 |
| Hypertension | 84.1% | 73.2% | 95.1% | 0.013 |
| CAD | 48.8% | 43.9% | 53.7% | 0.508 |
| Atrial fibrillation | 45.1% | 41.5% | 48.8% | 0.657 |
| Diabetes mellitus | 37.8% | 24.4% | 51.2% | 0.022 |
| Dyslipoproteinemia | 59.8% | 53.7% | 65.9% | 0.368 |
| Pre-event mRs | 0.22 ± 0.7 | 0.15 ± 0.57 | 0.29 ± 0.81 | 0.293 |
| Administration of iv tPA | 50% | 46.3% | 53.7% | 0.659 |
| Onset-to-groin time (min) | 262.76 ± 109.35 | 282.97 ± 120.72 | 245.84 ± 97.29 | 0.165 |
| Groin-to-recanalization time (min) | 27.22 ± 15.81 | 25.76 ± 12.63 | 28.68 ± 18.5 | 0.749 |
| Number of passes (mean ± SD) | 2.06 ± 1.18 | 2 ± 1.12 | 2.12 ± 1.25 | 0.747 |
| ASPECTS score upon admission | 9.22 ± 1.24 | 9.2 ± 1.21 | 9.24 ± 1.28 | 0.711 |
| TICI score of 2b/3 after EVT | 91.5% | 92.7% | 90.2% | 1.000 |
| NIHSS score upon admission | 11.11 ± 5.14 | 9.63 ± 4.47 | 12.59 ± 5.38 | 0.008 |
| NIHSS score at day 7 | 6.32 ± 8.12 | 2.85 ± 3.17 | 9.88 ± 9.96 | <0.001 |
| mRs at day 7 | 2.46 ± 1.85 | 1.37 ± 1.22 | 3.56 ± 1.72 | <0.001 |
| mRs at three months | 2.76 ± 2.39 | 0.68 ± 0.79 | 4.83 ± 1.47 | <0.001 |
| sICH | 6.1% | 0% | 12.2% | 0.05 |
| M2 segments occlusion | | | | |
| Dominant | 51.2% | 56.1% | 46.3% | 0.662 |
| Codominant | 43.9% | 39% | 48.8% | |
| Nondominant | 4.9% | 4.9% | 4.9% | |
| Side of M2 occlusion | | | | |
| Right | 41.5% | 36.6% | 46.3% | 0.502 |
| Left | 58.5% | 63.4% | 53.7% | |

sICH: symptomatic intracranial hemorrhage; NIHSS: National Institute of Health Scale System; mRS: modified Rankin scale; CAD: coronary artery disease; TICI: Thrombolysis In Cerebral Infarct score; iv tPA: intravenous tissue plasminogen activator; SD: standard deviation.

^aStatistical test used is described in Methods section.

**Figure 1.** NIHSS before thrombectomy in different M2 segments.

NIHSS score had decreased seven days after EVT (from 11.11 ± 5.14 to 6.32 ± 8.12) ($p < 0.001$) (Figure 2). At the three-month follow-up, no statistically significant difference in good and bad outcome was observed between patients with dominant, codominant, or nondominant M2 occlusion ($p = 0.662$), with good clinical outcome mRS 0-2 in 50% of all study patients after endovascular treatment of M2 occlusion. Patients with bad clinical outcome mRS 3-6 had significantly higher

**Figure 2.** The relationship between NIHSS before thrombectomy and NIHSS 7 days after thrombectomy.

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale score.

age ($p < 0.001$), more sICH after thrombectomy ($p = 0.05$), higher NIHSS upon admission ($p < 0.001$), more often diabetes mellitus ($p = 0.022$), and also hypertension ($p = 0.013$) (Table 1). However, in multi-variable ordinal logistic regression analysis, lower age (OR 0.932, 95% CI 0.878-0.988) and lower NIHSS score upon admission (OR 0.893, 95% CI

Table 2. Results of the multivariable ordinal logistic regression analysis (proportional odds model) for association with good outcome (mRs 0–2) of patients.

| | Wald χ^2 p | OR | OR 95% CI |
|----------------------------|--------------------|-------|-------------|
| Age | 0.018 | 0.932 | 0.878–0.988 |
| Hypertension | 0.334 | 0.411 | 0.067–2.500 |
| Diabetes mellitus | 0.085 | 0.398 | 0.140–1.134 |
| NIHSS score upon admission | 0.033 | 0.893 | 0.805–0.991 |

NIHSS: National Institute of Health Scale System; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

0.805–0.991) were independent predictors of good clinical outcome at three months' follow-up (Table 2).

Discussion

Despite the fact that several papers have reported favorable results, prognosis and ideal management of patients with distal occlusions in the anterior circulation of the brain remain a matter of debate. Several studies have investigated the outcomes of patients treated for M2 occlusions. In the meta-analysis of M2 occlusions conducted by Chen et al., excellent and good outcomes at the three-month follow-up were observed in 40% and 62% of patients, respectively.¹⁰ In the meta-analysis of Saber et al., functional independence (mRs 0–2) was observed in 59% of patients.⁶ In the HERMES meta-analysis, 130 patients with M2 occlusion were analyzed, with modified TICI (mTICI) scores of 2b/3 in 59.2% of patients and better clinical outcome in patients treated with EVT compared with the control group (58.2% vs. 39.7% of patients, $p=0.03$).¹¹ In our study, good functional outcome (mRs 0–2) after three months was achieved in 50% of patients treated for M2 occlusions.

Outcomes of patients with M2 and M1 occlusions have been compared in several studies. The meta-analysis of Saber et al. did not reveal a significant difference in recanalization (TICI score) and mortality between patients with M1 or M2 occlusions; despite the more symptomatic intracranial hemorrhages, functional outcome was better, probably due to lower NIHSS scores upon admission.⁶ Navia et al. found that good postprocedure reperfusion (an mTICI score of 2b/3) (93% vs. 92%, $p=1.00$), functional independence (57% vs. 70%, $p=0.18$), symptomatic intracranial hemorrhage (1.6% vs. 2.7%, $p=0.55$), device- or procedure-related serious adverse events at 30 days (4.0% vs. 8.1%, $p=0.39$), and mortality at 90 days (6.6% vs. 2.7%, $p=0.69$) were comparable between patients with M1 and M2 occlusions.¹² In the present study, we did not compare results of endovascular treatments for M1 and M2 occlusions.

The question of how to treat patients with dominant or nondominant branch M2 occlusions remains unresolved. In the study of Compagne et al., no

evidence was found that patients with either a dominant or a nondominant M2 occlusion should be routinely excluded from EVT.¹³ In a study of de Castro Afonso et al., 27 patients (90%) had a dominant M2 branch and all were occluded.¹³ In the HERMES meta-analysis, endovascular therapy was most effective in patients with proximal M2 segment MCA occlusions ($n=116$, adjusted OR 2.68, 95% CI 1.13 to 6.37) and in patients with dominant M2 segment MCA occlusions ($n=73$, adjusted OR 4.08, 95% CI 1.08 to 15.48).¹¹ The results of our study, likely because of the small sample size of patients with the underpowered analysis, showed no difference in clinical outcome between endovascular treatment of dominant, codominant, or nondominant M2 branch occlusions. These results together with our findings from similar NIHSS distribution between dominant, codominant, and nondominant occluded M2 branches before EVT support the theory, that patients with M2 branch occlusion should not be discouraged from endovascular therapy according to caliber of M2 branch.

The optimal EVT for clot retrieval remains a matter of debate. Most studies analyzing EVT in M2 occlusions were performed with mechanical thrombectomy with stent retriever. Data regarding aspiration thrombectomy are limited. Several studies have compared aspiration thrombectomy with stent retriever thrombectomy and obtained comparable results.^{14–17,18} In a multicenter trial studying M2 occlusions, utilization of a newer-generation pump aspiration catheter resulted in outcomes similar to those obtained with a stent retriever, but worse outcomes were observed with the manual aspiration technique.¹⁶ In the Contact Aspiration vs. Stent Retriever for Successful Revascularization (ASTER) trial, in the subgroup analysis with M2 occlusions, authors found no statistically significant differences between stent retriever thrombectomy and aspiration thrombectomy, with a recanalization rate of 87.3%, an sICH rate of 5%, and a functional independence rate of 52.6% at the three-month follow-up.¹⁷ In the present study, we have only employed aspiration thrombectomy (with the ADAPT technique) in 72.5% of patients to retrieve the clot; in the remaining 27.5% of patients, after failure of aspiration alone, a combination of aspiration thrombectomy with stent retriever thrombectomy was utilized. Successful recanalization (a TICI score of 2b/3) was achieved in 91.5% of patients. The mean procedure time from puncture to recanalization in our study was 27 min, which is shorter than in other studies, where it ranged from 29 to 64 min.^{1,13} We hypothesize this is because in the majority of cases, we only employed aspiration thrombectomy. These results are in concordance with the COMPASS study, which compared stent retriever thrombectomy and aspiration thrombectomy and found significantly shorter procedure

times in the aspiration thrombectomy group (22 min) than in the stent retriever group (33 min).¹⁴

Post endovascular therapy symptomatic intracranial hemorrhage remains the major concern of M2 occlusion treatment. In the meta-analysis by Saber et al., the rate of post endovascular therapy symptomatic intracranial hemorrhage was 10%.⁶ In another meta-analysis, symptomatic intracranial hemorrhage was observed in 5% of patients.¹⁰ In our study, the rate of symptomatic intracranial hemorrhage was 6.1%.

Recanalization rates following IVT for distal occlusions have been reported to be higher than for proximal occlusions.³ However, the successful recanalization rate with only tissue plasminogen activator administration has been shown to be only 6%.¹⁹ In a study by Sarraj et al., the rate of good outcomes was higher for endovascular therapy (62.8%) than for medicinal management alone (35.4%).²⁰ In our study, 50% of patients received IVT before EVT, and none of those patients achieved complete recanalization (a TIC1 score of 2b/3) after IVT before EVT. However, we did not analyse patients who only received IVT for M2 occlusion treatment and did not undergo thrombectomy due to clinical improvement after IVT.

Limitations of the study

We wish to mention several limitations of the study: (i) the retrospective, single-center design, (ii) the lack of a control group, and (iii) the small sample size of patients in the M2 subgroups.

Conclusion

In conclusion, our results showed that aspiration thrombectomy appeared to be a safe and effective first-line treatment option for patients with M2 occlusion. In more than one-quarter of thrombectomies, a combination of aspiration thrombectomy and stent retriever thrombectomy had to be utilized. No difference in functional outcome between dominant, codominant, and nondominant M2 branch occlusion was observed; however given the small sample size of patients, these results will need to be verified on a larger sample size of patients.

Authors' contribution

JH, JHG and AK designed the model of the study. MH, MM, PJ carried out the implementation and performed the statistical analysis. AK, JH, JHG wrote the article with input from all authors. AK and GK were in charge of overall direction and planning.

Declaration of conflicting interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.


Ethical approval

Written informed patient consent for publication of this study has been obtained.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

ORCID iD


Andrej Klepanec  <https://orcid.org/0000-0002-7460-2974>

References

- Coutinho JM, Liebeskind DS, Slater LA, et al. Mechanical thrombectomy for isolated M2 occlusions: a post hoc analysis of the STAR, SWIFT, and SWIFT PRIME studies. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016; 37: 667–672.
- del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol* 1992; 32: 78–86.
- Sims JR, Rordorf G, Smith EE, et al. Arterial occlusion revealed by CT angiography predicts NIH stroke score and acute outcomes after IV tPA treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 246–251.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al.; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49: e46–e110.
- Tomsick T, Carrozzella J, Foster L, et al. Endovascular therapy of M2 occlusion in IMS III: role of M2 segment definition and location on clinical and revascularization outcomes. *Am J Neuroradiol* 2017; 38: 84–89.
- Saber H, Narayanan S, Palla M, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke with occlusion of the M2 segment of the middle cerebral artery: a meta-analysis. *J NeuroInterv Surg* 2018; 10: 620–624.
- Compagne K, van der Sluijs PM, van den Wijngaard P, et al. Endovascular treatment: the role of dominant caliber M2 segment occlusion in ischemic stroke. *Stroke* 2019; 50: 419–427.
- Goyal M, Menon BK, Krings T, et al. What constitutes the M1 segment of the middle cerebral artery? *J NeuroInterv Surg* 2016; 8: 1273–1277.
- Rao NM, Levine SR, Gornbein JA, et al. Defining clinically relevant cerebral hemorrhage after thrombolytic therapy for stroke: analysis of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke tissue-type plasminogen activator trials. *Stroke* 2014; 45: 2728–2733.
- Chen CJ, Wang C, Buell TJ, et al. Endovascular mechanical thrombectomy for acute middle cerebral artery M2 segment occlusion: a systematic review. *World Neurosurg* 2017; 107: 684–691.
- Menon BK, Hill MD, Davalos A, et al. Efficacy of endovascular thrombectomy in patients with M2 segment middle cerebral artery occlusions: meta-analysis of data from the HERMES Collaboration. *J NeuroInterv Surg* 2019; 11: 1065–1069.
- Navia P, Schramm P, Fiehler J, on behalf of the PROMISE study investigators. ADAPT technique in ischemic stroke treatment of M2 middle cerebral

- artery occlusions in comparison to M1 occlusions: post hoc analysis of the PROMISE study. *Interv Neuroradiol* 2019; 26: 178–186.
13. de Castro Afonso LH, Pazuella B, Nakiri S, et al. Thrombectomy for M2 occlusions and the role of the dominant branch. *Interv Neuroradiol* 2019; 25: 697–704.
 14. Turk AS, Siddiqui A and Fifi JT. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *Lancet* 2019; 393: 998–1008.
 15. Lapergue B, Blanc R, Gory B, et al. Effect of endovascular contact aspiration vs. stent retriever on revascularization in patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion: the ASTER Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318: 443–452.
 16. Atchaneeyasakul K, Malik AM, Yavagal, DR, et al. Thrombectomy outcomes in acute ischemic stroke due to middle cerebral artery M2 occlusion with stent retriever versus aspiration: a multicenter experience. *Intervent Neurol* 2019; 8: 180–186.
 17. Gory B, Lapergue B, Blanc R, et al. Contact aspiration versus stent retriever in patients with acute ischemic stroke with M2 occlusion in the ASTER randomized trial (Contact aspiration versus stent retriever for successful revascularization). *Stroke* 2018; 49: 461–464.
 18. Mokin M, Primiani CT, Ren Z, et al. Endovascular treatment of middle cerebral artery M2 occlusion strokes: clinical and procedural predictors of outcomes. *Neurosurgery* 2017; 81: 795–802.
 19. Sheth SA, Yoo B, Saver JL, et al. M2 occlusions as targets for endovascular therapy: comprehensive analysis of diffusion/perfusion MRI, angiography, and clinical outcomes. *J Neurointerv Surg* 2015; 7: 478–483.
 20. Sarraj A, Sangha N, Hussain MS, et al. Endovascular therapy for acute ischemic stroke with occlusion of the middle cerebral artery M2 segment. *JAMA Neurol* 2016; 73: 1291–1296.

Neurointerventionalist and Patient Radiation Doses in Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke

Andrej Klepanec^{1,2} · Dusan Salat² · Jan Harsany¹ · Matus Hoferica¹ · Georgi Krastev¹ · Jozef Haring¹ · Miroslav Mako¹ · Pavol Janega³ · Lenka Janosikova² · Viera Lehotska⁴ 

Received: 22 October 2019 / Accepted: 8 January 2020 / Published online: 23 January 2020

© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature and the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) 2020

Abstract

Purpose To evaluate the patient and the neurointerventionalist radiation dose levels during endovascular treatment of acute ischemic stroke, and to analyze factors affecting doses.

Materials and Methods From October 2017 to January 2019, we prospectively collected patient radiation data and neurointerventionalist data from real-time dosimetry from all consecutive thrombectomies. Multivariate analysis was performed to analyze patient total dose area product (DAP) and neurointerventionalist dose variability in terms of clinical characteristics and the technical parameters of thrombectomies. Local dose reference levels (RL) were derived as the 75th percentile of the patient dose distributions.

Results A total of 179 patients were treated during the study period and included in this study. Local dose RL for thrombectomy was derived for total DAP to 34 Gy cm², cumulative air kerma of 242 mGy and fluoroscopy time of 12 min. The mean neurointerventionalist dose for thrombectomy was 7.7 ± 7.4 μ Sv. Height ($P = 0.018$), weight ($P = 0.004$), body mass index ($P = 0.015$),

puncture to recanalisation ($P < 0.001$), fluoro time ($P < 0.001$), number of passes ($P < 0.001$), thrombolysis in cerebral infarction 2b/3 recanalisation ($P = 0.034$) and aspiration thrombectomy ($P < 0.001$) were independent factors affecting patient total DAP, whereas baseline National Institutes of Health Stroke Scale ($P = 0.043$), puncture to recanalisation ($P = 0.003$), fluoroscopy time ($P = 0.009$) and number of passes ($P = 0.009$) were factors affecting the neurointerventionalist dose.

Conclusion New reference patient doses lower than those in previously published studies were defined. However, the operator's doses were higher than those in the only available study reporting on operator's dose during cerebral interventions.

Keywords Ischemic stroke · Endovascular therapy · Radiation protection · Patient dose · Staff dose

Introduction

In 2015, several randomized controlled trials demonstrated that endovascular treatment of acute ischemic stroke with large vessel occlusion in anterior circulation with mechanical thrombectomy is more beneficial than intravenous thrombolysis [1]. Since then, endovascular treatment of patients with acute ischemic stroke with large vessel intracranial occlusion has become the gold standard for the treatment of these patients [2]. The number of endovascular procedures for acute ischemic stroke performed worldwide is therefore increasing each year, thus,

✉ Viera Lehotska
viera.lehotska@ousa.sk

¹ University Hospital Trnava, A. Zarnova 11, 917 75 Trnava, Slovakia

² University of Ss. Cyril and Methodius in Trnava, Namestie J. Herdu 2, 917 01 Trnava, Slovakia

³ Faculty of Medicine, Comenius University in Bratislava, Špitálska 24, 813 72 Bratislava, Slovakia

⁴ Faculty of Medicine, Comenius University in Bratislava, Heydukova 10, 812 50 Bratislava, Slovakia

increasing exposure for patients and staff performing these neurointerventional procedures.

Several studies have analyzed patient radiation data from endovascular therapy for acute ischemic stroke [3–5]. However, studies presenting data on staff dose during endovascular therapy for acute ischemic stroke are not available. Several methods and techniques have been established for monitoring of staff doses in terms of whole body, extremity or eye lens exposures. Individual real-time radiation dosimeters with central in-room visual display can provide real-time radiation dose feedback [6]. Knowledge of the neurointerventionalist doses can help in optimizing staff radiation protection during mechanical thrombectomies for acute ischemic stroke. In the present study, we investigated data from patients receiving endovascular procedures for acute ischemic stroke and the real-time dosimetry data of neurointerventionalists performing endovascular procedures for acute ischemic stroke; we then analyzed factors affecting patient and neurointerventionalist doses and defined local dose reference levels for patients during thrombectomy.

Materials and Methods

From October 2017 to January 2019, we prospectively collected radiation data from all consecutive endovascular thrombectomies for acute ischemic stroke with large vessel occlusion, performed in a comprehensive stroke center and then conducted a retrospective analysis. All neurointerventional stroke procedures were performed on an Innova IGS 540 (GE HealthCare, Buc, France) single-plane angiography system. Both protective ceiling-mounted lead glass and an operating side table lead shielding drape were used on the patient's right side during all endovascular procedures. Patients were treated under local anesthesia or conscious sedation. The endovascular procedures were performed with mechanical thrombectomy with aspiration thrombectomy, a stent-retriever or a combined technique. During fluoroscopy, the settings were set for 7.5 frames per second (fps), and digital subtraction angiography (DSA) was performed with variable frame rates (4 fps in the first 5 s of the cine, 2 in the second 5 s of the cine and 1 in the last 5 s of the cine). All data from endovascular thrombectomies from angiography system were recorded with a dose quality control system (Institute of Radiation Protection), a software system developed for auto-collection of radiation dose data of patients from different X-ray modalities. The collected data included total DAP (Gy cm^2), cumulative air kerma (mGy), fluoroscopy DAP (Gy cm^2), fluoroscopy dose (mGy), fluoroscopy time (min), acquisition DAP (Gy cm^2), acquisition dose (mGy), acquisition time (s) and the number of images during DSA

for each patient undergoing mechanical thrombectomy. The acquisition dose (mGy) was defined as the total accumulated dose for the patient at a reference point during DSA with acquisition time defining the time during DSA.

Each mechanical thrombectomy was performed with either Neurointerventionalist 1 or Neurointerventionalist 2 as the first operator. Each neurointerventionalist was equipped during thrombectomies with a RaySafe i3 (Unfors RaySafe AB, Sweden) real-time dosimetry system attached on the outside of the apron at the left breast pocket. The real-time dosimetry interventionalist dose per procedure (μSv) from each endovascular thrombectomy was retrospectively exported from the system, and data between operators were analyzed and statistically compared.

For each procedure, several clinical and endovascular procedure factors including patient age, sex, height, weight, body mass index (BMI), baseline National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), use of intravenous thrombolysis (IVT) before endovascular therapy, fluoroscopy duration (min), puncture to recanalisation time (min), thrombolysis in cerebral infarction (TICI) recanalisation score, the endovascular technique used for thrombectomy (aspiration, stent-retriever or combination of aspiration with stent-retriever) and the site of arterial occlusion were also analyzed. The puncture to recanalisation time was defined as the time from groin puncture to the time of the last DSA with either successful or incomplete recanalisation. Some physical characteristics of the operators (body height) were taken into consideration.

Local dose reference levels (RL) were derived as the 75th percentile of the patient dose distributions.

Statistical Analysis

Patient data were tabulated, and basic descriptive characteristics were summarized with the mean, standard deviation and median for continuous variables and frequency (percentage) for categorical variables. The Shapiro–Wilk test was used to verify the normal distribution of analyzed data. Independent-sample nonparametric Mann–Whitney U test and Kruskal–Wallis test were used to analyze the differences between two patient groups depending on the neurointerventionalist. Linear correlation and linear regression analyses were performed to determine factors associated with total DAP and the neurointerventionalist dose for continuous variables, and the nonparametric Mann–Whitney U test was used to determine factors associated with total DAP and the neurointerventionalist dose for categorical variables. All P values presented are two-sided, and P less than or equal to 0.05 were considered to indicate significant differences. Statistical analyses were performed in GraphPad Prism version 8.2 software

(GraphPad Software, La Jolla, California) and the SPSS 26.0 statistical package (IBM SPSS, Inc, rel. 2019, Chicago, Illinois).

Results

A total of 179 patients were treated in the study period and included in this study. The mean age of patients was 70.4 ± 13.2 years with 53.1% males (Table 1). The mean baseline NIHSS was 14.3 ± 6.6 , 52.5% of patients received intravenous thrombolysis before thrombectomy, and successful TICI 2b/3 recanalisation was achieved in 96.1% of patients. 87.2% patients had large vessel occlusion in anterior circulation with 70.9% of middle cerebral artery occlusions. Aspiration thrombectomy was used in 81.5% of patients with the mean number of passes of 1.8 ± 1.2 and the mean puncture to recanalisation time 23.6 ± 15.5 min.

For all procedures, the mean total DAP was 26.5 ± 16.9 Gy cm², the cumulative air kerma was 199.0 ± 148.1 mGy and the fluoroscopy time was 9.7 ± 6.4 min (Table 2).

In real-time dosimetry, the mean dose for a neurointerventionalist performing stroke treatment was 7.7 ± 7.4 µSv per case. The mean dose for Neurointerventionalist 1 was 9.8 ± 7.2 µSv, and that for Neurointerventionalist 2 was 5.3 ± 6.8 µSv. There was a statistically significant difference between operator doses, with a lower dose for the second operator ($P \leq 0.001$). A

comparison of total DAP, cumulative air kerma, fluoroscopy times and number of images did not indicate any statistically significant differences between neurointerventionalists, whereas a statistically significant increase was found in acquisition doses in procedures performed by the second neurointerventionalist ($P = 0.007$).

Local dose reference levels for thrombectomy were derived for total DAP to 34 Gy cm², cumulative air kerma of 242 mGy, fluoroscopy time of 12 min and number of images of 132 for patients.

In multivariate analysis, a lower height ($P = 0.018$), lower weight ($P = 0.004$), lower BMI ($P = 0.015$), shorter puncture to recanalisation ($P < 0.001$), shorter fluoro time ($P < 0.001$) and fewer passes ($P < 0.001$) were associated with lower total DAP in all procedures (Table 3, Fig. 1) as were successful (TICI 2b/3) recanalisation ($P < 0.001$) and use of aspiration thrombectomy ($P < 0.001$) (Table 4). Lower NIHSS ($P = 0.043$), shorter puncture to recanalisation ($P = 0.003$), shorter fluoro time ($P = 0.009$) and number of passes ($P = 0.009$) were associated with lower neurointerventionalist dose in all procedures in multivariate analysis (Table 3, Fig. 2).

Discussion

The present study investigated the neurointerventionalist and patient radiation doses during endovascular treatment of acute ischemic stroke with large vessel occlusion. The main findings can be summarized as follows: (1) new lower

Table 1 Information and demographics of the patients and endovascular procedures included in the study

| | All patients 179 pts | Neurointerventionalist 1 96 pts | Neurointerventionalist 2 83 pts | $P \leq 0.05$ |
|----------------------------------|-------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------------|
| Age (years) | 70.4 ± 13.2 (73) | 71.2 ± 12.1 (74) | 69.4 ± 14.2 (72) | ns |
| Male sex | 53.1% | 52.1% | 54.2% | ns |
| Baseline NIHSS | 14.3 ± 6.6 (14) | 14.6 ± 7.00 (14) | 14.0 ± 6.2 (14) | ns |
| Puncture to recanalisation (min) | 23.6 ± 15.5 (20) | 26.5 ± 15.2 (24) | 20.3 ± 15.2 (16) | 0.0004 |
| Number of passes | 1.8 ± 1.2 (1) | 1.8 ± 1.1 (1) | 1.7 ± 1.3 (1) | ns |
| Intravenous thrombolysis (IVT) | 52.5% | 53.1% | 51.8% | ns |
| TICI 2b/3 recanalisation | 96.1% | 96.9% | 95.2% | ns |
| Aspiration thrombectomy | 81.5% | 84.4% | 78.3% | ns |
| Anterior circulation | 87.2% | 88.5% | 85.5% | ns |
| MCA | 70.9% | 69.8% | 72.3% | ns |

BMI body mass index, MCA middle cerebral artery, IVT intravenous thrombolysis, TICI thrombolysis in cerebral infarction, NIHSS National Institutes of Health Stroke Scale. Mean \pm SD (median)

Table 2 Information about patient and neurointerventionalist doses during endovascular treatment of acute ischemic stroke

| | All patients 179 pts | Neurointerventionalist 1 96 pts | Neurointerventionalist 2 83 pts | <i>P</i> ≤ 0.05 |
|---|------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------|
| Total DAP (Gy cm ²) | 26.5 ± 16.9 (21.9; 34.1) | 26.9 ± 13.9 (25.2; 35.4) | 26.0 ± 19.9 (19.0; 29.5) | ns |
| Cumulative air kerma (mGy) | 199.0 ± 148.1 (157.5; 242.1) | 169.7 ± 92.2 (154.6; 232.7) | 232.9 ± 188.6 (163.7; 286.8) | ns |
| Fluoroscopy DAP (Gy cm ²) | 15.3 ± 12.1 (11.5; 19.7) | 16.0 ± 10.8 (13.0; 21.9) | 14.4 ± 13.4 (9.9; 16.0) | ns |
| Fluoroscopy dose (mGy) | 114.4 ± 96.5 (84.6; 139.1) | 100.45 ± 66.9 (83.2; 141.3) | 130.5 ± 120.6 (89.0; 135.9) | ns |
| Acquisition DAP (Gy cm ²) | 11.2 ± 7.3 (8.8; 13.9) | 10.9 ± 6.1 (9.1; 13.8) | 11.6 ± 8.5 (8.7; 14.9) | ns |
| Acquisition dose (mGy) | 84.6 ± 67.6 (67.1; 105.2) | 69.3 ± 43.6 (57.7; 98.6) | 102.4 ± 84.3 (73.5; 133.1) | 0.0007 |
| Acquisition time (s) | 36.8 ± 19.4 (33.0; 46.0) | 36.8 ± 17.7 (34.0; 45.0) | 37.5 ± 21.3 (32.0; 50.0) | ns |
| Number of images | 130.6 ± 145.1 (89.0; 132.0) | 137.8 ± 158.7 (90.0; 128.8) | 122.23 ± 128.0 (89.0; 135.0) | ns |
| Fluoro time (min) | 9.7 ± 6.4 (7.9; 12.4) | 9.9 ± 6.3 (8.7; 13.0) | 9.6 ± 6.6 (7.5; 10.6) | ns |
| Neurointerventionalist's dose per one procedure (μSv) | 7.7 ± 7.4 (5.0; 10.0) | 9.8 ± 7.2 (8.0; 12.0) | 5.3 ± 6.8 (3.0; 5.0) | ≤ 0.001 |

DAP dose area product. Mean ± SD (median; 75th percentile)

Table 3 The linear correlation and linear regression analysis of total DAP and neurointerventionalist dose for all patients

| | Total DAP | | | Neurointerventionalist dose | | |
|----------------------------------|------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------|
| | Pearson <i>r</i> | <i>R</i> ² | <i>P</i> ≤ 0.05 | Pearson <i>r</i> | <i>R</i> ² | <i>P</i> ≤ 0.05 |
| Age | - 0.03691 | 0.001 | ns | 0.005747 | < 0.001 | ns |
| Height (cm) | 0.1878 | 0.035 | 0.018 | 0.07575 | 0.006 | ns |
| Weight (kg) | 0.2255 | 0.051 | 0.004 | - 0.009470 | < 0.001 | ns |
| BMI | 0.1941 | 0.038 | 0.015 | - 0.06600 | 0.004 | ns |
| Baseline NIHSS | 0.1262 | 0.016 | ns | 0.1512 | 0.023 | 0.043 |
| Puncture to recanalisation (min) | 0.6438 | 0.4145 | < 0.001 | 0.2190 | 0.048 | 0.003 |
| Fluoro time (min) | 0.7803 | 0.6089 | < 0.001 | 0.1931 | 0.037 | 0.009 |
| Number of passes | 0.3227 | 0.1041 | < 0.001 | 0.1944 | 0.038 | 0.009 |

DAP dose area product, BMI body mass index, NIHSS National Institutes of Health Stroke Scale

patient local reference dose levels for endovascular therapy of acute ischemic stroke were defined; (2) patient height, weight and BMI, and puncture to recanalisation, fluoro time, TICI 2b/3 recanalisation, number of passes and aspiration thrombectomy affected total DAP; (3) neurointerventionalist dose was affected by baseline NIHSS, puncture to recanalisation, fluoroscopy time and number of passes.

Endovascular therapy for acute ischemic stroke with mechanical thrombectomy in patients with large vessel occlusion has become the gold standard for treatment; consequently, mechanical thrombectomy procedures performed worldwide have markedly increased in recent years. This increase has led to greater doses not only to patients, but also to staff performing thrombectomies. Hassan and Amelot [7] have analyzed radiation data in 755

neurointerventional procedures performed on a biplane angiography system; among 73 mechanical thrombectomies, the mean total DAP was 91 Gy cm², the cumulative air kerma was 0.807 Gy, and reference levels for the subgroup were 110 Gy cm² for DAP, 1.020 Gy for cumulative air kerma, 30 min for fluoroscopy time and 460 DSA frames. Acton et al. [8] analyzed data in 246 neurointerventional procedures, among 10 stroke thrombolysis/thrombectomy procedures the mean DAP was 91 Gy cm². In another study investigating radiation doses during thrombectomy procedures conducted by Guenego et al. [9], the mean total DAP was 170 Gy cm², and the kerma was 0.96 Gy. In our study, we found a mean total DAP of 27 Gy cm², cumulative air kerma of 0.20 Gy and number of images of 126. Our doses were significantly lower than those in the other studies [4, 7, 9–11]. Several

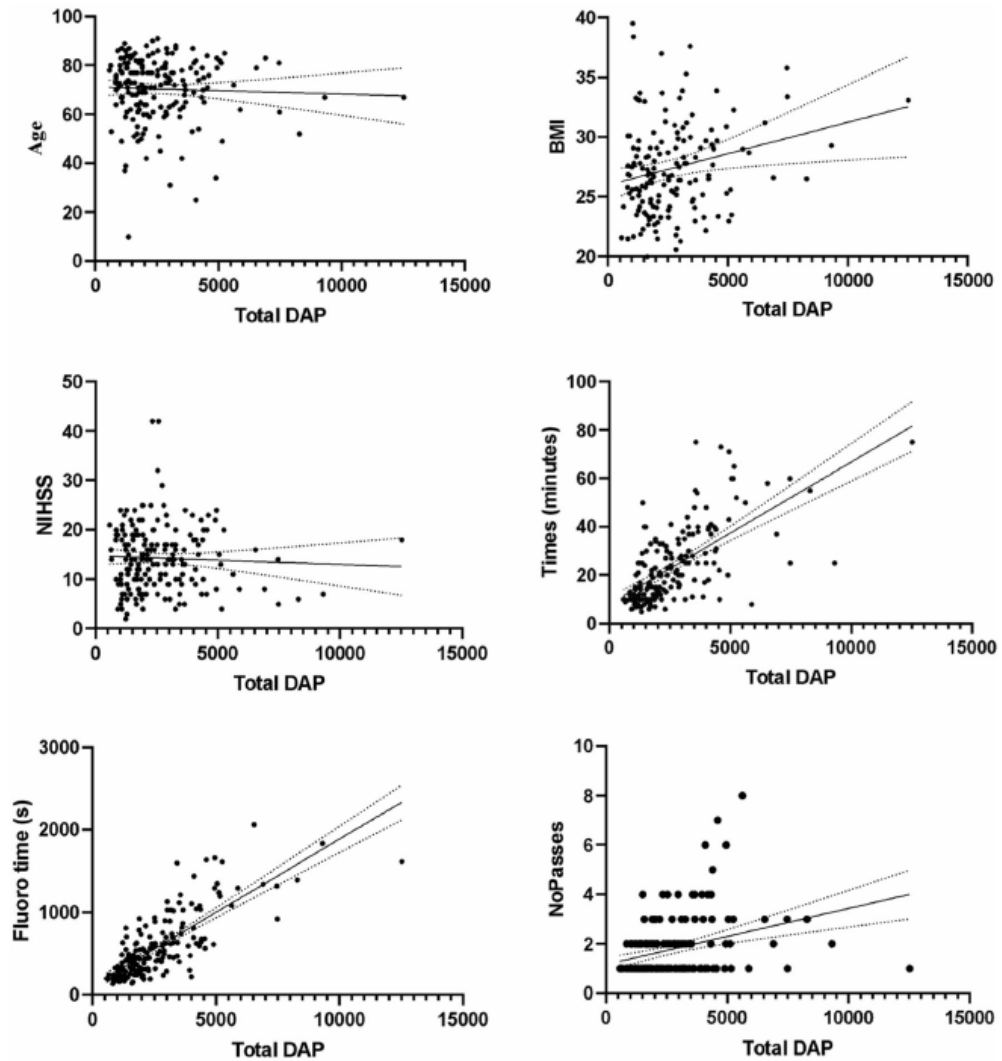


Fig. 1 The linear correlation analysis of total DAP in all patients

Table 4 Correlation analysis of total DAP and neurointerventionalist dose in all patients

| | Total DAP | | Neurointerventionalist dose | |
|--------------------------------|--|---------------|--------------------------------------|---------------|
| | Mean \pm SD | $P \leq 0.05$ | Mean \pm SD | $P \leq 0.05$ |
| Intravenous thrombolysis (IVT) | 26.9 \pm 17.2 versus 25.7 \pm 16.7 | ns | 8.3 \pm 8.1 versus 7.1 \pm 6.6 | ns |
| TICI 2b/3 recanalisation | 36.9 \pm 15.1 versus 25.9 \pm 16.9 | 0.034 | 11.7 \pm 11.9 versus 7.5 \pm 7.1 | ns |
| Aspiration thrombectomy | 37.8 \pm 18.9 versus 23.6 \pm 15.3 | < 0.001 | 9.4 \pm 9.8 versus 7.3 \pm 6.7 | ns |
| Anterior circulation | 31.1 \pm 19.4 versus 25.6 \pm 16.5 | ns | 9.4 \pm 9.7 versus 7.4 \pm 6.9 | ns |

DAP dose area product, TICI thrombolysis in cerebral infarction

factors could have led to this scenario. The first factor is possibly the significantly shorter fluoroscopy time of the thrombectomy: 10 min in our study versus 27–42 min in

the previous studies [4, 7, 9, 11]. Our procedure times were shorter despite our including all consecutive patients during the study period and also including patients with

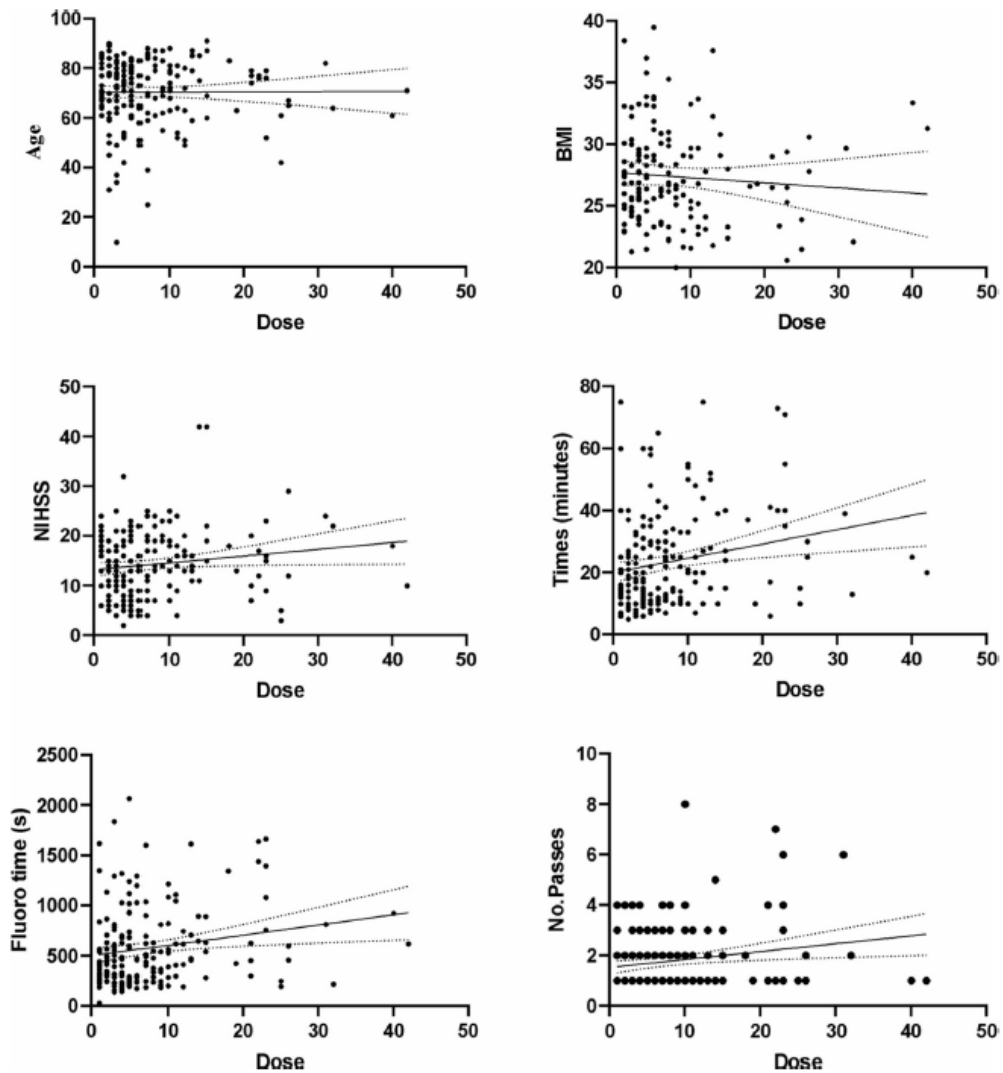


Fig. 2 The linear correlation analysis of neurointerventionalist dose for all patients

posterior circulation strokes and patients receiving carotid artery stenting or balloon angioplasty. In contrast, in the study by Weyland et al. [10], only patients with anterior circulation ischemic stroke were included. The second factor is the use of a single-plane angiography system with the ability to adjust the table height in single-plane system and not the use of the biplane mode for acquisition which may increase the dose. This is in concordance with findings from a study by Sadick et al. [12], in which biplane imaging delivered a significantly greater radiation dose ($181.4 \pm 121.0 \text{ Gy cm}^2$) than single-plane imaging ($133.6 \pm 92.8 \text{ Gy cm}^2$) in coronary angioplasty procedures. The third factor is the experience of operators;

herein, more than 100 thrombectomies had been performed by each neurointerventionalist before the start of our study, as experience has recently been shown to influence procedure time, fluoroscopy time and radiation exposure during mechanical thrombectomy in the anterior circulation [11]. Another reason may be the high recanalisation success rate with 96.1% of TICI 2b/3 recanalisation, the low number of passes of 1.8 per thrombectomy and use of aspiration thrombectomy in 81.5% of thrombectomies. In the COMPASS study, the time to achieve TICI 2b/3 recanalisation with aspiration thrombectomy was significantly shorter (22 min) than with stent-retriever (33 min) [13].

The increasing complexity and widespread use of interventional fluoroscopy has led to increasing patient doses and concern over staff doses [14]. Real-time dosimetry personalizes dose feedback and increases radiation awareness and safety, and it can be provided to staff involved in fluoroscopy-guided interventions [15]. In addition to the educational value of the real-time dosimetry system, other benefits have been identified, such as the detailed information on occupational dose rate during the procedures; the possibility of comparing occupational doses received among different staff during the procedures; and the capability of correlating occupational and patient doses, and correlating staff doses, geometry and radiographic factors used during the procedures [16]. In peripheral interventions, several studies have evaluated real-time dosimetry doses for endovascular interventions. Heilmaier et al. [17] have combined the use of a patient dose monitoring system and a real-time occupational dose monitoring system for 19 different types of fluoroscopically guided interventions, reporting a mean accumulated dose per intervention 4.6 μSv . Salier et al. [18] have found that the first operator dose varied among procedures, with the highest dose for aortic and visceral procedures being 33.4 μSv and 29.9 μSv , respectively, and the lowest dose for AV fistula maintenance and percutaneous gastrostomy being 1.9 μSv and 1.6 μSv , respectively. In cerebral interventions, the only available study evaluating real-time dosimetry was done by Sailer et al. [18], in which the mean first operator dose in cerebral interventions, which were not exactly specified, was 3.2 μSv . In our study, a mean first operator dose was 7.7 μSv per stroke thrombectomy. These data on neurointerventionalist dose per procedure may serve as a standard for other centers evaluating the radiation doses of neurointerventionalists performing increasing numbers of endovascular stroke thrombectomies. However, there is still some room for first operator dose improvement. Ideally, staff should leave the angiosuite and DSA should be performed from the control room or shield and the distance to the X-ray source should be maximized whenever possible [15]. In our practise during thrombectomy and also during the study period, both protective ceiling-mounted lead glass and an operating side table lead shielding drape were used on the patient's right side during all endovascular procedures. However, DSA acquisitions were performed in the angiosuite to avoid prolonging the time to recanalisation during thrombectomy by leaving the angiosuite and performing the DSA runs outside the angiosuite, thus increasing the first operator dose.

Moreover, the 75th percentile local reference dose levels for stroke thrombectomies in our study were 34 Gy cm^2 for total DAP, 0.24 Gy for cumulative air kerma, 12 min for fluoroscopy time and 132 for the number of images. Guenego et al. [3], in a multicenter study using a biplane

angiography table, have proposed achievable levels of 148 Gy cm^2 and 0.73 Gy. In another study, Farah et al. [4] have reported dose reference levels of total DAP of 162 Gy cm^2 , cumulative air kerma of 0.854 Gy and number of images of 559.

We also investigated factors affecting total DAP, as well as neurointerventionalist doses in all thrombectomy procedures. Farah et al. [4] have investigated factors associated with patient doses during mechanical thrombectomies and demonstrated that sex (relative dose multiplier (RDM) 1.31; 95% CI 1.12–1.45), number of passages (RDM 1.22 per passage; 95% CI 1.10–1.22) and procedure success (RDM 0.52, 95% CI 0.55–0.80) are key parameters affecting patient doses. Guenego et al. [9] have found that general anesthesia is associated with higher DAP and kerma. In our study, we found that lower height, lower weight, lower BMI, shorter time of puncture to recanalisation, shorter fluoro time, successful TICI 2b/3 recanalisation and use of aspiration thrombectomy were associated with lower patient doses. Higher baseline NIHSS, longer puncture to recanalisation and longer fluoro time were associated with higher doses for neurointerventionalists in our study.

Of note, we compared neurointerventionalists performing stroke interventions on the basis of different aspects. We found a statistically significant lower dose for Neurointerventionalist 2, despite the absence of significant differences in fluoroscopy times, successful recanalisations, total DAP values and cumulative air kerma values for both operators, and the significantly shorter time to recanalisation for the second neurointerventionalist. Several factors may have influenced the differences in personal neurointerventionalist doses: higher height of the second neurointerventionalist with 198 cm versus 178 cm with a higher dosimeter position with longer distance from the patient, differences in table height during the procedure and slight differences in the usage of ceiling shielding. In the study by Faroux et al. [19], increasing table height significantly decreased operator radiation exposure, and a 53% reduction was observed during coronary invasive procedures when the table height was 1126 mm or higher. Factors such as table height are usually adjusted according to the operator's experience and comfort; however, presumably, the higher the operator, the higher the table will be positioned.

The critical organ of the operator during interventional procedures is the eye lens with respect to the threshold dose of 20 mSv per annum in the current European directive 2013/59/Euratom [20]. However, the yearly ocular lens dose, particularly for interventionalists handling complex interventions, could cross the permitted yearly limit set by the new Euratom directive [21]. In our study, we did not measure the eye lens dose during mechanical

thrombectomy procedures. In contrast, the critical organ of the patient is the skin. The threshold dose for a cumulative air kerma at the reference point is ≥ 5 Gy and that for the measured peak skin dose is ≥ 3 Gy. Bärenfänger et al. [11] have reported that in 6% of 50 patients, the threshold for skin dose was exceeded during stroke thrombectomies. In our study, the threshold dose for a cumulative air kerma was never reached during any stroke thrombectomy and all procedures were performed with cumulative air kerma below 1 Gy.

Limitations of the Study

This study has several limitations. First, this was a single center design involving a relatively small number of patients and operators. Second, the study analyzed only real-time dosimetry of first operator neurointerventionalist staff; other data for individuals including nurses or radiology technicians performing the procedure would also be beneficial. Third, the neurointerventionalists did not have experience with the real-time dosimetry system before the start of the study, and the data of real-time dosimetry were not provided until the end of the study; therefore, a larger staff dose reduction might be possible after the study data are made available. Another limitation of the study is that it represents “single point measurement” for evaluation of the operator dose.

Conclusion

In conclusion, the current study performed complex analysis of patient and neurointerventionalist radiation doses during endovascular stroke treatment. New patient reference doses lower than those in previously published studies were defined. However, the operator doses were higher than those in the only available study reporting on operator dose during cerebral interventions. Patient and staff dose monitoring plays an important role in the optimization of radiation protection during neurointerventional stroke procedures.

Funding This study was not supported by any funding.

Compliance with Ethical Standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical Approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable

ethical standards. For this type of study, formal consent is not required. This article does not contain any studies with animals performed by any of the authors. The study was approved by Institutional Review Board (IRB).

Informed Consent For this type of study, informed consent is not required. This study has obtained IRB approval from University Hospital Tmava, and the need for informed consent was waived.

Consent for Publication For this type of study, consent for publication is not required.


References

- Goyal M, Menon BK, Van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, Van der Lugt A, De Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, Van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, Van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG, HERMES Collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387:1723–31.
- Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Jansen O, Cognard C, Mattle HP, Van Zwam WH, Holmin S, Tatlisumak T, Petersson J, Caso V, Hacke W, Mazighi M, Arnold M, Fischer U, Szikora I, Pierot L, Fiehler J, Gralla J, Fazekas F, Lees KR, ESO-KSU, ESO, ESMINT, ESNR and EAN. Mechanical thrombectomy in acute ischaemic stroke: consensus statement by ESO-Karolinska stroke update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Int J Stroke*. 2016;11:134–47.
- Guenego A, Mosimann PJ, Pereira VM, Nicholson P, Zuber K, Lotterie JA, Dobrocky T, Marcellus DG, Olivot JM, Piotin M, Gralla J, Fahed R, Wintermark M, Heit JJ, Cognard C, RADON Investigators. Proposed achievable levels of dose and impact of dose-reduction systems for thrombectomy in acute ischemic stroke: an international, multicentric, retrospective study in 1096 patients. *Eur Radiol*. 2019;29(7):3506–15.
- Farah J, Rouchaud A, Henry T, Regen C, Mihalea C, Moret J, Spelle L. Dose reference levels and clinical determinants in stroke neuroradiology interventions. *Eur Radiol*. 2019;29(2):645–53.
- Cai X, Ding X, Wang W, Yang K, Zhou Z, Fang Y, Shi X. Radiation outcome in mechanical thrombectomy of acute ischemic stroke. *Transl Neurosci*. 2019;10:10–3.
- Bartal G, Vano E, Paulo G, Miller DL. Management of patient and staff radiation dose in interventional radiology: current concepts. *Cardiovasc Interv Radiol*. 2014;37:289–98.
- Hassan AS, Amelot S. Radiation exposure during neurointerventional procedures in modern biplane angiographic systems: a single-site experience. *Interv Neurol*. 2017;6:105–16.
- Acton H, James K, Kavanagh RG, O’Tuathaigh C, Moloney D, Wyse G, Fanning N, Maher M, O’Connor OJ. Monitoring neurointerventional radiation doses using dose-tracking software: implications for the establishment of local diagnostic reference levels. *Eur Radiol*. 2018;28(9):3669–75.
- Guenego A, Mosimann PJ, Pereira VM, Zuber K, Lotterie JA, Tomas D, Murphy J, Marcellus DG, Olivot JM, Nestor Gonzalez N, Piotin M, Bonneville F, Gralla J, Wintermark M, Heit JJ, Cognard C, Mordasini P, Darcourt J, Vukašinovic I, Januel AC, Monfraix S, Michelozzi C, Tall P, Blanc R, Fahed R, Mazighi M, Premat K, Wesley Martin BC, Guenego E, Carbillet F. Comparison of mono versus biplane performance and factors

- associated with higher radiation doses and contrast exposure during cerebrovascular mechanical thrombectomy, an international multi-centres study. *J Neuroradiol.* 2019;46(2):64–5.
10. Weyland CS, Hemmerich F, Möhlenbruch MA, Bendszus M, Pfaff JAR. Radiation exposure and fluoroscopy time in mechanical thrombectomy of anterior circulation ischemic stroke depending on the interventionalist's experience—a retrospective single center experience. *Eur Radiol.* 2019. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06482-4>.
 11. Bärenfänger F, Block A, Rohde S. Investigation of radiation exposure of patients with acute ischemic stroke during mechanical thrombectomy. *Rofo.* 2019;191(12):1099–106.
 12. Sadick V, Reed W, Collins L, Sadick N, Heard R, Robinson J. Impact of biplane versus single-plane imaging on radiation dose, contrast load and procedural time in coronary angioplasty. *Br J Radiol.* 2010;83(989):379–94.
 13. Turk AS, Siddiqui A, Fifi JT. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *Lancet.* 2019;393(10175):998–1008.
 14. Meisinger QC, Stahl CM, Andre MP, Kinney TB, Newton IG. Radiation protection for the fluoroscopy operator and staff. *Am J Roentgenol.* 2016;207(4):745–54.
 15. Sailer AM, Vergoossen L, Paulis L, Van Zwan WH, Das M, Wildberger JE, Jeukens CRLPN. Personalized feedback on staff dose in fluoroscopy-guided interventions: a new era in radiation dose monitoring. *Cardiovasc Interv Radiol.* 2017;40(11):1756–62.
 16. Vano E, Fernandez JM, Sanchez R. Occupational dosimetry in real time. Benefits for interventional radiology. *Radiat Meas.* 2011;46(11):1262–5.
 17. Heilmaier C, Kara L, Zuber N, Berthold C, Weishaupt D. Combined use of a patient dose monitoring system and a real-time occupational dose monitoring system for fluoroscopically guided interventions. *J Vasc Interv Radiol.* 2016;27(4):584–92.
 18. Sailer AM, Paulis L, Vergoossen L, Kovac AO, Wijnhoven G, Schurink GWH, Mees B, Das M, Wildberger JE, De Haan MW, Jeukens CRLPN. Real-time patient and staff radiation dose monitoring in IR practise. *Cardiovasc Interv Radiol.* 2017;40:421–9.
 19. Faroux L, Blanpain T, Fernandez A, Nazeyrollas P, Tassan-Mangina S, Herogueulle V, Tourneux C, Metz D. Impact of the table height and the operator's height on the level of radiation delivered to interventional cardiologists. *Radiat Prot Dosimetry.* 2019. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncz131>.
 20. European Society of Radiology (ESR). Summary of the European Directive 2013/59/Euratom: essentials for health professionals in radiology. *Insights Imaging.* 2015;6(4):411–7.
 21. Thomas RP, Grau M, Eldergash O, et al. Will X-ray safety glasses become mandatory for radiological vascular interventions? *Cardiovasc Interv Radiol.* 2018;41(7):1074–80.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Endovascular treatment of acute ischemic stroke in patients with recurrent intracranial large vessel occlusion

Andrej Klepanec¹ , Jan Harsany¹, Jozef Haring², Miroslav Mako², Matus Hoferica¹, Matej Rusina¹, Juraj Cisar² and Georgi Krastev²

Abstract

Background: Data on the treatment with recurrent mechanical thrombectomy of patients with acute ischemic stroke with recurrent large vessel occlusion are limited. We report our experience with recurrent mechanical thrombectomy for recurrent large vessel occlusion.

Methods: During the period between May 2013 and August 2018, data on patients with recurrent large vessel occlusion were collected. Baseline clinical characteristics, recanalization technique, recanalization rates and clinical outcomes of patients with recurrent large vessel occlusion treated with mechanical thrombectomy were analyzed. Patients with recurrent large vessel occlusion treated with mechanical thrombectomy were compared with patients who underwent single mechanical thrombectomy.

Results: During the study period, 7 of 474 patients (1.5%) were treated with mechanical thrombectomy for recurrent large vessel occlusion. The mean age of these patients was 64.4 (± 7.9) years, and the mean time interval between thrombectomies was 47 (± 48) h. The median baseline National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) was 12 (range 5–24) before the first and 20 (range 3–34) before the second procedure; the mean NIHSS at discharge was 5 (range 2–25). Good clinical outcome after repeated mechanical thrombectomy defined as modified Rankin scale of 0–2 was achieved in 29% of patients at three months of follow-up.

Conclusions: Repeat mechanical thrombectomy is a rare procedure, but appears to be a feasible, safe and effective treatment option in patients with acute ischemic stroke and early recurrent large vessel occlusion.

Keywords

Aspiration thrombectomy, endovascular procedures, recurrent stroke, ischemic stroke, large vessel occlusion

Received 19 December 2019; accepted 6 February 2020

Introduction

In recent years, endovascular treatment with mechanical thrombectomy in combination with intravenous thrombolysis has become the gold standard for patients with acute ischemic stroke (AIS) and large vessel occlusion (LVO) in the anterior circulation.¹ In rare cases (between 3% and 9%), re-occlusion of the target vessel can occur within 48 h of successful mechanical thrombectomy (MT) and is associated with poor outcomes.^{2,3} More generally, of patients who have survived an initial stroke, the cumulative risk of stroke recurrence is near 25% within five years.⁴ Although repeated thrombolytic therapy can be safe and effective for selected patients with recurrent AIS, treatment risks include intracranial hemorrhage and are contraindicated in patients with a prior stroke within the last three months. While MT has become a standard-of-care for treating LVOs, treatment options for

patients with recurrent stroke remain limited, as repeated MT for recurrent LVO is rare. Data regarding the outcome of patients treated with repeated MT for recurrent LVO are also limited, and only a few series and several case reports have been published to date.^{5–14} These reports vary in the interval of re-thrombectomy, from early recurrence (<1 day) up to over a year.^{5,9,11–14}

In the present study, we report our experience with the endovascular treatment of patients with recurrent

¹Department of Radiology, Faculty Hospital Trnava, Trnava, Slovakia

²Department of Neurology, Faculty Hospital Trnava, Trnava, Slovakia

Corresponding author:

Andrej Klepanec, Department of Radiology, Faculty Hospital Trnava, A. Zarnova 11, Trnava 917 75, Slovakia.
Email: andrej.klepanec@fntr.sk

LVO, including three cases of target vessel re-occlusion. Our goal was to investigate the clinical and radiological outcomes of patients treated with re-thrombectomy.

Methods

We retrospectively reviewed data from all mechanical thrombectomies for AIS with intracranial LVO performed in a stroke center from May 2013 to August 2018. Selected patients included those with recurrent LVO in the anterior or posterior circulation treated with repeated MT. Recurrent LVO was defined as a recurrent thromboembolic occlusion following the initial procedure confirmed via CT angiography in patients with documented clinical worsening after first thrombectomy. Patients in which the recurrent embolism occluded a different site were not excluded.

Stroke severity was scored using the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) upon admission, following recurrent stroke and at discharge. All patients received non-enhanced computed tomography (CT) and CT angiography imaging before the first or recurrent MT.

All patients were treated under local anesthesia or conscious sedation. After the procedure, control CT or magnetic resonance imaging (MRI) was performed 24h after MT. Patient demographics, cardiovascular risk factors (hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, coronary artery disease), values of hemoglobin, fibrinogen, platelets, glycemia, and systolic and diastolic blood pressure were collected before the initial procedure. Medications administered prior to the first stroke, including antiplatelets or anticoagulants, were reviewed. Stroke etiology was classified using the TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) classification. All endovascular procedures were performed by at least one experienced interventional radiologist.

Data on endovascular procedures including artery occlusion sites, endovascular treatment methods, number of passes, angiographic runs during endovascular procedures, time interval between the procedures, onset-to-door time, periprocedural complications, and patient outcome after 90 days of follow-up were analyzed. Successful endovascular recanalization was defined as Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) score of 2b or 3. Good clinical outcome was defined using the modified Rankin Scale (mRS) 0–2 at 90 days. All angiograms of patients with recurrent LVO were evaluated for irregularities, vasospasms and intimal lesions. Patients treated for recurrent LVO were compared to a group of all patients consecutively treated with a single MT from December 2015 to December 2016. The study was approved by the local institution ethics committee.

Statistical analysis

Continuous variables were reported as mean \pm SD or median (IQR), as appropriate; categorical variables

were reported as proportions. *P*-values were calculated using Fisher's exact test for categorical variables, the Mann–Whitney U test (Wilcoxon rank-sum test) for non-normally distributed continuous variables and Welch's *t*-test for normally distributed continuous variables.

Results

During the study period, 7 (3 females and 4 males) of 474 patients underwent repeat MT for recurrent LVO (1.5%). Mean patient age was 64.4 (\pm 7.9) years. LVO locations for both first and second strokes included the internal carotid artery (ICA), the middle cerebral artery (MCA) and the basilar artery (BA). Of the seven patients with recurrent LVO, six (86%) patients had recurrent LVO in the same vascular territory, while one patient had recurrent LVO in another vascular territory (Figure 1, Table 1). None of the patients had more than one recurrent LVO.

The mean time between repeat thrombectomies in our study group was 47 \pm 48 (range 4–139) h. The median baseline National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) was 12 (range 5–24) before the first procedure, 6 (range 3–12) after the first procedure, 20 (range 3–34) before the second procedure, and 5 (range 2–25) at discharge following the second MT.

Mean onset-to-door time in patients with recurrent LVO treated endovascularly was 242 \pm 184 (range 60–605) min. Successful TICI 2b/3 recanalization after the first procedure was achieved in 100% of patients, and in 86% of patients treated with repeat MT after recurrent LVO. None of the patients with recurrent LVO had tandem occlusions, and no patient received an extracranially or intracranially implanted stent during or after MT (Table 2). No vessel wall irregularities, spasms or intimal flaps on angiograms were found after evaluation.

No access site complications were observed following the endovascular procedure, nor were re-occlusions observed during any procedure. One patient (14.3%) developed parenchymal hematoma type 2 after repeat MT. Good clinical outcomes (mRS 0–2) after re-thrombectomy were achieved in 28.6% of patients, while 71.4% of patients achieved mRS 3–6. Aspiration thrombectomy alone for recurrent LVO was performed in 85.7% of patients and combination treatment with aspiration thrombectomy and stent-retriever was performed in 14.3% of patients (Table 2).

The etiology of recurrent LVO was cardioembolic in 71.4%, followed by atherosclerosis in 14.3%, and stroke of other determined etiology (vasculitis) in 14.3% of patients using the TOAST classification. None of the patients with recurrent LVO received oral anticoagulation at the time of first stroke. Patient demographics, pre stroke mRS, site of vessel occlusion in the first and recurrent LVO, the NIHSS before and after the first and second procedure, TOAST classification, TICI recanalization grade after the first and

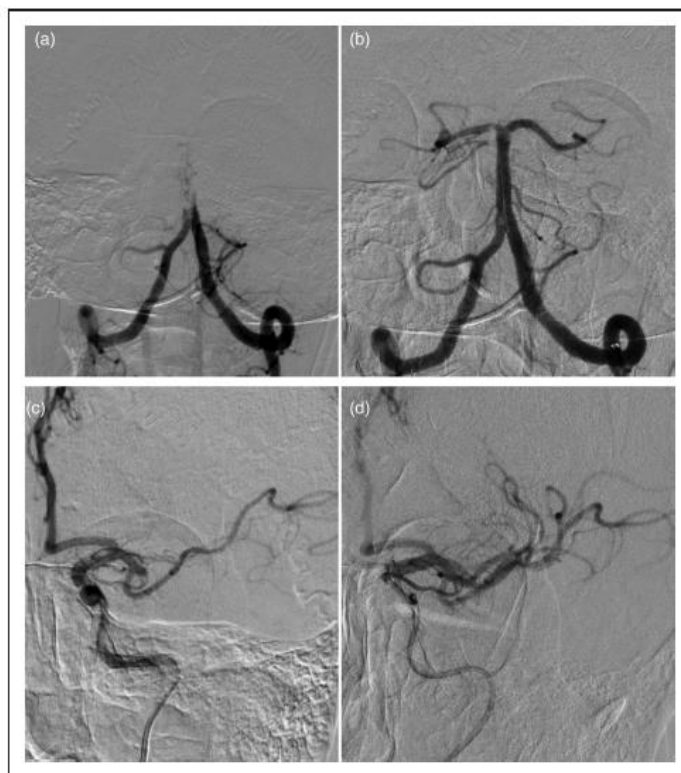


Figure 1. Digital subtraction angiography of a 52-year-old patient with basilar artery occlusion before and after first thrombectomy (a,b) and with recurrent intracranial large vessel occlusion in left M2 MCA 30 h after first procedure before and after endovascular treatment (c,d).

recurrent thrombectomy, time interval between the procedures, endovascular technique and patient outcome at 90 days are summarized in Table 1.

Comparisons between patients treated with repeat MT for recurrent LVO and patients with single thrombectomy are shown in Table 2. Patients who underwent repeat MT had similar outcomes to those treated with single thrombectomy; however, patients with a posterior circulation stroke were associated with a higher probability of repeat MT ($P < 0.05$) (Table 2), and patients with a longer onset-to-door time were also associated with a higher probability of repeat MT ($P < 0.001$; Table 2).

Discussion

In this consecutive case series, we report on the safety and efficacy of repeat MT, a rarely used procedure for recurrent LVO. All but one patient treated with rethrombectomy in this series achieved reperfusion rates of TIC1 2b-3, and no vessel denudation or perforation was observed. Periprocedural complication rates were low (Table 1) and only one patient developed a type 2 parenchymal hematoma. When compared with patients

undergoing single MT (Table 2), the number of patients achieving a functional outcome of mRS 0-2 after repeated MT was not significantly different.

In 2015, several randomized controlled trials showed the clear clinical benefit of MT over medical therapy alone, in the treatment of patients with AIS and LVO in the proximal anterior circulation.¹ However, data regarding the incidence and outcome of endovascular treatment in patients with AIS and recurrent LVO are scarce. To the best of our knowledge, there are five series of 15, 23, 25, 27 and 35 patients (Table 3) and several case reports regarding endovascular treatment of recurrent LVO.⁵⁻¹⁴ In the available series to date, Bousslama et al.⁵ found that the incidence of recurrent LVO was 2% with the median time interval between the first and last procedure of recurrent LVO being 18 days. Similarly, Weber et al.¹¹ found the incidence of recurrent LVO as 1.4%; however, the mean time interval between the first and second MT was 147 days. Ikenberg et al.¹³ had 1.5% incidence, found 5 patients (21.7%) with recurrent thrombectomy within 24 h and 14 patients (60.9%) within two weeks. Mosimann et al. noted that the incidence of early reocclusion after 48 h was 2.3% in patients after successful thrombectomy

Table 1. Demographics, site of vessel occlusion in the first and recurrent LVO, the NIHSS before and after the first and second procedure, TICI recanalization grade after the first and subsequent thrombectomy, time interval between the procedures and patient outcome at 90 days.

| Case | Age | Sex | TOAST | NIHSS before the first MT | Vessel occlusion in the first stroke | TICI after the first MT | NIHSS after the first MT | Time between MT (h) | NIHSS before the second MT | Vessel occlusion in the second stroke | MT technique | TICI after the second MT | NIHSS after the second MT | mRS 90 days |
|------|-----|-----|--------|---------------------------|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------------------------|--------------|--------------------------|---------------------------|-------------|
| 1 | 62 | 0 | Male | CE | 5 | BA | 3 | 3 | 15 | BA | AT | 3 | 3 | 2 |
| 2 | 61 | 0 | Male | OE | 18 | ICA and M1 MCA | 3 | 12 | 25 | Carotid T | AT+SR | 0 | 25 | 6 |
| 3 | 71 | 0 | Female | ATS | 11 | BA | 3 | 6 | 34 | BA | AT | 3 | 5 | 3 |
| 4 | 71 | 4 | Female | CE | 22 | M2 MCA | 3 | 12 | 20 | M1 MCA | AT | 3 | 7 | 4 |
| 5 | 52 | 5 | Male | CE | 9 | BA | 3 | 7 | 14 | M2 MCA | AT | 3 | 4 | 5 |
| 6 | 58 | 0 | Female | CE | 12 | M1 MCA | 3 | 0 | 3 | M2 MCA | AT | 3 | 2 | 0 |
| 7 | 76 | 0 | Male | CE | 24 | M1 MCA | 3 | 6 | 21 | M1 MCA | AT | 3 | 21 | 6 |

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; MT: mechanical thrombectomy; AT: aspiration thrombectomy; SR: stent-retriever; MCA: middle cerebral artery; BA: basilar artery; mRS: modified Rankin scale; ICA: internal carotid artery; TICI: thrombolysis in cerebral infarction; CE: cardioembolic; OE: other determined etiology; ATS: atherosclerosis; TOAST: trial of org 10172 in acute stroke treatment.

and Marto et al. found that the incidence of early reocclusion after 24 h was 6.6%.^{2,3} In the study of Bhogal et al.,¹² only four patients had recurrent stroke in the first 7 days with the median time interval between strokes being 71 days. Pirson et al.¹⁴ found in their large nationwide cohort of patients that 0.7% of patients underwent recurrent thrombectomy with 78 days median time interval between thrombectomies. In our single center case series, the incidence of recurrent LVO treated with recurrent thrombectomy was 1.5%; however, all of them occurring in the early period between 4 and 139 h follow the initial procedure.

Two main endovascular strategies during endovascular treatment of AIS with LVO are used. The first option is MT with stent-retrievers, and the other is revascularization by aspiration thrombectomy. The optimum first-line endovascular thrombectomy technique for LVO is still a matter of debate. In a recent systematic review and meta-analysis of comparative studies on stent retriever-first and aspiration-first thrombectomy, both endovascular strategies were associated with comparable final reperfusion rates and functional outcomes. Stent-retriever thrombectomy was superior in achieving reperfusion as a stand-alone first-line technique, with lower use of rescue devices but a longer groin-to-reperfusion time.¹⁵ Bouslama et al.⁵ used stent-retriever alone for recurrent thrombectomy in 9 of 15 patients, thromboaspiration alone in 2 patients and combined stent-retriever and thromboaspiration in 4 patients. Bhogal et al. used stent-retrievers for recurrent thrombectomy in all patients and Chiti et al. treated patients with recurrent basilar artery occlusion first with mechanical and pharmacological thrombolysis, and then with stenting.⁶ Meza et al. and Fandler et al. utilized the stent-retrievers in the first and in repeat endovascular procedures.^{7,10} In the study of Ikenberg et al.,¹³ Solumbra technique was utilized in 73.9% of repeat thrombectomies. In our study, aspiration thrombectomy alone was performed in six patients for recurrent thrombectomy (86%) with TICI 3 recanalization and combination treatment with aspiration thrombectomy and stent-retriever was performed in one patient (14%). To the best of our knowledge, this is the largest series of patients treated with aspiration thrombectomy for recurrent LVO.

Data regarding patient outcome after repeat endovascular thrombectomy are limited. Bouslama et al.⁵ found no difference in outcome between patients treated with repeat thrombectomy and those treated with single thrombectomy. In contrast, Mosimann et al.³ showed that patients with early reocclusion without repeat thrombectomy had a worse clinical outcome compared to patients with sustained recanalization after first thrombectomy, and that three patients with early reocclusion treated with repeat thrombectomy showed no clinical improvement. Weber et al.¹¹ found that 49% of patients had a NIHSS score 0 or 1 at discharge after repeat MT. Bhogal et al.¹² found nine patients (36%) with good clinical outcome mRS 0–2

Table 2. Comparison between patients treated with repeated thrombectomy for recurrent LVO and patients who underwent single thrombectomy.

| Parameter | Recurrent LVO MT (n = 7 pts) | Single MT (n = 99 pts) | P value |
|---|---------------------------------|---------------------------|---------|
| Age | 64.4 ± 7.9 | 69.9 ± 12.4 | 0.116 |
| Sex, male | 57% | 50% | 1.000 |
| Hypertension | 57% | 79% | 0.190 |
| Hyperlipidemia | 43% | 60% | 0.446 |
| Diabetes mellitus | 29% | 30% | 1.000 |
| CAD | 14% | 47% | 0.127 |
| Hemoglobin, g/l | 119.4 ± 18.7 | 121.1 ± 18.0 | 0.567 |
| Previous stroke/TIA | 29% | 12% | 0.238 |
| Fibrinogen, g/l | 2.69 ± 0.46 | 2.93 ± 1.04 | 0.400 |
| Glycemia, mmol/l | 8.2 ± 2.1 | 8.2 ± 3.0 | 0.445 |
| Systolic BP before procedure, mm Hg | 141.3 ± 17.4 | 151.6 ± 21.3 | 0.176 |
| Diastolic BP before procedure, mm Hg | 76.3 ± 6.4 | 82.0 ± 11.4 | 0.159 |
| Platelets, 10 ⁹ /l | 284.7 ± 189.9 | 228.7 ± 67.2 | 0.499 |
| TOAST (atherosclerosis) | 14% | 37% | 0.417 |
| TOAST (cardioembolic) | 71% | 54% | 0.452 |
| Thrombolysis with tPA | 71% | 76% | 1.000 |
| Admission NIHSS | 12 | 15 | 0.934 |
| Referral transfer | 57% | 41% | 0.454 |
| Anterior circulation | 57% | 89% | 0.047 |
| Posterior circulation | 43% | 11% | 0.047 |
| Onset-to-door time (min) | 242 ± 184 | 71 ± 61.7 | 0.005 |
| Previous medication before first stroke | | | |
| Acetylsalicylic acid | 29% | 29% | 1.000 |
| Clopidogrel | 29% | 10% | 0.179 |
| DAPT | 14% | 5% | 0.343 |
| Warfarin | 0% | 6% | 1.000 |
| NOAC | 0% | 4% | 1.000 |
| Statin | 29% | 22% | 0.665 |
| Endovascular procedure | | | |
| More than one pass | 33% | 20% | 1.000 |
| Aspiration thrombectomy | 86% | 84% | 0.591 |
| Combined treatment | 14% | 15% | 0.590 |
| Stent-retriever | 0% | 1% | 1.000 |
| TICI 2b-3 | 100% | 84% | 0.591 |
| mRS 0-2 | 29% | 32% | 1.000 |
| mRS 3-6 | 71% | 68% | 1.000 |

LVO: large vessel occlusion; TICI: thrombolysis in cerebral infarction; DAPT: dual antiplatelet therapy; mRS: modified Rankin scale; NOAC: novel oral anticoagulants; BP: blood pressure; CAD: coronary artery disease; TIA: transient ischemic attack; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; MT: mechanical thrombectomy; TOAST: trial of org 10172 in acute stroke treatment.

at 90 days after repeat thrombectomy. Similarly, Pirson et al.¹⁴ found 44% of patients with good clinical outcome mRS 0–2. In our series, despite the small number of patients, 29% of patients treated with repeat MT for early recurrent LVO in the early period between 4 and 139 h after initial procedure had good clinical outcome after three months, comparable to outcomes from our group of single MT patients.

Intravenous thrombolysis (IVT) is now contraindicated in patients with stroke within the previous three

months, which is mainly based on the hypothesis of increased bleeding risk. However, in the largest case series on repeat IVT in early recurrent stroke within the previous three months, 19 of 7537 patients received repeat IVT for early recurrent stroke.¹⁶ In another series of repeat thrombolysis for ischemic stroke, 7 of 437 patients (1.6%) received repeat thrombolysis.¹⁷ Theoretically, MT can lead to vessel wall damage with an increased risk of reocclusion or disruption of the hematoencephalic barrier with the risk of

Table 3. List of studies with repeat thrombectomy for recurrent LVO.

| Study | Number of patients | TOAST cardioembolic | Number of patients with interval between thrombectomies within two days | mRS 0-2 at three months |
|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|----------------------------------|
| Bousslama et al. ⁵ | 15 | 66% | 4 (27%) | 9 (60%) |
| Weber et al. ¹¹ | 35 | 43% | 7 (20%) | NA (49% mRS 0-1 at discharge) |
| Bhogal et al. ¹² | 25 | 86.5% | 2 (8%) | 9 (36%) |
| Ikenberg et al. ¹³ | 23 | 52% | NA(5 within 24 h) | NA |
| Pirson et al. ¹⁴ | 27 | 67% | 2 (7%) | 12 (44%) |

TOAST: trial of org 10172 in acute stroke treatment; mRS: modified Rankin scale; NA: not available.

hemorrhage. Both endovascular strategies of aspiration thrombectomy and stent-retriever led to acute damage to vessel walls in an analysis of damage to swine extracranial arterial walls.¹⁸ In our case series, five of seven patients treated with repeat MT (72%) received IVT prior to first endovascular therapy and none of the patients received repeat IVT after recurrent LVO before repeat MT, and all our patients received MT and one symptomatic intracranial hemorrhage after repeat MT occurred.

The prognosis, outcome and management of patients with AIS are influenced by the etiology of ischemic stroke. The TOAST classification denotes five subtypes of ischemic stroke.¹⁹ In the study of Weber et al., a cardioembolic cause was found to cause the initial and recurrent LVO in 43% of patients; Mosimann et al. found cardioembolic origin in 18.8% of patients with early reocclusion.^{3,11} Bhogal et al.¹² found that 86.5% of the strokes were deemed as being cardioembolic in nature. Ikenberg et al.¹³ reported 69.6% of patients, where the etiology of the first stroke and its recurrence was considered as likely being the same, mostly of cardioembolic or unknown origin. Similarly Pirson et al.¹⁴ found that 67% of patients receiving recurrent MT had cardioembolic source of stroke. In our series, five out of seven patients with recurrent LVO had cardioembolic cause of stroke occurring in the early period less than two days after first stroke. In a clinical point of view, in patients suffering from atrial fibrillation, the early effective anticoagulation treatment could be the prevention of this early recurrent symptomatic LVO. However, although the risk of early recurrent ischemic stroke is high in this population, early oral anticoagulation is suspected to increase the risk of potentially harmful intracranial hemorrhage, including hemorrhagic transformation of the infarct and deciding when to initiate oral anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation is a longstanding, common, and unresolved clinical challenge.²⁰

Predictors influencing potential early reocclusion in patients with AIS are not well known. Mosimann et al.³

identified four factors associated with early reocclusion after 48 h: elevated platelet count on admission >220 g/L, missed residual thrombus or stenosis on angiography after thrombectomy, M2 occlusion as the initial occlusion site and stroke of undetermined cause. In the study of Marto et al.,² reocclusion within 24 h of successful MT was independently associated with statin pretreatment, occlusion site, more complex procedures, atherosclerotic cause, and residual thrombus or stenosis after recanalization. In our series, the group of patients with recurrent LVO was too small to predict independent factors associated with recurrent LVO.

There are several limitations in the current investigation. First, the very small number of patients and retrospective design of the investigation are clear limitations. Second, the number of patients with recurrent LVO might have been higher, as we did not routinely perform control CTA or MRA studies in all patients after MT during the study period, and the recurrent endovascular procedure was performed in patients with documented clinical worsening and CT angiography confirmed the recurrent LVO consistent with the new onset of symptoms. Third, there is a potential selection bias due to selecting the control group of patients receiving single MT not during the entire study period but only during one year of the study.

Conclusion

The present study showed that repeated MT appears to be a safe and effective treatment option for early recurrent LVO and should not be withheld according to the current data. Data from patients who underwent repeated thrombectomy showed good clinical outcomes that were comparable to single thrombectomy outcomes. Endovascular therapy, including aspiration-only procedures, should be considered in patients with AIS and recurrent LVO after previous MT. Due to the rarity of this procedure, larger studies or registries collecting data from repeated endovascular procedures following recurrent LVO are necessary.

Authors' contributions

AK and JH designed the model of the study. MM, MR, JC carried out the implementation and performed the statistical analysis. AK, MH, JH wrote the manuscript with input from all authors. AK and GK were in charge of overall direction and planning.

Declaration of conflicting interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Ethical approval

Written informed patient consent for publication of this case series has been obtained.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

ORCID iD

Andrej Klepanec  <https://orcid.org/0000-0002-7460-2974>

References

- Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016; 387: 1723–1731.
- Marto JP, Strambo D, Hajdu SD, et al. Twenty-four-hour reocclusion after successful mechanical thrombectomy: associated factors and long-term prognosis. *Stroke* 2019; 50: 2960–2963.
- Mosimann PJ, Kaesmacher J, Gautschi D, et al. Predictors of unexpected early reocclusion after successful mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke patients. *Stroke* 2018; 49: 2643–2651.
- Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2011; 42: 1489–1494.
- Bousslama M, Haussen DC, Rebello LC, et al. Repeated mechanical thrombectomy in recurrent large vessel occlusion acute ischemic stroke. *Interv Neurol* 2017; 6: 1–7.
- Chiti A, Pizzanelli C, Terni E, et al. A case of recurrent basilar artery occlusion successfully treated with repeated intravascular procedures. *Neurologist* 2011; 17: 95–97.
- Fandler S, Deutschmann H, Fazekas F, et al. Repeated endovascular treatment of early recurrent proximal middle cerebral artery occlusion: case report and brief review of the literature. *Front Neurol* 2018; 9: 289.
- Laible M, Mohlenbruch M, Hacke W, et al. Repeated intra-arterial thrombectomy within 72 hours in a patient with a clear contraindication for intravenous thrombolysis. *Case Rep Vasc Med* 2015; 2015: 872817.
- Lee Y, Yi H, Kim BM, et al. Recurrent cardioembolic stroke treated successfully with repeated mechanical thrombectomy within the acute index stroke period. *J Clin Neurol* 2015; 11: 275–278.
- Meza HT, Caballo MRB, Morte SG, et al. Repeated mechanical thrombectomy in the same intracranial artery segment. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017; 26: e180–e182.
- Weber R, Stracke P and Chapot R. Time point, etiology, and short-term outcome of repeated mechanical thrombectomy due to recurrent large vessel occlusion. *Front Neurol* 2019; 10: 204.
- Bhogal P, AIMatter M, Hellstern V, et al. Mechanical thrombectomy for recurrent large vessel occlusion. *J Clin Neurosci* 2019; 66: 107–112.
- Ikenberg B, Rösler J, Seifert CL, et al. Etiology of recurrent large vessel occlusions treated with repeated thrombectomy. *Int Neuroradiol* 2019. Epub ahead of print 10 December 2019. DOI: 10.1177/1591019919892126.
- Pirson FAV, van Oostenbrugge RJ, van Zwam WH, et al. Repeated endovascular thrombectomy in patients with acute ischemic stroke: results from a nationwide multi-center database. *Stroke* 2019; 51: 526–532.
- Tsang COA, Cheung IHW, Lau KK, et al. Outcomes of stent retriever versus aspiration-first thrombectomy in ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018; 39: 2070–2076.
- Kahles T, Mono ML, Heldner MR, et al. Repeated intravenous thrombolysis for early recurrent stroke: challenging the exclusion criterion. *Stroke* 2016; 47: 2133–2135.
- Yoo HS, Kim YD, Lee HS, et al. Repeated thrombolytic therapy in patients with recurrent acute ischemic stroke. *J Stroke* 2013; 15: 182–188.
- Peschillo S, Diana F, Berge J, et al. A comparison of acute vascular damage caused by ADAPT versus a stent retriever device after thrombectomy in acute ischemic stroke: a histological and ultrastructural study in an animal model. *J Neurointerv Surg* 2017; 9: 743–749.
- Adams HP Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35–41.
- Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol* 2019; 18: 117–126.

Výsledky BATTs registra mechanických trombektómii akútnej ischemickej cievnej mozgovej príhody

Jozef Haring, Georgi Krastev, Ivan Vulev, Andrej Klepanec, Miroslav Mako, Martin Kuchárik, Rastislav Bažík, Tibor Balázs, Ján Haršány, Rastislav Lackovič, Lucia Mokošová, Ivana Zajičková, Ľubica Beňová, Zuzana Števková, Žofia Kováčsová, Petra Došeková, Juraj Cisár, Martina Cabúková, Mária Vomastová

Úvod: Rýchla a efektívna revaskularizácia je ťažisko liečby ischemickej cievnej mozgovej príhody. Až donedávna bola intravenózna trombolýza jedinou osvedčenou terapeutickou modalitou. Na základe publikovaných klinických štúdií poukazujúcich na benefit endovaskulárnej liečby akútnej ischemickej cievnej mozgovej príhody v prípade proximálnej oklúzie magistralnej cievy v prednej cirkulácii, sa táto liečba stala novým liečebným štandardom od februára 2015.

Ciel: Prezentácia výsledkov implementácie endovaskulárnej liečby v Cerebrovaskulárnom centre Fakultnej nemocnice v Trnave.

Metódy: Využitím databázy BATTs (Bratislava – Trnava Thrombectomy study, „BATTs“) registra a výsledkov štúdie BATT štatisticky spracovať klinický a rádiologický výsledný stav pacientov liečených endovaskulárnou liečbou v období od mája 2013 do júna 2016.

Výsledky: V sledovanom období bolo liečených celkovo 142 pacientov endovaskulárnou liečbou. V rámci BATTs registra sme analyzovali 120 pacientov, ktorí mali ukončené trojmesačné sledovacie obdobie od endovaskulárnej liečby. Úspešná rekanalizácia (TICI 2b-3) bola dosiahnutá u 73 % pacientov a v dobrom klinickom stave (mRš 0-2) bolo 31 % pacientov. Záver: Analýza nášho súboru poukazuje na to, že z endovaskulárnej liečby profitujú pacienti s proximálnym uzáverom tepny v prednej cirkulácii do 6 hodín, čo je dokumentované výsledným klinickým stavom (mRš 0-2) po troch mesiacoch a jednoznačným prognosticky významným parametrom dobrého funkčného stavu pacienta, čo je najkratší čas od vzniku ICMP po rekanalizáciu uzavretej tepny.

Kľúčové slová: ischemická cievna mozgová príhoda, systémová trombolýza, endovaskulárna liečba, mechanická trombektómia, logistika, rekanalizácia artérie, funkčný stav pacienta

Outcomes of the BATTs registry of mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke

Introduction: rapid and effective revascularization is the mainstay of treatment of ischemic stroke. Until recently, intravenous thrombolysis used to be the only proven therapeutic modality. Based on the published clinical trials that point to the benefits of endovascular treatment of acute ischemic stroke in the case of proximal arterial occlusion in the anterior circulation, this treatment has become a new acute ischemic stroke treatment standard since February 2015.

Objective: Presentation of the outcomes of the endovascular treatment implementation at the Cerebrovascular Centre of Trnava University Hospital.

Methods: Use the BATTs registry database and the BATTs (Bratislava-Trnava Thrombectomy Study) results to statistically process the clinical and radiological outcomes of patients treated with endovascular therapy in the period from May 2013 to June 2016.

Results: A total of 142 patients were treated with endovascular therapy during the reporting period. Within the BATTs registry 120 patients were analysed with complete 3 months follow up after endovascular treatment. Successful recanalization (TICI 2b-3) was achieved in 73% of patients, and 31% of patients were in a good clinical condition (mRs 0-2). Conclusion: analysis of our set points to the benefits of endovascular therapy for the patients with proximal arterial occlusion within 6 hours, which is documented by clinical outcome (mRs 0-2), similarly as disclosed in the context of major clinical trials, and an unambiguous prognostically significant parameter of patients' good functional condition is the shortest possible time from ischemic stroke formation until occluded artery recanalization.

Keywords: ischemic stroke, systemic thrombolysis, endovascular treatment, mechanical thrombectomy, logistics, artery recanalization, patient's functional condition

Kardiolog. Prax 2016; 14 (3): 104-111

Úvod

Do roku 2014 bola systémová trombolýza pomocou rekombinantného tkanivového aktivátora plazminogénu (rtPA) ešte stále jedinou terapiou ischemickej cievnej mozgovej príhody (ICMP) vychádzajúcou z medicíny založenej na dôkazoch (trieda 1, úroveň dôkazov A)⁽¹⁾. Hlavnou limitáciou intravenózne

trombolýzy pri ICMP je čas od vzniku príznakov po podanie trombolýtika (tzv. „onset-to-needle time“). Kým pri podaní trombolýtika do 90 minút od vzniku ICMP stačí liečiť cca 4,5 pacienta, aby bol jeden pacient funkčne nezávislý po 3 mesiacoch (kvantifikované modifikovanou Rankinovou škálou 0-1, mRš), pri liečbe v intervale 90-180 minút od vzniku už treba liečiť 9 pacientov,

a v intervale 180-270 minút treba liečiť až 14 pacientov pre dosiahnutie funkčnej nezávislosti u 1 pacienta⁽²⁾. Ďalšími limitujúcimi faktormi úspešnosti systémovej trombolýzy sú lokalizácia, zloženie a dĺžka trombu. Úspešnosť rekanalizácie po systémovej trombolýze u proximálnych trombov, t.j. trombov lokalizovaných v mieste odstupe vetiev Willisovho okruhu, resp. trombov dlhších ako 8 mm, sa pohybuje v intervale 0 až 25 %^(3,4). Tieto limítácie sa snažili prekonať investigátori 3 klinických endovaskulárnych štúdií, ktorých výsledky boli publikované v roku 2013, a to: IMS III (Interventional Management of Stroke III)⁽⁵⁾, SYNTHESIS (Intra-arterial versus Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke)⁽⁶⁾ a MR RESCUE (Magnetic Resonance and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy)⁽⁷⁾. Bohužiaľ, tieto štúdie neprinesli pozitívne výsledky a pretrvávala neistota, či má endovaskulárna liečba ICMP perspektívu. Prelom v nepriaznivom trende endovaskulárnej liečby nastal v januári 2015, keď bola publikovaná prvá pozitívna štúdia endovaskulárnej liečby ICMP pomocou stent-retrieveru. Táto potvrdila účinnosť a bezpečnosť liečby do 6 hodín od vzniku ICMP s verifikovanou proximálnou intrakraniálnou oklúziou v prednej cirkulácii (MR-CLEAN)⁽⁸⁾. Následne boli v tom istom roku publikované ďalšie 4 endovaskulárne štúdie s pozitívnymi výsledkami: ESCAPE (Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke), SWIFT PRIME (Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke), EXTEND-IA (Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection), REVASCAT (Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke)^(9,10,11,12). Na základe uvedených výsledkov bolo vo februári 2015 publikované odporúčanie European Stroke Organisation (ESO) v spolupráci so spoločnosťami European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) a European Society of Neuroradiology (ESNR) pre prax, v tom zmysle, že „mechanická trombektómi sa odporúča u pacientov s ICMP do 6 hodín od vzniku symptómov s verifikovaným uzáverom veľkej artérie v prednej cirkulácii“ (trieda 1, úroveň A)⁽¹³⁾.

BATTS, BATTS register

Do roku 2013 chýbali pozitívne výsledky endovaskulárnej liečby ICMP. V podmienkach Fakultnej nemocnice v Trnave nebolo možné v roku 2013 zrealizovať výskum v oblasti endovaskulárnej liečby, najmä z hľadiska personálneho zabezpečenia endovaskulárnych výkonov. Preto po vzájomnej komunikácii s Klinikou diagnostikkej a intervenčnej rádiológie Národného ústavu srdcovocievnych chorôb v Bratislave (KDIR NÚSCH a.s.) a Neurologickým oddelením FN Trnava vznikla štúdia BATTS (Bratislava – Trnava Thrombectomy Study), čo je výsledok kooperácie týchto dvoch pracovísk, schválenej príslušnými inštitucionálnymi autoritami a lokálnou etickou komisiou. Štúdia bola monocentrická prospektívna u vybraných pacientov, ktorí spĺňali inklúzne kritériá. Selektia pacientov vhodných do BATTS bola realizovaná cestou Neurologického oddelenia v Trnave, endovaskulárna liečba bola v kompetencii KDIR NÚSCH a.s., za prítomnosti neurológa (v úvode konziliárneho z Fakultnej nemocnice v Trnave, neskôr kmeňového v rámci KDIR NÚSCH a.s.). Následná starostlivosť o pacienta prebiehala na Intenzívnej cerebrálnej jednotke Neurologického oddelenia Fakultnej nemocnice Trnava. Za vhodných sa považovali pacienti starší ako 18 rokov bez horného limitu veku. Realizácia endovaskulárnej liečby bola do 6 hodín v prípade ICMP v prednej cirkulácii, do 9 hodín v prípade ICMP v zadnej cirkulácii, s rádiologicky verifikovaným uzáverom distálnej artéria

carotis interna (ACI), T-oklúzia (arteria carotis interna + arteria cerebri media + arteria cerebri anterior „ACI+ACM+ACA“), oklúzia M1 a M2 úseku arteria cerebri media (ACM), arterie basilaris (AB) na počítačovej tomografickej angiografii (CTA). Závažnosť neurologického postihnutia bola kvantifikovaná pomocou National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), hraničná hodnota bola stanovená na 8 a viac bodov. V prípade neznámeho času vzniku ICMP alebo pri tzv. ICMP v spánku („wake-up stroke“), bola doplnená perfúzna počítačová tomografia (CTP) a na základe individuálneho posúdenia veľkosti zobrazenej penumbry a ischemického jadra v prednej cirkulácii sa vyberali pacienti, vhodní na endovaskulárnu liečbu. Vylučovacie kritériá boli obdobné ako v prípade systémovej trombolýzy. Prehľad zaraďovacích a vyradovacích kritérií je uvedený v **tabuľke 1**. Za účelom zabezpečenia konzistentnosti sledovaných parametrov endovaskulárnej terapie boli aplikované praktické odporúčania pre endovaskulárnu terapiu⁽¹⁴⁾, uvedené v **tabuľke 2**. Pre potrebu vyhodnotenia úspešnosti liečby boli sledované kľúčové parametre prevzaté z uvedených odporúčaní, zamerané na správnu selekciu pacientov pre endovaskulárnu terapiu (EVT), logistiku, časové parametre endovaskulárneho výkonu, rádiologický výsledok (t.j. dosiahnutie úspešnej rekanalizácie cieľovej artérie kvantifikované pomocou Thrombolysis In Cerebral Infarction „TICI“ skóre), ďalej postprocedurálnym CT alebo MRI (zobrazenie magnetickej rezonanciou) nálezom zameraným na výskyt symptomatického intrakraniálneho krvácania podľa ECASS III definície (ECASS III = Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke), a konečne funkčným stavom pacienta 3 mesiace od liečby, kvantifikovaným modifikovanou Rankinovou škálou (mRŠ). Ako komparátor bol zadaný súbor 18 pacientov, ktorí boli liečení konzervatívne systémovej trombolýzou v roku 2012, v štandardnej dávke 0,9 mg/kg (max. 90 mg rtPA), 10 % vo forme bolusu a následne 90% dávky formou 60 minútovj intravenózne infúzie. Títo pacienti mali súčasne verifikovaný proximálny arteriálny uzáver vetvy Willisovho okruhu na CTA.

Výsledky štúdie BATT

Od mája 2013 do mája 2015 bolo do štúdie BATT zaradených 36 pacientov. Dvadsaťštyri pacientov malo kombinovanú liečbu (systémovú trombolýzu spolu s mechanickou trombektómou), desiat pacienti mali endovaskulárnu liečbu v dôsledku

Tabuľka 1. Inklúzne a exklúzne kritériá pre BATTS

| Zaraďovacie kritériá | Vylučujúce kritériá |
|---|---|
| Vek nad 18 rokov | Krvácanie na CT |
| Do 9 hodín od vzniku ICMP + CTA | Ischémia väčšia ako 1/3 povodia ACM |
| Neznámy čas vzniku CTA + CTP | Warfarín (INR nad 1,7) |
| NIHSS 8 a viac | NOAK – koagulačné testy nad hornú hraničnú normu (APTT pre xabany a INR pre dabigatran) |
| T-oklúzia, tandemová oklúzia ACI+ACM, M1 a M2 úsek ACM, AB, dĺžka trombu nad 7mm podľa CT | Gravidita alebo jej predpoklad |

(ICMP = ischemická cievna mozgová príhoda; CTA= počítačová tomografická angiografia; CTP = perfúzna počítačová tomografia; NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale; rtPA = rekombinantný tkanivový aktivátor plazminogénu; T-oklúzia = uzáver ACI+ACM+ACA; ACA = arteria cerebri anterior; ACM = arteria cerebri media; ACI = arteria carotis interna; AB = arteria basilaris; CT = počítačová tomografia; INR = international normalized ratio; NOAK = nové antikoagulačné látky)

Tabuľka 2. Praktické odporúčania pre endovaskulárnu terapiu 2013

| Katégoria | Kritériá merania |
|--|--|
| Indikácie intraarteriálnej liečby | ≥ 90% pacientov liečených intraarteriálnou liečbou by malo splniť vstupné kritériá inštitúcie (indikácie / kontraindikácie). |
| Zber dát | 100 % pacientov požadovalo zaradenie priebežných a výsledných údajov do národnej databázy, štúdie alebo registra. |
| Kľúčové časové intervaly | |
| Od prijatia k zobrazovacím metódam | Najmenej 80% pacientov s akútnou mozgovou príhodou, ktorí boli vyhodnotení ako vhodní kandidáti pre revaskularizáciu, by malo absolvovať CT alebo MR vyšetrenie bez kontrastnej látky do 25 minút od príchodu, uskutočnenie a vyhodnotenie vyšetrenia do 45 minút od príchodu. |
| Použitie CT/ MR (platí pre centrá, ktoré disponujú MR) ako zobrazovacej metódy prvej voľby | V centrách, kde inštitučné protokoly požadujú neinvazívne vaskulárne a parenchymálne zobrazenie (CT angiografiu / perfúziu alebo MR zobrazenie / angiografiu) pred intervenciou, by malo podstúpiť tieto vyšetrenia ≥ 80% všetkých pacientov potenciálne vhodných pre endovaskulárnu liečbu. |
| Od prijatia k punkcii | ≥ 75 % pacientov liečených endovaskulárnou liečbou by malo mať uskutočnenú punkciu za menej ako 2 hodiny od prijatia. |
| Časové okno od punkcie do začiatku revaskularizácie | U ≥ 50 % pacientov by malo byť splnené časové okno do 45 minút od punkcie do začiatku lytickej infúzie alebo prvého zavedenia mechanického nástroja v cieľovej cieve. |
| Časové okno od punkcie do revaskularizácie | ≥ 50 % pacientov s TIMI stupeň 2 alebo TIC1 stupeň 2a by malo mať uskutočnenú revaskularizáciu do 90 minút od arteriálnej punkcie. |
| Výstupové merania | |
| Rekanalizácia / reperfúzia | ≥ 60 % pacientov s TIMI stupeň 2 alebo TIC1 stupeň 2/3 by malo mať na konci zákroku uskutočnenú rekanalizáciu všetkých oblastí zrazeniny. |
| Postprocedurálne CT/ MR | ≥ 90 % pacientov by malo mať CT alebo MR scan mozgu do 36 hodín od ukončenia zákroku. |
| SICH | 100 % prípadov so SICH sa preskúmava pre výukové účely; SICH by sa malo vyvinúť u menej než 12% liečených pacientov. |
| Klinické výsledky | Najmenej 30 % pacientov s mozgovou príhodou liečených endovaskulárnymi metódami by malo za 90 dní dosiahnuť mRŠ skóre 0-2. |
| Úmrtie do 72 hodín od liečby | 100 % úmrtí do 72 hodín od ukončenia zákroku sa preskúmava. |

mRS = modified Rankin Scale = modifikovaná Rankinova škála (mRŠ); **NIHSS** = National Institute of Health Stroke Scale = iktová škála amerického Národného ústavu zdravia; **SICH** = symptomatic intracerebral hemorrhage = symptomatické intracerebrálne (malo by to byť "intrakraniálne" podľa oficiálnej definície) krvácanie; **TIMI** = thrombolysis in myocardial infarction = trombolýza pri infarkte myokardu; **TICI** = thrombolysis in cerebral infarction = trombolýza pri mozgovom infarkte; **tPA** = tissue plasminogen activator = tkanivový aktivátor plazminogénu

presiahnutia časového intervalu pre systémovú trombolýzu, dvaja pacienti podstúpili kombinovanú liečbu – intravenózu + intraarteriálnu trombolýzu. Vekový rozptyl pacientov bol 34 až 82 rokov, priemerný vek bol 68 rokov. Priemerné NIHSS 15,4 bodu (5 – 25 bodov). V súbore bolo 21 mužov a 15 žien. Výskyt vaskulárnej patológie je uvedený v **tabuľke 3**. Dominovali kompletne uzávery proximálnej vetvy Willisovho okruhu (TICI 0), **tabuľka 4**. Priemerná dávka rtPA, logistika, časové intervaly endovaskulárnej liečby (EVT) a dosiahnutá rekanalizácia sú uvedené v **tabuľke 5**, kontrolné CT nálezy po tromboektómii sú v **tabuľke 6**.

V dobrom funkčnom stave (mRŠ 0-2) po 3 mesiacoch od liečby bolo 14 pacientov (41 %), v zlom funkčnom stave (mRŠ 3-5) bolo 8 pacientov (24 %) a 12 pacientov (36 %) zomrelo (mRŠ 6). Nezažnamenali sme žiadne úmrtie do 72 hodín od liečby. Úspešná rekanalizácia (TICI 2b-3) bola dosiahnutá u 29 pacientov (78 %). Porovnanie klinického stavu pacientov liečených endovaskulárne s referenčným súborom je uvedený v **grafe 1**. V súbore pacientov liečených endovaskulárne došlo ku takmer 10 % poklesu mortality a takmer 14 % pacientov bolo funkčne nezávislých 3 mesiace po endovaskulárnej liečbe.

Tabuľka 3. CT a CTA nálezy na vstupnom vyšetrení

| CT: negatívne 21 pacientov | CTA |
|--------------------------------|--|
| akútna ischémia 2 pacienti | T oklúzia: 2 pacienti (5,5%) |
| príznak dennej ACM 13 pacienti | Tandemová oklúzia ACI + ACM: 3 pacienti (8%) |
| | M1 ACM: 21 pacientov (58%) |
| | M2 ACM: 6 pacientov (16%) |
| TICI 0 : 34 pacientov (94,4 %) | AB: 1 pacient (2,7%) |
| TICI 2a : 1 pacient (2,7%) | |
| TICI 1 : 1 pacient (2,7%) | |

Tabuľka 4. Thrombolysis In Cerebral Infarction (TICI) skóre

| TICI | |
|------|--|
| 0 | žiadna reperfúzia |
| 1 | minimálne pomalé plnenie za uzáverom so slabou perfúziou distálnych vetiev |
| 2a | plnenie menej ako polovice vaskulárneho teritória |
| 2b | plnenie viac ako polovice vaskulárneho teritória |
| 3 | plná rekanalizácia vaskulárneho teritória |

Tabuľka 5. Logistika a dosiahnutá rekanalizácia po EVT.

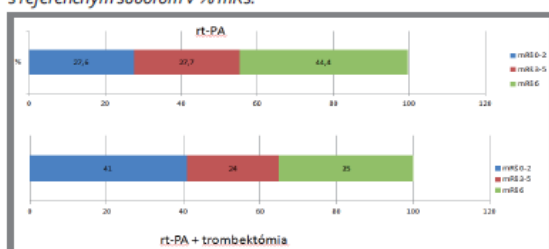
| | |
|---|--------------------|
| Dávka rtPA: | 73,9 mg |
| Door to image: | 24 minút (3-73) |
| Door to needle: | 58 minút (15-122) |
| Door to puncture: | 169 minút (38-425) |
| Puncture to start of revascularisation: | 22 minút (5-87) |
| Puncture to revascularisation: | 48 minút (10-111) |
| TICI 3: | 23 pacientov (64%) |
| TICI 2b: | 6 pacientov (17%) |
| TICI 2a: | 4 pacienti (11%) |
| TICI 1: | 1 pacient (3%) |
| TICI 0: | 2 pacienti (6%) |

door to image = čas od príchodu do nemocnice po CT vyšetrenie; **door to needle** = čas od príchodu do nemocnice po podanie trombolýzy; **door to puncture** = čas od príchodu do nemocnice po napichnutie slabiny; **puncture to start of revascularisation** = čas od napichnutia slabiny po prechod cieľovou artériou; **puncture to revascularisation** = čas od napichnutia slabiny po dosiahnutie rekanalizácie uzavretej artérie, časové parametre sú uvedené ako medián, v zátvorke je minimálna a maximálna hodnota

Tabuľka 6. CT a CTA nálezy u pacientov po EVT

| CT do 24 hodín po EVT | CTA do 24 hodín po EVT (n=19 pacientov) |
|-------------------------------|---|
| Negatívne: 2 pacienti | Perzistujúca oklúzia M1: 3 pacienti |
| Akútna ischémia: 34 pacientov | Stenóza/oklúzia M2: 3 pacienti |
| HI typ 1: 4 pacienti | Oklúzia ACP: 1 pacient |
| HI typ 2: 7 pacientov | Rekanalizácia ACM: 10 pacientov |
| SAH: 4 pacienti | Oklúzia ICA: 2 pacienti |
| SICH: 0 pacientov | |

HI = hemoragická infarzácia; SAH = subarachnoidálna hemorágia, SICH = symptomatická intrakraniálna hemorágia, ACP = arteria cerebri posterior

Graf 1. Porovnanie klinického stavu pacientov liečených endovaskulárne s referenčným súborom v % mRŠ.

BATTS register

Predstavuje pokračovanie databázy vytvorenej štúdiou BATT, vzhľadom k tomu, že od roku 2015 je endovaskulárna terapia štandardom pri liečbe ICMP s uzáverom veľkej tepny⁽¹³⁾ a súčasne od januára 2015 sa stala dostupnou aj v pôsobnosti Rádiologickej kliniky FN Trnava, od októbra toho istého roku je táto liečba poskytovaná 24 hodín denne 7 dní v týždni v rámci FN Trnava. Za sledované obdobie od marca 2013 do júna 2016 bolo celkovo v rámci registra BATT liečených 142 pacientov s ICMP endovaskulárnou liečbou. Endovaskulárna liečba bola realizovaná tak na Klinike diagnostickej a intervenčnej rádiológie NÚSCH a.s. (KDIR NÚSCH a.s.), ako aj na Rádiologickej klinike FN Trnava. Kompletne údaje vrátane kontroly klinického stavu po 3 mesiacoch boli u 120 pacientov v čase spracovania údajov k marcu 2016. 51 pacientov (43 %) bolo referovaných z iných spolupracujúcich neurologických oddelení a kliník (Komárno, Trenčín, Dunajská Streda, Žilina, Žiar nad Hronom, Nové Zámky, Považská Bystrica, Skalica, Partizánske). 91 pacientov (76 %) malo kombinovanú liečbu systémovou trombolýzou a endovaskulárnu liečbu. 29 pacientov (24 %) malo endovaskulárnu liečbu ICMP z dôvodov presiahnutia časového okna pre systémovú trombolýzu, resp. splňali iné exklúzne kritérium pre podanie rtPA. Štyrom pacientom (3 %) bola podaná kombinovaná intravenózna a intraarteriálna trombolýza pre nemožnosť zaviesť inštrumentárnu do miesta oklúzie. Základné demografické údaje a rizikový profil pacientov sú uvedené v tabuľke 7, vstupné rádiologické nálezy CT a CT angiografie sú v tabuľke 8. 115 pacientom (95 %) bol počas selektívnej DSA verifikovaný kompletný uzáver cieľovej artérie (TICI 0), zhodne dvaja pacienti mali TICI 1 a TICI 2b (2 %) a jeden pacient mal TICI 2a (1 %). Priemerná dávka rtPA, ktorá bola podaná 91 pacientom bola 72 mg (min. 6,3 – max. 90). Parametre „door-to-image“ boli dostupné u 101 pacientov, medián bol 17 minút (0-146), medián „door-to-needle“ dostupný u 78 pacientov bol 55 minút. Logistika v rámci endovaskulárnej liečby je uvedená v tabuľke 9.

Tabuľka 7. Vstupné charakteristiky súboru

| Základné charakteristiky súboru (n = 120) |
|--|
| Priemerný vek: 66 rokov (min. 22 – max. 88) |
| Medián NIHSS 16 (min. 5 – max. 34) |
| Pohlavie: 55% M |
| Priemerný TK: 152/83 |
| Arteriálna hypertenzia: 98 pacientov (82%) |
| Fibrilácia predsiení: 50 pacientov (42%) |
| Diabetes mellitus: 35 pacientov (29%) |
| Pacienti užívajúci antiagregáciu: 50 (42%) |
| Pacienti užívajúci warfarín: 3 (2,5 %) z toho INR pod 1,7 (100%) |
| Pacienti užívajúci NOAK: 3 (2,5%) |

Tabuľka 8. Rádiologické nálezy na vstupnom CT mozgu a CT angiografii

| CT | CTA |
|--|---|
| Negatívne: 45 pacientov (38%) | Oklúzia M1 ACM: 63 pacientov (53%) |
| Akútna ischémia: 11 pacientov (13%) | T- oklúzia: 19 pacientov (16%) |
| Včasná známka ischémie: 7 pacientov (6%) | Tandemová oklúzia ACI+ACM: 16 pacientov (13%) |
| | Oklúzia M2 ACM: 14 pacientov (11%) |
| Príznak denznej ACM: 58 pacientov (48%) | Oklúzia AB: 4 pacienti (3%) |
| Príznak denznej AB: 2 pacienti (2%) | Oklúzia ACP: 2 pacienti (2%) |
| Príznak denznej ACP: 1 pacient (1%) | Oklúzia ACI: 2 pacienti (2%) |

ACM = arteria cerebri media; ACI = arteria carotis interna; AB = arteria basilaris; ACP = arteria cerebri posterior

Tabuľka 9. Logistika endovaskulárnej terapie

| Endovaskulárna liečba | Čas (medián) |
|---|---------------------|
| Door to puncture (n = 106) | 171 min. (38 – 425) |
| Puncture to first pass (n = 115) | 20 min. (5 – 90) |
| Puncture to revascularisation (n = 115) | 40 min. (10 – 145) |
| Picture to puncture (n = 103) | 153 min. (30 – 410) |
| Door to recanalisation (n = 103) | 222 min. (85 – 475) |
| Onset to puncture (n = 106) | 262 min. (60 – 800) |
| Onset to recanalisation (n = 105) | 306 min. (95 – 835) |

n = počet pacientov s dostupným sledovaným parametrom; door to puncture = čas od príchodu do nemocnice po napichnutie slabiny; puncture to first pass = čas od napichnutia slabiny po prechod cieľovou artériou; puncture to revascularisation = čas od napichnutia slabiny po dosiahnutie rekanalizácie; picture to puncture = čas od CT zobrazenia po napichnutie slabiny; door to recanalisation = čas od príchodu do nemocnice po dosiahnutie rekanalizácie; onset to puncture = čas od vzniku ICMP po napichnutie slabiny; onset to recanalisation = čas od vzniku ICMP po dosiahnutie rekanalizácie

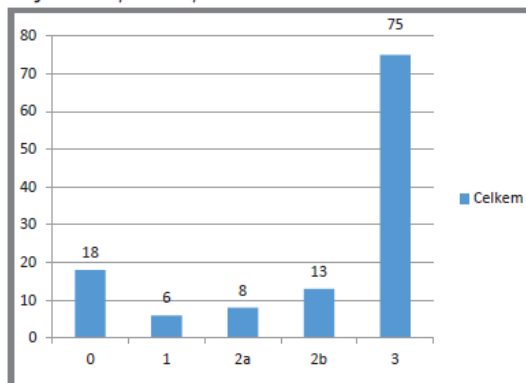
Tabuľka 10. Rádiologické nálezy po endovaskulárnej liečbe

| Kontrola po EVT | |
|--|--------------------|
| CT do 24 hodín (n = 118) | |
| Akútna ischémia | 36 pacientov (31%) |
| Akútna expanzívna ischémia | 41 pacientov (35%) |
| Negatívne | 14 pacientov (12%) |
| Hemoragická infarzácia typ 1 (HI) | 9 pacientov (8%) |
| Hemoragická infarzácia typ 2 (HI) | 25 pacientov (21%) |
| Subarachnoidálne krvácanie | 9 pacientov (8%) |
| Vzdialený parenchýmový hematóm (PHr) | 2 pacienti (2%) |
| Parenchýmový hematóm typ 2 (PH) | 5 pacientov (4%) |
| MRI do 24 hodín (n = 2): akútna ischémia | |

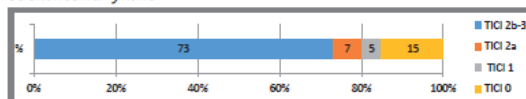
Kontrolné CT nálezy (prípadne MRI nálezy) po endovaskulárnej liečbe v intervale 6 – 24 hodín sú uvedené v **tabuľke 10**. Kontrolná CT angiografia bola zrealizovaná u 65 pacientov, z toho 21 pacientov (32 %) malo perzistujúcu oklúziu, rekanalizácia artérie bola potvrdená u 44 pacientov (68 %). Úspešná rekanalizácia po endovaskulárnej terapii kvantifikovaná pomocou TIC1 2b-3 skóre bola dosiahnutá u 73 % pacientov, **graf 2a, 2b**. Pacienti v klinicky dobrom funkčnom stave meraným pomocou modifikovanej Rankinovej škály (mRŠ 0-2) tri mesiace od EVT predstavovali 31 %, **graf 3a, 3b**. Klinický stav pacientov 7 dní od EVT je uvedený v **grafe 3c**. Z celkového počtu 120 pacientov bol presne zadaný čas od vzniku ICMP po dosiahnutie rekanalizácie okludovanej tepny u 105 pacientov (u zvyšných 15 pacientov tento údaj chýbal, alebo išlo o ICMP s neznámym časom vzniku). Z týchto malo 29 pacientov čas rekanalizácie presahujúci 6 hodín od vzniku ICMP. Zamerali sme sa na porovnanie rádiologického a klinického stavu pacientov po EVT do 6 hodín a nad 6 hodín od vzniku ICMP po dosiahnutie rekanalizácie. Dáta sme porovnali pomocou párového t-testu. Výsledky sú uvedené v **grafe 4a, 4b, 5a, 5b**, zistené rozdiely neboli štatisticky významné ($p=0,33$). Porovnanie miesta vykonania EVT tiež neprekročilo štatisticky významný rozdiel medzi pracoviskami ($p=0,24$, resp. $0,58$), **graf 6a, 6b, 7a, 7b**.

Ďalšej subanalýze celého súboru v sledovanom období sme podrobili pacientov, ktorí boli referovaní z iných neurologických pracovísk. Celkovo išlo o 51 pacientov, čo predstavovalo 43 % z celkového počtu. Ich priemerný vek bol 64 rokov (25-83), medián NIHSS bol 15 (5-23), priemerná dávka rtPA bola 74 mg (40-90). Parametre logistiky sú uvedené v **tabuľke 11** a výsledný klinický a rádiologický status pacientov je uvedený v **grafe 8a, 8b**. Obdobie nebol dosiahnutý štatisticky významný rozdiel v klinickom stave tejto subpopulácie pacientov po 3 mesiacoch od EVT porovnaním s celkovým súborom.

Graf 2a. Počet pacientov podľa dosiahnutého TIC1 skóre



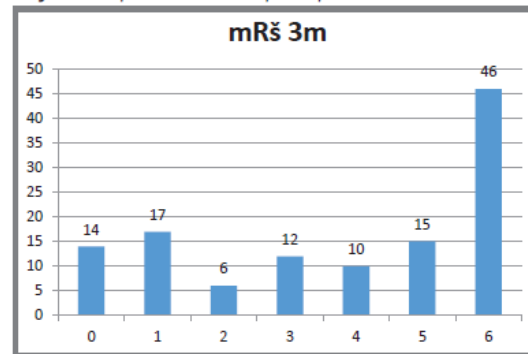
Graf 2b. Percento pacientov podľa dosiahnutého TIC1 skóre po EVT v čase ukončenia výkonu



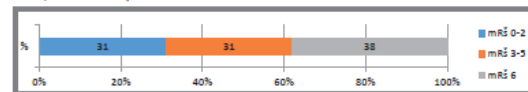
Diskusia

V štúdií BATT sme zistili 10 % pokles mortality a 14 % vzostup dobrého funkčného stavu pacientov po 3 mesiacoch od endovaskulárnej liečby resp. kombinovanej systémovej trombolýzy a EVT, porovnaním so samotnou systémovej trombolýzou. Zadefinované parametre v rámci praktických odporúčaní pre endovaskulárnu liečbu z roku 2013 v štúdií BATT boli naplnené. Avšak, hlavnou limitáciou v liečbe tak systémovej trombolýzou ako aj endovaskulárnou liečbou ostáva čas od príchodu do nemocnice

Graf 3a. Počet pacientov 3 mesiace po EVT podľa dosiahnutého mRŠ skóre



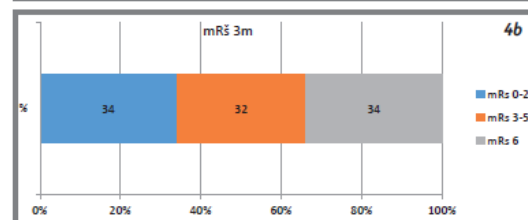
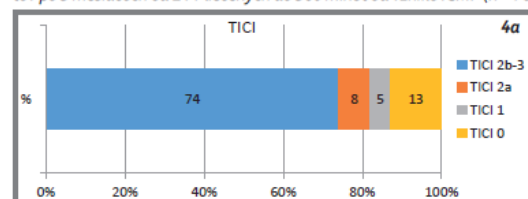
Graf 3b. Percentuálne rozdelenie pacientov podľa dosiahnutého skóre mRŠ, 3 mesiace po EVT



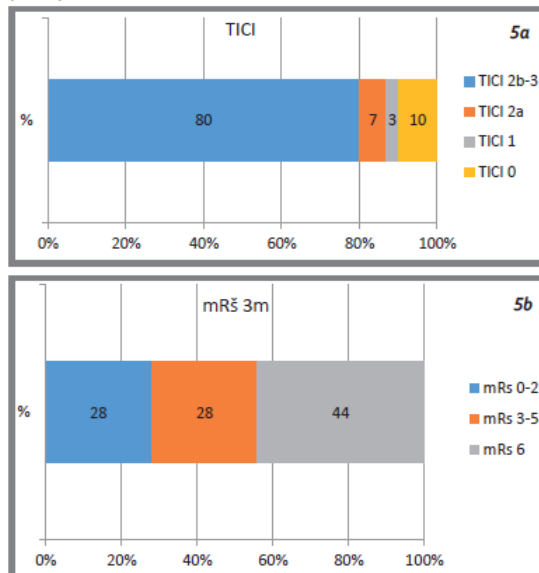
Graf 3c. Percentuálne rozdelenie pacientov podľa dosiahnutého skóre mRŠ, 7 dní po EVT



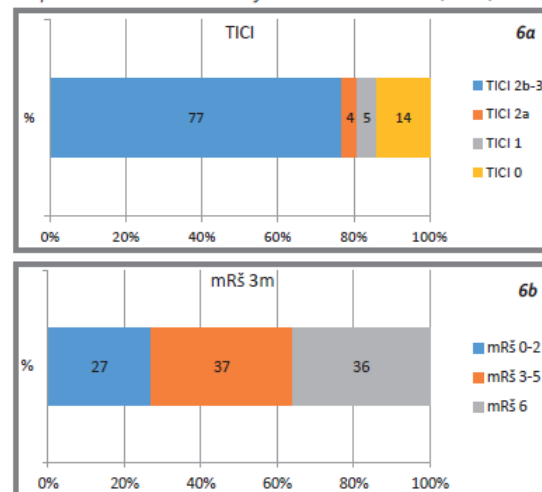
Graf 4a, 4b. Percento dosiahnutej rekanalizácie a klinického stavu pacientov po 3 mesiacoch od EVT liečených do 360 minút od vzniku ICMP (n = 76)



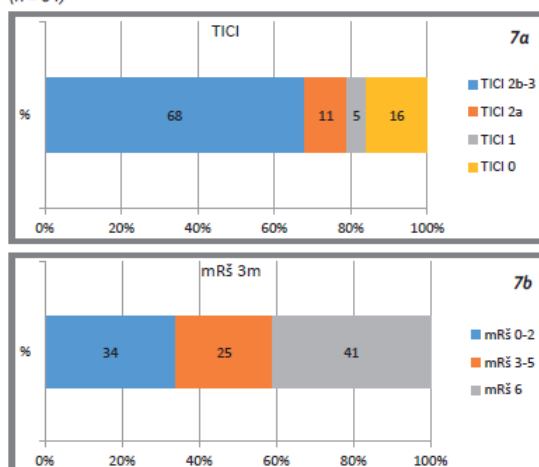
Graf 5a, 5b. Percento dosiahnutej rekanalizácie a klinického stavu pacientov po 3 mesiacoch od EVT liečených nad 360 minút od vzniku ICMP ($n = 29$)



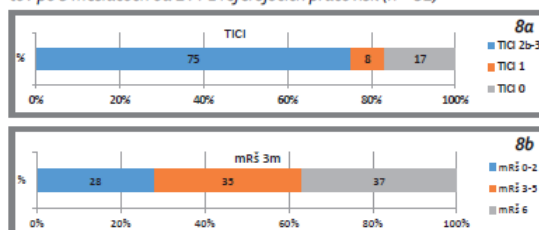
Graf 6a, 6b. Percento dosiahnutej rekanalizácie a klinického stavu pacientov po 3 mesiacoch od EVT liečených na KDIR NÚSCH a.s. ($n = 56$)



Graf 7a, 7b. Percento dosiahnutej rekanalizácie a klinického stavu pacientov po 3 mesiacoch od EVT liečených na Rádiologickej klinike FN Trnava ($n = 64$)



Graf 8a, 8b. Percento dosiahnutej rekanalizácie a klinického stavu pacientov po 3 mesiacoch od EVT z referujúcich pracovišť ($n = 51$)



po podanie trombolýtika, resp. realizácie endovaskulárneho výkonu (v texte „door-to-needle“ a „door-to-puncture“). Týka sa tak nášho pracoviska, ako aj ostatných pracovísk, ktoré referovali pacientov k endovaskulárnej terapii. V štúdií BATT išlo o transport pacientov po indikácii na EVT z FN Trnava na NÚSCH a.s. v Bratislave (cca 48 km), čo bolo hlavným determinujúcim parametrom predĺženia času „door-to-puncture“. Ďalším faktorom, ktorý sa pri analýze súboru pacientov po EVT ukázal ako problematický, je čas „door-to-image“ (čas od príchodu do prvej nemocnice po realizáciu CT vyšetrenia). Tento čas je do značnej miery ovplyvnený geografickým usporiadaním oddelení, ako sú centrálny príjem, urgentný príjem, resp. neurologická ambulancia pre akútne pacientov a polohou CT pracoviska v nemocnici. Odporúčaný čas od príchodu do nemocnice po realizáciu CT vyšetrenia mozgu by nemal presiahnuť 25 minút⁽¹³⁾. V rámci registra BATT bol medián „door-to-image“ 17 minút, medián „door-to-needle“ 55 minút. Podľa posledného odporúčania z Českej republiky s cieľom minimalizácie časových strát v manažmente pacienta s ICMP je považované za optimum dosiahnutie času zdržania v iktovom centre maximálne do 45 minút⁽¹⁴⁾ v súvislosti so sekundárnym transportom pacienta s ICMP do komplexného cerebrovaskulárneho centra, za účelom EVT. Na doplnenie, na Slovensku stále nie je zrealizovaná koncepcia a certifikácia iktových centier a komplexných cerebrovaskulárnych centier. Časové indikátory kvality neurointervenčných výkonov boli do značnej miery ovplyvnené týmto zdržaním v primárnych centrách, čo sa týka času od príchodu do nemocnice po vpich slabiny (door-to-puncture), v našom prípade bol medián 171 minút (min 38 – max 425). Sledované parametre intervenčného výkonu predstavujú tiež čas od vpichu do slabiny po rozvinutie stentu v cieľovej artérii (puncture-to-first pass), v našom súbore bol medián 20 minút (podľa odporúčaní nemá presiahnuť 30 minút⁽¹⁴⁾), a konečne čas od vpichu po dosiahnutie rekanalizácie cievy (puncture-to-revascularisation) bol 40 minút, v štúdií ESCAPE 30 minút, EXTEND-IA 43 minút, REVASCAT 59 minút (uvedená hodnota je medián)⁽¹⁴⁾. Parametre od vzniku ICMP po punkciu slabiny, resp. dosiahnutia rekanalizácie predstavujú 262 minút, resp. 306 minút (medián).

Tabuľka 11. Logistika subpopulácie pacientov z referujúcich pracovísk

| Logistika | Čas (medián) |
|--|----------------------|
| Door to image (n = 32) | 13 min (0 - 115) |
| Door to needle (n = 33) | 53 min. (12 - 180) |
| Door to puncture (n = 39) | 209 min. (57 - 397) |
| Puncture to first pass (n = 49) | 20 min. (5 - 90) |
| Puncture to revascularisation (n = 49) | 38 min. (10 - 115) |
| Onset to puncture (n = 47) | 290 min. (154 - 495) |
| Door to recanalisation (n = 37) | 264 min. (91 - 405) |
| Onset to recanalisation (n = 45) | 325 min. (170 - 457) |

n = počet pacientov s dostupným sledovaným parametrom; **door to puncture** = čas od príchodu do nemocnice po napichnutie slabiny; **puncture to first pass** = čas od napichnutia slabiny po prechod cieľovou artériou; **puncture to revascularisation** = čas od napichnutia slabiny po dosiahnutie rekanalizácie; **door to recanalisation** = čas od príchodu do nemocnice po dosiahnutie rekanalizácie; **onset to puncture** = čas od vzniku ICMP po napichnutie slabiny; **onset to recanalisation** = čas od vzniku ICMP po dosiahnutie rekanalizácie; **door to image** = čas od príchodu do nemocnice po CT vyšetrenie; **door to needle** = čas od príchodu do nemocnice po podanie rtPA)

Tabuľka 12. „Top kritériá“ pre endovaskulárnu liečbu

| TOP kritériá EVT |
|--|
| Modifikovaná Rankinova škála (mRS) 0–1 pred vznikom ICMP |
| Systémová trombolýza podaná do 4.5 hodiny od vzniku sypťomov |
| Symptomatická oklúzia M1 ACM |
| Vek 18 rokov a viac |
| (NIHSS) skóre ≥ 6 |
| (ASPECT) skóre ≥ 6 |
| Punkcia slabiny do 6 hodín od vzniku sypťomov |

ASPECT = Alberta stroke programe early CT; **ACM** = arteria cerebri media; **NIHSS** = national Institute of Health Stroke Scale

V štúdiu REVASCAT bol medián času od vzniku ICMP po punkciu triesla 269 minút, v MR CLEAN 260 minút, čas od vzniku ICMP po rekanalizáciu okludovanej artérie bol v MR CLEAN 332 minút a REVASCAT 355 minút⁽¹⁴⁾. Z uvedených parametrov vyplýva, že aj napriek zdržaniu pacientov v primárnych centrách je edukácia záchranných zložiek v prednemocničnej starostlivosti o pacienta s ICMP na dobrej úrovni, čo sa týka priority transportu, a samozrejme intervečné rádiologické výkony spĺňajú zadané indikátory kvality. Z tohto aspektu boli sledované časy porovnateľné so spomínanými intervenčnými štúdiami. V našom súbore 120 pacientov bola úspešná rekanalizácia TICI 2b-3 dosiahnutá u 73 % pacientov, na porovnanie v štúdiu REVASCAT to bolo 66 % a v ESCAPE 72 %⁽¹⁴⁾. Problematický zostáva klinický stav pacientov po 3 mesiacoch, hodnotený modifikovanou Rankinovou škálou (mRS). Za dobrý klinický stav pacienta sa považuje skóre 0-2, čo predstavuje funkčnú nezávislosť pacienta. V našom prípade bolo uvedené skóre dosiahnuté u 31 % pacientov. Na porovnanie v štúdiu MR CLEAN bolo mRS 0-2 dosiahnuté u 32 % pacientov, v štúdiu REVASCAT u 44 % pacientov⁽¹⁴⁾. Slabinou nášho súboru pacientov je vysoká mortalita (38% po 3 mesiacoch), kým v štúdiu MR CLEAN bola 9 % a v REVASCAT 18 %⁽¹⁴⁾. Na porovnanie, 7-dňová mortalita predstavovala 20 %, čo poukazuje na sku-

točnosť, že následná starostlivosť o pacientov s ICMP zlyháva po prepustení, resp. preložení pacienta na iné pracoviská alebo do sociálnych inštitúcií.

Druhý faktor, ktorý ovplyvňuje mortalitu, je nedodržanie tzv. top kritérií pre endovaskulárnu liečbu v našom súbore (**tabuľka 12**). Je dokázané, že mortalita je signifikantne nižšia u pacientov spĺňajúcich tieto kritériá, a to na úrovni 26 % porovnaním so 45 % mortalitou u ostatných pacientov ($p=0,044$), kým dobrý klinický stav ($mRS \leq 2$) po 3 mesiacoch bol podobný na úrovni 46 % v skupine, ktorá spĺňala „top kritériá“ verzus 33 % v skupine nespĺňajúcej top kritériá ($p=0,158$)⁽¹⁵⁾. Z tohto pohľadu treba zadefinovať okrem klinických aj rádiologické kritériá pre selekciu pacientov vhodných na EVT, a teda identifikovať pacientov, ktorí by z tejto liečby mali najväčší benefit. Jedným z selekčných kritérií je ASPECT skóre (Alberta Stroke Programe Early CT), ktoré umožňuje vyhodnotiť včasné známky ischémie na vstupnom nekontrastnom CT vyšetrení mozgu. Bolo potvrdené klinickými štúdiami, že ASPECT skóre predikuje výsledný klinický stav pacienta po systémovej trombolýze, alebo po EVT⁽¹⁶⁾. Výber pacientov s ASPECTS 6-10 alebo 7-10 preukázal benefit EVT v klinických štúdiách ESCAPE, SWIFT PRIME, REVASCAT⁽¹⁶⁾. Bolo dokázané, že leptomeningeálne kolaterály zohrávajú kľúčovú rolu pri udržiavaní toku krvi v mozgu distálne od miesta oklúzie⁽¹⁶⁾. Pacienti s dobrými kolaterálami zobrazenými na vstupnej CT angiografii majú väčšiu pravdepodobnosť dosiahnutia dobrého výsledného klinického stavu, pokiaľ sú efektívne liečení, kým pacienti so slabým kolaterálnym riečiskom a so skorými ischemickými zmenami na vstupnom vyšetrení z endovaskulárnej terapie neprofítujú⁽¹⁴⁾. Signifikantné zvýšenie rizika intracerebrálnej hemorágie (až 25 %) sa pozorovalo u pacientov so slabými piálnymi kolaterálami po dosiahnutí rekanalizácie. Dobrý stav kolaterálneho riečiska vyhodnoteného na vstupnom CT angiografickom vyšetrení, bol signifikantne asociovaný s malým iniciálnym jadrom infarktu, spomalením zväčšovania infarktu a lepším funkčným stavom pacienta⁽¹⁶⁾. Uvedené rádiologické parametre v našom súbore neboli vyhodnocované.

Dáta medicíny založenej na dôkazoch potvrdzujú jednoznačný benefit endovaskulárnej liečby ICMP v prípade proximálneho uzáveru artérie Willisovho okruhu. V našich podmienkach je nevyhnutné zlepšiť logistiku pacientov na vnútronemocničnej úrovni, s cieľom minimalizovať časové straty od príchodu pacienta do nemocnice až po efektívnu liečbu, a tým vytvoriť predpoklad pre zvyšovanie počtu úspešne liečených pacientov s ICMP, ktorí budú v dobrom funkčnom stave.

Adresa pre korešpondenciu:
MUDr. Jozef Haring
Neurologické oddelenie FN Trnava
e-mail: dodoharing@gmail.com

Jozef Haring¹, Georgi Krastev², Ivan Vulev², Andrej Klepanec³, Miroslav Mako³, Martin Kuchárik², Rastislav Bažik², Tibor Balázs², Ján Haršány³, Rastislav Lackovič¹, Lucia Mokošová¹, Ivana Zajíčková¹, Ľubica Beňová¹, Zuzana Števková¹, Žofia Kováčová¹, Petra Došeková¹, Juraj Cisár¹, Martina Cabúková¹, Mária Vomastová¹

Neurologické oddelenie FN Trnava¹, NÚSCH a.s. Bratislava², Rádiologická klinika FN Trnava³

Literatura:

1. Consensus statement on mechanical thrombectomy ESO -Karolinska Stroke Update 2014, in collaboration with ESMINT and ESNR. March 2015, <http://2014.strokeupdate.org/>
2. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010; 375:1695-1703.
3. Mishra SM, Dykeman J, Sajobi TT, et al. Early reperfusion rates with IV tPA are determined by CTA clot characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35: 2265– 2272.
4. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, et al. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke* 2011; 42: 1775–1777.
5. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 893–903.
6. Ciccone A, Valvasori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 904–913.
7. Kidwell CS, Jahan R, Gombein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368(10): 914–923.
8. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al., A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. 2015; 372:11-20.
9. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372:1019–1030.
10. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372: 2285– 2295.
11. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1009–1018.
12. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2296–2306.
13. Sacks D, MD, Black CM, Cognard Ch, et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Guidelines for Intraarterial Catheter-directed Treatment of Acute Ischemic Stroke. *J. Vasc. Interv. Radiol* 2013; 24:151-300
14. Volný O, Krajina A, Bar M, et al. Konsenzus a návrh k algoritmu léčby – mechanická trombektomie u akutního mozkového infarktu. *Česk Slov Neurol N* 2016; 79/ 112: 100–110
15. Bhole R. et al. Data support “careful” use of mechanical thrombectomy in non-top tier evidence criteria ELVO patients. *J Neurointerv Surg* 2016;8:353-359
16. Lee JS, Demchuk AM. Choosing a Hyperacute Stroke Imaging Protocol for Proper Patient Selection and Time Efficient Endovascular Treatment: Lessons from Recent Trials. *J Stroke* 2015;17:221-228

Haršány J.¹, Hoferica M.¹, Rusina M.¹, Haring J.², Mako M.², Krastev G.², Klepanec A.¹

¹ Rádiologická klinika FN Trnava

² Neurologické oddelenie FN Trnava

Zobrazovanie u pacientov s akútnou ischemickou cievnu mozgovou príhodou

Abstrakt

Zobrazovacie modalítity hrajú kľúčovú úlohu v diagnostike a manažmente pacientov s akútnou ischemickou cievnu mozgovou príhodou. V roku 2018 na základe pozitívnych výsledkov dvoch publikácií o benefite endovaskulárnej mechanickej trombektómie u selektovanej skupiny pacientov s akútnou ischemickou CMP v rozšírenom časovom okne do 24 hodín od vzniku príznakov, došlo k zmene paradigmu z „time window“ na „tissue window“. Cieľom tohto článku je poskytnúť prehľad o súčasných jednotlivých zobrazovacích možnostiach u pacientov s akútnou ischemickou cievnu mozgovou príhodou.

Kľúčové slová: CT – CT angiografia – CT perfúzia – MR

Abstract

Imaging modalities play key role in diagnostic process and management of patients with acute ischemic stroke. In 2018 after positive results of two publications about benefit of endovascular mechanical thrombectomy in selected group of patients with acute ischemic stroke in extended time window up to 24 hours after symptom onset, the paradigm shift from „time window“ to „tissue window“ has been made. The purpose of this article is to give an overview of current diagnostic imaging trends in patients with acute ischemic stroke.

Key words: CT – CT angiography – CT perfusion – MR

Úvod

Diagnostika a zobrazovacie modalítity pomocou počítačovej tomografie (CT) a magnetickej rezonancie (MR) hrajú kľúčovú úlohu v manažmente pacientov s akútnou ischemickou cievnu mozgovou príhodou (iCMP) (Tabuľka 1). Každú minútu mozog stratí viac ako 1,8 milióna neurónov mozgového parenchýmu v ischemickom povodí (1). Približne 25 – 35 % pacientov s cievnu mozgovou príhodou majú uzáver veľkej artérie, tzv. „large vessel occlusion“ (LVO) (2). Práve u skupiny pacientov s LVO v prednej cirkulácii sa endovaskulárna reperfúzna terapia pomocou mechanickej trombektómie stala zlatým štandardom liečby. Zobrazovacie postupy a štandardy sa vyvíjali roky, avšak

v poslednom čase prišlo k niekoľkým zásadným zmenám. V roku 2018 sa po publikovaní 2 veľkých štúdií (DEFUSE 3 a DAWN) posunulo časové okno pre endovaskulárnu liečbu (EVL) u selektovaných pacientov až do 24 hodín od vzniku neurologickej symptomatiky. A práve selekciu pacientov v tomto neskorom časovom okne nám umožňujú tzv. „pokročilé zobrazovacie techniky“.

Tab. 1. Porovnanie CT a MRI pri diagnostike akútnej iCMP

| | CT | MRI |
|--|-----------------------|---|
| Detekcia hemorágie | + | ++ (T2/SWI) |
| Angiografia | + (lepšie rozlíšenie) | + (bez podania kontrastnej látky – TOF) |
| Rýchlosť a dostupnosť | ++ | - |
| Radiácia | - | + |
| Posúdenie patologických stavov v zadnej jame | - | + |
| Detekcia malých lézií | - | + (DWI) |
| Rozlíšenie „stroke mimics“ | - | + |

Úloha neurozobrazovania v manažmente pacienta s akútnou iCMP

1. Vylúčenie iných patologických stavov

V prvom rade neurozobrazovacie metódy musia vylúčiť inú patologickú príčinu spôsobujúcu neurologický deficit, najmä intrakraniálnu hemorágu respektíve expanzívnu ložiskovú léziu. Na odlišenie hemoragických zmien sa používa natívne CT mozgu, alebo T2 -gradient -echo MRI sekvencie s vysokou senzitivitou (3).

2. Zobrazovanie intrakraniálneho a extrakraniálneho riečiska

Zohráva kľúčovú úlohu v potvrdení miesta oklúzie cievneho systému (LVO), stave kolaterálneho riečiska, stave vertebrobasilárneho a karotického riečiska (stenózy, disekcie), demarkovaní anatomických variácií. Pri CT angiografickom vyšetrení (CTAG) resp. MR angiografickom vyšetrení (MRAG) je nevyhnutné zobrazenie cievneho systému

od aortálneho oblúka až po vertex (4). Intervenčnému neurorádiológovi pomáha v plánovaní zákroku (výber inštrumentária, voľba cievneho prístupu). Výhodou MRI vyšetrenia je možnosť zobrazit' cievny systém bez podania kontrastnej látky.

3. Rozlíšenie jadra infarktu a penumbry

Na základe CT perfúzneho vyšetrenia (CTP) resp. špeciálnych MRI sekvencií (DWI, T2 vážené sekvencie, FLAIR, ADC mapy) vieme odlišit' jadro infarktu, kde došlo k irreverzibilným zmenám s bunkovými nekrozami, a hypoperfundovaného mozgového parenchýmu penumbry, ktoré je ešte zachrániteľné pri adekvátnej a rýchlej terapii.

4. Rôzne

Využitím FLAIR sekvencií alebo sledovaním syténia parenchýmu po podaní gadolinia vieme predpovedať hemoragickú transformáciu v ischemickom mozgovom parenchýme (5,6). Budúce trendy sa týkajú nových MRI sekvencií. Nedávne štúdie preukázali opodstatnenie využitia tzv. „arterial spin labeling perfusion MR (ASL), ktoré nám kvantifikuje CBF mapy bez použitia kontrastného média (7).

Natívne CT mozgu

Natívne CT mozgu je základným vyšetrením u všetkých pacientov s podozrením na akútnu iCMP (8,9) najmä pre rýchlosť vyšetrenia, ľahkú dostupnosť, nízke náklady a vysokú senzitivitu na rozpoznanie akútnej hemorágie (10,11,12), prípadne vylúčenie iných stavov, ktoré majú podobné príznaky, tzv. „stroke mimics“ ako sú napr. expanzívne intrakraniálne procesy alebo abscesy.

Na natívnom CT mozgu môžeme rozpoznať skoré známky akútnej iCMP, akými sú dediferenciácia šedej a bielej hmoty na podklade cytotoxického edému, hypodenzné zóny hypoxického mozgového parenchýmu, tzv. „insular ribbon sign“, slabšiu diferenciáciu nucleus lentiformis, alebo „dens artery sign“ (ak sa jedná o trombus v M1 segmente ACM) resp. „dot sign“ (ak sa jedná o trombus v M2 segmente ACM). Posledné uvedené „dens signs“ však často chýbajú na natívnom CT, ich senzitivita je pomerne nízka (52 %) (13) a môžu sa zle interpretovať pri závažnej ateroskleróze. Môžu však slúžiť ako negatívny prognostický faktor na rozpustenie trombu po intravenóznom podaní trombololytika (14,15,16,17).

Vznik hypodenzných zón mozgového parenchýmu sa vysvetľuje vznikom cytotoxického edému, voda prestupuje do buniek a každým 1 % zvýšeného objemu vody v bunkách klesá denzita o 2,6 HU (18).

Napriek vyššie uvedeným znakom, senzitivita natívneho CT pre akútnu iCMP je pomerne nízka a vzrastá s predĺžujúcim sa časovým intervalom od vzniku iCMP. Do 3 hodín je senzitivita menej ako 20%, do 24hod. senzitivita narastá na 57 – 71 % (19,20,21). Najrozšírenejšia metódička

na kvantifikáciu ischemických zmien v mozgovom parenchýme z natívneho CT je tzv. Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS). Hodnotenie sa využíva iba pri oklúzii ACM a rozdeľuje sa do 10 teritórií – nucleus caudatus, nucleus lentiformis, insula, capsula interna a 6 kortikálnych oblastí (M1-M6). Čím je výsledné skóre nižšie (každému teritóriu je priradený 1 bod, maximálny počet je 10b), tým je ischemia väčšia a postihuje viaceré oblasti (Obr. 1).

CTAG extrakraniálneho a intrakraniálneho riečiska

Ďalším krokom v diagnostike pacientov s akútnou iCMP je realizácia CTAG vyšetrenia hlavy a krku, teda extrakraniálneho a intrakraniálneho riečiska. CTAG je modalita, ktorá má vysokú senzitivitu na rozpoznanie LVO – takmer 100 % a hrá dôležitú úlohu v manažmente pacientov (22,23,24). Viaceré štúdie dokázali, že pacienti s LVO majú nízke % rekanalizácie po podaní iba intravenózne trombololytickej liečby a pri splnení kritérií by mali podstúpiť endovaskulárne riešenie (25).

Ako sme už vyššie spomenuli, je dôležité realizovať CTAG vyšetrenie od aortálneho oblúka a zachytiť tak aj prívodné mozgové cievy, aby sme neprehliadli závažné stavy ako napr. kritická stenóza odstupeu ACI, T uzáver, disekcie, anatomické variácie a podobne.

Na zvýšenie senzitivity pri detekcii oklúzie zobrazeného riečiska sa využíva ďalšie softvérové spracovanie dát, ktorých výsledkom je maximum intensity projection (MIP) alebo volume rendering technique (VRT).

Na posúdenie rozsahu intrakraniálneho trombu v prednej cirkulácii sa využíva tzv. „clot burden score“ (CBS) (Obr. 2). Hodnotí sa z CTAG skenov na základe prítomnosti, respektíve výpadku opacifikácie (26). Normálne skóre bez prítomnosti intrakraniálneho trombu v prednej cirkulácii je 10b. Čím je skóre nižšie, tým je trombus objemnejší a je spojený s nižším % rekanalizácie po podaní rtPA a so zvýšením rizikom hemoragických komplikácií (27).

Multifázické CTAG

Aj keď endovaskulárna liečba ukázala lepší benefit pre pacienta v porovnaní s klasickou intravenóznou trombolýzou, výsledný funkčný stav pacienta (outcome) závisí od viacerých faktorov, medzi ktoré sa zaraďuje napríklad stav kolaterálneho riečiska. Dobre vyvinuté kolaterály, väčšinou cez piálne anastomózy, sú spojené s nižším objemom jadra ischemie, menej často u týchto pacientov dochádza k zväčšovaniu sa ischemického ložiska, majú predĺžené terapeutické okno a väčšinou aj menší neurologický deficit. Naopak, pacienti so slabým kolaterálnym obehom majú oveľa závažnejšiu prognózu a vyššiu mortalitu (28 – 33).

Multifázické CTAG je novou metódičkou, ktorá sa zameriava na hodnotenie kolaterálneho riečiska (34). Realizuje sa v 3 krokoch. Po štandardnom CTAG hlavy a krku

nasledujú 2 oneskorené fázy intrakraniálneho riečiska, venózná a neskorá venózná fáza (Obr. 3, Tabuľka 2). Počas vyhodnocovania sa porovnáva postihnutá strana s kontralaterálnou stranou a hodnotí sa stav kolaterálneho riečiska (35).

Tab. 2. Stroke protokol na CT pracovisku Rádiologickej kliniky FN Trnava

| | Natívne CT mozgu | CTAG intra a extrakraniálneho riečiska | CTAG oneskorené fázy | CT perfúzia |
|---------------------------|--------------------------|--|--------------------------|--------------------------|
| Spôsob skenovania | helikálne | helikálne | axiálne | axiálne |
| Rozsah skenovania | Od vertexu po bázu lebky | Od oblúka aorty po vertex | Od vertexu po bázu lebky | Od vertexu po bázu lebky |
| Začiatok skenovania | | Bolus tracking | Oneskorenie o 8 sek. | Ľneď po podaní k.l. |
| Podanie kontrastnej látky | Nie | 70 ml | Nie | 45 ml |
| Rotačný čas | 0,6 sek | 0,5 sek | 0,5 sek | 0,5 sek |
| Šírka detektora | | 80 mm | 160mm | 120 mm |
| Hrúbka rezu | 1,25 mm | 0,625 mm | 0,625 mm | 5 mm |
| Noise index | 5,4 | 6,9 | 6,9 | 8 |
| KV, mA | 120kV, 150-350 mA | 120kV, 80-370 mA | 120kV, 80-370 mA | 80kV,150-300mA |

Boli vytvorené viaceré skórovacie systémy na posúdenie stavu kolaterálneho riečiska, najpoužívanejšie sú Miteff systém, Mass systém a modifikovaný Tan systém (36,37,38). Najjednoduchší a v klinickej praxi najviac využívaný je modifikovaný Tanov systém, ktorý rozlišuje iba medzi dobrými kolaterálami a slabými kolaterálami, ak je vizualizovateľných menej ako 50 % povodia ACM (39). Vo veľkej štúdií ESCAPE sa na základe hodnotenia stavu kolaterálneho riečiska z multifázického CTAG rozhodovali, či pacient podstúpi (dobré kolaterály) alebo nepodstúpi (slabé kolaterály) endovaskulárnu liečbu (40).

CT perfúzia

3. krokom v diagnostike u selektívne vybraných pacientov s akútnou iCMP je CT perfúzne vyšetrenie mozgového parenchýmu. Jeho realizácia nie je indikovaná u všetkých

pacientov s akútnou iCMP, ale ide o vyšetrenie u pacientov s neznámou časovou anamnézou vzniku neurologickej symptomatiky, pacientov s „wake-up stroke“, a vzhľadom na publikované výsledky posledných štúdií DAWN a DEFUSE 3 aj pacienti v neskorom časovom okne od 6 do 24 hodín od vzniku príznakov akútnej iCMP. Aj DAWN aj DEFUSE 3 štúdie preukázali signifikantný benefit EVL do 16 – 24 hodín od vzniku príznakov pomocou selekcie pacientov na základe klinicko-zobrazovacieho mismatch, čiže ťažký deficit a malé jadro), na základe pokročilých zobrazovacích techník. Medián NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) skóre bolo 17 (13 – 21) a 16 (10 – 20), pričom medián jadra infarktu bol 7,6 (2 – 18) a 9,4 (2,3 – 25,6) ml (41,42). CT perfúzia hrá kľúčovú úlohu v rozlíšení penumbry od jadra infarktu. V okolí jadra sa nachádza penumbra, hypoperfundované tkanivo, ktoré je potenciaálne zachrániteľné (43). V parenchýme penumbry dochádza k oligémii, avšak pričasnej rekanalizácii sa toto tkanivo môže vrátiť do normálneho stavu a funkcie.

Dôležité je pred plánovanou reperfuálnou terapiou (intravenóznou trombolýzou alebo endovaskulárnym zákrokom, prípadne ich kombináciou) posúdiť pomer jadra infarktu k penumbre (tzv. mismatch) a vyhodnotiť riziko reperfuálnej terapie. Pri veľkom jadre infarktu a malom objeme penumbry, benefit z reperfuálnej terapie neprevyšuje riziko zákroku (44-49).

Parametre, ktoré sa využívajú pri diferenciacii jadra a penumbry sú mean transit time (MTT), time to maximum (Tmax), cerebral blood volume (CBV) a cerebral blood flow (CBF). V tkanive penumbry znížený CBF spúšťa autoregulačné mechanizmy, ktoré udržiavajú CBV normálny alebo ľahko zvýšený sprevádzaný predĺženým MTT. V jadre nekrozy tieto autoregulačné mechanizmy už nefungujú a dochádza k zníženiu aj CBV (Tabuľka 3).

Tab. 3. Hodnotenie parametrov pri CT perfúzie mozgu

| | Penumbra | Jadro infarktu | Toddova pozáchratová paréza |
|-----|-----------|----------------|-----------------------------|
| MTT | Predĺžený | Predĺžený | Predĺžený |
| CBF | Znížený | Znížený | Norma |
| CBV | Norma | Znížený | Norma |

Neexistujú jednoznačne stanovené kritériá pre hodnoty vyššie spomenutých parametrov na definíciu jadra infarktu a penumbry. V starších štúdiách (50,51) bola ischemia definovaná, ak CBF bol menší ako 10 – 12 ml/100 g/min. Obe štúdie DAWN a DEFUSE 3 definovali jadro infarktu, ak hodnota CBF bola menšia ako 30 % v porovnaní s normálnym tkanivom. V DEFUSE 3 penumbra bola definovaná, ak Tmax bol dlhší ako 6 sekúnd. Ak hodnoty objemu jadra boli menšie ako 70 ml a mismatch ratio (penumbra/jadro) bolo väčšie ako 1,8, pacienti boli indikovaní na reperfuálnu terapiu (41,42).

Magnetická rezonancia (MR)

Zlatý štandard na zobrazenie drobných infarktov a akútnej ischémie predstavujú DWI sekvencie na magnetickej rezonancii (MR) s charakteristickým vývojom ischémie v čase (Tabuľka 4). Konvenčné MR sekvencie (T1W a T2W) väčšinou zobrazia infarkt až po 6 hodinách. Naproti tomu, detekcia skorých ischémii na DWI ma vysokú senzitivitu, v priebehu prvých 3 hodín od vzniku symptomatiky 73 – 92 %, do 6 hodín takmer 100 %. Tento fakt predstavuje najdôležitejšiu výhodu MR vyšetrenia v porovnaní s komplexnou CT diagnostikou, a mnohé svetové pracoviská preferujú neurozobrazovanie u pacientov s akútnou iCMP metódou MR.

Tab. 4. Vývoj MR obrazu v čase.

| | Akútne štádium (0-7dni) | Subakútne štádium (1-3 týždne) | Chronické štádium (>3 týždne) |
|---------------|---|--|-------------------------------|
| ADC mapy | Maximálna redukcia signálu 1. až 4. deň | Pseudonormalizácia (7.-15. deň), po 2 týždňoch je oblasť hyperintenzívna | Hyperintenzívny signál |
| DWI sekvencie | Oblasť ohraničeného hyperintenzívneho signálu | Pretrváva hyperintenzívny signál | Hypointenzívny signál |

Okrem dôležitej DWI sekvencie, by nemali chýbať v protokole T2 väžené sekvencie, FLAIR, SWI, T2^{*} GRE, na diagnostikovanie hemorágií, mikrohemorágií a iných „stroke mimics“ (Obr. 5, 6).

DWI-FLAIR mismatch môže pomôcť k určeniu času vzniku iCMP. FLAIR sekvencie zobrazia iCMP až po 6 – 12 hodinách, pokiaľ lézia je hyperintenzívna na DWI, ale nie na FLAIR sekvenciách, dá sa usudzovať, že iCMP vznikla pred 4,5 resp. 6 hod. (52). T2^{*} GRE a SWI sekvencie sú vysoko senzitivné na detekciu trombu („susceptibility vessel sign“), ktorý následne môže byť ľahko identifikovateľný a vyhodnotený (veľkosť, zloženie) (52).

Na zhodnotenie stavu cievneho systému sú 3 možnosti realizácie MR angiografie (MRA), bez použitia kontrastnej látky metódou time of flight (TOF) alebo phase-contrast MRA (PC MRA), metóda CE MRA s podaním i.v. kontrastnej látky. V „stroke protokole“ sa najviac využíva zobrazenie intrakraniálneho riečiska metódou TOF (Obr. 7). Nevýhodou tejto metodiky je nadhodnocovanie závažnosti a dĺžky stenózy, z toho resultujúce aj horšie hodnotenie distálneho a kolaterálneho riečiska. Ďalšou limitáciou je absencia zobrazenia väčšej časti extrakraniálneho riečiska.

Metodika PC MRA sa využíva na diagnostikovanie iCMP zriedkavo, avšak je veľmi citlivá na zobrazenie trombózy intrakraniálnych venózných splavov, ktorá môže imitovať prejavy iCMP. Aplikáciou kontrastnej látky na podklade gadolína pri CE MRA sa skrúti čas vyšetrenia a môže sa zobraziť aj extrakraniálne riečisko, preto sa táto

metodika – preferuje pri podozrení na disekciu alebo oklúziu karotického a vertebrobasilárneho riečiska (53).

Pre skrátenie času vyšetrenia, Neal et al. prezentoval v roku 2014 6-minútový protokol na komplexnú diagnostiku pacienta s iCMP, ktorý pozostáva z nasledujúcich sekvencií: DWI, EPI-FLAIR, EPI-GRE, CE MRA a dynamic susceptibility contrast perfusion (54). Difúzne/perfúzne MRI je veľmi senzitivné v detekcii jadra infarktu a perfúzneho mismatch.

Ako naznačujú posledné štúdie, dôležitú úlohu v neurozobrazovaní pacientov s akútnou iCMP a ich následnou selekciou na EVL možno budú zohrávať automatické softvéry s umelou inteligenciou s možnosťou automatického prepočítania jadra infarktu, objemu penumbry, mismatch, detekciou stavu kolaterál, atď. Tieto automatické softvéry nenahradia rádiológov vyhodnocujúcich CT/CT AG alebo MR/MRAG vyšetrenia, ale môžu napomôcť v samotnom vyhodnocovaní zobrazovacích vyšetrení. Príkladom takéhoto druhu softvéru je RAPID softvér (iSchemaView), ktorý bol využitý v starších štúdiách (SWIFT-PRIME a EXTEND-IA), ale predovšetkým v DAWN a DEFUSE 3. Pacienti, ktorých tento automatický softvér vyhodnotil ako vhodných na podstúpenie EVL, mali najlepší klinický outcome, aký sa kedy v štúdiách dosiahol. Podobný systém s umelou inteligenciou predstavuje napríklad softvér E-stroke suite (Brainomix), ktorý umožňuje napríklad automatické hodnotenie ASPECTS skóre na natívnom CT vyšetrení, hodnotenie kolaterálneho riečiska ako aj miesta uzáveru na CT angiografickom vyšetrení alebo objemu penumbry/jadra infarktu na perfúznom CT/MR vyšetrení (Obr. 8).

Záver

Záverom môžeme skonštatovať, že benefit endovaskulárnej reperfúzne liečby je jasne stanovený u vhodne vybraných pacientov s akútnou ischemickou cievnu mozgovou príhodou s klasickou dĺžkou trvania príznakov do 6 hodín ako aj v predĺženom časovom okne od 6 do 24 hodín. U pacientov v časovom okne do 6 hodín je zo zobrazovacích modalít ideálne využitie jednoduchého protokolu s realizáciou natívneho CT vyšetrenia s CT angiografiou extrakraniálneho riečiska od aortálneho oblúka po vertex alebo MR s MR angiografickým vyšetrením. V prípade predĺženého časového okna od 6 do 24 hodín sa odporúča využitie pokročilých perfúzných zobrazovacích techník s identifikáciou vhodnej skupiny pacientov, ktorí benefitujú z endovaskulárnej liečby.

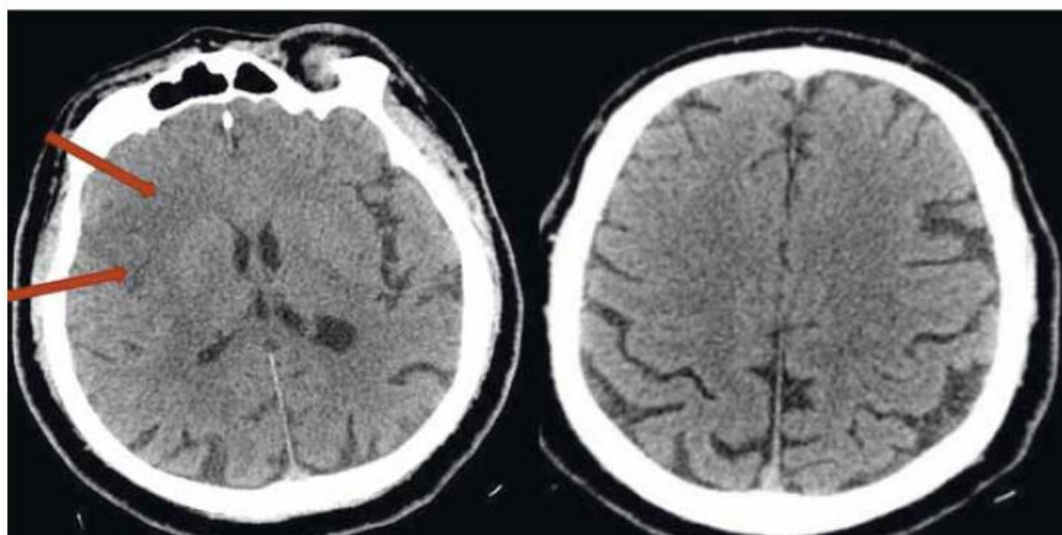
Literatúra

1. Saver JL: Time is brain—quantified. *Stroke* 2006;37:263–266.
2. Kidwell CS, Jahan R, Gombein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:914–923.

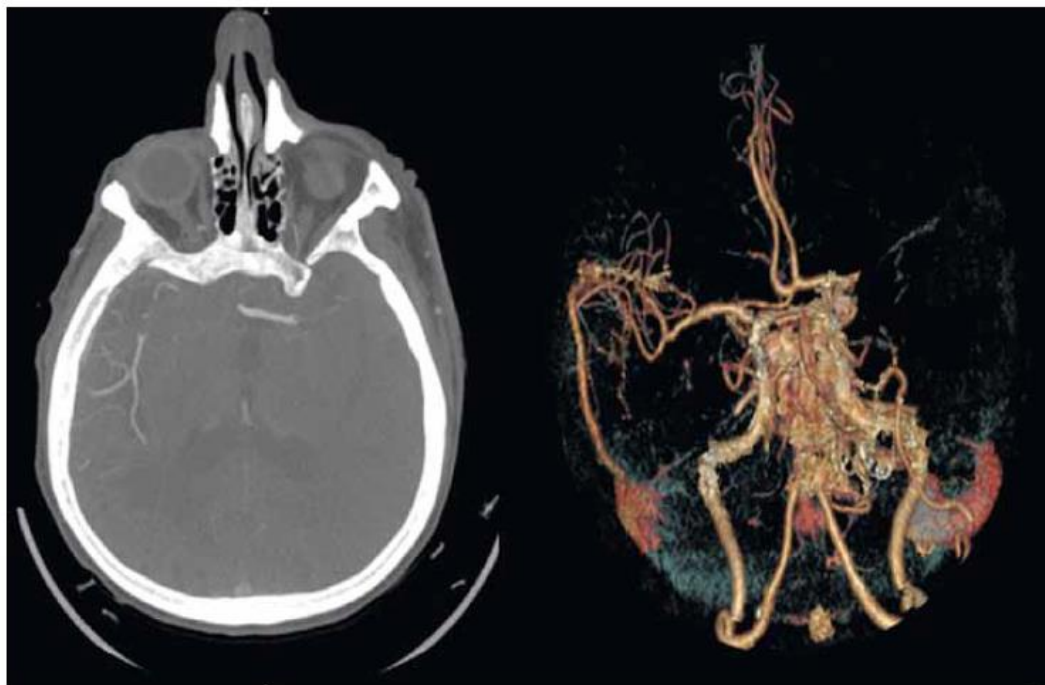
3. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004;292:1823–1830.
4. Von Kummer R, Weber J. Brain and vascular imaging in acute ischemic stroke: the potential of computed tomography. *Neurology* 1997;49(5 suppl 4):S52–S55.
5. Latour LL, Kang DW, Ezzeddine MA, Chalela JA, Warach S. Early blood-brain barrier disruption in human focal brain ischemia. *Ann Neurol* 2004;56:468–477.
6. Hjort N, Wu O, Ashkanian M, et al. MRI detection of early blood-brain barrier disruption: parenchymal enhancement predicts focal hemorrhagic transformation after thrombolysis. *Stroke* 2008;39:1025–1028.
7. Viallon M, Altrichter S, Pereira VM, et al. Combined use of pulsed arterial spin-labeling and susceptibility-weighted imaging in stroke at 3T. *Eur Neurol* 2010;64:286–296.
8. Powers 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* 49:e1–e55.
9. Wintermark M, Sanelli PC, Albers GW, et al. Imaging recommendations for acute stroke and transient ischemic attack patients: a joint statement by the American Society of Neuroradiology, the American College of Radiology and the Society of NeuroInterventional Surgery. *Am J Neuroradiol* 34:E117–E127.
10. Morgan CD, Stephens M, Zuckerman SL, et al. Physiologic imaging in acute stroke: patient selection. *Interv Neuroradiol* 21:499–510.
11. Sá de Camargo EC, Koroshetz WJ. Neuroimaging of ischemia and infarction. *NeuroRx* 2:265–276.
12. Vo KD, Yoo AJ, Gupta A, et al. Multi-modal diagnostic imaging for acute stroke. *Am J Neuroradiol* 2015 36:2206–2213.
13. Mair G, Boyd EV, Chappell FM, et al. Sensitivity and specificity of the hyperdense artery sign for arterial obstruction in acute ischemic stroke. *Stroke* 2015 46:102–107.
14. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007 38:967–973.
15. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke* (2010) 41:2254–2258.
16. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* 2007 38:948–954.
17. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013 368:893–903.
18. Unger E, Littlefield J, Gado M. Water content and water structure in CT and MR signal changes: possible influence in detection of early stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 1988;9: 687–691.
19. Wintermark M, Rowley HA, Lev MH. Acute stroke triage to intravenous thrombolysis and other therapies with advanced CT or MR imaging: pro CT. *Radiology* 2009 251:619–626.
20. Köhrmann M, Schellinger PD. Acute stroke triage to intravenous thrombolysis and other therapies with advanced CT or MR imaging: pro MR imaging. *Radiology* 2009 251:627–633.
21. Vilela P, Rowley H. Brain ischemia: CT and MRI techniques in acute ischemic stroke. *Eur J Radiol* 2007 96:162–172.
22. Vilela P, Goulão A. Ischemic stroke: carotid and vertebral artery disease. *Eur Radiol* 2005 15:427–433.
23. Bash S, Villablanca JP, Jahan R, et al. Intracranial vascular stenosis and occlusive disease: evaluation with CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography. *Am J Neuroradiol* 2005 26:1012–1021.
24. Lev MH, Farkas J, Rodriguez VR, et al. CT angiography in the rapid triage of patients with hyperacute stroke to intra-arterial thrombolysis: accuracy in the detection of large vessel thrombus. *J Comput Assist Tomogr* 2001 25:520–528.
25. Vilela P, Rowley H. Brain ischemia: CT and MRI techniques in acute ischemic stroke. *Eur J Radiol* 2017 96:162–172.
26. Mokin M, Levy EI, Siddiqui AH, et al. Association of clot burden score with radiographic and clinical outcomes following Solitaire stent retriever thrombectomy: analysis of SWIFT PRIME trial. *J Neurointerv Surg*. 2017 Oct;9 (10): 929-932.
27. Puetz V, Dzialowski I, Hill MD, et al. Intracranial thrombus extent predicts clinical outcome, final infarct size and hemorrhagic transformation in ischemic stroke: the clot burden score. *Int J Stroke*. 2008 Nov;3(4):230-236.
28. Souza LCS, Yoo AJ, Chaudhry ZA, et al. Malignant CTA collateral profile is highly specific for large admission DWI infarct core and poor outcome in acute stroke. *Am J Neuroradiol* 2012 33:1331–1336.
29. Angermaier A, Langner S, Kirsch M, Kessler C, Hosten N, Khaw A. CT-Angiographic Collateralization Predicts Final Infarct Volume after Intra-Arterial Thrombolysis for Acute Anterior Circulation Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2011;31:177-184. doi: 10.1159/000321868.
30. Goyal M, Yu AY, Menon BK, et al. Endovascular therapy in acute ischemic stroke: challenges and transition from trials to bedside. *Stroke* 2016 47:548–553.
31. Liebeskind DS. Collateral circulation. *Stroke* 2003 34:2279–2284.
32. Liebeskind DS. Collateral perfusion: time for novel paradigms in cerebral ischemia. *Int J Stroke* 2012 7:309–310.
33. Markus HS. Cerebral perfusion and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 75:353–361.
34. Hopyan J, Gladstone DJ, Mallia G, Schiff J, Fox AJ, Symons SP, Buck BH, Black SE. Renal safety of CT angiography and perfusion imaging in emergency evaluation of acute stroke. *American Journal of Neuroradiology* November 2008, 29 (10) 1826-1830.
35. Menon BK, d’Esterre CD, Qazi EM, et al. Multiphase CT angiography: a new tool for the imaging triage of patients with acute ischemic stroke. *Radiology* 2015 275:510–520.
36. Yeo L, Paliwal P, Teoh H, et al. Assessment of intracranial collaterals on CT angiography in anterior circulation acute ischemic stroke. *American Journal of Neuroradiology* February 2015, 36 (2) 289-294.
37. Miteff F, Levi CR, Bateman GA, et al. The independent predictive utility of computed tomography angiography collateral status in acute ischemic stroke. *Brain* 2009;132:2231–38.
38. Maas MB, Lev MH, Ay H, et al. Collateral vessels on CT angiography predict outcome in acute ischemic stroke. *Stroke* 2009;40:3001–05.
39. Tan IY, Demchuk AM, Hopyan J, et al. CT angiography clot

- burden score and collateral score: correlation with clinical and radiologic outcomes in acute middle cerebral artery infarct. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:525-31.
40. Goyal M, ESCAPE Trial Investigators et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2017 372:1019-1030.
 41. Noigueira RG, Jadhav AP, Haussen DC. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med*. 2018;378:11-21.
 42. Albers GW, Marks MP, Kemp S. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018;378:708-18.
 43. Goyal M, Menon BK, Derdeyn CP. Perfusion imaging in acute ischemic stroke: let us improve the science before changing clinical practice. *Radiology* 2013 266:16-21.
 44. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, et al. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2012 11:860-867.
 45. Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, et al. Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke* 2007 38:2275-2278.
 46. Singer OC, Humpich MC, Fiehler J, et al. Risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2008 63:52-60.
 47. Yoo AJ, Barak ER, Copen WA, et al. Combining acute diffusion-weighted imaging and mean transit time lesion volumes with national institutes of health stroke scale score improves the prediction of acute stroke outcome. *Stroke* 2010 41:1728-1735.
 48. Olivot JM, Mosimann PJ, Labreuche J, et al. Impact of diffusion-weighted imaging lesion volume on the success of endovascular reperfusion therapy. *Stroke* 2013 44:2205-2211.
 49. 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 48:632-639.
 50. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke* 1981;12:723-725.
 51. Heros RC. Stroke: early pathophysiology and treatment. Summary of the Fifth Annual Decade of the Brain Symposium. *Stroke* 1994;25: 1877-1881.
 52. Adam G, Ferrier M, Patsoura S, et al. Magnetic resonance imaging of arterial stroke mimics: a pictorial review. *Insights Imaging*. 2018; 9(5): 815-831.
 53. Barlinn Alexandrov AV. Vascular imaging in stroke: comparative analysis. *Neurotherapeutics*. 2011;8 (3):340-8.
 54. Nael K, Khan R, Choudhary G et al. Six-minute magnetic resonance imaging protocol for evaluation of acute ischemic stroke pushing the boundaries. *Stroke*. 2014. 45:1985-1991.
- Adresa pre korešpondenciu:
 MUDr. Andrej Klepanec, Ph.D., MPH, EBIR
 Rádiologická klinika FN Trnava
 A. Žamova 11
 917 75 Trnava
 Tel.: +421 33 59 38951
 Email.: andrej.klepanec@fntr.sk

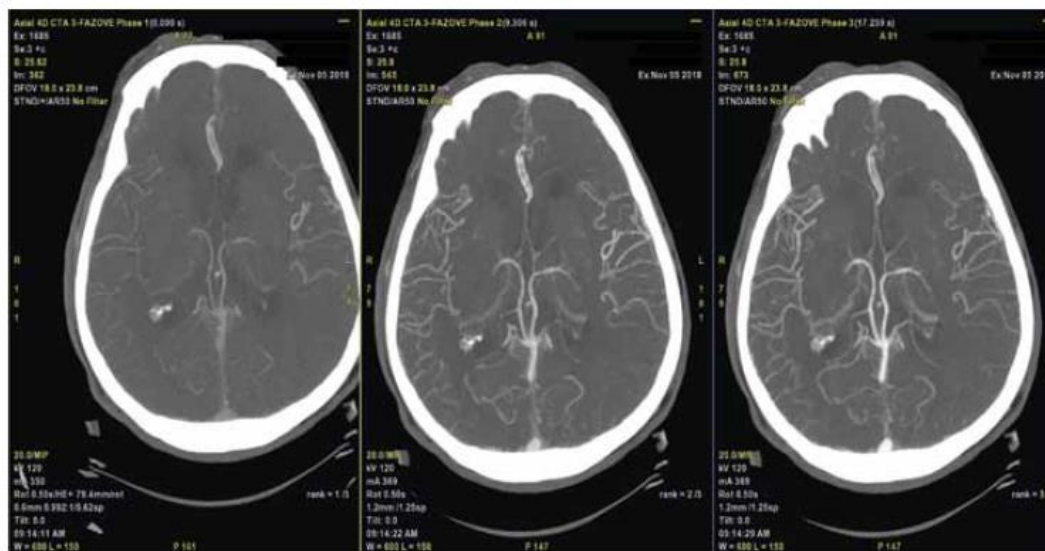
Obrazová príloha



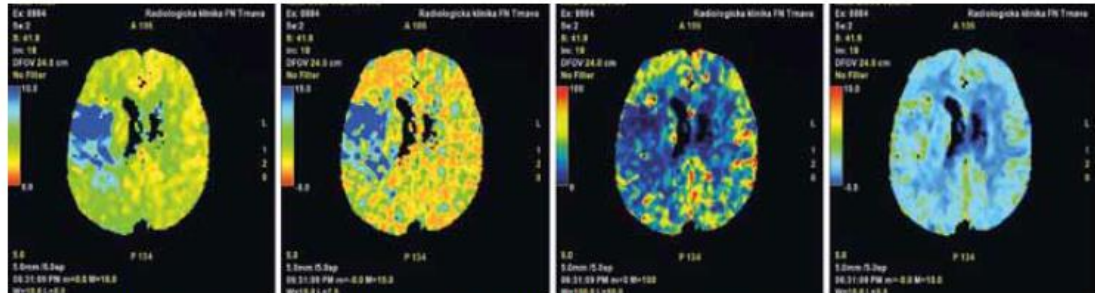
Obr. 1. ASPECTS 8b, známky akútnej ischemie v oblasti M1/2.



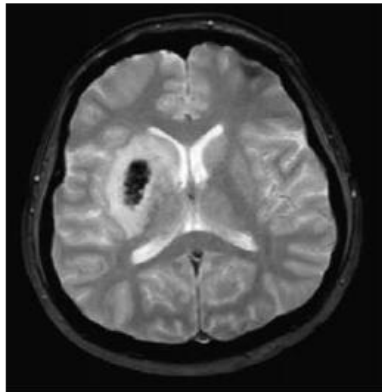
Obr. 2. Oklúzia M1 segmentu ACM vľavo, clot burden score 6b, s chabým kolaterálnym obehom.



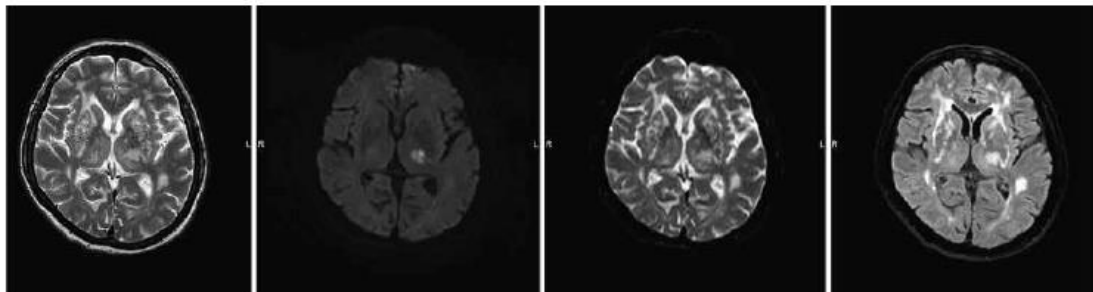
Obr. 3. Multifázická CT angiografia s 3 fázami vyšetrenia.



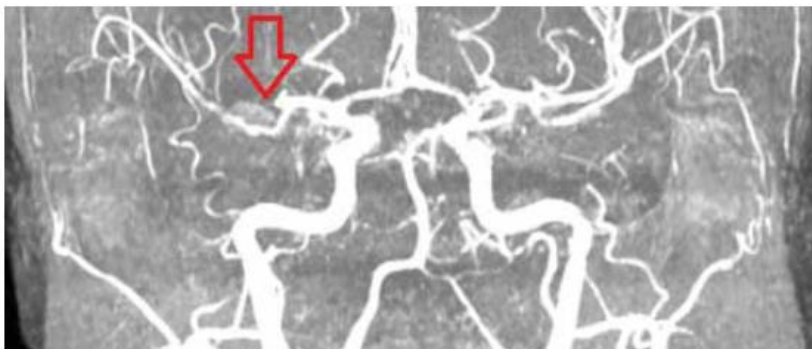
Obr. 4. Rozsiahla zóna penumbry v povodí ACM vpravo – predĺžený MTT, Tmax a CBF pri zachovanom CBV



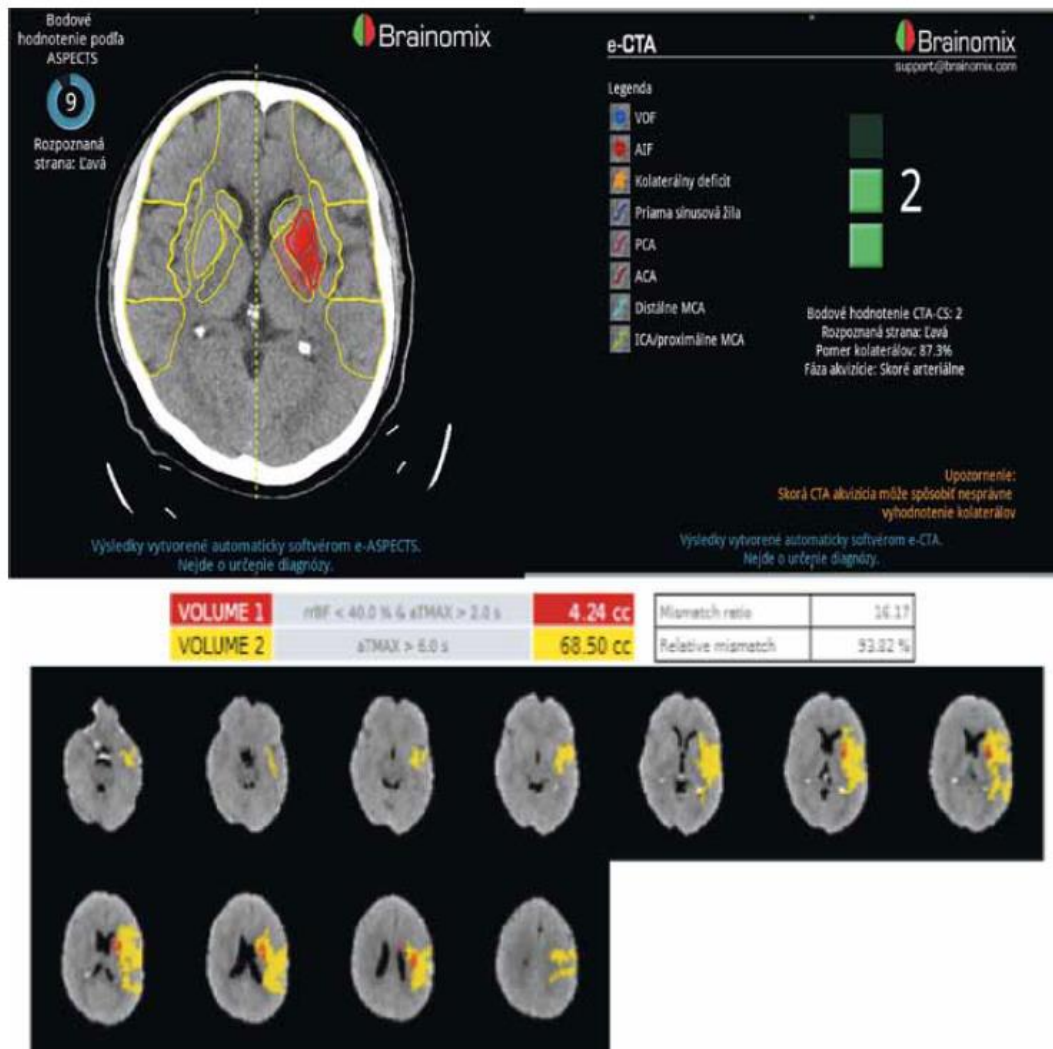
Obr. 5. Hemorágia v zóne nekrózy na T2* GRE sekvenciách.



Obr. 6. T2 väžené sekvencie, DWI, ADC mapa a FLAIR. Pacient so subakútnou ischemiou v MRI obraze.



Obr. 7. Oklúzia homej vetvy M2 ACM vpravo na TOF sekvenciách.



Obr. 8. E-stroke suite s hodnotením eASPECTS, kolaterálneho riečiska a CT perfúzie.

Carotid artery stenting in octogenarians in high volume centre

Karotický stenting u osemdesiatnikov v centre s vysokým počtom výkonov

Madaric J¹, Vulev I², Klepanec A², Urandova T¹, Balazs T², Hladikova D¹, Bazik R², Margitfalviova J¹, Liska B¹

¹Dept. of Cardiology and Angiology, National Cardiovascular Institute, Bratislava, Slovak Republic

Madaric J, Vulev I, Klepanec A, Urandova T, Balazs T, Hladikova D, Bazik R, Margitfalviova J, Liska B. **Carotid artery stenting in octogenarians in high volume centre.** *Cardiology Lett.* 2013;22(2):109–114

Abstract. *Background:* There is conflicting data about the risk of stroke and death among elderly patients (pts) undergoing carotid artery stenting (CAS). Accordingly, the aim of our study was to analyze early and mid-term results of CAS performed in a high-volume centre in octogenarians when compared to the younger population.

Methods: The 53 consecutive CAS pts of ≥ 80 years of age (mean age 83 ± 3 years, group A) and 236 consecutive CAS pts < 80 years of age (mean age 67 ± 7 years, group B) were treated in the high-volume centre with extensive CAS experience. The 30-day and 6-month follow-up data including neurological complications, myocardial infarction (MI) and all-cause mortality after CAS procedure were evaluated. 98% of procedures were performed under distal filter protection.

Results: Technical success of procedure was 99% (286 pts, 51 group A, 235 group B). There was no in-hospital mortality or 30-day MI in the overall group of pts. The 30-day and 6-month major stroke/mortality rate was 1.7% (5 pts), and 5.2% (15 pts), respectively. There was no significant difference in 30-day major stroke/mortality rate [3.9% vs 1.3%, OR 1.03 (0.97–1.09)], nor in 6-month follow-up results [7.8% vs 4.6%, OR 1.03 (0.95–1.13)] in groups A and B.

Conclusion: Carotid artery stenting performed in the high-volume centre is associated with acceptable low 30-day as well as 6-month morbidity/mortality rate regardless of age. Though there is a trend towards the higher frequency of adverse events in the elderly population, our results do not support exclusion of octogenarians from CAS in a high-volume centre. Fig. 1, Tab. 4, Ref. 18, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: carotid artery stenting – octogenarians – stroke – atherosclerosis – high-volume centre

Maďarič J, Vulev I, Klepanec A, Urandová T, Balázs T, Hladíková D, Bažik R, Margitfalviová J, Liška B. **Karotický stenting u osemdesiatnikov v centre s vysokým počtom výkonov.** *Cardiology Lett.* 2013;22(1):109–114

Abstrakt. *Úvod:* Existujú rozdielne údaje o riziku mozgovej príhody a smrti u starších pacientov (pac) absolvujúcich karotický stenting (CAS). Cieľom štúdie bolo analyzovať skoré a strednodobé výsledky CAS realizovaných v centre s vysokým počtom výkonov u pacientov vo veku ≥ 80 rokov v porovnaní s mladšou populáciou.

Metódy: Päťdesiattri nasledujúcich pacientov absolvujúcich CAS vo veku ≥ 80 rokov (vek 83 ± 3 rokov, skupina A) a 236 nasledujúcich pacientov po CAS mladších ako 80 rokov (vek 67 ± 7 rokov, skupina B) bolo liečených v centre s vysokým počtom výkonov a skúsenosťami s CAS. Hodnotený bol výskyt neurologických komplikácií, infarktu myokardu a celkovej mortality po CAS v 30-dňovom a šesťmesačnom sledovaní. Distálna emboloprotekcia bola použitá v 98 % výkonov.

From ¹Dept. of Cardiology and Angiology and ²Dept. of Diagnostic and Interventional Radiology, National Cardiovascular Institute, Bratislava, Slovak Republic

Manuscript received December 20, 2012; accepted for publication December 28, 2012

Address for correspondence: Juraj Madaric, MD, PhD., MPH, Dept. of Cardiology and Angiology, National Cardiovascular Institute, Pod Krasnou horkou 1, 833 48 Bratislava, Slovakia, e-mail: juraj.madaric@nusch.sk

Výsledky: Technický úspech výkonu bol 99 % (286 pacientov, 51 skupina A, 235 skupina B). Nezaznamenali sme úmrtie počas hospitalizácie, alebo IM v 30-dňovom sledovaní. Výskyt mozgovej príhody/mortalita v 30-dňovom, respektíve šesťmesačnom sledovaní boli 1,7 % (5 pac) a 5,2 % (15 pac). Nebol významný rozdiel vo výskyte CMP/mortality po 30-dňoch [3,9 % vs 1,3 %, OR 1,03 (0,97 – 1,09)], podobne ako po šiestich mesiacoch v skupine A verzus B [7,8 % vs 4,6 %, OR 1,03 (0,95 – 1,13)].

Záver: Karotický stenting realizovaný v centre s vysokým počtom CAS výkonov je spojený s akceptovateľne nízkou morbiditou a mortalitou po 30-dňoch, respektíve po šiestich mesiacoch bez zreteľa na vek pacientov. Hoci existuje trend zvýšeného výskytu komplikácií u staršej populácie, naše výsledky nepodporujú vylúčenie pacientov starších ako 80 rokov z CAS indikácie v centrách so skúsenosťami s ich realizáciou. Obr. 1, Tab. 4, Lit. 18, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: karotický stenting – osemdesiatnici – mozgová príhoda – ateroskleróza – vysoko-objemové centrá

Carotid artery stenting (CAS) has been shown as an alternative to carotid endarterectomy for the treatment of carotid stenosis, mainly in surgically high-risk patients (1-3). However, the choice of revascularization technique for elderly patients with carotid stenosis is not certain. There is conflicting data about the risk of stroke and death among elderly patients undergoing CAS. A stroke and death rate of 12% was reported in elderly patients during the lead-in phase of CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent) Trial (4). Also, according to the final CREST results, the selection of patients for CAS or CEA may require attention to age, with older patients having a better outcome with carotid endarterectomy (CEA) (3). On the contrary, recent studies suggest that CAS can be performed in octogenarians with low complication rates between 2% and 3% (5, 6). Importantly, the number of procedures realized by the operator and by the vascular centre was described as the key factor for CAS safety. In the Pro-CAS registry the authors have shown that operators who had performed fewer than 15 CAS procedures had a markedly higher stroke/death rate when compared with operators who had performed well beyond 15 CAS procedures (7).

Accordingly, the aim of the study was to evaluate the impact of age on the complication rate after CAS in the high-volume cardiovascular centre.

Methods

Patients

The 286 patients (age 69 ± 9 years, mean diameter stenosis $83 \pm 9\%$) treated by CAS in a single centre were collected. Patients with either symptomatic $\geq 50\%$ diameter stenosis, or asymptomatic $\geq 70\%$ diameter stenosis according to colour-duplex ultrasound, CT angiography or digital subtraction angiography were considered as candidates for revascularization. Diameter stenosis was determined according to NASCET criteria (8). Symptomatic patients had suffered a stroke or a transient ischemic attack (TIA) within the previous 6 months.

To minimize periprocedural hemodynamic complications, the antihypertensive medication was not administered in the morning before CAS procedure if the systolic blood pressure did not exceed 180 mmHg. All patients were pre-treated by aspirin and clopidogrel, and were discharged on dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel for 3 months after CAS. In patients treated with anticoagulation therapy, the combination of anticoagulation medication with clopidogrel was administered. All patients without relevant contraindication were discharged on statin therapy.

Interventional procedure

Patients underwent carotid artery stenting in the angiography interventional suite. The CAS procedure was performed according to standard centre protocol. 98% of procedures were performed under distal embolic protection device with filter. Choice of stent was at the discretion of the intervention list (tapered stents, open versus closed cell designed stents). After stent deployment, postdilatation was performed in all procedures to achieve optimal struts apposition. Digital subtraction angiography was performed before and after the procedure (Figure). All CAS procedures

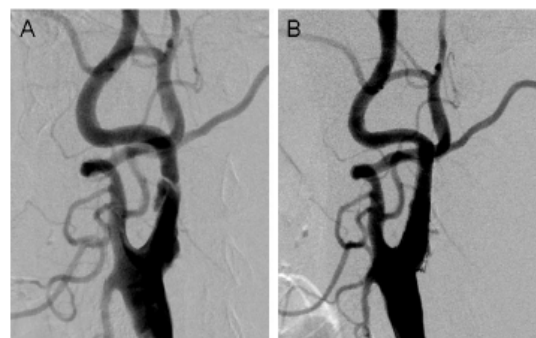


Figure Digital subtraction angiography of critical ulcerated internal carotid artery stenosis

A – before CAS, B – after CAS, CAS – carotid stenting

Table 1 Baseline characteristics

| | All patients (n=286) | Group A ≥80 years (n=51) | Group B <80 years (n=235) | P Group A vs B |
|-------------------------|-------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------------------|
| Age (years) | 69 ± 9 (50-89) | 83 ± 12 (80-89) | 67 ± 7 (50-79) | <0.0001 |
| Sex (males) | 200 (70%) | 38 (75%) | 162 (69%) | 0.50 |
| Symptomatic stenosis | 87 (30%) | 19 (37%) | 68 (29%) | 0.24 |
| Bilateral stenosis | 52 (18%) | 9 (18%) | 43 (18%) | 1.00 |
| Diameter stenosis (%) | 83±9 (55-95) | 84±8 | 82±9 | 0.91 |
| Coronary artery disease | 45 (16%) | 11 (22%) | 34 (14%) | 0.21 |
| Arterial hypertension | 260 (91%) | 45 (88%) | 215 (92%) | 0.43 |
| Dyslipidemia | 232 (81%) | 42 (82%) | 190 (80%) | 1.0 |
| Diabetes mellitus | 126 (44%) | 25 (49%) | 101 (43%) | 0.44 |
| Smoking | 106 (37%) | 14 (27%) | 92 (39%) | 0.15 |
| BMI | 29±5 | 26±4 | 32±5 | 0.43 |

BMI – body mass index

were undertaken by one of two experienced operators with more than 300 CAS procedures performed.

Follow-up

The 30-day and 6-month follow-up data including neurological complications: myocardial infarction (MI) and all-cause mortality were evaluated. All neurological events were evaluated by an independent neurologist. Outcomes of patients ≥80 years of age (n=51, group A) and <80 years (n=235, group B) were analyzed. Major stroke was defined as a new neurological deficit persisting longer than 24 hours. Minor stroke was defined as a new neurological deficit that resolved completely within 24 hours. The primary end point was defined as combination of any 30-day death or major stroke.

Statistical analysis

Data evaluation was performed using a statistical software package SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Discrete variables are presented as counts and percentages. Continuous

variables are presented as mean values ± SD. Gaussian distributions of data were tested by the Kolmogorov-Smirnov test. The frequencies of categorical variables were compared using Fisher's exact test. Mean values for continuous parameters were compared using the Student *t* test and Mann-Whitney test, used as appropriately. For all analyses, a *p* value <0.05 was considered statistically significant.

Results

The baseline characteristics of patients are given in **Table 1**. The technical success of procedure was 99% (286 patients). The cause of technical failure of CAS in the remaining 3 patients was unfavourable anatomy, with hostile aortic arch and extreme tortuosity of supraaortic vessels.

About 1/3 of patients had relevant central neurological symptomatology in the 6 months period before CAS procedure. In about 20% of patients the bilateral CAS was performed. There was no in-hospital mortality or 30-day MI in the overall group of patients. The 30-day and 6-month major stroke/mortality rate was 1.7% (5 patients), and 5.2% (15 patients), respectively (**Table 2**). There was no significant difference at 30-day or at 6-month follow-up results in group A compared to group B, though there is a strong trend towards high incidence of complication in octogenarians (**Table 3**). Despite the strong trend, there was also no significant difference in evaluated adverse events between symptomatic and asymptomatic subjects (**Table 4**).

Discussion

The present study investigated the clinical results of carotid artery stenting carried out in the high-volume centre in

Table 2 Overall group (n=286), 30-day and 6-month results after CAS

| | 30-day | 6-month |
|----------------------------|----------|-----------|
| Major stroke | 4 (1.4%) | 8 (2.8%) |
| Minor stroke | 2 (0.7%) | 2 (0.7%) |
| Mortality | 1 (0.3%) | 7 (2.4%) |
| Myocardial infarction | 0 | 4 (1.4%) |
| Major stroke/mortality | 5 (1.7%) | 15 (5.2%) |
| Hyperperfusion sy. | 2 (0.7%) | – |
| Retroperitoneal bleeding | 2 (0.7%) | – |
| Postcathet. pseudoaneurysm | 4 (1.4%) | – |

CAS – carotid stenting

Table 3 Major stroke/mortality after CAS: <80 years patients versus octogenarians

| Follow-up | Group A (≥80y) n=51 | Group A (<80y) n=235 | OR (95%CI) | P |
|-----------|------------------------|-------------------------|------------------|------|
| 30-day | 3.9% (2 pts) | 1.3% (3 pts) | 3.16 (0.51-19.4) | 0.22 |
| 6-month | 7.8% (4 pts) | 4.6% (11 pts) | 2.2 (0.67-7.28) | 0.25 |

CAS – carotid stenting

Table 4 Major stroke/mortality after CAS: symptomatic versus asymptomatic patients

| | Symptomatic n=87 | Asymptomatic n=199 | OR (95%CI) | P |
|---------|------------------|-----------------------|-----------------|------|
| 30-day | 3.4% (3 pts) | 1% (2 pts) | 3.5 (0.58-21.4) | 0.17 |
| 6-month | 8% (7 pts) | 4% (8 pts) | 2.0 (0.75-5.35) | 0.25 |

CAS – carotid stenting

patients ≥80 years of age. The main findings can be summarized as follows: 1) CAS realized in the high-volume centre by experienced operators is linked with acceptable 30-day as well as 6-month morbidity/mortality rate, regardless of the age of the patients; 2) despite the trend towards higher complication rate, there was no significant difference in 30-day or 6-month results of symptomatic patients undergoing carotid stenting, when compared to asymptomatic.

CAS in octogenarians

Several studies have shown increasing age as an important predictor of complications associated with CAS. The lead-in phase of The Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stent Trial (CREST) demonstrated that octogenarians had a markedly elevated 30-day periprocedural stroke or death rate of 12.1%, compared to 3.2% in non-octogenarians (4). Similarly, the German ALKK CAS registry has shown that in-hospital stroke or death rates increase significantly with older age (5.5% in octogenarians versus 3.2% in non-octogenarians, $p=0.03$) (9). Also in the CAPTURE 2 trial patients age ≥80 years have higher 30-day rates of death and stroke than younger patients, due primarily to age-related anatomic changes (4.5% versus 3.0%). However, these challenges do not rule out the CAS procedure if careful patient selection is applied. Though in the overall CAPTURE 2 trial age was a predictor of periprocedural death and stroke, it was not a predictor of periprocedural stroke outcomes within the subgroup of patients ≥80 years old. It is possible that lesion characteristics associated with aging (eg, increased tortuosity and calcification of the arch and supra-arch vessels) are of crucial importance in risk stratification of adverse outcomes (10, 11). Similarly, the Vitek group has shown that CAS can be performed safely in anatomically suitable elderly patients with low adverse event rates (30-day stroke/death rate of 3.3%), and that CAS should remain a revascularization option

in appropriately selected elderly patients (6). This group has also reported that 85% of their elderly patients selected for CAS survived for 2 years and more than 75% survived for 3 years after the CAS procedure (12). In concordance, based on the recent experiences of Leipzig centre the anatomical conditions and octogenarian age were associated with an increased rate of neurologically adverse events during the CAS procedure (13). In summary, it is not clear whether the age-related results are due to age per se, or whether the effect of advanced age is confounded by other factors that might affect CAS outcomes (14). These factors include unfavourable anatomy with hostile aortic arch, calcification of the aortic arch and carotid arteries, tortuosity of supraaortic vessels, as well as more pronounced atherosclerotic disease.

Symptomatic versus asymptomatic patients

Data comparing results of CAS in symptomatic and asymptomatic patients are scarce. In the CREST Trial the rate of stroke or death among symptomatic patients after CAS was 6.0%, compared to 2.5% in the asymptomatic group. Prespecified analyses did not show a modification of the treatment effect by symptomatic status comparing the CAS and CEA procedures ($p=0.84$), (3). In the comparison of Colombo et al., the 30-day major adverse event rate of symptomatic patients undergoing CAS was 6.7% (11/163) versus 2.1% (7/237) in the asymptomatic group ($p=0.02$) (15). In our study, despite the trend towards the higher complication rate, there was no significant difference in 30-day or 6-month results of symptomatic patients compared to asymptomatic.

Importantly, the benefit of carotid revascularization in the asymptomatic elderly population remains questionable, because in asymptomatic subject the longer postoperative survival is required to achieve the benefit of procedure. Despite the uncertainties, CAS as well as CEA are increasingly performed in this patient group as a result of population ageing.

Need for embolic protection devices

The use of an embolic protection device was described as an important factor influencing the outcomes of CAS procedure. The subanalysis of the ALKK registry showed that patients treated with EPD (668 of 1483 patients) had a lower rate of ipsilateral stroke (1.7% versus 4.1%, $p=0.007$) and a lower rate of all non-fatal strokes and deaths (2.1% versus 4.9%, $p=0.004$) during hospital stay compared to patients treated without EPD (9). In our study, the distal protection filter device was used in 98% of cases with 30-day major stroke/mortality rate of 2.2%. Similarly, in the multicentre registry with the use of proximal endovascular occlusion cerebral protection device in 198 octogenarians, the overall 30-day combined stroke/death rate was 2.5% (16).

The role of the high-volume centre and the operator's experience

A major criticism of randomized clinical trials comparing CAS and CEA focused on the incomplete learning curve of interventionists, with the learning curve strongly influencing the results of CAS. The disappointing results of CAS in the EVA-3S study are frequently explained by the low experience of operators, with 85% of interventionists performing ≤ 50 cases in total (17). Furthermore, registries like ProCAS have revealed that experience was an independent predictor of outcome, with a significant difference in performance for those who had performed 50 cases compared to 150 cases, and between those who had performed ≤ 150 and those who had performed ≥ 150 cases (7). In the prospectively multicentre CAPTURE 2 study the most important determinant of perioperative CAS outcomes was both site and operator CAS volume. A threshold of 72 cases was found to be necessary for consistently achieving a death and stroke rate below 3% (10). In a recent observational study using administrative data on fee-for-service Medicare beneficiaries aged 65 years or older undergoing carotid stenting, 24 701 procedures were performed by 2339 operators. Among older patients undergoing carotid stenting, lower annual operator volume and early experience were associated with increased 30-day mortality (18). Importantly, in our study, all procedures were performed by two intervention lists, with experience of >300 CAS procedures, which could have had a crucial influence on overall results, especially in octogenarians.

Limitations

The relatively small number of elderly patients in the B group could be considered the limitation of the study. It is likely that, with the increase number of patients, the difference between octogenarians and the group of younger patients in the main outcome could have reached statistical significance. Similarly, the low number of primary end-points events in

the follow-up period do not let us realize statistically relevant multivariate analysis of predictors linked to major adverse events after CAS procedure. Therefore, the findings of the present study need to be confirmed in larger, prospectively designed, cohorts undertaken entirely in high-volume centres.

Conclusions

Carotid artery stenting procedure realized in high-volume centres is linked with acceptable 30-day, as well as 6-month mortality/morbidity rates, regardless of the age of patients. Despite the trend of increase frequency of complications, an age over 80 years is not a contraindication for CAS procedure. Operators experiences and individual careful selection of patients are crucial for further decrease of the adverse events after CAS, especially in elderly patients.

References

1. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493-1501.
2. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, et al. SAPHIRE Investigators. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;358:1572-1579.
3. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF; CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010;363:11-23.
4. Hobson RW 2nd, Howard VJ, Roubin GS, Brott TG, Ferguson RD, Popma JJ, Graham DL, Howard G. CREST Investigators. Carotid artery stenting is associated with increased complications in octogenarians: 30-day stroke and death rates in the CREST lead-in phase. *J Vasc Surg*. 2004;40:1106-1111.
5. Grant A, White C, Ansel G, Bacharach M, Metzger C, Velez C. Safety and efficacy of carotid stenting in the very elderly. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;75:651-655.
6. Chiam PT, Roubin GS, Iyer SS, Green RM, Soffer DE, Brennan C, Vitek JJ. Carotid artery stenting in elderly patients: importance of case selection. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;72:318-324.
7. Theiss W, Hermanek P, Mathias K, Brückmann H, Dembski J, Hoffmann FJ, Kerner R, Leisch F, Mudra H, Schulte KL, Sievert H; German Society of Angiology/Vascular Medicine; German Society of Radiology. Predictors of death and stroke after carotid angioplasty and stenting: a subgroup analysis of the Pro-CAS data. *Stroke*. 2008;39:2325-2330.
8. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (NASCET). Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991;325:445-453.

9. Zahn R, Ischinger T, Hochadel M, Zeymer U, Schmalz W, Treese N, Hauptmann KE, Seggewiß H, Janicke I, Haase H, Mudra H, Senges J. Carotid artery stenting in octogenarians: results from the ALKK Carotid Artery Stent (CAS) Registry. *Eur Heart J*. 2007;28:370-375.
10. Gray WA, Rosenfield KA, Jaff MR, Chaturvedi S, Peng L, Verta P and CAPTURE 2 Investigators and Executive Committee. Influence of Site and Operator Characteristics on Carotid Artery Stent Outcomes: Analysis of the CAPTURE 2 (Carotid ACCULINK/ACCUNET Post Approval Trial to Uncover Rare Events) Clinical Study. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2011;4:235-246.
11. Chaturvedi S, Matsumura JS, Gray W, Xu C, Verta P; CAPTURE 2 Investigators and Executive Committee. Carotid artery stenting in octogenarians: periprocedural stroke risk predictor analysis from the multicenter Carotid ACCULINK/ACCUNET Post Approval Trial to Uncover Rare Events (CAPTURE 2) clinical trial. *Stroke*. 2010;41:757-764.
12. Chiam PT, Roubin GS, Panagopoulos G, Iyer SS, Green RM, Brennan C, Vitek JJ. One-year clinical outcomes, midterm survival, and predictors of mortality after carotid stenting in elderly patients. *Circulation*. 2009;119:2343-2348.
13. Werner M, Bausback Y, Bräunlich S, Ulrich M, Piorkowski M, Friedenberger J, Schuster J, Botsios S, Scheinert D, Schmidt A. Anatomic variables contributing to a higher periprocedural incidence of stroke and TIA in carotid artery stenting: single center experience of 833 consecutive cases. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;80:321-328.
14. Hopkins LN, Myla SV, Grube E, Eles G, Dave R, Jaff MR, Alocco DJ. Carotid artery revascularisation in high-surgical-risk patients with the NexStent and the FilterWire EX/EZ: 3-year results from the CABERNET trial. *EuroIntervention*. 2010;5:917-924.
15. Ielasi A, Latib A, Godino C, Sharp AS, Al Lamee R, Montorfano M, Airolidi F, Carlino M, Chieffo A, Sangiorgi GM, Colombo A. Clinical Outcomes Following Protected Carotid Artery Stenting in Symptomatic and Asymptomatic Patients. *J Endovasc Ther*. 2010;17:298-307.
16. Micari A, Stabile E, Cremonesi A, Vadalà G, Castriota F, Pernice V, Sorropago G, Rubino P, Biamino G. Carotid artery stenting in octogenarians using a proximal endovascular occlusion cerebral protection device: A multicenter registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2010;76: 9-15.
17. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, Larrue V, Lievre M, Leys D, Bonneville JF, Watelet J, Pruvo JP, Albucher JF, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touze E, Giroud M, Hosseini H, Pillet JC, Favrole P, Neau JP, Ducrocq X. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2006;355:1660-1671.
18. Nallamothu BK, Gurm HS, Ting HH, Goodney PP, Rogers MAM, Curtis JP, Dimick JB, Bates ER, Krumholz HM, Birkmeyer JD. Operator Experience and Carotid Stenting Outcomes in Medicare Beneficiaries. *JAMA* 2011;306:1338-1343.