

Mechanická rekanalizace v léčbě ischemické cévní mozkové příhody

MUDr. Jiří Vaníček, Ph.D.

Klinika zobrazovacích metod LF MU Brno

Habilitační práce

Brno 2019

Obsah

abstrakt	str.7
Cévní mozková příhoda (CMP) a její význam	str.12
Epidemiologie a závažnost onemocnění	str.13
Část 1: Patofyziologie mozkové ischemie	str.16
1.1. Fyziologie mozkové perfuze	str.16
1.2. Patogeneze vzniku mozkové ischemie	str.19
1.3. Definice penumbry	str.21
1.4. Mozkový edém jako následek ischemie, vazogenní a cytotoxický	str.25
1.5. Postischemická perifokální hyperemie	str.26
1.6. Hemoragická transformace ischemického ložiska	str.27
1.7. Úklidová reakce v ischemickém ložisku	str.28
1.8. Kolaterální cirkulace	str.29
1.9. Etiologie ischemických cévních mozkových příhod	str.31
Část 2 : Diagnostika a léčba ischemické cévní mozkové příhody, současné možnosti	str.38
2.1 Diagnostika uzávěru mozkové tepny	str.39
2.2. Význam rekanalizace cévy v akutní fázi mozkového infarktu	str.43
2.3. Škály, používané k hodnocení	str.45
2.4. Současné možnosti zprůchodnění mozkové tepny	str.56
2.4.1 Intravenózní trombolýza (IVT)	str.56
2.4.2. Intraarteriální trombolýza (IAT)	str.63
2.4.3. Endovaskulární mechanická rekanalizace (EMR)	str.65
Část 3: Endovaskulární léčba těžké iCMP, navazující na předchozí podání IVT	str.87

Část 4 : Zkušenosti našeho centra se selekcí pacientů pro mechanickou trombektomii pomocí automatické CT perfúzní analýzy “RAPID” a srovnání s perfúzními trombektomickými studiemi	str.124
Literatura	str.147

Seznam použitých zkratek

ACA	arteria cerebri anterior
ACM	arteria cerebri media
ACP	arteria cerebri posterior
AHA/ASA	American Heart Association/American Stroke Association
ATLANTIS	Alteplase ThromboLysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke
ASPECTS	Alberta stroke programme early CT score
BA	Basilární tepna (basilar artery)
BI	Barthel index
CBF	Cerebral Blood Flow
CLOTBUST	Combined Lysis of Thrombus in Brain Ischemia with Transcranial Ultrasound and Systemic tPA
CMP	Cévní mozková příhoda
CI	Confidence interval, interval spolehlivosti
CT	Počítačová tomografie
CTP	CT perfúze
DSA	Digitální subtrakční angiografie
ECASS	The European Cooperative Acute Stroke Study
EMR	Endovascular Mechanical Recanalisation
ESCAPE	Endovascular treatment for Small Core and Anterior circulation Proximal occlusion with Emphasis in minimizing computed tomography to recanalization times

EXTEND-IA	Extending the Time to Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits-Intra-arterial
FDA	Food and Drug Administration
FNUSA	Fakultní nemocnice u sv. Anny
HU	Hounsfield unit
IAT	Intraarteriální trombolýza
iCMP	Ischemická cévní mozková příhoda
IQR	Mezikvartilové rozpětí (Interquartile range IQR)
IMS	The Interventional Management of Stroke study
IVT	Intravenózní trombolýza
LAO	Large artery occlusion
M-AIS	Major Acute Ischemic Stroke
mCTA	multifázická CT angiografie
MELT	The Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial
MR	Magnetická rezonance
mRS	Modified Rankin Scale
mTICI	Modified TICI
MR CLEAN	Multicentre Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands
MR-DWI	Difúzně vážené zobrazování na magnetické rezonanci
MRP	MR perfúze
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NINDS	The National Institute of Neurological Disorders and Stroke r-tPA Stroke Study

OR	Odds Ratio = Poměr šancí
PROACT	Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism
PTA	Perkutánní transluminální angioplastika
RAPID™	RApid processing of PerfusIon and Diffusion: zobrazovací platforma iSchemaView Stanford, USA pro analýzu perfúze, ASPECTS
REVASCAT	Revascularization with SOLITAIRE FR device vs. best medical therapy in the treatment of acute stroke due to anterior circulation large vessel occlusion presenting within eight-hours of symptom onset
SITS register	Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke register
SUKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
SWIFT-PRIME	Solitaire With the intention For Thrombectomy as PRIMary Endovascular Treatment
TCD	Transcranial Doppler ultrasound
TIBI	Thrombolysis in Brain Ischemia
TICI	Thrombolysis in Cerebral Infarction
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
tPA	Tkáňový aktivátor plasminogenu
US	Ultrazvuk
UZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky
WHO	World Health Organisation

Abstrakt:

Úvod: K vytvoření této práce mě vedla dlouholetá zkušenost s endovaskulární léčbou ischemických mozkových příhod, kdy první terapeutické zákroky jsme provedli již v roce 2002. V prvních letech jsme léčbu prováděli podle tehdejších poznatků pomocí intraarteriální trombolýzy (IAT). Postupem času byla tato technika nahrazena endovaskulární mechanickou rekanalizací (EMR). Výsledkem je kromě letité zkušenosti s léčbou tohoto náhlého onemocnění i možnost srovnat radiologické i klinické výsledky obou endovaskulárních léčebných technik. Postupem času se vyvinula i dokonalejší zobrazovací diagnostika pomocí multifázické CTA a CT perfúze s automatizovanou softwarovou analýzou.

Metodika: Demonstrovali jsme bezpečnost a přínos endovaskulární léčby mechanickou rekanalizace EMR pomocí zařízení Solitaire, jako součást léčby pacientů s těžkou mozkovou ischemickou příhodou M-AIS do 8 hodin od začátku příznaků mozkové mrtvice, v době před uveřejněním pozitivních intervenčních studií. Dále jsme ověřili použitelnost CTP s automatizovanou analýzou RAPID v klinické praxi a srovnali s výsledky studií.

Výsledky: Vlastní práce zmiňuje v úvodu epidemiologické poznámky o významu ischemické mozkové příhody a dále je členěna na čtyři odborné části, věnující se léčbě ischemické cévní mozkové příhody (iCMP). V první části jsou shrnuty patofyziologické poznatky průběhu iCMP, ve druhé části jsou rozvedeny léčebné

možnosti v historickém kontextu od počátečních až po současné nejmodernější, ve třetí části je uveden rozbor vlastních výsledků léčby EMR u pacientů s iCMP, tyto výsledky pak srovnány s výsledky léčby pacientů léčených pomocí IAT. Výsledky EMR ukazují nesignifikantně vyšší stupeň úspěšnosti reperfúze (76,1%) v porovnání s IAT procedurou (68,7%, $p=0,605$). Našli jsme pozitivní korelaci mezi výsledným klinickým stavem a stupněm reperfúze při srovnání bez ohledu na okludovanou tepnu. Rozdíly ve funkčních výsledcích mezi EMR a IAT skupinami nedosahují statistické významnosti ($p=0.163$).

Ve čtvrté části jsou popisovány výsledky endovaskulární léčby v dalších letech, využívající pokročilá zobrazení pomocí CTP a multifázické CTA a srovnání dat s odpovídajícími studii. Predikce výsledného klinického stavu na základě objemu ischemického jádra nebyla v naší skupině pacientů prokázána, i v tomto souboru pacientů byl výsledný klinický stav staticky signifikantně závislý na úspěšnosti reperfúze.

Závěr: Prediktorem výsledného klinického stavu, definovaného pomocí skóre mRS po 3 měsících, bylo dosažení úspěšné rekanalizace, jak po IAT, tak po EMR. Technicky úspěšnější technikou je EMR, i když nesignifikantně. Automatizovaná analýza CTP poskytuje rychlou a užitečnou informaci o rozsahu a charakteru ischemie.

Klíčová slova: ischemická cévní mozková příhoda, endovaskulární léčba, intraarteriální trombolýza, endovaskulární mechanická rekanalizace

Abstract:

Introduction: The motivation to write this work arose from the longtime experience with the endovascular treatment of the acute ischemic stroke, when the first therapeutic procedures were performed in our institution already in 2002. Through the first years we treated the patients with the intra-arterial thrombolysis (IAT) according to the up-to-date standards. As the time went by this method was replaced by endovascular mechanical recanalization (EMR). Beside the longtime experience with this particular treatment of this acute disorder, it resulted in the option to compare the radiological and clinical outcomes of both endovascular methods. During the time the better diagnostic imaging techniques, such as multiphase CTA and CT perfusion with automatic software analysis, were developed.

Methods: we demonstrated that EMR by the Solitaire device is safe and beneficial for the rescue treatment of patients with M-AIS of up to 8 h of duration, before interventional trials. Secondary goal was to prove the applicability of CTP with automatic software analysis by RAPID in clinical practice and compare it with the results of the published trials.

Results: Epidemiological facts about the acute ischemic stroke are mentioned in the introduction of the habilitation itself, followed by four expert parts focused on the treatment of the acute ischemic stroke (AIS). In the first part, the pathophysiological aspects of AIC are summarized, the second part describes the treatment methods in the historical context from the beginning of the treatment until the present modern

techniques, in the third part the analysis of the results of the EMR in patients with AIS is presented, those results were then compared with the results of patients treated with IAT. The results of the analysis demonstrate the trend of the higher rate of successful reperfusion in EMR treatment group (76,1%) than in IAT treatment group (68,7 %), however the results were not statistically significant. A positive correlation of the clinical outcome and the rate of reperfusion regardless the localization of the occlusion was found. The differences in the results of EMR and IAT groups were not statistically significant ($p=0.163$).

Conclusion: The successful reperfusion, either in IAT or EMR treatment, is a predictor of the final clinical outcome defined as mRS at 3 months after stroke. EMR is technically more successful technique, although non-significantly. Automatic CTP analysis provides fast and useful information about the extent of ischemia and its characteristics.

Key words: acute ischemic stroke, endovascular treatment, intra-arterial thrombolysis, endovascular mechanical recanalization

Poděkování rodině a kolegům za poskytnutý prostor

Cévní mozková příhoda (CMP) a její význam

Světová zdravotnická organizace (WHO) definuje cévní mozkovou příhodu (CMP) - jako rychle se rozvíjející příznaky ložiskové nebo celkové poruchy mozkové funkce, trvající déle než 24 hodin nebo vedoucí ke smrti, bez jakékoli jiné příčiny, než vaskulární. Pojem cerebrovaskulární choroba zahrnuje různorodou skupinu onemocnění, jako jsou tranzitorní ischemické ataky, různé variace iktů (ischemický, hemorhagický, subarachnoidální hemorhagie) s rozdílnou etiologií. Iktus je nejtěžší klinickou manifestací ze všech cerebrovaskulárních onemocnění. V posledních letech se zvyšuje výskyt iktů a to nejen u seniorů, ale i u osob v produktivním věku. Mortalita na iktus v západní populaci v posledních desetiletích klesá, trend iktové incidence se liší v závislosti na zemi a stoupá počet pacientů, kteří iktus přežili.

Iktus má podstatný vliv jak na život pacientů, a to fyzický, psychologický i ekonomický, tak na rodinu pacienta a jeho okolí, na zdravotní systém i celou společnost. Vysoké náklady na léčení CMP zahrnují jednak náklady na akutní hospitalizační péči a jednak následnou rehabilitační a sociální péči u invalidních pacientů, nemluvě o ztrátě jedince pro společnost vlivem předčasného úmrtí nebo invalidizace díky CMP jak z hlediska sociálního, rodinného i ekonomického. Více než polovina přežívajících je závislá ve svých potřebách a aktivitách na svém okolí, často

i s negativním dopadem. Vysoký výskyt, stále poměrně významná úmrtnost a invalidita společně s vysokými náklady na léčení a doléčení ukazují na velkou významnost tohoto onemocnění, zvláště v případě, kdy se zdravotnímu postižení člověka dá včasnou a vhodnou léčbou zabránit, nebo následky zmírnit. Péče o pacienta s iktem je záležitostí víceoborové spolupráce a úzké souhry jednotlivých složek a faktorů, od správného vyhodnocení problému pacienta jeho okolím, s co nejrychlejším transportem pacienta do nemocnice, přes rychlou diagnostiku a účelnou léčbu až po následnou péči o pacienta a případnou rehabilitaci.

Epidemiologie a závažnost onemocnění

Celosvětově je iktus na druhém místě v příčině smrti a třetí nejčastější příčinou úmrtí pacientů v rozvinutých zemích, po srdečním infarktu a nádorech. Třetina těchto pacientů umírá, další třetina je iktem invalidizována.

Podle Světové zdravotnické organizace (WHO) se toto onemocnění týká přibližně 15 milionů nových pacientů na světě za rok. iCMP způsobí globálně více než 5 milionů úmrtí za rok, představuje tak asi 10 % všech úmrtí. Incidence mozkové ischemie se pohybuje v různých zemích Evropské Unie mezi 183 až 349 případy na 100 000 obyvatel a rok [1] a v České republice dosahuje počtu 219 případů na 100 000 obyvatel a rok [2]. U pacientů, kteří CMP přežijí, způsobí trvalou invaliditu asi u 30 %. Toto onemocnění je nejčastější příčinou invalidity u starší populace nad 65 let. Mimoto je cerebrovaskulární onemocnění druhou nejčastější příčinou demence [3] a nejčastější příčinou epilepsie u starší populace. Je třeba také zmínit část pacientů, kteří trpí depresemi a dalšími psychickými problémy po proběhlé mozkové příhodě. Podstatnou měrou se iktus podepíše i na okolí pacienta, jeho rodině, která o něj pečuje. Výdaje

na jednoho pacienta s iktem do konce jeho života se v různých zemích odhadují v rozmezí 59 800 až 230 000 US dolarů. Lze tedy říci, že onemocnění lidí cévní mozkovou příhodou má jeden z největších zdravotnických a socioekonomických dopadů na společnost [4]. Z celkového počtu nemocných asi 15-20% pacientů zemře v prvních třech měsících po mozkové ischemii a 15-30 % pacientů má trvalé následky [1]. Dále asi 20% pacientů po ischemické cévní mozkové příhodě (iCMP) vyžaduje institucionální péči po dobu 3 měsíců od vzniku onemocnění.

Rizikové faktory ischemické cévní mozkové příhody:

Mezi ovlivnitelné rizikové faktory se řadí:

- poruchy krevního tlaku
- srdeční choroby
- diabetes mellitus
- hyperlipidemie
- kouření
- nedostatek tělesného pohybu
- alkoholismus
- obezita
- hyperhomocysteinemie
- některé krevní poruchy
- migréna
- perorální antikoncepce, substituční hormonální léčba
- zneužívání drog
- hypothyreóza

- karotická stenóza
- vaskulitidy a vaskulopatie
- předchozí tranzitorní ischemická ataka (TIA), je spíše varovným

příznakem

Mezi neovlivnitelné rizikové faktory patří:

- stoupající věk
- pohlaví
- genetická dispozice

Část 1: Patofyziologie mozkové ischemie

Kategorie ischemických cévních mozkových příhod – iCMP (acute ischemic strokes – AIS) zahrnuje soubor etiologií, s příčinou kardioembolickou, aterotrombotickou a lakunárně ischemickou. Mozková ischemie vzniká díky nedostatečnému prokrvení a hypoxii mozkové tkáně.

1.1. Fyziologie mozkové perfúze

Mozková tkáň má mimořádné nároky na přísun kyslíku a metabolitů. U dospělého člověka lze tento přísun definovat krevním průtokem okysličené arteriální krve o celkové hodnotě 50-60 ml/100g mozkové tkáně za minutu, rozdílně pak v šedé a bílé hmotě. Úměrně odlišným metabolickým požadavkům na látkovou a kyslíkovou dodávku je průtok v šedé hmotě asi čtyřnásobný oproti průtoku krve bílou hmotou mozku, což znamená pro celý mozek průtok asi 750 ml/min. U dětí se udává průtok mozem kolem 100 ml krve na 100 g mozkové tkáně za minutu. Průtoky šedou hmotou mohou při zátěži dále stoupat (90-180 ml/100 g mozkové tkáně za minutu v asociačním kortexu). U dětí je toto množství téměř dvojnásobné, takže u nich jde do mozku téměř 40% klidového srdečního výdeje. Mimoto mozková tkáň spotřebuje asi 65% celkové tělesné spotřeby glukózy. Celková velikost krevního průtoku není konstantní a podle aktuální činnosti převyšuje hodnotu nutnou pro bazální metabolismus nervové tkáně, takže nevzniká neurologický deficit ani po redukci průtoku o 30-50 %.

Při zkoumání mozkové cirkulace a metabolismu jsou definovány tyto pojmy : systolická, diastolická a střední toková rychlost ve velkých tepnách (PSV- peak systolic velocity, EDV – end-diastolic velocity, MV- mean velocity), intenzita nutričního průtoku v mikrovaskulárním řečišti (CBF-cerebral blood flow), mozkový krevní objem (CBV- cerebral blood volume), metabolický obrat kyslíku (CMRO₂-cerebral metabolic rate of glucose), extrakční frakce kyslíku (OEF-oxygen extraction fraction), pulzatilní chování toku (PI-pulsatility index), rezistenci periferního řečiště (RI-resistance index), tranzitní čas krve mozkovou hemisférou – střední tranzitní čas (MTT – mean transit time).

V kontextu perfuze mozkové tkáně se konkrétně se jedná o tyto hodnoty :

v šedé hmotě mozku: CBV (cerebral blood volume)	4,6+- 1,0 ml/100g
CBF (cerebral blood flow)	94,2+- 23 ml/100g/min.
MTT (mean transit time)	3,0 +- 0,6 s
v bílé hmotě mozku: CBV (cerebral blood volume)	1,3 +- 0,4 ml/100g
CBF (cerebral blood flow)	19,6+- 5,8 ml/100g/min.
MTT (mean transit time)	4,3 +- 0,7 s

Krev na své cestě z aorty do horní duté žíly prochází řečištěm o různých objemových, rychlostních i odporových vlastnostech. Arteriální tok ztrácí postupně při své pasáži do stále menších tepen svůj pulzující charakter a tato část řečiště klade nejvyšší odpor, podílí se na tvorbě periferní rezistence. Střední arteriální tlak klesá směrem k arteriolám ze 13 kPa na 5 kPa. Rychlost krevního toku klesá v arteriolách adekvátně zvýšené úhrnné ploše řečiště (aorta má průřez asi 4,5 cm², celkový průřez se zvyšuje asi devětkrát). Podíl kapilár na celkové periferní rezistenci je asi 21% a vzhledem k velké ploše celkového kapilárního průřezu (4500 cm² v celém lidském

těle) klesá rychlost toku na tisícinu průtoku aortou (0,07 cm/s). V kapilárách se aktuálně vyskytuje jen asi 5% celkového množství krve. Po průchodu kapilárami se rychlost krve opět zrychluje s narůstajícím průměrem žil, jejich podíl na celkové rezistenci je velmi malý. Největší objem krve v každém okamžiku se zdržuje právě v žilách, jsou označovány jako cévy kapacitní, naproti tepnám, které při svém relativně malém objemu vyvíjejí velký odpor a označují se jako cévy rezistenční. Řečiště prekapilární, včetně arteriolo-venulárních zkratů, má velkou kapacitu v dilataci a otevření rezervních dočasně uzavřených kanálů. V mozku zejména arteriolo-venulárními zkraty, z nichž nejvíce se jich nachází v bílé hmotě. Tato kapacitní část má malý obrat a krev, která se zde zdržuje, má pravděpodobně vyšší hematokrit, než krev protékající šedou hmotou vyšší rychlostí. Hodnota průměrného CBF o velikosti 50-60 ml/100g mozkové tkáně za minutu je tedy výsledkem těchto dvou průtokových prostředí.

Krevní tok v aortě má rychlost přes 1 m/s a směrem do periferie se snižuje, aby v kapilárách dosahoval rychlost mezi 0,3 až 0,7 mm/s. Do mozku proudí krev z 80% cestou karotického řečiště a z 20% cestou vertebrálního řečiště, přičemž tok v ACC (arteria carotis communis) se dělí ze 70-80% pro ACI (arteria carotis interna) a 20-30% pro ACE (arteria carotis externa). Průměrná nejvyšší systolická rychlost v ACI je udávaná kolem 0,73 m/s a konečná diastolická rychlost je 0,23 m/s. Konečná diastolická rychlost je vyšší v ACI než v ACC i ACE díky nižšímu perifernímu odporu mozkového řečiště. Nejvyšší systolická rychlost u vertebrálních tepen se uvádí v rozmezí 42-59 cm/s s klesající tendencí rychlosti, především PSV (peak systolic velocity), směrem od odstupů vertebrálních tepen distálně. S přibývajícím věkem se rychlosti toku díky narůstající periferní rezistenci snižují. Průtokové rychlosti ve třech hlavních větvích Willisova okruhu jsou: PSV – peak systolic velocity v ACA (arteria cerebri anterior) 91-69 cm/s, v ACM (arteria cerebri media) 119-89 cm/s a v ACP (arteria cerebri

posterior) 68-54 cm/s, EDV (end-diastolic velocity) v ACA 41-30 cm/s, v ACM 57-35 cm/s a v ACP 32-22 cm/s.

Mikrovaskulární průtok se dělí na arteriolární (prekapilární) a vlastní nutriční kapilární. Kapilární hematokrit je nižší než celkový ve velkých cévách, vlasečnicemi tedy proudí krev bohatší na plazmu.

I v klidu kapilární průtok kolísá. Na ploše krev/cévní endotel pracuje v arteriální zóně enzymatický a buněčný signální systém. Ten ovlivňuje chování cévní stěny, kontraktilitu hladké svaloviny, adhezivitu endoteliálního povrchu, viskozitu, lokální hematokrit a srážlivost krve. Požadavky mozkové tkáně na přísun kyslíku diktuje obrát ATP (adenosintrifosfátu), který při aktivizaci tkáně při spotřebě například 20 $\mu\text{mol/g}$ tkáně za minutu vyvolá zvýšení spotřeby glukózy z 0,2 na 0,6 $\mu\text{mol/g}$ tkáně za minutu. Tato ideálně energeticky ekonomická spotřeba glukózy je však možná jen při zvýšeném přísunu kyslíku. Bez něj by se zvýšila spotřeba glukózy až na 10 $\mu\text{mol/g}$ tkáně/min. Důležitějším a omezujícím faktorem je tedy množství kyslíku, nikoli glukózy. Průtok krve mozkiem podléhá složité autoregulaci pod chemicko - metabolickou a neurogenní kontrolou [4].

1.2. Patogeneze vzniku mozkové ischemie

Ischemie čili nedokrevnost tkáně nastává ze zpomalení kapilárního průtoku z kombinovaných příčin stenotických, tlakových, ze ztráty cévní pružnosti a disproporce v periferní rezistenci jednotlivých částí cévního řečiště. Vznik tkáňové ischemie je tedy multifaktoriální děj, kdy celková vitalita systému nedokáže krýt deficit vzniklý selháním jednotlivých složek. V průběhu života klesá kvalita cévního stromu třemi mechanizmy:

1) ztráta elasticity cévní stěny a narůstající rigidita, 2) zesilování cévní stěny vlivem ukládání ateromatózních depozit, kdy se stěna stává drsnou a nepravidelnou a 3) zmenšující se průsvit cévy s následkem zvyšování periferní rezistence. Zdravé periferní tepenné řečiště se podílí na tvorbě celkové rezistence takovou měrou, že mírné zúžení průsvitu v nich nemá zásadní roli. Stenóza na velké cévě musí dosáhnout 70-80%, aby vznikl deficit v periferním průtoku. Prahový stupeň stenózy, který již nedokáže periferní řečiště kompenzovat, se nazývá kritický. Může se přidružit situace jako je hypoxie, hyperkapnie či laktacidóza, které znamenají pokles napětí cévní stěny v periférii řečiště a práh významnosti kritické stenózy se snižuje. Významným faktorem je existence a vydatnost kolaterálních přítoků. Vzniká-li stenóza velké tepny postupně, zmenšuje se její povodí a mohutní řečiště kolaterální. Na tlaku v sousedních povodích závisí uložení rozvodí těchto území. Jiná situace v mozkové tkáni nastává v případě lokální ischemie díky uzavření jedné cévy a jiná v případě ischemii generalizované díky celkovému kolapsu cirkulace, snížení tlaku, celkové hypoxii, srdeční zástavě apod. Globální výpadek zásobení kyslíkem není možné nahradit ze sousedních teritorií. Nejvíce vulnerabilní neurony jsou v neokortexu, kde také často vidíme obraz tzv. laminární nekrózy s predilekcí parietooccipitálně, pak v mozečku a v hraničních zónách jednotlivých teritorií. Zde jsou nejčastější místa ischemických malací.

Mozek nemá oproti jiným tkáním, které vydrží výpadek přísunu živných látek pomocí anaerobního metabolismu, žádnou rezervu. Veškerá kyslíková zásoba mozkové tkáně je 315 $\mu\text{mol/g}$. Z toho 90 $\mu\text{mol/g}$ se nachází ve tkáni a zbytek v cévách. Náhlá zástava přísunu živných látek a kyslíku umožňuje přežití tkáně po dobu přibližně 8 minut [5]. Ztráta funkce neuronů nastává již za 10 sekund. Zásoba sacharidu v celkovém množství 9 $\mu\text{mol/g}$ se skládá z 5 $\mu\text{mol/g}$ glykogenu a 4 $\mu\text{mol/g}$ glukózy a dovoluje přežití buněk po dobu asi 90 minut.

1.3. Definice penumbry

Za normálních okolností kryje mozek své energetické potřeby oxidační glykolýzou, kdy z 1 mol glukózy získá 38 mol energeticky bohatých vazeb přeměnou ADP (adenozindifosfát) na ATP (adenozintrifosfát). Tato reakce je efektivnější než anaerobní glykolýza, při níž jsou z 1 ml glukózy pouze 2 mol ATP. Mozkový metabolický obrat kyslíku je 3,5 ml /100 g tkáně/min, to znamená 50 ml/min pro celý mozek. Spotřeba glukózy představuje asi 5,5 mg/100 g tkáně/min, pro celý mozek to je 75 mg/min. Produkce CO₂ je shodná se spotřebou kyslíku. Kyslíková nabídka v normální okysličené tepenné krvi převyšuje poptávku dvakrát, nabídka glukózy asi dvacetkrát. Snížení běžného průtoku krve mozkiem na polovinu se proto neprojevuje žádným výpadkem funkce. Teprve při poklesu CBF pod 20 ml/100g tkáně/min klesá funkční aktivita neuronů a oplošťuje se křivka EEG. Tento efekt je ochranou tkáně před zhoubným vlivem hypoxie a projeví se nejdříve v mozkové kůře (cortical shut-down). Dává podklad nepozornosti, závratím a mdlobám. Pokud trvá nedostatečný CBF pod 20 ml/min, dochází k déle trvající depolarizaci buněčné membrány s následující ztrátou příslušné funkce (paréza, hypestézie, ztráta zraku a vědomí a další neurologické deficity, které vyplývají z postižení konkrétní mozkové oblasti). Pokud si nervová buňka zachová vitalitu současně s postižením své funkce při depolarizaci buněčné membrány, nachází se ve stavu takzvaného ischemického polostínu (ischemická penumbra).

Porucha funkce neuronu, která nastupuje v prvních minutách nedokrevnosti mozku, spočívá ve ztrátě membránového potenciálu a snížení počtu synaptických

vezikul současně se zvětšením objemu synaptických zakončení a to vede k přerušení neurotransmise. Mozkové tkáni bez krevního průtoku chybí jednak přísun energetického substrátu a jednak odsun zplodin metabolismu, jako je laktát. Dokud si zachovávají neurony a podpůrné gliové buňky svoji vitalitu, je ze zbytkového průtoku kyslík extrahován v maximální míře. V okamžiku kolapsu buněk se záhy snižuje i extrakce kyslíku. Pokud zůstane zbytkový krevní tok na stejné úrovni, končí vitalita buňky. Podíl energetických fosfátů a laktátu lze sledovat pomocí magnetickorezonanční spektroskopie (MRS), zaměřenou na ^{31}P a ^1H .

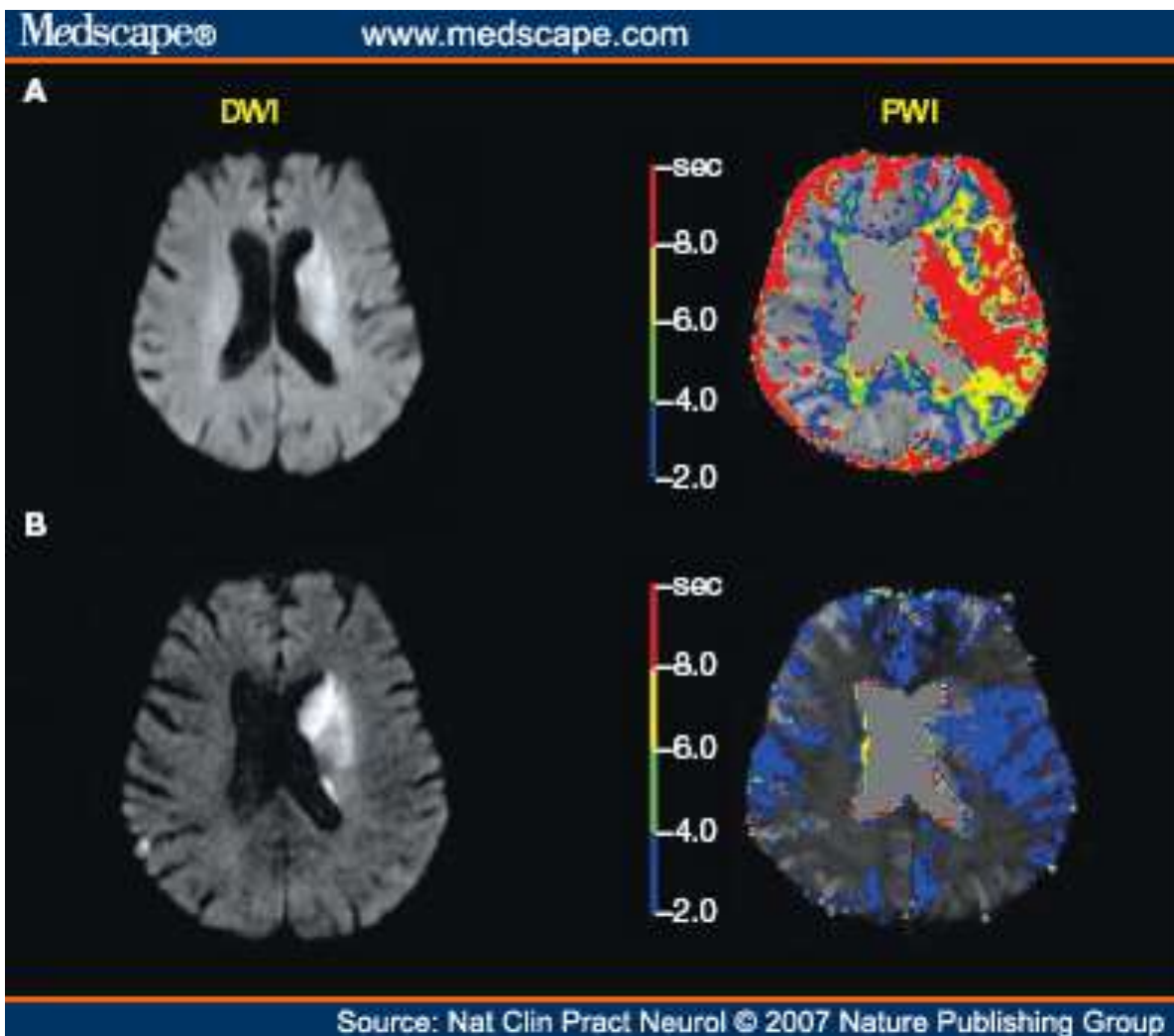
Pokud je pokles krevního průtoku CBF ještě nižší, než je hodnota kolem 10 ml /100 g tkáně /min, dojde ke strukturálním změnám mozkových buněk, z nichž nejcitlivější je neuron. Později dochází k rozvratu i v buňkách astroglií, mikroglíí i buněk endotelu. Jsou také lokální rozdíly v citlivosti jednotlivých buněk. Nejcitlivější jsou pyramidové buňky kůry hipokampu, neurony III., V. a VI. vrstvy neokortexu, Purkyňovy buňky mozečku a některé malé buňky striata.

Omezený přísun kyslíku a glukózy má za následek snahu o jejich zvýšenou extrakci z reziduálního toku a zvyšuje se arteriovenózní rozdíl těchto látek, hlavně kyslíku. Tato diferenciací se týká i glukózy, i když organismus se snaží o kompenzaci jejím vzestupem v arteriální krvi. Tyto změny lze pozorovat pomocí PET (pozitronové emisní tomografie) nebo MR.

Přerušení dodávky krve do mozkové tkáně nemusí být vždy absolutní. Střed, jádro nedokrevné oblasti, ischemické léze je zasaženo úplnou anoxií. Na druhou stranu je jeho okolí částečně zásobeno z kolaterál. Zde pak vzniká přechodná zóna, která je co do krevního zásobení mezi prahem zániku a prahem afunkce. Tyto prahové hodnoty průtoku umožňují ještě plnou integritu buňky. Prostup kalia z intracelulárního prostoru nastává až po poklesu průtoku pod 10 ml/100g tkáně /min. V rozmezí průtoku mezi

10 a 20 ml/100g tkáně/min dohází k nárůstu hladiny intersticiálního laktátu jako odraz omezení aerobní glykolýzy, snižuje se hladina fosfokreatininu, může být však zachována hladina ATP (adenosintrifosfátu) i funkce iontové pumpy. Selhání této pumpy startuje přestup natria intracelulárně a kalia do intersticia. Práh elektrické funkce nastává při tlaku kolem 46 mmHg, práh selhání protonové pumpy při 32 mmHg. Zóny vyhaslé funkce při zachovalé vitalitě ohraničují areál budoucí malárie a jsou objektem našeho snažení při léčbě ischemie. Tato oblast má ovšem jisté časové omezení ke své záchraně a má tedy rozměr nejen prostorový, ale také časový. Jinými slovy, oblast polostínu, tedy penumbry, se stává mrtvou tkání později. Důležitým faktorem je dostupnost kyslíku, ne intenzita krevního toku. Klinicky nelze rozlišit oblasti s vyhaslou funkcí a oblasti s rozpadem buněk. Rozdíl mezi oběma oblastmi je 5-8 ml/100g/min a má absolutní význam v zachování vitality a funkce tkání do budoucna.

Dnešní zobrazovací techniky umožňují diagnostikovat *in vivo* oblasti, ve kterých v důsledku nedostatečné perfúze přestala pracovat natrium-kaliová pumpa na membránách neuronů a glií a dochází k průniku vody do buněk. V těchto oblastech se omezí pohyb protonových iontů a tkáň se svým sníženým koeficientem difúze (apparent diffusion coefficient - ADC) se odliší od ostatních tkání jako oblast s restrikcí difúze. Okolní tkáň, která má zatím zachovalou funkci a udržuje si své membránové napětí, zvládá hraničně metabolismus glukózy i kyslíku, ale má nízké až kritické průtokové hodnoty krve CBF (cerebral blood flow) kolem 20-25 ml/100g tkáně/min. Tato oblast může být zobrazena pomocí perfúzí váženého MR vyšetření (PWI – perfusion weighted imaging) či CT perfúzním vyšetřením (CTP). Rozdíl mezi oblastí metabolicky hroutícího se jádra – core – a okolního polostínu s oligemií slouží pro odhad léčebných účinků a perspektivy pro záchranu tkáně jako difúzně – perfúzní nesoulad (diffusion - perfusion mismatch), respektive jako poměr core – penumbra v CTP analýze.



Obr. 2. Příklad difúzně – perfúzního nesouladu – mismatch v MR obraze – rozdíl oblastí na DWI a PWI slouží pro odhad léčebných účinků rekanalizace

Je třeba zmínit i pojem diaschíza, což je vyhaslá funkce v oblastech funkčně propojených s ložiskem primárního iktu. Tyto oblasti se mohou projevat na SPECT, perfúzí vážených MR a perfúzních CT a PET vyšetřeních stejnou hypoperfúzí, jako periferie ischemického polostínu. Pokud jsou tyto oblasti anatomicky vzdálené, například kontralaterální mozečková hemisféra od infarktu v druhostranné hemisféře

mozku, nepůsobí diagnostika problémy. Pokud jsou lokálně blízko sebe, může oblast diaschízy a polostín splývat na SPECT, PWI, CTP, PET, kde je zobrazení postaveno na změně průtoku, nikoli tedy na klasických CT a MR vyšetřeních, kde se zobrazuje změna fyzikálně chemické struktury. Diaschitická tkáň tedy netrpí ve své vitalitě, nemá žádné změny obsahu vody či lipidů [4].

1.4. Mozkový edém jako následek ischemie, vazogenní a cytotoxický

Mozkový edém představuje zvýšení obsahu vody v mozkové tkáni. Projeví se zvětšením objemu, oploštěním gyrů a zúžením brázd. Mozek je uzavřen v lebeční dutině, jeho zvětšený objem deformuje komory a zevní likvorové prostory, způsobuje posuny středočárových struktur a případně i herniaci mozkové tkáně v nitrolebních úžinách, jako je například herniace gyrus cinguli pod falx cerebri, gyri uncinati pod incisura tentorii a nebo mozečkové tonzily do foramen magnum. Šedá hmota mozku je na vodu přirozeně bohatší než bílá.

Vazogenní edém vzniká extravazací krevních proteinů a látek za normálních okolností nepřestupujících hematoencefalickou bariéru. Přichází tedy v úvahu u procesů s porušeným cévním endotelem a má extracelulární šíření s predilekcí v bílé hmotě, má prstovitý charakter. Objevuje se u tumorů, kdy růst nádorové tkáně představuje i novotvorbu patologických cév a kapilár s nekompetentní hemato-encefalickou bariérou. U mozkového infarktu je vazogenní edém projevem porušené hematoencefalické bariéry u pokročilejší malárie. Z místa vzniku se rozšiřuje podle hydraulických a osmotických gradientů.

Cytotoxický edém vzniká při poruše funkce membránové iontové pumpy mozkové buňky s přesuny vody intracelulárně. Tato intracelulární redistribuce původně

intersticiálně vázané vody ovšem nevede sama o sobě k lokálnímu zvýšení objemu vody, tedy expanzivnímu edému. Současně při hypoxii dochází k porušení hemato-encefalické bariéry, čímž má každý cytotoxický edém i svou komponentu vazogenní, která je pak vlastní příčinou lokálního zvýšení objemu vody ve tkáni. Díky predilekčnímu uložení vody intracelulárně je cytotoxický edém ohraničený, bez možnosti přesunů, a působí lokální expanzi tkáně. Postihuje bílou i šedou hmotu a není spojen s přesunem velkých krevních molekul do intersticiálního prostoru. Pro cytotoxický edém je na rozdíl od vazogenního edému typická restrikce difúze v sekvenci DWI s odpovídajícím výpadkem signálu na ADC mapách (právě rozvíjející se cytotoxický edém u mozkové ischemie je podkladem využití DWI/ADC sekvencí k zobrazení akutní ischemie).

Intersticiální přetlakový edém, neboli hydrocefalický edém, vzniká zvýšením nitrokomorového tlaku likvoru při poruše jeho cirkulace. Intersticiální tekutina se hromadí v sousedství stěny mozkových komor, periventrikulárně.

Takzvaný ischemický edém představuje hyperhydrataci ložiska infarktu vlivem hypoxie s následnou poruchou funkce. V CT obraze je ischemický edém opožděn asi 6-48 hodin, často i později. Je kombinací cytotoxického a vazogenního edému, kdy v prvních hodinách nastupuje jako cytotoxický a později se překrývá s vývojem vazogenního edému.

1.5. Postischemická perifokální hyperemie

Drobné arterioly v průběhu ischemie reagují na pokles acidobazické rovnováhy uvolněním svalového tonu a dilatací. Ve svém začátku má tento proces kompenzační smysl dodat při zpomalené pasáži dostatečný objem krve. Později může být tato vazodilatace škodlivá. S návratem správné cirkulace lze tento jev detekovat pomocí

SPECT, perfúzního CT a PWI MR jako nadměrné sycení dilatovaného řečiště kontrastní látkou. Po návratu cirkulace záleží na tom, jestli hypoxie cévní stěny má či nemá ireverzibilní charakter. Pokud jsou změny reverzibilní, céva může obnovit svůj fyziologický tonus na základě autoregulace. Pokud je poškození cévní stěny nevratné, céva zůstává paralytickou a krevní přítok se svým arteriolárním tlakem dostává bez korekce do nechráněného kapilárního řečiště a do venul. Venuly jsou hlavním faktorem obrazu překrvené tkáně. Vadný kapilární endotel umožňuje přestup krvinek *per diapedesim* do intersticia a dává možnost vzniknout červené malácii.

Poischemická hyperemie je dokladem jednak léčivého stavu ischemické tkáně, který se označuje jako luxusní perfúze, jednak dokladem ztraceného tonu cév, přičemž překrvené řečiště ještě přitěžuje intersticiálnímu tlaku. Všechn dostupný kyslík není spotřebován a snižuje se kyslíková extrakční frakce (OEF). Žilní krev pak odtéká bohatá na kyslík. Základním parametrem, který se mění při postischemických hyperemiích, je mozkový krevní objem. Zvýšený krevní objem (CBV) musí být saturován zvýšeným regionálním krevním průtokem (rCBF). Aby mohlo dojít ke zvýšenému nebo předčasnému plnění mozkových žil při hyperemii, musí být rCBF větší než obvykle a to vede k odklonu krevního toku ze sousedních oblastí a jistému steal fenoménu. Hyperemie může nastat rovněž jako důsledek úrazu, toxického poškození apod [4].

1.6. Hemoragická transformace ischemického ložiska

Znovuotevření uzavřené zásobující tepny pro návrat cirkulace do povodí s již vadným endotelem vede často k hemoragické transformaci ischemické (bílě) malácie za vzniku malácie červené. Intenzita prokrvácení je rozdílná, od diapedézy krvinek přes endotel, přes malá koagula až po souvislý různě rozsáhlý hematom. Detekce hemoragie

pomocí CT nebo MR závisí na čase vyšetření. MR je schopno detekovat stopy po krvácení i později po jeho vstřebání na základě detekce hemosiderinu. Při reperfúzi se v patofyziologii uplatňují čtyři hlavní procesy: změny zánětlivého charakteru, účinek volných radikálů, vazogenní edém a penetrace hematoencefalické bariéry. Endotel mozkových cév má svou vlastní obranu proti trombóze produkcí tkáňového aktivátoru plazminogenu (tPA). V mikrocévách je navíc přítomen i inhibitor tohoto aktivátoru. Tyto procesy jsou v kooperaci řízené astrocyty [6].

Klasifikace stupně hemoragické transformace pomocí zobrazovacích metod [6]

- Hemorrhagic infarction (HI) - petechiální krvácení bez patrného expanzivního efektu na okolní tkáň, rozlišují se dva podtypy
 - HI1 – ojedinělé petechiální krvácení v oblasti ischemické léze
 - HI 2 – výraznější až splývající petechiální krvácení
- Parenchymal hematoma – hemoragie s expanzivními projevy
 - PH1 – hematom postihuje $\leq 30\%$ ischemického teritoria s expanzivními projevy
 - PH2 – hematom postihuje $>30\%$ ischemického teritoria s výraznými expanzivními projevy

1.7. Úklidová reakce v ischemickém ložisku

Tkáňový detritus malárie je třeba odstranit a aktivní roli zde hrají mikroglie a bílé krevní elementy, které pronikají diapedézou do ložiska. Klidová mikroglie se mění změnou svého imunofenotypu do podoby makrofágů. Její aktivita je probuzena volnými radikály, glutamátem, aktivací komplementu a zánětlivými cytokiny. Výsledkem této

úklidové reakce kolikvační nekrózy je postmalatická pseudocysta s denzitou tekutiny mezi 3 a 10 HU při CT vyšetření. Při bohatém spektru různě pokročilých tkáňových ischemií však nemusí k totální destrukci dojít a poškození končí zánikem neuronů uprostřed částečně vitální nebo apoptotické glie. Tato „jizva“ se na CT zobrazuje jako dystrofická léze s denzitou 15-25 HU.

1.8. Kolaterální cirkulace

Kolaterální oběh značnou měrou ovlivňuje a modifikuje průběh iktu. V případě dostatečného kolaterálního oběhu nemusí při uzávěru tepny ke klinickým příznakům vůbec dojít a uzávěr se diagnostikuje až později při jiné příležitosti. Je rozdíl mezi infrawillisovskými tepnami a tepnami suprawillisovskými, záleží i na i na symetrii Willisova okruhu. Uzávěr pod ním nevede k ischemii ve většině případů, suprawillisovsky je uzávěr většinou symptomatický a působí tzv. iktus.

Kolaterální oběh lze pozorovat ve čtyřech hlavních kategoriích :

- *latero-laterální kolaterály* mezi mozkovými hemisférami, kdy detekujeme toky přes arteria communicans anterior

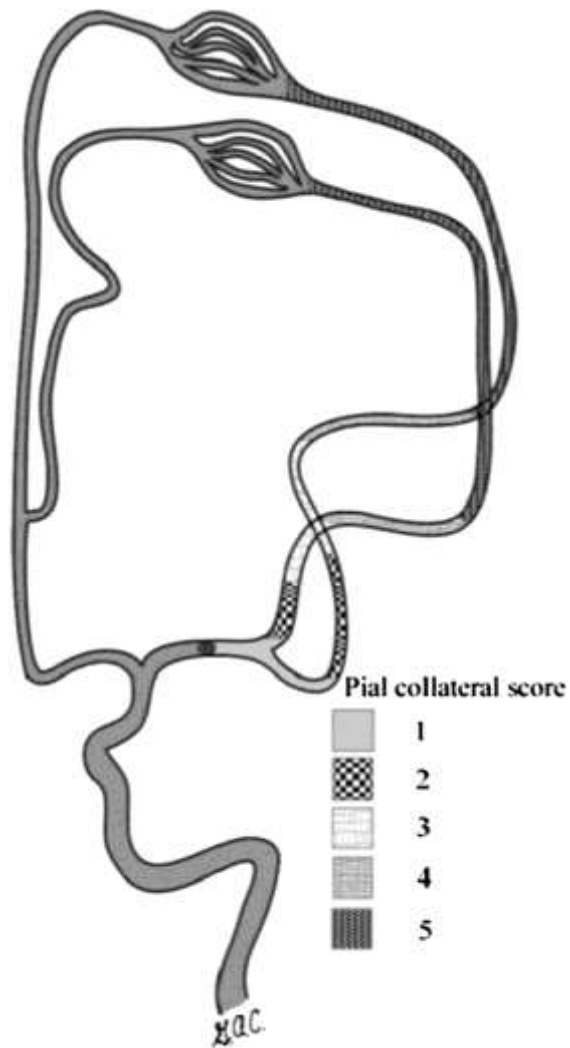
- *poster-anteriorní a antero-posteriorní kolaterály* přes arteria communicans posterior

- *externo-interní kolaterály* pomocí spojek z povodí arteria carotis externa do řečiště arteria carotis interna, kdy lze detekovat retrográdní tok v arteria ophthalmica, případně tok cévními spojkami baze lební přes arteriae laminae cribriformis

- meningo-kortikální větve jako *leptomeningeální (piální) kolaterály*

Leptomeningeální kolaterály představují přímé spojky mezi hlavními mozkovými tepnami na arteriolo-arteriolární úrovni, díky kterým dochází k retrográdnímu plnění arteriálního řečiště distálně od uzavřené tepny [7]. Kolaterální řečiště je u jednotlivců variabilně utvářené co do počtu, distribuce a rozsahu. Faktory ovlivňující jejich morfologii zůstávají stále nejasné [8]. Kolaterální řečiště vytváří cévní síť, která udržuje průtok krve mozkovou tkání, prodlužující viabilitu tkáně za uzávěrem. Je prokázáno, že dobrý kolaterální tok koreluje s nálezem menšího jádra ischemie a naopak větší oblasti penumbry [9, 10]. Prodloužení doby přežití ischemické penumbry současně dává prostor k rozšíření časového okna pro dosažení reperfúze.

Ukazuje se, že úroveň utváření kolaterálního řečiště (kolaterální status), má vliv na dosažení vyššího stupně rekanalizace při endovaskulární terapii [11]. Jako jedno z vysvětlení lepší rekanalizace se nabízí fakt, že retrográdní tok přes kolaterály umožňuje trombolytiku či dalším neuroprotektivním látkám průnik k distální části trombu a robustní kolaterály mohou mít významnou roli i v rozpouštění fragmentovaného proximálního uzávěru [12]. Kolaterální status se tedy řadí k jednomu z významných nezávislých prediktorů výsledného klinického stavu u pacientů s akutním uzávěrem v přední mozkové cirkulaci, pokud jsou efektivně léčeni [13, 14] a jejich hodnocení se stává součástí protokolu vyšetření u pacientů s iCMP. S rostoucím významem hodnocení kolaterálního řečiště se vytvářejí i nové vyšetřovací postupy jako je dynamická či multifázická CT angiografie [8, 15], které umožňují dynamické zobrazení mozkové cirkulace a snižují možnost podhodnocení morfologie kolaterál, ke kterému může dojít při použití standardního CT angiografického protokolu vyšetření [15].



Obr. 1 : Schéma piálních kolaterál a skóre podle úrovně retrográdního plnění tepen z jiného povodí (např. plnění povodí ACM z povodí ACA). Za obrázek poděkování pro dr. Christoforidise.

1.9. Etiologie ischemických cévních mozkových příhod, akutní i chronické příčiny

Dle klasifikace TOAST [16] se ischemické CMP na základě etiologické příčiny rozdělují do 5 podtypů:

- postižení velkých a středních tepen (40-50%) – aterotrombóza, lokální trombóza, arterio – arteriální embolizace
- kardiogenní embolizace (25-30 %)
- arteriopatie malých cév (20%) – lakunární infarkty, difúzní postižení bílé hmoty (leukoaraióza)
- jiné určené příčiny (5-7%) – vaskulitidy, nezánettivé vaskulopatie (diskce, moya-moya syndrom, vazospasmus), hyperkoagulační stavy
- kryptogenní CMP – etiologie nezjištěna, kombinace etiologických faktorů, nekompletní vyšetření

1.9.1. Postižení velkých a středních tepen (aterotrombóza, trombembolizace)

Signifikantní (> 50%) stenóza nebo okluze krční či mozkové tepny na podkladě aterosklerózy, existuje predilekčně v místech větvení nebo ohbí tepny. Bývá častá kombinace s nasedající trombózou (aterotrombóza) s embolizací, hlavně u exulcerovaných plátů. Složení embolu je variabilní - od křehkého čerstvého fibrinového trombu, který se snadno fragmentuje, posune do periferie a rychle podléhá fyziologické trombolýze, až po kompaktní, pevně organizovaný trombus s tuhými hmotami plátu, který nelze rozrušit ani mechanicky ani trombolýzou.

1.9.2. Kardiogenní embolizace

Ucpání krční nebo mozkové tepny jako následek embolizace z kardiálního zdroje například při těchto onemocněních: infekční endokarditis, mitrální stenóza

s fibrilací síní, trombus v levé síni či oušku, sick sinus syndrom, dilatační kardiomyopatie, myxom síně, ventrikulární segmentární akinéza, recentní infarkt myokardu, mechanická chlopenní náhrada, apod.

1.9.3. Arteriopatie malých cév (mikroangiopatie, small vessel disease)

Nejmenší cévy, kterých se týká vaskulární patologie, jako jsou poruchy stěny cév, jsou o průměru kolem 0,2 mm. Tyto arterioly prodělávají fibrinoidní nekrózu, lipohyalinózu a jejich stěna obsahuje amyloid. Změny postihují nejen tepny a drobné arterioly, ale i kapiláry a žíly. Kromě ztlustění stěny a zúžení lumen potlačuje infiltrace stěny drobných tepének jejich vazokonstrikční a relaxační autoregulaci. Stav známý jako status lacunaris či status cribriformis je způsoben generalizovanou arteriosklerózou drobných mozkových tepen, arterií a arteriol o šíři lumen mezi 0,08 až 0,4 mm a následnou kolikační nekrózou mozkové tkáně se vznikem dutinek s obsahem tekutiny. Typickou lokalizací je oblast perforujících cév bazálních ganglií, vnitřní kapsuly a pontu. Zvláště u osob s hypertenzí prodělávají tyto tepny lipohyalinózu a fibrinoidní nekrózu stěny se ztrátou elasticity. Neschopností dilatace tak céva ztrácí možnost reagovat na snížení srdečního výdeje anebo zvýšené spotřeby kyslíku změnou své rezistence. Proces lipohyalinózy a fibrinoidní nekrózy postihuje i cévy tak malé, že vznikají mikrodefekty, které při našem hodnocení na CT či MR obrazu splývají v jednolitou hypodenzitu či hyperintenzitu v periventrikulární bílé hmotě (corona radiata, centrum semiovale). Jedná se o částečnou demyelinizaci, dochází zde k částečné dezintegraci membrán. Tento stav bývá označován jako leukoaraiosa.

1.9.4. Disekce tepny

Arteriální disekce jako rozpolcení vnitřní vrstvy cévní stěny (tunica intima) krevním proudem, většinou na základě mechanického inzultu, se významnou měrou podílí na vzniku iktu hlavně u mladších osob. Jsou dva typy disekcí – *subintimální* a *subadventiciální*. Krev do cévní stěny proniká buďto z vasa vasorum, aniž prochází mimo cévu, anebo proniká pod intimu přímo z lumina. V případě krvácení z vasa vasorum, ale i při disekci z lumina, se někdy protrhne adventicie. Pokud k tomu dojde intrakraniálně, nastává subarachnoidální krvácení. Hematom v cévní stěně si také může najít cestu zpět do lumina, většinou periferněji, a vzniká tak falešné lumen. Tato situace může nastat potraumaticky ale i spontánně. Předpokládá se spoluúčast „vadné“ cévní stěny, respektive některé její vrstvy. Nejčastěji se jedná o defekty v lamina elastica interna. Fibromuskulární dysplázie, syfilitická angiopatie, arteriitidy s proliferativním zánětem, vrozené poruchy pojiva např. kolagenové defekty u chorob jako je Marfanův syndrom, Ehlersův – Danlosův syndrom, to jsou některá onemocnění, u kterých může dojít zvýšenou měrou k disekci cévní stěny. Falešné lumen zasahuje různě daleko distálně do periferie, může překračovat i větvení tepny a může postihovat rozsáhlou oblast. Intima je sama o sobě velmi tenká blána bez mechanické pevnosti, která ovšem může působit efektem ventilového uzávěru, jenž zastavuje krevní tok. Tento ventilový uzávěr může být nekonstantní. Průtok krve se za tímto uzávěrem, způsobeným disekcí stěny, zpomaluje až zastavuje a podle jednoho z faktorů Virchowovy trias (poškození intimy cévy) vzniká trombus. Tento trombus se může vlivem nekonstantního průtoku utrhnout a proudem zanesen dál do periferie, kde může způsobit trombembolický uzávěr. Nejčastěji k tomuto typu uzávěru dochází na ACI, případně ACC, intrakraniálně v oblasti arteria cerebri media, včetně větvení. Vzniká tak buďto dvojitý tandemový

uzávěr, a to v místě disekce a současně v místě uzávěru trombembólem, anebo se krev sráží v rozsahu celé uzavřené tepny. Pokud dojde k vyklenutí zevní stěny adventicie, mohou vzniknout aneurysmata, zvláště pak intrakraniálně.

Disekce tepny, v tomto případě arteria carotis interna a communis anebo arteria vertebralis, vzniká spontánně, nebo díky mechanické traumatické příčině.

Jiným mechanickým typem disekce je disekce aorty vzniklá na proximální části oblouku aorty, která přechází na podklíčkové, karotické i vertebrální tepny a působí okluzivně různě daleko od svého vzniku.

Disekce se týká převážně mladších osob, a proto je třeba na ni myslet především u iktů mladšího člověka a aktivně ji na magistrálních tepnách hledat. Průměrný věk člověka postiženého disekcí karotidy je 45 let, vertebrální tepny 40 let a intrakraniální tepny 25 let. Klinicky se disekce projeví bolestí na krku (u karotické disekce) nebo bolestí šíje a hlavy (u vertebrální disekce nebo v případě současného subarachnoidálního krvácení), přítomnost Hornerova trias [4].

Příznaky mozkové ischemie v důsledku disekce stěny bývají okamžité v případě postižení arteria basilaris, v případě postižení krčních tepen mohou mít příznaky zpoždění hodiny až dny, kdy nastoupí sekundární efekt nasedající trombózy. Disekovaná stěna tepny může zúžit průsvit jen částečně a potíže, často kolísavé, nastupují z hemodynamických příčin nebo z trombózy, ať již uvolněné či nasedající. Při karotickém postižení se může objevit navíc i akutní Hornerův syndrom z poškození adventiciálního sympatiku. Dalším příznakem může být pulzující tinitus. Nález je diagnostikován sonograficky, pomocí CT (nebo MR) a angiograficky. Na CT je patrné dvojí lumen s jemnou linií tunica intima uvnitř tepny. Při angiografickém nástřiku digitální subtrakční angiografie (DSA) je nejčastěji vidět různě dlouhá stenóza, kdy se plní jen pravé lumen, které je komprimované falešným lumenem a podmiňuje tak vznik

filiformní stenózy. V některých případech nástřik zobrazí dvojí lumen nebo je patrné tzv. entry do falešného lumen, dále event.. přítomnost angiografických známek fibromuskulární dysplázie.

1.9.5. Moya moya nemoc

Radiologicky definované onemocnění s těžkým stenotickým či okluzivním postižením distálních úseků ACI a tepen Willisova okruhu, s celosvětovým výskytem, ale nejčastěji postihující příslušníky východoasijské (žluté) rasy. Dochází k rozvoji početných drobných kolaterál (lentikulostriatálních, talamických perforátorů a piálních tepen, orbitálních a transdurálních z ACE, leptomeningeálních z ACP) – dle DSA připomínající obláčky kouře v oblasti mozkové baze - příznak moyamoya.

1.9.6. Vazospasmus.

Křečovitě zúžení cévy (obvodu tepny). Trvá-li déle, může mít za následek poruchu krevního zásobení (ischémii) příslušné oblasti. Provází často subarachnoidální krvácení.

1.9.7. Steal fenomén

Tento pojem vyjadřuje disproporci mezi přednostním plněním dilatovaného řečiště a sníženým plněním okrádaného řečiště, jejichž zásobení se za určitých podmínek odehrává z jedné tepny. Jakmile povodí s vazodilatací ochudí sousední konkurující povodí o krev, nastává ischémie. Typickým příkladem je vertebrální steal

fenomén, kdy při stenóze nebo uzávěru podklíčkové tepny je krev z karotického povodí směřující intrakraniálně vedena zpět vertebrální tepnou zpět do podklíčkové tepny za uzávěr a dále do paže. Zejména při svalové práci této paže, kdy nastává vyšší potřeba krve, dojde k obrácení toku ve vertebrální tepně a projevům nedokrevnosti v povodí arteria vertebralis jako jsou závratě, mdloby, apod. (v klidu může být tok vertebrální tepnou normální, protože zásobení ruky v klidu může být dostatečné z kolaterálního řečiště).

1.9.8. Změny tvaru tepny

Kromě změny průsvitu je třeba brát v úvahu i změny tvarů magistrálních mozkových tepen jako jsou tortuozity - silné vinutí, coiling – kličky a kinking – zaúhlení. Během života mají cévy obecně tendenci k elongaci (prodloužení) se ztenčením stěny a ztrátou elasticity. Každé zbytečné vinutí a nepravidelnost cévního lumina má za následek mísení a víření krevních vrstev a poruchy fyziologického laminárního toku s turbulencemi. Následkem jsou další cévní změny. U zaúhlení záleží také na tom, v jakém stupni jsou cévní degenerativní změny v místě ohybu.

Část 2 : Diagnostika a léčba ischemické cévní mozkové příhody, současné možnosti

Uprostřed oblasti postižené ischemií a tam, kde je největší nedostatek kyslíku, dojde ke snížení průtoku okysličené arteriální krve pod 10ml na 100g mozkové tkáně za minutu. Okraj neprokrvené nebo špatně prokrvené oblasti ischemie (tzv. penumbra) může být zčásti zásoben z kolaterálních cévních areálů a prokrvení zde dosahuje hodnot mezi 12-18 ml na 100g mozkové tkáně [3, 4]. Vlivem regulačních mechanismů se zvyšuje extrakční koeficient kyslíku z krve na 100 % a mozková oblast pak funguje na hranici postižení tkáně ischemií. Revaskularizace a obnovení průtoku krve touto ischemickou tkání vede k její záchraně a obnově funkčnosti, naopak setrvání tkáně v ohrožení nedokrevností vede k jejímu strukturálnímu i funkčnímu zániku. Na principu záchrany návratně poškozené či ohrožené mozkové tkáně (penumbry) vznikly současné koncepce léčby mozkové ischemie. Jiné léčebné postupy, jako např. použití neuroprotektivních léků, se doposud neukázaly jako efektivní [17]. Základním předpokladem záchrany ischemické mozkové tkáně je tedy rychlé obnovení krevního toku do ischemií ohrožené oblasti mozkové tkáně. Celý princip vychází z rychlé a účelné diagnostiky uzávěru magistrálních krčních a mozkových nitrolebních tepen ve fázi akutní diagnostiky iCMP pomocí CT či MR vyšetření [18–20]. Pokud je tímto vyšetřením zjištěn akutní uzávěr tepny, je další léčení zaměřeno na její znovuotevření – rekanalizaci. Tato práce nepojednává o diagnostice a léčbě žilního uzávěru – trombózy žilních splavů, hlubokých či kortikálních žil s následnou venózní infarzací, jejíž úskalí jak diagnostiky, tak léčby jsou poněkud odlišná. Pacienti, u kterých se podaří znovuotevření tepny do 6 hodin od vzniku mozkového infarktu, mají čtyř až šestinásobnou šanci na uzdravení bez handicapu (hodnoceno v modifikované

Rankinově škále (mRS) body 0-2) ve srovnání s pacienty, u kterých k rekanalizaci během prvních 24 hodin nedojde [21].

Snahou je tedy emergentní diagnostika a snaha o znovuotevření tepenného řečiště. Diagnostice a léčbě však předchází další faktory, které mohou omezit nebo znemožnit dobrý výsledek léčby. Rychlost transportu pacienta k léčbě závisí na těchto dalších faktorech: rozpoznání mozkové mrtvice u dotyčného pacienta jeho okolím (často vzniká mozková mrtvice i v noci s nejasnou dobou počátku), včasné zavolání rychlé záchranné služby, co nejrychlejší dojezd sanitky do nejbližšího iktového centra a následná diagnostika s navazující léčbou bez zbytečných prodlev [22].

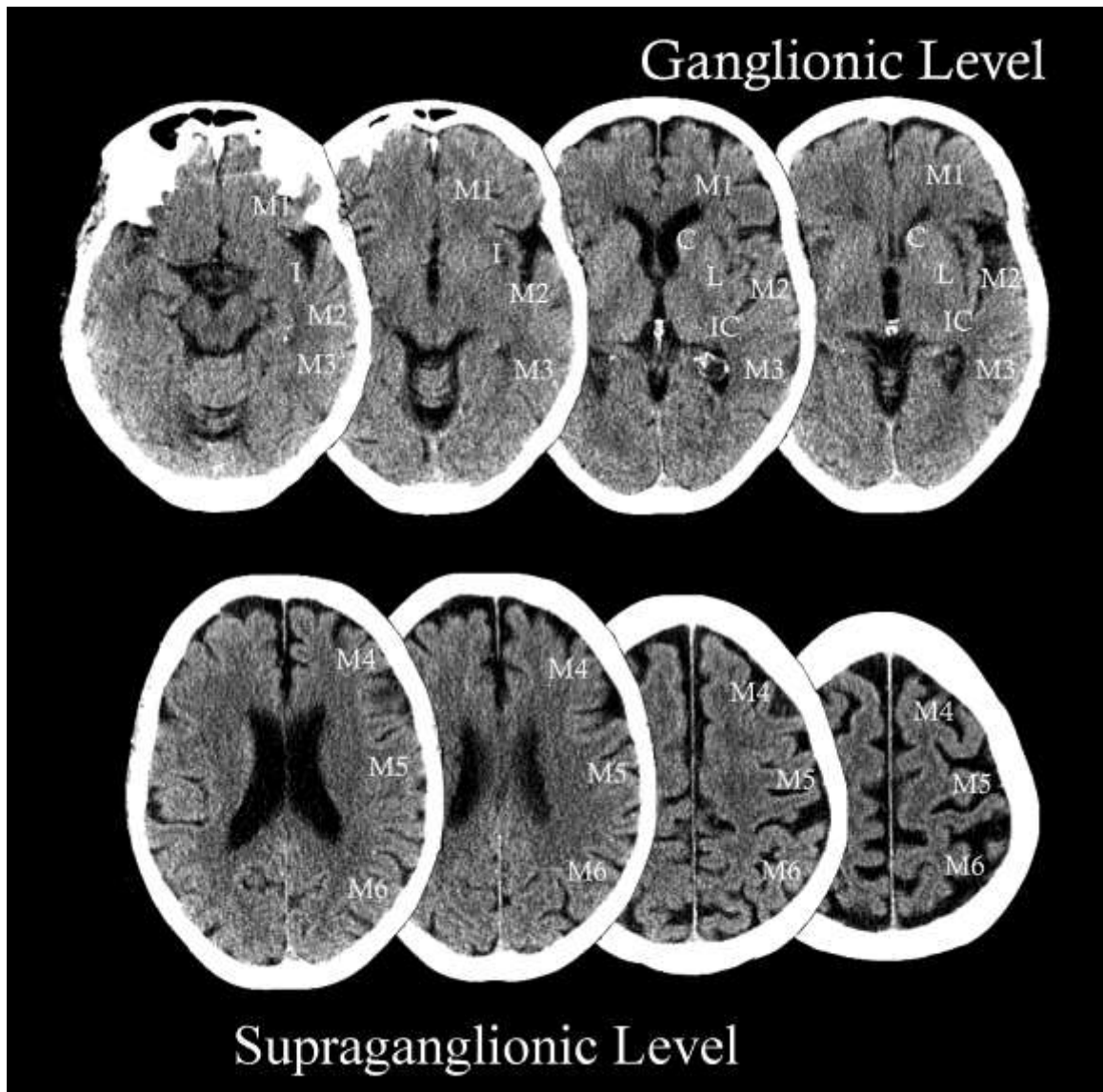
Pacienti, kteří mají uzávěr tepny většího kalibru, jako je vnitřní krkavice, bazilární tepna, nebo proximální úsek střední mozkové tepny, a nepodaří se u nich znovuzprůchodnění tohoto uzávěru během prvních 24 hodin po příjmu, mají malou šanci na uzdravení a jsou navíc v riziku vzniku maligní mozkové ischemie se smrtícím účinkem [21].

Poslední poznatky na poli diagnostiky a léčby CMP ukazují, že i určitá část pacientů, u kterých je doba vzniku příhody nejasná či je v rozmezí od 6 do 24 hodin od příjmu, profituje z mechanické rekanalizace uzávěru a může dosáhnout velmi dobrého klinického výsledku. Zejména u této skupiny pacientů mají zcela zásadní roli pokročilé zobrazovací metody zahrnující CT/MR perfuze k posouzení velikosti jádra a penumbry [23, 24]

2.1. Diagnostika uzávěru mozkové tepny

Okluze nebo hemodynamicky významná stenóza extra nebo intrakraniální tepny je nejčastější příčinou vzniku mozkové ischemie. Uzávěr tepny je možno

v prvních 6 hodinách detekovat až u 70-80 % pacientů [25]. Bylo prokázáno, že pacienti s významnou cévní patologií v úvodní fázi CMP mají horší prognózu než pacienti s normálním cévním nálezem. Zprůchodnění tepny včas je významným prognostickým faktorem zlepšení výsledného klinického stavu u těchto pacientů [21, 26]. Hypotéza efektu zprůchodnění mozkové tepny vychází z předpokladu záchrany postižené mozkové tkáně při obnovení průtoku v této tepně. Urgentní diagnostika se odehrává na radiodiagnostickém pracovišti, v našem případě na CT pracovišti Kliniky zobrazovacích metod FN U sv. Anny v Brně, kde provádíme ihned po příjezdu pacienta zdravotnickou záchrannou službou urgentní CT mozku složené z nativního CT mozku, multifázické CT angiografie hlavy a krku a CT perfúze mozku. Nativní CT mozku prokazuje nebo vylučuje intrakraniální krvácení, edematózní změny mozkové tkáně, časné známky ischemie, či přidruženou nebo akutní ischemii imitující patologii, jako je mozkový nádor či mozkové metastázy s edémem, apod. Rozsah časných ischemických změn na nativním CT je důležitým prediktorem výsledného klinického stavu pacientů s CMP. K hodnocení těchto změn v povodí ACM se dříve užívalo pravidlo 1/3, kdy se lepší efekt léčby očekával u těch pacientů, kde časné ischemické změny nepřesahovaly 1/3 povodí ACM. Pro přesnější a přehlednější kvantitativní hodnocení časných ischemických změn v povodí ACM bylo vytvořeno 10-ti bodové ASPECTS skóre (the Alberta Stroke Program Early CT Score) [27], kdy jsou jednotlivé topografické struktury v povodí medie (insula, nucleus lentiformis, nucleus caudatus, capsula interna a šest oblastí kortexu) ohodnoceny každá jedním bodem a za každou postiženou oblast ischemickými změnami se odečítá jeden bod.



Obr. 3. ASPECTS skóre. Jednotlivé topografické oblasti jsou hodnoceny v úrovni bazálních ganglií a v úrovni postranních komor. C- nucleus caudatus, I- insulární kortex, IC – capsula interna, L- nucleus lentiformis, M1, M2, M3 – přední, střední a zadní oblast kortexu v povodí ACM na úrovni bazálních ganglií, M4, M5, M6 – přední, střední a zadní oblast kortexu v povodí ACM na úrovni postranních komor a výš. (obrázek převzat z portálu <http://www.aspectsinstroke.com/>)

CT angiografie, vedená od oblouku aorty po kraniální část lebky, ukazuje jednak anatomicko - patologickou konfiguraci tepenného řečiště karotických a vertebrálních tepen s eventuálními stenózami a okluzemi nebo jinými cévními patologiemi a hlavně uzávěr mozkové tepny, který by byl zodpovědný za stav pacienta ve smyslu akutní ischemie mozkové tkáně. Anatomický přístup, jeho vhodnost, průkaz okluze a její umístění, hrají důležitou roli v rozhodování o eventuální endovaskulární léčbě [28], [29]. Multifázická CTA je vhodná k posouzení kolaterální cirkulace v povodí uzavřené tepny.

CT perfúze mozku je funkční vyšetření mozkové tkáně charakterizující aktuální stav mozkové perfúze. Cílem analýzy jednotlivých parametrů CT perfúze je především identifikace jádra ischemie a penumbry. Jádro ischemie je dle tradiční definice charakterizované snížením krevního průtoku (cerebral blood flow – CBF), snížením objemu krve ve sledované oblasti (cerebral blood volume – CBV) a prodloužením doby průtoku sledovanou oblastí (mean transit time – MTT). Pro oblast ischemické penumbry je typické snížení parametru CBF a MTT, kdežto objem krve ve tkáni je díky vazodilatačním kompenzačním mechanismům normální nebo i zvýšený. Rozvoj a studium perfuzních metod v posledních letech vedl k definici dalších perfuzních parametrů jako Tmax, který přesněji určuje oblast kritické hypoperfuze [30, 31]. Parametr Tmax vyjadřuje součet času zpoždění přítoku kontrastní látky do sledované oblasti a polovinu doby průtoku kontrastní látky touto oblastí. V posledních studiích jsou parametry CBF a Tmax jsou užívány jako parametry s nejvyšší senzitivitou a specificitou k definici jádra ischemie, ischemické penumbry a jejich vzájemnému poměru (mismatch) [32]. Dalším možným přínosem CT perfúze je hodnocení permeability, která vyjadřuje poškození hemato-encefalické bariéry a extravazaci kontrastní látky a tedy zvýšené riziko hemorhagické transformace [33].

2.2. Význam rekanalizace cévy v akutní fázi mozkového infarktu

U velkého počtu pacientů s iCMP dojde díky aktivaci tkáňového plazminogenu ke spontánní rekanalizaci tepny, ale až za dlouhou dobu, kdy již zprůchodnění nemá šanci pozitivně ovlivnit ischemii mozkové tkáně. U 24 % pacientů došlo k rekanalizaci cévy v průběhu 24 hodin a u 53 % pacientů až po 24 hodině [34].

Hlavním cílem léčby iCMP je dosáhnout znovuotevření mozkové tepny, uzavřené trombem nebo embolem, a to co nejdříve. Již prvotní studie zabývající se moderními přístupy v léčbě CMP potvrzovaly jejich významný klinický přínos – uzavěru velké tepny embolem. Podle studie NAIS (Neurosonology in Acute Ischemic Stroke) měli pacienti s nálezem uzávěru kmene ACM nebo její větve do 6 hodin od vzniku CMP dvojnásobně větší pravděpodobnost zůstat závislí (mRS 3-6) ve srovnání s pacienty s normálním cévním nálezem, nebo s uzavěrem či uzavěry distálních malých tepen [35].

Jednu z pilotních metaanalýz zahrnující 53 studií věnujících se osudu pacientů s ischemickou mozkovou příhodou provedli a publikovali autoři Rha a Saver v roce 2007 [36]. Tato metaanalýza ukázala fakt, že poměr znovuotevření tepny je závislý na léčebné metodě. Do této metaanalýzy bylo celkově zahrnuto 2066 pacientů, ke spontánní rekanalizaci došlo ve 24,1 % případů, při intravenosní trombolýze (IVT) došlo ke zprůchodnění u 46,2% pacientů, při IVT potencované ultrazvukem v 66,2% případů, při intraarteriální trombolýze (IAT) v 63,2 %, v případě kombinace IVT a IAT v 67.5% a v případě mechanické rekanalizace (extrakce trombu z tepny) v 83.6%

případů. Rha a Saver [36] dále podrobili analýze klinický efekt znovuotevření mozkové tepny u 33 publikovaných studií s celkem 998 pacienty. Z těchto analýz vyplývá, že pacienti s uzavřenou tepnou, která je léčbou zprůchodněna, měli podstatně větší šanci k dosažení dobrého klinického stavu (OR 4.43; 95% CI 3.32 -5.91) než u pacientů, jejichž tepna zůstala uzavřena a u pacientů se zprůchodněním tepny do 6 hodin od počátku mrtvice byla tato šance ještě výraznější (OR 6.36; 95% CI 3.32-12.17). Tedy pacient se zprůchodněnou tepnou má podstatně větší šanci na uzdravení oproti pacientům s nadále uzavřenou mozkovou cévou po 6-24 hodině od vzniku mozkové mrtvice a počátku jejích příznaků. Počet úmrtí v prvních 3 měsících od příhody byl také nižší ve skupině pacientů s rekanalizací (12% versus 41%) a počet symptomatických krvácení byl u obou skupin pacientů stejný (OR 1.11 ; 95% CI 0.71-1.74) [36]. Stupeň rekanalizace byl v případě angiografických studií s využitím metody DSA (digitální subtrakční angiografie) hodnocen pomocí TIMI škály (Trombolysis in Myocardial Ischemia) [37]. Jako částečné či úplné zprůchodnění tepny se hodnotilo stupněm TIMI 2, respektive TIMI 3. V případě ultrazvukových studií, zabývajících se rekanalizací mozkové tepny sledované pomocí TCD (Transcranial Doppler) ultrazvuku, bylo zprůchodnění mozkové tepny hodnoceno podle škály zvané Thrombolysis in Brain Ischemia Scale (TIBI)[38], kdy těmto stupňům TIMI 2 a 3 odpovídá stupeň TIBI 4 a 5 (obr. 4).

Úplná rekanalizace uzavřené mozkové tepny podstatně snižuje tíži neurologického postižení v prvních 24 hodinách (podle NIHSS). Částečná rekanalizace vede k určitému zlepšení. Dosažení zprůchodnění uzavřené mozkové tepny je hlavním faktorem, který mění prognózu pacientů po ischemické mozkové příhodě [39, 40]. Tento fakt je důvodem, proč existuje v současné době snaha o zprůchodnění dalšími,

tedy intervenčními prostředky rekanalizace. Dalším faktorem, ovlivňujícím výsledný klinický stav, který lze posoudit například pomocí modifikované Rankinovy škály za tři měsíce [41], je čas, ve kterém je zprůchodnění dosaženo. Jedním vysvětlením je, že déle trvající uzávěr tepny vede k většímu rozsahu ischemického postižení a druhým vysvětlením je, že čím dříve je aplikováno trombolitikum, tím je větší naděje na rozpuštění krevní sraženiny, protože starší trombus má větší rezistenci na působení trombolytika [42]. Tato fakta směřují k poznání skutečnosti, že je potřebné otevřít tepnu co nejrychleji po její okluzi.

2.3. Škály používané k hodnocení efektu léčby ischemické mozkové příhody

K podrobnému ohodnocení vstupního klinického stavu pacienta po neurologické stránce používáme v naší nemocnici škálu NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), která bodově hodnotí jednotlivé položky možného neurologického postižení a jejich součet vyjadřuje tíži mozkové mrtvice [43]:

1a Úroveň vědomí

- 0) plně při vědomí, spolupracující
- 1) spavý, po mírné stimulaci poslechne, odpoví
- 2) opakovaná stimulace k pozornosti, sopor
- 3) koma (reflexní či žádná odpověď)

1b Slovní odpovědi

- 0) obě odpovědi zcela správně
- 1) jedna správně, těžká dysartrie či jiná bariéra
- 2) obě špatně, afázie, koma

1c Vyhovění výzvam

- 0) oba úkoly správně
- 1) jeden úkol správně
- 2) žádný správně, koma

2 Okulomotorika

- 0) bez patologie
- 1) izol. paréza okohybného nervu, deviace či pohledová paréza
potlačitelná manévry
- 2) nepotlačitelná deviace či pohledová paréza

3 Zorné pole

- 0) bez postižení
- 1) částečná hemianopsie, fenomén extinkce
- 2) kompletní hemianopsie
- 3) oboustranná hemianopsie (slepota, včetně kortikální slepoty)

4 Faciální paréza

- 0) symetrický pohyb, bez postižení
- 1) lehká paréza
- 2) úplná nebo částečná centrální paréza
- 3) kompletní perif. paréza uni- či bilaterální, koma

5 a 6 Motorika horní a dolní končetiny

- 0) bez kolísání
- 1) kolísání nebo pokles, bez úplného pádu na podložku
- 2) určitý pohyb proti gravitaci, neudrží nad podložkou
- 3) pohyb po podložce
- 4) plegie, bez pohybu, koma (pro všechny končetiny)

7 Ataxie končetin

- 0) nepřítomna, nebo jen důsledek parézy, kóma
- 1) na jedné končetině
- 2) přítomna na více končetinách
- 3) amputace, ankylóza aj.

8 Senzitivita

- 0) bez poruchy cití
- 1) lehká a střední porucha sense (hypestezie, hypalgezie)
- 2) těžká porucha sense až anestezie uni, či bilat, koma

9 Řeč

- 0) bez afázie
- 1) lehčí fatická porucha, lze porozumět
- 2) těžká fatická porucha
- 3) globální afázie, mutismus, koma

10 Dysartrie

- 0) nepřítomna
- 1) setřelá řeč, je mu rozumět
- 2) výrazně setřelá výslovnost, není rozumět, mutismus, koma
- 9) intubace, jiná bariéra

11 Neglekt

- 0) nepřítomen
- 1) neglektuje 1 kvalitu, anosognoze
- 2) neglektuje více jak 1 kvalitu, koma

V přednemocniční fázi se pro posouzení, zda se jedná o LVO či nikoli a pro směrování pacienta do centra s možností endovaskulární léčby, používají škály jako Los Angeles Motor Scale, Cincinnati Scale, FAST test, nebo FAST-PLUS test

Ke stanovení průchodnosti mozkové tepny při angiografickém zobrazení digitální subtrakční angiografií DSA se zpočátku využívala klasifikace TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) [37], která byla převzata z kardiologických studií pro hodnocení reperfuze u akutního infarktu myokardu, ale dostatečně neodpovídala poměrům v intrakraniálním řečišti. Z toho důvodu byla vytvořena verze hodnotící reperfúzi za okluzí v mozkové cirkulaci - TIC1 (Thrombolysis in Cerebral Infarction). Originální TIC1 skóre rozlišovalo nulovou reperfúzi (TIC1 0), minimální tok za okluzí, ale bez patrné reperfúze (TIC1 1), reperfúzi do 2/3 v povodí postižené tepny (TIC1 2a), reperfúzi nad 2/3 v povodí postižené tepny (TIC1 2b) a kompletní reperfúzi. S uvedením do praxe došlo následně k několika modifikacím, např. ke změně rozlišení stupně 2a a 2b, která je hodnocena jako menší či větší než 1/2 postiženého řečiště [43–45]. V současnosti je nejpoužívanější klasifikací jedna z modifikovaných verze mTIC1 zahrnující i stupeň 2c (téměř kompletní reperfúze) [46].

TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction score)

0 - bez perfúze

1 - perfúze přes iniciální okluzi, bez plnění distálních větví

2 - perfúze s nekompletním nebo zpomaleným distálním plněním

3 – plná perfúze s plněním všech distálních větví

Modified Thrombolysis in Cerebral Infarction (mTICI)

Stupeň 0 = žádná perfúze; tepna je zcela uzavřena

Stupeň 1 = penetrace s minimální perfúzí; kontrastní látka, která je podaná nástřikem katetrem, zavedeným do proximální části tepny, proniká uzávěrem sporadicky

Stupeň 2a = parciální plnění 1/2 celého teritoria uzavřené tepny; plní se například povodí dvou tepen trifurkace arteria cerebri media ze tří

Stupeň 2b = plnění více než 1/2 teritoria ale méně než 90% uzavřené tepny, plnění je pomalejší než normálně;

Stupeň 2c = téměř kompletní reperfúze, pouze minimální výpadek v plnění v periferii řečiště uzavřené tepny

Stupeň 3 = kompletní perfúze.

V praxi se lze setkat i se skóre TIBI, která slouží pro hodnocení reperfúze v transkraniálním ultrazvukovém obraze, obr. 4 [38].

TIBI (Thrombolysis In Brain Ischemia)

0 – absence tokových signálů

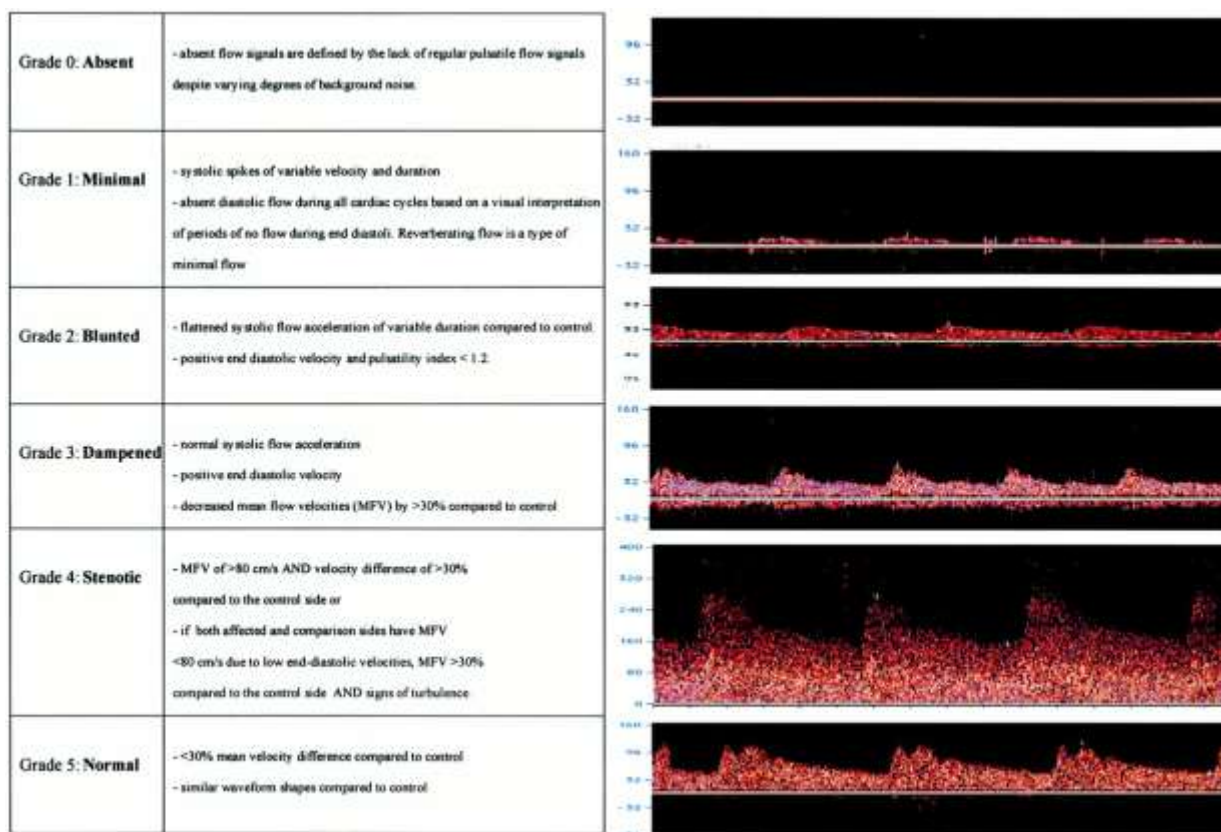
1 – minimální tok (minimal) – detekce nepravidelných systolických toků s různou rychlostí a trváním

2 – utlumený tok – (blunted) oploštělá systolická toková akcelerace s různým trváním, pozitivní end-diastolická rychlost, pulzatilní index $< 1,2$

3 – otupělý tok – (dampened) normální systolická toková akcelerace, pozitivní end-diastolická rychlost, snížená MFV (mean flow velocity) $>30\%$ ve srovnání s kontrolou

4 – stenotický – MFV > 80 cm/s a difference rychlosti $>30\%$ ve srovnání s druhou stranou, známky turbulence.

5 – normální - $<30\%$ rozdíl MFV ve srovnání s druhou stranou, křivka toku je podobná jako druhostranná [38], obr. 3.



Obr. 4 : TIBI klasifikace [38]

Klasifikace AOL (Arterial Occlusive Lesion Core) byla vytvořena pro hodnocení stupeň rekanalizace uzavřené tepny, tedy úspěšnosti odstranění uzávěru z lumen tepny, nehodnotí však celkovou reperfúzi v postiženém rečišti [45].

AOL (Arterial Occlusive Lesion score) hodnotí rekanalizaci mozkové tepny, nehodnotí perfúzi mozkové tkáně

0 – bez rekanalizace primární okluzivní léze

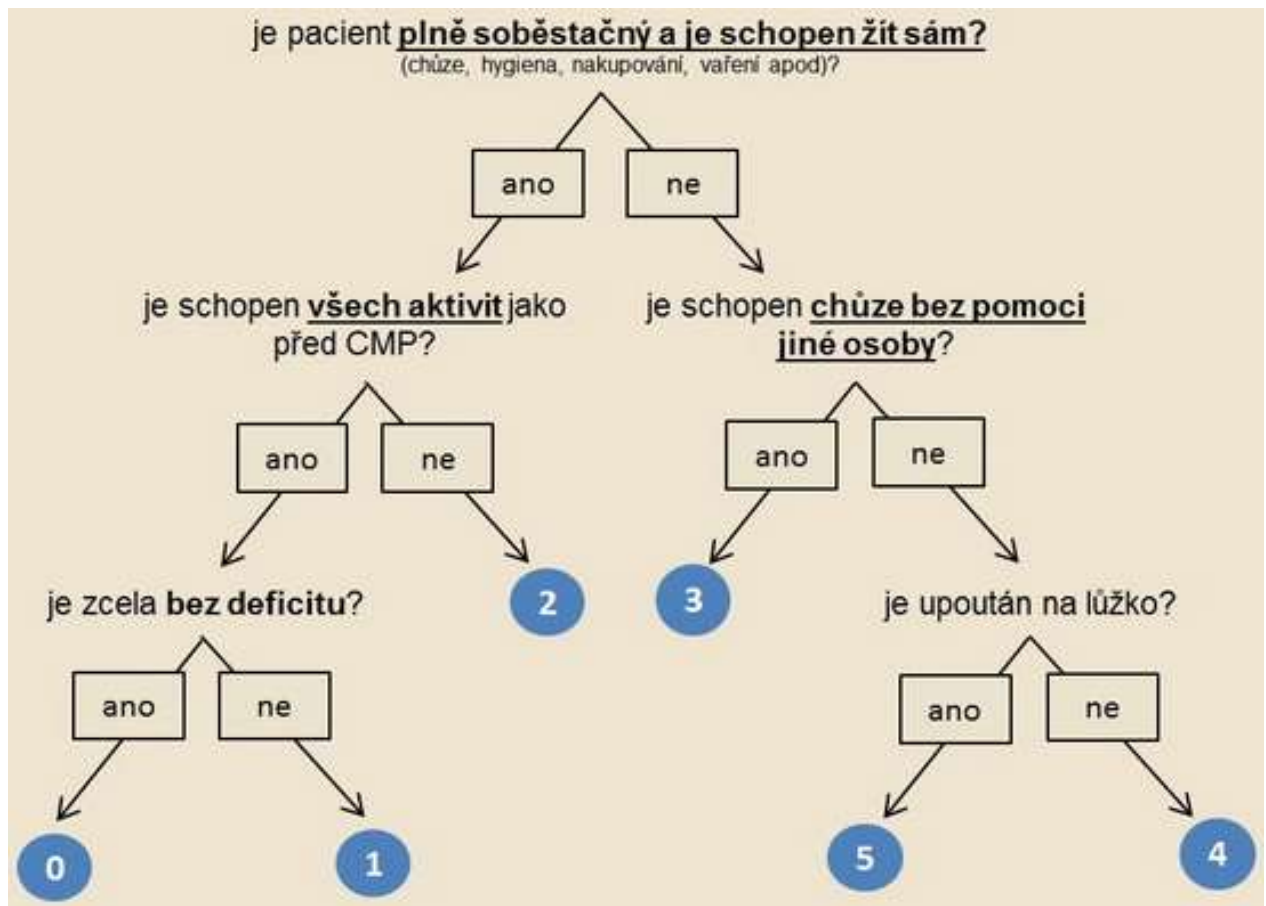
I – inkompletní nebo částečná rekanalizace primární okluzivní léze bez toku distálně

II - inkompletní nebo částečná rekanalizace primární okluzivní léze s distálním tokem

III –kompletní rekanalizace s distálním tokem

Modifikovaná Rankinova škála (mRS) [41], slouží k hodnocení výsledného klinického stavu pacienta po léčbě v časovém odstupu 3 měsíce. Rámcově hodnotí funkční nezávislost pacienta, neboli to, jak neurologický deficit omezuje pacienta v jeho každodenním životě. Tíže postižení ukazují body 0–6, přičemž 0 se přiřazuje pacientovi zcela bez omezení i bez neurologického deficitu.

- 0- žádné symptomy
- 1- lehký deficit, pacient zvládá všechny aktivity jako před CMP
- 2- pacient není schopen zvládnout všechny předchozí aktivity, je však plně soběstačný bez cizí pomoci
- 3- pacient vyžaduje pomoc při některých aktivitách, je ale schopen chůze bez pomoci druhé osoby
- 4- pacient je schopen chůze jen s pomocí druhé osoby, není schopen zvládnout své tělesné potřeby bez cizí pomoci
- 5- pacient je upoután na lůžko a vyžaduje trvalou péči.
- 6- smrt



Obr. 5: diagram, vysvětlující postup hodnocení klinického stavu pacienta a určení odpovídajícího stupně ve škále mRS.

Existují i jiné škály, které hodnotí výsledný klinický stav pacienta po mozkové příhodě. Míru soběstačnosti například podrobněji hodnotí tzv. Barthel index – BI samostatnosti.

The Barthel Index

Bowels

- 0 = incontinent (or needs to be given enemata)
- 1 = occasional accident (once/week)
- 2 = continent

Patient's Score: _____

Bladder

- 0 = incontinent, or catheterized and unable to manage
- 1 = occasional accident (max. once per 24 hours)
- 2 = continent (for over 7 days)

Patient's Score: _____

Grooming

- 0 = needs help with personal care
- 1 = independent face/hair/teeth/shaving (implements provided)

Patient's Score: _____

Toilet use

- 0 = dependent
- 1 = needs some help, but can do something alone
- 2 = independent (on and off, dressing, wiping)

Patient's Score: _____

Feeding

- 0 = unable
- 1 = needs help cutting, spreading butter, etc.
- 2 = independent (food provided within reach)

Patient's Score: _____

Transfer

- 0 = unable – no sitting balance
- 1 = major help (one or two people, physical), can sit
- 2 = minor help (verbal or physical)
- 3 = independent

Patient's Score: _____

Mobility

- 0 = immobile
- 1 = wheelchair independent, including corners, etc.
- 2 = walks with help of one person (verbal or physical)
- 3 = independent (but may use any aid, e.g., stick)

Patient's Score: _____

Dressing

- 0 = dependent
- 1 = needs help, but can do about half unaided
- 2 = independent (including buttons, zips, laces, etc.)

Patient's Score: _____

Stairs

- 0 = unable
- 1 = needs help (verbal, physical, carrying aid)
- 2 = independent up and down

Patient's Score: _____

Bathing

- 0 = dependent
- 1 = independent (or in shower)

Patient's Score: _____

Total Score: _____

Informace získané odečtením BI mohou být využity zejména pro plánování rehabilitace. Jednoduchost získání potřebných dat v rámci tohoto testu i po telefonu či od příbuzného byla příčinou obliby využití BI v dřívějších klinických studiích (Scott, 2006; Duncan, Jorgensen et Wade, 2000; Collin et al., 1998; Mahoney et Barthel, 1965; Sinoff et Ore, 1997; van Swieten, 1988). Plně soběstačný pacient ve všech bodech škály, získává plný počet 100 bodů. Čím méně bodů, tím těžší je neurologický deficit a hlavně omezený běžný denní život pacienta a jeho závislost na okolí. Běžně se rozděluje typ závislosti na 4 skupiny:

0–40 bodů – vysoká závislost pacienta na okolí

45–65 bodů – středně těžká závislost

65–95 bodů – lehká závislost

96–100 bodů – bez omezení pacienta

Hodnota BI po rehabilitaci může mít i určitý prediktivní význam ohledně výsledného klinického stavu pacienta po mozkové mrtvici – pacienti, kteří mají skóre nad 60 jsou aktivnější ve svém okolí, mají více sociálních kontaktů a větší kvalitu života než pacienti, kteří mají BI menší než 60 [47–49]. Nevýhodou BI je nepřítomnost celé řady důležitých prvků, které mohou funkční nezávislost pacienta výrazně ovlivnit, například kognitivní funkce, zrakové a řečové schopnosti, ale také emoční poruchy. mRS hodnotí spolehlivěji změny funkčního stavu (zejména mezi lehkou a středně těžkou formou postižení) než BI (Barthel index). Nejspíše je tomu z důvodů větší specifikace jednotlivých bodů v BI a také přítomnosti emoční stránky v mRS, která může významně funkční stav ovlivnit.

Mimo tyto uvedené škály existuje řada dalších méně často používaných škál pro posouzení klinického stavu pacienta po proběhlém mozkovém infarktu, jako je například GOS – Glasgow outcome scale, SIS – Stroke Impact Scale, SSS – Scandinavian stroke scale, SS-QOL – Stroke Specific Quality of Life Scale, IADL – Instrumental activities of daily living scale, atd. [50].

V souladu se současným trendem hodnocení vstupního klinického stavu pacienta, úspěšnosti rekanalizace léčebnou procedurou a výsledného klinického stavu pacienta za 3 měsíce po léčbě, používáme tedy v současné době tyto klasifikace: NIHSS – mTICI – mRS.

2.4. **Současné možnosti zprůchodnění mozkové tepny v rámci léčby CMP**

- intravenózní trombolýza (IVT)
- intraarteriální trombolýza (IAT)
- endovaskulární mechanická rekanalizace (EMR) - proximální nebo distální embolektomie – systémy Merci, Penumbra, CATCH, Solitaire, Bonnet, Trevo, Preset, Embotrap, NeVa Vesalio a další, angioplastika a stentování
- kombinace výše uvedených metod
- trombolýza akcelerovaná ultrazvukem

2.4.1. ***Intravenózní trombolýza (IVT)***

První metodou rekanalizační léčby mozkové ischemie byla intravenózní trombolýza (intravenózní podání tkáňového plazminogenu - tPA), která byla aplikována nitrožilně do 3 hodin od vzniku iCMP. FDA (Food and Drug Administration v USA) schválila použití IVT s rekombinantním aktivátorem plazminogenu jako standardní léčbu AIS v roce 1996 [47, 51]. Jako metoda je technicky jednoduchá, levná (mimo USA) a obecně použitelná. Jejím cílem je dosáhnout zprůchodnění uzavřené mozkové tepny pomocí intravenózní aplikace trombololytika. Dosažené zprůchodnění může být úplné, částečné, nebo žádné. Při částečné rekanalizaci dojde ke zmenšení trombu, jeho obtékání a tedy částečné perfúzi zásobovaného teritoria mozkové tkáně, nebo posunutí trombu distálním směrem do tepny menšího průměru, a tak zmenšení teritoria mozku s nedostatkem kyslíku při iCMP.

Tkáňový aktivátor plasminogenu je proteáza produkovaná buňkami endotelu, která přeměňuje plasminogen na plasmin, a tak vede k fibrinolýze. Poločas tPA v

plazmě je 3–8 minut a k dosažení trombolýzy je třeba látku podat formou nitrožilní infúze.

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, studie NINDS (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group) byla publikovaná v roce 1995 (The NINDS rtPA Stroke Study Group 1995) [51]. Do studie bylo randomizováno celkem 624 pacientů. Do skupiny s cílem posuzovat stav pacienta po 90 dnech od léčby bylo zařazeno celkem 333 pacientů. Tito pacienti dostali intravenózní trombolýzu v dávce 0.9mg/kg nebo placebo v intervalu do 3 hodin od počátku příznaků ischemické CMP. Byly sledovány tyto parametry: klinický stav pacienta po léčbě pomocí mRS, symptomatické krvácení a úmrtí. Byl prokázán přínos léčby pro pacienty s mozkovou mrtvicí pomocí IVT. Množství soběstačných pacientů (mRS 0-1) v léčené skupině dosáhl 39 % a v placebové skupině 21 % (OR 1,7; 95% CI 1,2-2.6), počet pacientů se symptomatickým krvácením byl 6,4 % v IVT skupině versus 0,6 %, $p < 0,001$, v placebové skupině, mortalita pacientů byla v obou skupinách podobná (17% versus 21%). Objevily se kontroverzní názory na výsledky studie NINDS díky velkému procentu symptomatických krvácení mozku a rovněž úroveň uzávěru nebyla identifikována, ale i tak se terapie pomocí IVT stala doporučenou léčbou pacientů s akutní ischemií mozku do 3 hodin od vzniku iCMP (v USA v roce 1996, v Evropě v roce 2004 a v České republice schválení SUKL v roce 2005). Registr SITS (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke) slouží ke sledování bezpečnosti a účinku tPA, ČR je partnerem tohoto registru od roku 2004. Výsledky, účinek a bezpečnost byly publikovány v roce 2007 [52, 53].

Dále bylo provedeno v 90. letech několik dalších randomizovaných studií s IVT v léčebném okně do 6 hodin (ECASS I, II a ATLANTIS). Tyto studie však neprokázaly

účinnost a bezpečnost IVT. Hacke a spol. publikovali v roce 2004 rozbor šesti randomizovaných placebem kontrolovaných studií s IVT [21], ve kterém prokázali, že účinnost IVT terapie se rapidně snižuje s narůstajícím časem od vzniku příznaků. Ti pacienti, u kterých byla aplikována IVT do 90 minut od začátku příznaků iCMP, měli trojnásobně vyšší šanci na vyléčení než pacienti léčení mezi 4,5. až 6. hodinou (Hacke et al. 2004) [21]. Současně se prokázalo, že počet klinicky významných mozkových krvácení, jako komplikace podání IVT, nebyl v závislosti na okamžiku podání IVT, ale na věku pacienta. Čili úspěšná léčba závisí na včasnosti a prodloužení časového okna ze 3 na 4,5 hodiny má malý, ale přece jen významný přínos pro pacienta (řada analýz ukázala, že tPA např. snižuje počet invalidních pacientů). Tento přínos dále prokazuje dvojitě zaslepená randomizovaná trombolytická studie ECASS III (The European Cooperative Acute Stroke Study), (Hacke et ECASS III investigators 2008) [54] s 821 pacienty (418 v IVT skupině a 403 ve skupině s placebem). Parametry hodnocenými v této studii bylo dosažení dobrého klinického stavu 90 dní od vzniku iCMP, hodnoceno pomocí mRS 0-1 a existence klinicky významného krvácení do mozku. Ve skupině léčené IVT dosáhlo 52,4 % pacientů dobrého klinického výsledného stavu oproti druhé skupině placebové – 45 % (OR 1.34; 95% CI 1.02- 1.76; P = 0.04). Ke klinicky významnému krvácení do mozku došlo ve 2,4 % ve skupině léčené IVT, naproti ve 0,2 % ve skupině placebové (p=0,008) a úmrtnost byla v obou skupinách podobná (7,7 % versus 8,4%). Díky těmto výsledkům studie ECASS došlo v roce 2008 k prodloužení terapeutického okna pro IVT na 4,5 hodiny po vzniku neurologických příznaků [54][55], [18], [56]. S rostoucím kalibrem tepny klesá procento úspěšnosti rekanalizace po podání IVT. Podle analýz uvedených studií je úspěšnost rekanalizace ve 44% v periferních úsecích střední mozkové tepny [57]. Sledování úspěšnosti IVT co do rekanalizace tepny lze sledovat angiograficky nebo pomocí transkraniálního

ultrazvuku (TICI-TIBI). Ultrazvuk má výhodu libovolného opakování vyšetření přímo na lůžku pacienta, zatímco angiografie formou DSA, CT či MR znamená transport pacienta k více či méně časově náročnému vyšetření a navíc podá informace o situaci na mozkových tepnách v jednom časovém okamžiku. Na druhou stranu lze současně zjistit stav mozkové tkáně v případě CT a MR anebo stav tepenných mozkových kolaterál v případě DSA a dnes i u CT (CT perfúze, multifázická CTA). Ultrazvuk naproti tomu umožňuje poměrně přesně stanovit okamžik, kdy došlo k rekanalizaci uzavřené tepny a hlavně monitorovat průchodnost či neprůchodnost tepny v čase. Těmito daty se zabývá studie CLOTBUST [39]. Šlo o randomizovanou a zaslepenou studii se 126 pacienty, léčenými IVT a sledovanými pomocí TCD každých 30 minut. Kompletní rekanalizace ve 120. minutě bylo dosaženo pouze u 13 % pacientů a kompletní či parciální rekanalizace bylo dosaženo u 45 % pacientů. Tato studie dokládá hlavní nedostatek IVT, kterým je dosažení kompletní rekanalizace [58]. Účinnost IVT je ovlivněna nejen zmiňovaným časem podání od vzniku příznaků a lokalizací uzávěru, ale také délkou a permeabilitou trombu. U pacientů s uzávěrem delším než 8mm klesá pravděpodobnost rekanalizace po podání IVT pod 1 % [59].

Absolutní kontraindikace IVT (dle AHA/ASA 2013)

- příznaky iktu trvající déle než 4.5 hodiny (s výjimkou uzávěru a. basilaris)
- klinicky významný úraz hlavy nebo prodělaná CMP během posledních 3 měsíců
- klinický známky možného subarachnoidálního krvácení (SAK), stav po krvácení z mozkového aneuryzmatu
- nedávná (<7 dní) punkce v manuálně nekomprimovatelné oblasti (např. punkce v. subclavia a v. jugularis, lumbální punkce)

- postižení CNS v anamnéze (např. tumor, aneurysma, malformace, chirurgický intrakraniální nebo intraspinální výkon, předchozí intrakraniální krvácení)
- TK systolický > 185 nebo TK diastolický > 110 mm Hg i přes intenzivní intravenózní léčbu
- známá hemoragická diatéza, manifestní nebo nedávné silné nebezpečné krvácení (GIT, gynekologické)
- počet krevních destiček <100 000/mm³
- časně známky ischemie >1/3 povodí ACM
- glykémie < 2.7 mmol/l*
- poruchy srážlivosti
- užívání warfarinu s aktuálním INR > 1.7
- podávání heparinu během předchozích 48 hodin a vyšší aPTT
- užívání dabigatranu a rivaroxabanu

Relativní kontraindikace IVT (AHA/ASA 2013)

- recentní IM (<3 měsíce)
- recentní krvácení do GIT nebo urogenitálního traktu (< 21 dní)
- velký chirurgický výkon či trauma s rizikem krvácení (< 14 dní)
- těhotenství
- epileptický záchvat na počátku
- nevýznamný neurologický deficit nebo rychle regredující příznaky iCMP ještě před začátkem infúze

***Relativní kontraindikace intravenózního podání trombolytika v čase
3-4.5 hodiny (dle AHA/ASA 2013)***

- anamnéza iCMP a DM
- věk > 80 let
- NIHSS > 25
- užívání antikoagulancií bez ohledu na INR

Guidelines dle AHA/ASA 2018:

Guidelines z roku 2013 byly z doby před uveřejněním šesti pozitivních studií (MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, REVASCAT, SWIFT PRIME, THRACE). Následovaly další dvě (DAWN and DEFUSE 3), prokazující jasný benefit mechanické trombektomie u pacientů s LVO, léčený do 16-24 hodin. IV tPA by měla být podána všem pacientům s akutní mozkovou příhodou do 3 hodin od posledního známého normálního a selektivnější skupiny pacientů s akutní mrtvicí (na základě kritérií vyloučení ECASS III) do 4,5 hodiny po posledním známém normálu. Centra by se měly pokoušet o dosažení časů door-to-needle <60 minut u $\geq 50\%$ pacientů s mrtvicí léčených IV tPA.

Před zahájením IV tPA u většiny pacientů je pouze požadované vyšetření počítačovou tomografií (CT) a glukózy. Nemusí se čekat na výsledky parciálního trombolastinového času a počet krevních destiček před zahájením IV tPA, pokud neexistuje podezření na podkladovou koagulopatii. Centra by se měly pokusit o získání CT bez kontrastu do 20 minut od příchodu $\geq 50\%$ pacientů s mozkovou mrtvicí, kteří mohou být kandidátem na IV tPA nebo mechanickou trombektomii.

U pacientů, kteří mohou být kandidáty na mechanickou trombektomii, je doporučeno provedení urgentní CTA nebo MRA k detekci lokalizace místa LVO, ale toto vyšetření by nemělo oddálit léčbu IV tPA.

Pacienti ve věku ≥ 18 let by měli podstoupit mechanickou trombektomii se stent retrieverem, pokud měli minimální postižení před vznikem iCMP, mají prokázanou okluzi vnitřní krční tepny nebo proximální střední mozkové tepny, mají NIHSS ≥ 6 , mají skóre ASPECT ≥ 6 a pokud je lze léčit do 6 hodin od posledního známého normálu. Pro tyto pacienty není vyžadováno perfuzní zobrazování (CTP nebo MRP).

U vybraných pacientů s iCMP v období 6-24 hodin od posledního známého normálu, kteří mají důkaz o uzavření velké cévy v přední cirkulaci a měli by být způsobilí pro DAWN nebo DEFUSE 3, po provedení perfuze (CTP nebo MRP) nebo MRI se sekvencí DWI, se doporučuje léčba mechanickou trombektomií.

Stejně jako u IV tPA by měla být zahájena léčba mechanickou trombektomií co nejrychleji.

U pacientů léčených IV tPA je podávání aspirinu obvykle zpožděno po dobu 24 hodin. Antikoagulace (podání heparinu) u většiny pacientů s iCMP není indikována.

Zůstává otázkou, zda by bylo výhodné pro zdravotnické záchranné služby vynechat nemocnici, která není schopna reagovat na neúspěšnou léčbu tPA navazující trombektomií. Tento přístup by urychlil léčbu u těch, kteří jsou kandidáty na mechanickou trombektomii.

2.4.2. Intraarteriální trombolýza (IAT)

Modifikací léčby trombolytikem je jeho aplikace intraarteriálně mikrokatetrem přímo do uzávěru tepny trombem či embolem. Mikrokatetr se zavádí koaxiálním způsobem vnitřkem takzvaného guiding katetru, umístěného do magistrální krční tepny, arteria carotis interna, nebo arteria vertebralis. Prostor mezi mikrokatetrem a guiding katetrem je proplachován fyziologickým roztokem. Zavedení tohoto systému do jmenovaných tepen se děje zvyklým angiografickým přístupem pomocí angiografického instrumentária postupně přes tříselnou tepnu, aortu, příslušnou krční tepnu až nitrolebně. Díky pokročilým aplikačním mikrokaterům, které se již delší dobu používají kléčbě jiných cévních nitrolebních patologií, jako jsou výdutě nebo arteriovenózní malformace mozkových tepen, je zavedení mikrokatetru do trombu nekomplikované, neškodné a většinou s hladkým průběhem. Umístění mikrokatetru je kontrolováno angiografickým nástřikem kontrastní látkou. Aplikace trombolytika po ověření správné polohy mikrokatetru v místě uzávěru probíhá pomocí infuzní pumpy během 1 hodiny, s angiografickými kontrolami po 15 minutách. Podle aktuálních angiografických obrazů se může upravit poloha mikrokatetru vzhledem k trombu. Podává se 22 mg rtPA, nad celkové množství podané předtím v rámci IVT.

Benefit IAT byl zkoumán ve studiích PROACT. Studie PROACT II randomizovala 180 pacientů s okluzí střední mozkové tepny (arteria cerebri media - ACM) u pacientů s příznaky mozkové mrtvice, trvající méně než 6 hodin. Endovaskulární výkon s podáním rekombinantní prourokinázy intraarteriálně byl proveden u 121 pacientů, přičemž 59 pacientům v kontrolní skupině byl podán heparin. Částečného či úplného zprůchodnění uzavřené mozkové tepny trombem či

embolem bylo dosaženo u 66 % pacientů léčených prourokinázou oproti 18 % pacientů v kontrolní skupině. Dobrého klinického stavu, vyjádřeného pomocí mRS ≤ 2 po 90 dnech, bylo v případě pacientů léčených intraarteriálně podanou prourokinázou dosaženo ve 40 % případů, v kontrolní skupině pak ve 25 % ($p=0.043$) [20, 60–63]. Tato studie ukázala poměrně velký potenciál rekanalizace pomocí intraarteriální trombolýzy, aplikované přímo na povrch trombu v prvních šesti hodinách od počátku příznaků mozkové mrtvice. Výsledný klinický stav pacientů ale nebyl signifikantně lepší, než při léčbě samotnou IVT. Výsledky PROACT II, rekanalizační poměr a výsledný klinický stav pacienta jsou stále používány ke srovnání efektu ostatních mechanických intervenčních metod.

PROACT II byla dlouho jedinou studií, která ukázala přínos IAT [25, 26, 64] a proto nedošlo k jejímu schválení FDA, pro které je třeba alespoň dvou studií. Další studií, zabývající se aplikací trombololytika přímo do uzávěru a která prokázala prospěšnost IAT pro pacienty, byla v roce 2007 studie MELT (The Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial) v Japonsku [50]. Kontrolní skupina pacientů byla léčena placebem, protože intravenózní trombolýza byla v Japonsku schválena až v roce 2007. Tato studie byla předčasně ukončena, když se v Japonsku záhy poté začalo s podáváním IVT a studie tak neměla dostatečný počet pacientů. Přes skutečnost, že studie byla ukončena s polovinou počtu původně plánovaných pacientů, klinického výsledku, vyjádřeného pomocí mRS 0-1, bylo podstatně častěji dosaženo při terapii IAT než v kontrolní skupině (42% oproti 23%). Z pohledu doporučení je v současné době IAT metodou léčby pacientů s uzávěrem ACM – arteria cerebri media – v časovém okně do 6 hodin od počátku příznaků mozkové ischemie [65, 66]. Metodou volby je ovšem IVT, pokud jsou splněna

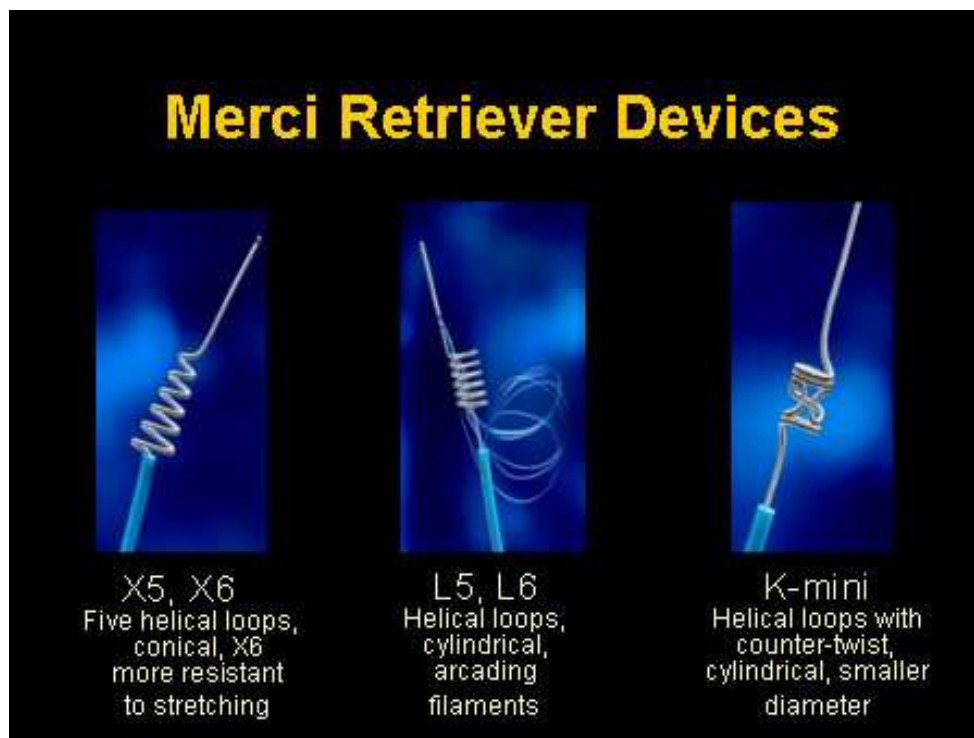
indikační kritéria pro její podání, pro svou jednoduchost, rychlost podání a srovnatelné výsledky v úspěšnosti rekanalizace jako je tomu u IAT [67].

2.4.3. **Endovaskulární mechanická rekanalizace (EMR)**

Především nevelký rekanalizační potenciál IVT vedl k rozvoji dalších způsobů, jak obnovit přísun krve do mozku. Saqur a spol. uvádí, že zprůchodnění tepny při IVT je odvislá od místa uzávěru [68]: distální větve ACM byly při IVT zprůchodněny ve 44 %, M1 úseku, čili kmene ACM, u 30 % pacientů, distálního úseku ACI u 6 % pacientů, tandemového uzávěru ACI a ACM současně u 27 % pacientů, při uzávěru BA – bazilární tepny – došlo ke zprůchodnění u 30 % případů.

Mechanickou rekanalizací obecně rozumíme extrakci uzávěru tepny angiografickým instrumentáři k tomu určeným. V současné době je dostupných několik typů mechanických extrakčních zařízení, která jsou schválena FDA. Prvním instrumentáři byl tzv. Merci katétr tvaru vývrtky [68, 69], který je dnes již překonán dalšími extrakčními systémy, obr. 9. Nyní nejčastěji používanými instrumentáři jsou stent retrievery (Solitaire, Trevo, následující nejsou schváleny FDA: Preset, Catch, Eric, Embotrap, NeVa atd.), dále existují aspirační systémy (Penumbra, Sofia), instrumentária tvaru košíku (první generace Catch) apod.[70–73].

Rekanalizační techniku můžeme použít také u pacientů, u kterých je podání IVT kontraindikované anebo kteří přicházejí za hranicí terapeutického okna pro podání IVT. Tím se zvyšuje celkový počet léčených pacientů s iCMP a zvyšuje se i počet pacientů, u kterých je dosaženo rekanalizace tepny. Vyšší počet rekanalizovaných tepen však nemusí být doprovázený lepším výsledným klinickým stavem pacientů.



Obr.9 : Různé generace stent retrieveru Merci, dnes již opuštěny po srovnávacích studiích. S poděkováním pro medscape.org.

2.4.3.1. Techniky mechanické rekanalizace:

- přestentování uzávěru- přitlačení trombu ke stěně pomocí endovaskulárně zavedeného stentu
- proximální trombektomie - trombus je odsát speciálním odsávacím katetrem

- distální trombektomie - stažení trombu nebo embolu z distální části pomocí speciálního instrumentária ve tvaru spirály, košíku, nebo uzavřeného stent-retrieveru
- kombinace uvedených technik

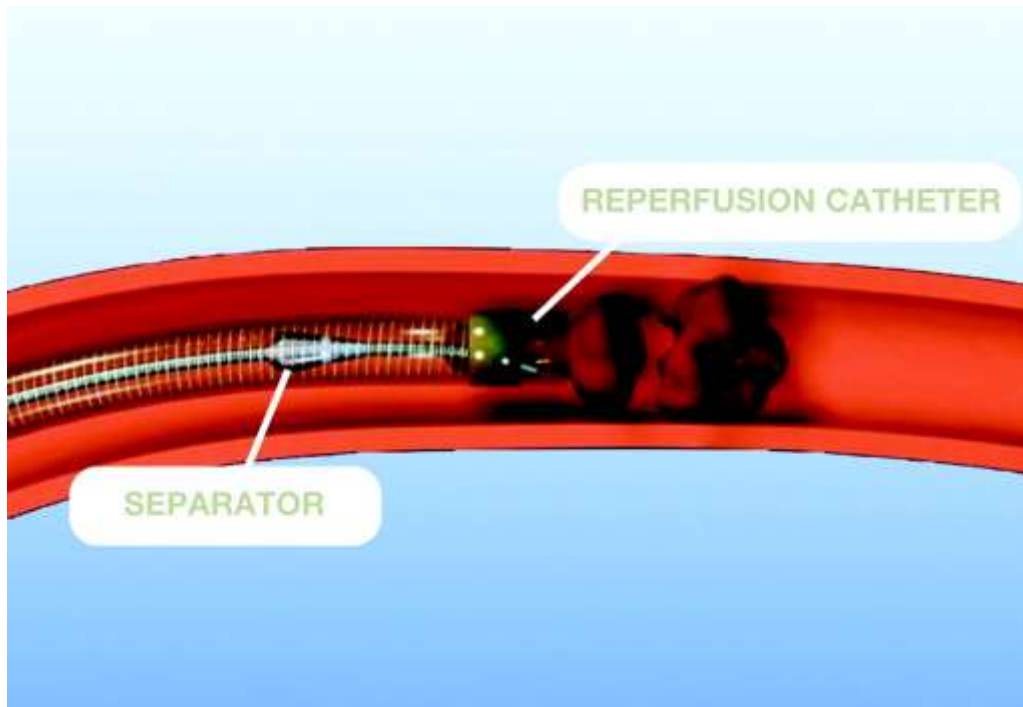
2.4.3.1.1. Přestentování uzávěru

Nevýhodou této techniky je přitlačení trombu - embolu ke stěně tepny, čímž může dojít k uzavření z tepny odstupujících perforátorů. Hmota trombu - embolu nemusí být dobře stlačitelná a jeho přitlačení ke stěně se nemusí dosáhnout efektivní průchodnosti tepny. Nicméně efekt průchodnosti, pokud nastává, je většinou okamžitý. Ponechání stentu v tepně po jeho odpoutání ovšem nemusí znamenat uspokojivou průchodnost podle TICI kritérií. Přestentování trombu - embolu nemusí tedy vést k plné průchodnosti tepny (TICI 3), ale pouze částečné (TICI 1-2), nebo žádné (TICI 0). Implantovaný stent do tepny je obecně důvodem k následnému užívání duální antiagregace k prevenci restenózy či trombózy ve stentu. Existuje několik menších studií, které prokázaly vysoké procento zprůchodnění touto technikou dosahující úspěšnosti 79-95 % [74]. I tak byla zjištěna restenóza až u 32 % pacientů [75]. Jelikož nemáme na základě studií dostatek průkazných informací ohledně používání stentu k překlenutí uzávěru mozkové tepny, zdá se, že tato technika bude spíše nouzovým - záchranným postupem v případě selhání jiných technik. My ji používáme právě k dočasnému zprůchodnění v řádu minut, pak se snažíme trombus vyjmout.

2.4.3.1.2. *Aspirační proximální trombektomie*

Tato technika představuje mechanické odsávání mikrokatetrem napojeným na speciální odsávací zařízení. Prvním takovým instrumentářiím byl mikrokatetr Penumbra. Uvnitř mikrokatetru byl takzvaný separátor, drátěný vodič s olivkou na konci, jehož smyslem bylo udržet distální konec mikrokatetru průchodný během odsávání trombu. Jmenované zařízení bylo určeno pro intrakraniální aplikaci a bylo pro tento účel konstruováno. Jistou modifikací je použití takzvaného 3D separátoru ve tvaru stentu, kdy lze s výhodou kombinovat odsávání trombu s následnou extrakcí. Odsátí trombu mikrokatetrem vyžaduje určitou podmínku – trombus musí být fragmentovatelný, čerstvý. Větší trombus a starší, již organizovaný trombus, tímto způsobem odstranit nelze, protože jej nelze nasát do úzkého lumen mikrokatetru.

Nemožnost využití tohoto systému pro větší tromby vedla k modifikaci metody proximální aspirace a navržení nových instrumentárií (např. Penumbra ACE 64, 68 a 72), kdy se využívá konstantního podtlaku na konci mikrokatetru, který se umístí co nejblíže k proximálnímu okraji trombu. Dojde tak k přisání trombu ke konci mikrokatetru a tento se pak za stálé aspirace extrahuje společně s trombem přes pracovní katetr ven z těla pacienta (trombus může být nasán do aspirační pumpy nebo nalezen na konci mikrokatetru). Při této metodě se již nevyužívá separátoru k fragmentaci trombus, principem metody je aspirace trombu „en block“ pokud možno, které současně snižuje riziko distální embolizace fragmentů.



Obr. 6: náhled aspiračního systému Penumbra, kdy je trombus odsáván do reperfučního katetru a jeho konec, který má tendenci se ucpávat aspirovaným materiálem, se uvolňuje pomocí separátoru. S poděkováním pro [researchgate.net](https://www.researchgate.net)

2.4.3.1.3. *Distální trombektomie stent-retrieverem*

Technika provedení je analogická jako u IAT až po zavedení mikrokatetru k trombu. Dále pomocí mikrovodiče určeného k práci v cévním systému mozku procházíme mikrokatetrem trombem až distálně do zdravé části tepny za uzávěr. Po vyjmutí mikrovodiče následuje kontrolní angiografický nástřik k ověření polohy konce mikrokatetru v již průchodné tepně za uzávěrem. I když je v průběhu popsané procedury literárně popisována možnost perforace tepny, v našem souboru pacientů jsme se s touto komplikací nasetkali. Následuje zavedení sbaleného stent-retriveru za uzávěr nebo do uzávěru, jeho rozvinutí a snaha extrahovat trombus jeho zachycením do ok stentu. Mezitím dochází k nafouknutí balonku umístěného na konci guiding

katetru jeho naplněním kontrastní látkou s fyziologickým roztokem za účelem dočasné okluze tepny. Tato okluze spojená s aspirací krve guiding katetrem do stříkačky za současné extrakce stentu se zachyceným trombem, brání toku krve proti pohybu stentu může se podařit i obrátit tok v okludované tepně a odsát navíc tromby, plovoucí v jejím lumen.

Tato zařízení, označovaná jako stent retrievery, či extraktory, fungují jako samoexpandibilní stenty. Při neúspěchu první pasáže extrakce je možné jej použít vícekrát za sebou, znovu složit a extrahovat. Jeden z prvních modelů stent-retrieverů, Solitaire, byl koncipován jako odpoutatelný stent na vodícím drátu (primárně byl tento extraktor určený ke stent-asistované embolizaci aneurysmat, z toho důvodu byl navržen jako odpoutatelný). Primárně je snaha trombus - embolus vyjmout. Při neúspěchu extrakce se zvažovala možnost stentem uzávěr překrýt, rozvinout jej v místě okluze a při zprůchodnění tepny odpoutat a nechat na místě. Tato varieta metody se však v praxi neosvědčila a naopak byly popsány případy samovolného odpoutání stent-retrieveru v průběhu extrakce vedoucí k významnému zvýšení počtu symptomatických intracerebrálních krvácení a špatnému klinickému výsledku [76] a v dnešní době jsou již všechna extrakční zařízení (Trepo, Catch, Preset, Eric, Embotrap) včetně nových modelů Solitaire navrhována jako neodpoutatelné.

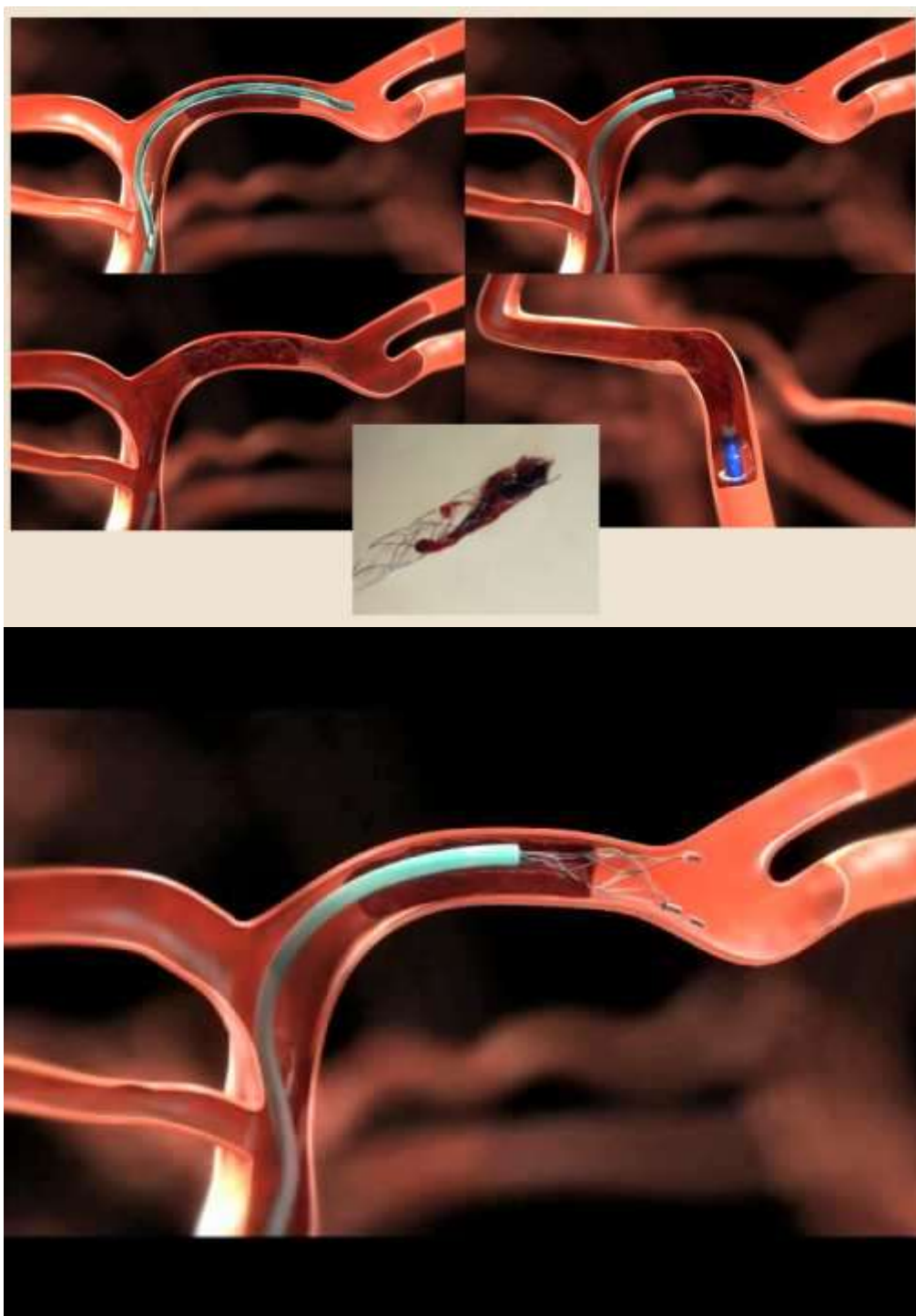
Systémem Solitaire (ev3) se zabývala jedna z prvních metaanalýz šesti evropských studií věnujících se mechanické trombektomii [74], která zahrnula celkem 141 pacientů (průměr NIHSS 18) s uzávěrem mozkové tepny s výsledkem 86% zprůchodnění za použití systému Solitaire a příznivým klinickým stavem u 55 % pacientů. Dále se hodnocení tohoto stent retrieveru věnovala také studie STAR (Solitaire FR Thrombectomy for Acute Revascularization) [77], ukončená v roce 2013, do které bylo zařazeno 202 pacientů s uzávěrem terminální ACI, segmentu M1 nebo M2

ACM (median NIHSS 17), ASPECTS skóre na nativním CT nad 6 (nebo MR DWI ASPECTS \geq 5). Úspěšné revaskularizace TICI 2b/3 bylo dosaženo u 79,2 % s dobrým klinickým výsledkem (mRS 0-2) u 57,9 %.

Mimoto, obrovský průlom na poli endovaskulární léčby za použití stent-retrievrů, nastal s publikací výsledků pěti randomizovaných studií: MR CLEAN [78], ESCAPE [79], REVASCAT [80], EXTEND-IA [81] a SWIFT PRIME[82], kde byly ve většině případů k mechanické rekanalizaci použit právě extrakční systém Solitaire s prokázanou vysokou úspěšností revaskularizace.



Obr. 7: Preset –Bonnet retriever. S laskavým svolením firmy Phenox



Obr. 8: Implantace stent retrieveru Solitaire těsně za trombus a do trombu.

S laskavým svolením firmy Medtronic

2.4.3.1.4. Kombinace aspirační (proximální) a distální trombektomie

Kombinace obou metod – proximální i distální trombektomie - je zastoupena produktem Penumbra. Tento systém kombinuje aspiraci trombu proximálně pomocí aspiračního katetru ACE 64, 68, nebo dnes již 72 a extrakci distálně pomocí libovolného extraktoru ve tvaru stentu. Systém Penumbra byl zkoumán ve studii The Penumbra Pivotal Stroke Trial 2009 se 125 pacienty do 8 hodin po vzniku příznaků ischemické mozkové příhody. Rekanalizace TICI 2a až 3 bylo dosaženo u 81,6 %, příznivého klinického stavu mRS 1-2 však pouze u 27 % pacientů. Systém Penumbra byl jedním ze tří systémů, testovaných ve studii IMS-III (The Intenventional Management of Stroke III study) [83–87].

2.4.3.1.5. Mechanická fragmentace trombu – EKOS systém

Jedná se o aplikaci nízkoenergetického intravaskulárního ultrazvuku přímo do místa okluze tepny v kombinaci s nízkou dávkou trombolytika IVT v množství 0,6mg/kg. Tuto metodu je možno doplnit o IAT v množství až 22 mg trombolytika (Actilyse). Tento systém byl testován ve studii IMS II (The Intenventional Management of Stroke II study) [88] zahrnující 81 pacientů s rekanalizací TICI 2a-3 u 45 % pacientů s lepším klinickým výsledkem ve srovnání se studií NINDS (46% oproti 39% - mRS 0-2, OR 1,77). Množství pacientů s intrakraniálním krvácením po proceduře byl srovnatelný se studií NINDS (9,9 % oproti 6,6 %, The IMS Trial Investigators 2007). EKOS je druhý ze tří systémů testovaných ve studii IMS III [74]. Ta však neprokazala benefit této léčby.

2.4.3.2. Efekt endovaskulární mechanické rekanalizace, klinické výsledky

Prvotní studie MERCI [26, 89] se zabývala otázkou, zda embolektomie pomocí Merci retrieveru je účinná u pacientů do 8 hodin po vzniku příznaků ischemické mozkové příhody. Druhá studie Multi Merci [64] zahrnuje také pacienty, u kterých nepřinesla klinické zlepšení IVT a nedošlo po ní ke zprůchodnění tepny. Zprůchodnění tepny hodnocené podle TIMI, bylo zjištěno u 53 % pacientů při použití Merci instrumentária a až u 73 % případů, pokud byla použita kombinace IVT a následné endovaskulární extrakce Merci systémem. Ve studiích MERCI a Multi MERCI byl endovaskulární výkon proveden u 164 pacientů z celkového počtu 1088 [26, 64].

Zlepšený klinický stav (vyjádřeno pomocí mRS), mělo 47% pacientů. Intrakraniální krvácení bylo ve studii Merci u malého počtu pacientů (2,4%) a spojení IVT a Merci extrakce nevedlo k jeho vyššímu počtu. Komplikace endovaskulárního výkonu (EMR pomocí Merci instrumentária) byly u 5,7% pacientů (jedná se obecně o komplikace endovaskulárního intrakraniálního výkonu, jako je perforace tepny, disekce stěny tepny, okluzivní spazmy atd.). Tyto dvě studie (MERCI a Multi MERCI) byly tedy v roce 2004 důvodem, aby agentura FDA USA schválila použití MERCI zařízení jako prvního nástroje k otevření mozkové tepny v případě iCMP [34].

Následně byly stanoveny indikační kritéria k provedení endovaskulární mechanické rekanalizace :

- - časové okno do 8 hodin od vzniku příznaků ischemické mozkové mrtvice

- - středně těžký a těžký klinický stav pacienta, neurologické postižení, vyjádřeno pomocí NIHSS, větší nebo rovno 8
- - uzávěr mozkové nebo krční magistrální tepny
- - nemožnost podat IVT pro některou z kontraindikací
- neúčinnost IVT

V roce 2013 následovaly tři randomizované studie (IMS-III, SYNTHESIS a MR RESCUE) [65, 83, 90], jejichž výsledkem byla srovnatelná úspěšnost endovaskulárního výkonu a standardní léčby v podobě podání IVT a neprokázaly tak pozitivní přínos endovaskulární léčby. Tyto studie však měly několik limitací: do studií byli zahrnuti také pacienti s rozsáhlejšími časnými ischemickými změnami, v rámci vyšetřovacího protokolu nemusela být provedena CT angiografie k ověření přítomnosti uzávěru velké tepny, více než polovina pacientů ve studii SYNTHESIS a téměř polovina pacientů ze studie IMS-III byla léčena IAT, při mechanické rekanalizaci byly použity stent retrievery pouze u 1,5 % pacientů z IMS-III a u 11 % pacientů v SYNTHESIS.

Na základě nedostatků byly navrženy nové randomizované studie, jejichž výsledky byly zveřejněny na začátku roku 2015, MR CLEAN (Multicentre Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands)[78], ESCAPE (Endovascular treatment for Small Core and Anterior circulation Proximal occlusion with Emphasis in minimizing computed tomography to recanalization times)[79], SWIFT-PRIME (Solitaire With the intention For Thrombectomy as PRIMary Endovascular Treatment) [82], EXTEND-IA (Extending the Time to Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits-Intra-arterial) [81] a REVASCAT (Revascularization with SOLITAIRE FR device vs. best medical therapy in the treatment of acute stroke due to anterior circulation large vessel occlusion

presenting within eight-hours of symptom onset) [80]. Ve všech studiích byly k mechanické rekanalizaci použity stent-retrievery.

MR CLEAN byl největší pozitivní intervenční studií s celkem 500 zařazenými pacienty, z nichž 233 bylo zařazeno do skupiny intervenční léčby. Indikačními kritérii pro zařazení bylo časové okno zahájení intraarteriální terapie do 6 hodin od vzniku symptomů, neurologický deficit podle NIHSS \geq 2, detekce uzávěru na vstupním zobrazovacím vyšetření (CT, MR, DSA) v přední mozkové cirkulaci (terminální ACI, segment M1 nebo M2 ACM, segment A1 nebo A2 ACA) a věk nad 18let, horní věková hranice nebyla stanovena. IVT byla podána 203 pacientům v intervenční skupině (87,1%) vs. 242 pacientům v kontrolní skupině (90,6%). Mechanická rekanalizace byla provedena u 195/233 pacientů, stent retrievery byly použity v 81,5% případů. Reperfúze dle TICI 2b/3 bylo dosaženo u 59 % pacientů a dobrý výsledný klinický stav hodnocený jako mRS 0-2 dosáhlo 33 % pacientů v intervenční skupině ve srovnání s 19 % v kontrolní skupině. Mortalita se mezi skupinami významně nelišila (8% vs. 9%). Specifické pro tuto studii je poměrně dlouhá doba k rozhodnutí o randomizaci pacienta (více než 2 hodiny od podání IVT). Srovnatelná mortalita mezi skupinami řadí studii k méně úspěšným, důvodem srovnatelné mortality může být nižší procento úspěšných rekanalizací, které může být dáno vyšším procentem zařazených pacientů se současným extrakraniálním uzávěrem (32%), a určitá časová prodleva v zahájení výkonu díky dlouhé randomizaci. Nedošlo k selekci pacientů, jako u některých ostatních studií, byla to první studie, která prokazala benefit katetrizační léčby. Studie ESCAPE byla po zveřejnění výsledků MR CLEAN předčasně ukončena, celkem bylo do studie zařazeno 316 pacientů, z toho 165 do intervenční skupiny. Indikační kritéria pro zařazení zahrnovaly zahájení výkonu do 12 hodin od vzniku symptomů, detekce uzávěru na vstupní CT angiografii (terminální ACI, segment M1, dominantní větev M2

nebo více větví M2 ACM), hodnocení časných ischemických změn s hranicí dle ASPECTS \geq 6 a hodnocení morfologie kolaterál (více než 50% pacientů s dobrými kolaterálami v intervenční skupině), pacienti byli zařazeni bez omezení věku a neurologického deficitu. Systém Solitaire byl použit pro mechanickou rekanalizaci u 130 ze 150 pacientů (86,1%), IVT byla podána všem pacientům, kteří splnili místní kritéria pro její podání (72,7% pacientů v intervenční skupině). Reperfúze TIC1 2b/3 bylo dosaženo v 72 %, mRS 0-2 dosáhlo 53 % v intervenční skupině ve srovnání s 29 % v kontrolní skupině, rovněž byla prokázána signifikantní redukce mortality (10% vs. 19% v kontrolní skupině). ESCAPE studie je specifická jednak prodloužením časového okna k intervenčnímu výkonu na 12 hodin od vzniku, s důrazem na management péče se snahou o co nejkratší čas od příjezdu pacienta do nemocnice k zahájení intervence (čas od CT vyšetření k punkci třísla pod 60 minut) a také hodnocením leptomeningeálních kolaterál s využitím multifázické CT angiografie, kdy z výsledků vyplývá doporučení na přítomnost dobrého nebo výborného kolaterálního řečiště v případě indikace k endovaskulárnímu výkonu.

EXTEND IA a SWIFT PRIME studie jsou charakteristické využitím CT/MR perfúzní analýzy k selekci pacientů, podáním IVT všem zařazeným pacientům a výhradním použitím stent retrieverů Solitaire u všech pacientů s mechanickou rekanalizací, časové okno k intervenčnímu výkonu od vzniku symptomů bylo u obou studií do 6 hodin. Pro CT/MR perfúzní analýzu byly ireverzibilní ischemické změny (jádro ischemie) definovány hodnotou relativního mozkového průtoku, rCBF $<$ 30%. Reverzibilní změny (ischemická penumbra) byly charakterizovány hodnotou Tmax \geq 6s. V australsko - novozélandské studii EXTEND IA bylo zařazeno pouze 70 pacientů (studie byla předčasně ukončena pro průkaz účinnosti po zveřejnění výsledků studie MR CLEAN) s uzávěrem terminální ACI, M1 segmentu, dominantní větve M2 nebo více

větví M2 ACM detekovaných na CT angiografii, k mechanické rekanalizaci bylo zařazeno 35 pacientů. Reperfúze TICI 2b/3 bylo dosaženo v 86% případů, mRS 0-2 po 3 měsících dosáhlo 71 % pacientů v intervenované skupině ve srovnání s 40 % v kontrolní skupině léčené IVT a i v této studii byla mortalita výrazně nižší ve skupině pacientů s mechanickou rekanalizací (9% vs. 20% v kontrolní skupině). Vysoká úspěšnost mechanické rekanalizace a nízká mortalita řadí studii k jedné z nejúspěšnějších, její limitací je však nízký počet zařazených pacientů. Studie SWIFT PRIME s celkem 196 zařazenými pacienty s uzávěrem terminální ACI nebo M1 segmentu ACM využívala k jejich randomizaci jak perfúzní analýzu, tak hodnocení časných ischemických změn na nativním CT (zařazení pacienti s ASPECTS \geq 6). Na rozdíl od ostatních studií byli vyřazeni pacienti s extrakraniálními uzávěry. V této studii bylo dosaženo nejvyššího procenta reperfúze TICI 2b/3 v 88 % případů, mRS 0-2 po 3 měsících dosáhlo 60 % pacientů v intervenované skupině vs. 36 % pacientů v kontrolní skupině léčené IVT.

Do katalánské studie REVASCAT bylo zařazeno celkem 206 pacientů se vznikem příznaků do 8 hodin, ve věku od 18 do 85 let, s neurologickým deficitem dle NIHSS \geq 6, s průkazem uzávěru terminální ACI, segmentu M1 nebo M2 ACM detekovaného 30 min po podání IVT (bez známek časného efektu trombolytické terapie). Do studie byli zařazení pacienti, u kterých nebyly prokázány časné ischemické změny horší než skóre ASPECTS \geq 7 na nativním CT, případně ASPECTS \geq 6 na MR DWI sekvenci (pacienti nad 80 let byli zařazení při ASPECTS \geq 8). K mechanické rekanalizaci byl používán Solitaire stent-retriever a reperfúze TICI 2b/3 bylo dosaženo v 66 % případů, v intervenované skupině dosáhlo po 3 měsících mRS 0-2 44 % pacientů versus 28 % pacientů v kontrolní skupině léčené standardně IVT. V této studii nebyl signifikantní rozdíl v mortalitě mezi skupinami (18,4% vs. 15,5%).

V žádné z těchto studií nebyl mezi skupinami signifikantní rozdíl ve výskytu symptomatického intracerebrálního krvácení jako jedné z možných komplikací terapie. V nízkém procentu případů se symptomatické intracerebrální krvácení vyskytlo u pacientů s endovaskulární terapií ve studii MR CLEAN (7,7 %), v 3,6 % ve studii ESCAPE a v 4,9 % případů u REVASCAT studie. Ve studiích EXTEND IA a SWIFT PRIME se nevyskytl žádný případ symptomatického intracerebrálního krvácení v intervenované skupině pacientů. Ze všech studií vyplývá pozitivní přínos mechanické rekanalizace pro výsledný klinický stav pacientů s akutní CMP a řadí se k vysoce účinným a bezpečným výkonům

2.4.3.3. Rozšíření časového okna pro mechanickou rekanalizaci

Na přelomu roku 2017/2018 byly publikovány výsledky dvou randomizovaných multicentrických studií, které se zabývaly přínosem endovaskulární mechanické trombektomie u pacientů v čase 6-24 hodin od vzniku CMP [23, 24]. Významnou roli pro indikaci pacientů mělo CT/MR perfuzní zobrazení.

Do studie DAWN (Diffusion Weighted Imaging (DWI) or Computerized Tomography Perfusion (CTP) Assessment With Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention) [23] bylo zařazeno 206 pacientů, 107 podstoupilo mechanickou trombektomii, 99 pacientů bylo léčeno konzervativně. Pacienti byli indikováni na základě klinického a zobrazovacího rozporu, kdy byl přítomný významný neurologický deficit a poměrně malé jádro ischemie (NIHSS>10ml a jádro ischemie <31ml, nebo NIHSS>20 a jádro ischemie <51ml), v úvahu byl brán i věk pacientů (<80 let nebo >80let). Ve skupině nad 80let byly indikační kritéria přísnější, NIHSS>10 a jádro ischemie <21ml. Reperfuze TIC1

2b/3 bylo dosaženo v 84 %. Dobrého klinického výsledku vyjádřeného jako mRS 0-2 za tři měsíce dosáhlo 48 % pacientů oproti 14 % v kontrolní skupině.

Ve studii DEFUSE III (Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke 3) [24] byly k mechanické trombektomii indikováni pacienti s dobou vzniku příznaků mezi 6-16 hodinou před příjezdem do nemocnice a na základě parametrů CT perfuze, kdy jádro ischemie bylo <70ml, poměr jádra a penumbry alespoň 1.8 a absolutní velikost penumbry >15ml. Do této studie byli zařazeni všichni pacienti splňující zobrazovací a časová kritéria bez ohledu na věk nebo předchozí invaliditu (mRS>2). Z celkového počtu 182 pacientů bylo 92 léčeno endovaskulárně a 90 konzervativně. Reperfuze TICI 2b/3 bylo dosaženo u 76 % výkonů, dobrého klinického výsledku mRS 0-2 za tři měsíce dosáhlo 44 % oproti 16 % v kontrolní skupině.

Obě studie prokázaly významný klinický přínos v léčbě pacientů s cévní mozkovou příhodou i v čase delším než 6 hodin od vzniku příznaků a na základě těchto aktuálních poznatků došlo k aktualizaci indikačních kritérií pro endovaskulární léčbu.

2.4.3.4. Endovaskulární výkon u disekce tepny či tandemového uzávěru

Tandemový uzávěr vzniklý buďto na podkladě disekce tepny nebo komplikovaného aterosklerotického plátu, z mechanického hlediska vyžaduje jiný typ endovaskulární léčby. V případě disekce stěny tepny je nejdříve třeba vyřešit tento ventilový uzávěr pomocí PTA, čili "přilepit" vlající intimu v místě jejího odtržení nafouknutým PTA balonkem zpět k médii (tunica media). Obnovený krevní tok ve správném lumen pak může odtrženou intimu fixovat ke stěně cévy. Většinou tato situace ale vyžaduje ještě implantaci karotického stentu. Velmi často stav po PTA není z

hlediska angiografického, a tedy ani hemodynamického, uspokojivý a musí se navázat zavedením stentu, který odtrženou intimu fixuje k médii podstatně lépe. Tato procedura ovšem potřebuje delší čas, který je tak zásadní v akutní léčbě mozkové mrtvice. Po nápravě proximální okluze čeká neméně podstatná, ale vlastně důležitější část uzávěru, tedy odstranit okluzi distálně, což se může stát pomocí právě IAT nebo EMR. Tento uzávěr, který je nejčastěji právě v povodí arteria cerebri media, působí vlastně ony klinické potíže, tedy mozkovou ischemii (neplatí pro disekce, postup může být obrácen). Uzávěr arteria cerebri anterior samostatně v rámci ischemické mozkové příhody jsme nepozorovali nikdy, pouze v případě kombinovaného uzávěru distální vnitřní karotické tepny – takzvaného T uzávěru - kdy uzavření zasahuje jak do arteria cerebri media tak do arteria cerebri anterior.

V případě významné extraakraniální stenózy či uzávěru na podkladě trombotizovaného aterosklerotického plátu je nejdříve snaha o rekanalizaci uzavřené intrakraniální tepny, pokud se podaří přes proximální okluzi projít instrumentáři a co nejdříve tak obnovit intrakraniální perfuzi mozkové tkáně. Zprůchodnění mozkové tepny má prioritu, to platí i v případě disekce.

2.4.3.5. Omezení endovaskulární léčby

2.4.3.5.1. Časový faktor

Průměrný čas výkonu od zahájení k ukončení léčby podle studie MERCI byl 1,6 hodiny, ve studii ESCAPE, která měla současně za cíl dosáhnout reperfúze v co nejkratším možném čase, byl medián doby endovaskulárního výkonu od punkce třísla k první reperfúzi 30 minut (IQR 18-46 minut) [91]. Zpoždění rekanalizace se v současné době

za jeden z faktorů nízké efektivity léčby z hlediska výsledného klinického stavu. Zde je potřeba zmínit i zásadní skutečnost, že velká část pacientů s iCMP se dostaví do nemocnice pozdě. Pacient nebo jeho okolí nedokáže vždy adekvátně reagovat na první příznaky iCMP. Zvýšení informovanosti populace je klíčové pro výslednou efektivitu takových moderních léčebných metod, jako je endovaskulární terapie iCMP. Nezbytností je samozřejmě vybudovaná síť trombolytických center, kdy bude optimální dostupnost jak z časového, tak personálního hlediska. Pohyb pacienta v nemocnici s eliminací prostožů z hlediska následnosti vyšetření, stanovení diagnózy, nasazení IVT, hodnocení úspěšnosti, přesun pacienta do centra, disponujícího možnostmi endovaskulárního výkonu, zde nové hodnocení stavu pacienta, transport pacienta na angiosál, asistence ARO (úvod do celkové anestezie, analgosedace apod.), angiografický přístup do ucpané tepny endovaskulárně, čas výkonu, atd. – je zřejmě dalším slabým článkem v řetězci úspěšnosti či neúspěšnosti celkové kombinované léčby iCMP.

2.4.3.5.2. Komplikace endovaskulární léčby

Podle studie MERCI bylo množství komplikací, jako mechanické poškození tepny nebo její perforace u 5,7% pacientů a ve studii Penumbra 12,8% [92]. Ve studii MR CLEAN a REVASCAT došlo k disekci stěny tepny v 1,7% a 3,9% případů, perforace tepny byla popsána v 0,9% (MR CLEAN), ve 4,9% případů (REVASCAT) a tato komplikace endovaskulárního výkonu se vyskytla také u jednoho z pacientů ve studii ESCAPE (0,6%). Tyto komplikace zhoršují výsledný klinický stav.

2.4.3.5.3. *Vysoce erudovaný personál k dispozici 24/7*

Dostupnost vysoce erudovaného personálu neustále je nezbytnou podmínkou provádění endovaskulární léčby iCMP.

2.4.3.5.4. *Cena endovaskulárního výkonu*

Cena endovaskulárního výkonu v různých zemích se pohybuje na dvoj až čtyřnásobku ceny IVT, při kombinované terapii cena dále narůstá [93, 94]. Cílem terapie je navrácení pacienta do plnohodnotného života, rodiny a systému, úspěšná léčba ve svém důsledku sníží náklady na následnou péči oproti pacientům, u kterých kde k rekanalizaci nedojde.

2.4.3.6. *Současné indikace a logistika mechanické rekanalizace*

Na základě výsledků randomizovaných studií z roku 2015 srovnávajících přínos endovaskulární léčby oproti samostatnému podání IVT a po zveřejnění výsledků studií na přelomu 2017/2018 prokazující benefit endovaskulární léčby i u pacientů s dobou vzniku nad 6 hodin došlo k úpravě indikačních kritérií pro léčbu cévních mozkových příhod [95].

Všichni pacienti, kteří by mohli být kandidáty mechanické trombektomie, musí mít provedenou CT nebo MR angiografii. V časovém okně se vznikem příznaků do 6 hodin jsou k endovaskulárnímu výkonu indikováni všichni pacienti starší 18let s předchozí minimálním postižením (mRS 0-1), neurologickým deficitem NIHSS>6,

s ověřeným uzávěrem velké intrakraniální tepny (kdy se za velkou tepnu považují tepny po segment M2 ACM včetně) na CT či MR angiografii a s příznivým nálezem na nativním CT (MR DWI), to je bez nálezu rozsáhlých časných ischemických změn (ASPECTS ≥ 6).

U pacientů se vznikem příznaků mezi 6-24 hodinou s průkazem okluze velké tepny v přední mozkové cirkulaci, kteří by byli kandidáty k mechanické trombektomii dle kritérií studie DAWN nebo DEFUSE, je indikována CTP nebo MRP k posouzení velikosti jádra ischemie a penumbry. Mechanická trombektomie je doporučena u pacientů, kteří byli naposledy viděni v pořádku 6-16 hodin před příjezdem a kteří splňují indikační kritéria dle studie DAWN nebo DEFUSE. Mechanická trombektomie je považována za přínosnou u pacientů v časovém okně 6-24 hodin splňujících indikační kritéria studie DAWN nebo DEFUSE.

Mechanická trombektomie by měla být provedena co nejdříve od její indikace. K provedení mechanické trombektomie by mělo být v první řadě zváženo použití stent-retrieveru; na základě uvážení neurointervenčního radiologa mohou být použita i ostatní instrumentária určená k mechanické rekanalizaci tak, aby bylo dosaženo rychlé, kompletní a bezpečné revaskularizace uzavřené tepny.

Za přínosné pro úspěšnost mechanické trombektomie se bylo prokázáno použití balonkového guiding katetru nebo distálního katetru společně se stent-retriverem.

Cílem mechanické trombektomie je dosažení reperfúze TICI 2b/3 k maximálnímu zvýšení pravděpodobnosti dobrého klinického výsledku.

IVT za předpokladu, že není kontraindikovaná, je podána všem pacientům bez ohledu na zvažovaný endovaskulární výkon a slouží jako tzv. bridging therapy (přemostující terapie). Předpokládá se, že podání IVT může zlepšit výsledný klinický

stav pacientů [96] jednak možným počátečním narušením uzávěru a také rozpuštěním případných drobných trombů/embolů v periferii, nakonec ovšem IVT nezlepšuje klinický výsledek u endovaskulárne lečených oproti tem, co IVT nedostali. [97]. IVT by neměla vést k prodlení zahájení endovaskulárního výkonu a měla by být podána co nejdříve po provedení nativního CT.

Při kontraindikaci podání IVT je mechanická trombektomie léčbou první volby při uzávěru velké tepny.

Při prokázaném uzávěru arteria basilaris se k endovaskulárnímu výkonu přistupuje jako k život zachraňujícímu výkonu bez ohledu na čas vzniku příznaků, ovšem s přihlédnutím k věku, délce příznaků, nálezů na CT, apod.

Indikační kritéria American Heart Association/American Stroke Association k endovaskulární léčbě pomocí stent retrieveru (Class I, Level of Evidence A):

- předchozí soběstačnost vyjádřená mRS skóre 0-1
 - prokázaný uzávěr ACI nebo proximální ACM (segment M1)
 - věk ≥ 18 let
 - NIHSS ≥ 6
 - ASPECTS ≥ 6
 - zahájení výkonu do 6 hodin od vzniku symptomů
- anebo
- naposled viděn v pořádku 6-16 hodin od příznaků s prokázaný uzávěrem velké tepny a splňující indikační kritéria DAWN nebo DEFUSE studie

Při splnění těchto kritérií je dle AHA/ASA jasná indikace k endovaskulárnímu výkonu, kdy byl prokázán její přínos. V ostatních případech (kontraindikace podání IVT, uzávěr segmentu M2 ACM, věk <18 let, NIHSS <6, ASPECTS <6) je doporučené zvážení endovaskulárního výkonu, přestože jeho jasný přínos nebyl prokázán. (Class IIa/IIb; Level of evidence C)

Kontraindikace mechanické rekanalizace:

- intrakraniální krvácení na CT/MR
- TK > 185/110 mmHg v případě podání IVT, v případě přetrvávající uzávěru lze tolerovat vyšší tlak – pokud hodnota tlaku není vyšší než 220/120 mmHg, neměla by snaha o kompenzaci krevního tlaku prodlužovat provedení endovaskulárního výkonu. (Při následném dosažení rekanalizace je snaha o dosažení normotenze, pokud k poklesu nedojde spontánně)
- aPTT > 50s, INR >3, trombocyty < 40 tisíc (v případě hodnoty trombocytů <80 tisíc nebo INR >2 je IVT kontraindikovaná, pacient indikován přímo k mechanické rekanalizaci)
- hypodenzita na CT, respektive hyperintenzita, restrikce na DWI přesahující jednu třetinu povodí a. cerebri media
- mozkový infarkt v povodí intervenované tepny stáří <6 týdnů
- invalidita před vznikem CMP (mRS ≥2)
- těžká známá alergie na kontrastní látku, nikl nebo titan
- klinicky signifikantní hypoglykémie (<2,7mmol/l)
- významná tortuosita tepny znemožňující provedení endovaskulárního výkonu

Část 3:

Endovaskulární léčba těžké iCMP, navazující na předchozí podání IVT

Materiál:

Analyzovali jsme soubor pacientů s takzvaným “major strokes”, čili těžkou ischemickou mozkovou příhodou, jejichž klinický stav byl klasifikován pomocí vstupního neurologického vyšetření vyjádřeného pomocí NIHSS. Jednalo se o pacienty s uzávěrem velké mozkové tepny, kdy vstupní hodnota NIHSS přesahovala 20, tedy o pacienty s malou šancí na revaskularizaci po podání intravenózní trombolýzy a se špatnou prognózou na výsledný klinický stav. Zaměřili jsme se na efekt endovaskulární léčby navazující na iniciální neúspěšnou (první hodina) intravenózní trombolýzu. K endovaskulární intervenci jsme využívali IAT a EMR, uskutečněné na angiografickém pracovišti Kliniky zobrazovacích metod Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, kde se tato léčba provádí od roku 2002. V mezidobí jsme prováděli i kombinované výkony složené jak z IAT, tak EMR, pokud to časové okno dovolovalo. Mimoto endovaskulární terapii podstoupili také pacienti bez předchozí IVT, u kterých byla buďto kontraindikace podání IVT (nejčastěji stav po nedávné operaci) nebo přijeli do nemocnice po terapeutickém okně dovolujícím podání IVT (4,5 hodiny). V prvním případě jsme využívali EMR a v druhém případě pak EMR anebo IAT. Tito pacienti nebyli do souboru s následnou analýzou zavzati pro nesourodost dat. Stav pacientů, jejich NIHSS, místo uzávěru, věk, komorbidity a ostatní faktory byly značně různorodé.

Za pozornost stojí věkové rozložení pacientů. Není ani tak překvapující výskyt těžké ischemické mozkové příhody u pacientů výrazně přes 80 let, ale s dobrým předchozím zdravotním stavem, jako spíš případy pacientů mladistvých. Našimi nejmladšími pacienty byli patnáctiletý chlapec a třináctiletá dívka. Nejvíce homogenní, co do vstupních dat, byla však právě ta skupina pacientů, u kterých endovaskulární výkon navazoval na neúspěšnou IVT proceduru a jejichž vstupní klinický stav byl hodnocen jako těžký. Data této skupiny jsme následně podrobili analýze a publikovali.

Jak již bylo uvedeno v úvodu, iCMP je častou příčinou smrti pacientů. Třetina těchto pacientů umírá, další třetina je mrtvicí invalidizována. Podle WHO se toto onemocnění týká přibližně 15 milionů nových pacientů na světě za rok. U více než 20 % pacientů se jedná o okluzi velké tepny, tzn. arteria carotis, arteria basilaris, arteria cerebri media, úseky M1-M2. Závažnost klinického stavu na začátku onemocnění je prognostickým faktorem, spojeným s výsledným klinickým stavem. Nejčastěji používaná škála, používaná k vyjádření závažnosti klinického stavu, je škála zvaná National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). Pacienti se slabou mozkovou mrtvicí (NIHSS méně než 4) mají většinou minimální nebo zobrazovacími metodami nedetekovatelnou arteriální okluzi a často mají dobrý klinický stav dokonce i bez léčby. Naproti tomu u pacientů se závažnou symptomatologií (NIHSS více než 20) je větší pravděpodobnost existence uzávěru velké tepny a dá se předpokládat menší úspěšnost revaskularizace po podání intravenózní trombolýzy, což má za následek horší výsledný klinický stav [25]. Čím rychleji je dosaženo reperfúze ischemií postiženého mozku, tím lepší je efekt léčby akutní mozkové ischemie a tím také lepší klinické výsledky.

Éra endovaskulární léčby iCMP začala před více než 20 lety (1986 Zeumer) jako poprvé publikovaná intraarteriální aplikace trombolýtika [75]. Od té doby se vyvíjely nová instrumentária a techniky ošetření pro endovaskulární léčbu, včetně

různých kombinací léčby [77–79]. Nicméně metodou volby efektivní léčby mozkové mrtvice je v současné době IVT jako bridging terapie v časovém intervalu do 4,5 hodin po nástupu příznaků mozkové mrtvice (původně do 3 hodin) a následná mechanická rekanalizace [8]. Pro svou všeobecnou dostupnost znamená intravenózní aplikace trombolytika nejrychlejší cestu k zahájení léčby v primárních iktových centrech. Původní časové terapeutické okno pro léčbu iCMP bylo pomocí IAT prodlouženo na 6 hodin a pro léčbu pomocí EMR na 8 hodin od vzniku mozkové mrtvice, nebo od posledního času, kdy byl pacient bez příznaků [80]. Vysokou lokální koncentrací a efektivitu fybrinolytika, podávaného přímo do trombu nelze dosáhnout jeho systémovým podáním. Jak bude uvedeno později, zdá se, že kombinovaná IVT a IAT léčba může být účinnější a může pomoci rychleji dosáhnout rekanalizace tepny v případě uzávěru velké tepny. Vyšší potenciál kompletnější rekanalizace tepny pomocí IAT byl studován hlavně ve dvou randomizovaných multicentrických studiích PROACT – I a PROACT – II. Podle těchto studií, navzdory prokázanému vyššímu rekanalizačnímu účinku IAT, není počet pacientů dlouhodobě v dobrém klinickém stavu významně rozdílný od pacientů, kteří absolvovali pouze IVT samotnou. Tento fakt kontrastuje s mou osobní zkušeností léčby mnoha pacientů s trombózou bazilární tepny i jiných tepen, jejichž zprůchodnění bylo pro část pacientů život zachraňujícím výkonem, jak ukazuje analýza našeho souboru. Nezapomenu na asi 50 letou pacientku, která byla přijata v těžkém stavu při trombóze celé bazilární tepny. Takovýto stav bez rekanalizace této tepny končí nevyhnutelně smrtí. Po rozpuštění trombu IAT se pacientka během hodiny probudila na angiografickém stole, sedla si a oznámila nám, že potřebuje na toaletu. Na druhou stranu je nutno připustit řadu pacientů, kterým léčba IAT nepomohla. (Ve studii MELT z roku 2007 (The Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial) [50] byl hodnocen efekt léčby IAT. Byl

prokázán statisticky významně vyšší vynikající funkční výsledek mRS 0-1 po 90 dnech u léčené skupiny (42.1 % vs. 22.8 %, $P=0.045$, OR: 2.46, 95 % CI: 1.09 to 5.54), naproti tomu u skupiny s „jen“ příznivým výsledkem mRS 0-2 statistické významnosti dosaženo nebylo (49.1 % vs. 38.6 %, OR: 1.54, 95 % CI: 0.73 to 3.23, $P=0.345$). Z technického hlediska vyžaduje uzávěr tepny její otevření a tato potřeba vedla k vývoji nástrojů sloužících k endovaskulárnímu vyjmutí krevní sraženiny. Původně byly čtyři nástroje pro EMR, určené k léčbě akutní ischemické mozkové příhody (AIS) a schválené FDA. Jsou to MERCI retrieval systém (Concentric Medical), Penumbra systém (Penumbra System®), Solitaire (Solitaire™ FR Revascularization Device Covidien) a Trevo (Stryker Trevo® Pro Retrieval System by Concentric Medical®). Nyní využíváme ještě Embotrap, Catch, Eric, NeVa, Preset a další.

Pacienti se závažnou mozkovou ischemií mají vysokou pravděpodobnost okluze velké tepny nebo mají okluzi dlouhým trombem (v našem souboru NIHSS 21-30 (tab.1), přítomnost korových příznaků : vpravo neglekt, vlevo afázie) Tito pacienti mají obecně špatnou odpověď (jako například oněch 19 % v kontrolní skupině v MRCLEAN [78]) na podání IVT, tedy tito specifictí pacienti mohou profitovat z endovaskulárních technik [38, 81-4]. Cílem naší studie bylo porovnat efektivitu endovaskulární rekanalizace pomocí IAT a EMR u pacientů s těžkou mozkovou mrtvicí M-AIS, kteří se klinicky nezlepšili po podání IVT. V počátcích endovaskulární léčby ischemické mozkové příhody byla jedinou možností IAT, kdy byl mikrokater, instrumentarium určené pro endovaskulární léčebné zásahy v nitrolebním prostoru a používané pro léčbu mozkových aneurysmat, zaveden do akutního uzávěru mozkové tepny a bylo jím aplikováno trombolitikum (t-PA) do celkového množství 22 mg. Tato endovaskulární trombolytická léčba navazovala na vyčerpané možnosti IVT, kdy bylo v terapeutickém

časovém okně (dané dobou do 4,5 hodiny od vzniku příznaků) aplikováno 0,9 mg/kg t-PA intravenózně a nedošlo k uspokojivému klinickému efektu.

Aplikace trombolytika mikrokatetrem do místa uzávěru byla prováděna pomocí infúzní pumpy tak, aby celkové množství 22 mg bylo aplikováno v průběhu jedné hodiny s tím, že ve čtvrt hodinových intervalech byly prováděny kontrolní angiografické nástřiky do kmenové tepny takzvaným guiding katetrem za účelem zjištění efektu IAT. Po této době byl výkon ukončen, ať již jako úspěšný nebo neúspěšný. Nelze nezpomenout řadu „zázračně“ zachráněných nemocných, jejichž klinický stav se zlepšil nebo i zcela upravil již na angiografickém sále, ale naopak i řadu pacientů, u kterých byl tento výkon neúspěšný, ať již proto, že se uzavřenou tepnu zprůchodnit nepodařilo anebo byl klinický efekt, i přes úspěšné zprůchodnění tepny a veškeré snažení všech zúčastněných nulový a jejich výsledný stav špatný.

Rozdíl mezi trombem a embolem je zásadní. V současné době není znám způsob, jak efektivně zjistit dopředu například pomocí CT nebo MR vyšetření, zda se jedná o trombus či embolus, neboli zda je krevní sraženina čerstvá a tedy schopná se trombolytikem rozpustit, nebo je již starší, organizovaná a je indikovaná na extrakci, protože je její rozpuštění nepravděpodobné. Toto zjištění by mohlo do budoucna ovlivnit postoj k léčbě a výběr instrumentária. Vytvírají se techniky, které na základě denzity uzávěru v nativním CT obraze mohou do jisté míry předpovědět složení materiálu, který způsobil uzavření tepny (například nativní CT vyšetření s tenkými vrstvami s vyloučením tzv. partial volume effect k ozřejmění délky a charakteru trombu).

Trombus vzniká buďto na narušené cévní stěně jako čerstvá krevní sraženina, nebo po krevním proudu přitéká z proximálních částí cévního řečiště, kde opět vznikl na narušené cévní stěně nebo se vytvořil vlivem stagnace krve například ve výduti

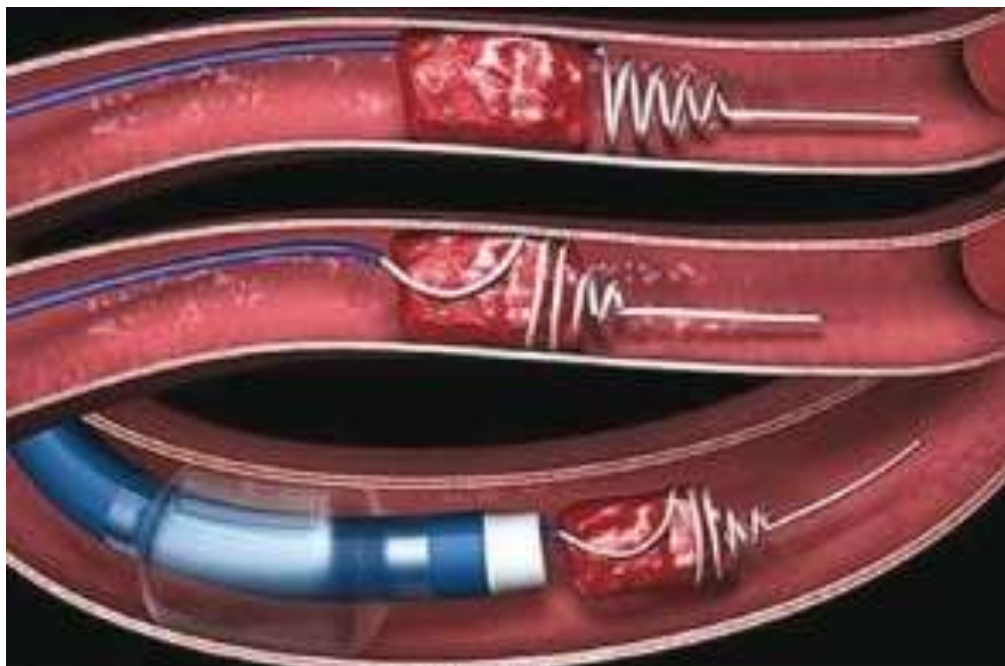
srdeční dutiny či cévním varixu, aby se pak jako embolus zaklínil v místě menším, než je on sám, což je nejčastěji v oblasti větvení tepny. Čerstvá krevní sraženina má podstatně větší šanci na rozpuštění trombolytikem, ať již podaným celkově jako IVT, nebo lokálně jako IAT. Jeho šance na rozpuštění pak závisí i na jeho velikosti, respektive na délce uzávěru a kalibru tepny [59]. Organizovaný trombus – embolus má malou šanci být rozpuštěn jakkoli podaným trombolytikem a efekt IVT či IAT nemůže být signifikantní. Jedinou léčebnou možností je EMR, čili odstranění tohoto uzávěru pomocí mechanického zařízení, jak bude detailně popsáno dále. Zvláštní kapitolou je vznik trombu na odhalené cévní stěně v případě disekce tepny, jak bylo popsáno v předchozí části.

Vývoj a nástup použití instrumentária k mechanické rekanalizaci vedl i v naší nemocnici U sv. Anny k postupnému vytlačování techniky IAT a nahrazení technikou EMR. Tato technika zahrnuje hlavně mechanické extraktory ve tvaru stentu, ať již odpoutatelného nebo neodpoutatelného, zastoupeného materiály jako je v první řadě Solitaire, Bonnet, Preset, Eric a další, nebo extraktorů tvaru košíku jako je CATCH, Embotrap, aspiračních katetrů Penumbra s takzvanými separátory a kombinovaných technik jako je Penumbra 3D, využívajících současně aspirace a mechanického posunu trombembolu pomocí stentu podobnému zařízení. Prospektivně sebranou databází pacientů s okluzí velké tepny (LAO), kteří byli léčeni na iktové jednotce Fakultní nemocnice U sv. Anny v Brně a u kterých byla provedena IAT nebo EMR pomocí materiálu Solitaire, jsme podrobili retrospektivní analýze. V období od února 2008 do září 2012 bylo po podání plné dávky IVT indikováno k navazující endovaskulární proceduře (IAT nebo EMR) celkově 87 pacientů.

Technika endovaskulárního výkonu

Prvním krokem je zavedení guiding katetru do inkriminované kmenové tepny, arteria carotis interna (ACI), nebo arteria vertebralis (AV). Pro zavedení do arteria carotis interna používáme nejčastěji guiding katetr o šíři 8F, opatřený na konci okluzním balónkem. Přes tento guiding katetr zavádíme mikrokatetr s vodičem, pomocí kterého překonáme uzávěr. Mikrokatetr se tak distálním ústím dostává za uzávěr a jeho poloha je ověřena nástřikem kontrastní látkou. Následuje proplach mikrokatetru fyziologickým roztokem a pokračujeme zavedením sbaleného stentu (tzv. stentretrieveru) do mikrokatetru. Sbalený stentextraktor má rengenkontrastní značky, takže pod skiaskopickou kontrolou lze sledovat jeho postup. Po vysunutí distální části tohoto instrumentária z distálního konce mikrokatetru, zavedeného periferně od okludujícího trombembolu, dochází k jeho rozvíjení za okluzi, eventuálně přes okluzi. Drátěná oka tohoto stentu doléhají na stěnu tepny, eventuálně překrývají trombembolus. Při jeho povytažení se může podařit (ne vždy tomu tak je) zachytit trombembolus do ok stentu a táhnout jej s sebou proximálně. Doporučuje se ponechat tento extraktor nějaký čas v tahu bez překotného vytahování, takzvaně pod napětím, aby došlo k uvolnění okludujícího materiálu od stěny. Pevnost přilnutí trombembolu ke stěně tak gracilní tepny jako je mozková tepna, je překvapující. Stentretriever, košík či spirálka má tendenci se natáhnout, zploštit a podjet okluzi mezi ní a stěnou tepny, proto nemá smysl uspěchat tento pohyb. Pokud máme štěstí a technika neselže, vlečeme uzavírající materiál s sebou. Souběžně přichází na řadu funkce balonku na konci guidingkatetru. Smysl tohoto balonku je v tom, že v okamžiku extrahování rozvinutého stentretrieveru spolu s trombembolem uzavře dočasně krevní tok podél guidingkatetru, aby tento tok neunášel eventuálně zachycený trombembolus distálním

směrem a naopak aby eventuálně obrácený tok v arteria cerebri media nebo v jiné tepně pomáhal s transportem trombembolu. V okamžiku pasáže tohoto tepnu uzavírajícího materiálu směrem ke guidingu aspirujeme krev do stříkačky, aby se odsály drobnější části materiálu a zároveň se tak napomohlo extrakci trombembolu. Pokud odtransportujeme trombembolus až ven z pacienta a kontrolní angiografický obraz je uspokojivý, výkon končí za radostného povyku všech zúčastněných, včetně anesteziologa. Pokud ne, systém dovoluje znovuzavedení stentextraktoru stejným postupem, teoreticky třikrát až pětkrát. V praxi dochází v průměru ke třem extrakcím, jednak nástroj může být již poškozený a jednak celá procedura stojí jistý čas a námahu a můžeme se dostat na hranici léčebného okna, kdy je již lépe výkon ukončit.



Obr. 10: znázornění principu extrakce trombembolu pomocí prvního schváleného zařízení, tzv. Merci katétru: horní část obrázku ukazuje rozvinutí spirálky Merci katetru za okluzí, prostřední obrázek ukazuje chycení uzávěru do spirálky a

dolní část obrázku ukazuje vlečení trombembolu směrem do guidingu s nafouknutým okludujícím balonkem. S poděkováním firmě Concentric.



Obr. 11: Extrahovaný trombus pomocí Merci zařízení. S poděkováním firmě Concentric

První vlašťovkou v těchto mechanických zařízeních bylo použití instrumentária (obr. 10) známého jako Merci katétr, jehož tvar připomíná spirálku, která měla v prvních verzích postupně ze zmenšujícími oka, v pozdějších verzích pak tvar šroubovice vyztužené vlákny (obr.9). Jeho použití včetně pozdějších inovovaných verzí s vlákny hodnotím jako uživatelsky nepřívětivé a vícenásobné pasáže někdy vzhledem k poškození instrumentária první pasáží prakticky nemožné. Zlomem co do uživatelské přívětivosti byl nástup zařízení známého pod názvem Solitaire (obr.8). Jeho použití je oproti jiným systémům poměrně snadné. Vodič, na kterém je Solitaire připevněn, je prakticky nezalomitelný, jeho vícenásobné použití je poměrně jednoduché a stent se dobře znovu „nabíjí“ do mikrokatetru. Navíc jej lze elektrolyticky odpoutat a ponechat v místě okluze implantovaný, pokud to situace vyžaduje. Primárně byl vyvinut pro překrytí širokého krčku aneuryzmatu a následnou

embolizaci vlastního vaku aneuryzmatu, kde se technika ponechání stentu „in situ“ často využívá.

Jako uživatelsky nejpřívětivější a tím pádem v naší studii nejčastěji používaný materiál vzhledem k lehkosti a jednoduchosti použití hodnotím právě toto jmenované instrumentarium Solitaire, které jsme použili u uvedeného souboru pacientů.

Metoda:

V souladu s vývojem endovaskulárních technik změnilo naše centrum během sledovaného časového intervalu léčebnou strategii u pacientů s AIS od IAT k EMR. IAT byla primární doplňkovou léčbou k IVT do začátku EMR technik v dubnu 2010. Všichni pacienti byli po přijetí do nemocnice vyšetřeni neurologem iktové jednotky a bylo odečteno a zaznamenáno NIHSS skóre. Bezprostředně poté pacienti podstoupili emergentní CT mozku a navazující CT angiografii hlavy a krku podle protokolu. CT skeny byly vyhodnoceny stran existence časných známek mozkové mrtvice jako je setření gyrifikace, nižší denzita mozkové tkáně, známky trombózy cévy nebo krvácení. Nedílnou součástí primární CT diagnostiky je vyloučení jiné patologie imitující iktus jako je například nádorové onemocnění nebo metastázy do mozku s kolaterálním edémem mozku, trombóza mozkových žilních splavů, krvácení a podobně. Všichni pacienti uvedeného souboru, u kterých se vyloučily tyto patologie, dostali plnou dávku IVT, tedy rtPA v množství 0.9 mg/kg v maximální dávce 90 mg do 3 hodin od vzniku symptomů, po prodloužení léčebného okna pro podání IVT v pozdějších letech do 4,5 hodin po nástupu příznaků AIS. Pacienti s LAO refrakterní k IVT byli indikováni k záchranné endovaskulární léčbě do 8 hodin od vzniku symptomů. Selhání IVT korelovalo s nezměněným nebo se zhoršeným již tak těžkým klinickým neurologickým

stavem a/nebo chyběly známky rekanalizace či byly známky reokluze, sledovatelné díky transkraniální ultrasonografii (TCCD) během první hodiny prováděné po půlhodinách. Všichni pacienti byli následně po endovaskulárním výkonu přijati na iktovou jednotku (stroke unit) se standardním monitorováním. Po 24 hodinách po zahájení léčby byla u těchto pacientů zahájena antikoagulační léčba, pokud se na kontrolním CT vyšetření mozku vyloučilo intrakraniální krvácení. Jakékoli intrakraniální krvácení vede ke zhoršení neurologické symptomatologie. Opakování CT vyšetření bylo rutinně prováděno po dalších 24 hodinách nebo kdykoli se pacientův stav zhoršil.

Procedura a technika:

Endovaskulární výkony byly a jsou prováděny ve spolupráci s anesteziologem na neuroangiografickém operačním sále, disponujícím digitální subtrakční angiografií s mapováním přístupové cesty – tzv “road mapping”. IAT bylo provedeno mikrokatetrem zavedeným přímo do trombu a tudy bylo aplikováno dalších 22 mg rtPA, následně po plné dávce IVT. Od roku 2010 bylo prováděno EMR, tento soubor pacientů byl ošetřován pomocí Solitaire zařízení, do dosažení úspěšné rekanalizace nebo do dokončení třetí pasáže uzavřenou tepnou. Pacienti, kteří byli ošetřeni jiným materiálem, jako například Preset, Bonnet, Penumbra atd, nebo neměli předchozí IVT pro kontraindikace nebo nedodržení časového terapeutického okna, nebyli do této analýzy zařazeni.

Analýza dat:

Do studie byli zahrnuti pouze pacienti s těžkým iktem M-AIS s NIHSS větším než 20 a s okluzí velké tepny LAO (arteria carotis interna ACI, proximální M1 segment arteria carotis media M1 ACM, nebo bazilární tepna AB), zjištěnou pomocí CT angiografie. Do studie nebyli zařazeni pacienti s rekanalizací prováděnou na jiných než výše jmenovaných tepnách, tedy například na arteria vertebralis, arteria cerebri posterior, M2 a M3 větvích arteria cerebri media, kde jsme ve sledovaném období rovněž prováděli endovaskulární terapeutické zásahy. Pro zvýšení homogenity souboru jsme do souboru nezahrnuli ani pacienty, u kterých bylo použito jiné instrumentarium (MERCİ system, Penumbra system, CATCH, Bonnet a Preset apod.), ani pacienti s nižším NIHSS než 20. Z analýzy byli také vyloučeni pacienti, kteří měli pouze IAT nebo pouze EMR bez IVT z důvodu překročení časového okna nebo při kontraindikaci IVT.

Na základě použité endovaskulární techniky jsme rozdělili pacienty do dvou skupin: skupina podstupující IAT a skupina léčená EMR. Kromě pacientů po endovaskulárním výkonu jsme sledovali malou kontrolní skupinu pacientů se vstupním NIHSS větším než 20, kteří podstoupili neúspěšnou léčbu IVT a kteří by splňovali indikace k endovaskulárnímu výkonu, ale u kterých nebyla endovaskulární léčba provedena pro anatomické nebo technické překážky. Anonymizované angiogramy před a po endovaskulární léčbě byly analyzovány jedním nezávislým neuroradiologem a stupeň revaskularizace byl vyjádřen pomocí TICI klasifikace (Thrombolysis in Cerebral Infarction) [98], [40].

V souladu s publikovanými studiemi jsme označili za úspěšnou rekanalizaci tepny rekanalizaci klasifikovanou TICI 2 a větší, zahrnující částečnou rekanalizaci (TICI 2a) a kompletní rekanalizaci (TICI 2b a 3).

Výsledný klinický stav pacienta jsme hodnotili pomocí modifikované Rankinovy škály (mRS) po 3 měsících. Pacienti byli na základě klinického stavu rozděleni na skupinu s malým postižením (minor disability mRS 0-2), se středním postižením (moderate disability mRS 3), s velkým postižením (mRS 4-5) a pacienty, kteří onemocněli podlehlí (mRS 6). Všeobecně jsou považovány za dobrý klinický výsledek (good outcome) pouze výsledky v rozsahu mRS 0-2. Vzhledem k tomu, že jsme se v analýze zaměřili primárně na pacienty s těžkým iktem M-AIS, definovali jsme skupinu s uspokojivým klinickým výsledkem (good-moderate outcomes, mRS 0-3), která koresponduje s plnou funkční nezávislostí pacientů nebo s akceptovatelným postižením, které v praxi znamená samostatnost pacienta nebo nutnost pouze malé pomoci. Data byla analyzována pomocí IBM SPSS Statistics software. Byl použit non-parametrický Mann-Whitney test k analýze signifikantních rozdílů mezi hodnotami medianů a Studentův t-test nezávislých vzorků k porovnání průměrů. Statistické významnosti mezi jednotlivými soubory dat byly testovány Pearson χ^2 testem nebo Fisher exaktní testem. Ve všech statistických testech byla použita hladina statistické významnosti $p < 0,05$.

Výsledky:

Do studie bylo zahrnuto celkem 78 pacientů s těžkou mozkovou mrtvicí M-AIS (NIHSS více než 20) a uzávěrem velké tepny LAO (ACI, ACM, AB) diagnostikovaným pomocí CT angiografie, kteří byli přijati do nemocnice a u nichž byla indikována endovaskulární léčba v období mezi únorem 2008 a zářím 2012. Skupinu pacientů (n=32), kteří podstoupili IAT mezi únorem a březnem 2010, tvořilo 17 mužů (53,1 %) a 15 žen (46,9%), medián věku v době léčby v této skupině byl 65 let, ve věkovém rozmezí 25-86 let.

Druhá skupina pacientů (n=46) léčená EMR mezi dubnem 2010 a zářím 2012 se skládala z 25 mužů (54,3 %) a 21 žen (45,7 %), medián věku v době léčby byl 63 let, v rozmezí věku 13-83 let. Celkem 9 pacientů (n=9) indikovaných k endovaskulární léčbě podstoupilo iniciální digitální subtrakční angiografii bez navazující endovaskulární léčby pro anatomické či technické překážky. Pacienti této kontrolní skupiny byli léčeni pouze samotnou IVT a skládali se ze 6 mužů (66,7 %) a 3 žen (33,3 %) s mediánem věku 69 let, v rozmezí 53 až 83 let. Díky absenci významných rozdílů v non-Gaussian distribuci věku mezi IVT, IAT a EMR skupinami ($p=0,093$), byly následující porovnání prováděny bez přihlídnutí k věku pacienta. Základní charakteristika souboru všech pacientů je prezentována v Tabulce 1.

Čas před léčbou a trvání léčby:

Pacienti indikovaní k IAT měli průměrný čas od nástupu příznaků mozkové mrtvice k zahájení endovaskulární léčby IAT 3,9 hodiny (v rozsahu 2,7-4,7 hodiny)

a trvání procedury IAT bylo průměrně 1,8 hodiny (v rozsahu 1,5-2,2 hodiny). Díky delšímu léčebnému oknu pro EMR byl průměrný čas od nástupu příznaků mozkové mrtvice k zahájení endovaskulární léčby EMR 4,4 hodiny (v rozsahu 3,1-5,5 hodiny) a trvání procedury EMR bylo průměrně 1,6 hodiny (v rozmezí 0,7 – 3,0 hodiny).

Stupeň revaskularizace:

Stupeň rekanalizace tepny u obou endovaskulárních procedur byl hodnocen pomocí TICI skóre podle závěrečného angiografického obrazu (Tabulka 1). Celkově byla úspěšná rekanalizace tepny ($TICI \geq 2$) zjištěna v 73,1 % případů po endovaskulární léčbě (IAT, EMR). Pokud rozdělíme úspěšnost rekanalizace podle jednotlivých endovaskulárních metod, tak výsledky EMR ukazují nesignifikantně vyšší stupeň úspěšnosti revaskularizace (76,1 %) v porovnání s IAT procedurou (68,7 %, $p=0,605$). Úspěch endovaskulární léčby byl signifikantně závislý na pohlaví u skupiny EMR ($p=0,008$). Kompletní rekanalizace (TICI 2b-3) bylo častěji dosaženo u mužů, zatímco částečné rekanalizace tepenného teritoria (TICI 2a) bylo častěji dosaženo u žen.

Pohlaví pacientů nemělo vliv na stupeň cévní rekanalizace ve skupině IAT ($p=0,596$) stejně jako nebyla prokázána korelace k použitému typu endovaskulární techniky, čili IAT nebo EMR ($p=0,633$, respektive 0,133). Nenalezli jsme také signifikantní rozdíl ve stupni rekanalizace mezi konkrétními okludovanými tepnami (ACI, ACM a BA) u jednotlivých endovaskulárních technik (po IAT $p > 0,999$, po EMR $p = 0,795$), graf 1. Stupeň cévní rekanalizace u ACI, ACM a AB tedy nebyl statisticky významně závislý na zvoleném typu endovaskulární techniky ($p = 0,343$, $>0,999$, respektive $>0,999$).

Výsledky - klinický benefit:

Výsledky pacientů, kteří podstoupili příslušnou endovaskulární léčbu byly zhodnoceny pomocí mRS po 3 měsících od léčby (tabulka 1).

Srovnání výsledků IVT samotné s výsledky obou endovaskulárních technik:

Všichni pacienti (n=9) s těžkou mozkovou mrtvicí M-AIS, kteří nereagovali na iniciální IVT a podstoupili digitální subtrakční angiografii bez navazujícího endovaskulárního rekanalizačního výkonu měli po 3 měsících od mozkové příhody velké postižení (22.2 % mRS 4-5) nebo zemřeli (77.8 %). 32 pacientů (41 %) léčených IAT/EMR mělo good - moderate outcome s malým nebo přijatelným postižením po 3 měsících, zatímco 14 pacientů (18%) mělo velké postižení ve stejném časovém intervalu.

Zhoršování klinického stavu, neurologického postižení anebo těžké komorbidity vedly ke smrti u 32 pacientů (41 %), kteří podstoupili záchrannou endovaskulární léčbu, bez ohledu na typ endovaskulární procedury. Výsledky pacientů léčených oběma endovaskulárními technikami se signifikantně liší ve srovnání s pacienty, kteří podstoupili pouze IVT (p=0.024). Mortalita u obou endovaskulárních technik nebyla signifikantně rozdílná (p=0.072), ovšem dobrý nebo přijatelný výsledek (good - moderate outcome mRS 0-3) byl signifikantně vyšší u skupin pacientů po endovaskulární léčbě (p=0.023) ve srovnání se skupinou pacientů, kteří podstoupili pouze léčbu IVT.

Výsledky IVT oproti jednotlivým endovaskulárním technikám

samostatně:

Při srovnání výsledků pacientů s těžkou mozkovou mrtvicí M-AIS a přetrvávajícím uzávěrem velké tepny LAO (ACI, ACM, AB) navzdory proběhlé IVT s výsledky pacientů, kteří podstoupili endovaskulární léčbu IAT nebo EMR, byl poměr pacientů s dobrým nebo přijatelným výsledkem mRS 0-3 (good – moderate outcome) a dokonce i výborným výsledkem mRS 0-2 (good - excellent outcome) signifikantně vyšší pro skupinu pacientů s EMR (tabulka 1) než ve srovnání se skupinou po IAT. Nicméně v mortalitě nebyly nalezeny signifikantní rozdíly mezi samostatně srovnávanými skupinami (IVT versus IAT a IVT versus EMR).

Výsledky IAT versus EMR :

Rozdíly ve funkčních výsledcích mezi IAT a EMR skupinami nedosahují statistické významnosti ($p= 0.163$; Tabulka 1). U 32 pacientů léčených metodou IAT, 34,4% mělo lehké - přijatelné postižení (minor - moderate mRS 0-3) a 28,1 % pacientů mělo těžké postižení (major disability mRS 4-5) po třech měsících od nástupu onemocnění. Kromě toho 37,5% pacientů do tří měsíců zemřelo. Výsledky 46 pacientů, kteří podstoupili EMR, byly následující: lehké - přijatelné postižení (minor - moderate disability) bylo v 45,7 % případů, těžké postižení (major disability) v 10,7% případů a úmrtí bylo v 43,5 % případů ve stejném časovém intervalu ($p= 0.354, 0.072$, respektive 0.646; Tabulka 1). Stupeň postižení po třech měsících se signifikantně nelišil, pokud porovnáme jednotlivé okludované tepny (ACI, ACM, AB) samostatně pro

IAT ($p= 0.315$) a EMR ($p= 0.935$), ani výsledky mezi IAT a EMR ($p= 0.998, 0.345, 0.692$; Graf 2).

Vztah mezi stupněm rekanalizace a funkčním výsledkem:

Při porovnání klinických výsledků tři měsíce po IAT a stupně rekanalizace popsany pomocí TICI klasifikace jsme zjistili pozitivní trend ve smyslu lehké - přijatelné postižení (good - moderate outcomes) po úspěšné rekanalizaci (TICI ≥ 2) a naopak těžké postižení (severe disability mRS 4-5) nebo smrt častěji po neúspěšné rekanalizaci (TICI < 2). Nicméně tyto korelace nebyly statisticky významné ve vztahu k okludované tepně (Tabulka 2).

Ačkoli ve skupině pacientů s EMR nebyly zjištěny signifikantní korelace mezi výsledným klinickým stavem po třech měsících a stupněm rekanalizace při srovnání výsledků pro jednotlivé tepny, našli jsme pozitivní korelaci mezi výsledným klinickým stavem a stupněm rekanalizace při srovnání bez ohledu na okludovanou tepnu ($p= 0.014$). Výsledek ve smyslu lehké - přijatelné postižení byl signifikantně častější u pacientů s úspěšnou rekanalizací tepny pomocí EMR, ale selhání rekanalizace neznamenal signifikantně špatný výsledek.

Riziko intrakraniálního krvácení:

Obě endovaskulární procedury IAT a EMR byly u našeho souboru pacientů komplikované symptomatickým intracerebrálním krvácením u 2 pacientů (6.25%) po IAT a u 2 pacientů (4.3%) po EMR. Oba pacienti po proceduře IAT zemřeli do 3 měsíců, jeden pacient ze dvou zemřel po EMR. Druhý pacient s krvácením

sledovaný po EMR měl po třech měsících těžké postižení (mRS 4-5). Počet krvácivých komplikací nebyl mezi oběma endovaskulárními léčebnými metodami signifikantně rozdílný ($p > 0.999$).

V našem souboru jsme dosáhli úspěšnosti rekanalizací 68,7 % u IAT, respektive 76,1 % u EMR. Klinický stav těchto endovaskulárně léčených pacientů jsme srovnali s osudem pacientů, kteří podstoupili pouze IVT. Nenalezli jsme rozdíl v mortalitě mezi pacienty léčenými IAT a EMR. Prokázali jsme ovšem statisticky významně vyšší počet pacientů s dobrým klinickým stavem (good-moderate outcome), vyjádřeným mRS 0-2, ve skupině pacientů léčených EMR (45,7 % versus 34,4 % pacientů ve skupině IAT).

Statisticky významnou korelaci stupně rekanalizace a výsledného klinického stavu jsme prokázali ve skupině pacientů léčených EMR s úspěšnou rekanalizací (TICI ≥ 2).

Diskuze

Léčba iCMP pomocí IVT byla přijata širokou veřejností na konci 90 let minulého století po publikaci the National Institute of Neurological Disorders and Stroke study [40]. Od té doby množství randomizovaných kontrolovaných studií prokázalo signifikantní zlepšení klinického stavu pacientů po IVT s aplikací rtPA, když byla léčba započata do 3 hodin od vzniku příznaků mozkové mrtvice [99]. V současné době bylo prodlouženo terapeutické okno k podání intravenózní trombolýzy na 4,5 hodiny po vzniku příznaku mozkové mrtvice, převážně na podkladě prospektivní randomizované placebem kontrolované studie ECASS III. Nejdůležitější ovlivnitelný

prediktivní faktor je časná a úspěšná rekanalizace uzavřené tepny, odpovídající stupni 2a, 2b a 3 TICI klasifikace. Na základě metaanalýzy více než 200 pacientů s AIS, Rha a Saver stanovili celkové množství pacientů se spontánní rekanalizací na 24,1% [36]. Počet pacientů s rekanalizovanou tepnou po IVT je přibližně dvojnásobný a dosahuje 46,2 %. Nicméně IVT samotná má nízký efekt u mozkových mrtvic s uzávěrem velké tepny a téměř žádný potenciál rekanalizovat uzavřenou tepnu, pokud délka trombu přesahuje 8 mm [59]. Navíc mozková mrtvice, vzniklá cholesterolovým nebo kalcifikovaným embolem nebo na základě aterosklerotické stenózy, nereaguje nebo reaguje slabě na podání IVT. Protože mozková mrtvice AIS s okluzí velké tepny LAO má vyšší morbiditu a mortalitu než ostatní typy AIS, byly studovány alternativní možnosti léčby, které by vedly ke zlepšení stupně revaskularizace u pacientů s těžkou mozkovou mrtvicí (major stroke) s proximální okluzí velké mozkové tepny, jako je arteria cerebri interna ACI, arteria cerebri media ACM a arteria basilaris AB [85, 100].

Naneštěstí IVT je možno podat jen do 3 hodin, respektive nyní do 4,5 hodin od rozvoje příznaků a její podání má kontraindikace, jako je stav po operaci, atd. Další nevýhodou IVT je malý rekanalizační potenciál, menší než 50%. [99]. Intraarteriální podání fibrinolytika přímo do trombu vytváří její relativně vysokou lokální koncentraci, která nemůže být dosažena systémovým nitrožilním podáním. Vyšší potenciál dosáhnout kompletní rekanalizace pomocí IAT byl ověřen ve dvou randomizovaných multicentrických kontrolovaných studiích (PROACT-I, PROACT-II) s početným zastoupením pacientů. Navzdory prokázanému vyššímu rekanalizačnímu potenciálu IAT, pouze 40-50 % pacientů s příznivým angiografickým nálezem vykazuje pozitivní dlouhodobý funkční výsledek [101]. Studie Interventional Management of Stroke study III demonstrovala pouze malý nebo nesignifikantní vzestup dobrých klinických výsledků, IAT s rekombinantní pro-urokinázou nebo rtPA dosud

reprezentuje "off-label" léčbu, která může být považována za doplňkovou terapii pro pečlivě vybrané pacienty s těžkou ischemickou mozkovou příhodou M-AIS do 6 hodin po vzniku příznaků mozkové mrtvice, u kterých nebylo dosaženo rekanalizace anebo se nezlepšují po IVT [20].

Začátkem roku 2015 bylo publikováno pět randomizovaných studií (MR CLAEN, SWIFT-PRIME, EXTEND-IA, ESCAPE a REVASCAT), které prezentovaly významný prospěch a bezpečnost mechanické rekanalizace ve srovnání se samostatným podáním IVT. Ve skupině s kombinovaným přístupem (IVT a mechanická rekanalizace) byl prokázán nárůst o 13 %-31 % počtu pacientů s dobrým výsledným klinickým efektem (mRS 0-2) oproti samotné IVT [70-74].

V naší retrospektivní studii jsme hodnotili efekt IAT u pacientů s těžkou mozkovou mrtvicí M-AIS s NIHSS >20, u kterých se nezlepšil jejich neurologický stav a u kterých selhala rekanalizace do 1 hodiny od podání IVT, což bylo pozorováno pomocí transkraniálního dopplerovského ultrazvukového vyšetření TCD [35]. Tato léčba IAT byla v naší FN u sv. Anny v Brně primárně doplňková k IVT do nástupu a zavedení endovaskulárních mechanických rekanalizačních technik EMR v dubnu 2010. Dosáhli jsme celkovou úspěšnost rekanalizace IAT, vyjádřenou TICI ≥ 2 , přibližně u dvou třetin pacientů (68.7 %), což je porovnatelné s ostatními studiemi [60]. Přestože je všeobecně velmi špatná prognóza u pacientů s těžkou mozkovou mrtvicí M-AIS se selháním IVT, našli jsme pouze všeobecnou celkovou tendenci zlepšení funkčního výsledku po 3 měsících ve skupině pacientů podstupivších doplňkovou léčbu IAT se statisticky nevýznamným rozdílem oproti IVT samotné. Dobrý nebo přijatelný klinický výsledek (good-moderate functional result mRS 0-3) byl pozorován u přibližně jedné třetiny pacientů (34,4 %), což koresponduje s přibližně 50% pacientů

s dlouhodobým funkčním výsledkem po úspěšné rekanalizaci, publikované Hallevi et al [101].

Někteří výzkumníci věří, že IAT může být přínosná pro pacienty s omezenou kolaterální cirkulací, typicky při proximální okluzi arteria cerebri media ACM, kde má přibližně jedna čtvrtina pacientů detekovaný chabý kolaterální tok přes Sylvickou fisuru a konvexitární leptomeningeální artérie na CT angiografii [102]. Protože lentikulostriatální artérie nemají kolaterály z kortexu, může vést použití IAT s obecně vyšší schopností rekanalizace uzavřené arteria cerebri media ke snížení rizika špatného funkčního výsledku během infarktu v oblasti kapsula interna. Navzdory nedostatku statistické signifikance ohledně úspěšnosti IAT v případě LAO, je třeba poznamenat, že někteří z našich pacientů profitovali z IAT, provedené po IVT, hlavně v případech s proximální okluzí arteria cerebri media ACM. Kolaterální cirkulace za předpokladu retrográdního plnění ischemického teritoria je dalším důležitým faktorem revaskularizace, který je třeba vzít v úvahu. Protože rekanalizace dlouhého segmentu uzávěru pomocí IAT bývá často neúspěšná navzdory relativně velkému objemu fibrinolytika aplikovaného přímo do uzávěru a výsledky pilotních studií ukázaly vyšší počet rekanalizací pomocí techniky EMR, přístup k endovaskulární léčbě se posunuje směrem od IAT k EMR.

Výchozí studie zkoumající efektivitu EMR v léčbě AIS za použití MERCI retrieveru (MERCİ and Multi-MERCİ trials) referovaly o celkové úspěšnosti revaskularizace touto technikou u přibližně 65% pacientů. Později ve studii Multi MERCİ, kde byly analyzována data z velkého prospektivního registru mechanických embolektomií u pacientů, u kterých selhala léčba IVT, byla úspěšná rekanalizace uváděna u 80% pacientů, ale dobrý klinický výsledek byl zaznamenán pouze u necelé

třetiny zúčastněných pacientů (31,6 %), druhá třetina pacientů (33,4 %) zemřela [103].

Již zmiňovaných pět randomizovaných studií následně prokázalo efekt včasné endovaskulární léčby (MR CLAREN, SWIFT-PRIME, EXTEND-IA, ESCAPE a REVASCAT). Reperfúze TICI 2b/3 s použitím stent retrieverů bylo dosaženo u 66 %-88 % pacientů, systém Solitaire byl použit ve studiích EXTEND-IA, SWIFT-PRIME a REVASCAT ve 100% případech. Dobrého klinického efektu (mRS 0-2) bylo dosaženo u 32 %-71 % pacientů, mortalita pacientů se pohybovala mezi 7 %-18 % (v průměru 10,5 %).

Podle guidelines the American Heart Association/American Stroke Association jsou stent-retrievery typu Solitaire či Trevo byly v době naší studie preferovány k mechanické trombektomii oproti systému MERCI (Class I; Level of Evidence A). Ostatní materiál určený k mechanické rekanalizaci může být zvolen za určitých okolností (Class IIb; Level of Evidence B-NR). Rekanalizační potenciál tohoto zařízení byl potvrzen také ve SWIFT studii [104–107] s hodnotou blízkou 90%, která je vyšší než u výsledků studie Penumbra Pivotal Stroke (81,6%) [108–110] a Multi Merci studie (69,5%) [73, 111, 112]. Na našem pracovišti ve FN u sv. Anny v Brně používáme pro EMR u pacientů s těžkou mozkovou mrtvicí M-AIS refrakterních na IVT systém Solitaire od dubna 2010.

Na základě našich dat lze konstatovat, že jsme dosáhli dobré nebo vyhovující rekanalizace, klasifikované jako TICI >2, u 76,1% případů, která koresponduje s všeobecně udávanou úspěšností zařízení Solitaire. Navzdory vysokému počtu rekanalizací byly klinické výsledky našich pacientů horší než výsledky publikovaných studií, a dokonce nižší než obecně prezentované dobré výsledky mRS ≤2 po samotném podání IVT. 34,9% ze všech pacientů s NIHSS >20 při přijetí do nemocnice bylo

po endovaskulární léčbě zcela nezávislých a 45,7% pacientů mělo přijatelný výsledek mRS 0-3 po 3 měsících od léčby. Ačkoli za dobrý výsledek po mozkové mrtvici je většinou považována pouze plná funkční nezávislost (mRS 0-2), domnívám se, že přijatelný funkční výsledek odpovídající mRS 0-3 u pacientů s těžkou mozkovou mrtvicí M-AIS by mohl být akceptovatelným výsledkem, protože klinický stav, vyjádřený mRS 3 představuje postižení pacientů, kteří sice vyžadující nějakou pomoc, ale kteří jsou schopni chůze bez dopomoci. Výsledky studií, které se zaměřovaly na léčbu IAS pomocí EMR jsou nejasné, protože některé studie pacientů s mozkovou mrtvicí konstatují, že EMR léčba není lepší než standardní systémová léčba s intravenózním podáním rtPA. Například jedna z posledních současných studií se zaměřila na benefit kombinované léčby, a sice endovaskulárního přístupu následující po proběhlé IVT ve srovnání s IVT samotnou, ale byla předčasně zastavena, protože se neprokázal jednoznačný rozdíl ve funkčních výsledcích: IVT následovaná endovaskulární léčbou oproti IVT samotné [83]. Ačkoli předchozí studie byly nejednoznačné stran benefitu endovaskulární léčby, po zpřesnění indikačních kritérií na základě vylepšených zobrazovacích, intervenčních a logistických protokolů a také díky použití modernějších technických instrumentárií, byl přínos včasné endovaskulární léčby dokumentován hned v několika studiích [70-74]. Nicméně naše výsledky nemohou být přímo srovnávány s výsledky studií, zabývajících se pacienty s širokým spektrem tíže mozkové mrtvice vyjádřené pomocí NIHSS skóre, protože stupeň NIHSS je pouze jedním z důležitých prediktorů klinického výsledku [60]. Broderick et al také uvažovali o tom, že účinnost endovaskulární léčby by měla být větší hlavně u pacientů s těžkou mozkovou mrtvicí s NIHSS skóre ≥ 20 . Nicméně nenalezli signifikantní rozdíl v klinickém stavu pacientů s dobrým výsledkem (mRS 0-2) po 90 dnech při porovnání skupiny podstoupivší endovaskulární léčbu a skupiny s

IVT samotnou. Dobrého výsledku dosáhli pouze u 23,8 % pacientů léčených endovaskulárně [83]. My jsme nicméně dosáhli většího zastoupení pacientů s dobrým výsledkem (34.9% s mRS 0-2). Tato diskrepance může být vysvětlena výběrem materiálu k endovaskulární léčbě. Zatímco autoři zmíněné studie použili nejen Solitaire, ale různé spektrum zařízení k endovaskulární léčbě se všeobecně menším rekanalizačním potenciálem, my jsme v naší studii použili pouze Solitaire pro EMR léčbu. Kromě pacientů sledovaných po endovaskulární léčbě jsme pozorovali také menší skupinu pacientů s těžkou mozkovou mrtvicí M-AIS, kteří podstoupili neúspěšnou IVT a kteří byli indikováni k endovaskulární léčbě, ale tato nemohla být provedena díky anatomickým nebo technickým překážkám. Když porovnáme naše výsledky po EMR s výsledky této skupiny, nacházíme signifikantní lepší výsledky nejen pro kategorii dobré - přijatelné (mRS 0-3), ale také v kategorii plně nezávislých pacientů (mRS 0-2) po 3 měsících po EMR. Rozdíl mezi Broderickovou a naší studií nemusí být jen v různých typech revaskularizačního zařízení, ale také v rozdílné struktuře pacientů pro ověření efektivity léčby EMR. Broderick použil jako kontrolní skupinu pacienty bez angiografických známek léčitelné okluze, kteří mohou mít všeobecně lepší prognózu než pacienti s perzistující tepennou okluzí v naší studii. Obecně pacienti s lehkou mrtvicí (NIHSS <4) často mají neviditelnou nebo minimální tepennou okluzi a je zde pravděpodobnost dobrého výsledku i bez terapie. Naproti tomu pacienti s nejtěžší mrtvicí (NIHSS >20) mají větší pravděpodobnost špatného výsledku lhostejno na léčebné metodě [60]. A tak je diskutabilní přímo srovnávat efektivitu endovaskulárních technik s výsledkem IVT v celém širokém spektru pacientů, protože endovaskulární léčba je přednostně navržena pro léčbu uzávěru velkých tepen (LAO), kteréžto případy jsou těžké a mají všeobecně špatné výsledky. Podobně jako u IAT skupiny jsme nenalezli signifikantní rozdíly ve stupni rekanalizace

nebo v klinických výsledcích, pokud jsme porovnali výsledky léčby po EMR v závislosti na jednotlivých tepnách. Protože naše studie se zaměřila na pacienty s těžkou mozkovou mrtvicí M-AIS, předvídali jsme vysokou mortalitu bez ohledu na endovaskulární léčbu. Celkově vzato, mortalita nebyla signifikantně rozdílná mezi IAT a EMR skupinou (37.5%, respektive 43.5%). Ačkoli jiné studie měly nižší mortalitu a celková hodnota u Solitaire zařízení je udávaná kolem 11%, naše nálezy korespondují s výsledky Merci a dalších studií, kde byla mortalita u 40-50% pacientů s NIHSS >25, navzdory úspěšné rekanalizaci [56, 60, 113]. Mimoto, podobná mortalita 33.8% je popisována u pacientů s NIHSS >20 po endovaskulární léčbě mrtvic u Broderickovy poslední studie [83]. Protože počet pacientů se signifikantním intracerebrálním krvácením dosahoval 6,25% po IAT a 4,3% po EMR, tato vysoká mortalita koresponduje s přirozeným vývojem těžké mozkové mrtvice M -AIS spíše než s komplikacemi endovaskulární procedury. V publikovaných studiích, zahrnující pacienty s těžkou mozkovou mrtvicí M-AIS s NIHSS skóre >20 při přijetí, kteří byli léčeni pouze IVT, byla nalezena přibližně 40% úmrtnost, naše endovaskulární léčba nezlepšuje mortalitu u pacientů s M-AIS, léčených primárně plnou dávkou IVT.

Jak bylo již uvedeno, počet úspěšných rekanalizací u pacientů s těžkou mozkovou mrtvicí M-AIS, způsobenou okluzí velké tepny LAO je srovnatelný se všeobecnými hodnotami rekanalizací u pacientů se všemi stupni závažnosti mozkové mrtvice. Stupeň rekanalizace tudíž odpovídá spíše použité endovaskulární metodě než vlastnímu průběhu mrtvice. Na druhou stranu, výsledky pacientů s M-AIS nekorrespondují s vysokým stupněm rekanalizace. Když porovnáme stupeň rekanalizace a výsledek u našich pacientů, nenalzáme korelaci mezi těmito výsledky v kterékoli skupině endovaskulárních procedur, až na signifikantní korelaci mezi

úspěšnou rekanalizací (TICI ≥ 2) s dobrým - přijatelným výsledkem (mRS ≤ 3) po EMR léčbě.

Při srovnání stupně rekanalizace s klinickými výsledky analyzovaných pacientů byla prokázána signifikantní korelace mezi úspěšnou rekanalizací (TICI ≥ 2) a dobrým - přijatelným výsledkem (mRS 0-3) ve skupině EMR oproti IAT.

Hlavní role EMR v léčbě ischemické mozkové příhody je rekanalizace, která za normálních okolností znamená obnovení cévní průchodnosti na straně uzávěru. Nesmíme ovšem zapomenout na význam reperfúze, což znamená obnovení toku tkáněmi, zásobovanými uzavřenou tepnou. Kombinace rekanalizace a reperfúze je komplexnější, klinicky možná nejrelevantnější faktor, předurčující výsledek mozkové mrtvice [114]. Samotná rekanalizace, tedy obnovení proximální cévní průchodnosti, negarantuje reperfúzi tkání distálních větví za okluzí. Disproporce mezi stupněm revaskularizace hodnocená pomocí TICI a výsledkem vyjádřeným pomocí mRS v naší studii tak může být vysvětlena perzistující poruchou perfúze navzdory endovaskulární léčbě u pacientů s M-AIS. Využití multimodálních zobrazovacích technik včetně CT a MR perfúze se zdají být užitečné pro selekci pacientů s M-AIS, kteří mají dobrou pravděpodobnost profitovat z endovaskulárních revaskularizačních technik [25, 104–107]. Zásadní je ovšem etická otázka, zda na základě vyšetření jako je MR nebo CT perfúze některé pacienty eliminovat z endovaskulárního výkonu, který by jim mohl pomoci. Tato perfúzní vyšetření mají své limity a omezení, nemají zcela absolutní výpovědní hodnotu a také stojí jistý vyšetřovací čas a čas softwarového postprocesingového zpracování lékařem. Na druhou stranu poskytují dodatečnou informaci, že již není z ischemické mozkové tkáně co zachraňovat, že mozková tkáň vyčerpala své rezervy a není možný návrat k původnímu stavu. To jsou otázky, na které se bude odpovídat v budoucnosti.

Shrnutí

Na závěr lze konstatovat, že jsme demonstrovali bezpečnost a přínos endovaskulární léčby mechanickou rekanalizace EMR pomocí zařízení Solitaire, jako součást léčby pacientů s těžkou mozkovou mrtvicí M-AIS do 8 hodin od začátku příznaků mozkové mrtvice, pokud se nelepší jejich neurologický stav a pokud selhává rekanalizace uzávěru velké mozkové tepny po plné dávce IVT v první hodině po podání. Tyto závěry byly v souladu s guidelines of the American Heart Association/American Stroke Association z roku 2013 i 2018 pro časný management endovaskulárního výkonu u pacientů s mozkovou mrtvicí při uzávěru velké tepny, neodpovídajících na léčbu IVT. Úspěšnost endovaskulární léčby iCMP dána správnou a časnou indikací. Stanovení selekčních kritérií pro pacienty, kteří by mohli mít primární benefit z endovaskulární léčby po těžké mozkové mrtvici M-AIS, tudíž vyžaduje další zkoumání v dodatečných studiích.

Tyto prezentované výsledky vznikly v době, kdy ještě nebyl jednoznačně prokázán pozitivní přínos a efekt endovaskulární léčby, který byl následně dokumentován nedávnými randomizovanými studiemi, které změnili postoj k endovaskulární léčbě a na jejichž základě došlo k úpravě guidelines pro léčbu pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou. V této době se ještě čekalo na efekt IVT, záhy nastoupila tzv. bridging terapie, tedy mechanická rekanalizace byla zahájena provedena ještě v průběhu podání IVT. V této době jsme rutinně v rámci diagnostiky iCMP nepoužívali automatizovanou CTP analýzu, jako v dalším období.

Cite this article as:

Vanicek J, Bulik M, Brichta J, Jancalek R. Utility of a rescue endovascular therapy for the treatment of major strokes refractory to full-dose intravenous thrombolysis. *Br J Radiol* 2014;87:20130845.

FULL PAPER

Utility of a rescue endovascular therapy for the treatment of major strokes refractory to full-dose intravenous thrombolysis

^{1,2}J VANICEK, MD, PhD, ^{1,2}M BULIK, MD, ³J BRICHTA, MD and ^{2,4}R JANCALEK, MD, PhD

¹Department of Diagnostic Imaging, St Anne's University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

²International Clinical Research Centre, St Anne's University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

³Department of Neurology, St Anne's University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

⁴Department of Neurosurgery, St Anne's University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

Address correspondence to: Dr Radim Jancalek

E-mail: radim.jancalek@fnusa.cz

Objective: Large artery occlusion (LAO) in patients with major stroke predicts poor revascularization by intravenous thrombolysis (IVT) and more likely results in a poor outcome. We focused on the effects of intra-arterial thrombolysis (IAT) and endovascular mechanical recanalization (EMR) as rescue therapies in major strokes refractory to IVT.

Methods: A retrospective analysis of 87 patients (National Institutes of Health Stroke Scale >20), who did not respond to full-dose IVT due to LAO, was performed based on their endovascular therapy status. IAT was performed as an intra-arterial infusion of alteplase, and EMR was provided by the Solitaire device™ (Covidien, Dublin, Ireland). The recanalization and 3-month outcome rates after IAT/EMR were correlated with a group of patients who were scheduled to receive endovascular treatment but who underwent only IVT.

Results: We achieved successful recanalization by IAT and EMR in 68.7% and 76.7% of patients, respectively. Despite no significant differences in mortality between IAT and EMR, a trend towards better outcomes after IAT and a statistically significant increase for outcome-modified Rankin scale (mRS) 0–3 (45.7%) and mRS 0–2 (34.9%) after EMR was noted when compared with IVT. The degree of recanalization did not correlate with the functional results except for the good-moderate outcome after successful recanalization by EMR.

Conclusion: EMR by the Solitaire device is a safe and beneficial method for the rescue treatment of patients with major stroke whose neurological status does not improve and who fail to recanalize the LAO after a 1-h full dose of IVT.

Advances in knowledge: The article verifies efficiency of the Solitaire device in major strokes.

Stroke is the third most common cause of death in developed countries, exceeded only by coronary heart disease and cancer. Generally, acute ischaemic strokes (AIS) account for >80% of the total number of strokes, and up to 20% of these strokes are severe due to a large artery occlusion (LAO). The World Health Organization estimates that approximately 15 million people suffer stroke worldwide each year. One-third of whom die and another third are permanently disabled. Although the incidence of stroke is declining in many developed countries as a result of better high blood pressure control and smoking reduction, the absolute number of strokes is increasing because of the ageing population.

Moreover, owing to health comorbidities and behavioural risks, the severity of AIS after the onset is an independent prognostic factor associated with outcome. The most

commonly used scale for the measurement of stroke severity that has demonstrated prognostic value is the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). Generally, patients with mild strokes (NIHSS <4) have no visible or only minimal arterial occlusion, and they are likely to have a good outcome even without therapy. By contrast, patients with the most severe strokes (NIHSS >20) have a high probability of large and more proximal vessel occlusions, which predicts poor revascularization by intravenous thrombolysis (IVT) alone and leads to poorer outcomes regardless of treatment methods.¹

Prompt reperfusion of the ischaemic brain is the cornerstone of effective therapy for AIS and results in better clinical outcomes. IVT is currently the only validated approach for the effective treatment of stroke patients. Its administration to patients is recommended during a period

from 3 h to a maximum of 4.5 h from stroke onset.² An intravenous route also remains the fastest way to initiate treatment, particularly at primary stroke centres. The traditional time window for AIS treatment is prolonged for intra-arterial thrombolysis (IAT) to 6 h and for endovascular mechanical recanalization (EMR) up to 8 h from stroke onset or from the last time the patient was known to be without symptoms.^{1,7}

Although IAT is the standard treatment in many centres, it remains an off-label therapy for any available fibrinolytic agent that requires further confirmation of its safety and efficacy for on-label applications. The hypothesis of our study is that intra-arterial delivery of a fibrinolytic agent directly into the thrombus forms a relatively high local concentration of the agent that cannot be achieved by systemic administration. We subsequently propose that combined IVT and IAT might be a more efficient way to achieve rapid recanalization in cases of LAO. A higher potential for more complete recanalization by IAT has been studied, mainly in two randomized, multicentre, controlled trials [Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT)-I and PROACT-II] and numerous other case series.¹ Despite a demonstrated high recanalization rate for IAT, the number of patients who demonstrate a positive and long-term functional outcome cannot be predicted as a result of the outcome of IVT alone.³

From a mechanical viewpoint, artery occlusion results in a need for the development of devices for endovascular removal of blood clots. There are currently four devices cleared by the Food and Drug Administration (FDA) for EMR of arterial occlusion in patients with AIS, including the Merci retrieval system®, the Penumbra system®, the Solitaire device™ and the Trevo® retriever. Although these devices have been successfully approved for restoring blood flow within occluded arteries, none of them currently has FDA clinical approval because of the need for a demonstrated superior effect compared with IVT in comparative randomized trials. According to recent studies, there are strong advantages to using the Solitaire device, including a higher recanalization level, better safety and improved clinical outcomes than for the Merci retrieval system.⁴

Many recent studies do not demonstrate the benefits of endovascular techniques as primary therapy procedures in AIS treatment compared with IVT. On the other hand, these studies have mostly tried to prove the efficiency of endovascular vs intravenous treatment in patients across all spectrums of stroke severity, with a predominance of patients with NIHSS ≤ 20 . However, patients with a major AIS (M-AIS; NIHSS >20) who have a high probability of LAO and/or large thrombus length respond less well to IVT, thus these specific patients could profit from endovascular techniques.³ The aim of our study was to compare recanalization rates and outcomes of rescue IAT and EMR in patients with M-AIS who do not improve after full-dose IVT.

METHODS AND MATERIALS

A prospectively collected database of patients with AIS, who received treatment at the Stoke Unit of the St Anne's University Hospital in Brno, Czech Republic, were analysed retrospectively. A total of 87 patients refractory to full-dose IVT were indicated for an additional endovascular procedure (IAT or EMR) from

February 2008 to September 2012. In accordance with the development of endovascular procedures, our centre changed its treatment strategy during the time interval of this study from IAT to EMR. IAT was the primary additional therapy with IVT until the introduction of EMR techniques in April 2010.

All patients were evaluated by a stroke neurologist after admission to the hospital, and the initial NIHSS was recorded. Then, they underwent emergency brain CT and head-neck CT angiography according to the local protocol. CT scans were evaluated for evidence of early signs of infarction, vessel thrombosis or bleeding. All patients received full-dose IVT by recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) (0.9 mg kg^{-1} , maximum dose 90 mg) within 3 h of AIS onset. The patients with LAO who presented as refractory to IVT were selected for rescue endovascular treatment. The failure of IVT corresponded to no improvement or worsening of neurological status, as assessed by NIHSS score, and/or no signs of recanalization or early arterial reocclusion during the 1-h rtPA infusion as detected by transcranial Doppler ultrasonography obtained every 30 min.⁵ The degree of LAO in patients indicated for endovascular treatment was thereafter confirmed by intraprocedural digital subtraction angiography. All patients were admitted to the stroke unit with standard monitoring. Anticoagulant therapy was started 24 h after the procedure if a control brain CT ruled out the presence of a haemorrhage. Any intracranial bleeding leading to neurological deterioration was marked as symptomatic. Repeat brain CT scans were routinely obtained after another 24 h or whenever a patient's neurological condition worsened.

Procedure and techniques

All endovascular procedures were performed under general anaesthesia in a biplane neuroangiography suite equipped with digital subtraction angiography and road mapping capabilities. IAT was performed by direct microcatheter as an intradot infusion of rtPA (up to 22 mg) following full-dose IVT. From 2010, interventional neuroradiologists attempted EMR using the Solitaire device, continuing until successful recanalization was achieved or until three passes of the device through any vessel had been completed.

Data analysis

Only patients with a M-AIS corresponding to NIHSS >20 and an LAO [i.e. the internal carotid artery (ICA), the proximal M1 segment of the middle cerebral artery (MCA) or the basilar artery (BA)] according to CT angiography were enrolled in the study. They were divided according to prescribed endovascular technique into either an IAT or EMR group. In addition to the patients observed after endovascular treatment, we also observed a small control group of patients with NIHSS >20 undergoing unsuccessful IVT (IVT group), who were indicated for endovascular treatment that could not ultimately be completed owing to anatomical or technical hindrances.

Anonymized angiograms before and after the endovascular treatment were analysed by the same independent neuroradiologist, and the degree of revascularization was expressed according to the thrombolysis in cerebral infarction (TICI) classification.⁶ In-line with published studies, we marked TICI ≥ 2 involving the partial

Table 1. Overview of the intravenous thrombolysis (IVT), intra-arterial thrombolysis (IAT), and endovascular mechanical recanalization (EMR) groups

Characteristics	IVT	IAT	EMR
Number of patients	10.3% (9/87)	36.8% (32/87)	52.9% (46/87)
Age, years (median, years)	69 (range, 53–83)	65 (range, 25–86)	63 (range, 33–83)
Gender			
Male	66.7% (6/9)	53.1% (17/32)	54.3% (25/46)
Female	33.3% (3/9)	46.9% (15/32)	45.7% (21/46)
Artery			
ICA	11.1% (1/9)	43.8% (14/32)	17.4% (8/46)
MCA	66.7% (6/9)	12.8% (4/32)	58.7% (27/46)
BA	22.2% (2/9)	43.8% (14/32)	23.9% (11/46)
Admission			
Time to IAT/EMR, hours		3.9 (range, 2.7–4.7)	4.4 (range, 3.1–5.3)
NHSS	27 (range, 22–30)	24 (range, 21–29)	23 (range, 21–28)
Before treatment			
TICI 0	88.9% (8/9)	75% (24/32)	69.6% (32/46)
TICI 1	11.1% (1/9)	25% (8/32)	30.4% (14/46)
Treatment			
Treatment time, hours		1.8 (range, 1.5–2.2)	1.6 (range, 0.7–3.0)
After treatment			
TICI 0	88.9% (8/9)	6.3% (2/32)	8.7% (4/46)
TICI 1	11.1% (1/9)	25.0% (8/32)	15.2% (7/46)
TICI 2a	0% (0/9)	13.8% (5/32)	21.7% (10/46)
TICI 2b	0% (0/9)	25.0% (8/32)	19.6% (9/46)
TICI 3	0% (0/9)	28.1% (9/32)	34.8% (16/46)
ICH	0% (0/9)	6.25% (2/32)	4.3% (2/46)
Outcome (3 months)			
mRS 0–2 per minor	0% (0/9)	28.1% (9/32)	34.9% (16/46)*
mRS 3 per moderate	0% (0/9)	6.3% (2/32)	10.8% (5/46)
mRS 4–5 per major	22.2% (2/9)	28.1% (9/32)	10.7% (5/46)
mRS 6 per death	77.8% (7/9)	37.5% (12/32)	43.5% (20/46)

BA, basilar artery; ICA, internal carotid artery; ICH, intracerebral haemorrhage; MCA, middle cerebral artery; mRS, modified Rankin scale; NHSS, National Institutes of Health Stroke Score; TICI, thrombolysis in cerebral infarction score.

Bracket denotes the significant difference to IVT group when comparing outcome categories in general.

*Differences to IVT with statistical significance $p < 0.05$.

(TICI 2a) and complete recanalization (TICI 2b and 3) as successful vessel recanalization.

Clinical functional outcome was measured using the modified Rankin scale (mRS) after 3 months. The patients were divided according to their outcomes into groups with minor disability (mRS 0–2), moderate disability (mRS 3), major disability (mRS 4–5) and death (mRS 6). Generally, only results in the range from mRS 0–2 are considered to be good outcomes. Because we focused on patients with M-AIS, we defined a group of favourable “good-moderate” outcomes as “minor-moderate

disability” (mRS 0–3), where minor disability corresponded with functional independence of the patient and patients with acceptable moderate disability who required some help but were able to walk unassisted.

The data were analysed using the SPSS® Statistics software (IBM Corporation, Armonk, NY). Non-parametric Mann-Whitney tests were used to analyse significant differences between median values. A Student's *t*-test of independent samples was performed to compare means, and either a Pearson's χ^2 test or Fisher's exact test was used to compare proportions.

RESULTS

A total of 87 patients with M-AIS (NIHSS >20) due to LAO (ICA, MCA and BA) at admission to a hospital were eligible for an endovascular treatment between February 2008 and September 2012. The patients ($n = 32$) undergoing IAT between February 2008 and March 2010 comprised 17 males and 15 females, with a median age at treatment of 65 years. Subsequently, the rest of the patients ($n = 46$) treated by EMR between April 2010 and September 2012 comprised 25 males and 21 females, with a median age at treatment of 63 years. Overall, nine patients indicated for endovascular treatment underwent initial digital subtraction angiography without any following endovascular treatment owing to anatomical and/or technical hindrance. This control group treated by IVT alone included six males and three females with a median age of 69 years. Owing to an absence of any significant differences in the non-Gaussian distribution of age among the IVT, IAT and EMR groups ($p = 0.093$), subsequent comparisons were processed regardless of patient age.

The main baseline characteristics for all patient sets are presented in Table 1. Differences in distribution of vascular territories between IAT and EMR groups are caused by an extension of treatment possibilities owing to the introduction of EMR in our centre. Thus, the transport of patients with MCA occlusion (and expected better prognosis) from local stroke units to our complex cerebrovascular centre could probably account for the increase in the total number of patients in the EMR group, especially those with MCA occlusion.

Degree of revascularization

The degree of vessel recanalization of both endovascular procedures was assessed by the TICI score in the final angiography finding (Table 1). Overall, arteries displayed successful recanalization of expected vascular territory (TICI ≥ 2) in 73.1% of cases after the endovascular treatment (IAT and EMR). Taking the prescribed endovascular method into consideration, EMR results showed a non-significantly higher degree of successful revascularization (76.1%) compared than those of IAT (68.7%; $p = 0.605$). The success of the endovascular treatment was significantly gender dependent in the EMR group ($p = 0.008$). Complete recanalization (TICI 2b and 3) by EMR was mainly achieved in males, whereas partial filling of the vascular territory (TICI 2a) was achieved more frequently in females. Neither the sex of the patients nor the age of the patient influenced the degree of vessel recanalization in the IAT group ($p = 0.596$), regardless of the endovascular technique used, *i.e.* IAT or EMR ($p = 0.633$ or 0.133 , respectively). We found no significant difference in the degree of recanalization among the occluded ICA, MCA and BA after IAT ($p > 0.999$) or after EMR ($p = 0.795$; Figure 1). The degrees of vessel recanalization in ICA, MCA and BA were also not dependent on the prescribed endovascular technique ($p = 0.343$, >0.999 and >0.999 , respectively).

Functional outcome

The functional results of the patients undergoing the appropriate endovascular treatment were assessed by mRS after 3 months (Table 1). In addition to a good outcome, usually defined as mRS 0–2, the range 0–3 of mRS was considered to

represent a favourable good–moderate outcome, and a mRS of 6 determined mortality.

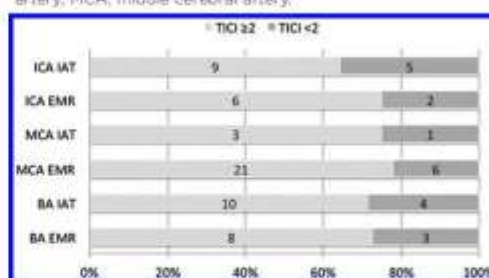
Outcome of intravenous thrombolysis vs both the endovascular techniques

All patients with M-AIS who did not respond to initial IVT and underwent digital subtraction angiography but received no endovascular treatment eventually had a major disability (22.2% mRS 5) or died (77.8% mRS 6) within 3 months. 32 (41.0%) patients treated with IAT/EMR had good–moderate outcomes with minor–moderate disability and 25 (32.1%) of them even had good–excellent outcomes after 3 months. Moreover, 14 (18.0%) patients had major disability (mRS 4–5) after the same period of time. Neurologic deterioration and/or major comorbidities resulting in death were present in 32 (41.0%) patients, regardless of the endovascular treatment. The outcomes of the patients treated by both the endovascular methods differed significantly from the outcomes of the patients undergoing only IVT ($p = 0.024$). Despite non-significant results between mortality rates ($p = 0.072$), good–moderate outcomes were significantly more frequent after the endovascular treatment ($p = 0.023$) than the group of patients undergoing only IVT.

Outcome of intravenous thrombolysis vs each endovascular technique separately

When the outcome in patients with M-AIS and persisting LAO after IVT was compared with the outcome in patients undergoing endovascular treatment by IAT, there were no significant differences in good as well as good–moderate outcomes or in mortality after 3 months ($p = 0.167$, 0.083 and 0.057 , respectively). On the other hand, the proportions of good–moderate outcomes ($p = 0.009$) and even good outcomes (mRS ≤ 2 ; $p = 0.043$) were significantly higher after EMR than the outcome in patients who underwent only unsuccessful IVT. However, there were no significant differences in mortality between IVT and EMR groups after 3 months ($p = 0.078$).

Figure 1 Dependence of successful recanalization [thrombolysis in cerebral infarction (TICI) ≥ 2] on the endovascular technique used in separate occluded arteries. BA, basilar artery; EMR, endovascular mechanical recanalization group; IAT, intra-arterial thrombolysis group; ICA, internal carotid artery; MCA, middle cerebral artery.



Outcome of intra-arterial thrombolysis vs endovascular mechanical recanalization

The differences in functional outcomes did not reach statistical significance between the IAT and EMR sets ($p = 0.163$), as well as when comparing individual outcome groups after the same period of time (minor disability vs minor-moderate disability vs major disability vs death; $p = 0.6255, 0.354, 0.072$ and 0.646 , respectively; Table 1). The degree of disability after 3 months did not differ significantly when comparing the occluded arteries (ICA, MCA and BA) separately for IAT ($p = 0.315$) and EMR ($p = 0.935$), nor did the outcome between IAT and EMR for a particular artery occlusion ($p = 0.998, 0.345$ and 0.692 ; Figure 2).

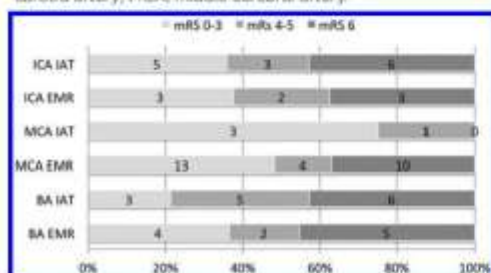
Relationship between degree of recanalization and functional outcome

The comparison of outcomes 3 months after IAT and the degree of recanalization described by TICI showed a trend towards more good-moderate outcomes after a successful recanalization (TICI ≥ 2), and severe disability (mRS 4–5) or death were more frequent after failed recanalization (TICI < 2). Nevertheless, these correlations were not statistically significant with regard to the occluded artery (Table 2). Although, there was no significant correlation between the 3-month outcome and the degree of recanalization for particular arteries after EMR, we found a positive correlation when the comparison was made, regardless of the occluded artery ($p = 0.014$). The good-moderate outcome after EMR was significantly more frequent in patients with successful artery recanalization, but failed revascularization did not significantly determine a bad functional result.

Relationship between time to recanalization and functional outcome

There was no significant correlation between time to recanalization and outcome in both the endovascular groups (IAT and EMR; $p = 0.443$ and 0.329 , respectively).

Figure 2. Dependence of the good-moderate outcome [modified Rankin scale (mRS) ≤ 3] and mortality (mRS 6) on the used endovascular technique in the separate occluded arteries. BA, basilar artery; EMR, endovascular mechanical recanalization group; IAT, intra-arterial thrombolysis group; ICA, internal carotid artery; MCA, middle cerebral artery.



Risk of intracerebral bleeding

Our endovascular procedures were complicated by symptomatic intracerebral bleeding in two (6.25%) patients after IAT and two (4.3%) patients after EMR. Both patients after IAT died within 3 months, as did one patient after EMR. The final patient observed after EMR had a severe disability (mRS 5) after 3 months. The rate of bleeding complications was not significantly different between the two endovascular methods of treatment ($p > 0.999$).

DISCUSSION

The most important variable predicting good outcomes after AIS treatment is the early and successful recanalization of the occluded artery, corresponding to Grades 2a, 2b and 3 using the TICI classification. Based on a meta-analysis of > 2000 patients with AIS, Rha and Saver⁷ determined the overall spontaneous recanalization rate to be 24.1%. The recanalization rate after IVT was approximately twice the spontaneous rate and reached 46.2%.

Nevertheless, IVT has only a modest effect in stroke due to LAO and nearly no potential to recanalize occluded vessels if the thrombus length exceeds 8 mm.⁸ In addition, stroke caused by cholesterol and calcified emboli or based on atherosclerotic stenosis responds poorly to IVT. Because AIS due to LAO have a higher morbidity and mortality than other AIS types, new treatment strategies as alternative options to IVT have been studied in an attempt to improve the degree of revascularization, as have outcomes in major strokes due to proximal occlusions of the large cerebral vessels, such as the ICA, MCA and BA.⁹ Although there is a growing interest in recanalization of artery occlusions by endovascular techniques, their efficacy in treatment of AIS remains unclear.

Unfortunately, IVT is available only within a period of 3–4.5 h and has contraindications, such as recent surgery. Another disadvantage of IVT is that the recanalization rate is $< 50\%$.¹⁰ Intra-arterial delivery of fibrinolytic agents directly into the thrombus results in a relatively high local concentration of the agent that cannot be reached by systemic administration. The higher potential for more complete recanalization by IAT has mainly been explored in two randomized, multicentre, controlled trials (PROACT-I and PROACT-II) and numerous other case series.³ Despite the demonstrated higher recanalization rate of IAT, only 40–50% of patients with favourable angiographic findings demonstrate a positive, long-term, functional outcome.³ Because many of these studies, including the most recent Interventional Management of Stroke III study, have demonstrated only a minor or non-significant increase in good outcomes, IAT with recombinant pro-urokinase or rtPA still represents an "off-label" therapy that may be considered as a supplementary therapy for carefully selected patients with an M-AIS of < 6 h duration and who do not recanalize or clinically improve after IVT.²

In our retrospective study, we assessed the effect of IAT in patients with M-AIS (NIHSS > 20) who do not show an improvement in their neurological status and who failed to

Table 2. Relationship between the degree of recanalization [thrombolysis in cerebral infarction (TICI)] and the functional outcome [modified Rankin Scale (mRS)] in the intra-arterial thrombolysis (IAT) and endovascular mechanical recanalization (EMR) groups.

Assessment	IAT		EMR	
	TICI <2	TICI ≥2	TICI <2	TICI ≥2
ICA				
mRS 0-2 (%)	0.0 (0/5)	44.4 (4/9)	0.0 (0/2)	33.3 (2/6)
mRS 0-3 (%)	20.0 (1/5)	44.4 (4/9)	0.0 (0/2)	50.0 (3/6)
mRS 4-5 (%)	20.0 (1/5)	22.2 (2/9)	50.0 (1/2)	16.7 (1/6)
mRS 6 (%)	60.0 (3/5)	33.4 (3/9)	50.0 (1/2)	33.3 (2/6)
MCA				
mRS 0-2 (%)	0.0 (0/1)	66.7 (2/3)	16.7 (1/6)	52.4 (11/21)
mRS 0-3 (%)	100.0 (1/1)	66.7 (2/3)	16.7 (1/6)	57.1 (12/21)
mRS 4-5 (%)	0.0 (0/1)	33.3 (1/3)	33.3 (2/6)	9.5 (2/21)
mRS 6 (%)	0.0 (0/1)	0.0 (0/3)	50.0 (3/6)	33.4 (7/21)
BA				
mRS 0-2 (%)	0.0 (0/4)	30.0 (3/10)	0.0 (0/3)	25.0 (2/8)
mRS 0-3 (%)	0.0 (0/4)	30.0 (3/10)	0.0 (0/3)	50.0 (4/8)
mRS 4-5 (%)	25.0 (1/4)	40.0 (4/10)	33.3 (1/3)	12.5 (1/8)
mRS 6 (%)	75.0 (3/4)	30.0 (3/10)	66.7 (2/3)	37.5 (3/8)
Overall				
mRS 0-2 (%)	0.0 (0/10)	40.9 (9/22)	9.1 (1/11)	42.9 (15/35)
mRS 0-3 (%)	20.0 (2/10)	40.9 (9/22)	9.1 (1/11)	54.3 (19/35) ^a
mRS 4-5 (%)	20.0 (2/10)	31.8 (7/22)	36.4 (4/11)	11.4 (4/35)
mRS 6 (%)	60.0 (6/10)	27.3 (6/22)	54.5 (6/11)	34.3 (12/35)

BA, basilar artery; ICA, internal carotid artery; MCA, middle cerebral artery.

Bracket denotes positive correlation between the degree of recanalization and outcome in general.

^aPositive correlation between the outcome category and the degree of recanalization with statistical significance $p < 0.05$.

recanalize the LAO within 1 h after IVT as measured by transcranial Doppler ultrasound.⁵ This IAT was the primary supplement therapy in addition to IVT in our institution until the introduction of EMR techniques in April 2010. We achieved an overall successful recanalization rate (TICI ≥2) of approximately two-thirds (68.7%) of patients, which is comparable to other studies.¹ Despite the generally poor prognosis of patients with M-AIS and failed IVT, we found only a general trend towards better functional results after 3 months in the group undergoing additional IAT and no statistically significant differences compared with the IVT treatment alone. A good-moderate functional result (mRS ≤3) was observed in approximately one-third of patients (34.4%), which corresponds to the approximately 50% of patients with long-term functional outcomes after successful recanalization as noted by Hallevi et al.³

Some researchers believe that IAT may be beneficial for patients with diminished collateral circulation; typically, in proximal MCA occlusions, approximately a quarter of patients have a poor collateral flow measured by the Sylvian fissure and the

leptomeningeal convexity vessels on CT angiography.¹⁰ Because the lenticulostriate arteries are not collateralized from the cortex in patients with a proximal MCA occlusion, the use of treatment strategies such as IAT, which result in a higher recanalization rate, may decrease the risk of a poor outcome due to infarction of the internal capsule. Despite the lack of statistical significance for IAT efficiency in M-AIS due to LAO, we must note that some of our patients benefitted from additional IAT, mainly those with the proximal MCA occlusion. Thus, the collateral circulation providing retrograde filling of ischaemic territory is an additional important element of revascularization that still must be considered.

Because recanalization of a long-segment artery occlusion by IAT alone was often unsuccessful in spite of the larger volume of fibrinolytic agent and results of the pilot studies showing the superior recanalization rate of EMR, the endovascular approach for AIS is now shifting from IAT to EMR. Initial studies researching efficiency of EMR in AIS treatment used the Merci[®] retriever (Concentric Medical, Fremont, CA; Merci and

multi-Merci trials) and reported an overall successful revascularization rate in approximately 65% of the patients. Afterwards, in the multi-Merci trial that analysed data from the largest prospective registry of mechanical embolectomy in patients who failed IVT, successful recanalization was reported in 80% of patients, but a good clinical outcome was noted in only approximately one-third (31.6%) of patients enrolled, the same as the portion (33.4%) who died.¹¹

According to the most recent guidelines from the American Heart Association/American Stroke Association² the Merci, Penumbra system, Solitaire and Trevo thrombectomy devices can be used for mechanical recanalization in carefully selected patients (Class IIa; Level of Evidence B), but their ability to improve patient outcomes has not yet been established. The Solitaire, a self-expanding retrievable stent originally designed for the treatment of cerebral aneurysms, is the most widely used device at present because its recanalization rate was confirmed by the SWIFT study to be near 90%, which is superior to findings in the Penumbra Pivotal Stroke trial (81.6%) and the multi-Merci trial (69.5%).¹²

At our institution, we are using the Solitaire device for EMR in patients with M-AIS due to LAO refractory to IVT as of April 2010. Based on our data, we have achieved a good recanalization rate (marked as TICI >2) in 76.1% of patients, which corresponds with the generally reported recanalization success rate of the Solitaire device. Despite the high recanalization rate, the outcomes of our patients were inferior to the results of the SWIFT study and even lower than the generally presented good results (mRS ≤ 2) with IVT. 34.9% of all the patients with NIHSS >20 at admission to a hospital were fully independent (mRS ≤ 2), and 45.7% of patients had good-moderate outcomes (mRS ≤ 3) after 3 months. Although a good outcome after stroke is usually considered to include only full functional independence (mRS ≤ 2), we think that a good-moderate functional result corresponding to mRS ≤ 3 in patients with M-AIS should be considered an acceptable outcome because mRS 3 denotes, at worst, moderately disabled people who require some help, but who are able to walk unassisted.

The results of the studies that focused on EMR treatment of IAS are equivocal because some trials in patients with stroke found that EMR therapy is not superior to the standard systemic treatment with intravenous tPA. For example, one of the most recent studies focused on the benefit of a combined endovascular approach towards intravenous tPA alone but was stopped early because it did not find a significant difference in functional outcomes after IVT followed by an endovascular therapy, as compared with IVT alone.¹³ However, our results cannot be directly compared with those of studies comprising patients with the full spectrum of stroke severity because the severity of a stroke as expressed by NIHSS at admission is only one important predictor of the outcome.¹

Broderick et al¹³ also speculated that the efficacy of endovascular therapy would be greater mainly in participants with severe stroke (NIHSS score ≥ 20). Nevertheless, they have found no significant difference in the proportion of patients with a good

outcome (mRS ≤ 2) after 90 days when comparing their endovascular-therapy group and their group undergoing IVT alone; they achieved only 23.8% good outcomes after endovascular treatment. We, however, have achieved a higher proportion of patients with a good outcome (34.9% with mRS ≤ 2). This discrepancy could be explained by our choice of device. While the authors of the aforementioned study used not only the Solitaire but also other devices that have generally lower recanalization rates, we used only the Solitaire device for EMR treatment.

In addition to patients observed after endovascular treatment, we also observed a small group of patients with M-AIS undergoing unsuccessful IVT who were indicated for endovascular treatment but could not be operated on owing to anatomical or technical hindrances. When we compared our results from EMR with the outcomes of this control group, we found significantly better results not only for good-moderate outcomes (mRS ≤ 3) but also for fully independent patients (mRS ≤ 2) at 3 months from EMR. Thus, the difference between Broderick et al's¹³ and our study may not only be due to a different type of revascularization device but also be due to the different profiles of the patients for the validation of EMR efficiency. Broderick et al used patients with no angiographic evidence of a treatable occlusion, who may have had generally better prognoses than patients with persistent artery occlusion in our study. Generally, patients with mild strokes (NIHSS <4) often have no visible or only minimal arterial occlusion, and they are likely to have a good outcome without any therapy. By contrast, patients with the most severe strokes (NIHSS >20) are more likely to have a poor outcome regardless of treatment methods.¹ Thus, it is questionable to directly compare the effectiveness of endovascular techniques and the results of IVT in the whole spectrum of stroke patients because endovascular treatment is preferentially designated for treatment of LAO that causes more severe AIS with generally worse outcomes.

Similar to the IAT group, we found no significant differences in the degree of recanalization or in clinical outcomes when we compared results after EMR according to the individual arteries.

Because our study focused on patients with a severe type of AIS, we predicted a high mortality rate regardless of the endovascular treatment. Overall mortality did not significantly differ between the IAT and EMR groups (37.5% and 43.5%, respectively). Although other studies have found overall lower mortality rates, our findings correspond to the results of the Merci registry study in which mortality was 40–50% in patients with NIHSS >25 despite successful recanalization.¹ Moreover, similar mortality rates of 33.8% have been described in patients with NIHSS >20 after the endovascular treatment of stroke in the most recent study by Broderick et al.¹³ Because our rate of significant intracerebral haematoma reached 6.25% after IAT and 4.3% after EMR, this high mortality corresponds to the natural course of M-AIS rather than to direct complications of the endovascular procedures. Because an approximately 40% mortality rate has been found in published studies comprising patients with AIS and NIHSS >20 at admission who were treated only by IVT, we conclude that our endovascular procedures do not improve

mortality rates in patients with M-AIS treated primarily by full-dose IVT.

As we have noted, the rate of successful recanalization in M-AIS due to LAO is comparable to the general values in patients with all degrees of a stroke severity. Thus, the recanalization rate is a feature of the endovascular procedure rather than the nature of the stroke. On the other hand, the outcomes of patients with M-AIS do not correspond to the high degrees of recanalization. When we compared the recanalization rate and the outcome of our patients, we found no correlation between these results in either group of endovascular treatment, except for a significant correlation between successful recanalization (TICI ≥ 2) and a good-moderate outcome (mRS ≤ 3) after EMR treatment. In addition, we did not confirm any significant correlation between time to recanalization and 3-month outcome after IAT as well as after EMR. However, recanalization is a more minor predictor of clinical outcome than reperfusion and the initial NIHSS score.¹⁴ Because recanalization, i.e. restoration of proximal vessel patency, does not guarantee tissue reperfusion owing to distal branch occlusions, a higher probability of persistent reperfusion failure after endovascular treatment of LAO and a high initial NIHSS score of patients with M-AIS could affect the 3-month outcome more strongly than time to recanalization up to 6 h for IAT and 8 h for EMR. Thus, multimodal imaging techniques including perfusion imaging seem to be very helpful for the selection of patients with M-AIS who have a good likelihood of profiting from endovascular revascularization techniques.¹⁵

Although we have found no statistical correlation between time to recanalization and outcome in the both endovascular groups (IAT and EMR), short time from symptom onset to recanalization is one of main prognostic factors for predicting a good clinical

outcome after thrombectomy at 3 months.¹⁶ Thus, it is presumable that longer time to recanalization in a rescue endovascular therapy is another factor that negatively affects the 3-month outcome and results in generally worse outcomes in our study compared than those reported in the recent literature.⁷

A major limitation of our single-centre study is its retrospective nature and a relatively small number of cases mainly in the control IVT group. It is caused by a limited number of patients with M-AIS and persistent LAO who failed IVT and did not undergo additional endovascular treatment in the time window. Thus, large multicentric prospective clinical trials are needed to prove the benefit of a rescue endovascular therapy for patients with M-AIS who fail to IVT.

In conclusion, we demonstrated that EMR by the Solitaire device is safe and beneficial for the rescue treatment of patients with M-AIS of up to 8 h of duration who do not improve their neurological status and who fail to recanalize the LAO by full-dose IVT within 1 h. The findings support a recommendation in the most recent guidelines of the American Heart Association/American Stroke Association for the early management of stroke patients with LAO non-responding to IVT. Because of a disconnect between artery recanalization rates and functional outcomes, the success of endovascular methods in the treatment of an ischemic stroke is a question of correct and early indication rather than a question of method effectiveness in general. Thus, the determination of selection criteria for the patients who could primarily benefit from endovascular treatment after M-AIS needs to be further investigated with additional studies.

FUNDING

Supported by European Regional Development Fund—Project FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

REFERENCES

1. Abou-Chebl A. Intra-arterial therapy for acute ischemic stroke. *Neurotherapeutics* 2011; **8**: 400–13. doi: 10.1007/s13311-011-0059-8
2. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demerschall BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; **44**: 870–947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a
3. Haklevi H, Barreto AD, Liebeskind DS, Morales MM, Martin-Schild SB, Abraham AT, et al. Identifying patients at high risk for poor outcome after intra-arterial therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* 2009; **40**: 1780–5. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.535146
4. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; **380**: 1241–9. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61384-1
5. Rubiera M, Ribo M, Pagola J, Coscojuela P, Rodriguez-Luna D, Maisterra O, et al. Bridging intravenous-intra-arterial rescue strategy increases recanalization and the likelihood of a good outcome in non-responder intravenous tissue plasminogen activator-treated patients: a case-control study. *Stroke* 2011; **42**: 993–7.
6. Kallmes DF. TICI: if you are not confused, then you are not paying attention. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; **33**: 975–6. doi: 10.3174/ajnr.A2905
7. Rha J-H, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007; **38**: 967–73. doi: 10.1161/01.STR.0000258112.14918.24
8. Biedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Singde R, Deuschl G, Jansen O. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke* 2011; **42**: 1775–7. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.609693
9. Kundziella D, Cortsen M, Eskesen V, Hansen K, Holthmannspötter M, Hojgaard J, et al. Update on acute endovascular and surgical stroke treatment. *Ann Neurol Scand* 2013; **127**: 1–9. doi: 10.1111/j.1600-0404.2012.01702.x
10. Ishkhanian A, McCullough-Hicks ME, Appelboom G, Piazza MA, Hwang BY, Bruce SS, et al. Improving patient selection for endovascular treatment of acute cerebral ischemia:

- a review of the literature and an external validation of the Houston IAT and THRIVE predictive scoring systems. *Neurology Focus* 2011; **30**: E7.
11. Alshikhlee A, Pandya DJ, English J, Zaidat OO, Mueller N, Gupta R, et al. Merci mechanical thrombectomy retriever for acute ischemic stroke therapy: literature review. *Neurology* 2012; **79**(Suppl. 1): S126–34. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182697e89
 12. Koh JS, Lee SJ, Ryu C-W, Kim HS. Safety and efficacy of mechanical thrombectomy with solitaire stent retrieval for acute ischemic stroke: a systematic review. *Neuro-intervention* 2012; **7**: 1–9. doi: 10.5469/ neuroint.2012.7.1.1
 13. 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**: 893–903. doi: 10.1056/NEJMoa1214300
 14. Elmaghi A, Brooks J, d'Este C, Zhang L, Swartz RH, Lee TY, et al. Reperfusion is a stronger predictor of good clinical outcome than recanalization in ischemic stroke. *Radiology* 2013; **269**: 240–8. doi: 10.1148/radiol.13122327
 15. Bivard A, Spratt N, Levi C, Parsons M. Perfusion computer tomography: imaging and clinical validation in acute ischaemic stroke. *Brain* 2011; **134**(Pt 11): 3408–16. doi: 10.1093/brain/awr257
 16. Raoult H, Engèle E, Ferré JC, Gentric JC, Benzière T, Stamm A, et al. Prognostic factors for outcomes after mechanical thrombectomy with solitaire stent. *J Neuro-radiol* 2013; **40**: 252–9. doi: 10.1016/j.neurad.2013.04.001

Část 4:

Zkušenosti našeho centra se selekcí pacientů pro mechanickou trombektomii pomocí automatizované CT perfúzní analýzy "RAPID" a srovnání s perfúzními trombektomickými studii:

V randomizovaných studiích byla prokázána mechanická trombektomie v léčbě uzávěru mozkové tepny jako účinná a bezpečná. Některé z těchto studií používaly pro výběr vhodných kandidátů pro mechanickou trombektomii automatickou CT perfúzní analýzu. Tato část práce prezentuje naše zkušenosti a srovnání s těmito studii.

Jedná se o retrospektivní analýzu pacientů, léčených v době od ledna 2016 do prosince 2017 mechanickou trombektomií. Všichni pacienti měli pomocí multifázické CTA, kterou používáme pro diagnostiku tepenných okluzí, prokázán uzávěr mozkové tepny v přední cirkulaci (a.cerebri interna ICA, a.cerebri media MCA, část M1 nebo M2 a stav kolaterál. Dále všichni měli zjištěn stav mozkové perfúze pomocí CTP s automatickou analýzou RAPID.

Vstupní kritéria splnilo 62 pacientů (průměrný věk 70.1 ± 13.6 let, ženy 48.5%, NIHSS skóre měli průměrně 16 (IQR=13-20), ASPECTS 8 (IQR=7-9), objem infarktu byl průměrně 20 ml (IQR=2-36) a objem penumbry byl 145.5 ml (IQR=107-184). Průměrný čas od vzniku mrtvice po zobrazovací vyšetření byl 1 hodina 32 minut, čas od vzniku mrtvice po reperfúzi byl 3 hodiny a 50 minut, medián času od CT vyšetření

po reperfúzi byl 1 hodina a 56 minut. TICI 2b/3 byl dosažen u 42 pacientů (67.7%), 23 pacientů (37%) mělo mRS 0 až 2 po 90 dnech.

Současné randomizované studie demonstrují, že mechanická trombektomie s aktuálními neurotrombektomickými instrumentáři představuje vysoce efektivní a bezpečnou léčbu pro pacienty s akutní ischemií mozku při uzávěru v přední cirkulaci, provedenou do 6 hodin po vzniku mrtvice.

Studie s rozšířeným časovým oknem pro léčbu, a sice DAWN a DEFUSE 3, prokazují klinický benefit u pacientů léčených mezi 6 a 24 hodinami po vzniku mrtvice, kteří měli na perfúzním vyšetření prokázanou zachranitelnou tkáň.

Od roku 2016 jsme zařadili do vyšetřovacího protokolu multifázickou CTA a CTP s automatickou analýzou RAPID, můžeme tedy srovnat naše data s výsledky publikovaných studií. Smyslem tohoto článku je porovnat krátkodobé i dlouhodobé klinické výsledky pacientů, kteří byli vybíráni k mechanické rekanalizaci pomocí automatizované CT perfúzní analýzy.

Metoda:

Byla retrospektivně analyzována data pacientů, léčených od ledna 2016 do prosince 2017. Všichni měli prokázaný uzávěr tepny v přední cirkulaci (ICA, MCA M1 až M2), všichni měli provedenu mCTA a CTP.

Zobrazovací protokol a hodnocení:

Nativní CT, mCTA od aortálního oblouku po vertex hlavy (Calgary stroke protokol) a CTP. Komerčně dostupný automatický analyzátor perfúzních dat RAPID (iSchemaView) počítá objemy core, penumbra a mismatch. Zobrazovací vyšetření (nativní CT, mCTA, CTP při přijetí a kontrolní CT za 24 hodin) byla hodnocena dvěma zkušenými lékaři nezávisle na sobě. Časné ischemické změny byly hodnoceny pomocí ASPECTS. Kolaterální systém byl klasifikován podle mCTA, ve srovnání s druhou stranou. Výsledný infarkt byl hodnocen také pomocí ASPECTS na CT vyšetření po 24 hodinách, včetně přítomnosti hemoragie. Periprocedurální DSA bylo hodnoceno pomocí modifikované TICI škály.

Klinické hodnocení:

Stav pacienta byl hodnocen pomocí NIHSS na začátku léčby a mRS po 90 dnech. Skóre bylo zjišťováno osobně, nebo telefonicky, pokud nebyl možný osobní kontakt. Technický úspěch reperfúze je definován pomocí TICI. Byly hodnoceny časy od nástupu příznaků po CT vyšetření, od nástupu příznaků po reperfúzi a čas od CT vyšetření po reperfúzi.

Statistická analýza:

Viz originál článku.

Výsledky:

Celkem 62 pacientů splňovalo stanovená kritéria, medián NIHSS byl 16 (IQR 13-20), ASPECTS 8 (IQR 7-9), objem infarktu 20 ml (IQR 2-36), penumbra 145,5 (IQR 107-184). Srovnání našich výsledků je v tabulce 4 přiložené publikace dole. Medián času od nástupu příznaků po CT byl 1 hodina a 32 minut, od nástupu příznaků po reperfúzi byl 3 hodiny a 50 minut a od CT po reperfúzi byl 1 hodina a 56 minut. TICI 2b-3 bylo dosaženo u 42 pacientů (67,7%), 23 pacientů (37%) mělo mRS 0-2 po 90 dnech.

Diskuze:

Ve srovnání se studii měli při přijetí naši pacienti větší ischemické jádro (medián 20 ml). Bylo diskutováno, zda zpřísnění selekčních kritérií může vest ke zvýšení počtu pacientů s dobrým klinickým výsledkem, nebo ke snížení léčebného efektu. Naše analýza ukazuje, že signifikantní prediktor dobrého klinického výsledku je úspěšná reperfúze TICI 2b/3. Nebyl zde vztah dobrého nebo špatného klinického výsledku a ischemického jádra na CTP při přijetí. Všichni naši pacienti splňovali doporučená vstupní perfúzní kritéria pro ischemické jádro < 50 ml u SWIFT-PRIME, nebo < 70 ml u EXTEND-IA.

Předchozí studie demonstrovaly, že rychlost celého procesu je přímo spojený s lepším klinickým výsledkem, tedy redukce času procedury musí být cílem zlepšení, zejména v časech door-to-groin and groin-to-reperfusion.

Co se týká klinického výsledku, definovaného jako mRS 0-2 po třech měsících, naše výsledky jsou podobné jako u SWIFT-PRIME (mRS 0-1 18% vs. 20%; mRS 0-2 37% vs. 35%). Relativně menší počet pacientů s dobrým tříměsíčním klinickým výsledkem ve srovnání s ostatními trombektomickými studiemi může být vysvětlen menším počtem úspěšných reperfúzí (TICI 2b/3 67.7% vs. 76%-88%).

Naše studie má pár limitací: naše studie je retrospektivní a analýza hodnotí relativně omezený počet pacientů (nezahrnovali jsme pacienty, kteří neměli z nějakých důvodů mCTA, CTP a podstoupili rovnou trombektomii, třeba transferovaní z jiných nemocnic, kde už absolvovali zobrazovací vyšetření). Cílem naší studie bylo zhodnotit efekt využití multimodálního zobrazovacího protokolu pro výběr pacientů vhodných k mechanické trombektomii. Netestovali jsme hypotézy, týkající se klinického využití CTP a korelaci s výsledným klinickým stavem. Statisticky nevyšla predikce výsledného klinického stavu a objemu ischemického jádra, ale výsledný klinický stav nezáleží pouze na objemu ischemie, ale také na její lokalizaci, postižení elokventní zóny, motorické kortikospinální dráhy, nebo ušetření motorického kortexu.

CTP může pomoci odhalit pacienty s velmi rozsáhlým core - nad 70 resp. 100 ml, kteří s vysokou pravděpodobností nebudou profitovat z intervenční léčby.

Závěr:

Prediktorem výsledného klinického stavu, definovaného pomocí skóre mRS po 3 měsících, bylo dosažení úspěšné rekanalizace. Lze konstatovat, že naše využití

automatizované CTP analýzy lze aplikovat v běžné klinické praxi, hlavně z praktického hlediska: zde jen těžko můžeme stanovit testovatelnou hypotézu. Automatizovaná analýza CTP poskytuje rychlou a užitečnou informaci o rozsahu a charakteru ischemie. V terapeutickém okně do 6 hodin CTP může pomoci eliminovat pacienty s maligním CTP profilem a bezvyslednou, marnou reperfúzi. V okně nad 6 hodin nebo u neznámé doby vzniku mrtvice je přínosná v pozitivní selekci kandidátů pro mechanickou trombektomii. Klinický benefit užití CTP pro klinickou praxi jako součásti rutinního neurozobrazovacího protokolu v rozdílných časových oknech bude objasněn v budoucích multicentrických a mezinárodních studiích.

Single-Centre Experience with Patients Selection for Mechanical Thrombectomy Based on Automated Computed Tomography Perfusion Analysis—A Comparison with Computed TomographyCT Perfusion Thrombectomy Trials

Jiri Vanicek, MD, PhD,^{*,1} Petra Cimflova, MD,^{*,+1} Martin Bulik, MD, PhD,^{*}
 Jiri Jarkovsky, PhD, MSc,[‡] Veronika Prelecova, MSc,[‡]
 Viktor Szeder, MD, PhD, MSc,[¶] and Ondrej Volny, MD, PhD^{†§||}

Background: In randomized clinical trials, mechanical thrombectomy (MT) was proved to be a highly effective treatment of acute ischemic stroke which improved clinical outcomes. Some of the trials used automated computed tomography perfusion (CTP) analysis for selection of participants. We present a single-center experience with CTP selection and comparison with CTP trials. **Methods:** Data of consecutive MT patients (from January 2016 to December 2017) were retrospectively reviewed. All patients with multiphase CT angiography confirmed the presence of anterior circulation large vessel occlusion/s in the intracranial internal carotid artery and/or middle cerebral artery (M1 or M2) and with admission brain CTP analyzed by RAPID software were included into the analysis. **Results:** Sixty-two patients fulfilled the inclusion criteria (mean age was 70.1 ± 13.6 years, females 48.5%). At baseline, National Institutes of Health Stroke Scale score was 16 (IQR = 13–20), Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) was 8 (IQR = 7–9), CTP core volume was 20 mL (IQR = 2–36), and CTP penumbra volume was 145.5 mL (IQR = 107–184). Time from stroke onset to imaging was 1 hour 32 minutes, time from stroke onset to reperfusion was 3 hours 50 minutes, and median time from CT to reperfusion was 1 hour 56 minutes. Modified thrombolysis in cerebral infarction 2b/3 was achieved in 42 patients (67.7%). Twenty-three patients (37%) had modified Rankin scale 0–2 at 90 days. **Conclusions:** Our analysis of CTP-selected patients for MT supports clinical applicability of automated CTP analysis into everyday clinical practice. **Key Words:** Mechanical thrombectomy—CT perfusion—RAPID—single-centre experience

© 2019 Published by Elsevier Inc. on behalf of National Stroke Association.

From the *Department of Medical Imaging, St. Anne's University Hospital and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic; †International Clinical Research Centre, Stroke Research Program, St. Anne's University Hospital, Brno, Czech Republic; ‡Institute of Biostatistics and Analytics, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic; §Departments of Clinical Neurosciences, Calgary Stroke Program, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, Canada; ||Department of Neurology, St. Anne's University Hospital and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic; and ¶Division of Interventional Neuroradiology, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, California.

Received October 3, 2018; revision received December 20, 2018; accepted December 26, 2018.

Funding Statement: This work was supported by the National Program of Sustainability II, Czech Republic, grant number LQ19015.

Competing Interests Statement: Petra Cimflova is a consultant for SchemaView, Inc.; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

Contributorship Statement: Drs. Vanicek, Cimflova, Bulik, Szeder and Volny—substantial contributions to the conception and design of the work, drafting the work, and revising it critically for intellectual content. Des. Jarkovsky and Prelecova—analysis and interpretation of data. Erick Harr—English editing. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Level of Evidence: Level 4, Case series.

Address correspondence to Petra Cimflova, MD, Department of Medical Imaging, St. Anne's University Hospital and Faculty of Medicine, Masaryk University, Pekarska 53, Brno 602 00, Czech Republic. E-mail: petra.cimflova@nusa.cz.

¹These authors contributed equally to this work.

1052-3057/\$ - see front matter

© 2019 Published by Elsevier Inc. on behalf of National Stroke Association.

<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.12.041>

Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, Vol. ■■, No. ■■ (■■■), 2019: ■■–■■■

1

Introduction

Recent randomized clinical trials (RCTs) demonstrated that mechanical thrombectomy (MT) with second-generation neurothrombectomy devices represents a highly effective and safe treatment for patients with acute ischemic stroke due to a large cerebral artery occlusion in the anterior cerebral circulation when performed within 6 hours after symptoms onset.¹⁻⁶

Following trials with an extended time window for the treatment, DAWN (DWI or CT perfusion [CTP] Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo) and DEFUSE 3 (Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke), showed the clinical benefit on 90 days functional outcome for thrombectomy patients who had last been known to be well between 6 and 24 hours prior to presenting stroke symptoms and who had the evidence of salvageable tissue on perfusion imaging.^{7,8}

Since the neuroimaging protocol at our comprehensive stroke center from 2016 includes noncontrast computed tomography (CT), multiphase CT angiography (mCTA), and CTP evaluated automatically by RAPID software as used in all above mentioned perfusion trials, we decided to analyze real-world data and present our single-center experience and comparisons with above mentioned RCTs.

The main aim of our study was to compare short-term and long-term clinical outcomes in patients who were selected to undergo MT based on automated CTP analysis.

Methods

Patient Selection

Data of consecutive MT patients from January 2016 to December 2017 were retrospectively reviewed. All patients with mCTA confirmed presence of the anterior circulation large vessel occlusion in the intracranial internal carotid artery and/or middle cerebral artery (M1 or M2) and with admission imaging including mCTA and CTP were included into the analysis.

Ethics approval was obtained from the local Institutional Review Boards (the Boards waived the need for patient consent).

Imaging Protocol

Patients suspected of experiencing acute ischemic stroke and presenting no history of either renal failure or contrast allergy routinely undergo a noncontrast CT, mCTA from the aortic arch to vertex (Calgary Stroke Program protocol), and CTP.

Noncontrast CT was acquired on a multidetector scanner (120 kV, 328 mAs [419 mAs/slice], Brilliance iCT 256; Philips Healthcare, Cleveland, OH) with a section thickness of 9 mm and an image reconstruction of 3 mm.

For the CTP protocol, 40 mL of contrast agent (Iomeron 300; Mallinckrodt Pharmaceuticals; Dublin, Ireland) was power injected at 5 mL/s followed by a saline chase of 50 mL at 5 mL/s. Sections of 8 cm thickness were acquired at 10 mm slice thickness. Scanning began after a delay of 5 seconds from contrast injection in every 1.8 seconds for 75 seconds.

Image Processing

Commercially available automatic software (RAPID, iSchemaView) was used to generate perfusion maps and calculate volumes of ischemic core (regional Cerebral Blood Flow (CBF) <30%), critically hypoperfused tissue— ischemic penumbra (time to the maximum of the residue function [T_{max}] > 6 seconds) and mismatch volume.

Image Analysis

Patient study images (admission CT, mCTA, digital subtraction angiography studies, and 24-hour control CT) were assessed independently of each other by consensus of 2 experienced readers (P.C. and O.V.) during different sessions. Early ischemic changes were assessed on CT using the ASPECT scoring system. The collateral status was scored on the mCTA as good, moderate, or poor as previously described. Good collaterals were defined as pial vessels with no delay or a delay of 1 phase on mCTA in filling in when compared with the asymptomatic hemisphere, and normal extent within the ischemic territory. Moderate collaterals were defined as pial vessels with a delay of 2 phases in filling in and normal to decreased extent, or as pial vessels with a 1-phase delay and a significantly reduced number of vessels, or the presence of regions with no vessels within the ischemic territory. Poor collaterals were defined as just a few or no vessels visible in any phase within the ischemic territory.⁹

Final infarction was assessed using the ASPECTS on a 24-hour control CT and the presence or absence of haemorrhagic transformation was noted (ECASS II classification). Angiographic studies from the endovascular procedure were assessed for reperfusion using the modified thrombolysis in cerebral infarction (TICI) score. The modified TICI score is a 5-point scale that ranges from 0 (no reperfusion) to 3 (complete reperfusion of the previously ischemic territory) including grade 2c (almost complete reperfusion).¹⁰

Clinical Assessment

Clinical assessments were performed at baseline and included the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score and, at 90 days by the modified Rankin scale (mRS), both were determined by certified raters.

Outcomes

The primary efficacy outcome was the ordinal score on the mRS, range: 0 (no symptoms) to 6 (death) at day 90.

The score was assessed in person, or by telephone if an in-person visit was not feasible. The secondary efficacy outcome was functional independence (defined as a score on the mRS of 0-2) at day 90. The primary safety endpoints were death within 90 days and the occurrence of symptomatic intracranial hemorrhage, defined as parenchymal hematoma type 2 on a 24-hour control CT.

The technical efficacy of the endovascular procedure was defined as a modified TIC1 score of 2b (50%-90% reperfusion) to 3 (complete reperfusion).

The procedure-related outcomes were characterized by the time from symptom onset to admission imaging (CT), the time from symptom onset to reperfusion, and the time from CT to reperfusion.

Statistical Analysis

Standard descriptive statistics was applied in the analysis; absolute, and relative frequencies for categorical variables and mean supplemented with standard deviation or median supplemented by interquartile range (IQR) for continuous variables. The relation of clinical endpoint and its potential predictors was analyzed using logistic regression and described by odds ratios, their confidence intervals, and statistical significance; $P = .05$ was taken as a level of statistical significance in all analyses. Statistical analysis was computed using the SPSS 25.0.0.1 software (IBM Corporation, 2017).

Medians of core/penumbra in our cohort and in the RCTs were compared. Statistical significance of difference between our cohort and the RCTs was estimated by using a 2 sample t test with following assumptions: (1) normal distribution of log transformed data and (2) standard deviation estimated from the IQR.

Results

From January 2016 to December 2017, a total number of 62 patients fulfilled the inclusion criteria (mean age was 70.1 ± 13.6 years, females 48.5%). Patients' characteristics are shown in Table 1. At baseline, the median NIHSS score was 16 (IQR = 13-20). The baseline median ASPECTS was 8 (IQR = 7-9). The median infarct volume was 20 mL (IQR = 2-36), median penumbra volume was 145.5 mL (IQR = 107-184). Comparison of our cohort with the CTP-thrombectomy trials is summarized in Table 2.

The median time from the stroke onset to imaging was 1 hour 32 minutes, median time from the stroke onset to reperfusion was 3 hours 50 minutes, and the median time from the CT to reperfusion was 1 hour 56 minutes (Table 3). The modified TIC1 2b/3 was achieved in 42 patients (67.7%). Twenty-three patients (37%) had mRS 0-2 at 90 days.

Table 4 summarizes results of univariate logistic regression.

Univariate models were constructed for each potential predictor and their effects were evaluated separately. In all models, the outcome measure was a 90-day mRS score of 0-2.

Discussion

In our analysis we evaluated real-world thrombectomy data from a high volume centre in the Czech Republic and compared the data with RCTs which used an automated CTP analysis (RAPID software) for patient selection.

From a demographic standpoint, our and above mentioned CTP-trials' cohorts were balanced in age, sex, admission NIHSS score, and comorbidities. From an imaging standpoint, our and CTP-trials' cohorts were balanced in admission ASPECTS and clot localization in the anterior cerebral circulation. Patients in our cohort had larger admission ischemic cores (median 20 mL) and penumbra (145 mL) in comparison to the CTP trials, which selected their participants according to perfusion mismatch (SWIFT PRIME, EXTEND IA, DEFUSE 3) or clinical/imaging mismatch (DAWN). The difference in the size of core was statistically significant in comparison to DAWN ($P = .001$) and DEFUSE study ($P = .019$). However, this estimated results needed to be taken with some caution as the data was tested assuming the normal distribution within the particular patient cohorts. It was discussed previously that strict patient selection criteria might have potentially increased the rate of patients who had a good clinical outcome but, on the other hand, reduced treatment effect.¹¹ Our analysis showed that a significant predictor for good clinical outcome was the successful reperfusion (TIC1 2b/3). There was no association of either good or poor clinical outcome with the volume of the ischemic core on admission CTP in our cohort. A possible explanation might be that all patients met the recommended perfusion criteria for ischemic core (defined as <50 mL in the SWIFT-PRIME trial) or less than 70 mL in the EXTEND-IA trial, respectively). These findings indicate that volume of the core is just 1 parameter and that clinical outcome is dependent on other variables such as the localization of core (eg, ischemic injury/damage to the motor corticospinal tract), the volume of salvagable penumbra and its localization in hypoperfused territory as well as the level and time of successful reperfusion.

Previous trials have demonstrated that workflow speed is strongly associated with better functional outcomes, thus the reduction of procedural times must be targeted in clinical practice.¹²⁻¹⁴ The majority of patients included into our analysis were treated within the 6-hour time window from the symptom onset, which reflects efficient acute stroke care management at the regional level.¹⁵ On the other hand, there is still a place for improvement at our centre, especially in door-to-groin and groin-to-reperfusion times.¹⁶

In terms of clinical outcome, defined as mRS 0-2 after 3 months, this single-centre experience showed comparable rates of good outcome with the SWIFT-PRIME trial (mRS 0-1 18% versus 20%; mRS 0-2 37% versus 35%). The relative decrease in the number of patients with a good 3-month clinical outcome in comparison to other throm-

ARTICLE IN PRESS

4

J. VANICEK ET AL.

Table 1. Participants demographics, baseline imaging characteristics, procedural measures, and outcomes

Variable	Category/descriptive statistics	Study group (N = 62)
Age-y	Mean \pm standard deviation	70.1 \pm 13.6
Sex-no. (%)		
	Males	32 (51.6 %)
	Females	30 (48.4 %)
Baseline NIHSS score	Median	16.0
	Interquartile range	13.0-20.0
Baseline CT ASPECTS	Median	8.0
	Interquartile range	7.0-9.0
Clot localisation, no. (%)		
	M1	45 (72.6 %)
	M2	7 (11.3 %)
	Terminal internal carotid artery	10 (16.1 %)
Pial collaterals, no. (%)		
	Poor	7 (11.3 %)
	Medium	28 (45.2 %)
	Good	26 (41.9 %)
RAPID core (mL)	Median	20.0
	Interquartile range	2.0-36.0
RAPID penumbra, mL	Median	145.5
	Interquartile range	107.0-184.0
RAPID mismatch, mL	Median	118.5
	Interquartile range	84.0-153.0
IV Thrombolysis, no. (%)		43 (69.4 %)
Procedural measures, h:min		
	Median time from stroke onset to groin puncture ^a (IQR)	2:45 (2:15-4:38)
	Median time from CT onset to reperfusion ^b (IQR)	1:56 (1:36-2:38)
	Median time from stroke onset to reperfusion ^c (IQR)	3:50 (3:00-5:27)
Thrombolysis in cerebral infarction, no. (%)		
	0-2a	20 (32.3 %)
	2b-3	42 (67.7 %)
Follow-up ASPECTS	Median	6.5
	Interquartile range	4.0-8.0
Haemorrhagic transformation, no. (%)		
	HI1 + HI2 + PHI	15 (24.2 %)
	PH2	2 (3.2 %)
Modified Rankin scale 3 mo, no. (%)		
	0-1	11 (17.7 %)
	0-2	23 (37.1 %)
Comorbidities, no. (%)		
Hypertension		49 (79.0 %)
	Hyperlipidemia	30 (48.4 %)
	Diabetes mellitus	16 (25.8 %)
	Atrial fibrillation	23 (37.1 %)
	Smoking (previous or current)	9 (14.5 %)
	Ischemic heart diseases	23 (37.1 %)
	Previous stroke	7 (11.3 %)

Abbreviations: CT, computed tomography; IQR, interquartile range; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale.

^acounted on smaller N = 51, due to some patients missing data.^bcounted on smaller N = 50, due to some patients missing data.^ccounted on smaller N = 44, due to some patients missing data.

Table 2. Comparison of Brain thrombectomy data with randomized clinical trial using automated CTP analysis (RAPID)

Variable	Category	Brain (N=62)	SWIFT PRIME (N=98)	EXTEND IA (N=35)	DAWN (N=107)	DEFUSE (N=92)
Age, y	Mean ± SD	70.1/13.6	65.0 ± 12.5	68.6 ± 12.3	69.4 ± 14.1	70.0 (59.0-79.0)
Sex, no. (%)	Male	32 (51.6 %)	54/98 (55 %)	17 (49 %)	51 (52 %)	46 (50 %)
NIHSS score	Median	16.0	17.0	17.0	17.0	16.0
	IQR	13.0-20.0	13.0-19.0	13.0-20.0	13.0-21.0	10.0-20.0
CT ASPECTS	Median	8.0	9.0	NA	NA	8.0
	IQR	7.0-9.0	7.0-10.0	NA	NA	7.0-9.0
Clot localisation, no. (%)	M1	45 (72.6 %)	62/93 (67 %)	20 (57 %)	83 (78 %)	60 (65 %)
	M2	7 (11.3 %)	13/93 (14 %)	4 (11 %)	2 (2 %)	2 (2 %)
	ICA	10 (16.1 %)	17/93 (18 %)	11 (31 %)	22 (21 %)	32 (35 %)
	Other	7 (11.3 %)	NA	NA	NA	NA
RAPID core, mL	Median	20.0	Target perfusion mismatch 83/98 (85%)*	12.0	7.6	9.4
	IQR	2.0-36.0	4.0-32.0	2.18	2.0-18.0	2.3-25.6
Core volume Brain versus other groups, <i>P</i> value†	Median	145.5	-	106.0	-	114.7
	IQR	107.0-184.0	-	76.0-137.0	-	79.3-146.3
Penumbra volume Brain versus other groups, <i>P</i> value†	Median	118.5	-	100%	-	10 (11 %)
	IQR	84.0-153.0	-	100%	-	69/91 (76 %)
RAPID mismatch	Median	118.5	31/98 (32 %)	25/29 (86 %)	5 (5 %)	10 (11 %)
	IQR	43 (69.4 %)	73/83 (88 %)	NA	90 (84 %)	69/91 (76 %)
IV Thrombolysis, no. (%)	Follow-up ASPECTS	NA	NA	NA	24h-infarct volume	24h-infarct volume
TICI 2b/3	Median	6.5	PH2	PH2	8.0 cc	35.0 cc
Control imaging	Median	4.0-8.0	PH2	PH2	0-48.0	18.0-82.0
	IQR	2 (3.2 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	66 %	8 (9 %)
Extent of infarction	PH2	1 (1 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	66 %	8 (9 %)
	PH2	1 (1 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	66 %	8 (9 %)
Hemorrhagic transformation, no. (%)	PH2	1 (1 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	66 %	8 (9 %)
	PH2	1 (1 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	66 %	8 (9 %)

(Continued)

Table 2 (Continued)

Variable	Category	Brono (N = 62)	SWIFT PRIME (N = 98)	EXTEND IA (N = 35)	DAWN (N = 107)	DEFUSE (N = 92)
mRS 3 mo. no. (%)						
	0-1	11 (18 %)	20 (20 %)	18 (52 %)	31 %	26 %
	0-2	23 (37 %)	36 (35 %)	25 (72 %)	48 %	54 %

Abbreviations: CTP, computed tomography perfusion; ICA, internal carotid artery; IQR, interquartile range; mRS, modified Rankin scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; SD, standard deviation; TICI, thrombolysis in cerebral infarction.

*The target mismatch profile was defined as the core infarct lesion measured 50 mL or less, the volume of tissue with a time to maximum delay of more than 10 s was 100 mL or less, and the mismatch volume was at least 15 mL, and the mismatch ratio was more than 1.8.

[†]Statistical significance of difference between our cohort and the RCTs was estimated by using a 2 sample t test with following assumptions: (1) normal distribution of log transformed data and (2) standard deviation estimated from the IQR.

Table 3. Comparison of procedural times

	Brono (N = 62)	SWIFT PRIME (N = 98)	EXTEND IA (N = 35)	DAWN (N = 107)	DEFUSE (N = 92)
Time interval: brain					
Symptom onset to groin puncture* (IQR)	2:45 (2:15-4:38)	3:44 (2:45-4:35)	3:30 (2:46-4:11)	NA	NA
CT to reperfusion* (IQR)	1:56 (1:56-2:38)	0:57 (0:30-1:20)	1:33 (1:11-2:18)	NA	0:59
Stroke onset to reperfusion* (IQR)	3:50 (3:00-5:27)	NA	4:08 (3:24-4:37)	NA	NA

Abbreviations: CT, computed tomography; IQR, interquartile range.

*The time interval expressed as the median.

ARTICLE IN PRESS

MECHANICAL THROMBECTOMY BASED ON AUTOMATED COMPUTED TOMOGRAPHY PERFUSION ANALYSIS

7

Table 4. Relation of clinical result mRS 0-2 (endpoint) with predictors

Univariate logistic regression		N	endpoint	OR (95% CI)	P value
Age	<70	27	10 (16.1 %)	-	-
	70+	35	13 (21.0 %)	1.01 (.36-2.84)	.99
Sex	Female	30	6 (9.7 %)	-	-
	Male	32	17 (27.4 %)	4.53 (1.46-14.07)	.01*
NIHSS score	Median and less	36	15 (24.2 %)	-	-
	More than median	26	8 (12.9 %)	.62 (.22-1.80)	.38
CT ASPECTS	Median and less	38	14 (22.6 %)	-	-
	More than median	24	9 (14.5 %)	1.03 (.36-2.96)	.96
Clot localisation	M1	45	17 (27.4 %)	-	-
	M2	7	4 (6.5 %)	2.43 (.46-12.81)	.30
	ICA + tICA	10	2 (3.2 %)	5.33 (.62-45.99)	.13
Collaterals	Good	26	11 (18.0 %)	-	-
	Medium	28	10 (16.4 %)	.23 (.02-2.17)	.20
	Poor	7	1 (1.6 %)	.76 (.25-2.27)	.62
RAPID core	20 mL and more	32	11 (17.7 %)	-	-
	10-20 mL	9	3 (4.8 %)	1.43 (.46-4.44)	.53
	0-10 mL	21	9 (14.5 %)	.96 (.20-4.57)	.95
IV Thrombolysis	No	18	7 (11.5 %)	-	-
	Yes	43	16 (26.2 %)	.93 (.30-2.89)	.90
TICI	Other	21	3 (4.8 %)	-	-
	2b-3	42	20 (32.3 %)	5.71 (1.46-22.42)	.01*
HTN	No	13	5 (8.1 %)	-	-
	Yes	49	18 (29.0 %)	.93 (.26-3.27)	.91
HLP	No	32	9 (14.5 %)	-	-
	Yes	30	14 (22.6 %)	2.24 (.78-6.41)	.13
DM	No	19	19 (30.6 %)	-	-
	Yes	4	4 (6.5 %)	.47 (.13-1.70)	.25
AFib	No	39	17 (27.4 %)	-	-
	Yes	23	6 (9.7 %)	.46 (.15-1.41)	.17
Smoking	No	53	18 (29.0 %)	-	-
	Yes	9	5 (8.1 %)	2.43 (.58-10.18)	.22
IHD	No	39	15 (24.2 %)	-	-
	Yes	23	8 (12.9 %)	.85 (.29-2.50)	.77
Previous stroke	No	55	22 (35.5 %)	-	-
	Yes	7	1 (1.6 %)	.25 (.03-2.22)	.21
Time from stroke onset to CT	Median and less	26	10 (18.9 %)	-	-
	More than median	27	11 (20.8 %)	1.10 (.37-3.31)	.87
Time from stroke onset to reperfusion	6 h and less	37	18 (40.9 %)	-	-

(Continued)

ARTICLE IN PRESS

8

J. VANICEK ET AL.

Table 4 (Continued)

Univariate logistic regression		N	endpoint	OR (95% CI)	P value
Time from CT to groin puncture	More than 6 h	7	3 (6.8 %)	.96 (.30-3.22)	.97
	Median and less	29	13 (22.0 %)	-	-
Time from CT to reperfusion	More than median	30	10 (16.9 %)	.62 (.21-1.77)	.37
	Median and less	25	13 (26.0 %)	-	-
	More than median	25	9 (18.0 %)	.52 (.17-1.61)	.26

Abbreviations: AFib, Atrial Fibrillation; CI, confidence intervals; CT, computed tomography; DM, Diabetes Mellitus; HLP, Hyperlipoproteinemia; HTN, Hypertension; IHD, Ischemic Heart Disease; mRS, modified Rankin scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; OR, odds ratio; TICI, thrombolysis in cerebral infarction.

*TICI 2b-3 and also the male sex were statistically significant.

bectomy trials might be explained by lower rates of successful reperfusion and the nonrandomized design of our study (TICI 2b/3 67.7% versus 76%-88%). Additionally, the fact that patients in our cohort had larger cores may reflect in the lower rates of good clinical outcome. In a recent study by Rebello et al,¹⁷ it was demonstrated that patients with large cores (more than 50 mL) and large mismatch profiles may still benefit from endovascular treatment, and reach a favourable shift in the distribution of 90-day mRS score. However, the rate of good clinical outcome (mRS 0-2) was lower (25%) in comparison to the trials with relatively small cores.

Our study has several limitations. We are aware that our comparisons with the RCTs are merely qualitative, since our data are based on retrospective and single-center analysis with a relatively limited number of patients. The aim of this study was to evaluate the effect of using the multimodal imaging protocol for the selection of patients indicated to MT and the correlation with the final clinical outcome, so only patients with admission CTP imaging were included. As clinical evaluation of disability and outcome (NIHSS and mRS) was not completely blind, there may be a source of bias.

In conclusion, our analysis of CTP-selected patients for MT supports clinical applicability of automated CTP analysis into everyday clinical practice. Multimodal imaging protocols have a potential to better distinguish patients with a malignant CTP profile and thus prevent futile reperfusion as well as avoid excluding patients who may still benefit from the endovascular treatment regardless the time of onset or in patients with unknown time of onset.

References

- Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2014;372:1412-1420.
- Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 1-12.
- Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1504-1509.
- Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;150211090-353006.
- 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.
- 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00163-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00163-X).
- Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 2018;378:708-718.
- Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018;378:110-121.
- Menon BK, D'Esteiro CD, Qazi E, et al. Multi-phase CTA: a new tool for the imaging triage of patients with acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 2015;10:307-308.
- Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke* 2013;44:2650-2663.
- Fiehler J. The time-reset effect. *Clin Neuroradiol* 2017;27:3-5.
- Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1279.
- Sheth SA, Jahan R, Gullu J, et al. Time to endovascular reperfusion and degree of disability in acute stroke. *Ann Neurol* 2015;78:584-593.
- Ribo M, Molina CA, Cobo E, et al. Association between time to reperfusion and outcome is primarily driven by the time from imaging to reperfusion. *Stroke* 2016;47:999-1004.
- Volny O, Krájčín A, Belasková S, et al. Mechanical thrombectomy performs similarly in real world practice: a 2016 nationwide study from the Czech Republic. *J Neurointerv Surg* 2018;10:741-745.
- Goyal M, Jadhav AP, Wilson AT, et al. Shifting bottlenecks in acute stroke treatment. *J Neurointerv Surg* 2016;8:1099-1100.
- Rebello LC, Bousslama M, Haussen DC, et al. Endovascular treatment for patients with acute stroke who have a large ischemic core and large mismatch imaging profile. *JAMA Neurol* 2017;74:34.

Literatura:

1. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C (1990) A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project--1981-86. 2. Incidence, case fatality rates and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarachnoid haem. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:16–22
2. Kalita Z. (2004) Národní cerebrovaskulární program. *Ces a slov Neurol Neurochir* 67:4–7
3. Kalita Z. (2006) Akutní cévní mozkové příhody. *Jesenius Maxdorf*
4. Kalvach P (2010) Mozkové ischemie a hemorhagie. *Grada Publishing*
5. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, et al (2007) Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atheros. *Circulation* 115:e478-534
6. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, Bluhmki E (1997) Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke*. doi: 10.1161/01.STR.28.5.957
7. Duvernoy HM, Delon S, Vannson JL. Cortical blood vessels of the human brain. *Brain Res Bull.* 1981;7(5):519-579.
8. Menon BK, O'Brien B, Bivard A, Spratt NJ, Demchuk AM, Miteff F, Lu X, Levi C, Parsons MW (2013) Assessment of leptomeningeal collaterals using dynamic CT angiography in patients with acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 33:365–71
9. Bang OY, Saver JL, Buck BH, et al (2008) Impact of collateral flow on tissue fate in acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:625–629
10. Miteff F, Levi CR, Bateman GA, Spratt N, McElduff P, Parsons MW (2009) The independent predictive utility of computed tomography angiographic collateral status in acute ischaemic stroke. *Brain* 132:2231–2238
11. Bang OY, Saver JL, Kim SJ, Kim G-M, Chung C-S, Ovbiagele B, Lee KH, Liebeskind DS (2011) Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* 42:693–699
12. Caplan LR, Hennerici M (1998) Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Arch Neurol* 55:1475–1482
13. Menon BK, Smith EE, Modi J, Patel SK, Bhatia R, Watson TWJ, Hill MD, Demchuk AM, Goyal M (2011) Regional leptomeningeal score on CT angiography predicts clinical and imaging outcomes in patients with acute anterior circulation occlusions. *AJNR Am J*

Neuroradiol 32:1640–5

14. Christoforidis GA, Mohammad Y, Kehagias D, Avutu B, Slivka AP (2005) Angiographic assessment of pial collaterals as a prognostic indicator following intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Am J Neuroradiol* 26:1789–1797
15. Menon BK, D’Esterre CD, Qazi EM, Almekhlafi M, Hahn L, Demchuk AM, Goyal M (2015) Multiphase CT Angiography: A New Tool for the Imaging Triage of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Radiology* 142256
16. Adams H, Bendixen B, Kappelle L, et al (1993) Marsh, 3d multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. doi: 10.1161/01.STR.24.1.35
17. Savitz SI, Fisher M (2007) Future of neuroprotection for acute stroke: in the aftermath of the SAINT trials. *Ann Neurol* 61:396–402
18. (2008) Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 25:457–507
19. Martins SCO, Freitas GR De, Pontes-Neto OM, et al (2012) Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part I. *Arq Neuropsiquiatr* 70:885–93
20. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al (2013) 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* 44:870–947
21. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al (2004) Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 363:768–74
22. Novakovic R, Toth G, Purdy PD (2009) Review of current and emerging therapies in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* 1:13–26
23. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al (2018) Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 378:11–21
24. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al (2018) Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 378:708–718
25. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al (1999) Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA* 282:2003–11
26. Smith WS Safety of mechanical thrombectomy and intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. Results of the multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCi) trial, part I. *AJNR Am J Neuroradiol* 27:1177–82
27. Pexman JHW, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, Hu WY, Buchan AM (2001) Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing

CT scans in patients with acute stroke. In: *Am. J. Neuroradiol.* pp 1534–1542

28. Vymazal J, Rulseh AM, Keller J, Janouskova L (2012) Comparison of CT and MR imaging in ischemic stroke. *Insights Imaging* 3:619–27
29. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM (2000) Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet* 355:1670–4
30. Calamante F, Christensen S, Desmond PM, Ostergaard L, Davis SM, Connelly A (2010) The physiological significance of the time-to-maximum (Tmax) parameter in perfusion MRI. *Stroke* 41:1169–74
31. Olivot J-M, Mlynash M, Thijs VN, Kemp S, Lansberg MG, Wechsler L, Bammer R, Marks MP, Albers GW (2009) Optimal Tmax threshold for predicting penumbral tissue in acute stroke. *Stroke* 40:469–75
32. Eilaghi A, D’Esterre CD, Lee TY, Jakubovic R, Brooks J, Liu RTK, Zhang L, Swartz RH, Aviv RI (2014) Toward patient-tailored perfusion thresholds for prediction of stroke outcome. *Am J Neuroradiol* 35:472–477
33. Aviv RI, D’Esterre CD, Murphy BD, Hopyan JJ, Buck B, Mallia G, Li V, Zhang L, Symons SP, Lee T-Y (2009) Hemorrhagic transformation of ischemic stroke: prediction with CT perfusion. *Radiology* 250:867–877
34. Smith WS, Sung G, Starkman S, et al (2005) Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 36:1432–8
35. Allendoerfer J, Goertler M, von Reutern G-M (2006) Prognostic relevance of ultra-early doppler sonography in acute ischaemic stroke: a prospective multicentre study. *Lancet Neurol* 5:835–40
36. Rha J-H, Saver JL (2007) The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 38:967–73
37. (1985) The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial. *N Engl J Med* 312:932–936
38. Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, Felberg RA, Barber PA, Hill MD, Alexandrov A V (2001) Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 32:89–93
39. Mikulik R, Dusek L, Hill MD, Fulep E, Grotta JC, Ribo M, Molina C, Alexandrov A V (2010) Pattern of response of National Institutes of Health Stroke Scale components to early recanalization in the CLOTBUST trial. *Stroke* 41:466–70
40. Lyden PD, Lu M, Levine SR, Brott TG, Broderick J (2001) A modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: preliminary reliability and validity. *Stroke* 32:1310–7

41. Banks JL, Marotta CA (2007) Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke* 38:1091–6
42. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al (1998) Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 352:1245–51
43. Tomsick T (2007) TIMI, TIBI, TICI: I came, I saw, I got confused. *AJNR Am J Neuroradiol* 28:382–4
44. Kallmes DF (2012) TICI: if you are not confused, then you are not paying attention. *AJNR Am J Neuroradiol* 33:975–6
45. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, et al (2013) Recommendations on Angiographic Revascularization Grading Standards for Acute Ischemic Stroke: A Consensus Statement. *Stroke* 44:2650–2663
46. Goyal M, Fargen KM, Turk AS, Mocco J, Liebeskind DS, Frei D, Demchuk AM (2014) 2C or not 2C: defining an improved revascularization grading scale and the need for standardization of angiography outcomes in stroke trials. *J Neurointerv Surg* 6:83–6
47. Scott PA, Silbergleit R (2006) Economic benefit of increasing utilization of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in the United States. *Stroke* 37:943–4; author reply 944
48. Duncan PW, Jorgensen HS, Wade DT (2000) Outcome measures in acute stroke trials: a systematic review and some recommendations to improve practice. *Stroke* 31:1429–38
49. Collin C, Wade DT, Davies S, Horne V (1988) The Barthel ADL Index: a reliability study. *Int Disabil Stud* 10:61–3
50. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, Miyamoto S, Sasaki M, Inoue T (2007) Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke* 38:2633–9
51. Troke STS, Roup STG (1995) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 333:1581–7
52. (1997) Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke* 28:2119–25
53. Goldstein LB, Samsa GP (1997) Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. Extension to non-neurologists in the context of a clinical trial. *Stroke* 28:307–10
54. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al (2008) Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359:1317–29

55. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR (2008) Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 372:1303–9
56. Bluhmki E, Chamorro A, Dávalos A, Machnig T, Sauce C, Wahlgren N, Wardlaw J, Hacke W (2009) Stroke treatment with alteplase given 3.0-4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 8:1095–102
57. Gralla J, Burkhardt M, Schroth G, El-Koussy M, Reinert M, Nedeltchev K, Slotboom J, Brekenfeld C (2008) Occlusion length is a crucial determinant of efficiency and complication rate in thrombectomy for acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 29:247–52
58. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al (2007) Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 369:275–82
59. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G, Jansen O (2011) The Importance of Size: Successful Recanalization by Intravenous Thrombolysis in Acute Anterior Stroke Depends on Thrombus Length. *Stroke* 42:1775–1777
60. Abou-Chebl A (2011) Intra-arterial Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Neurotherapeutics* 8:400–413
61. Micieli G, Marcheselli S, Tosi PA (2009) Safety and efficacy of alteplase in the treatment of acute ischemic stroke. *Vasc Health Risk Manag* 5:397–409
62. Zaidat OO, Lazzaro M a, Liebeskind DS, et al (2012) Revascularization grading in endovascular acute ischemic stroke therapy. *Neurology* 79:S110-6
63. Alexandrov a V (2010) Current and future recanalization strategies for acute ischemic stroke. *J Intern Med* 267:209–19
64. Smith WS, Sung G, Saver J, et al (2008) Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 39:1205–12
65. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E (2013) Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 368:904–913
66. Khalessi AA, Natarajan SK, Orion D, Binning MJ, Siddiqui A, Levy EI, Hopkins LN (2011) Acute stroke intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 4:261–9
67. Meyers PM, Schumacher HC, Connolly ES, Heyer EJ, Gray W a, Higashida RT (2011) Current status of endovascular stroke treatment. *Circulation* 123:2591–601
68. Saqqur M, Molina CA, Salam A, et al (2007) Clinical deterioration after intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment: a multicenter transcranial Doppler study. *Stroke* 38:69–74
69. Tomsick T, Broderick J, Carrozella J, Khatri P, Hill M, Palesch Y, Khoury J (2008)

Revascularization results in the Interventional Management of Stroke II trial. *AJNR Am J Neuroradiol* 29:582–7

70. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, Clark W, Budzik R, Zaidat OO (2012) Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 380:1241–9
71. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, Liebeskind DS, Smith WS (2012) Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet* 380:1231–40
72. Tenser MS, Amar AP, Mack WJ (2011) Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke using the MERCI retriever and penumbra aspiration systems. *World Neurosurg* 76:S16-23
73. Castaño C, Dorado L, Guerrero C, Millán M, Gomis M, Perez de la Ossa N, Castellanos M, García MR, Domenech S, Dávalos A (2010) Mechanical thrombectomy with the Solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study. *Stroke* 41:1836–40
74. Gralla J, Brekenfeld C, Mordasini P, Schroth G (2012) Mechanical thrombolysis and stenting in acute ischemic stroke. *Stroke* 43:280–5
75. Gröschel K, Schnaudigel S, Pilgram SM, Wasser K, Kastrup A (2009) A systematic review on outcome after stenting for intracranial atherosclerosis. *Stroke* 40:e340-7
76. Castaño C, Dorado L, Remollo S, et al (2016) Unwanted detachment of the Solitaire device during mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* 8:1226–1230
77. Pereira VM, Gralla J, Davalos A, et al (2013) Prospective, multicenter, single-arm study of mechanical thrombectomy using solitaire flow restoration in acute ischemic stroke. *Stroke* 44:2802–2807
78. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al (2015) A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa1411587
79. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al (2015) Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa1414905
80. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al (2015) Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa1503780
81. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PA, McGu DSE-II Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa1414792

82. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al (2015) Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa1415061
83. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al (2013) Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 368:893–903
84. Blackham KA, Meyers PM, Abruzzo TA, et al (2012) Endovascular therapy of acute ischemic stroke: report of the Standards of Practice Committee of the Society of NeuroInterventional Surgery. *J Neurointerv Surg* 4:87–93
85. Kondziella D, Cortsen M, Eskesen V, Hansen K, Holtmannspötter M, Højgaard J, Stavngaard T, Søndergaard H, Wagner a, Welling K-L (2013) Update on acute endovascular and surgical stroke treatment. *Acta Neurol Scand* 127:1–9
86. Molina CA (2010) Futile recanalization in mechanical embolectomy trials: a call to improve selection of patients for revascularization. *Stroke* 41:842–3
87. Molina C a, Saver JL (2005) Extending reperfusion therapy for acute ischemic stroke: emerging pharmacological, mechanical, and imaging strategies. *Stroke* 36:2311–20
88. Avenue G (2007) The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 38:2127–35
89. Flint AC, Duckwiler GR, Budzik RF, Liebeskind DS, Smith WS (2007) Mechanical thrombectomy of intracranial internal carotid occlusion: pooled results of the MERCI and Multi MERCI Part I trials. *Stroke* 38:1274–80
90. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al (2013) A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 368:914–23
91. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al (2015) Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 1–12
92. Mokin M, Kan P, Kass-Hout T, Abla A a, Dumont TM, Snyder K V, Hopkins LN, Siddiqui AH, Levy EI (2012) Intracerebral hemorrhage secondary to intravenous and endovascular intraarterial revascularization therapies in acute ischemic stroke: an update on risk factors, predictors, and management. *Neurosurg Focus* 32:E2
93. Brinjikji W, Kallmes DF, Rabinstein AA, Lanzino G, Cloft HJ (2011) Hospitalization costs for patients with acute ischemic stroke treated with endovascular embolectomy in the United States. *Stroke* 42:3271–3
94. Brinjikji W, Rabinstein AA, Cloft HJ (2012) Hospitalization costs for acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis in the United States are substantially higher than medicare payments. *Stroke* 43:1131–3
95. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al (2018) 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:e46–e110

96. Sztajzel RF, Muller H, Sekoranja L, Viacoz A, Mendez Pereira V, Narata AP, Lovblad K, Altrichter S, Michel P (2015) Strokes in the anterior circulation: comparison between bridging and intravenous thrombolysis. *Acta Neurol Scand* 131:329–35
97. Guedin P, Larcher A, Decroix J-P, et al (2015) Prior IV Thrombolysis Facilitates Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 24:952–7
98. Kallmes DF (2012) TICI: if you are not confused, then you are not paying attention. *AJNR Am J Neuroradiol* 33:975–6
99. Barreto AD (2011) Intravenous thrombolytics for ischemic stroke. *Neurotherapeutics* 8:388–99
100. Kurre W, Bänzner H, Henkes H (2012) [Mechanical thrombectomy for the treatment of acute stroke--an update]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 80:530–45, NaN-7
101. Hallevi H, Barreto AD, Liebeskind DS, Morales MM, Martin-Schild SB, Abraham AT, Gadia J, Saver JL, Grotta JC, Savitz SI (2009) Identifying patients at high risk for poor outcome after intra-arterial therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* 40:1780–5
102. Ishkanian AA, McCullough-Hicks ME, Appelboom G, Piazza M a, Hwang BY, Bruce SS, Hannan LM, Connolly ES, Lavine SD, Meyers PM (2011) Improving patient selection for endovascular treatment of acute cerebral ischemia: a review of the literature and an external validation of the Houston IAT and THRIVE predictive scoring systems. *Neurosurg Focus* 30:E7
103. Alshekhlee A, Pandya DJ, English J, Zaidat OO, Mueller N, Gupta R, Nogueira RG (2012) Merci mechanical thrombectomy retriever for acute ischemic stroke therapy: literature review. *Neurology* 79:S126-34
104. Akins PT, Amar AP, Pakbaz RS, Fields JD (2013) Complications of Endovascular Treatment for Acute Stroke in the SWIFT Trial with Solitaire and Merci Devices. *AJNR Am J Neuroradiol*. doi: 10.3174/ajnr.A3707
105. Mokin M, Dumont TM, Veznedaroglu E, et al (2013) Solitaire Flow Restoration thrombectomy for acute ischemic stroke: retrospective multicenter analysis of early postmarket experience after FDA approval. *Neurosurgery* 73:19-25–6
106. Kim Y-W, Kang D-H, Hwang Y-H, Kim Y-S, Park S-P (2013) Safe implementation of mechanical thrombectomy in acute stroke patients with major arterial occlusion and concomitant subdural hematoma. *Neurointervention* 8:115–9
107. Cohen JE, Itshayek E, Moskovici S, Gomori JM, Fraifeld S, Eichel R, Leker RR (2011) State-of-the-art reperfusion strategies for acute ischemic stroke. *J Clin Neurosci* 18:319–23
108. Avenue G (2009) The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 40:2761–8

109. Alexandrov A V, Schellinger PD, Saqqur M, et al (2011) Reperfusion and outcomes in Penumbra vs. systemic tissue plasminogen activator clinical trials. *Int J Stroke* 6:118–22
110. Meyers PM, Schumacher HC, Higashida RT, Barnwell SL, Creager MA, Gupta R, McDougall CG, Pandey DK, Sacks D, Wechsler LR (2010) Indications for the performance of intracranial endovascular neurointerventional procedures. A scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery. *J Neurointerv Surg* 2:177–88
111. Koh JS, Lee SJ, Ryu C-W, Kim HS (2012) Safety and efficacy of mechanical thrombectomy with solitaire stent retrieval for acute ischemic stroke: a systematic review. *Neurointervention* 7:1–9
112. Rohde S, Haehnel S, Herweh C, Pham M, Stampfl S, Ringleb P a, Bendszus M (2011) Mechanical thrombectomy in acute embolic stroke: preliminary results with the revive device. *Stroke* 42:2954–6
113. Barlinn K, Becker U, Puetz V, Dzialowski I, Kunz A, Kepplinger J, von Kummer R, Gahn G (2012) Combined treatment with intravenous abciximab and intraarterial tPA yields high recanalization rate in patients with acute basilar artery occlusion. *J Neuroimaging* 22:167–71
114. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, et al (2013) Recommendations on Angiographic Revascularization Grading Standards for Acute Ischemic Stroke: A Consensus Statement. *Stroke* 44:2650–2663
115. Abels B, Villablanca JP, Tomandl BF, Uder M, Lell MM (2012) Acute stroke: A comparison of different CT perfusion algorithms and validation of ischaemic lesions by follow-up imaging. *Eur Radiol* 22:2559–67
116. Turk AS, Magarick JA, Frei D, et al (2012) CT perfusion-guided patient selection for endovascular recanalization in acute ischemic stroke: a multicenter study. *J Neurointerv Surg* 1–5
117. Janjua N (2012) Use of neuroimaging to guide the treatment of patients beyond the 8-hour time window. *Neurology* 79:S95-9
118. Liebeskind DS, Alexandrov A V. (2012) Advanced multimodal CT/MRI approaches to hyperacute stroke diagnosis, treatment, and monitoring. *Ann N Y Acad Sci* 1268:1–7