

Arturs Balodis

ORCID 0000-0002-7457-1901

Cerebrāla infarkta agrīnas attēldiagnostikas un
reperfūzijas taktikas saistība ar radioloģisko un
klīnisko iznākumu

Promocijas darbs zinātniskā doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph.D.*)” iegūšanai

Nozare – klīniskā medicīna
Apakšnozare – radioloģija

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr. med. asociētais profesors **Kārlis Kupčs**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija
Dr. med. asociētā profesore **Evija Miglāne**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Darba zinātniskā konsultante:

Dr. med. asociētā profesore **Maija Radziņa**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Rīga, 2020

ANOTĀCIJA

Promocijas darbā "Cerebrāla infarkta agrīnas attēldiagnostikas un reperfūzijas taktikas saistība ar radioloģisko un klīnisko iznākumu" ir aplūkota viena no aktuālākajām mūsdienu problēmām – cerebrāla infarkta diagnostika un aktīva ārstēšana. Cerebrāls infarkts ir viens no galvenajiem mirstības un ilgstošas invaliditātes cēloņiem pasaulē ar lielu sociālu ietekmi.

Darba mērķis bija izvērtēt akūta išēmiska insulta multimodālas datortomogrāfijas (CT) diagnostikas un aktīvas ārstēšanas taktikas saistību ar radioloģisko un klīnisko iznākumu. Pētījumā tika iekļauti 288 pacienti ar akūtu išēmisku insultu pacientiem ar lielo cerebrālo asinsvadu oklūziju.

Promocijas darbā analizētas līdz šim nepietiekami izpētītas problēmas akūta cerebrāla infarkta aktīvā ārstēšanā pacientiem ar lielo cerebrālo artēriju slēgumu: izolētas endovaskulāras trombektomijas pielietojums, salīdzinot ar kombinētu terapiju (intravenoza trombolīze ar sekojošu endovaskulāru trombektomiju) un trombolīzi vienu pašu, kā arī analizēta rekanalizācijas efektivitāte mugurējā cirkulācijas teritorijā. Darbā novērtētas ārstēšanas komplikācijas, kā arī trombektomijas procedūras parametri, piemēram, mēģinājumu skaits līdz rekanalizācijai un procedūras ilgums.

Endovaskulāras ārstēšanas rezultātā var sasniegt augstu rekanalizācijas pakāpi, kas ne vienmēr korelē ar labu klīnisko iznākumu, tāpēc vitāli svarīga ir pacientu atlase, ko iespējams uzlabot, izmantojot mūsdienīgu radioloģisku izmeklēšanu, radioloģisko attēlu izvērtēšanu un pēcprādi. Darbā veikts tādu radioloģisku kritēriju novērtējums ārstēšanas taktikas izvēlē un potenciālā iznākuma prognozēšanā kā kolaterāles, insulta apjoms pēc ASPECTS skalas, oklūzijas vieta u. c.

Pētījumā tika konstatēti statistiski nozīmīgi labāki rezultāti pacientiem, kuriem veikta endovaskulāra ārstēšana, salīdzinot ar pacientiem, kuriem pielietoja izolētu intravenozu trombolīzi pie lielo cerebrālo artēriju oklūzijas. Rezultāti parādīja, ka kombinētās terapijas (intravenoza trombolīze ar sekojošu endovaskulāru trombektomiju) klīniskais iznākums ir līdzīgs kā izolētas endovaskulāras trombektomijas gadījumā, turklāt bez nozīmīga komplikāciju skaita pieauguma. Endovaskulāras trombektomijas rezultātā pacientiem ar lielo cerebrālo artēriju oklūziju vairumā gadījumu tika sasniegta augsta rekanalizācijas pakāpe, turklāt komplikāciju risks izrādījās zems.

Agrīna multimodāla CT izmeklēšana ir vitāli svarīga pacientu atlasē aktīvai ārstēšanai, lai sasniegtu labu vēlīno klīnisko iznākumu. Radioloģiskie parametri – labas kolaterāles un sākotnēji definētā infarkta apjoma lielums CT perfūzijā ASPECTS skalā ≥ 6 statistiski nozīmīgi

korelēja ar labāku klīnisko un funkcionālo iznākumu, kas atkarīgs no daudziem faktoriem, jo īpaši no veiksmīgas rekanalizācijas un reperfūziju.

Pētījuma ietvaros izstrādātas rekomendācijas un rīcības algoritms akūta cerebrāla infarkta aktīvai terapijai un pacientu atlasei ar pierādītu lielo cerebrālo artēriju oklūziju.

SUMMARY

The doctoral thesis “Early imaging and reperfusion therapy tactics impact on radiological and clinical outcome in acute ischemic stroke” is devoted to one of the most urgent topics – diagnostics of acute ischemic stroke and the active treatment methods. Acute ischemic stroke is one of the leading causes of death and long-term disability worldwide. It also has a huge social impact.

The aim of the study was to estimate multimodal computed tomography (CT) and active treatment impact on radiological and clinical outcome in acute ischemic stroke patients with large artery occlusion. The study included 288 patients.

The thesis analyse several problems devoted to active treatment methods in patients with acute ischemic stroke and large artery occlusion. Those include: efficacy of endovascular thrombectomy compared to bridging treatment (intravenous thrombolysis followed by endovascular thrombectomy) and intravenous thrombolysis alone, efficacy of recanalisation in posterior circulation area (basilar artery occlusion). Study also analysed procedural parameters of endovascular thrombectomy – number of attempts and procedural time of thrombectomy and complications. Endovascular thrombectomy can achieve high recanalisation rate, but not always with good clinical outcome. Selection of patients eligible for endovascular thrombectomy is crucial, also the analyse of radiological investigations to achieve the best late clinical results. The study included several radiological criteria analysis and their impact on the choice of the active treatment method and potential clinical outcome, like – collaterals, lesion size on CT perfusion ASPECTS score, occlusion site and other parameters.

The study results showed significantly better clinical and radiological outcome in patients treated with endovascular thrombectomy compared to intravenous thrombolysis alone. Bridging treatment (intravenous thrombolysis followed by endovascular thrombectomy) showed tendency to achieve similar clinical results compared to endovascular thrombectomy alone and without significant increase in complication rate. Endovascular thrombectomy showed high recanalisation rate with low number of complications.

Early multimodal CT scans are crucial for patient selection for active treatment method to achieve a good late clinical outcome. Good collaterals and lesion size on CT perfusion ASPECTS scale ≥ 6 significantly correlates with better clinical and functional outcome.

Recommendations and algorithm were made for the selection of the most appropriate active treatment method within acute ischemic stroke patients with large artery occlusion within the framework of the study.

Saturs

APZĪMĒJUMI UN SAĪSINĀJUMI	8
IEVADS.....	10
1. PĒTĪJUMA AKTUALITĀTE, NOVITĀTE UN PRAKTISKĀ NOZĪME.	12
2. DARBA MĒRĶIS, UZDEVUMI UN HIPOTĒZES	13
2.1. Darba mērķis.....	13
2.2. Darba uzdevumi.....	13
2.3. Darba hipotēzes	13
3. LITERATŪRAS APSKATS	14
3.1. Cerebrāls infarkts.....	14
3.2. Neiroloģiskā stāvokļa novērtējums	15
3.2.1. Nacionālā veselības institūta insulta skala (NIHSS)	15
3.2.2. Modificētā Rankina skala (mRS)	15
3.3. Laiks	16
3.3.1. Laiks no simptomu sākuma līdz reperfūzijas terapijai	16
3.3.2. Pamošanās infarkts	17
3.4. Akūta cerebrāla infarkta radioloģiskā diagnostika	18
3.4.1. Multimodāls datortomogrāfijas izmeklējums.....	18
3.4.2. Natīvs datortomogrāfijas izmeklējums.....	18
3.4.3. Datortomogrāfijas angiogrāfija.....	20
3.4.4. Datortomogrāfijas perfūzija.....	21
3.4.5. Magnētiskā rezonanse akūta infarkta diagnostikā	23
3.5. Akūta išēmiska infarkta reperfūzijas terapijas metodes	24
3.5.1. Intravenoza trombolīze	24
3.5.2. Intraarteriāla trombolīze	25
3.5.3. Endovaskulāra trombektomija.....	25
3.5.4. Kombinēta terapija	28
3.6. Pacientu ar akūtu cerebrālu infarktu aktīvas ārstēšanas atlases kritēriji.....	29
3.6.1. Vecums un laiks.....	29
3.6.2. Radioloģiskie atlases kritēriji	30
3.6.3. Kolaterāles	31
4. MATERIĀLI UN METODES.....	35
4.1. Pacientu atlase	35
4.1.1. Iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji.....	35
4.1.2. Pacientu grupu raksturojums	37

4.2. Cerebrāla išēmiska insulta apakštipi pacientiem ar lielo cerebrālo artēriju oklūziju	39
4.3. Multimodāls datortomogrāfijas izmeklējums	40
4.4. Endovaskulāra trombektomija un tās procedurālie parametri	41
4.5. Kontroles radioloģiskie izmeklējumi.....	41
4.6. Simptomātiskas un asimptomātiskas hemorāģijas	42
4.7. Insulta apjoma vērtēšana – ASPECTS	43
4.8. Kolaterāles	45
4.9. Datu statistiskā analīze	48
5. REZULTĀTI UN TO ANALĪZE	49
5.1. Endovaskulāras trombektomijas ārstēšanas efektivitātes novērtējums pacientiem ar insultu priekšējā cirkulācijas teritorijā.....	49
5.2. Intravenozas trombolīzes un endovaskulāras trombektomijas grupu salīdzinājums pacientiem ar insultu priekšējā cirkulācijas teritorijā	51
5.3. Endovaskulāras trombektomijas un kombinētas terapijas grupu salīdzinājums pacientiem ar insultu priekšējā cirkulācijas teritorijā	53
5.4. Endovaskulāras trombektomijas efektivitātes novērtējums pacientiem ar insult mugurējā cirkulācijas teritorijā	55
5.5. Endovaskulāras trombektomijas procedūras parametru salīdzinājums	56
5.6. Endovaskulāras trombektomijas efektivitāte dažādās vecuma grupās priekšējā cirkulācijas teritorijā	59
5.7. Laika ietekme uz vēlīno funkcionālo iznākumu.....	60
5.8. ASPECTS skalas novērtējums potenciālā iznākuma paredzēšanā	62
5.9. Grupu kolaterāļu salīdzinājums	65
5.10. ASPECTS un kolaterāļu salīdzinājums	67
5.11. Potenciāli laba funkcionālā iznākuma paredzēšana, izmantojot vairākus radioloģiskos kritērijus	67
5.12. Potenciālā neiroloģiskā iznākuma prognozēšana pēc endovaskulāras trombektomijas, izmantojot ASPECTS CTP core vērtējumu.....	69
6. DISKUSIJA	71
6.1. Intravenoza trombolīze un endovaskulāra trombektomija	71
6.2. Kombinēta terapija akūta išēmiska insulta ārstēšanā	72
6.3. Endovaskulāra trombektomija mugurējā cirkulācijas teritorijā.....	74
6.4. Aktīvas ārstēšanas atlases kritēriji pacientiem ar lielo cerebrālo artēriju oklūziju.....	76
6.5. Radioloģiskie atlases kritēriji	77
6.6. Pētījuma ierobežojumi	78
6.7. Rekomendācijas	79
SECINĀJUMI	81

PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU	82
PATEICĪBAS	87
IZMANTOTĀ LITERATŪRA	88
PIELIKUMI.....	100

Apzīmējumi un saīsinājumi

AB	bazilārā artērija (lat. <i>arteria basilaris</i>)
ACI	iekšējā miega artērija (lat. <i>arteria carotis interna</i>)
ACM	vidējā smadzeņu artērija (lat. <i>arteria cerebri media</i>)
ADAPT	tiešā pirmās aspirācijas tehnika (angl. <i>A Direct Aspiration First Pass Technique</i>)
ACP	mugurējā smadzeņu artērija (lat. <i>arteria cerebri posterior</i>)
ADC	patiesais difūzijas koeficients (angl. <i>apparent diffusion coefficient</i>)
aICH	asimptomātiska intracerebrāla hematoma
APTL	aktivētā parciālā tromboplastīna laiks
ASL	bezkontrasta perfūzija (angl. <i>arterial spine labeling</i>)
ASPECTS	Alberta Insulta programma agrīnu CT izmaiņu kvantitatīvai raksturošanai (angl. <i>Alberta Stroke Program Early CT Score</i>)
BGC	balonkatetrs (angl. <i>balloon guide catheter</i>)
CBF	cerebrālā asinsplūsma (angl. <i>cerebral blood flow</i>)
CBV	cerebrālais asins tilpums (angl. <i>cerebral blood volume</i>)
CI	cerebrāls infarkts
CT	datortomogrāfija (angl. <i>computed tomography</i>)
CTA	datortomogrāfijas angiogrāfija
CTP	datortomogrāfijas perfūzija
DSA	digitālā subtrakcijas angiogrāfija
DWI	difūzijas uzsvērtais attēls (angl. <i>diffusion weighted imaging</i>)
EIROCAS	Eiropas rekomendācijas akūta insulta invazīvas ārstēšanas organizēšanai (angl. <i>European recommendations on organization of interventional care in acute stroke</i>)
ESO	Eiropas Insulta organizācija (angl. <i>European Stroke Organization</i>)
EVT	endovaskulāra trombektomija
FLAIR	MRI sekvenca (angl. <i>fluid attenuation inversion recovery</i>)
g	grami
ICH	intracerebrāla hematoma
INR	internacionālais normalizētais rādītājs (angl. <i>international normalised ratio</i>)
IRF-TO	impulsa atbildes funkcija (angl. <i>impulse response function</i>)
IVT	intravenoza trombolīze
MERCI	mehāniska tromba izvilkšanas ierīce cerebrālas išēmijas gadījumā (angl. <i>mechanical embolus removal in cerebral ischemia retriever</i>)
min	minūte

MIP	maksimālās intensitātes projekcijas (angl. <i>maximum intensity projection</i>)
ml	mililitri
MR	magnētiskā rezonanse
MRA	magnētiskās rezonanses angiogrāfija
mRS	modificētā Rankina skala
MTT	vidējais tranzīta laiks (angl. <i>mean transit time</i>)
NIHSS	Nacionālā veselības institūta insulta skala (angl. <i>National institutes of Health Stroke Score</i>)
NIHSS LV	NIHS skalas latviešu valodas versija
NMC	Neatliekamās medicīnas centrs
OR	varbūtības koeficients (angl. <i>Odds Ratio</i>)
PT	protrombīna laiks
PSKUS	Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca
PWI	perfūzijas uzsvērtais attēls (angl. <i>perfusion- weighted imaging</i>)
rTPA	rekombinantais audu plazminogēna aktivators (angl. <i>Recombinant tissue-plasminogen activator</i>)
RCT	randomizēti kontrolēti pētījumi (angl. <i>randomised controlled trials</i>)
sICH	simptomātiska intracerebrāla hematoma
SPKC	Slimību profilakses un kontroles centrs
SWI	jutības uzsvērtās sērijas (angl. <i>susceptibility weighted imaging</i>)
TICI	trombolīze cerebrāla infarkta gadījumā
TIL	tranzitora išēmiska lēkme
TOAST	akūta insulta ārstēšanas pētījums (angl. <i>Trial of Org In acute Stroke Treatment</i>)

Ievads

Akūts cerebrāls infarkts jeb išēmisks insults (CI) ir viens no galvenajiem nāves cēloņiem pasaulē, šī slimība ik gadu skar aptuveni 16,9 miljonus cilvēku visā pasaulē (Feigin et al. 2014). Latvija atrodas reģionā, kurā ir augsta saslimstība ar insultu ~384/100 000 iedzīvotāju. Pēdējo gadu laikā novērojams mirstības pieaugums cerebrovaskulāro slimību dēļ, 2017. gadā mirstība sasniedza jau ~ 279 gadījumus uz 100 000 iedzīvotāju. Savukārt mirstībai no CI pēdējo gadu laikā ir tendence samazināties – 80,6/100 000 iedzīvotāju, kas varētu būt saistīts ar rehabilitācijas iespējām, kā arī trombolīzu skaita pieaugumu valstī (SPKC 2017; Feigin et al., 2014; Sousa et al., 2009).

Pacientu ar insultu ārstēšanai nepieciešamas lielas izmaksas no veselības un sociālās aprūpes budžeta, tāpēc sabiedrībai jābūt informētai, kā agrīni atpazīt insultu un izsaukt medicīnisko palīdzību, jo laikam ir izšķiroša loma terapijas efektivitātē (Saver, 2006; Ganesalingam et al., 2015).

Intravenoza trombolīze (IVT) ilgstoši ir bijusi vienīgā oficiāli apstiprinātā aktīvās ārstēšanas metode pacientiem ar CI, kuriem iespējams uzsākt terapiju 4,5 stundu laika logā no simptomu parādīšanās brīža (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1995; Powers et al., 2018a). Tomēr IVT efektivitāte lielo cerebrālo artēriju oklūzijas gadījumā ir suboptimāla, īpaši, ja tromba garums pārsniedz 8 mm, kā tas ir, piemēram, iekšējās miega artērijas (ACI) slēguma gadījumā (Riedel et al., 2011). Tāpēc pēdējos gados veikti vairāki pētījumi par endovaskulāras trombektomijas (EVT) efektivitāti un priekšrocībām gadījumos, kad insults attīstījies sakarā ar lielo cerebrālo artēriju slēgumu.

Vairākos randomizētos kontrolētos pētījumos (RCT) 2013. gadā zinātnieki centās atrast apstiprinājumu EVT efektivitātei, vērtējot tās drošību un iznākumu pacientiem ar lielo cerebrālo artēriju oklūziju, bet pārsteidzošā kārtā efektivitāte netika pierādīta (Broderick et al., 2013; Kidwell et al., 2013). Minētie pētījumi tika ļoti daudz kritizēti par pacientu atlasī, tāpēc dažādās pasaules vietās steidzīgi organizēja jaunus pētījumus, un jau 2014.–2016. gadā tika publicēti vairāki no tiem (MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, REVASCAT, THERAPY, TRACE). Atšķirībā no 2013. gadā publicētajiem pētījumiem visos šajos pētījumos bija statistiski nozīmīgi labāki vēlinie klīniskie rezultāti pacientiem ar lielo cerebrālo artēriju slēgumu, kuri saņēma EVT, salīdzinājumā ar tiem, kuri saņēma tikai IVT (Fransen et al., 2014; Goyal et al., 2015; Campbell et al., 2015a; Jovin et al., 2015; Mocco et al., 2016; Bracard et al., 2016). Kopš 2016. gada EVT ir oficiāli apstiprināta kā pirmās izvēles metode pacientiem ar CI lielo cerebrālo artēriju oklūzijas gadījumā priekšējās cirkulācijas teritorijā, ja kontrindicēta IVT (Powers et al., 2018a; Fiehler et al., 2016).

Akūta išēmiska insulta radioloģiskajā diagnostikā visbiežāk tiek iekļautas multimodālas CT izmeklēšanas metodes, kas ietver CT natīvu izmeklējumu, CT angiogrāfiju (CTA) un CT perfūziju (CTP). CT natīvs izmeklējums ļauj diferencēt hemorāģisku un išēmisku insultu, kā arī izvērtēt, vai ir redzamas agrīnas insulta pazīmes, piemēram, hiperdensas artērijas pazīme, smadzeņu audu hipodensitāte (Tomura et al., 1988). CTA ir vitāli svarīga, ja pacients ir kandidāts endovaskulārai ārstēšanai, tā ļauj noteikt oklūzijas līmeni, novērtēt kolaterālo asinsplūsmu un asinsvadu anatomiju (Pulli et al., 2012). CTP ļauj agrīni noteikt hipoperfūziju galvas smadzenēs, kas palīdz diferencēt oklūzijas vietu, īpaši, ja CTA slēgumu neredz, kā arī agrīni noteikt bojāto audu apjomu, precizējot, vai tie atbilst *core* tipa jeb neatgriezeniskam bojājumam, vai *penumbra* tipa jeb reversiblām bojājumam gadījumā, ja veic artērijas rekanalizāciju (Lev et al., 2001; Radzina et al., 2013).

Tomēr joprojām notiek dažādi pētījumi par aktuāliem jautājumiem akūta išēmiska insulta ārstēšanā, piemēram, plašākiem laika logiem aktīvai terapijai, kombinētas terapijas (IVT ar sekojošu EVT) lomu un priekšrocībām, salīdzinot ar izolētu IVT vai EVT, alternatīvu trombektomijas metožu efektivitāti (Mocco et al., 2016).

Šajā pētījumā veikts akūta CI ārstēšanas grupu salīdzinājums, proti – salīdzināta kombinētas terapijas (IVT ar sekojošu EVT), izolētas EVT un izolētas IVT efektivitāte un komplikācijas. Veikta arī EVT efektivitātes izvērtēšana atkarībā no procedurālajiem parametriem, kā piemēram, trombektomijas ilguma, komplikācijām un rekanalizācijas pakāpes un to ietekme uz klīnisko rezultātu, pacientus vērtējot pēc mRS un NIHSS skalām. Pētījumā analizēts arī radioloģisko atlases kritēriju salīdzinājums un ietekme uz klīnisko iznākumu, vērtējot tādus parametrus kā kolaterāles, oklūzijas vieta un išēmijas *core* apjoms pēc ASPECTS skalas, iestājoties stacionārā, kā arī kontroles izmeklējumos.

1. PĒTĪJUMA AKTUALITĀTE, NOVITĀTE UN PRAKTISKĀ NOZĪME

Insults ir otrs biežākais nāves cēlonis pasaulē un trešais biežākais iemesls invaliditātei. (Lozano et al., 2010). Savlaicīga akūta išēmiska insulta ārstēšana izmantojot IVT un EVT ļauj samazināt pacientu mirstību no išēmiska CI un nozīmīgi mazināt pacientus skaitu kam ir paliekoša invaliditāte.

Neskatoties uz daudziem veiksmīgiem pētījumiem, (MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, REVASCAT, THERAPY, TRACE) kas apstiprina IVT un EVT ārstēšanas efektivitāti, joprojām aktuāla problēma ir pareiza pacientu atlase pirms aktīvas revaskularizācijas terapijas, kas sniegtu pēc iespējas labvēlīgāku klīnisko iznākumu, un radioloģiskie izmeklējumi ieņem vadošu lomu primārā pacientu izmeklēšanā. Joprojām trūkst skaidri definētu atlases kritēriju, kuri būtu viennozīmīgi pielietojami plašām pacientu grupām.

Pētījums ir viens no pirmajiem, kurā kurā salīdzinātas akūta išēmiska insulta aktīvas ārstēšanas metodes – intravenoza trombolīze un endovaskulāra trombektomija – pacientiem ar lielo cerebrālo artēriju oklūziju un analizēta abu šo ārstēšanas metožu kombinēta lietošana. Iegūtie rezultāti par kombinētu terapiju cerebrāla infarkta ārstēšanā ir ļoti nozīmīgi, jo tās pielietošanā joprojām trūkst pētījumu ne tikai Latvijā, bet arī pasaulē.

Par novatorisku jāuzskata ASPECTS CTP analīzes ieviešana klīniskajā praksē. Šis parametrs līdz šim lietots tikai atsevišķos klīniskos pētījumos. Noskaidrota ASPECTS CTP išēmijas apjoma un oklūzijas vietas saistība ar radioloģisko un klīnisko iznākumu. Pētījuma rezultātā iegūti dati par tādu attēldiagnostiskas atlases kritēriju kā kolaterāles. Pētījumā iegūti rezultāti par endovaskulāras ārstēšanas efektivitāti, ņemot vērā saslimšanas laiku līdz rekanalizācijai, kā arī ārstēšanas efektivitāti atkarībā no pacienta vecuma. Šajā pētījumā iegūti dati par endovaskulāras ārstēšanas procedurālajiem parametriem, analizētas EVT metodes, mēģinājumu skaits līdz rekanalizācijai, procedūru ilgums un ietekme uz iznākumu. Iegūtie rezultāti ir izmantojami klīniskajā praksē. Pētījumā iegūti rezultāti par ārstēšanas efektivitāti dažādās oklūzijas vietās, tostarp par endovaskulāras ārstēšanas efektivitāti mugurējā cirkulācijas teritorijā, kas pasaulē joprojām ir maz pētīta.

Pētījuma ietvaros izstrādātas rekomendācijas akūta cerebrāla infarkta aktīvai terapijai pacientiem ar lielo cerebrālo artēriju oklūziju kā arī definēts rīcības algoritms.

2. DARBA MĒRĶIS, UZDEVUMI UN HIPOTĒZES

2.1. Darba mērķis

Izvērtēt akūta išēmiska insulta multimodālas CT diagnostikas un aktīvas ārstēšanas taktikas saistību ar radioloģisko un klīnisko iznākumu pacientiem ar lielo cerebrālo artēriju oklūziju.

2.2. Darba uzdevumi

1. Veikt multimodālu CT izmeklējumu analīzi, lai precizētu radioloģiskos kritērijus, kurus izmantot cerebrāla infarkta terapijas taktikas izvēlē un iznākuma prognozē pacientiem ar lielo cerebrālo artēriju oklūziju.
2. Salīdzināt dažādu reperfūzijas terapijas veidu (izolēta intravenoza trombolīze, izolēta endovaskulāra trombektomija un abu metožu kombinēta terapija) efektivitāti un komplikāciju biežumu pacientiem ar cerebrālu infarktu priekšējā cirkulācijas teritorijā.
3. Novērtēt izolētas endovaskulāras trombektomijas un kombinētas terapijas efektivitāti pacientiem ar cerebrālu infarktu mugurējā cirkulācijas teritorijā un lielo cerebrālo artēriju oklūziju.
4. Izvērtēt endovaskulāras ārstēšanas procedūras parametru (rekanalizācijas pakāpi, procedūras laiku un komplikācijas, rekanalizācijas mēģinājumu skaitu) ietekmi uz klīnisko iznākumu.

2.3. Darba hipotēze

1. Izvēloties kombinētu terapiju (intravenozu trombolīzi ar sekojošu endovaskulāru trombektomiju) lielo cerebrālo artēriju oklūzijas gadījumā, pieaug iespēja sasniegt labāku klīnisko rezultātu, nekā pielietojot izolēti intravenozu trombolīzi vai endovaskulāru trombektomiju.
2. Multimodālā CT attēldiagnostikā definētā išēmiskā bojājuma apjomi dinamikā mainās atkarībā no pielietotās terapijas efektivitātes, un agrīnos diagnostiskos rezultātus var izmantot potenciālā iznākuma paredzēšanai.

3. LITERATŪRAS APSKATS

3.1. Cerebrāls infarkts

Insults ir akūts klīniskais sindroms, kam raksturīgs akūts neiroloģisks deficīts, kas ilgst vismaz 24 stundas vai izraisa nāvi. Insulta cēlonis ir smadzeņu išēmija pazeminātas asinsplūsmas, trombozes vai embolijas rezultātā vai spontāna hemorāģija smadzeņu vielā vai virs tās. Galvenie klīniskie simptomi, kas raksturīgi insultam, ir runas traucējumi (dizartrijs vai afāzija), hemiparēze vai izolēta vienas ekstremitātes, kā arī sejas parēze (Sacco et al., 2013).

Cerebrāls infarkts (CI) ir biežākais insulta veids, kas sastāda līdz pat 87 % no visiem insultiem Amerikas Savienotajās Valstīs (ASV) (Yew and Cheng, 2015).

Pasaulē tiek izmantotas vairākas insulta klasifikācijas. Visbiežāk tiek izmantota TOAST klasifikācija, saskaņā ar kuru išēmisku insultu iedala grupās atkarībā no patoģenēzes:

- cerebrāls infarkts lielo cerebrālo artēriju aterosklerozes dēļ;
- kardioembolisks cerebrāls infarkts;
- lakunārs jeb sīko asinsvadu cerebrāls infarkts;
- cerebrāls infarkts saistībā ar citu precizētu patoģenēzi;
- cerebrāls infarkts neprecizēta cēloņa dēļ (Adams et al., 1993).

Procentuālais cēloņu biežuma iedalījums pasaulē ir atšķirīgs, taču kā biežākais etioloģiskais faktors tiek minēta kardioembolija, kā arī mazo asinsvadu jeb lakunārie infarkti (Murtagh et al., 2006; Sacco et al., 2006).

Kardioembolijas cēloņi var būt šādi:

- vārstuļu patoloģijas – mitrāla stenoze, mitrālā gredzena kalcinācija, bakteriāls un citas etioloģijas endokardīts;
- aritmijas – ātriju fibrilācija;
- išēmiskas sirds slimības – intramurāli trombi, kreisā kambara aneirismas;
- starpsienas anomālijas – priekškambaru starpsienas defekts, *foramen ovale*;
- kardiomiopātijas – toksiskas ģenēzes, miokardīta ģenēzes, amioloidoze;
- citi cēloņi – miksomas, fibroelastomas.

Kardioemboliskas ģenēzes insulti nereti var būt plašāki pēc apjoma, bilaterāli, biežāk skar tieši priekšējās cirkulācijas teritoriju (Joao and Wachsmann, 2013).

Lielo artēriju aterosklerozē kā išēmiska insulta cēlonis tiek konstatēta vidēji 15 % no visiem cēloņiem, lielākajā daļā gadījumu tieši *A. Carotis interna* stenozes dēļ. Aterosklerotisko pangu formēšanās visbiežāk tiek novērota *A. Carotis communis* bifurkācijās vietā un *A. Cerebri*

media trifurkācijas vietā. Insulta apjoms ir atkarīgs no trombozētā asinsvada kolaterālēm, bet visbiežāk liela asinsvada trombozes rezultātā attīstās viens samērā plašs infarkts (Joao and Wachsmann, 2013). Pacientus ar nepilnīgiem vai negatīviem izmeklējumu rezultātiem pieskaita pie neprecizētas etioloģijas CI grupas, tāpat arī pacientus, kam ir konstatēti divi vai vairāki iespējamie iemesli CI.

3.2. Neuroloģiskā stāvokļa novērtējums

Standartizēta pieeja neuroloģiskā stāvokļa izvērtēšanā ļauj objektīvi atpazīt insultu un novērtēt tā smagumu. Pasaulē un Latvijā plaši tiek lietotas insulta skalas, kas ļauj novērtēt neuroloģisko deficītu gan slimības sākumā, gan turpmākajā slimības attīstības gaitā, kā arī ļauj prognozēt potenciālo iznākumu. Biežāk pielietotās skalas ir Nacionālā veselības institūta insulta skala (angl. *National Health Institute Stroke Scale*, NIHSS), kā arī modificētā Rankina skala (angl. *modified Rankin scale*, mRS) (Brott et al., 1989).

3.2.1. Nacionālā veselības institūta insulta skala (*National Health Institute Stroke Scale* – NIHSS)

NIHSS ir viena no visplašāk lietotajām skalām neuroloģiskā stāvokļa novērtēšanā. Vēsturiski tā veidota kā skala, lai novērtētu pacientu neuroloģisko stāvokli dažādos pētījumos. Mūsdienās tā tiek izmantota klīniskajā praksē, lai novērtētu pacienta neuroloģisko deficītu un potenciālo slimības iznākumu, un ir iekļauta agrīna CI diagnostikas un terapijas vadlīnijās (Lyden, 2017; Powers et al., 2018b). Skala sastāv no 15 sadaļām, vērtēti tiek šādi klīniskie parametri: apziņas traucējumi, acu kustības, redzes lauka izmaiņas, sejas motorika, ekstremitāšu motorika, jušanas, koordinācijas, valodas un runas traucējumi, kā arī nevērīgums. Katrs no parametriem tiek novērtēts ordinālā skalā no 0 līdz 2, no 0 līdz 3 vai no 0 līdz 4.

Latvijā kopš 2009. gada lieto validētu, latviskotu NIHSS versiju NIHSS LV (Jurjāns et al., 2017). Detalizētu NIHSS LV skalu skatīt 1. pielikumā. Maksimālais punktu skaits skalā ir 42, jo vairāk punktu, jo smagāks pacienta neuroloģiskais statuss (Brott et al., 1989). Pacienta izvērtēšanas laiks parasti ilgst mazāk nekā 10 minūtes (Kwah and Diong, 2014; Bruno, Saha, and Williams, 2009).

3.2.2. Modificētā Rankina skala (mRS)

MRS skalu 1957. gadā izveidojis ārsts Džons Rankins. Gadu gaitā skala uzlabota līdz mūsdienu versijai. Skalā iekļauti 7 funkcionēšanas spēju līmeņi – no bezsimptomu situācijas līdz pat letālam iznākumam (0 – nav simptomu; 6 – nāve) (Bonita and Beaglehole, 1988).

Labs funkcionālais iznākums tiek vērtēts kā mRS 0–2. Ir pierādīts, ka skalai ir laba korelācija ar CI plašumu un arī ar citām skalām (Broderick, Adeoye, and Elm, 2017). Detalizētu skalu skatīt 2. pielikumā tabulā.

3.3. Laiks

Laikam ir izšķiroša nozīme CI gadījumā. No pirmajiem simptomiem līdz terapijas uzsākšanai katra minūte ir svarīga, lai pēc iespējas samazinātu smadzeņu bojājuma plašumu (Saver, 2006). Svarīgi ir savlaicīgi identificēt pacientus, kuri būtu piemēroti kādai no reperfūzijas terapijas metodēm (Powers et al., 2018b).

Divas reperfūzijas terapijas metodes, kas ir pierādījušas savu efektivitāti un ir oficiāli iekļautas vadlīnijās, ir intravenoza trombolīze ar alteplāzi un endovaskulāra trombektomija. Ir pierādīta abu šo metožu efektivitāte konkrēta laika loga ietvaros, taču, pārsniedzot to, ne tikai netiek garantēts rezultāts, bet var rasties arī tādas nevēlamas komplikācijas kā intracerebrāla hemorāģija (ICH) (Broeg-Morvay et al., 2016).

3.3.1. Laiks no simptomu sākuma līdz reperfūzijas terapijai

Laika limits no simptomu sākuma, kura ietvaros aktīvas reperfūzijas metodes ir pierādījušas savu efektivitāti bez paaugstināta komplikāciju riska, tiek dēvēts par laika logu. Laika logs sevišķi īss ir IVT, kas papildus plašajam kontrindikāciju klāstam ļoti limitē tās pielietošanu pacientiem ar CI. Laika logs, kurā pacientam jāsaņem IVT ar alteplāzi, ir līdz 4,5 stundām no simptomu sākuma. Endovaskulāras ārstēšanas priekšrocība, salīdzinot ar IVT, ir garāks laika logs.

Amerikas Sirds asociācijas/Amerikas Insulta asociācijas (AHA/ASA) 2018. gadā izdotās vadlīnijās ar I klases A pierādījumu līmeni ir rekomendēts veikt EVT pacientiem 6 stundu laikā kopš simptomu sākuma, ja pacients atbilst šādiem kritērijiem:

- mRS pirms insulta 0–1;
- oklūzija *a.carotis interna*, ACM M1 segmentā;
- vecums ≥ 18 gadiem;
- NIHSS skalā punkti ≥ 6 ;
- ASPECTS ≥ 6 .

Jaunāko pētījumu dati parāda, ka endovaskulāra trombektomija var tikt veikta maksimāli līdz pat 24 stundu laikā no simptomu sākuma pacientiem ar lielo cerebrālo artēriju oklūziju priekšējās cirkulācijas teritorijā, ja ir pierādīta plaša *penumbra* MR vai CTP

izmeklējumā un pacients atbilst DEFUSE-3 un DAWN randomizētu kontrolētu pētījumu atlases kritērijiem (Nogueira et al., 2017; Albers et al., 2017; Powers et al., 2018a):

- DEFUSE-3 pētījuma atlases kritēriji laika logā (6–16 h): ≤ 90 gadi, išēmijas *core* < 70 ml, *penumbra* > 15 ml un *penumbra* / *core* attiecība $> 1,8$ reizes;
- DAWN pētījuma atlases kritēriji laika logā (6–24 h): < 80 gadi, išēmijas *core* ≤ 30 ml (NIHSS ≥ 10), išēmija *core* ≤ 51 ml (NIHSS ≥ 20), ≤ 80 gadi, išēmijas *core* ≤ 20 ml (NIHSS ≥ 10) (Nogueira et al., 2017; Albers et al., 2017).

Lai pēc iespējas vairāk pacientiem varētu pielietot kādu no reperfūzijas metodēm, vadlīnijās norādīts arī laiks, kurā pacientiem no stacionēšanas brīža būtu jāveic izmeklējumi un jāuzsāk terapija. Amerikas Sirds asociācijas/Amerikas Insulta asociācijas (AHA/ASA) 2018. gadā izdotajās vadlīnijās rekomendēts vismaz 50 % gadījumu potenciālajiem pacientiem, kuriem nepieciešama reperfūzijas terapija, nodrošināt attēldiagnostikas izmeklējumus (bezkontrasta CT) 20 minūšu laikā no ierašanās brīža neatliekamās palīdzības nodaļā (Powers et al., 2018a). Rekomendētie laiki no iestāšanās slimnīcā līdz izmeklēšanai un terapijai attēloti 3.1 tabulā.

3.1. tabula

Rekomendācijas, cik ilgā laikā jāsaņem izmeklējums un terapija pēc iestāšanās stacionārā (adaptēts no Powers et al., 2018a)

Periods	Optimālais laiks (minūtes)
No stacionēšanas brīža līdz IVT uzsākšanai	60 (mērķis >50 % gadījumu pacientiem ar CI, kuri saņem IVT)
No stacionēšanas brīža līdz CT	20 (mērķis >50 % gadījumu pacientiem ar CI, kuriem potenciāli var veikt IVT vai EVT)

(IVT – intravenoza trombolīze, EVT – endovaskulāra trombektomija, CT – datortomogrāfija)

3.3.2. Pamošanās infarkts

Par pamošanās infarktu tiek dēvēts CI, kura simptomi attīstās miega laikā, un pacients tos konstatē pamostoties, līdz ar to precīzs insulta simptomu ilgums nav zināms. Statistikas dati liecina, ka pacienti ar pamošanās infarktu ir vidēji 8–28 % no visiem CI pacientiem.

Pacientiem ar pamošanās infarktu ir ierobežota un apgrūtināta terapijas taktikas izvēle. Reperfūzijas terapijas metodes izvēle šādiem pacientiem balstās galvenokārt uz radioloģisko izmeklējumu rezultātiem (Dankbaar et al., 2018).

Nākotnē trombolīzes laika logs varētu tikt pārskatīts, jo jaunākie pētījumi kopš 2019. gada uzrāda nozīmīgi labāku klīnisko iznākumu pēc trombolīzes lietošanas pat līdz 9 stundām, salīdzinot ar kontroles grupu, tostarp pamošanās infarktā (Ma et al., 2019). Trombolīzes lietošana 4,5–9 stundās šajā pētījumā tika balstīta uz stingriem CTP atlases

kritērijiem: išēmijas *core* < 70 ml, *penumbra* vismaz > 10 ml, un *penumbra* / *core* attiecība > 1,2 (Ma et al., 2019).

3.4. Akūta cerebrāla infarkta radioloģiskā diagnostika

3.4.1. Multimodāls datortomogrāfijas izmeklējums

Viens no svarīgākajiem insulta diagnostikas stūrakmeņiem ir radioloģiskā izmeklēšana, kas ietver multimodālu CT izmeklējumu. Multimodāls CT izmeklējums sevī ietver bezkontrasta CT, sekojošu CT angiogrāfiju un CT perfūziju (Wintermark et al., 2008). Ir pierādīts, ka multimodāls CT izmeklēšanas algoritms ir uzticams, ātrs un efektīvs agrīna insulta diagnostikā neatliekamajā etapā (Ledezma and Wintermark, 2009).

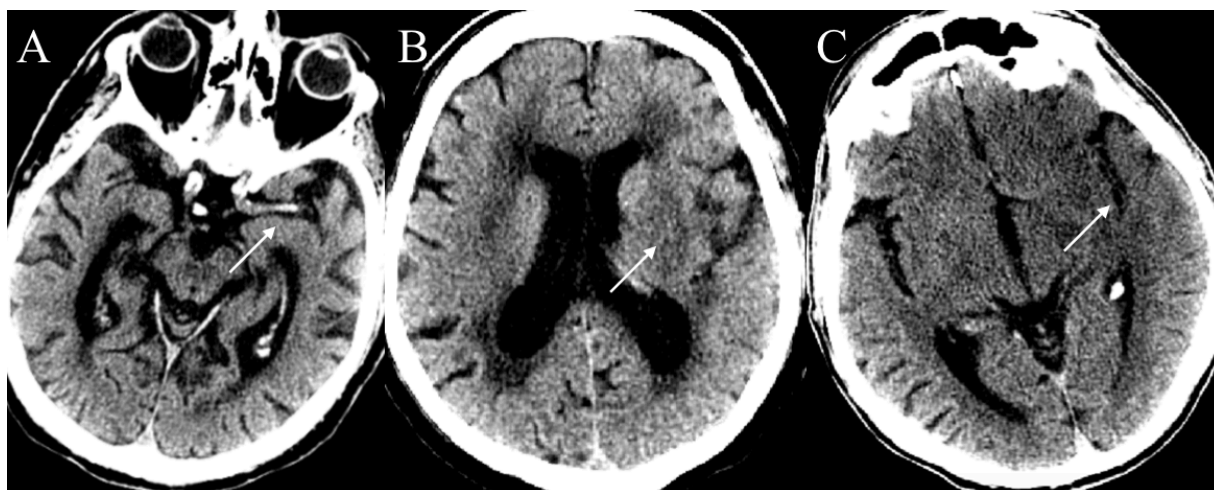
3.4.2. Natīvs datortomogrāfijas izmeklējums

Katram pacientam pirms iespējamās terapijas ir jāveic bezkontrasta CT galvai. Galvenais uzdevums, veicot šo izmeklējumu, ir diferencēt cerebrālu infarktu no intracerebrālas hemorāģijas, kā arī citiem iespējamajiem cēloņiem, kas var imitēt insulta klīniskos simptomus. Bezkontrasta CT ir pieejama un efektīva izmeklēšanas metode (Irimia et al., 2010).

Agrīnās išēmijas pazīmes bezkontrasta CT var redzēt vidēji 2 stundu laikā kopš simptomu sākuma. Par smadzeņu infarktu liecina šādas pazīmes:

- hiperdensas cerebrālās artērijas pazīme (tādēļ, ka asinsvadā atrodas trombs);
- punkta zīme (tādēļ, ka trombi atrodas asinsvadu zaros);
- pelēkās un baltās vielas differences izzušana kortikālajās rievās un kodolos;
- kortikālo rievu izzušana;
- bazālo kodolu un insulas kontūras izzušana (Wardlaw and Farrall, 2004).

Akūta išēmiska insulta agrīnu CT pazīmju piemērs parādīts 3.1. attēlā.



3.1. attēls. Akūta išēmiska insulta agrīnu CT pazīmju piemērs

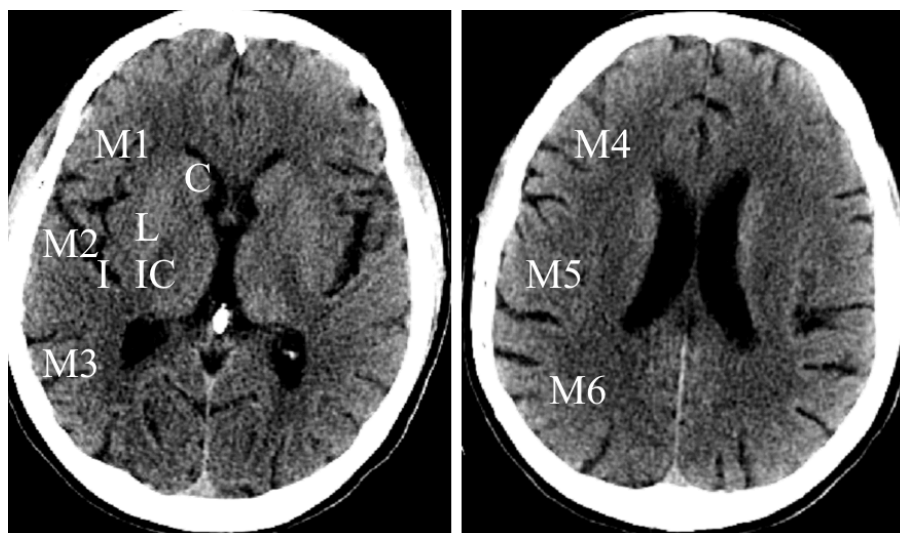
A – hiperdensas artērijas pazīme ACM sin M1 segmentā.

B – bazālo kodolu un insulas kontūru izzušana.

C – pelēkās un baltās vielas differences izzušana kortikālajās rievās un bazālajos kodolos, rievu izzušana (attēli no autora arhīva)

Sākotnēji veiktajā CT išēmijas apjoms būtu jānovērtē, izmantojot Alberta insulta programmu agrīnu CT izmaiņu kvantitatīvai raksturošanai (angl. *Alberta Stroke Program Early CT Score – ASPECTS*), lai identificētu nelielas un vidējas išēmijas ($\text{ASPECTS} \geq 6$), kas būtu piemērotas IVT vai EVT (Alexander et al. 2012).

ASPECTS skala ir topogrāfiska, kvantitatīva 10 punktu skala, kas radīta, lai standartizēti novērtētu išēmiska insulta apjomu un izplatību priekšējās cirkulācijas teritorijā. No 10 punktiem par katru neatgriezeniskas agrīnas išēmijas zonu tiek atņemts 1 punkts. 10 punkti liecina, ka veiktajā CT smadzeņu viela ir normāla, bez išēmijas pazīmēm, savukārt 0 liecina par difūzu išēmiju priekšējā apasiņošanas teritorijā (Pexman et al., 2001). ASPECTS skalas vērtējums priekšējā cirkulācijas teritorijā plašāk atspoguļots 3.2. attēlā

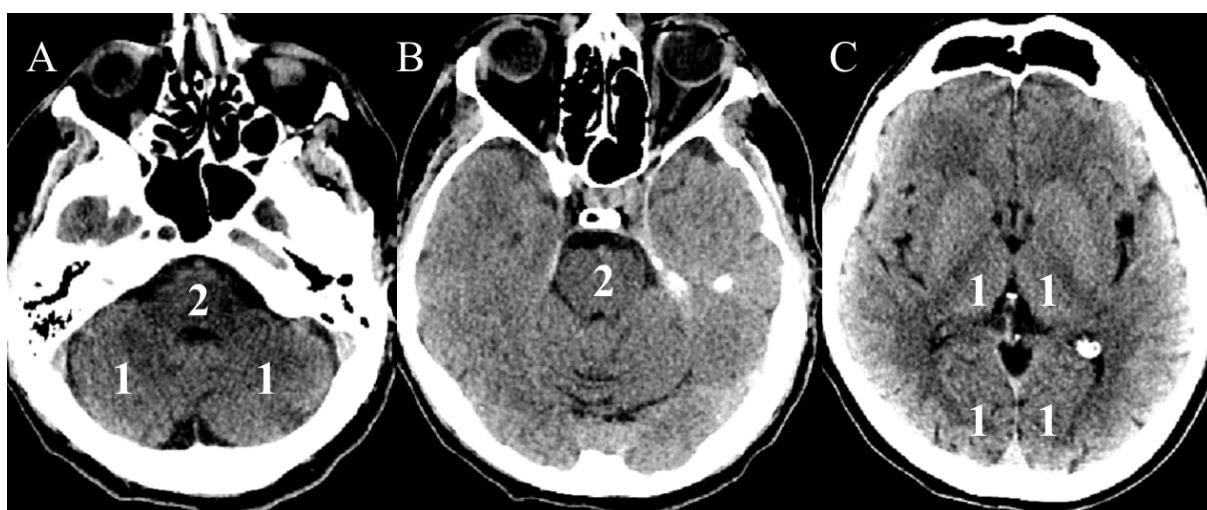


3.2. attēls. ASPECTS skala ACM apasiņošanas teritorijā, bezkontrasta CT izmeklējumā aksiālā plaknē, bazālo kodolu līmenī un virs bazālo kodolu līmeņa (adaptēts no ASPECTS study Group, Barber et al., 2000), (ASPECTS – Alberta insulta programmas agrīnu CT izmaiņu kvantitatīvai raksturošanai, ACM – *arteria cerebri media*)

CT izmeklējumā ASPECTS skolas apzīmējumi tiek šādi atšifrēti:

M1 – priekšējā ACM garoza, M2 – laterālā ACM garoza, M3 – mugurējā ACM garoza, un attiecīgi M4, M5, M6 – priekšējā, vidējā, mugurējā garoza virs bazālo kodolu līmeņa, C – *caudatus*, I – *insula*, IC – *capsula interna*, L – *nucleus lentiforme*.

Līdzīga 10 punktu skala tiek lietota arī mugurējās cirkulācijas teritorijā un saukta par mugurējās cirkulācijas – ASPECTS, diemžēl tās agrīna izmantošana CT ir apgrūtināta daudz izteiktāko artefaktu dēļ mugurējā bedrē, salīdzinot ar priekšējās apasiņošanas teritoriju. Skalu plašāk pielieto MR izmeklējumā, kas palīdz paredzēt klīnisko iznākumu un ir lietojama pacientu atlasē (Tei et al., 2010; Lin et al., 2018). Skalas shematiskais piemērs parādīts 3.3. attēlā

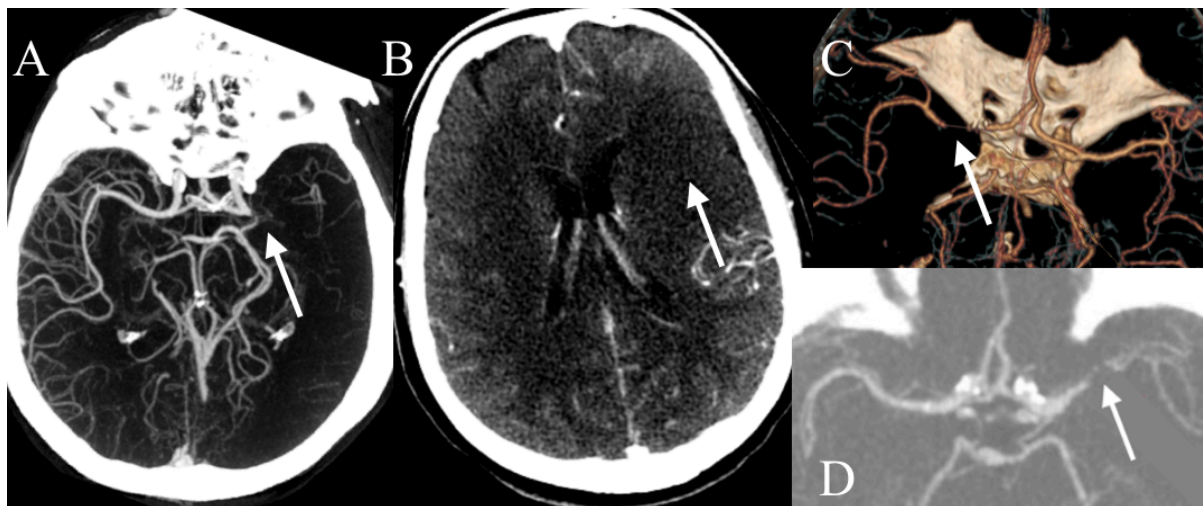


3.3. attēls. ASPECTS skala mugurējā cirkulācijas teritorijā

A – 2 punkti *pons*, 1 punkts par katru smadzenīšu poslodi, B – 2 punkti *mesencephalon*, C – 1 punkts par katru no *thalamus* un pakauša daivām (adaptēta no ASPECTS study Group, Barber et al., 2000). (ASPECTS – Alberta insulta programmas agrīnu CT izmaiņu kvantitatīvai raksturošanai)

3.4.3. Datortomogrāfijas angiogrāfija

CT angiogrāfija (iekļaujot ekstrakraniālās un intrakraniālās artērijas) tiek rekomendēta visiem pacientiem ar aizdomām par CI, tādā veidā atlasot potenciālos pacientus, kuriem varētu lietot EVT vai IVT (Casaubon et al., 2015). CT angiogrāfiju veic pēc intravenozas jodu saturošas kontrastvielas ievades bolus veidā (50–80 ml, atkarībā no pacienta svara, ar ātrumu 4–5 ml/sek). CT angiogrāfijā var labāk vizualizēt išēmijas zonas, salīdzinot ar natīvu CT izmeklējumu, norādot uz išēmijas plašumu un potenciālo prognozi. Viens no galvenajiem CT angiogrāfijas izmeklējuma mērķiem ir lokalizēt iespējamo asinsvada oklūzijas vietu, kā arī izvērtēt kolaterāles (Camargo et al., 2007). Pacienti, kuriem CT angiogrāfijā tiek konstatēts intravaskulārs trombs, visbiežāk ir ar smagāku neiroloģisku deficītu, taču šiem pacientiem biežāk ir efektīva IVT vai EVT. Intrakraniālo asinsvadu izvērtēšana plašāk atspoguļota 3.4. attēlā.



3.4. attēls. A – CTA redzama ACM sin M1 segmenta proksimāla oklūzija ar vājām kolaterālēm pa ACM sin apasiņošanas teritoriju, ar maksimālās intensitātes projekcijas rekonstrukcijām (angl. *maximum intensity projection* – MIP)

B – ar bultu attēlota hipovaskulāra zona pēc kontrastvielas ievades, kur sagaidāms neatgriezenisks bojājums. C – CTA tilpumrekonstrukcija, redzama oklūzijas vieta ACM M 1 segmentā. D – CTA redzams pildījuma defekts – intravaskulārs trombs (attēli no autora arhīva)

Potenciālo terapijas efektivitāti ietekmē gan tromba lokalizācija, gan arī tromba garums. Pacientiem ar proksimālāku oklūziju un tromba garumu > 15 mm ir mazāk iespējams potenciāli labs rezultāts, ja tiek lietota vienīgi IVT (Qazi et al. 2016; Saver et al. 2016)

3.4.4. Datortomogrāfijas perfūzija

Perfūzijas CT ir izmeklēšanas metode, kas balstīta uz jodu saturošas kontrastvielas daudzuma relatīviem mērījumiem audos un asinsvados. Rezultātā tiek iegūtas kontrastējuma līknes asinsvados, smadzeņu audu perfūzijas kartes, kurās tiek mērīti vairāki parametri.

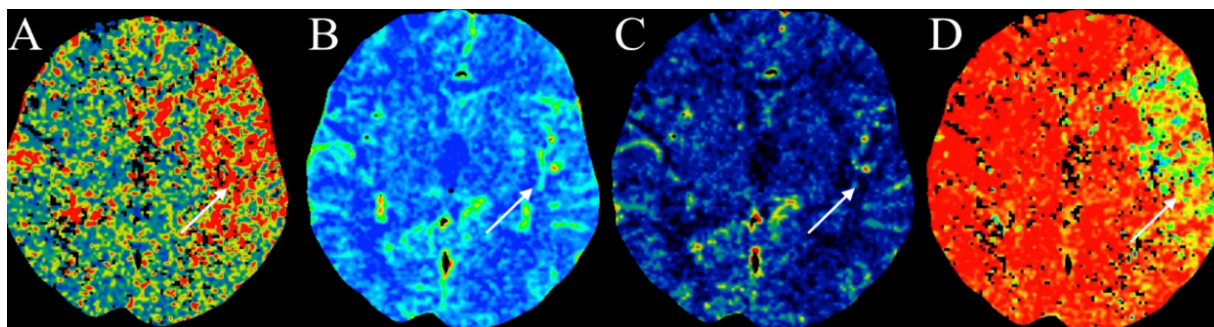
Visbiežāk tiek interpretēti trīs parametri – vidējais tranzīta laiks (angl. *mean transit time* – MTT), cerebrālā asinsplūsma (angl. *cerebral blood flow* – CBF) un cerebrālo asiņu tilpums (angl. *cerebral blood volume* – CBV) (Lev et al., 2001). CBF tiek definēta kā asiņu daudzums, kas noteiktā laikā šķērso noteiktu smadzeņu audu daudzumu, visbiežāk mililitri (ml) asiņu minūtē (min) uz 100 gramiem (g) smadzeņu audu. CBV tiek definēts kā asiņu daudzums noteikta apjoma smadzeņu audos, visbiežāk ml asiņu uz 100 g smadzeņu audu. MTT tiek aprēķināts, dalot cerebrālo asiņu daudzumu ar cerebrālo asiņu plūsmu, izsakot mērījumu sekundēs. Parasti perfūzijas parametri pelēkajai un baltajai smadzeņu vielai ir atšķirīgi:

- pelēkajai smadzeņu vielai
 - MTT – 4 s;
 - CBF – 60 ml/100 g/min;
 - CBV – 4 ml/100 g;
- baltajai smadzeņu vielai
 - MTT – 4,8 s;
 - CBF – 25 ml/100 g/min;
 - CBV – 2 ml/100 g (Wintermark et al., 2002).

CT perfūzija spēj parādīt išēmiju jau tad, kad tā vēl nav redzama natīvā CT izmeklējumā (Ledezma and Wintermark, 2009). Perfūzijas metodes priekšrocības ir tādas, ka, to izmantojot, ir iespējams diferencēt atgriezenisku išēmiju (t. s. *penumbra* bojājumu) no neatgriezeniskas išēmijas (*core* zonas), tādējādi ļaujot atlasīt pacientus aktīvas ārstēšanas metodēm, proti, tos, kuriem pārsvarā ir *penumbra* bojājums un neliela *core* zona (Lui et al., 2010). Neatgriezenisks *core* bojājums liecina par jau izveidojušos išēmiju, kas visbiežāk ir neatgriezeniska, neskatoties uz to, ka tiek lietota revaskularizācijas terapija. Išēmijas *core* zonai raksturīgi: pagarināts MTT, ievērojami samazināta gan CBF, gan CBV, kas liecina par neironu nāvi ar neatgriezenisku funkcijas zudumu (Lui et al., 2010). *Penumbra* bojājums visbiežāk apņem *core* zonu, un tam raksturīgs pagarināts MTT, vidēji samazināta CBF un atšķirībā no *core* zonas praktiski normāls vai pat palielināts CBV kompensatoras vazodilatācijas dēļ.

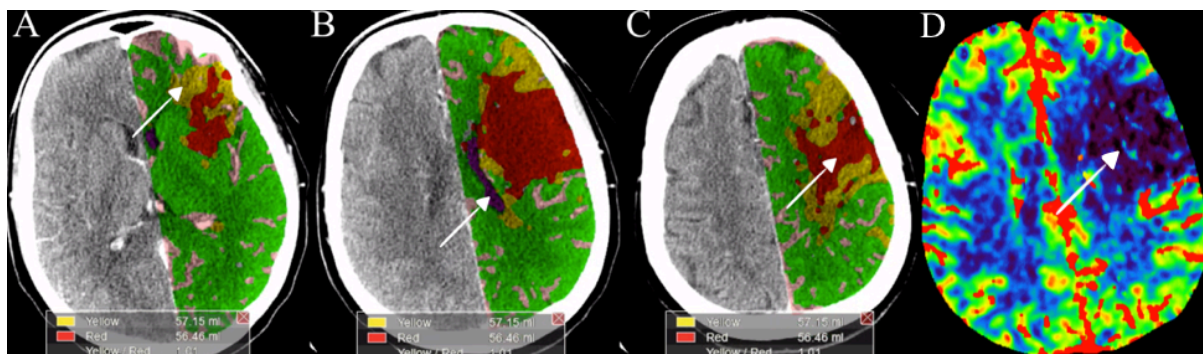
Lai droši atšķirtu *penumbras* zonu no *core* bojājuma, tiek rekomendēts ņemt vērā visus raksturlielumus, jo, analizējot tikai MTT un CBF, *penumbras* zona var kļūdaini tikt uzskatīta jau par noformējušos *core* zonu (Wintermark et al., 2002). CT perfūzijā, tāpat kā CT natīvā izmeklējumā, var novērtēt išēmijas apjomu, izmantojot jau pieminēto ASPECTS skalu, kā arī aprēķināt bojāto smadzeņu audu tilpumu (Parsons et al., 2010). Vairākos pētījumos atskaites tilpums aktīvai terapijai ar labāko klīnisko iznākumu ir ≤ 70 ml, kas aptuveni atbilst ACPECTS

core bojājumam <7 (Parsons et al., 2010). CT perfūzijas kartes parādītas 3.5. attēlā, savukārt 3.6. attēlā bojāto smadzeņu audu tilpums izteikts mililitros, izmantojot CTP datus.



3.5. attēls. CT perfūzijas izmeklējuma piemērs

CT perfūzijas izmeklējumā redz plašu *penumbra* tipa bojājumu kreisajā smadzeņu puslodē ar potenciāli labu iznākumu pēc veiksmīgas rekanalizācijas. (A – MTT – vidējais tranzīta laiks, B – CBV – cerebrālo asiņu tilpums, C – CBF – cerebrālo asiņu plūsma, D – IRF – impulsa atbildes funkcija (attēli no autora arhīva))



3.6. attēls. CT perfūzijas išēmijas tilpuma aprēķināšanas piemērs

A, B un C attēlā redzams CT perfūzijas izmeklējums, D attēlā – perfūzijas MTT (MTT – vidējais tranzīta laiks) karte. Izmeklējumā aprēķināts *core* tipa neatgriezeniskais bojājuma tilpums 58 ml, kas aizņem lielāko daļu no hipoperfūzijas apvidus – redzams ar sarkanu A, B un C kartē un tumši zils D kartē. *Penumbra* tipa bojājums 56 ml – redzams ar dzeltenu A, B un C attēlā un gaiši zilu D kartē. Potenciāli sagaidāms neliels uzlabojums veiksmīgas rekanalizācijas un reperfūzijas gadījumā, jo jau redzams plašs *core* tipa bojājums, kas pārsniedz pusi no hipoperfūzijas (attēli no autora arhīva)

3.4.5. Magnētiskā rezonanse akūta infarkta diagnostikā

Magnētiskās rezonanses (MR) pielietošana akūta CI diagnostikā ir limitēta, galvenokārt pieejamības un augstāku izmaksu dēļ, tā arī aizņem vairāk laika, turklāt nepieciešama pacienta monitorēšana, lai izvairītos no kustību artefaktiem (Singer et al., 2004). Taču kā izmeklējuma metodei tai ir nozīmīgi augstāks jutīgums un specifiskums, sevišķi pirmajās stundās pēc cerebrāla infarkta sākuma, kad izmaiņas CT var vēl nebūt redzamas, kā arī tad, ja išēmija lokalizējas mugurējā apasiņošanas baseinā (Lövgren et al., 2015). Pirmajās minūtēs pēc artērijas oklūzijas difūzijas uzsvērtais attēls (angl. diffusion weighted imaging – DWI) uzrāda paaugstinātu signālu un samazinātu patiesā difūzijas koeficienta (angl. Apparent diffusion

coefficient – ADC) vērtību. Lai MR izmeklējumos identificētu neatgriezeniski bojātos smadzeņu audus no potenciāli dzīvotspējīgiem, izmanto MR difūzijas un perfūzijas nesakritību (angl. *Diffusion perfusion mismatch*). Bojātie smadzeņu audi ar zemu perfūziju liecina par neatgriezenisku bojājumu, bet audi ar normālu atradi MR difūzijā un zemu perfūziju tiek raksturoti kā potenciāli atgriezenisks bojājums (Kim et al., 2014).

MR insulta diagnostikā jaunākā pielietotā sekvenca ir bezkontrasta perfūzija ASL (angl. *arterial spine labeling*). Tā ir samērā sen zināma sekvenca, bet līdz šim maz izmantota klīniskajā praksē. ASL neizmanto kontrastvielu, bet kā endogēnu aģentu izmanto artērijās esošos ūdens molekulu protonus (Alsop et al., 2015; Bivard et al., 2013).

Intravaskulāru tromba struktūru izvērtēšanai var tikt pielietota MR SWI sekvenca (angl. *susceptibility weighted imaging*), kas ļauj identificēt, piemēram, tromba fragmentāciju (Verclytte et al., 2017; Park et al., 2016).

MR kā attēldiagnostikas metode ir jutīgāka lakunāru išēmiju gadījumā, kā arī pacientiem ar mugurējās cirkulācijas baseina insultu (Kim et al., 2014). Sākotnējā stadijā smadzeņu parenhīma standarta izmeklējuma sekvencēs (T2, FLAIR) var neparādīt signāla izmaiņas (Leslie-Mazwi, Rabinov, and Hirsch, 2016). Vēlīnajā hiperakūtajā stadijā, vidēji pēc 6 stundām, pieaug T2 signāla intensitāte, kas turpina pieaugt turpmākajās pāris dienās. T1 signāla hipointensitāte var tikt konstatēta vidēji 16 stundas pēc insulta sākuma (Srinivasan et al., 2007; Allen et al., 2012).

3.5. Akūta išēmiska infarkta reperfūzijas terapijas metodes

3.5.1. Intravenoza trombolīze

IVT ar rekombinanto plazminogēna aktivatoru (rTPA) 90. gadu vidū pavēra jaunas terapijas iespējas pacientiem ar CI un ilgstoši bija vienīgā pieejamā un uz pierādījumiem balstītā reperfūzijas terapijas metode (Troke and Roup, 1995). Taču tās pielietošanu ierobežo laika loga limits, kā arī samērā plašās kontrindikācijas (Wardlaw et al., 2014). Amerikas Sirds asociācijas/Amerikas Insulta asociācijas (AHA/ASA) 2018. gadā izdotās vadlīnijās noteiktas IVT lietošanas indikācijas atkarībā no laika loga, kā arī kontrindikācijām. Standarta alteplāzes deva ir 0,9 mg/kg ar maksimālo devu 90 mg 60 minūšu laikā, 10 % no devas rekomendē ievadīt bolusā 1 minūtes laikā (Powers et al., 2018b).

Indikācijas IVT ar alteplāzi trīs stundu laikā no simptomu sākuma:

- akūts CI, kas rada neiroloģisku deficītu neatkarīgi no tā smaguma;
- vecums ≥ 18 gadiem, iekļaujot gan pacientus > 80 gadiem, gan < 80 gadiem.

Indikācijas IVT ar alteplāzi 3–4,5 stundu laikā no simptomu sākuma:

- pacienti < 80 gadiem;
- pacienti bez cukura diabēta un iepriekšēja CI;
- NIHSS < 25 punktiem;
- nelieto nevienu no orālajiem antikoagulantiem;
- radioloģiskajos izmeklējumos nav redzama noformēta išēmija, īpaši, ja pacientam ir pamošanās insults.

Absolūtas kontrindikācijas IVT:

- akūta intrakraniāla hemorāģija;
- CI pēdējo 3 mēnešu laikā;
- smaga galvas trauma pēdējo 3 mēnešu laikā;
- intrakraniāla hemorāģija anamnēzē;
- subarahnoidāla hemorāģija;
- gastrointestināls tumors vai asiņošana no kuņģa un zarnu trakta pēdējās 21 dienas laikā;
- kraniāla, spināla operācija pēdējo 3 mēnešu laikā;
- pacienti ar infekciozu endokardītu;
- pacienti ar aortas disekciju;
- intraaksiāls, maligns intrakraniāls tumors u. c.

Relatīvas kontrindikācijas IVT:

- nav zināms simptomu sākuma brīdis vai arī tas pārsniedz 3–4,5 stundas;
- koagulopātija – trombocitopēnija < 100 000/mm³, INR > 1,7, aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (APTL) > 40 sekundēm, protrombīns (PT) > 15 sekundēm;
- mazmolekulārie heparīni saņemti terapeitiskā devā pēdējo 24 stundu laikā;
- glikoproteīnu IIb/IIIa antagonistu lietošana;
- grūtniecība.

3.5.2. Intraarteriāla trombolīze

Jaunākajās 2018. gada Amerikas Sirds asociācijas/Amerikas Insulta asociācijas (AHA/ASA) vadlīnijās norādīts, ka intraarteriāla trombolīze var būt potenciāli efektīva metode rūpīgi atlasītiem pacientiem ar *A. cerebri media* oklūziju laika logā līdz 6 stundām no simptomu sākuma. (Powers et al., 2018a). Intraarteriālas trombolīzes metodi ikdienā pielieto reti, jo

nepieciešama invazīva selektīva angiogrāfiska izmeklēšana neatliekamajā etapā, Latvijā šī ārstēšanas pieeja netiek pielietota ikdienas praksē.

3.5.3. Endovaskulāra trombektomija

Endovaskulāras trombektomijas mērķis ir panākt maksimāli pilnīgu rekanalizāciju un reperfūziju. Endovaskulārai ārstēšanai ir vairākas potenciālas priekšrocības, salīdzinot ar intravenozu trombolīzi, kā, piemēram, sasniedzama labāka un ātrāka rekanalizācija lielo cerebrālo artēriju oklūzijas gadījumā, lielāks laika logs ārstēšanai, kā arī mazāks risks hemorāģiskai transformācijai (Nogueira, Schwamm, and Hirsch, 2009; Goyal et al., 2015).

Lai izvērtētu EVT efektivitāti, 2014.–2016. gadā publicēti 7 randomizēti kontrolēti pētījumi: MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, REVASCAT, THERAPY, TRACE, kas statistiski nozīmīgi parādīja labākus vēlinos klīniskos rezultātus EVT grupā, salīdzinot ar izolētu IVT pacientiem ar lielo cerebrālo artēriju oklūziju (Fransen et al., 2014; Goyal et al., 2015; Campbell et al., 2015a; Jovin et al., 2015; Mocco et al., 2016; Bracard et al., 2016).

Kopš 2016. gada EVT ir oficiāli apstiprināta kā pirmās izvēles metode pacientiem ar CI lielo cerebrālo artēriju oklūzijas gadījumā priekšējās cirkulācijas teritorijā, ja kontrindicēta IVT (Powers et al., 2018a; Fiehler et al., 2016). Tāpat EVT ir vērtējama kā droša ārstēšanas metode ar relatīvi zemu komplikāciju skaitu, vidēji 8–10 % robežās (Fransen et al., 2014; Campbell et al., 2015a).

Rekanalizācijas un reperfūzijas novērtēšanai digitālā subtrakcijas angiogrāfijā (DSA) tiek lietota TICI skala (trombolīze cerebrāla infarkta gadījumā), kur vērtējums ir no 0 (nav perfūzijas) līdz 3 (pilnīga perfūzija). Labs iznākums parasti tiek vērtēts kā TICI 2b–3 pakāpe. TICI skalas vērtējums attēlots 3.2. tabulā.

TICI skala smadzeņu reperfūzijai (trombolīze cerebrāla infarkta gadījumā)	
Rekanalizācijas pakāpe	Apraksts
0	Nav perfūzijas aiz oklūzijas
1	Penetrācija, bet ne perfūzija. Kontrastvielas penetrācija pēc iniciālas obstrukcijas ar minimālu kontrastu distāli
2a	Daļēja perfūzija, nepilnīgs distālo zaru kontrastējums < 50 % no teritorijas
2b	Daļēja perfūzija, nepilnīgs distālo zaru kontrastējums < 50–99 % no teritorijas
2c	Gandrīz pilnīga perfūzija bez redzama tromba, bet kavēts kontrastējums
3	Pilnīga perfūzija, t. sk. distālie zari visā teritorijā

TICI skala smadzeņu reperfūzijai (trombolīze cerebrāla infarkta gadījumā)

Endovaskulāra trombektomija akūta išēmiska insulta ārstēšanā ir strauji attīstījusies kopš 2004. gada, kad tika apstiprināta pirmās paaudzes trombektomijas ierīce *MERCI retriever*. EVT lielo cerebrālo artēriju oklūzijas gadījumā ir pielietojama gan kā pirmās, gan kā otrās izvēles ārstēšanas metode, it īpaši, ja pacientam ir kontrindikācijas trombolīzei (Powers et al., 2018; Broeg-Morvay et al., 2016).

Atkarībā no trombektomijas ierīces tās var iedalīt:

- stenta asistētās trombektomijas ierīces (angl. *stent retrievers*);
- kombinācija: stenta asistēta trombektomijas ierīce ar aspirāciju;
- izolēta aspirācija (Hentschel et al., 2017).

Stenta asistētās trombektomijas ierīces ir līdzīgas iepriekšējās paaudzes pašizpletošajiem stentiem, par efektīvākajiem un tirgū pieejamākajiem tiek uzskatīti *Solitaire FR* un to modifikācijas: *Trevo XP*, *REVIVE SE* un *pREset & pREset Lite*. Uzskaitītajām trombektomijas ierīcēm ir līdzīga fizikālā forma, bet tām atšķiras dizains, stenta izplešanās spēks, radiomarkšieri un pieejamais izmērs (Lavine et al., 2016).

Jaunākajos pētījumos stenta asistētā trombektomijas ierīce *stent-retrievers* uzrādīja labus rezultātus, jo tika sasniegta augsta rekanalizācijas pakāpe (Balodis et al., 2015; Saver et al., 2016). Pirmais pētījums par *Solitaire* stentu pielietošanu tika veikts 2009. gadā, kad to sekmīgi pielietoja M1 segmenta oklūzijas EVT. Jaunās stenta asistētās trombektomijas ierīces

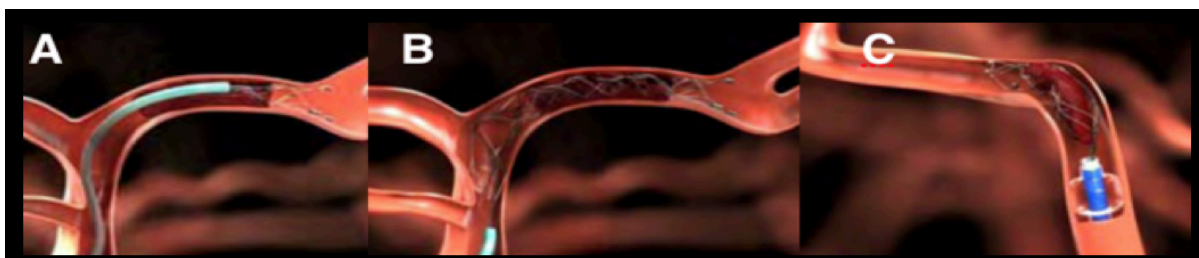
SWIFT pētījumā uzrādīja augstu rekanalizāciju 61 % pacientu TICI 2b-3, salīdzinot ar MERCI *retrievers* pētījumu 23 % pacientu, kas izmantoja vecākas paaudzes trombektomijas ierīces (Saver et al., 2012).

Randomizētos pētījumos līdz šim pierādīta stenta asistēta trombektomijas metode (angl. *stent retrievers*), kas tiek veikta ar proksimālu balonkatetru – BGC (angl. *balloon guide catheter*), parasti lokalizētu iekšējā miega artērijā. Balonu uzpūš pirms trombektomijas, lai apturētu asinsplūsmu, tādā veidā samazinot komplikāciju risku (Mokin et al., 2016). Plaši pielietota un daudzās publikācijās aprakstīta ir tiešā pirmās aspirācijas tehnika (angl. *A Direct Aspiration First Pass Technique* – ADAPT). Vadītājkatetru (6F) pozicionē ACI, ar mikrokatetru šķērso trombu, tālāk ar liela izmēra aspirācijas katetru pienāk pie tromba malas. Mikrokatetru evakuē, un veic tromba aspirāciju (Lapergue et al., 2016; Gory et al., 2018).

Atsevišķos gadījumos aspirācija tiek kombinēta ar stenta trombektomijas ierīci. Šī metode tiek saukta arī par *Solombra* tehniku, kurā izmanto vadītājkatetru (6F) vai BGC, ko pozicionē ACI, tālāk pozicionē mikrokatetru un ievieto stenta trombektomijas ierīci, evakuē mikrokatetru un ievieto liela kalibra aspirācijas katetru (Kang and Park, 2017).

Manipulāciju veic lokālā anestēzijā ar lidokaīna šķīdumu, atsevišķos gadījumos ar sedāciju, reti – vispārējā anestēzijā. Pēc kopējās femorālās artērijas punkcijas (pēc Seldingera metodes) ievada 8F ievadslūžas (Seldinger, 2008), balonkatetru 8F pozicionē fluoroskopijas kontrolē ACI proksimālajā daļā. Stenta trombektomijas gaita atspoguļota 3.7. attēlā.

Stenta asistēta endovaskulāra trombektomija



3.7. attēls. Stenta trombektomijas tehnika

A – šķērso trombu ar mikrostīgu *Traxcess* 0,12–0,14, vēlams, ar izliekumu. Nākamajā solī pozicionē mikrokatetru (A attēls), un tā distālā gala pozīciju novērtē ar nelielu kontrasta injekciju. B – atver stenta trombektomijas ierīci tromba iekšienē un 3–5 min ļauj trombam ieķerties. C – uzpūš balonu proksimālās asinsplūsmas ierobežošanai, izņem stenta trombektomijas ierīci un novērtē sekojošu rekanalizāciju un reperfūziju fluoroskopijas kontrolē

3.5.4. Kombinēta terapija

Kombinētu terapiju, respektīvi, IVT ar sekojošu EVT, sāka aktīvi pielietot pēc endovaskulāras ārstēšanas efektivitātes pierādīšanas jau iepriekš minētajos randomizētos kontrolētos pētījumos 2014. gada beigās un 2015. gadā. Dažos no šiem pētījumiem tika iekļauti arī pacienti ar kombinētu terapiju, bet pacienti netika savstarpēji salīdzināti (Goyal et al., 2015; Saver et al. 2015). Joprojām trūkst pētījumu par kombinētas terapijas ieguvumiem, salīdzinot ar izolētu EVT. Vairāki nesen publicēti pētījumi neuzrādīja labāku neiroloģisko iznākumu kombinētai terapijai (Chandra et al., 2016; Balodis et al., 2018; Ansaar et al., 2018; Tsivgoulis et al., 2016).

IVT lietošanai pirms EVT tiek minēti vairāki potenciāli ieguvumi:

- to var uzsākt ātrāk;
- tā var palīdzēt sasniegt rekanalizāciju ar īsāku trombektomijas procedūras laiku un mazāk piegājieniem;
- tā var arī palīdzēt izšķīdināt trombus sīkajos asinsvados (Broeg-Morvay et al., 2016).

Iespējams, sīkāka tromba struktūras analīze, piemēram, precizējot, vai trombam ir aterosklerotiska vai kardioemboliska izcelsme, varētu palīdzēt prognozēt IVT ieguvumu pirms EVT. Trombu struktūra ir vairāk analizēta metaanalīzē (Singh, Kaur, and Kaur, 2013), bet arī tā nedod skaidru atbildi, tāpēc turpmākie pētījumi, analizējot tromba struktūru, būtu pamatoti un praktiski noderīgi (Singh, Kaur, and Kaur, 2013; Gunning et al., 2018).

Abas ārstēšanas metodes: kombinēta terapija un izolēta EVT pētījumos (Broeg-Morvay et al., 2016; Kass-Hout et al. 2014) izrādījās vienlīdz drošas un efektīvas. Svarīgi arī tas, ka netika novērots lielāks risks simptomātiskām ICH kombinētas terapijas grupā. Tomēr, runājot

par asimptomātiskām ICH, iegūti citi rezultāti (Broeg-Morvay et al., 2016), pētījumā konstatēts statistiski nozīmīgi lielāks asimptomātisku ICH risks kombinētas terapijas grupā, līdz ar to šiem pacientiem turpmāk būtu problemātiski uzsākt antiagregantu/antikoagulātu terapiju pēc EVT, jo palielinātos intrakraniālas asiņošanas risks. Lai gan vairāku publicēto pētījumu dati nav parādījuši nozīmīgu atšķirību starp izolētu EVT un kombinētu terapiju lielo cerebrālo artēriju oklūzijas gadījumā, tomēr Eiropas Insulta organizācijas (ESO) vadlīnijās rekomendēts pielietot IVT visiem pacientiem, ja vien nav kontrindikāciju (Turc, Bhogal, Fischer, Khatri, Lobotesis, Mazighi, Schellinger, Toni, De Vries et al., 2019). Īpaši svarīgi agrīnu IVT uzsākt pacientiem, kas tiek transportēti uz centru ar endovaskulāru ārstēšanu, kā arī gadījumos, kad EVT ārstēšana nav pieejama uzreiz (Turc, Bhogal, Fischer, Khatri, Lobotesis, Mazighi, Schellinger, Toni, De Vries et al., 2019; Abilleira et al., 2017).

3.6. Pacientu ar akūtu cerebrālu infarktu aktīvas ārstēšanas atlases kritēriji

Atlases kritēriju ir ļoti daudz (vecums, laiks, kolaterāles, ASPECTS vērtējums, u. c), un tie ir aprakstīti insulta ārstēšanas vadlīnijās, kas pēdējos gados ir atjaunotas vairākkārt, jaunākās no tām publicētas 2019. gadā (Turc, Bhogal, Fischer, Khatri, Lobotesis, Mazighi, Schellinger, Toni, De Vries, et al., 2019).

3.6.1. Vecums un laiks

Par vecumu kā terapijas ierobežojošo faktoru ir daudz pētījumu. Tiek analizēts, vai vecums būtu jāņem vērā, pacientu iekļaujot ārstēšanas grupā, vai tomēr ne (Zeevi et al., 2007). Interesanti, ka vecākais pacients, kas sekmīgi ārstēts ar EVT, bijusi 103 gadus veca sieviete no ASV (Boo et al., 2016). Jaunākajās (Turc, Bhogal, Fischer, Khatri, Lobotesis, Mazighi, Schellinger, Toni, De Vries, et al., 2019) insulta endovaskulāras ārstēšanas vadlīnijās rekomendēts, ka pacienta vecums vien nedrīkst būt kontrindikācija ārstēšanai, ir jāvērtē visi kritēriji, kā to jau iepriekš parādījis *Luedi* un līdzautoru pētījums (Luedi et al., 2014).

Atlasot pacientus, kam tiks pielietota aktīva ārstēšana, protams, jāatceras, ka IVT laika logs ir līdz pat 4,5 h kopš simptomu sākuma (Troke and Roup, 1995), bet jāņem vērā arī tas, ka maksimāli īsāks laiks līdz terapijai dod lielāku iespēju saglabāt potenciāli dzīvotspējīgus audus pēc sasniegtas rekanalizācijas (Saver, 2006).

Endovaskulāra ārstēšana tiek rekomendēta visiem pacientiem ar lielo cerebrālo artēriju oklūziju priekšējā cirkulācijas teritorijā līdz 6 h (Powers et al., 2018b). Endovaskulārai ārstēšanai laika loga kritērijs nav tik strikti definēts kā IVT pielietošanai.

DEFUSE un DAWN pētījumos ir pierādīts ievērojams uzlabojums arī 6–24 h pēc EVT, veicot rūpīgu pacientu atlasu (Albers et al., 2017). Pētījumos novēroja, ka pacienti ar plašu *penumbra* tipa bojājumu, kas konstatēts MRI vai CTP izmeklējumos, var sasniegt statistiski nozīmīgu uzlabojumu, salīdzinot ar kontroles grupu. Lai arī šādu pacientu skaits nav liels (DAWN multicentru randomizēti kontrolētā pētījumā tika iekļauti 109 pacienti), tas tomēr ļauj analizēt un pielietot endovaskulāru ārstēšanu un uzlabot rezultātus pacientiem vēlīnākā terapijas laika logā, īpaši gadījumos, ja pacienti tiek transportēti no slimnīcas, kur nav pieejama endovaskulāra ārstēšana (Nogueira et al., 2017).

3.6.2. Radioloģiskie atlases kritēriji

Vēsturiski galvas smadzeņu radioloģiskai izmeklēšanai akūta insulta gadījumā pielietoja natīvu CT izmeklējumu, lai izslēgtu hemorāģiju, un 1995. gadā, kad tika publicēti pozitīvi rezultāti par IVT pielietošanu, tika rekomendēts veikt natīvu CT izmeklējumu visiem pacientiem (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1995).

Vairāk nekā pēc 20 gadiem lielākajā daļā insulta centru lēmums par IVT pielietošanu līdz 4,5 h joprojām tiek pieņemts, balstoties tikai uz natīvu CT izmeklējumu. Ļoti bieži jau CT kabinetā vēl pirms CT angiogrāfijas un CT perfūzijas izmeklējumiem tiek ievadīta IVT, lai nepieļautu ne mazāko terapijas uzsākšanas novēlošanos (Carrera and Wintermark, 2017; Powers et al., 2018b). Nenoliedzot vispārzināmo faktu, ka “laiks ir smadzenes”, daudzi pieredzējuši ārsti, kas strādā ar insulta slimniekiem, tomēr uzskata, ka lēmuma pieņemšanas laikā klīniski nozīmīga būtu precīzāka pacientu atlase akūtai revaskularizācijas terapijai (Carrera and Wintermark, 2017). Šādu uzskatu apstiprina arī klīniskie pētījumi: nevar neņemt vērā faktu, ka labākais 3 mēnešu funkcionālais uzlabojums mRS 0–2, (66 % un 71 %) bija aprakstīts tajos publicētajos randomizētos klīniskos pētījumos (SWIFT PRIME un EXTEND-IA), kuros papildus tika iekļauta CT perfūzijas izmeklējumu veikšana pacientu atlasei pirms terapijas, salīdzinot ar tiem pacientiem, kam netika veikts CTP izmeklējums (MR CLEAN, 33 %, REVASCAT, 44 % un ESCAPE, 53 % – mRS 0–2). Līdz ar to var apgalvot, ka precīzāka pacientu atlase var uzlabot pacientu neiroloģisko iznākumu un ļaut izvairīties no nemērķtiecīgas un samērā dārgas endovaskulārās ārstēšanas (Carrera and Wintermark, 2017).

Vēl spēcīgāks arguments stingrākai pacientu atlasei ir MR CLEAN ilgtermiņa klīnisko rezultātu analīze 2 gadus pēc endovaskulāras ārstēšanas, jo EVT grupā novēroja lielu mirstību pacientu grupā ar smagu neiroloģisku deficītu pēc terapijas mRS (4–5), kas atkal liek vairāk

domāt par stingrākiem pacientu atlases kritērijiem un izmaksu efektivitāti (Van den Berg et al., 2016).

ASPECTS skalas izmantošana CTP ir daudz efektīvāka, nekā vērtējot to tikai natīvā CT izmeklējumā, jo tās jutība agrīnās stundās ir ļoti zema. Pīrsons (*Pearson*) un kolēģi jau 2007. gadā aprakstīja efektīvāku ieguvumu ASPECTS vērtēšanai CTP pirmajās 6 stundās (Parsons et al., 2007).

Ātrākai attēlu pēcapstrādei šobrīd sāk izmantot arī mākslīgā intelekta iespējas. Lai novērtētu kolaterāles CTA un aprēķinātu CTP *penumbra* un *core* bojātos audus, viena no tirgū populārākajām programmām ir RAPID, iSchemaView (Vyas et al., 2019).

Vairākos pētījumos ir pierādīts labāks klīniskais un radioloģiskais iznākums pacientiem ar labām kolaterālēm, it īpaši, ja tiek vērtētas divas pazīmes kopā ar išēmijas apjomu ASPECTS skalā ≥ 7 (Yagri et al., 2014; Liebeskind and Sanossian, 2012). Ja ir labas kolaterāles, tas pacienta terapijā dod papildu laiku un ļauj konstatēt labākus klīniskos un radioloģiskos rezultātus, tiek aizkavēta bojāto hipoperfūzijas audu bojāeja – primāri asinsrite darbojas caur Vilīzija loku, sekundāri – caur kolaterālēm no ārējās un iekšējās miega artērijas un no leptomeningeālām kolaterālēm (Hossmann, 2006).

3.6.3. Kolaterāles

Kolaterāles apasiņo smadzeņu parenhīmu caur mazām arteriolām, kas savienojas ar piālo jeb leptomeningeālo asinsplūsmu, vai caur lielākām arteriolām/artērijām, kas savienojas ar Vilīzija loka asinsvadiem un nodrošina asinsapgādi. Šīs kolaterāles nodrošina retrogrādu asinsplūsmu distāli no okludētās intrakraniālās artērijas (Liebeskind et al., 2014). Kolaterāles ir prognostiski svarīgs faktors, prognozējot radioloģisko iznākumu, piemēram, infarkta apjomu un klīnisko iznākumu pacientiem ar akūtu išēmisku insultu un lielo cerebrālo artēriju oklūziju (Menon et al., 2011; Pop et al., 2014; Singer, Berkefeld, Nolte, Bohner, Reich et al., 2015). Shematiski leptomeningeālā un Vilīzija loka kolaterālā asinsapgāde atspoguļota 3.8. attēlā.



3.8. attēls. Vilīzija loka un leptomeningeālo kolaterāļu shematisks zīmējums

1. Iekšējās miega artērijas slēgums kreisajā pusē (ACI sin). 2. Pretējās puses priekšējās smadzeņu artērijas (ACA) uzpildīšanās bez aizkavējuma. 3. Leptomeningeālo jeb piālo kolaterāļu uzpildīšanās M3 un M4 segmentā pēc 1–3 sekundēm, komunicējot ACA un ACM baseiniem. 4. Funkcionējošs Vilīzija loks – priekšējā komunicējošā artērija (ACoA), (attēli no autora arhīva)

Literatūrā ir aprakstītas un klīniskajā praksē pielietotas vairākas kolaterāļu vērtēšanas skalas, kas palīdz analizēt leptomeningeālās kolaterāles. Kolaterāles klasificē atkarībā no to daudzuma un kolaterāļu kontrastējuma intensitātes, bet klasifikācijas sistēmas ir dažādas, sākot no kolaterāļu dalījuma tikai divās grupās (labas, sliktas) līdz pat piecām grupām (Tan et al., 2009; Souza et al., 2012; Nambiar et al., 2014). Viena no visbiežāk lietotajām ir klasifikācija, kurā izmantota 4 punktu gradācijas sistēma diapazonā no 0 līdz 3, ar 0 apzīmējot pilnīgu kolaterāļu iztrūkumu, bet ar 3 aprakstot pilnīgu kolaterāļu pildījumu 100 % apjomā (Tan et al., 2009). Kolaterāļu vērtēšanas skala atspoguļota 3.3. tabulā.

3.3. tabula

CT angiogrāfija kolaterāļu gradācija	
kolaterāļu gradācija (pēc Tan et al.)	Apraksts
0	Okludētajā ACM teritorijā pilnīgs kolaterāļu trūkums – malignas kolaterāles
1	Vājāks kolaterāļu kontrastējums, mazāks kolaterālo zaru skaits M4 segmentā un mazāks vai vienāds kolaterālo zaru skaits M2 un M3 segmentā – sliktas kolaterāles
2	Kolaterāļu kontrastējuma intensitāte vienāda, vienāds vai lielāks kolaterāļu skaits M2 un M3 segmentā un mazāks kolaterālo zaru skaits M4 segmentā – vidējas kolaterāles
3	100 % vai vairāk kolaterāļu kontrastējums okludētajā ACM teritorijā – labas kolaterāles

Kolaterāļu gradācijas skala (adaptēts pēc Tan et al.), (ACM – vidējā smadzeņu artērija)

Digitālā subtrakcijas angiogrāfija DSA ir precīzāka metode kolaterāļu izvērtēšanai. To gradācijai DSA izmanto ASITN/SIR klasifikāciju, kas redzama 3.4. tabulā.

3.4. tabula

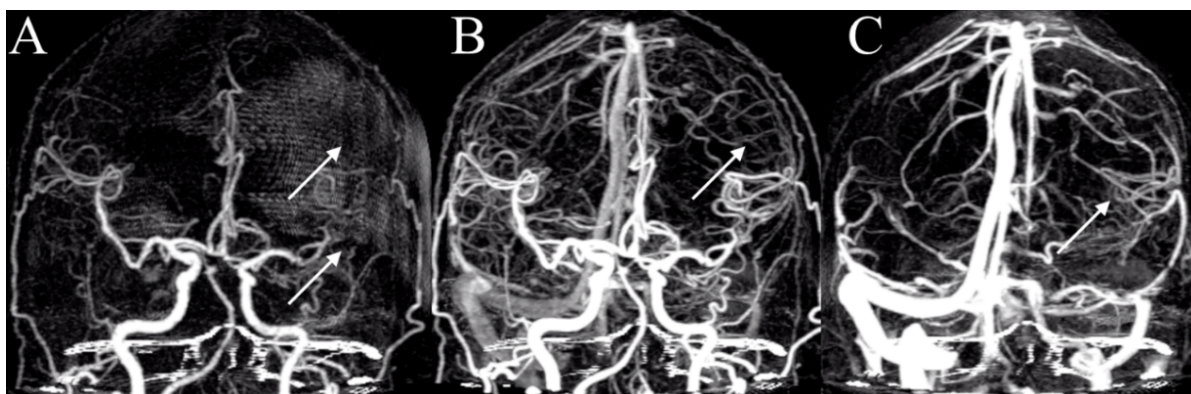
ASITN/SIR kolaterāļu gradācijas sistēma kolaterāļu pakāpes pirms ārstēšanas noteikšanai angiogrāfijā	
ASITN/SIR kolaterāļu gradācija	Apraksts
0	Išēmijas zonā kolaterāles nav vizualizējamas
1	Lēna kolaterāla asinsplūsma līdz perifērijai išēmijas zonā
2	Ātra kolaterāla retrogrāda asinsplūsma līdz perifērijai išēmijas zonā, apasiņojot daļu no išēmijas teritorijas
3	Kolaterāles ar lēnu asinsplūsmu, bet pilnīgu pildījumu išēmijas teritorijā
4	Pilnīga un ātra kolaterāla retrogrāda asinsplūsma išēmijas teritorijā

ASITN/SIR – Amerikas Invazīvās un terapeitiskās asociācijas un Invazīvās radioloģijas asociācijas kolaterāļu gradācijas sistēma.

Mūsdienās DSA ir daļa no EVT procedūras un netiek izmantota ikdienā, diagnosticējot akūtu išēmisku insultu, analizējot oklūzijas vietu vai kolaterāles (Liebeskind and Sanossian, 2012).

Rutīnas darbā visbiežāk tiek izmantots vienfāzes CTA izmeklējums, kas ļauj vizualizēt kolaterāļu kontrastējumu tikai vienā brīdī. Dinamiskā CTA uzrāda precīzāku kolaterāļu kontrastējumu dažādās fāzēs, ir iespējams redzēt kolaterāļu pildīšanās intensitāti un kontrastējuma ātrumu (Van Den Wijngaard et al., 2016).

Dinamisko CTA var iegūt no CT perfūzijas datiem, un tā ļauj laikā izvērtēt kolaterāles arteriālā, parenhimālā un venozā fāzē (Menon et al., 2013). Dinamiskās CTA fāzes redzamas 3.9. attēlā.



3.9. attēls. **Dinamiskās CTA izmeklējums**

A – agrīna arteriālā fāze, B – vēlīna artēriālā fāze, C – venozā fāze (attēli no autora arhīva)

Tomēr klīniskajā praksē dinamiskā CTA tiek maz izmantota, jo tās izvērtēšana prasa vairāk laika, tāpēc vairāki autori iesaka izmantot CTP visa izmeklējuma MIP (angl. *maximum intensity projection*) rekonstrukciju, lai ietaupītu laiku (Maas et al., 2009).

4. MATERIĀLI UN METODES

4.1. Pacientu atlase

Pētījumā iekļauti pacienti ar akūtu cerebrālu infarktu, kas stacionēti Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā (PSKUS) laika periodā no 2014. gada marta līdz 2017. gada oktobrim. Pacienti ar cerebrālu infarktu priekšējās cirkulācijas teritorijā tika iekļauti pētījumā, ja EVT izdevās veikt 8 stundu laikā kopš simptomu sākuma, bet pacienti ar cerebrālu infarktu mugurējās cirkulācijas teritorijā – tad, ja EVT laiks nepārsniedza 24 stundas. Lielāks laika logs mugurējās cirkulācijas teritorijā izvēlēts sakarā ar augsto mirstību bazilārās artērijas oklūzijas dēļ, kā arī tādēļ, ka vadlīnijās nav skaidri definēts laiks šai teritorijai (Schonewille et al., 2005).

Pētījumā tika iekļauti pacienti, kam veikts pilns multimodāls datortomogrāfijas izmeklējums, kas sevī ietver bezkontrasta datortomogrāfiju galvas smadzenēm, CT angiogrāfiju un CT perfūziju. Kontroles radioloģisks izmeklējums tika veikts 24 stundas pēc terapijas, lai novērtētu terapijas radioloģisko efektivitāti: vērtējot insulta plašumu pēc ASPECTS skalas un tādas komplikācijas kā simptomātiskas un asimptomātiskas intracerebrālas hemorāģijas. Sadarbībā ar PSKUS Neiroloģijas klīniku tika iegūti klīniskie dati par pacientu neiroloģisko stāvokli, izmantojot neiroloģiskā stāvokļa novērtēšanas skalas NIHSS-LV un mRS, pacientiem iestājoties stacionārā un pēc terapijas (Brott et al., 1989; Broderick, Adeoye, and Elm, 2017). Nepieciešamo datu iegūšanai tika izmantotas arī pacientu slimības vēstures un izraksti no PSKUS Medicīnas arhīva.

Ārstēšanas efektivitātes ilgtermiņa novērtēšana tika veikta 90 dienas pēc terapijas, izmantojot mRS skalu, un tika novērtēts funkcionālais rezultāts dinamikā.

Šī šķēsgriezuma prospektīvā pētījuma īstenošanai tika saņemts Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas un PSKUS slimnīcas Zinātnes departamenta apstiprinājums.

4.1.1. Iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji

Viens no galvenajiem iekļaušanas kritērijiem bija lielo cerebrālo artēriju oklūzija. Par lielajiem asinsvadiem šajā pētījumā uzskatīja *arteria cerebri media* (ACM) M1 segmentu, *arteria carotis interna* ACI vai abu šo asinsvadu slēgumu, kas tiek saukts arī par “Tandēma” oklūziju, kā arī pacienti ar *arteria basilaris* (AB) un/vai vertebrālās artērijas oklūziju. Sīkāk iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji pētījuma un kontroles grupās ir attēloti 4.1. un 4.2. tabulā.

Pacientu iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji pētījuma grupā

Iekļaušanas kritēriji	Izslēgšanas kritēriji
Lielo cerebrālo artēriju oklūzija, AB, ACI, ACM M1 un atsevišķos gadījumos M2 segmentā	Distālo zaru oklūzija M3 un M4 segmentā, hronisks ACI slēgums ar jaunu slēgumu atbilstošā distālā ACM M1 segmentā
Veikts pilns multimodāls CT izmeklējums, natīva CT, CTA, CTP, un ir natīvs CT 24 h kontroles izmeklējums	Nav veikts pilns multimodāls CT izmeklējums
Neiroloģisks deficīts NIHSS > 5	Neiroloģisks deficīts NIHSS < 5
Vecums virs 18 gadiem, bez noteikta maksimālā vecuma ierobežojuma	Pacienta radioloģisko attēlu pēcapstrādes problēmas sakarā ar izteiktiem artefaktiem
Veikta EVT 8 h laikā kopš simptomu sākuma pacientam ar priekšējās cirkulācijas artērijas oklūziju, 24 h laikā pacientam ar AB oklūziju vai pacientam ar pamošanās insultu	Natīvā CT izmeklējumā redzama noformēta išēmija vai hemorāģija

(AB – *arteria basilaris*, ACI – *arteria carotis interna*, ACM – *arteria cerebri media*, CT – datortomogrāfija, CTA – CT angiogrāfija, CTP – CT perfūzija, NIHSS – Nacionālā veselības institūta insulta skala, IVT – intravenoza trombolīze)

Pacientu iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji kontroles grupā

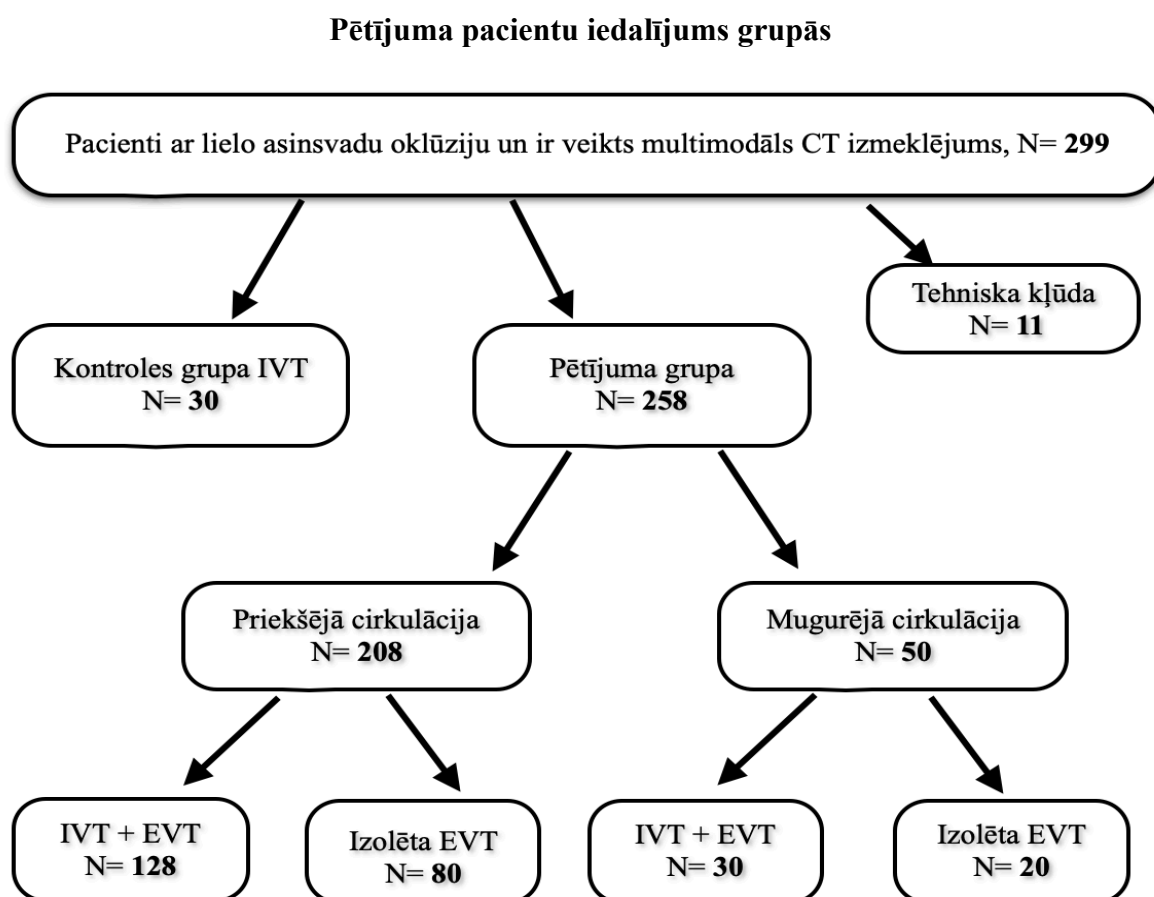
Iekļaušanas kritēriji	Izslēgšanas kritēriji
Veikta izolēti IVT pacientiem ar lielo asinsvadu oklūziju, AB, ACI, ACM M1 un M2 segmentā	Distālo zaru oklūzija M3 un M4 segmentā, hronisks ACI slēgums ar jaunu slēgumu atbilstošā distālā ACM M1 segmentā
Veikts pilns multimodāls CT izmeklējums, natīvs CT, CTA, CTP, un ir natīvs CT 24 h kontroles izmeklējums	Nav veikts pilns multimodāls CT izmeklējums
Neiroloģisks deficīts NIHSS > 5	Neiroloģisks deficīts NIHSS < 5
Vecums virs 18 gadiem, bez noteikta maksimālā vecuma ierobežojuma	Pacienta radioloģisko attēlu pēcapstrādes problēmas sakarā ar izteiktiem artefaktiem
Veikta IVT 4,5 h laikā kopš simptomu sākuma pacientam ar priekšējās vai mugurējās cirkulācijas artērijas oklūziju	Natīvā CT izmeklējumā redzama noformēta išēmija vai hemorāģija

(AB – *arteria basilaris*, ACI – *arteria carotis interna*, ACM – *arteria cerebri media*, CT – datortomogrāfija, CTA – CT angiogrāfija, CTP – CT perfūzija, NIHSS – Nacionālā veselības institūta insulta skala, IVT – intravenoza trombolīze)

4.1.2. Pacientu grupu raksturojums

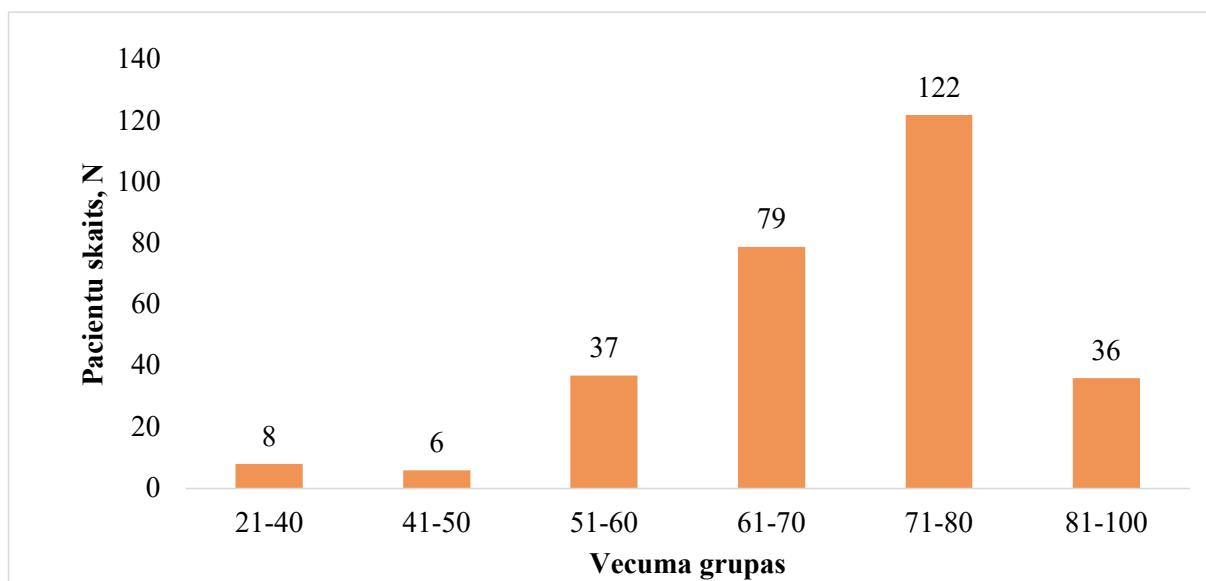
Pētījumā sākotnēji tika atlasīti 299 pacienti ar multimodālu CT izmeklējumu, taču vēlāk no pētījuma 11 pacienti tika izslēgti tehniski neizvērtējamu izmeklējuma attēlu dēļ. Kā iemesls visbiežāk bija izteikti kustību artefakti vai vājš artēriju kontrastējums, kas raksturīgs hemodinamiski nestabiliem pacientiem. Pētījuma laikā kontroles grupā tika iekļauti 30 pacienti, kas dažādu iemeslu dēļ saņēma tikai izolētu IVT, kaut gan viņiem tika konstatēts lielo cerebrālo artēriju slēgums.

Pētījuma periodā tika savākti 50 pacienti, kam veikta endovaskulāra trombektomija mugurējās cirkulācijas teritorijā, un 208 pacienti, kam veikta endovaskulāra trombektomija priekšējās cirkulācijas teritorijā. Priekšējā cirkulācijas teritorijā kombinētu terapiju saņēma lielākā daļa – 128 – pacientu, bet izolētu EVT – tikai 80 pacienti. Pētījumā tika iekļauti divi pacienti, kuriem pētījuma laikā tika konstatēts atkārtots cerebrāls infarkts un veikta EVT. Pacientu iedalījums pa grupām redzams 4.1. attēlā.



4.1. attēls. Pētījuma pacientu iedalījums dažādās grupās
(EVT – endovaskulāra trombektomija, IVT – intravenoza trombolīze, CT – datortomogrāfija)

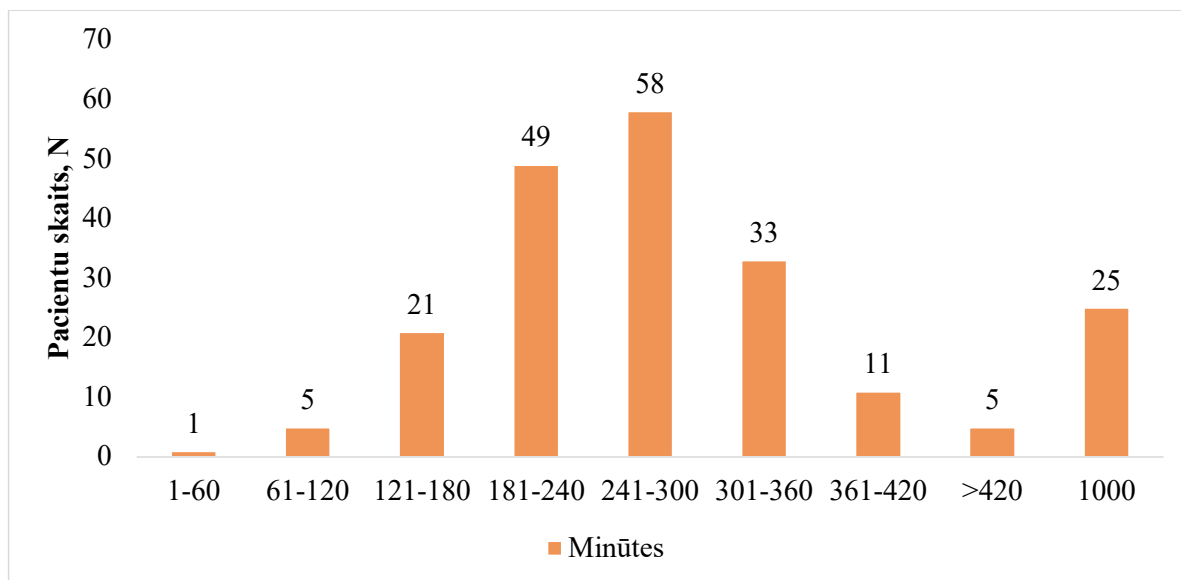
No atlasītajiem 288 pacientiem, 132 (46 %) bija vīrieši un 156 (54 %) sievietes, pacienti bija vecumā no 29 līdz 91 gadam (mediānais vecums 72 starpkvartiļu izkliede 77–64). Pacientu iedalījums grupās pēc vecuma atspoguļots 4.2. attēlā.



4.2. attēls Pacientu iedalījums grupās pēc vecuma priekšējā cirkulācijas teritorijā

Pēc pacientu vecuma sadalījuma redzams, ka lielākā daļa pētījuma pacientu, 82 % ($n = 237$), bija vecāki par 60 gadiem.

Vairāk nekā 60 % ($n = 125$) pētījuma grupas pacientu ar cerebrālu infarktu priekšējā cirkulācijas teritorijā saņēma endovaskulāru ārstēšanu agrīni, līdz 4,5 h, bet līdz 6 h ārstēšanu saņēma jau vairāk nekā 80 % pacientu ($n = 167$). Salīdzinoši vairāk pacientu saņēma endovaskulāru ārstēšanu laika logā no 241 līdz 300 minūtēm – 28 % ($n = 58$) pacientu. Mugurējā cirkulācijas teritorijā (AB) attiecīgi līdz 4,5 stundām endovaskulāru ārstēšanu veica 49 % pacientu ($n = 25$), un līdz 6 stundām – jau 73 % ($n = 32$) pacientu. Pētījumā iekļauto pacientu iedalījums pa grupām līdz rekanalizācijai redzams 4.3. attēlā.



4.3.attēls **Pacientu iedalījums grupās, ņemot vērā laiku līdz rekanalizācijai**

Izmeklēšana veikta arī tiem pacientiem, kam nebija precīzi zināms saslimšanas laiks, kā arī pacientiem ar pamošanās insultu, kopumā tādi bija 12 % pacientu ($n = 25$) ar cerebrālu infarktu priekšējā cirkulācijas teritorijā. Pacientu skaits atkarībā no laika, kādā tika sasniegta artērijas rekanalizācija, attēlots 4.3. attēlā (to pacientu skaits, kam bijis pamošanās insults vai nav bijis zināms saslimšanas laiks, minēts pretī iedaļai 1000 minūtes).

Personīgajā datorā tika izveidota pacientu datubāze *Microsoft Office Excel* programmā. Tabulā tika arhivēti šādi dati – pacienta vecums un dzimums, izmeklējuma datums, pacientu neiroloģiskais novērtējums pirms un pēc terapijas, kā arī 90 dienas pēc terapijas, attiecīgi izmantojot NIHSS un MRS skalu.

Pētījumā apkopoti un analizēti šādi rezultāti: EVT procedūras laiks un piegājienu skaits līdz rekanalizācijai DSA, oklūzijas vieta, bezkontrasta CT atrade, kolaterālās asinsplūsmas apjoms CT angiogrāfijā, tromba garums, CTP atgriezenisku *penumbra* un neatgriezenisku audu apjomu *core* pēc ASPECTS skalas, analizētas komplikācijas un letalitāte.

Datu precīzākai un laicīgai savākšanai pētījuma laikā tika izveidota pētījuma anketa, kas tika aizpildīta uzreiz pēc EVT. Anketas piemēru sk. 1. pielikumā.

4.2. Cerebrāla infarkta apakštipi pacientiem ar lielo cerebrālo artēriju oklūziju

Cerebrāla infarkta etioloģijas definēšanai tika izmantota TOAST klasifikācija. Visvairāk pacientu bija ar kardioemboliskas ģenēzes CI, 147 (51 %), un jau mazāk pacientu – ar aterotrombotiskas ģenēzes CI, 110 (38 %). Neliels pacientu skaits bija grupās ar citas precizētas etioloģijas un neprecizētu insultu, tādēļ, lai veiktu datu analīzi, grupas tika apvienotas, un kopumā šeit ietilpa 31 pacients (11 %). Pētījumā netika iekļauti pacienti ar

lakunāru infarktu, jo, pēc atlasē kritērijiem, pacientus ar distālām oklūzijām vai bez tām izslēdza no pētījuma.

4.3. Multimodāls datortomogrāfijas izmeklējums

Multimodāls CT izmeklējums tika veikts visiem pētījumā iesaistītajiem pacientiem ar 64 rindu daudzslāņu datortomogrāfijas iekārtu General Electric, izmeklējumu sākot ar bezkontrasta CT jeb natīvu CT galvai, CT angiogrāfiju (CTA) un CT perfūziju (CTP). Natīvā CT izmeklējumā tika vērtēts, vai galvas smadzenēs nav saasiņojums vai jau noformējušies plaša išēmija, kā arī tas, vai nav redzams cits iemesls akūtajam neiroloģiskajam deficītam, piemēram, intrakraniāls onkoloģisks process (Mair and Wardlaw, 2014). Pacientiem, kam nebija saasiņojuma vai citas patoloģijas, izmeklējums tika turpināts ar CT angiogrāfiju un CT perfūzijas izmeklējumiem. Netiešas insulta norādes – hiperdensa artērijas pazīme, pelēkās un baltās vielas diferences zudums – neietekmēja turpmāku izmeklēšanu ar CTA un CTP.

Bezkontrasta CT izmeklējuma parametri: galvas mīkstie audi galvaskausa pamatnei ar 2,5 mm biezu slāni – 24 attēli. Galvas mīkstie audi konvekcitāli ar 5 mm biezu slāni, 120 kv un 240 mA – 20 attēli.

CT angiogrāfija intra- un ekstrakraniāliem asinsvadiem tika veikta, no aortas loka ietverot visu galvaskausu aksiālā plaknē pēc jodu saturošas nejonētas intravenozas kontrastvielas ievades. Izmeklējuma protokols: intravenoza bolus kontrastvielas ievade 60–80 ml, rezultātā iegūti 500–600 attēli, slāņa biezums – 0,625 mm, citi parametri: 120 kv, 540 mA, rotācijas ātrums 0,4 s. Lai optimizētu angiogrāfijas izmeklējuma laiku, pirms izmeklējuma CTA veikta testa skanēšana ar kontrastvielu (SmartPrep: GE Healthcare), izvēloties mērījuma vietu ascendējošās aortas līmenī.

CT perfūzija tika veikta no galvas smadzeņu pamatnes, ietverot mugurējo cirkulācijas teritoriju, un smadzeņu lielās puslodes, kopumā ietverot lielāko daļu no galvas smadzenēm, izmantojot *Shuttle mode GE Healthcare* tehniku, ietverot vismaz 12 cm lielu apvidu. Izmeklējuma protokols: pēc jodu saturošas kontrastvielas ievades (i/v 40 ml) un tai sekojošas fizioloģiskā šķīduma ievades (5 ml/sekundē) veikta dinamiskā kontrasta sērija, skenēšanas tips Helical-S/P, rotācijas ātrums 0,4 s, 80 kv, 300 mA. Kopumā tika iegūti 600–700 attēli. CT perfūzijas izmeklējumu pēcāpstrādei tika izmantota *AW CT Perfusion 4D* pēcāpstrādes programma (GE Healthcare, USA), ar kuras palīdzību tika iegūtas CTP kartes, izvērtējot smadzeņu audu asins perfūzijas: MTT – vidējais tranzīta laiks, CBV – cerebrālais asins tilpums, CBF – cerebrālā asins plūsma. Kartes izmantoja, lai diferencētu *core* apvidu, kas raksturo neatgriezenisku smadzeņu audu išēmiju jeb nekrozi no *penumbra* smadzeņu audiem, kas uzrāda

potenciāli reversiblus smadzeņu audus, ja tiek panākta rekanalizācija noteiktā laika posmā (Lui et al., 2010).

4.4. Endovaskulāra trombektomija un tās procedurālie parametri

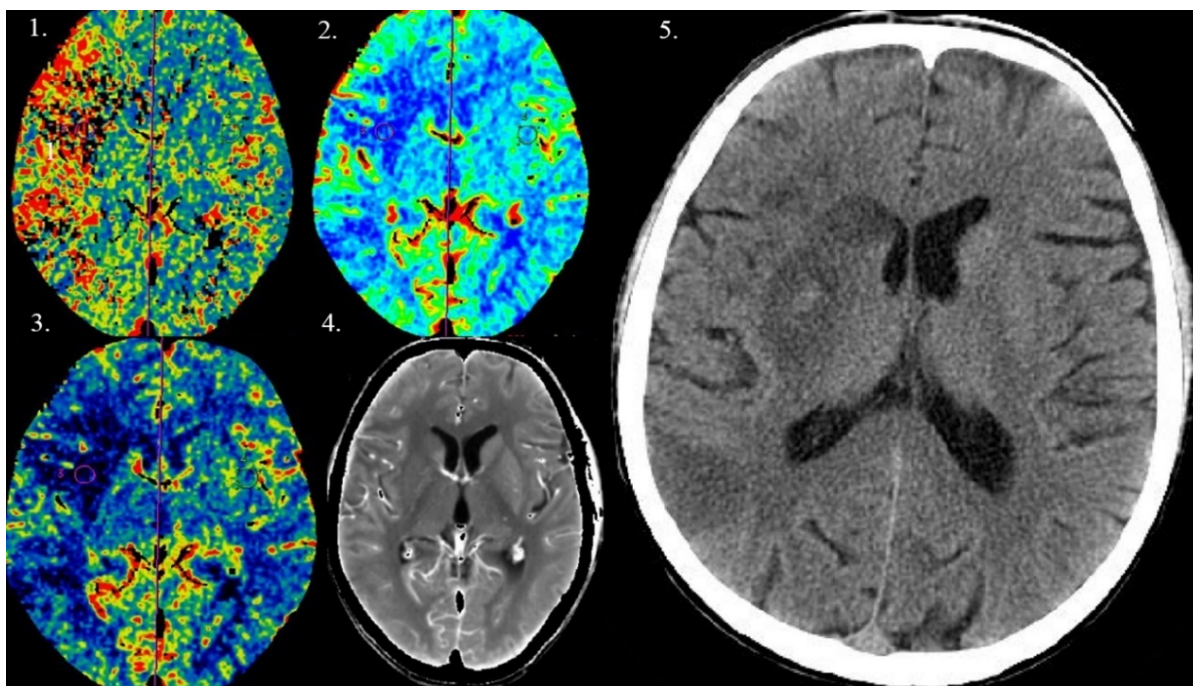
Endovaskulāra trombektomija pētījumā iesaistītajiem pacientiem tika veikta DSA (digitālās subtrakcijas angiogrāfijā) RTG fluoroskopijas kontrolē ar *Siemens AXIOM Artis dBA/BA* iekārtu. Lai nekavētu laiku, procedūra visiem pacientiem, kam vien iespējams, veikta pēc lokālas anestēzijas, punktējot femorālo artēriju pēc Seldingera metodes. Retos gadījumos procedūra tika veikta pēc sedatīviem medikamentiem vai vispārējā narkozē pacientiem, kas bija nemierīgi vai kuriem bija smagāks veselības stāvoklis, piemēram, bazilārās artērijas oklūzijas gadījumā (Seldinger, 2008; Van den Berg et al., 2015). Trombektomijas procedūra tika veikta, izmantojot vadītājkatetru un vadītājsīgu, fluoroskopijas kontrolē kanulējot slēgto asinsvadu. Pēc tam tika pielietota trombektomijas sistēma.

Visbiežāk pielietotās sistēmas tromba ekstrakcijai bija *Solitaire* un *Trevo*. Tās ir jaunākās paaudzes sistēmas, kas tiek uzskatītas arī par progresīvākajām, jo daudzos pētījumos tām ir pierādīti labi klīniskie rezultāti (Fransen et al., 2014; Campbell et al., 2015b). Atsevišķiem pacientiem veiksmīgu rekanalizāciju panāca, izmantojot liela kalibra aspirācijas katetru (*penumbra system*), pozicionējot to pirms tromba, reizēm pielietojot arī proksimālu aspirāciju kopā ar trombektomijas stentu (Park, 2015).

Trombektomijas efektivitāti novērtēja uzreiz pēc procedūras, nosakot to pēc TIC1 klasifikācijas (sk. 3.4. tabulu). Laba rekanalizācija vērtēta kā TIC1 2b–3, bet slikta – kā 0–2 a/c.

4.5. Kontroles radioloģiskie izmeklējumi

Visiem pacientiem, kas iekļauti pētījumā, tika veikts kontroles bezkontrasta CT izmeklējums 24 stundas pēc terapijas. Kontroles izmeklējumā tika novērtēta ārstēšanas radioloģiskā efektivitāte, analizējot išēmijas apjomu pēc ASPECTS skalas, kas mainās dinamikā pēc ārstēšanas, salīdzinot ar sākotnēji definēto ASPECTS CTP *core* un ASPECTS CTP *penumbra* bojājumu. CT perfūzijas izmeklējums un kontroles CT izvērtēšana atspoguļota 4.4. attēlā.



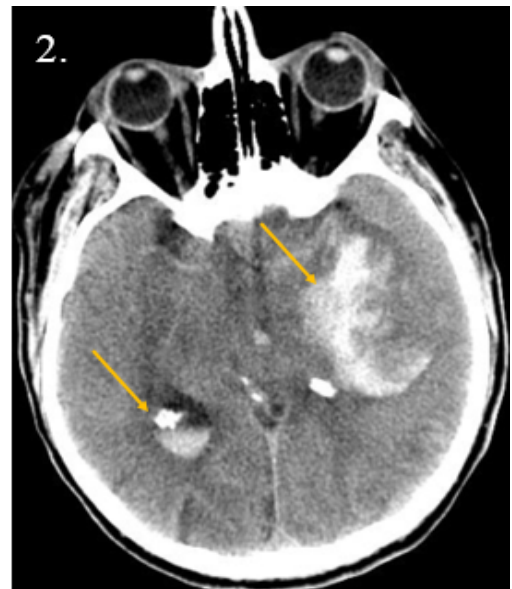
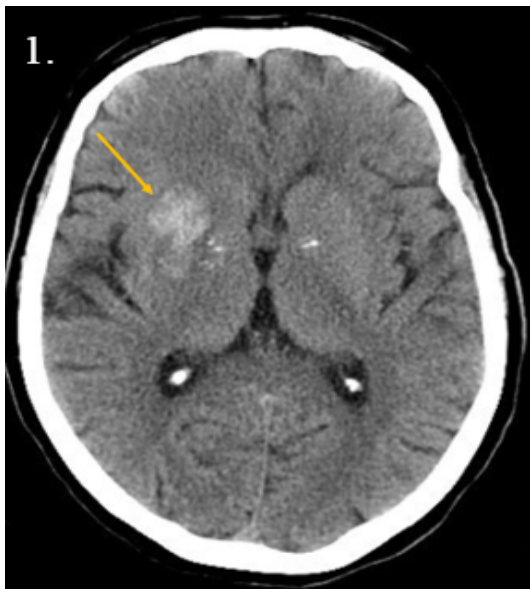
4.4. attēls. **Kontroles bezkontrasta CT un CT perfūzijas izvērtēšanas piemērs**

1. karte – vidējais tranzīta laiks (MTT), 2. karte – cerebrālais asins tilpums (CBV), 3. karte – cerebrālā asins plūsma, 4. karte – anatomisks CT perfūzijas attēls. Redzams jaukts bojājums ar plašu penumbra tipa bojājuma zonu pa ACM dxt apasiņošanas teritoriju un core išēmija bazālos kodolos un segmentāri labajā pieres un paura daivā.

Pacientam veikta sekmīga rekanalizācija un reperfūzija pēc trombektomijas TICI 2b. 5. karte – CT 24 stundu kontroles izmeklējums, kurā labi redzams *core* bojājums bazālos kodolos, labā paura un pieres daivās, kas jau tika definēts pirms terapijas CT perfūzijas izmeklējumā (attēli no pētījuma autora arhīva)

4.6. Simptomātiska un asimptomātiska hemorāģija

Viena no ārstēšanas komplikācijām bija hemorāģija, ko izvērtēja 24 h kontroles bezkontrasta CT izmeklējumos. Simptomātiska intracerebrāla hemorāģija (ICH) tika definēta kā plaša parenhimāla hemorāģija gadījumos, kad tā aizņēma vairāk nekā 30 % no išēmijas teritorijas ar masas efektu un neiroloģiskā deficīta palielinājumu par 4 punktiem vai vairāk pēc NIHSS skalas (Kase et al., 2001) (piemērs redzams 4.6. attēlā). Asimptomātisku hemorāģiju raksturoja hemorāģiska imbibīcija bez masas efekta un bez NIHSS vērtējuma palielinājuma (Kase et al., 2001). Kopējo hemorāģiju skaitu veidoja simptomātiskās un asimptomātiskās hemorāģijas. Simptomātiska un asimptomātiska hemorāģija redzama 4.5. un 4.6. attēlā, kas iegūti no pētījumā iekļautajiem pacientiem.

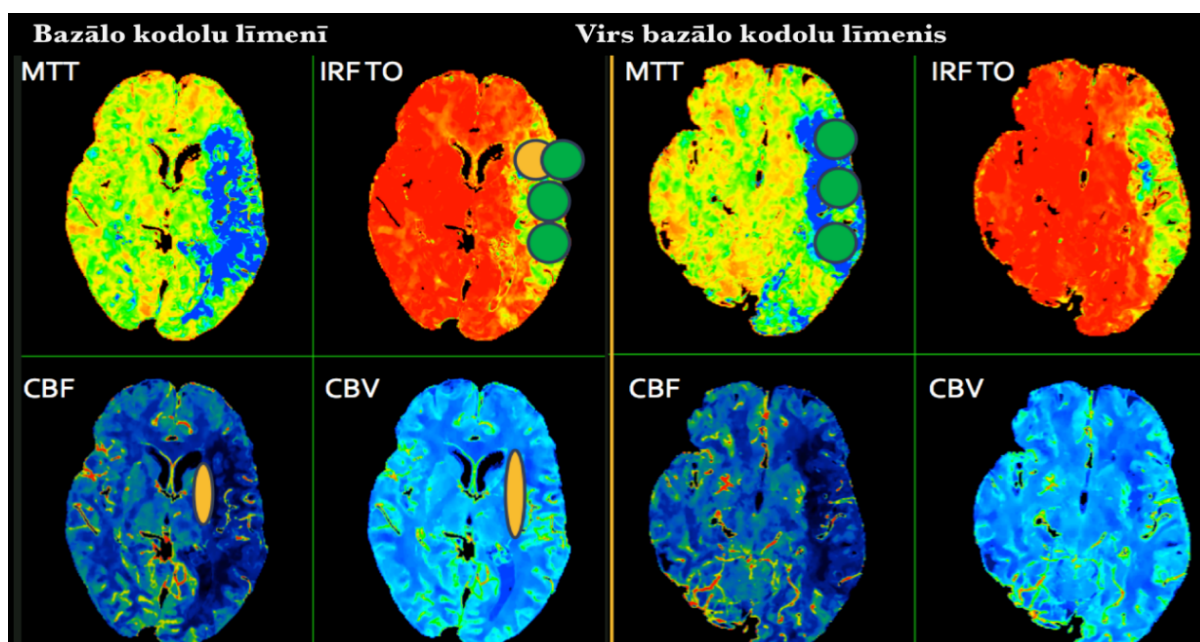


4.5. un 4.6. attēls. **Asimptomātiskas un simptomātiskas hemorāģijas izvērtēšanas piemērs**

1. – asimptomātiska hemorāģija smadzeņu labajā pusē bazālos kodolos.
2. – simptomātiska hemorāģija ar masas efektu, vidusstruktūru dislokāciju pa labi un ar izlaušanos uz smadzeņu vēderiņu sistēmu (attēli no autora arhīva)

4.7. Insulta apjoma vērtēšana – ASPECTS

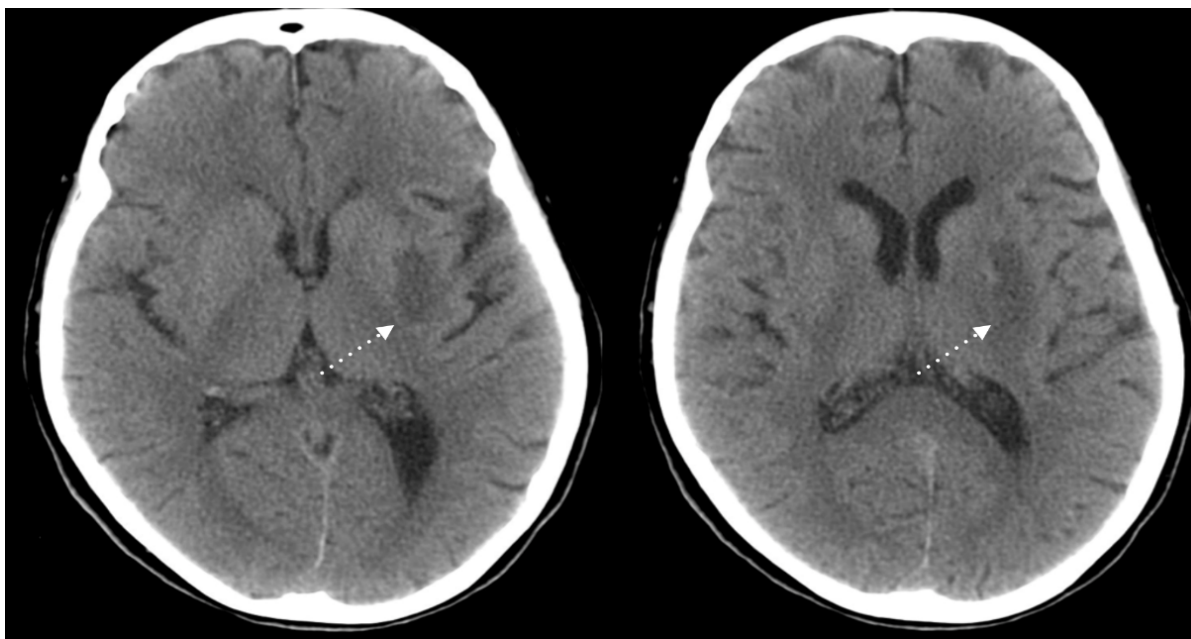
Insulta apjoma novērtēšanai pētījumā izmantota ASPECTS skala (angl. *Alberta stroke program early CT score*), vērtējot neatgriezenisku bojājumu, iestājoties slimnīcā, bezkontrasta CT izmeklējumā. Neatgriezenisku un potenciālu reversiblu bojājumu vērtēja CTP izmeklējumā. Kontroles bezkontrasta CT izmeklējumā pēc 24 h tika vērtēts neatgriezeniskais *core* tipa bojājums, izmantojot ASPECTS skalu. Datu statistiskajā apstrādē, lai analizētu iespēju sasniegt potenciāli labu insulta radioloģisko un klīnisko iznākumu, pamatā izmantoti divi vērtējumi: $\text{ASPECTS} \geq 6$ un $\text{ASPECTS} \geq 7$, bet analizēta arī iespēja to sasniegt pacientiem ar mazāku ASPECTS vērtējumu. Papildus pētījumā tika modelēts pacientu potenciālais risks labam vai sliktam iznākumam, palielinot ASPECTS skalu ik par 1 punktu. Insulta plašuma vērtēšanas praktisks piemērs, izmantojot ASPECTS skalu, parādīts 4.7. un 4.8. attēlā.



4.7. attēls. Insulta plašuma vērtējuma klīniskais piemērs, izmantojot ASPECTS skalas vērtējumu (ASPECTS – Alberta insulta programmas agrīnu CT izmaiņu kvantitatīvai raksturošanai), (attēli no autora arhīva)

Pacients (72 gadi) ar smagu neiroloģisku deficītu NIHSS 17, ACM M1 segmenta oklūzija. MTT – vidējais tranzīta laiks, CBF – cerebrālā asins plūsma, CBV – cerebrālais asins tilpums, IRF – atlieku impulsa funkcija. Bazālo kodolu līmenī: ASPECTS *core*: insula un *n. lentiforme* 10 – 2 = 8 punkti (atzīmēts CTP kartēs ar oranžu aplīti). ASPECTS *penumbra*: M1+M2+M3+M4+M5+M6; 10 – 6 = 4 punkti (atzīmēts kartēs ar zaļu aplīti), plašs, potenciāli reversibls bojājums, pacients ir labs kandidāts endovaskulārai ārstēšanai.

Kontroles 24 h CT ASPECTS vērtējums parādīts 4.8. attēlā.



4.8. attēls. ASPECTS vērtējuma piemērs pēc endovaskulāras trombektomijas, 24 h kontrole bezkontrasta CT izmeklējumā, (ASPECTS – Alberta insulta programmas agrīnu CT izmaiņu kvantitatīvai raksturošanai), (attēli no autora arhīva)

Sasniegts labs klīniskais un radioloģiskais rezultāts ar mRS 1 vērtējumu, pacientam izrakstoties no stacionāra. ASPECTS *core: n. Lentiforme* 10 – 1 = 9. Iepriekš aprakstītā plašā *penumbra* zona 4.7. attēlā redzama bez bojājuma, sasniegta pilnīga reperfūzija endovaskulāras trombektomijas laikā ar vērtējumu TICI 3.

4.8. Kolaterāles

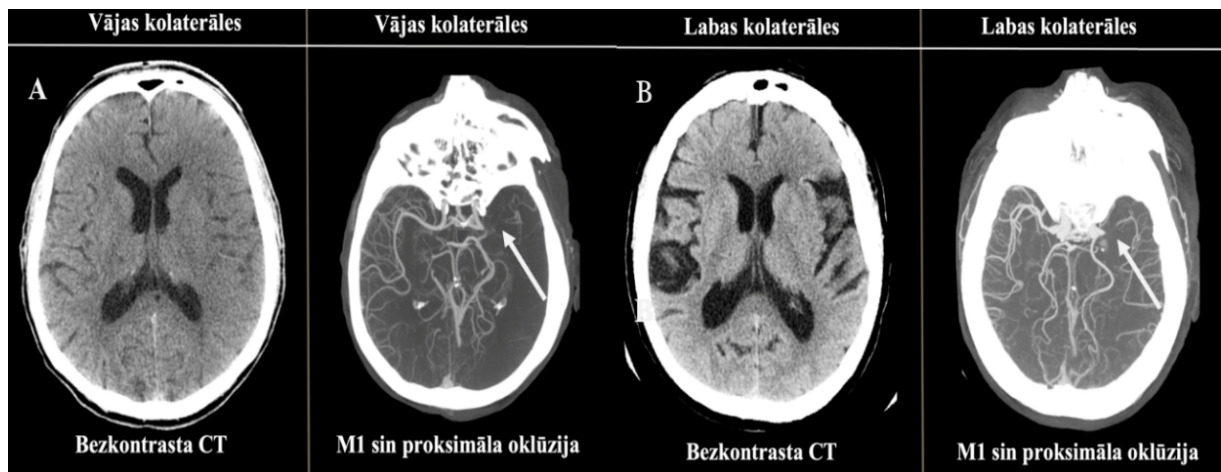
Kolaterāļu vērtēšanā pētījumā izmantota modificēta (Tan et al., 2009) klasifikācija, iedalot kolaterāles divās grupās – labas un sliktas, kā arī iedalot tās trīs grupās – labas, vidējas un sliktas, turklāt atsevišķi izdalot īpašu grupu – malignas kolaterāles. CTA kolaterāļu vērtēšana notika optimālā slāņa biezumā (maksimālās intensitātes projekcija) – MIP = 45, lai labāk izvērtētu distālo artēriju skaitu un kontrastējumu vidējās smadzeņu artērijas M3 un M4 zarus. Kolaterāļu izvērtēšana un to piemēri četrās grupās atspoguļoti 4.9. attēlā.



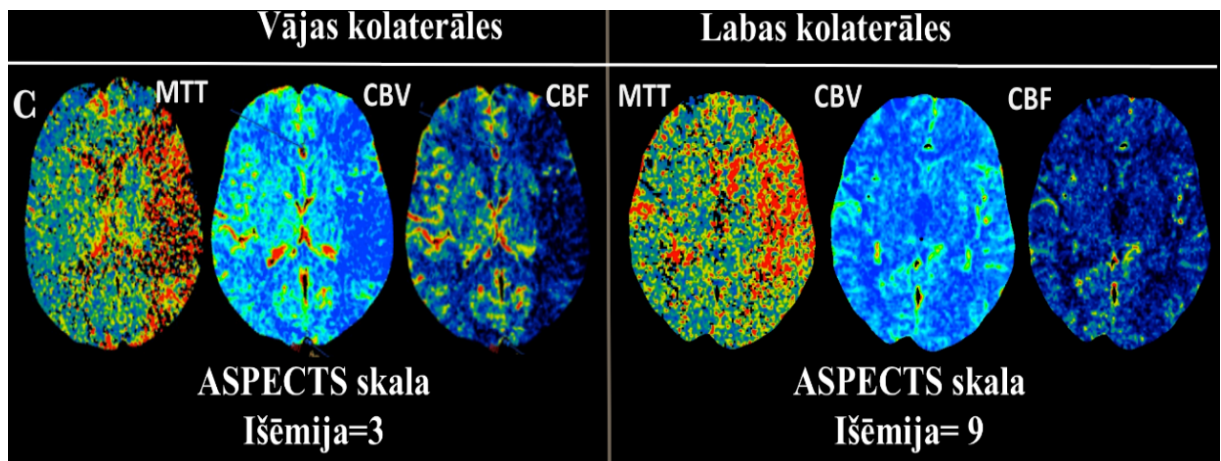
4.9. attēls. **Kolaterāļu vērtēšanas klīniskais piemērs katrā no grupām**

Malignas: pilnīgs kolaterāļu trūkums, salīdzinot ar smadzeņu veselo pusi, sliktas: kolaterāļu skaits un intensitāte līdz $\leq 50\%$, bet virs $> 0\%$ kolaterāļu pildījuma, salīdzinot ar veselo ACM teritoriju. Vidējas kolaterāles: $\geq 50\%$, bet $< 100\%$ no okludētās ACM teritorijas, labas: kolaterāļu skaits un intensitāte 100% vai vairāk, salīdzinot ar smadzeņu pretējo puslodi (attēli no autora arhīva)

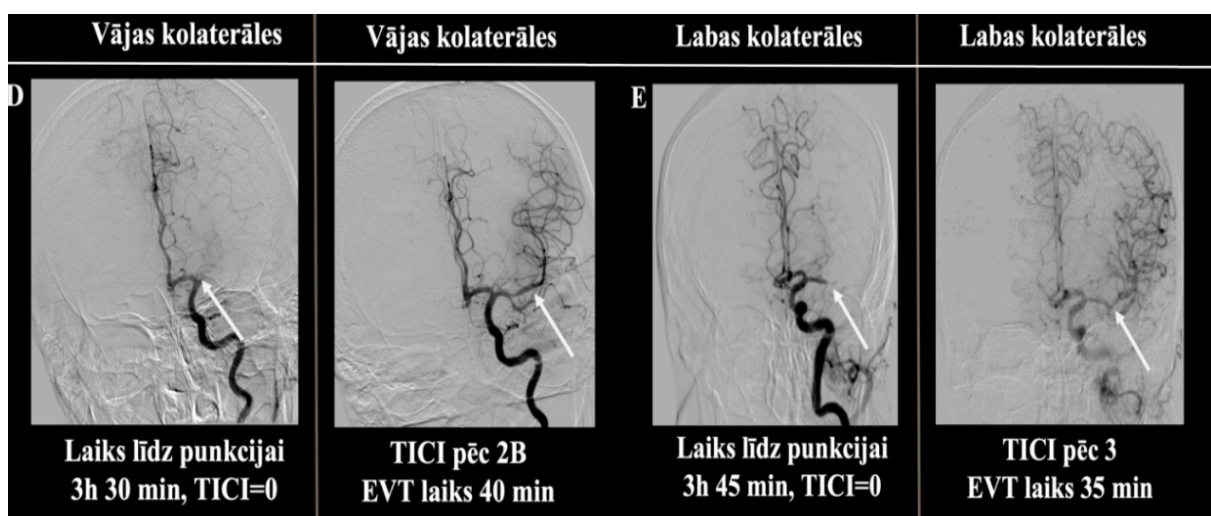
Robežvērtība, samērojot labās un sliktās kolaterāles, tika pieņemta kā $\geq 50\%$, salīdzinot ar smadzeņu veselo pusi (Wufuer et al., 2018). Kolaterāļu nozīmīguma klīniski gadījumi pacientiem ar līdzīgu saslimšanas laiku, bet atšķirīgām kolaterālēm parādīti 4.10 – 4.13. attēlos.



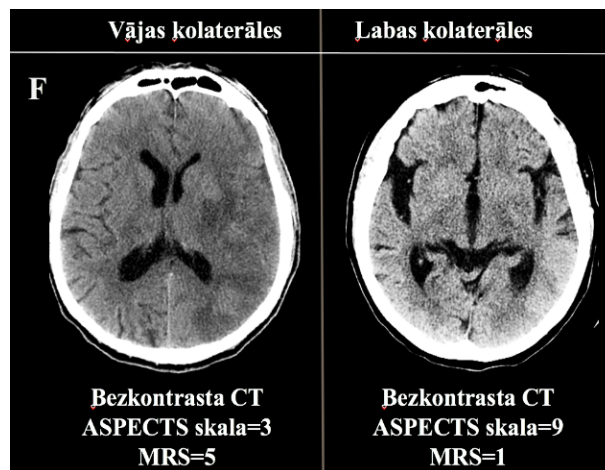
4.10. attēls – bezkontrasta CT bez pārliecinoši redzamas noformētas išēmijas ar vājām kolaterālēm pa ACM sin apasiņošanas baseinu ar M1 segmenta proksimālu oklūziju CTA, attēls B – bezkontrasta CT bez pārliecinoši redzamas noformētas išēmijas ar labām kolaterālēm CTA pa ACM sin apasiņošanas baseinu ar M1 segmenta proksimālu oklūziju



4.11.attēls – CT perfūzijas kartēs redz plašu neatgriezenisku *core* išēmiju pacientam ar vājām kolaterālēm, turpretī pacientam ar labām kolaterālēm līdzīgā laika intervālā gandrīz nav redzams neatgriezenisks *core* tipa bojājums



4.12. attēls D un E – abiem pacientiem veikta i/v trombolīze ar sekojošu endovaskulāru trombektomiju un sasniegta laba rekanalizācija un reperfūzija TICI 2b–3 ar līdzīgu procedūras laiku



4.13. attēls – kontroles 24 h bezkontrasta CT pacientam ar vājām kolaterālēm, redzama plaši formējusies išēmija ACM sin baseinā ar nelielu masas efektu, išēmijas apjoms sakrīt ar CTP kartēs definēto *core* bojājumu

Pacientam ar labām kolaterālēm savukārt praktiski bez neiroloģiska deficīta, izrakstoties no stacionāra, arī ar labu radioloģisko iznākumu (attēli no autora arhīva)

4.9. Datu statistiskā analīze

Pētījuma kvantitatīvo datu normālsadalījums tika pārbaudīts ar *Kolmogorova–Smirnova* testu. Dati nav normālsadalīti, līdz ar to vidējās vērtības tiek parādītas mediānās ar starpkvartiļu izkliedi, un tiek izmantoti neparametriskie testi. Kvantitatīvo datu analīze: divu grupu vidējo datu salīdzinājums veikts ar Manna-Vitnija (*Mann-Whitney*) U testu, vairāku grupu vidējo datu salīdzinājums veikts ar *Kruskall–Wallis* H testu, savukārt datu salīdzinājums dinamikā (laikā posmā) veikts ar *Wilcoxon* testu. Kategorijas un nominālu datu analīze: starp divām grupām veikta šķērstabulācija ar *Pearson Chi* testu, starp vairākām grupām – šķērstabulācija ar *adjusted residuals* (AR). AR starp vairākām grupām norādīja uz statistiski nozīmīgu atšķirību starp konkrētām divām subgroupām. Statistiski nozīmīgs rezultāts tika vērtēts, ja AR bija lielāks par 2. Kvantitatīvo datu un kategorijas datu korelācijas analīze veikta, izmantojot *Spearman rho* metodi.

Laiks līdz terapijai un ASPECT *core* robežlielumi, jutība un specifiskums tika analizēti, izmantojot ROC līkni, kur notikuma radītājs bija labs neiroloģisks stāvoklis pēc MRS skalas. Regresijas analīze tika pielietota, lai noteiktu nelabvēlīga iznākuma risku pēc MRS skalas, kolaterāļu artēriju stāvokļa, ASPECT *core* un citiem faktoriem.

Par rezultātu statistiskā nozīmīguma robežvērtību pieņēma $p < 0,05$ un konfidences intervālu (CI), ja tas nepārsniedza 95 %. Rezultāti tika sagatavoti, izmantojot *SPSS 22* programmu. Grafiki veidoti, izmantojot *SPSS 22* un *MS Office Excel 365* programmu

5. REZULTĀTI UN TO ANALĪZE

5.1. Endovaskulāras trombektomijas ārstēšanas efektivitātes novērtējums pacientiem ar insultu priekšējā cirkulācijas teritorijā

Sekmīgu rekanalizāciju – TIC1 (2b–3), (klasifikācijas skaidrojumu sk. 3.4 tabulā) izdevās sasniegt 189 (91 %) no pētījumā ārstētajiem pacientiem, kam bija insults priekšējās cirkulācijas teritorijā, no šiem pacientiem izolētas EVT grupā rekanalizāciju panāca 89 % pacientu un 91 % pacientu kombinētas terapijas grupā. Detalizētāk rekanalizācijas un reperfūzijas rezultāti attēloti 5.1. tabulā.

5.1. tabula

Rekanalizācijas un reperfūzijas rezultāti pēc TIC1 skalas pacientiem ar insultu priekšējā cirkulācijas teritorijā

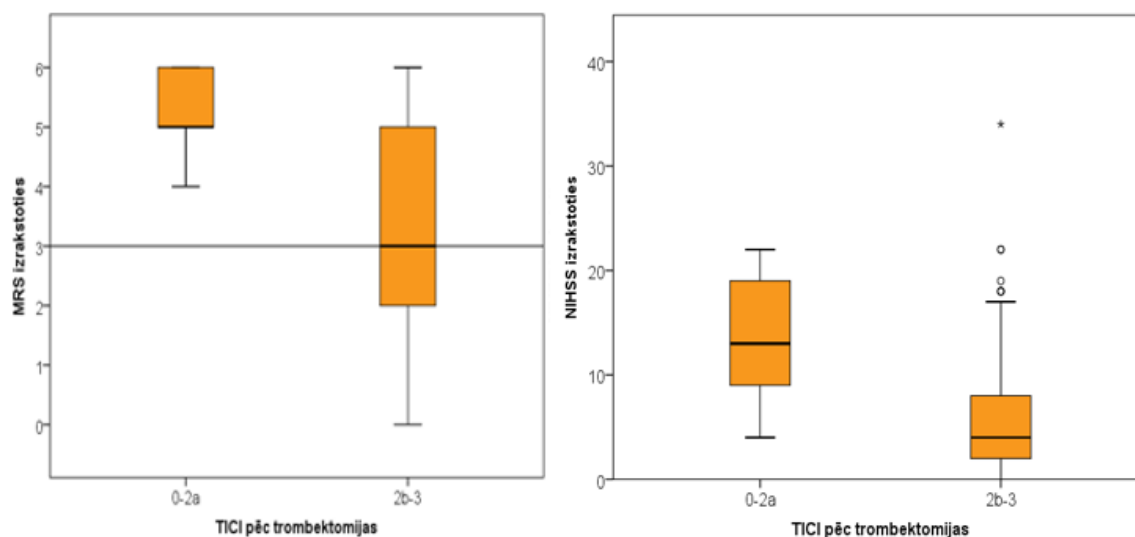
TIC1 pēc EVT priekšējā cirkulācijas teritorijā	Pacientu skaits, N (%)
0	0
1	6 (3)
2a	12 (6)
2b	42 (20)
3	148 (71)

(TIC1 – trombolīze cerebrāla infarkta gadījumā, EVT – endovaskulāra trombektomija)

Endovaskulāras ārstēšanas efektivitātes novērtēšanā sākotnēji salīdzināti ārstēšanas rezultāti pacientiem, kam bija pilnīga rekanalizācija, atbilstoša TIC1 2b–3, salīdzinot ar nepilnīgu rekanalizāciju, TIC1 0–2a. Pilnīgas reperfūzijas grupā NIHSS mediānā vērtība bija 4 un starpkvartīļu izkliede 8–2, turpretī nepilnīgas reperfūzijas grupā mediānā vērtība bija 13 un starpkvartīļu izkliede 19–9, $p < 0,001$, tātad pacientu neiroloģiskais stāvoklis, pēc NIHSS vērtējuma, izrakstoties bija būtiski labāks pacientu grupā, kuriem sasniegta pilnīga rekanalizācija un reperfūzija.

Salīdzinot mRS vērtējumu izrakstoties, pilnīgas rekanalizācijas un reperfūzijas grupā tās mediānā vērtība bija 3 un starpkvartīļu izkliede 5–2, bet pacientiem ar nepilnīgu rekanalizāciju mediānā mRS vērtība bija 5 un starpkvartīļu izkliede 6–5, kas arī atspoguļo ļoti nozīmīgu atšķirību funkcionālajā iznākumā, $p = 0,032$. Pacientu grupā, kurā netika sasniegta pilnīga reperfūzija, bija lielāka letalitāte pēc terapijas ($n = 6$; 35 %), salīdzinot ar pacientiem, kuriem sasniegta pilnīga rekanalizācija ar reperfūziju ($n = 20$; 11 %), $p < 0,001$.

Plašāk atšķirības, pēc mRS un NIHSS vērtējuma, izrakstoties pacientiem ar pilnīgu un nepilnīgu reperfūziju attēlotas 5.1. un 5.2. attēlā.



5.1. un 5.2. attēls. **Pilnīgas un nepilnīgas reperfūzijas terapijas grupu salīdzinājums pēc NIHSS un mRS vērtējuma izrakstoties pacientiem ar insultu priekšējā cirkulācijas teritorijā** (TICI – trombolīze cerebrāla infarkta gadījumā, NIHSS – Nacionālā veselības institūta insulta skala, mRS – modificētā Rankina skala)

Efektivitātes novērtēšanā tika salīdzināti vairāki radioloģiskie un neiroloģiskie parametri pirms un pēc reperfūzijas terapijas, tie atspoguļoti 5.2. tabulā.

5.2. tabula

Radioloģisko un klīnisko rādītāju salīdzinājums pirms un pēc endovaskulāras trombektomijas

Parametra vērtējums pirms un pēc EVT	Mediāna (IQR)	Atšķirība starp grupām dinamiskā p
ASPECTS CTP penumbra iestājoties	5 (6–4)	< 0,001
ASPECTS CT 24 h kontrole	7 (8–5)	
TICI pirms EVT	0	< 0,001
TICI pēc EVT	3 (3–2b)	
NIHSS iestājoties	16 (18–12)	< 0,001
NIHSS izrakstoties	5 (9–2)	
mRS iestājoties	5 (5–5)	< 0,001
mRS izrakstoties	4 (5–2)	
mRS izrakstoties	4 (5–2)	< 0,001
mRS pēc 3 mēnešiem	2 (3–1)	

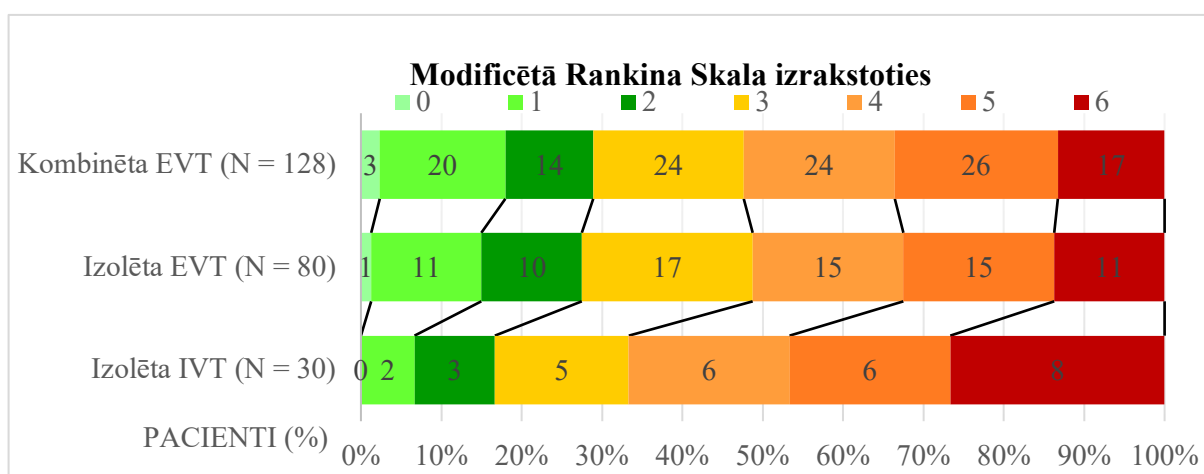
(EVT – endovaskulāra trombektomija, ASPECTS – Alberta insulta programmas agrīnu CT izmaiņu kvantitatīvai raksturošanai, mRS – modificētā Rankina skala, NIHSS – Nacionālā veselības institūta insulta skala, TICI – trombolīze cerebrāla infarkta gadījumā, IQR– starpkvartīļu izkliede)

Visi analizētie parametri parādīja pozitīvu dinamiku pēc saņemtās endovaskulārās reperfūzijas terapijas. ASPECTS CTP *penumbra* mediānā vērtība palielinājās par 2 punktiem 24 h pēc terapijas, $p < 0,001$. Būtiski labāki bija arī NIHSS un mRS mediānie lielumi, salīdzinot iestāšanās datus ar izrakstīšanās datiem, $p < 0,001$. Jāpiemin, ka mRS rādītāji turpināja uzlaboties arī pēc izrakstīšanās no stacionāra, sasniedzot mediāno vērtējumu 2 pēc 3 mēnešiem. Tas nozīmē, ka lielākā daļa pacientu 3 mēnešus pēc stacionēšanās bija funkcionāli neatkarīgi, ar nelielu vai minimālu neiroloģisko deficītu.

Rezultāti apstiprināja, ka EVT ir efektīva terapijas metode, kā arī to, ka sekmīga rekanalizācija ir vitāli nozīmīga, lai sasniegtu labu klīnisko un radioloģisko iznākumu pēc EVT.

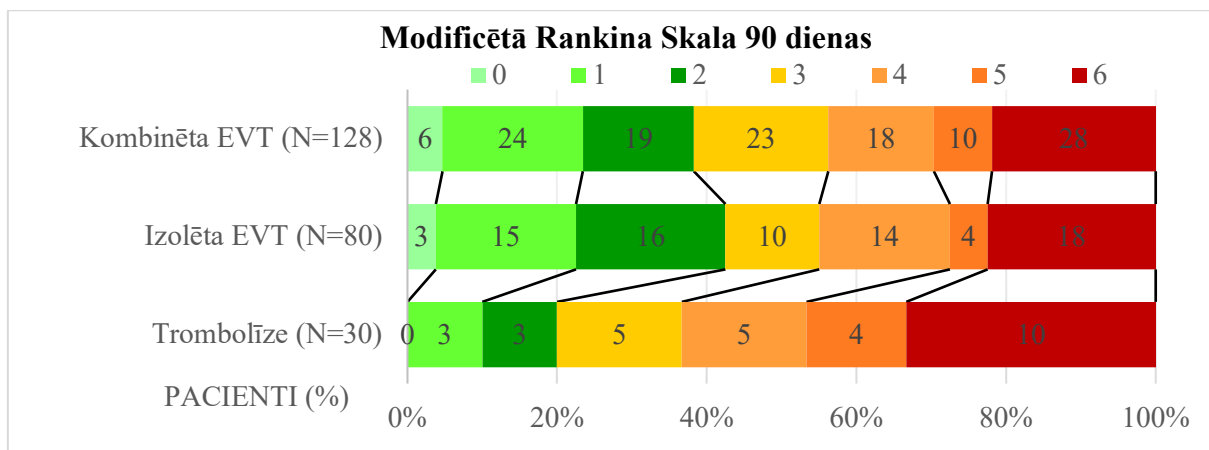
5.2. Intravenozas trombolīzes un endovaskulārās trombektomijas grupu salīdzinājums pacientiem ar insultu priekšējās cirkulācijas teritorijā

Izolētas (IVT) un endovaskulārās ārstēšanas grupās pirms terapijas novēroja līdzīgi smagus funkcionālos traucējumus, abās grupās gan IVT, gan arī EVT, mRS mediānā vērtība bija 5 un starpkvartīļu izkliede 5–5, $p = 0,746$. Kombinētas terapijas (IVT ar sekojošu EVT) un izolētas endovaskulārās terapijas grupās parādījās statistiski nozīmīgi labāks agrīnais funkcionālais iznākums pēc mRS skalas, izrakstoties no stacionāra, salīdzinot ar izolētas trombolīzes grupu: vērtējums mRS 0–2 attiecīgi 29 % ($n = 59$) un 16 % pacientu ($n = 5$), $p = 0,006$. Salīdzinot rezultātus terapijas grupās 90 dienas pēc saslimšanas, labvēlīgs insulta iznākums, atbilstošs vērtējumam mRS 0–2, biežāk konstatēts endovaskulāri ārstēto pacientu grupās, līdzinoties 40 % pacientu ($n = 83$), kamēr izolētas trombolīzes grupā tikai 20 % ($n = 6$), $p < 0,001$. Plašāks salīdzinājums starp terapijas grupām sniegts 5.3. un 5.4. attēlā.



5.3. attēls. **Modificētās Rankina skalas vērtējums, izrakstoties no stacionāra dažādās terapijas grupās pacientiem ar lielo cerebrālo artēriju oklūziju**

Grafikā attēlots pacientu skaits absolūtajos skaitļos, mRS skalas vērtējums iedalās no 0 līdz 6: 0 – nav simptomu; 6 – letāls iznākums. Detalizētāk pacientu funkcionālā stāvokļa skala attēlota 2. pielikumā (kombinēta EVT – intravenoza trombolīze ar sekojošu endovaskulāru trombektomiju, IVT – intravenoza trombolīze)



5.4. attēls. **Modificētās Rankina skalas vērtējums 90 dienas pēc stacionēšanās dažādās terapijas grupās pacientiem ar lielo cerebrālo artēriju oklūziju**

Grafikā attēlots pacientu skaits absolūtajos skaitļos, mRS skalas vērtējums iedalās no 0 līdz 6: 0 – nav simptomu; 6 – letāls iznākums. Detalizētāk pacientu funkcionālā stāvokļa skala attēlota 2. pielikumā. (Kombinēta EVT – intravenoza trombolīze ar sekojošu endovaskulāru trombektomiju, IVT – intravenoza trombolīze)

Izolētas IVT grupā ar lielo cerebrālo asinsvadu oklūziju novēroja statistiski nozīmīgi sliktāku vēlīno iznākumu, kaut gan skaitliski šajā grupā bija vairāk pacientu ar distālākām oklūzijām. Oklūzijas lokalizācijas vieta katrā no terapijas grupām uzrādīta 5.3 tabulā.

5.3. tabula

Pacientu sadalījums atkarībā no oklūzijas lokalizācijas izolētas intravenozas trombolīzes un endovaskulāras terapijas grupās

Oklūzijas vieta	IVT (n = 30)	EVT un kombinēta terapija (n = 208)	p vērtība
ACM M1 – N (%)	20 (67)	157 (75)	> 0,05
ACM M2 – N (%)	10 (33)	0	< 0,001
ACI – N (%)	0	51 (25)	< 0,001

(ACM M1 – vidējā smadzeņu artērija M 1 segmentā, ACI – iekšējā miega artērija, ACM M2 – vidējā smadzeņu artērija M 2 segmentā, IVT – intravenoza trombolīze, EVT endovaskulāra trombektomija)

Izolētas IVT grupā klīnisko iznākumu neiespaidoja procentuāli lielāks pacientu daudzums ar labām kolaterālēm, izolētas IVT grupā tādi bija 93 % pacientu (n = 28), bet endovaskulāri ārstētajās grupās kopumā tikai 49 % pacientu (n = 102), $p < 0,001$, rezultāti vēlreiz apstiprina, ka primāri svarīga ir veiksmīga rekanalizācija ar reperfūziju.

Izolētas IVT grupā 90 dienas pēc terapijas novēroja statistiski nozīmīgi lielāku pacientu mirstību, 33 % (n = 10), salīdzinot ar endovaskulāri ārstēto pacientu grupu, kurā mirstība izrādījās par 1/3 mazāka un līdzinājās 22 % (n = 46), $p < 0,001$. Pēc NIHSS vērtējuma, izolētas IVT grupā tika sasniegts mazāks neiroloģiskais uzlabojums, mediānas vērtība bija 9 un

starpkvartiļu izkliede 12–6, nekā izolētas EVT un kombinētas terapijas grupās, kurās mediānas vērtība bija 5 un starpkvartiļu izkliede 9–2, $p = 0,014$. Plašāk NIHSS rezultāti, iestājoties un izrakstoties no stacionāra, izolētas trombolīzes un endovaskulāri ārstētu pacientu grupās attēloti 5.4. tabulā.

5.4. tabula

NIHSS vērtējums, iestājoties un izrakstoties no stacionāra, IVT un endovaskulāri ārstēto pacientu grupās

NIHSS vērtējums iestājoties un izrakstoties	Intravenoza trombolīze (n = 30)	Endovaskulāra ārstēšana (EVT un kombinēta terapija) (n = 208)	p vērtība
NIHSS vērtējums iestājoties Mediāna (IQR)	11 (14–9)	16 (19–12)	0,001
NIHSS vērtējums izrakstoties Mediāna (IQR)	9 (12–6)	5 (9–2)	0,014

(NIHSS – Nacionālā veselības institūta insulta skala, EVT – endovaskulāra trombektomija, IQR – starpkvartiļu izkliede)

Endovaskulāri ārstēto pacientu grupās pēc terapijas izrādījās nozīmīgi labāks agrīnais un vēlīnais funkcionālais iznākums nekā pacientiem ar izolētu IVT un zināmu lielo cerebrālo asinsvadu oklūziju.

5.3. Endovaskulāras trombektomijas un kombinētas terapijas grupu salīdzinājums pacientiem ar insultu priekšējā cirkulācijas teritorijā

Salīdzinot kombinētas terapijas grupu ar izolētu EVT, pirmās grupas rezultāti neparādīja statistiski nozīmīgi labāku neiroloģisko iznākumu, salīdzinot ar izolētu endovaskulāru ārstēšanu pēc 90 dienām. Pacientu proporcija ar labvēlīgu iznākumu pēc mRS 0–2 izolētas EVT grupā veidoja 42 % (n = 34) un kombinētas terapijas grupā 39 % (n = 49), $p = 0,8$. Pacientu sadalījums grupās atkarībā no mRS vērtējuma izrakstoties un pēc 90 dienām attēlots 5.3. un 5.4. attēlā. Simptomātisku ICH skaits nozīmīgi neatšķīrās starp grupām. Endovaskulāras terapijas grupā simptomātiskas ICH konstatētas 7 % pacientu (n = 6), savukārt kombinētas terapijas grupā – 8 % pacientu (n = 10).

Kombinētas terapijas grupā novēroja tendenci biežāk attīstīties asimptomātiskām hemorāģijām (n = 20; 16 %) nekā izolētas EVT grupā (n = 7; 9 %), $p = 0,1$. Plašāks izolētas EVT un kombinētas terapijas grupu salīdzinājums parādīts 5.5. tabulā.

**Izolētas endovaskulāras trombektomijas un kombinētas terapijas grupu salīdzinājums
pacienti ar insultu priekšējā cirkulācijas teritorijā**

Parametrs	Kombinētas terapijas grupa (n = 128)	Endovaskulāras trombektomijas grupa (n = 80)	p vērtība
Tromba lokalizācija: ACM M1, N (%) ACI, N (%)	89 (70) 39 (30)	68 (85) 12 (15)	0,012
Insulta etioloģija: Kardioembolisks, N (%) Aterotrombotisks, N (%) Nezināma, N (%)	82 (64) 39 (31) 7 (5)	39 (49) 30 (37) 11 (14)	0,037
Laiks līdz rekanalizācijai min Mediāna (IQR)	250 (301–220)	265 (340–220)	0,878
EVT procedūras laiks min Mediāna (IQR)	30 (50–20)	35 (54–22)	0,713
Tromba garums mm Mediāna (IQR)	14 (17–11)	13 (15–11)	0,122
EVT mēģinājumu skaits Mediāna (IQR) 1 piegājiens, N (%) >1 piegājiens, N (%)	1 (2–1) 50 (52) 46 (48)	1 (2–1) 30 (64) 17 (36)	0,21 0,184 0,184

(EVT – endovaskulāra trombektomija, ACM M1 – vidējā smadzeņu artērija M 1 segmentā, ACI – iekšējā miega artērija, IQR – starpkvartīļu izkliede)

Abās pacientu grupās (kombinētas terapijas un izolētas EVT) endovaskulārās ārstēšanas procedūra veikta līdzīgos laikos, gan runājot par laiku līdz rekanalizācijai, gan par procedūras laika ilgumu, $p > 0,05$. Tas palīdz salīdzināt pētījuma grupu rezultātus pēc terapijas, jo grupas līdz ar to ir homogēnākas un statistiski salīdzināmas.

Abi ārstēšanas veidi (kombinēta terapija un izolēta EVT) uzrādīja samērojami līdzīgus klīniskos un radioloģiskos rezultātus pēc terapijas un bija ar zemu komplikāciju skaitu.

5.4. Endovaskulāras trombektomijas efektivitātes novērtējums pacientiem ar insultu mugurējā cirkulācijas teritorijā

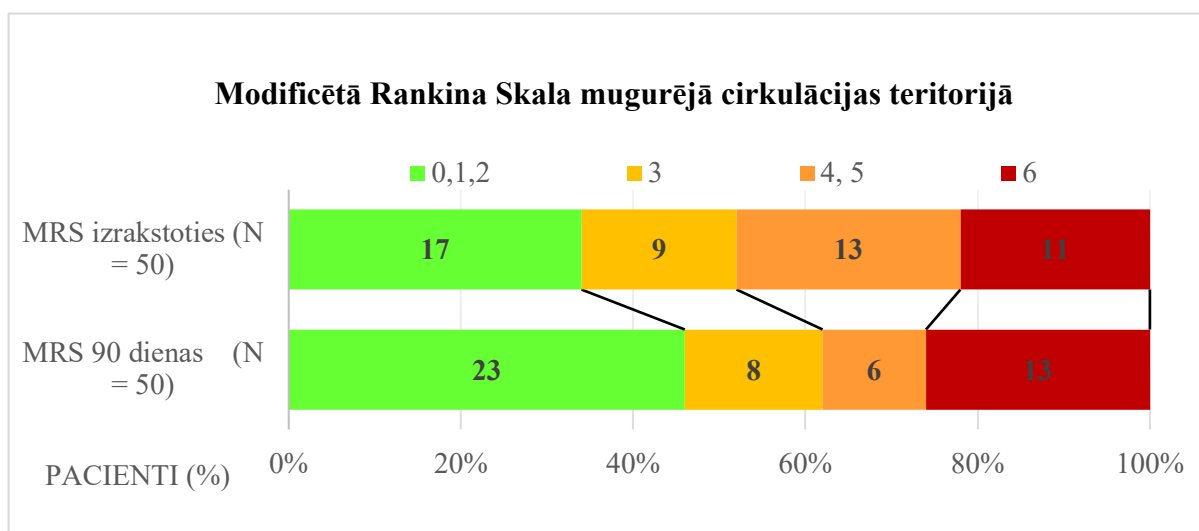
Sekmīga rekanalizācija (TICI 2b–3) pēc EVT mugurējās cirkulācijas teritorijā, salīdzinot ar priekšējās cirkulācijas teritorijas EVT rezultātiem, bija novērota nedaudz retāk, proti, veidoja 86 % (n = 43). Plašāk rekanalizācijas rezultāti attēloti 5.6. tabulā.

Rekanalizācijas un reperfūzijas rezultāti mugurējā cirkulācijas teritorijā

TICI pēc EVT mugurējā cirkulācijas teritorijā	Pacientu skaits, N (%)
0	0
1	2 (4)
2a	5 (10)
2b	4 (8)
3	39 (78)

(TICI – trombolīze cerebrāla infarkta gadījumā, EVT – endovaskulāra trombektomija)

Mugurējā cirkulācijas teritorijā pacientu funkcionālais iznākums, pēc mRS, izrakstoties bija statistiski nozīmīgi labāks, salīdzinot ar vērtējumu pirms terapijas. Mediānā mRS skalas vērtība iestājoties bija 5 (starpkvartīļu izkliede 5–5), bet izrakstoties tā līdzinājās 3 (starpkvartīļu izkliede 4–2), $p < 0,001$. Savukārt 90 dienas pēc terapijas mRS mediānā vērtība uzlabojās uz 2 un starpkvartīļu izkliede bija 3–1, $p = 0,004$. Plašāk mRS vērtējumu salīdzinājums izrakstoties pēc terapijas mugurējā cirkulācijas teritorijā attēlots 5.6. attēlā.



5.6. attēls. **Modificētās Rankina skalas rezultātu salīdzinājums pacientiem ar insultu mugurējā cirkulācijas teritorijā izrakstoties no stacionāra un 90 dienas pēc stacionēšanās**

Grafikā attēlots pacientu skaits absolūtajos skaitļos, mRS skalas vērtējums iedalās no 0 līdz 6: 0 – nav simptomu; 6 – letāls iznākums. Detalizētāks mRS funkcionālā stāvokļa skala attēlota 2. pielikumā tabulā. (mRS – modificētā Rankina skala)

Lielākā daļa ($n = 30$; 60 %) pacientu ar insultu mugurējā cirkulācijas teritorijā saņēma IVT ar sekojošu EVT, pārējie 20 pacienti saņēma izolētu EVT (40 %). Simptomātiskas ICH

kontroles CT izmeklējumos novēroja salīdzinoši reti ($n = 4$; 8 %). Kombinētas terapijas grupā mediānas laiks līdz rekanalizācijai bija 280 min (starpkvartīļu izkliede 370–240), nedaudz lielāks tas bija izolētas EVT grupā, līdzinoties 320 min (starpkvartīļu izkliede 390–240), bet bez statistiski nozīmīgas atšķirības, $p = 0,82$. EVT lielāku procedūras laiku novēroja izolētas EVT grupā ar mediānas laiku 35 min un starpkvartīļu izkliedi 59–24, salīdzinot ar kombinētas terapijas grupu, kurā mediānas laika vērtība izrādījās 30 min un starpkvartīļu izkliede 43–20, $p = 0,297$. Kopējā mirstība 90 dienu laikā pēc stacionēšanas bija salīdzinoši zema, sasniedzot 26 % ($n = 13$).

Pētījuma rezultāti uzrādīja pārliecinošu, statistiski nozīmīgu uzlabojumu pacientiem pēc EVT mugurējā cirkulācijas teritorijā, ar augstu rekanalizācijas pakāpi un zemu komplikāciju skaitu. Būtiski labākus rezultātus konstatēja pacientu grupā, kas saņēma IVT pirms endovaskulāras terapijas, ko tikai daļēji var mēģināt skaidrot ar statistiski nenoizīmīgi lielāku laika logu pacientu iekļaušanai EVT grupā.

5.5. Endovaskulāras trombektomijas procedūras parametru salīdzinājums

No procedūras parametriem pētījumā analizētas trombektomijas metodes. Visbiežāk priekšējā cirkulācijas teritorijā pielietota stenta trombektomija ar balonkatetru ($n = 118$; 57 %), stenta trombektomijas kombinācija ar aspirāciju, ($n = 75$; 36 %), un trombektomija ar izolētu aspirāciju 7 % pacientu ($n = 15$). Trombektomijas procedūras piegājienu skaita mediānā vērtība bija 1 (starpkvartīļu izkliede 2–1), turklāt biežāk pielietotais stenta tips bija *Solitaire*. Plašāk pielietotie stenti un to lietošanas biežums norādīts 5.7. tabulā.

5.7. tabula

Pielietoto stentu jeb trombektomijas ierīču veidi

Nosaukums	Pielietotais stents jeb trombektomijas ierīce, N (%)
Solitaire	110 (79)
Revive	2 (2)
Trevo	5 (4)
Preset	13 (10)
Nav pielietots vai cits	7 (5)

Procedūras komplikācijas novērtētas 136 pacientiem uzreiz pēc procedūras. Par komplikācijām uzskatīja distālas trombembolijas, ko konstatēja 15 % pacientu ($n = 21$), artērijas disekcijas ($n = 4$; 3 %), artērijas perforāciju un klīniski nozīmīgu intracerebrālu hemorāģiju ($n = 6$; 5 %). Neveiksmīga rekanalizācija netika uzskatīta par procedūras

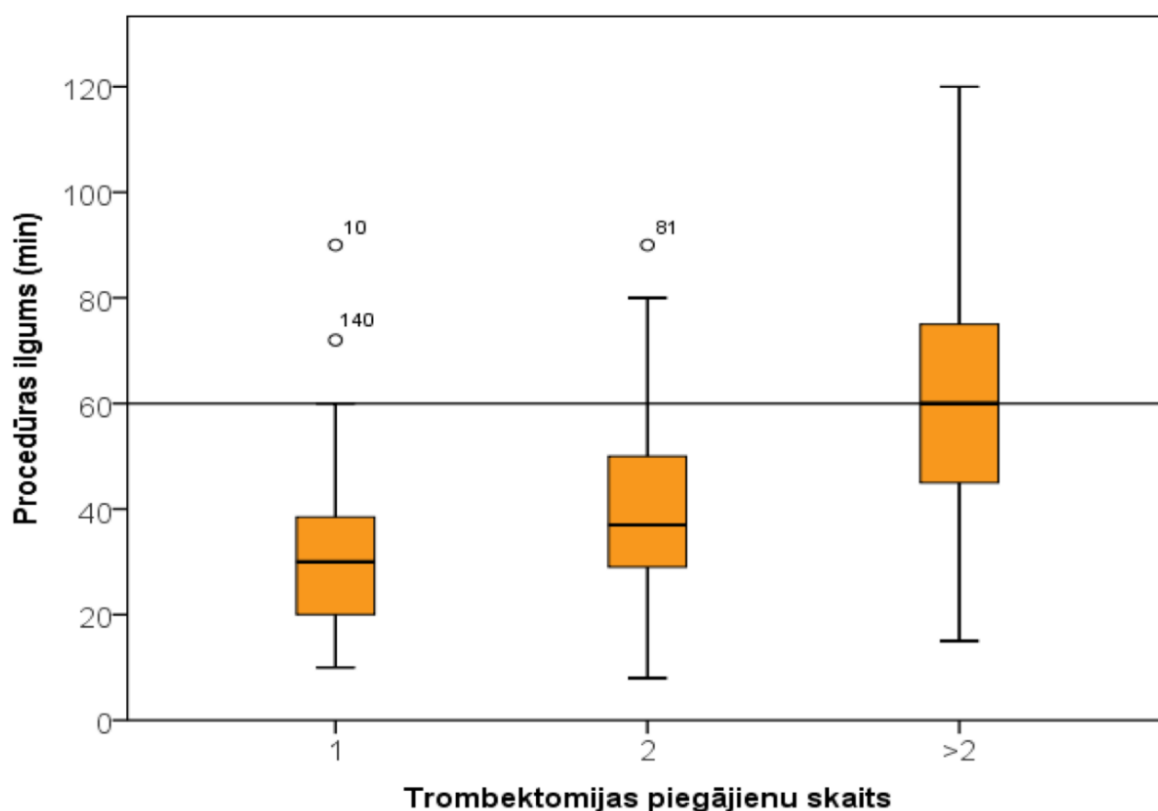
komplikāciju. Trombektomijas laikā nelielai daļai pacientu veikta stentēšana ekstrakraniālos asinsvados ACI (n = 24; 16 %) vai intrakraniāli ACM M1 segmentā (n = 4; 3 %).

Endovaskulāras ārstēšanas īsāks procedūras laiks veidoja statistiski nozīmīgu, vidēji stipru, negatīvu korelāciju ar ASPECTS 24h kontroles CT skaitlisko vērtību, respektīvi, mazāku išēmijas apjomu kontroles CT izmeklējumā ($r = -0,309$, $p < 0,001$), kā arī mazāks procedūras laiks veidoja vidēji stipru, statistiski nozīmīgu korelāciju ar labāku neiroloģisko iznākumu pēc NIHSS skalas ($r = 0,305$, $p < 0,001$) un arī labāku iznākumu pēc mRS skalas rezultātiem pēc terapijas izrakstoties ($r = 0,266$, $p < 0,001$).

Ilgāks procedūras laiks statistiski nozīmīgi korelēja ar vairākām trombektomijas mēģinājumu reizēm līdz reperfūzijas sasniegšanai ($r = 0,455$, $p < 0,001$).

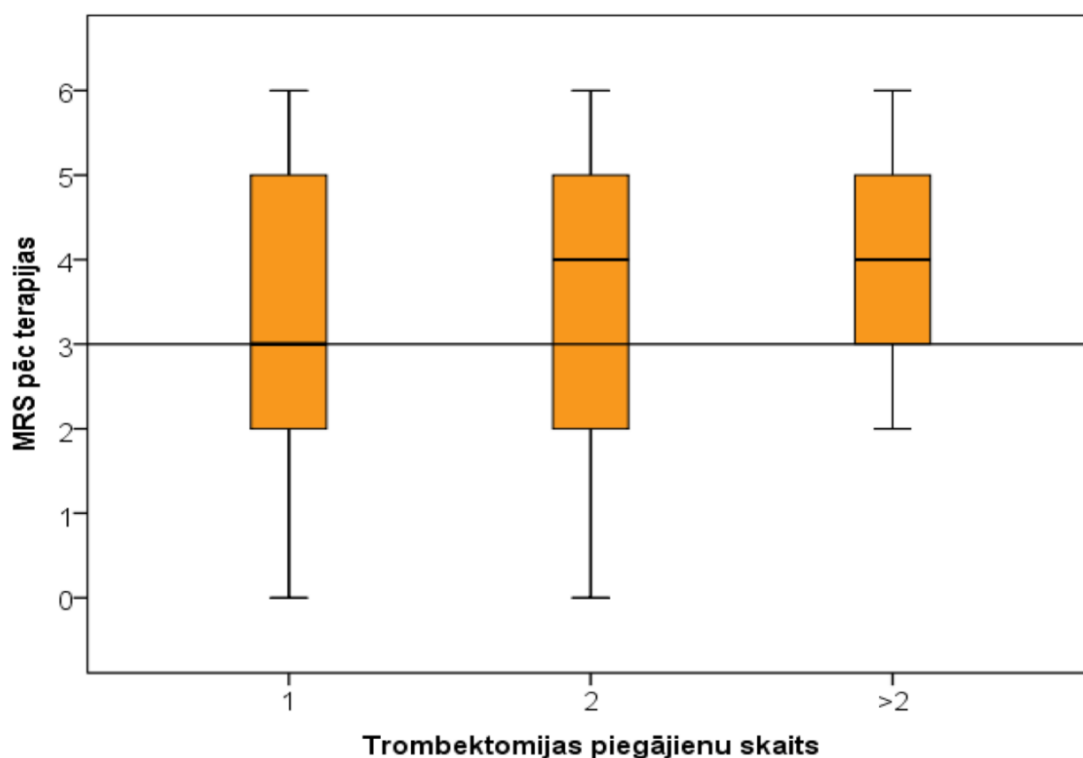
Savukārt vairāk nekā 1 trombektomijas mēģinājums līdz reperfūzijai statistiski nozīmīgi, bet vāji korelēja ar sliktāku funkcionālo iznākumu pēc mRS, izrakstoties no stacionāra ($r = 0,186$, $p = 0,026$), un, saprotams, arī veidoja ilgāku procedūras laiku $p < 0,001$. Procedūras ilgums statistiski nozīmīgi, bet vāji korelēja arī ar tromba garumu ($r = 0,253$, $p = 0,003$) un ar kopējo laiku līdz rekanalizācijai ($r = 0,304$, $p < 0,001$).

Grafiski endovaskulāras ārstēšanas ilguma salīdzinājums ar trombektomijas piegājienu (mēģinājumu) skaitu un funkcionālo iznākumu mRS attēlots 5.6. un 5.7. attēlā.



5.6. attēls. Endovaskulāras trombektomijas procedūras ilguma un veikto trombektomijas piegājienu skaita salīdzinājums

References līnija 5.6. attēlā – attēlots, ka lielākajai daļai pacientu trombektomijas procedūra veikta vienā stundā



5.7. attēls. **Trombektomijas piegājienu skaits, salīdzinot ar neiroloģisko iznākumu mRS, izrakstoties no stacionāra**

References līnija 5.7. attēlā – izceļ pacientu grupu ar vidēju neiroloģisko deficītu – mRS 3 (mRS – modificēra Rankina skala)

Pētījumā analizētie EVT procedurālie parametri nozīmīgi ietekmēja radioloģisko un neiroloģisko iznākumu pēc trombektomijas. Vairāk nekā viens trombektomijas piegājiens (mēģinājums) rezultāta prognozes paredzēšanā jāvērtē kā nelabvēlīgs marķieris, kas liecina, ka nebūs sasniegta pilnīga rekanalizācija un reperfūzija, līdz ar to būs arī nozīmīgi sliktāks klīniskais iznākums.

5.6. Endovaskulāras trombektomijas efektivitāte dažādās vecuma grupās priekšējā cirkulācijas teritorijā

Pētījuma laikā pacientiem ar sagaidāmu ieguvumu no endovaskulāras ārstēšanas pie lielo cerebrālo artēriju oklūzijas vecums nebija iekļauts izslēgšanas kritērijos. Salīdzinot klīniskos rezultātus dažādās vecuma grupās, novēroja, ka pacienti vecumā no 71 līdz 80 gadiem ieguva salīdzinoši labu rezultātu pēc terapijas, attiecīgi NIHSS mediānā vērtība bija 6 un starpkvartīļu izkliede 15–3 ($n = 87$; 42 %). Par 81 gadu vecākiem pacientiem NIHSS mediānā vērtība bija par vienu balli lielāka – 7 un starpkvartīļu izkliede 15–3 ($n = 26$; 12 %). Vecuma grupās nenovēroja statistiski nozīmīgu vidējo atšķirību pēc NIHSS vērtējuma $p = 0,684$. Pacientiem, kas bija jaunāki par 60 gadiem, NIHSS iestājosies mediānā vērtība bija 14 un

starpkvartiļu izkliede 18–10, bet izrakstoties mediānā vērtība nozīmīgi samazinājās līdz 5 ar starpkvartiļu izkliedi 12–2. Līdz ar vecuma palielinājumu katrā nākošajā vecuma grupā novēroja arī lielāku mediāno NIHSS vērtību izrakstoties. Plašāk neiroloģiskais iznākums dažādās vecuma grupās parādīts 5.8. tabulā.

5.8. tabula

Endovaskulāras ārstēšanas rezultāti dažādās vecuma grupās pēc NIHSS vērtējuma iestājoties un izrakstoties

Vecuma grupas gados / N	NIHSS iestājoties Mediāna (IQR)	NIHSS izrakstoties Mediāna (IQR)
< 60 / (41)	14 (18–10)	5 (12–2)
60–70 / (54)	17 (18–13)	6 (12–3)
71–80 / (87)	16 (12–19)	6 (15–3)
> 80 (26)	16 (12–20)	7 (15–3)
p vērtība	0,31	0,684

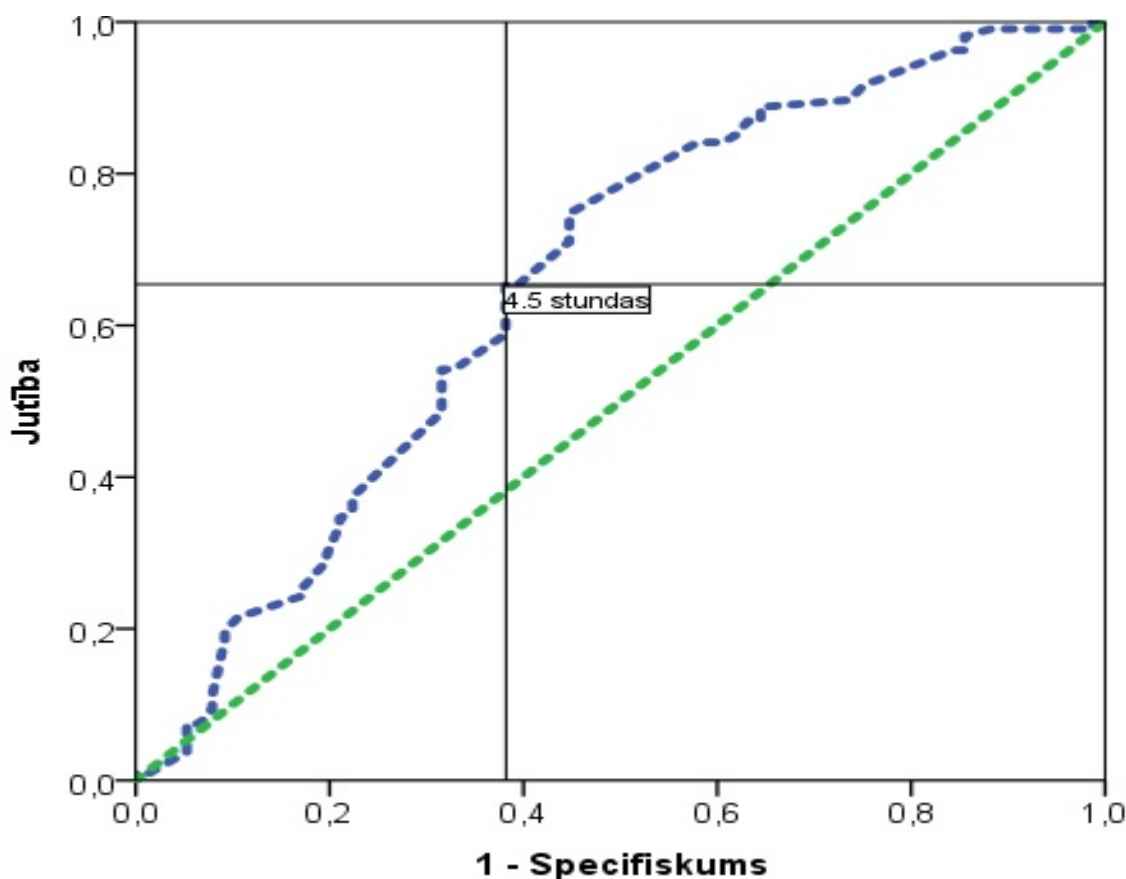
(EVT – endovaskulāra trombektomija, NIHSS – Nacionālā veselības institūta insulta skala, IQR – starpkvartiļu izkliede)

Pētījuma rezultāti uzrādīja nozīmīgu neiroloģisko uzlabojumu visās vecuma grupās pēc endovaskulāras ārstēšanas pacientiem ar lielo cerebrālo asinsvadu oklūziju, apstiprinot uzskatu, ka vecums viens pats bez papildu nosacījumiem nevar būt iemesls, lai neveiktu endovaskulāru terapiju.

5.7. Laika ietekme uz vēlīno funkcionālo iznākumu

Laiks līdz rekanalizācijai bija nozīmīgs un statistiski ticami saistīts ar labāku vēlīno funkcionālo iznākumu pēc modificētās Rankina skalas (mRS 0–2, AUC 0,657, $p < 0,001$) pacientu grupā ar oklūziju priekšējā cirkulācijas teritorijā. Pacientiem, kam rekanalizācija tika veikta trīs stundās no simptomu sākuma, novēroja ļoti augstu laika specifiskumu, kas līdzinājās 91 %, lai sasniegtu labu funkcionālo iznākumu (mRS 0–2), bet līdz 4,5 stundām no simptomu sākuma šis specifiskums nokritās līdz 62 % un jutība bija vērtējama 65 % apjoma. Sešās stundās pēc saslimšanas specifiskums laba funkcionālā iznākuma (mRS 0–2) sasniegšanai līdzinājās jau vairs tikai 16 %, gan saglabājot augstu jutību, 96 %. Pacientiem risks sniegt labāku funkcionālo iznākumu virs 6 stundām kopš simptomu sākuma palielinājās vairāk kā 5 reizes (OR 5.68). Vēlīni rekanalizētiem, ārstētiem pacientiem pēc 8 stundām specifiskums labam

iznākumam (mRS 0–2) bija ļoti zems – 4 %, jutība – 99 %, kas gan būtu skaidrojams ar nelielo pacientu skaitu šajā grupā. Pētījumā precizētā sakarība varētu norādīt, ka pēc 3 stundām kopš simptomu sākuma lielāka nozīme ir citiem faktoriem, nevis tikai revaskularizācijas laikam. Sakarība starp laiku līdz rekanalizācijai un labu vēlīno funkcionālo iznākumu pēc modificētās Rankina skalas parādīta 5.8. attēlā.



5.8. attēls. ROC līkne (laiks līdz rekanalizācijai saistībā ar labu iznākumu, pēc mRS)
Grafiski ROC līknē attēlota laika sakarība ar labu vēlīno iznākumu pēc modificētās Rankina skalas (mRS 0–2). (ROC– angl. – *receiver operating characteristics*; mRS – modificētā Rankina skala)

Īsāks laiks līdz rekanalizācijai vidēji stipri, statistiski nozīmīgi korelēja ar labāku funkcionālo iznākumu pēc terapijas (mRS, $r = 0,263$, $p < 0,001$) un arī neiroloģisko iznākumu pēc NIHSS skalas izrakstoties ($r = 0,272$, $p < 0,001$).

Laikam līdz rekanalizācijai bija vidēji stipra, negatīva, statistiski nozīmīga korelācija ($r = -0,299$, $p < 0,001$) ar ASPECTS skalas skaitlisko vērtību, tātad ar mazāku neatgriezenisko išēmijas apjomu kontroles CT izmeklējumā pēc 24 h, proti, pacientiem ar mazāku laiku līdz rekanalizācijai bija statistiski nozīmīgi labāks ne tikai neiroloģiskais, bet arī radioloģiskais iznākums pēc terapijas. Plašāk laika ietekme pacientu grupās, kuri ārstēti līdz 3 stundām, no 3 līdz 4,5 stundām un virs 4,5 stundām, salīdzinot ar neiroloģisko un radioloģisko iznākumu priekšējā cirkulācijas teritorijā, parādīta 5.9. tabulā.

Laika intervāli līdz rekanalizācijai, salīdzinājums ar radioloģisko iznākumu kontroles ASPECTS skalā un ar neiroloģisko iznākumu pēc NIHSS un mRS skalas

Laiks līdz rekanalizācijai, pacientu skaits (%)	ASPECTS 24h CT kontrole Mediāna (IQR)	NIHSS izrakstoties Mediāna (IQR)	MRS izrakstoties Mediāna (IQR)
< 3 h, N = 52 (25 %)	8 (9–6)	4 (9–1)	2 (4–2)
3–4,5 h, N = 74 (35 %)	8 (9–6)	4 (7–2)	3 (4–2)
> 4,5 h, N = 82 (40 %)	7 (8–5)	6 (13–2)	4 (5–3)
p vērtība	0,003	0,037	0,018

(ASPECTS – Alberta insulta programmas agrīnu CT izmaiņu kvantitatīvai raksturošanai, mRS – modificētā Rankina skala, NIHSS – Nacionālā veselības institūta insulta skala, IQR– starpkvartīļu izkliede)

Pētījuma rezultāti parādīja, ka laiks līdz rekanalizācijai statistiski nozīmīgi ietekmē vēlīno neiroloģisko un radioloģisko iznākumu. Pacienti ar mazāku laiku līdz rekanalizācijai ir lielāka iespēja izdzīvot un būt ar mazāku neiroloģisko defektu (pēc mRS un NIHSS) izrakstoties.

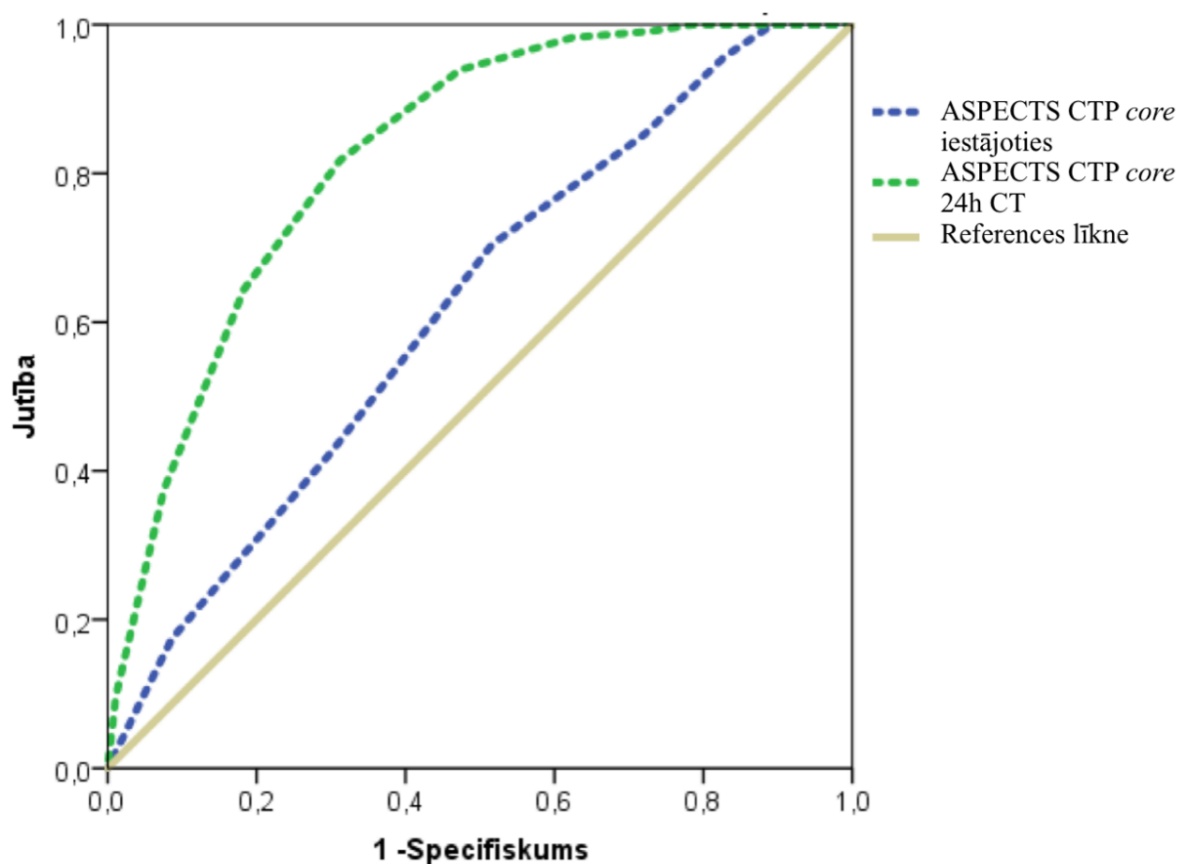
5.8. ASPECTS skalas novērtējums potenciālā iznākuma paredzēšanā

Mazāks neatgriezeniskā išēmijas bojājuma apjoms CT perfūzijā pēc ASPECTS veidoja vidēji labu, statistiski nozīmīgu korelāciju ar labu funkcionālo iznākumu pēc 3 mēnešiem (mRS 0–2, AUC 0,620, $p = 0,003$). Tas atspoguļots 5.9. attēlā. Pētījumā, pārbaudot sākotnējā neatgriezeniskā išēmijas apjoma lieluma ASPECTS CTP ≥ 6 vērtējuma jutību un specifiskumu, lai sasniegtu labu vēlīno funkcionālo iznākumu, novēroja augstu jutību – 96 %, bet samērā zemu specifiskumu – 18 %. Tomēr pacientiem ar ASPECTS vērtībai ≥ 7 konstatēja specifiskumu 28 % apjomā, ar joprojām augstu jutību – 85 %.

ASPECTS *core* kontroles CT izmeklējumā jeb neatgriezeniskam išēmijas apjomam novēroja ļoti labu, statistiski nozīmīgu sakarību ar labu funkcionālo iznākumu pacientiem pēc 3 mēnešiem (mRS 0–2, AUC 0,826, $p < 0,001$). ASPECTS ≥ 6 sakarība ar labu funkcionālo

vēlīno iznākumu uzrādīja jutību – 84 % un specifiskumu – 53 % pacientu. Attiecīgi pacientiem ar ASPECTS ≥ 7 vērtējumu jutība izrādījās – 82 %, bet specifiskums – 69 %.

Detalizētāk ASPECTS CTP, pacientiem iestājoties stacionārā, un ASPECTS kontroles 24h CT izmeklējumā sakarībā ar labu funkcionālo iznākumu pēc 3 mēnešiem, vērtējot pēc modificētās Rankina skalas (mRS 0–2), attēloti 5.9. attēlā.

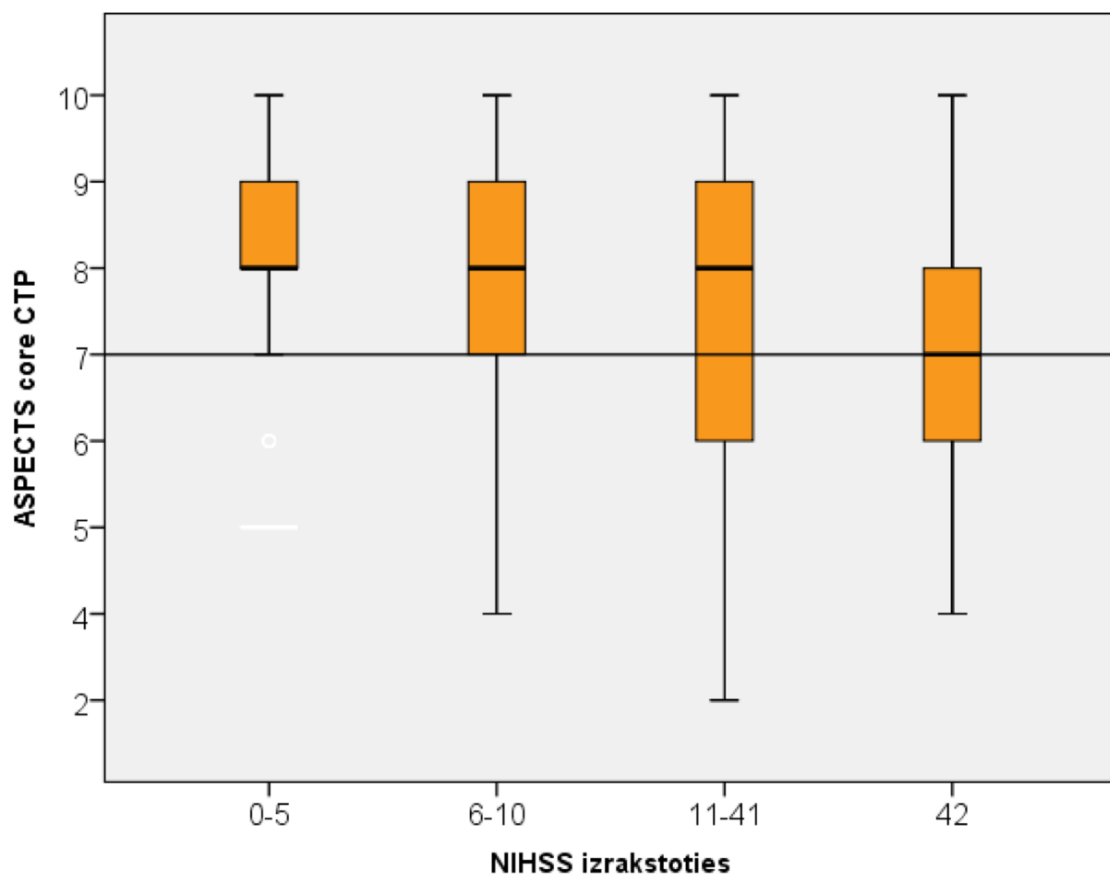


5.9. attēls. ROC līkne ASPECTS CTP *core* 24 h kontroles CT izmeklējumā salīdzinājumā ar labu un sliktu iznākumu pēc mRS vērtējuma

ASPECTS *core* CT perfūzijā un ASPECTS *core* kontroles CT izmeklējumā ROC līkne, kas salīdzināta labam iznākumam (mRS 0–2) pēc 3 mēnešiem (ASPECTS – Alberta insulta programmas agrīnu CT izmaiņu kvantitatīvai raksturošanai, mRS – modificētā Rankina skala, ROC – angl. – *receiver operating characteristics*)

Grupu salīdzinājums pēc NIHSS, pacientiem izrakstoties, atkarībā no ASPECTS CTP *core* iestājoties, attēlots 5.10. attēlā. Pēc terapijas pacientiem ar salīdzinoši nelielu neiroloģisku deficītu (NIHSS vērtējums 0–5) ASPECTS CTP *core* bojājums bija neliels, iestājoties tā mediānā vērtība bija 8 un starpkvartiļu izkliede 9–7.

Ticami lielāks ASPECTS CTP *core* bojājums, pacientiem iestājoties, bija mirušo grupā, tā mediānā vērtība bija 7 un starpkvartiļu izkliede 8–5, $p < 0,005$. Novēroja arī statistiski nozīmīgu atšķirību starp izdzīvojušo un mirušo grupām pēc *Kruskall–Wallis* H testa, $p = 0,003$.



5.10. attēls. NIHSS, pacientiem izrakstoties, un ASPECTS CTP *core*, pacientiem iestājoties, salīdzinājums

ASPECTS išēmijas apjoms, pacientiem iestājoties stacionārā, salīdzinot ar dalītu NIHSS skalu pēc terapijas (ASPECTS – Alberta insulta programmas agrīnu CT izmaiņu kvantitatīvai raksturošanai, NIHSS – Nacionālā veselības institūta insulta skala)

Tātad pacientiem ar labu neiroloģisko iznākumu pēc endovaskulāras ārstēšanas, kas atbilst NIHSS vērtējumam 0–5, iestājoties stacionārā, CTP bija mazāks neatgriezeniskais smadzeņu audu bojājums jeb *core*, pēc ASPECTS skalas.

Datu analīzei pacienti tika iedalīti grupās pēc NIHSS vērtējuma un analizēts iznākums atkarībā no ASPECTS CTP *core* vērtējuma iestājoties. Tas parādīts 5.10. tabulā. Salīdzinot NIHSS vērtējumu pacientiem ar iestāšanās ASPECTS CTP ≤ 6 (liels *core*) un ASPECTS ≥ 7 (mazs *core*), konstatēja nozīmīgu atšķirību, $p = 0,025$.

Pacientiem ar ASPECTS ≥ 7 daudz biežāk novēroja labu klīnisku iznākumu ar NIHSS vērtējumu < 6 un būtiski zemāku mirstību.

Lai precizētu potenciālo ieguvumu no endovaskulāras terapijas pacientiem ar ļoti lielu *core*, analizējām arī NIHSS rādītājus, iedalot pacientus grupās: ASPECTS ≤ 5 (ļoti liels *core*) un ASPECTS ≥ 6 . Arī ar ļoti lielu *core* grupā mirstība izrādījās nozīmīgi zemāka, labu klīnisku iznākumu konstatēja 38 % pacientu, un grupas kopumā bija statistiski nozīmīgi atšķirīgas, $p = 0,036$. Vērtējot nozīmīgāko neatgriezenisko išēmijas apjomu ar potenciāli labāku iznākumu,

novēroja, ka grupām ar ASPECTS ≥ 7 bija statistiski nozīmīgākā pazīme labam neiroloģiskajam iznākumam pēc terapijas ar lielāku skaitu pacientu (p/Adjusted residuals = 2,5), kā tas redzams 5.10. tabulā.

5.10. tabula

Salīdzinājums starp neiroloģisko iznākumu pēc NIHSS skalas izrakstoties ar dažādu ASPECTS CTP *core* sadalījumu grupām

NIHSS	ASPECTS CTP <i>core</i> ≤ 6 , N (%)	ASPECTS CTP <i>core</i> ≥ 7 , N (%)	p/Adjusted residuals (>2)
< 6	16 (37)	97 (59)	2,5
7– 15	14 (32)	41 (25)	–1
16– 41	3 (7)	12 (7)	0,1
Miris	10 (23)	15 (9)	– 2,5
Kopā	43 (100)	165 (100)	
p vērtība	p = 0,025		
NIHSS	ASPECTS CTP <i>core</i> ≤ 5 , N (%)	ASPECTS CTP <i>core</i> ≥ 6 , N (%)	p/Adjusted residuals (> 2)
<6	8 (38)	105 (56)	1,6
7– 15	4 (19)	51 (27)	0,8
16– 41	3 (14)	12 (7)	– 1,3
Miris	6 (29)	19 (10)	– 2,5
Kopā	21 (100)	187 (10)	
p vērtība	p = 0,036		

(ASPECTS – Alberta insulta programmas agrīnu CT izmaiņu kvantitatīvai raksturošanai, NIHSS – Nacionālā veselības institūta insulta skala, CTP – datortomogrāfijas perfūzija)

5.9. Grupu kolaterāļu salīdzinājums

Labas kolaterāles endovaskulāri ārstētajiem pacientiem priekšējās cirkulācijas teritorijā bija 49 % pacientu, (n = 102), savukārt sliktas kolaterāles novēroja 51 % pacientu, (n = 106). Atkarībā no kolaterālēm iedalot grupas sīkāk, (katru no tām sadalot divās), ieguva četras grupas: tikai 28 % pacientu (n = 58) novēroja labas kolaterāles, 41 % pacientu vidējas (n = 86), 28 % pacientu vājas (n = 58) un 3 % pacientu malignas kolaterāles (n = 6).

Pacientiem ar labām kolaterālēm novēroja statistiski nozīmīgi labāku klīnisko iznākumu pēc NIHSS vērtējuma izrakstoties (p = 0,031), kā arī labāku funkcionālo iznākumu izrakstoties

pēc mRS ($p = 0,005$), salīdzinot ar tiem pacientiem, kam bija sliktas kolaterāles. Labu un sliktu kolaterāļu salīdzinājums pacientiem ar oklūziju priekšējā cirkulācijas teritorijā pēc endovaskulāras ārstēšanas attēlots 5.11. tabulā. Lielākajai daļai pacientu, 65 % ($n = 66$), kas izrakstoties bija ar nelielu neiroloģisko deficītu, atbilstošu NIHSS vērtējumam < 6 , konstatēja labas kolaterāles. Tomēr rezultāti uzrādīja, ka arī gandrīz pusei pacientu, 44% ($n = 47$), kam bija sliktas kolaterāles, pēc terapijas izrakstoties izdevās sasniegt labu neiroloģisko iznākumu. Tas būtu skaidrojams ar daudziem blakus faktoriem, kas arī ietekmēja iznākumu, piemēram, laiks līdz terapijai un rekanalizācijas efektivitāte.

5.11. tabula

Pacientu skaits ar labām un sliktām kolaterālēm atkarībā no NIHSS un mRS vērtējuma

NIHSS izrakstoties	Sliktas kolaterāles N (%)	Labas kolaterāles N (%)	p/Adjusted residuals (> 2)
≤ 6	47 (44)	66 (65)	2,9
7–15	37 (35)	15 (15)	–3,5
16–41	6 (6)	9 (8)	0,9
Miris	16 (15)	12 (12)	–0,5
Kopā	106 (100)	102 (100)	
p vērtība	p = 0,031		
MRS izrakstoties	Sliktas kolaterāles N (%)	Labas kolaterāles N (%)	p/Adjusted residuals (> 2)
0–2	17 (16)	42 (41)	4,2
3	23 (22)	17 (17)	–1,1
4–5	50 (47)	30 (30)	–2,7
6	16 (15)	12 (12)	–0,3
Kopā	106 (100)	102 (100)	
p vērtība	p = 0,005		

(ASPECTS – Alberta insulta programma agrīnu CT izmaiņu kvantitatīvai raksturošanai, NIHSS – Nacionālā veselības institūta insulta skala, mRS – modificētā Rankina skala)

Atkarībā no oklūzijas vietas (ACI vai ACM M1 segmentā) netika novērota ticami nozīmīga atšķirība starp labām vai sliktām kolaterālēm starp grupām: labas kolaterāles pie

okludētas ACI bija 50 % pacientu (n = 79), un ar oklūziju ACM M1 segmentā bija 45 % pacientu (n = 23), p = 0,517.

Labas kolaterāles izmantojot kā atlases kritēriju endovaskulārai ārstēšanai, pacientiem novēroja statistiski nozīmīgi labākus klīniskos iznākuma rezultātus, salīdzinot ar pacientu grupu, kam bija sliktas kolaterāles.

5.10. ASPECTS un kolaterāļu salīdzinājums

Lielākajai daļai, 90 % (n = 92), pacientu ar mazāku neatgriezenisko išēmijas apjomu, CTP *core* iestājoties ASPECTS ≥ 7 , konstatēja labas kolaterāles, tomēr arī pacientu grupā ar ASPECTS CTP *core* ≤ 6 vērtējumu labas kolaterāles novēroja gandrīz 50 % pacientu (n = 52) ar statistiski nozīmīgu atšķirību starp ASPECTS grupām p < 0,001. Kolaterāļu un ASPECTS CTP *core* išēmijas apjoma salīdzinājums atspoguļots 5.12. tabulā.

5.12. tabula

Kolaterāļu un ASPECTS skalas *core* išēmijas apjoma CTP salīdzinājums

ASPECTS CTP <i>core</i>	Sliktas kolaterāles (n = 106)	Labas kolaterāles (n = 102)	p vērtība
ASPECTS <i>core</i> ≥ 7 , N (%)	52 (49)	92 (90)	< 0,001
ASPECTS <i>core</i> ≤ 6 , N (%)	54 (51)	10 (10)	< 0,001

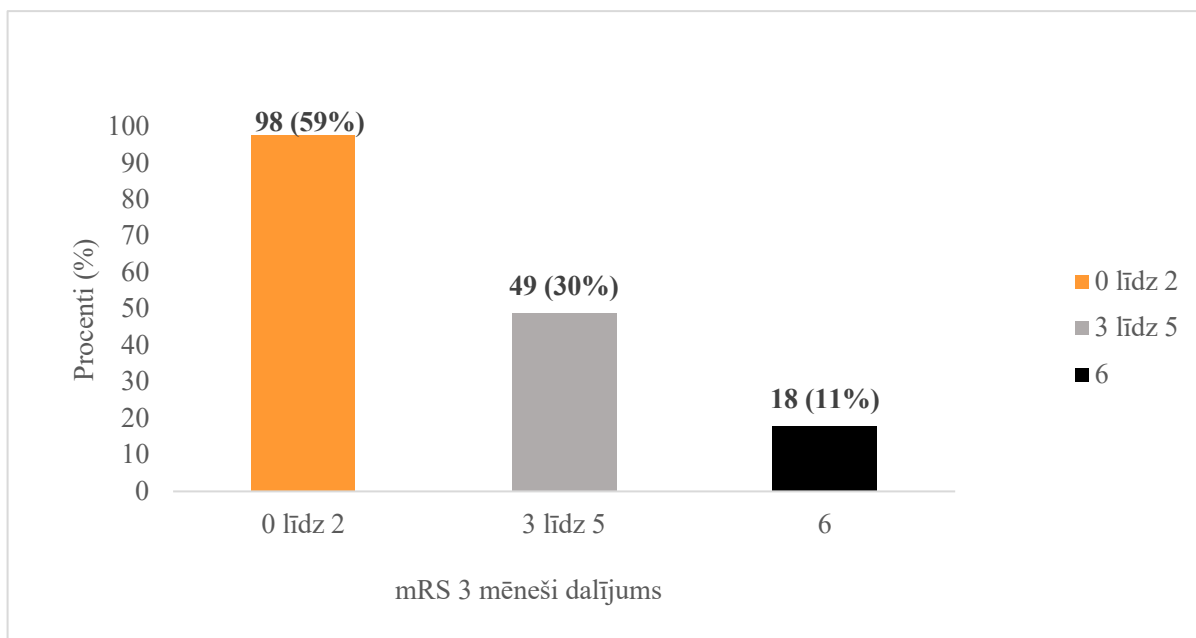
(ASPECTS – Alberta insulta programma agrīnu CT izmaiņu kvantitatīvai raksturošanai)

Rezultāti apstiprina, ka pacientiem ar sliktām kolaterālēm biežāk novēro plašu neatgriezenisku išēmijas zonu pēc ASPECTS CTP *core*, līdz ar to risks plašai išēnijai kontroles CT vērtējumā (ASPECTS ≤ 6) ir augstāks. Konstatēts, ka pacientiem ar sliktām kolaterālēm plašas išēmijas risks pēc veiktas EVT ir 7 reizes lielāks nekā pacientiem ar labām kolaterālēm (OR 6,98).

5.11. Potenciāli laba funkcionālā iznākuma prognozēšana, izmantojot vairākus radioloģiskos kritērijus

Pētījumā tika iekļauti pacienti ar dažādu, arī zemu ASPECTS CTP *core* vērtējumu (4–10). Lai sasniegtu labākus ārstēšanas rezultātus, nepieciešams ieviest stingrākus radioloģiskos atlases kritērijus.

Modelējot šos kritērijus endovaskulārai ārstēšanai, analizēti rezultāti pacientiem ar neatgriezenisku *core* bojājumu ASPECTS CTP ≥ 7 , iestājoties stacionārā, un konstatēts, ka mRS labvēlīgais trīs mēnešu vērtējums uzlabojās no 40% jau uz 59 % pacientu ($n = 98$). Novēroja arī zemu mirstību, tā bija tikai 10 % pacientu ($n = 16$). Detalizētāks stingrāku atlases kritēriju vērtējums attēlots 5.11. attēlā.

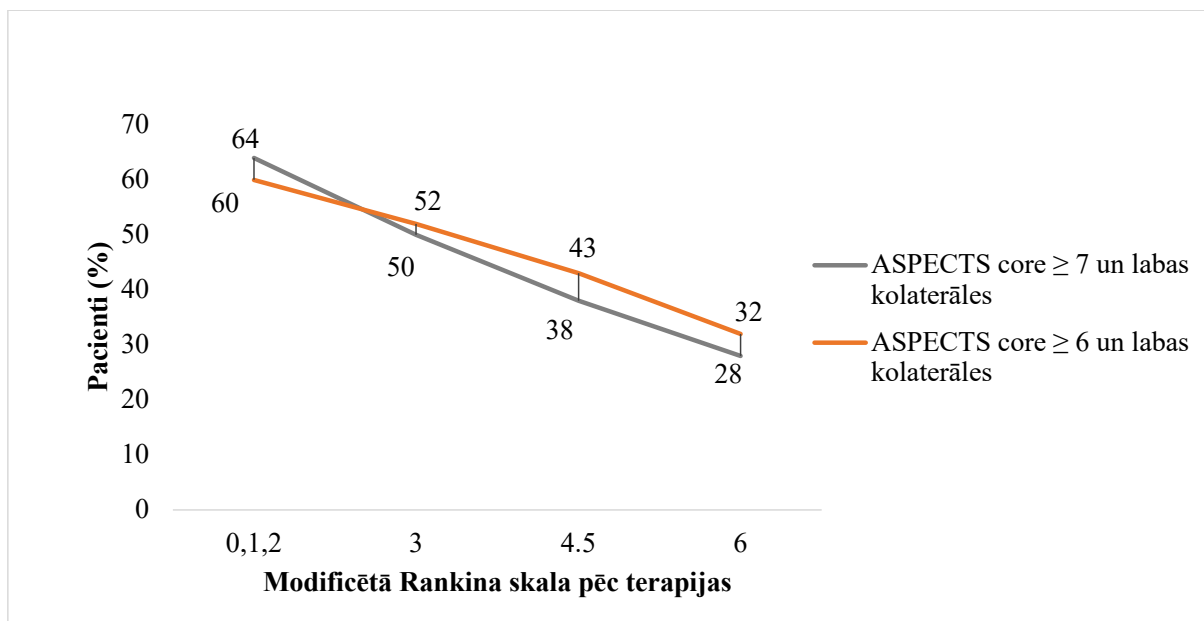


5.11. attēls. **Vēlīnais mRS vērtējums 3 mēnešus pēc terapijas pacientiem ar iestāšanās ASPECTS CTP *core* ≥ 7**

(MRS – modificētā Rankina skala, ASPECTS – Alberta insulta programma agrīnu CT izmaiņu kvantitatīvai raksturošanai, CTP – datortomogrāfijas perfūzija)

Analizējot potenciālo risku labam neiroloģiskajam iznākamam, papildus tika vērtētas pacientu grupas ar divām pazīmēm. Pirmkārt, analizēja pacientus ar labām kolaterālēm un ASPECTS CTP *core* vērtējumu ≥ 7 . Šiem pacientiem risks sasniegt labu funkcionālo iznākumu mRS bija daudz lielāks (OR 4,651; CI: 95%, 2,3–9,2) nekā pacientiem ar lielāku *core* išēmiju iestājoties un sliktām kolaterālēm $p < 0,001$.

Otrkārt, analizēja iznākumu pacientu grupā, kuriem arī bija labas kolaterāles, bet zemāks ASPECTS CTP *core* vērtējums, ≥ 6 . Novēroja līdzīgu, pat nedaudz lielāku risku labam funkcionālajam iznākamam (OR 4,738; CI 95%, 2,4–9,5) pacientiem ar lielāku *core* išēmiju iestājoties stacionārā, $p < 0,001$. Shematiski rezultāti parādīti 5.12. attēlā.



5.12. attēls. Funkcionālais iznākums pēc mRS izrakstoties dažādās pacientu grupās atkarībā no ASPECT CTP *core* un kolaterālēm

Funkcionālā iznākuma potenciālais risks, modelējot pacientu grupu ar divām pazīmēm, ar labām kolaterālēm un nelielu *core* išēmiju, pacientiem iestājoties stacionārā. Rezultāti vērtēti pēc ASPECTS datortomogrāfijas perfūzijas vērtējuma (ASPECTS – Alberta insulta programmas agrīnu CT izmaiņu kvantitatīvai raksturošanai)

Pētījuma rezultāti parādīja, ka visefektīvāk prognozēt labu neiroloģisko un radioloģisko iznākumu pēc trombektomijas var, ņemot vērā divas pazīmes vienlaicīgi: labas kolaterāles un $\text{ASPECTS} \geq 7$, kā arī pie ASPECTS vērtējumu ≥ 6 .

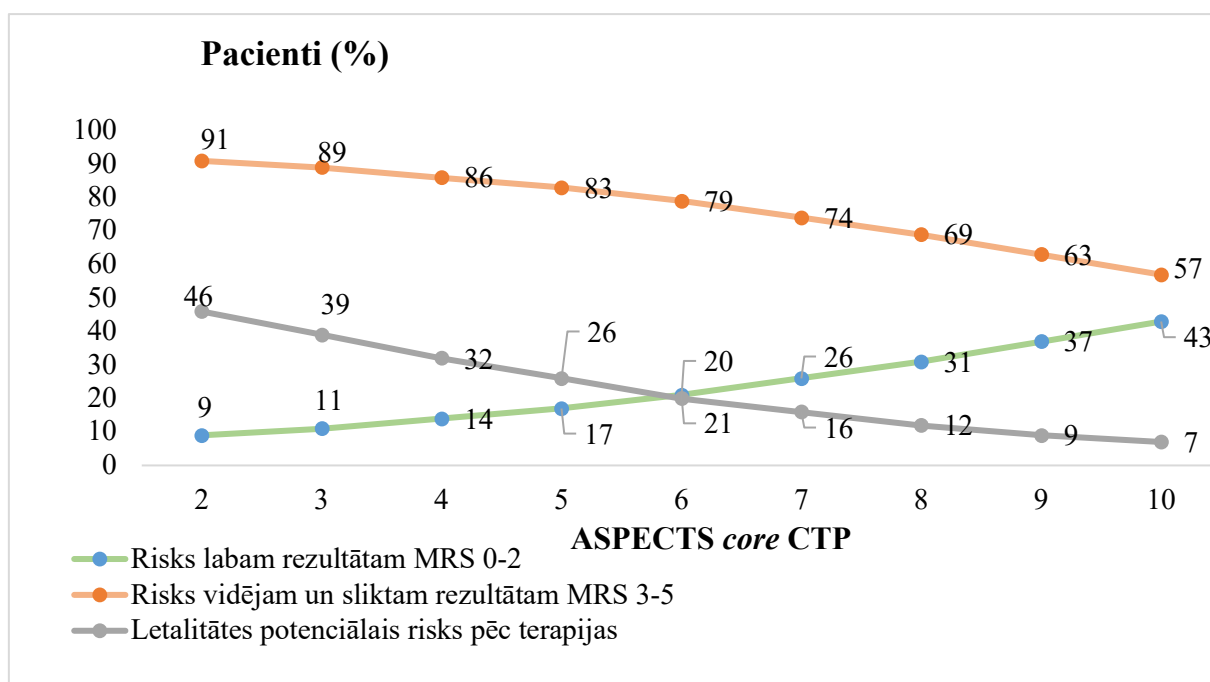
5.12. Potenciālā neiroloģiskā iznākuma prognozēšana pēc endovaskulāras trombektomijas, izmantojot ASPECTS CTP *core* vērtējumu

Lai prognozētu potenciālo funkcionālo iznākumu pēc mRS pacientiem, kuriem veikta endovaskulāra trombektomija, tika analizēts neatgriezeniskās ASPECTS CTP *core* išēmijas apjoma lielums perfūzijas kartēs, pacientam iestājoties stacionārā, un aprēķināts potenciālais risks labam vai sliktam rezultātam, katram ASPECTS skalas skaitliskajam vērtējumam no 1 līdz 10. Rezultāti parādīti 5.13. attēlā.

Datu analīze liecināja, ka, samazinoties ASPECTS CTP *core* par katru punktu, risks iegūt vidēju vai sliktu funkcionālo iznākumu, atbilstošu mRS vērtējumam > 2 , palielinās 1,3 reizes (OR 1,3, CI: 95 %, 1,04–1,6).

Piemēram, pacientiem ar ASPECTS CTP *core* vērtējumu 2, iestājoties stacionārā, potenciālais risks sliktam rezultātam pēc terapijas pārsniedz 90 % turpretī risks iegūt potenciāli labvēlīgu funkcionālo iznākumu bija ļoti zems, proti, tikai 9 %. Savukārt pacientiem ar ASPECTS CTP *core* vērtējumu 3 potenciālais risks sliktam rezultātam pēc terapijas būs

samazinājies uz 89 %, bet risks labam iznākumam pieaudzis līdz 11 %. Analizējot mirstību, tika konstatēts, ka, palielinoties ASPECTS CTP *core* apjomam ar katru punktu, letāla iznākuma iespējamība pēc terapijas palielinās 1,3 reizes (OR 1,346, CI: 95 %, 1,06–1,7).



5.13. attēls. Pacientu potenciālā funkcionālā iznākuma prognoze atkarībā no ASPECTS *core* CTP, pacientam iestājoties stacionārā

Shematiski attēloti potenciālā riska rezultāti, pacientiem samazinot ASPECTS *core* vērtējumu datortomogrāfijas perfūzijā ik par vienu punktu stacionēšanās brīdī, rezultāti uzrādīti procentos (ASPECTS – Alberta insulta programma agrīnu CT izmaiņu kvantitatīvai raksturošanai, mRS – modificētā Rankina skala)

Neatgriezeniskā *core* išēmijas lielums ASPECTS CTP nozīmīgi ietekmēja vēlīno funkcionālo iznākumu un ļauj paredzēt potenciālu iznākumu pēc endovaskulāras ārstēšanas.

6. DISKUSIJA

6.1. Intravenoza trombolīze un endovaskulāra trombektomija

Intravenoza trombolīze (IVT) ilgstoši ir bijusi vienīgā vadlīnijās apstiprinātā aktīvās ārstēšanas metode pacientiem ar CI, kuriem iespējams uzsākt terapiju 4,5 stundu laika logā no simptomu parādīšanās brīža (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1995; Powers et al., 2018a). Tomēr IVT efektivitāte lielo cerebrālo artēriju oklūzijas gadījumā ir suboptimāla, īpaši, ja tromba garums pārsniedz 8 mm, kā, piemēram, iekšējās miega artērijas (ACI) slēgums (Riedel et al., 2011). Šī iemesla dēļ pēdējo gadu laikā aktīvi notiek pētījumi par endovaskulāras ārstēšanas iespējām un priekšrocībām gadījumos, kad ir lielo cerebrālo artēriju slēgums.

Vairāku randomizētu kontrolētu pētījumu autori 2013. gadā publicēja rezultātus par EVT lielo cerebrālo artēriju oklūzijas gadījumā. Viņi analizēja metodes efektivitāti un drošību, bet pārsteidzošā kārtā efektivitāte netika pierādīta (Broderick et al., 2013; Kidwell et al., 2013). Tā, piemēram, Broderika un kolēģu (Broderick et al., 2013) pētījumā pēc 90 dienām labvēlīgu funkcionālo iznākumu 0–2 novēroja 40,8 % pacientu EVT grupā un 38,7 % pacientu IVT grupā, bez statistiski nozīmīgas atšķirības starp grupām.

Pētījumi, kas tika veikti 2013. gadā, saņēma ļoti lielu kritiku par pacientu atlasu, tāpēc laika periodā no 2014. līdz 2016. gadam dažādās pasaules valstīs kā atbildi publicēja septiņus randomizētus kontrolētus pētījumus, tajā skaitā: MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, REVASCAT, THERAPY, TRACE, un šoreiz visos no tiem konstatēja statistiski nozīmīgi labākus vēlīnos klīniskos rezultātus endovaskulāras terapijas grupā, salīdzinot ar izolētu IVT grupu (Fransen et al., 2014; Goyal et al., 2015; Campbell et al., 2015a; Jovin et al., 2015; Mocco et al., 2016; Bracard et al., 2016).

Arī promocijas darba izstrādātajā pētījumā nozīmīgi labāki rezultāti tika novēroti EVT grupā, salīdzinot ar izolētu IVT grupu, proti, labvēlīgu iznākumu, atbilstošu mRS 0–2 vērtējumam, konstatēja 41 % pacientu EVT grupā un tikai 17 % pacientu IVT grupā. Ārstēšanas rezultāti nozīmīgi atšķīrās un bija labāki EVT grupā, salīdzinot ar izolētu IVT grupu, neskatoties uz smagākiem pacientiem EVT grupā pēc NIHSS vērtējuma, kā arī lielākam pacientu skaitam ar proksimālākām oklūzijām. Iemesls šādiem rezultātiem ir meklējams okludētās artērijas tromba garumā, kam ir izšķiroša nozīme izolētas IVT efektivitātē, kā to savā pētījumā jau pierādīja Rīdels un kolēģi pirms vairākiem gadiem (Riedel et al., 2011).

Kopš 2016. gada EVT ir vadlīnijās apstiprināta kā pirmās izvēles metode pacientiem ar CI un lielo cerebrālo artēriju oklūziju priekšējās cirkulācijas teritorijā, ja kontrindicēta IVT (Powers et al., 2018a; Fiehler et al., 2016). Kopš 2018. gada endovaskulāra trombektomija ir

indicēta arī pacientiem ar lielo cerebrālo artēriju oklūziju priekšējās cirkulācijas teritorijā, kuri saņem intravenozu trombolīzi (Powers et al., 2018a). Endovaskulāra ārstēšana viennozīmīgi ir vērtējama kā droša un efektīva ārstēšanas metode ar relatīvi zemu komplikāciju skaitu. Šajā pētījumā komplikācijas tika novērotas līdz 9 % pacientu, un arī citu pētījumu datos minēts līdzīgs komplikāciju biežums. Endovaskulāras terapijas efektivitāte ir atkarīga no rekanalizācijas pakāpes. Šajā pētījumā novērota augsta rekanalizācijas pakāpe, proti, līdz 91 % pacientu panākts TICI 2b–3 priekšējā cirkulācijas teritorijā, kas bija augstāka, salīdzinot ar *Mr Clean* pētījumu (Fransen et al., 2014), kur rekanalizācija bija novērota daudz mazākam pacientu skaitam – tikai 59 %. Promocijas darba pētījuma rezultāti ir līdzīgi Extend IA (Campbell et al., 2015a) pētījumā iegūtajiem, kurā atbilstošu, labu rekanalizāciju konstatēja 89 % pacientu. Extend IA pētījumā, līdzīgi kā šajā pētījumā, bija stingrāki atlases kritēriji, veicot CT perfūzijas izmeklējumus un pielietojot jaunākās paaudzes trombektomijas ierīces.

EVT grupās novēroja statistiski nozīmīgu klīnisku un funkcionālu uzlabošanos, vērtējot pēc NIHSS un mRS skalām, būtiski uzlabojās arī radioloģiskie rādītāji, kā ASPECTS vērtējums un rekanalizācijas pakāpe pēc TICI skalas, salīdzinot tos pirms un pēc terapijas.

6.2. Kombinēta terapija akūta išēmiska insulta ārstēšanā

Kombinētu terapiju, IVT ar sekojošu endovaskulāru ārstēšanu, aktīvi sāka lietot pēc EVT efektivitātes pierādīšanas iepriekšminētajos randomizētajos kontrolētajos pētījumos 2015. un 2016. gadā. Dažos no šiem pētījumiem iekļāva arī pacientus ar kombinētu terapiju, bet šī pacientu grupa netika atsevišķi analizēta (Goyal et al., 2015; Saver et al., 2015). Joprojām notiek diskusija par to, vai pacientiem, kuriem indicēta EVT, pirms tās nepieciešams veikt IVT, jo trūkst kvalitatīvu pētījumu par kombinētas terapijas ieguvumiem, salīdzinot ar izolētu EVT. Vairākos nesen publicētos pētījumos kombinēta terapija netika atzīta par pārāku, jo netika konstatēts labāks neiroloģiskais iznākums salīdzinājumā ar izolētu EVT (Chandra et al., 2016; Balodis et al., 2018; Ansaar et al. 2018; Tsivgoulis et al. 2016). Tomēr literatūrā ir atrodami arī ziņojumi par pozitīviem kombinētas terapijas rezultātiem, piemēram, 2017. gadā publicētā metaanalīzē labākus rezultātus konstatēja kombinētas terapijas grupās, turklāt ar mazāku letalitāti. Interesanti, ka vairāki metaanalīzē iekļautie pētījumi katrs nozīmīgu atšķirību neuzrādīja (Mistry et al., 2017).

Pētījumā, uz kuru balstās promocijas darbs, tika iekļauti 128 pacienti, kam tika veikta kombinēta terapija, un rezultāti pierādīja, ka tā ir efektīva un droša metode CI ārstēšanā, tomēr to pielietojot neizdevās sasniegt ne statistiski nozīmīgi labāku rekanalizācijas pakāpi vai

biežumu, salīdzinot ar izolētu EVT grupu (89 % pret 91 % pacientu), ne arī labāku funkcionālo iznākumu pēc mRS 0–2 (39 % pret 42 % pacientu).

Pētījumā, salīdzinot izolētas EVT un kombinētas terapijas grupas, tika analizēti endovaskulāras trombektomijas procedūras standarta procedurālie parametri: piegājienu skaits līdz maksimāli iespējamai rekanalizācijai un procedūras ilgums. Pilnīga rekanalizācija un reperfūzija ar pirmo piegājienu tika panākta vairāk nekā 50 % gadījumu gan izolētas EVT, gan kombinētas terapijas grupā, bez statistiski nozīmīgas atšķirības.

Leikers un kolēģi (Leker et al., 2015) pētījumā pierādīja, ka pacientiem, kuri saņēma kombinētu terapiju, vidēji bija nepieciešams mazāks EVT piegājienu skaits un līdz ar to īsāks procedūras laiks. Citos līdzīgos retrospektīvos pētījumos par kombinētu terapiju nav atsevišķi pētīta trombektomijas procedūras parametru ietekme uz rezultātu (Broeg-Morvay et al., 2016; Sallustio et al., 2013).

Šobrīd joprojām aktuāls ir jautājums, vai turpmāka trombu struktūras analīze, piemēram, aterosklerotiska vai kardioemboliska izcelsme, varētu palīdzēt prognozēt IVT ieguvumu pirms EVT. Vairāk trombu struktūra ir analizēta metaanalīzē (Singh, Kaur, and Kaur, 2013), bet arī tā nedod skaidru atbildi, tāpēc turpmākie pētījumi, analizējot tromba struktūru, būtu pamatoti un praktiski noderīgi. Tromba izvērtēšana gan prasītu vairāk agrīnā diagnostikā izmantot magnētiskās rezonanses iespējas, piemēram, trombu selektīvai attēlošanai un tā struktūras papildu izvērtēšanai, kā arī ļautu labāk ieraudzīt tromba fragmentāciju (Singh, Kaur, and Kaur, 2013; Gunning et al., 2018; Minnerup and Kleinschnitz, 2011).

Mediānais laiks līdz rekanalizācijai kombinētas terapijas grupā bija 250 min, bet izolētas EVT grupā 265 minūtes, līdz ar to atšķirība starp grupām nebija statistiski nozīmīga. Jāuzsver, ka līdzīgie laika logi padarīja grupas homogēnākas un labāk salīdzināmas. Ņemot vērā, ka IVT pielietošanu ierobežo laika logs līdz 4,5 h, šāds vidējais laiks starp grupām varētu būt izskaidrojams ar to, ka mūsu ārstēšanas algoritmā saskaņā ar aktuālajām cerebrāla infarkta ārstēšanas vadlīnijām (Powers et al., 2018a) netiek gaidīts IVT ārstēšanas efekts, bet pacients mērķtiecīgi tiek virzīts uz endovaskulāru ārstēšanu. Salīdzinājumam jāmin *Kass-Hout* un kolēģu (Kass-Hout et al., 2014) pētījums, kurā tika pierādīts, ka vidējais laiks līdz rekanalizācijai bija ilgāks kombinētas terapijas grupā, jo pēc IVT tika gaidīts potenciālais ārstēšanas rezultāts, tikai pēc tam pacientu virzīja uz EVT.

Analizējot komplikāciju biežumu starp grupām šajā pētījumā, kas galvenokārt sevī ietvēra simptomātiskas un asimptomātiskas ICH, tika konstatēts, ka kombinētas terapijas grupā simptomātiskas ICH attīstījās 10 pacientiem, savukārt izolētas EVT grupā – 8 pacientiem. Salīdzinot izolētu EVT un kombinētas terapijas grupas, var redzēt, ka procentuāli ievērojamas atšķirības simptomātisku ICH skaitā netika konstatētas. No vienas puses, šādi rezultāti pierāda,

ka abas metodes ir vienlīdz drošas, jo, salīdzinot ar citiem pētījumiem (Broeg-Morvay et al., 2016; Kass-Hout et al., 2014), arī netika novērots lielāks risks simptomātiskām ICH kombinētas terapijas grupā. Tomēr, salīdzinot asimptomātisku ICH biežumu citā pētījumā (Broeg-Morvay et al., 2016), parādījās jau statistiski ticami lielāks to risks kombinētas terapijas grupā. Jāņem vērā arī tas, ka šādiem pacientiem turpmāk būtu problemātiski uzsākt antiagregantu un/vai antikoagulantu terapiju pēc EVT palielināta intrakraniālas asiņošanas riska dēļ. Tomēr, jāņem vērā arī fakts, ka daļa asimptomātisku ICH jādiferencē no kontrastvielas pastiprinātas uzkrāšanās hiperperfūzijas pēc EVT, kam par iemeslu min traucētu autoregulāciju smadzeņu asinsvadu sistēmā pacientiem pēc lielo cerebrālo artēriju oklūzijas rekanalizācijas (Hashimoto et al., 2018). Precīzāk hiperperfūziju varētu diferencēt MR izmeklējumā, bet šī pētījuma ietvaros MR sākotnējā diagnostikas etapā netika veikta (Hirroka et al., 2008). Rezumējot jāsecina, ka šajā pētījumā netika iegūts ne apstiprinājums, ka kombinēta terapija ir pārāka, ne arī ka tā ir, gluži pretēji, bīstamāka par izolētu endovaskulāru ārstēšanu.

Lai gan ne šis pētījums, ne arī citu vairāku publicēto pētījumu dati nav parādījuši nozīmīgu atšķirību starp izolētu EVT un kombinētu terapiju lielo cerebrālo artēriju oklūzijas, IVT joprojām būtu jāpielieto kā terapijas metode (ja nav kontrindikāciju), īpaši stacionāros, vai gadījumos, kad endovaskulāra ārstēšana nav pieejama uzreiz (Abilleira et al., 2017). Abu grupu salīdzināšanai būtu vēlami randomizēti kontrolēti pētījumi, kas dotu papildu informāciju par kombinētas terapijas ieguvumiem. Šādas domas izsaka arī daudzu citu līdzīgu pētījumu autori (Coutinho et al., 2017; Gong et al., 2019). Šobrīd notiek vismaz četri randomizēti kontrolēti pētījumi, kuros tiek salīdzināta kombinēta terapija ar izolētu EVT (MR CLEAN IV – Nīderlandē, SWIFT-DIRECT – Šveicē, DIRECT MT – Ķīnā, DIRECT-SAFE – Austrālijā), taču rezultāti vēl nav pieejami.

6.3. Endovaskulāra trombektomija mugurējā cirkulācijas teritorijā

Cerebrāls infarkts (CI) mugurējā cirkulācijas teritorijā *a.basilaris* (AB) oklūzijas gadījumā bez rekanalizācijas ir ar augstu letalitāti, turklāt, konservatīvi ārstējot, tā sasniedz pat līdz 90 %, savukārt izdzīvojušajiem pacientiem izveidojas smaga, paliekoša invaliditāte (līdz pat 65 % gadījumu; Schonewille et al., 2005). Joprojām trūkst randomizētu kontrolētu pētījumu par AB endovaskulāru ārstēšanu, un kā galvenais iemesls tiek minēta lielā mirstība, konservatīvi ārstējot, kas apgrūtina pacientu randomizāciju. EVT ar pierādītu AB oklūziju CT angiogrāfijā var sasniegt labākus rezultātus par konservatīvu terapiju. Vairākos retrospektīvos pētījumos par izolētas IVT pielietošanu AB oklūzijas gadījumā labu funkcionālo iznākumu,

atbilstošu mRS vērtējumam 0–2, konstatēja 26 % pacientu, bet letāls iznākums bija 40 % pacientu (Van Houwelingen et al., 2016; Lindsberg et al., 2004).

Salīdzinot ar citu autoru pētījumu datiem, šajā pētījumā iegūtie rezultāti ir atšķirīgi un labāki gan attiecībā uz rekanalizācijas rādītājiem, gan izdzīvošanu. Pielietojot EVT pie AB oklūzijas, tika novērota augsta rekanalizācijas sastopamība, līdz pat 88 % gadījumu, tāpat arī mirstība pēc 90 dienām pēc terapijas bija daudz zemāka ($n = 13$; 26 %) nekā iepriekšminētajos pētījumos (Van Houwelingen et al., 2016; Lindsberg et al., 2004).

No 2010. līdz 2014. gadam ir publicēti vairāk nekā 15 pētījumi par EVT ārstēšanu mugurējā cirkulācijas teritorijā (Mokin et al., 2016; Singer, Berkefeld, Nolte, Bohner, Haring et al., 2015; Balodis et al., 2016), ieskaitot metaanalīzi (Gory et al., 2016), kur kopskaitā ārstēti ap 312 pacienti, un 42 % no viņiem bija labs klīniskais iznākums mRS 0–2, salīdzinot ar 46 % mūsu pētījumā. Rekanalizāciju iepriekš uzskaitītajos pētījumos sasniedza 81 % pacientu, un *Van Houwelingen* un kolēģu (Van Houwelingen et al., 2016) pētījumā pat 89 % pacientu, savukārt kopējais komplikāciju skaits bija zems – ap 4 % (Gory et al., 2016). Rekanalizācijas iespēja AB oklūzijas gadījumā ir lielāka tad, ja tiek laicīgi uzsākta IVT ārstēšana (Lindsberg and Mattle, 2006; Pfefferkorn et al., 2010). Promocijas darba pētījumā sekmīga rekanalizācija tika panākta 88 % pacientu, kas ir uzskatāms par labu rezultātu.

Tomēr, neskatoties uz jaunāko ārstēšanas metožu pielietošanu, rezultāts pēc akūtas AB oklūzijas lielai daļai pacientu joprojām ir slikts, kas daļēji ir saistīts ar lielākiem laika logiem EVT grupā, galvenokārt sakarā ar novēlotu ierašanos stacionārā. Šajā pētījumā kombinētas terapijas grupā, pacientiem izrakstoties no stacionāra, neiroloģiskā simptomātika bija vieglāka saskaņā ar NIHSS vērtējumu. Jāatzīmē, ka mugurējā cirkulācijas teritorijā kombinētas un izolētas EVT pacientu grupas ir grūtāk salīdzināmas nekā pacienti ar oklūziju priekšējā cirkulācijas teritorijā, jo ir lielākas laika atšķirības starp grupām, un EVT terapija neatkarīgi no IVT var tikt pielietota pat līdz 24 h pēc saslimšanas kā dzīvību glābjoša ārstēšana (Gory et al., 2016).

Klīniskais un radioloģiskais iznākums pēc EVT pacientiem ar AB oklūziju moderno trombektomijas ierīču laikā ir labāks, nekā tas bija agrāk. Ņemot vērā jau esošos pētījumus par AB oklūzijas ārstēšanu, vairāku publikāciju autoriem un arī mums rodas jautājums, vai randomizēti kontrolēti pētījumi endovaskulārai ārstēšanai pie AB oklūzijas tiešām ir obligāti. Manprāt, endovaskulāra ārstēšana AB oklūzijas gadījumā ir uzskatāma par aprūpes standartu un izmantojama rutīnas darbā visiem atbilstošajiem pacientiem, līdzīgi, kā to rekomendē ESO ESMINT jaunākajās, 2019. gadā publicētajās, vadlīnijās (Turc, Bhogal, Fischer, Khatri, Lobotesis, Mazighi, Schellinger, Toni, De Vries et al., 2019).

6.4. Aktīvas ārstēšanas atlases kritēriji pacientiem ar lielo cerebrālo artēriju oklūziju

Atlases kritēriju ir ļoti daudz, un tie ir aprakstīti vairākās insulta ārstēšanas vadlīnijās, kas pēdējos gados ir atjaunotas vairākas reizes, jaunākās no tām paredzētas endovaskulārai ārstēšanai un publicētas 2019. gadā (Turc, Bhogal, Fischer, Khatri, Lobotesis, Mazighi, Schellinger, Toni, De Vries et al., 2019). Lielais vadlīniju skaits ir izskaidrojams ar ļoti aktīvu pētniecību insulta ārstēšanā, īpaši dažādu atlases kritēriju analizēšanā.

Kā pirmais atlases kritērijs tradicionāli tiek minēts pacienta vecums. Vienmēr pastāv jautājums, vai vecums būtu jāņem vērā, pacientu iekļaujot ārstēšanas grupā, vai tomēr ne. Promocijas darba pētījumā mediānais vecums sasniedza 72 gadus, kas ir salīdzinoši liels, kaut arī citu autoru publikācijās par EVT vecākais ārstētais pacients bijis 103 gadus veca sieviete ar lielo cerebrālo artēriju oklūziju un labu iznākumu (Boo et al., 2016). Šajā pētījumā jaunākajam pacientam bija 32 gadi, bet vecākajam – 91 gads. Pētījumā pacientiem pēc 81 gada vecuma ($n=26$; 12 %) tomēr tika novērota tendence sliktākam iznākumam pēc NIHSS skalas, pacientiem izrakstoties (mediānas vērtība 7), salīdzinot ar pacientu grupu līdz 60 gadiem (mediānas vērtība 5), lai gan atšķirība nebija statistiski nozīmīga, kā arī netika novērots vairāk nozīmīgu hemorāģiju vecākiem pacientiem. Arī jaunākajās insulta endovaskulārās ārstēšanas vadlīnijās (Turc, Bhogal, Fischer, Khatri, Lobotesis, Mazighi, Schellinger, Toni, De Vries et al., 2019) minēts, ka pacienta vecums nedrīkst būt kontrindikācija ārstēšanai, bet jāvērtē visi kritēriji kopumā, kā to jau iepriekš uzsvēruši arī citi autori (Luedi et al., 2014).

Laiks akūta cerebrāla infarkta ārstēšanā ir ļoti svarīgs. No vienas puses, joprojām par IVT laika limitu tradicionāli uzskata 4,5 h (Hacke et al., 2008; Troke and Roup, 1995), no otras puses, mazāks saslimšanas laiks nedod mums iespēju būt “lēnākiem” lēmumu pieņemšanā, jo īsāks laiks līdz terapijai ir proporcionāls lielākai iespējai izglābt smadzeņu audus un iegūt labāku rezultātu pēc ārstēšanas (Saver, 2006). Šajā pētījumā mediānais laiks līdz artērijas rekanalizācijai bija 260 minūtes, un īsāks laiks līdz rekanalizācijai statistiski nozīmīgi korelēja ar labāku klīnisko iznākumu, kur laika logā līdz 3 h iespēja sasniegt labu iznākumu bija 91 % pacientu. Turklāt pētījumā laiks statistiski nozīmīgi korelēja ar mazāku išēmijas apjomu kontroles CT izmeklējumos.

EVT ārstēšanai laika loga kritērijs nav tik strikts kā IVT pielietošanai. Jaunākajos pētījumos vēlākās laika stundās ārsti vairāk balstās uz radioloģisko diagnostiku, jo, piemēram, ja ir labas kolaterāles, tas var dot vairāk laika, tāpēc, iespējams, pacients var saņemt nozīmīgu ārstēšanas ieguvumu no EVT arī 8 un 10 stundās pēc saslimšanas sākuma (Turc, Bhogal, Fischer, Khatri, Lobotesis, Mazighi, Schellinger, Toni, De Vries et al., 2019; Albers et al., 2017; Nogueira et al., 2017). Tomēr pieejamie jaunākie randomizētie kontrolētie pētījumi (DEFUSE-

3 un DAWN) ļauj vairāk izprast EVT pielietošanas iespējas laika logā no 6 līdz 24 stundām (Albers et al., 2017; Nogueira et al., 2017). Pētījumos novēroja, ka pacienti ar plašu *penumbra* tipa bojājumu, kas pierādīts MR vai CTP izmeklējumos, var sasniegt statistiski nozīmīgu klīnisku uzlabojumu, salīdzinot ar kontroles grupu. Lai arī šādu pacientu skaits nav liels (DAWN multicentru randomizētā kontrolētā pētījumā tika iekļauti 109 pacienti), tomēr tas ļauj analizēt un dod iespēju pielietot endovaskulāru ārstēšanu un uzlabot rezultātus lielākam pacientu skaitam, īpaši gadījumos, ja pacienti tiek transportēti no slimnīcas, kur nav pieejama endovaskulāra ārstēšana.

6.5. Radioloģiskie atlases kritēriji

Vēsturiski galvas smadzeņu radioloģiskā izmeklēšana akūta insulta gadījumā pielietoja natīvu CT izmeklējumu, lai izslēgtu hemorāģiju, un 1995. gadā, kad tika publicēti pozitīvi rezultāti par IVT pielietošanu, tika rekomendēts veikt natīvu CT izmeklējumu visiem pacientiem (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1995). Vairāk nekā pēc 20 gadiem lielākajā daļā insulta centru lēmums par IVT pielietošanu līdz 4,5 h joprojām tiek pieņemts, balstoties tikai uz bezkontrasta CT izmeklējumu. Samērā bieži IVT uzsāk jau CT kabinetā pirms CT angiogrāfijas un CT perfūzijas izmeklējumiem, lai nepieļautu ne mazāko novēlošanos IVT terapijas uzsākšanai (Carrera and Wintermark, 2017; Powers et al., 2018b). Ņemot vērā faktu, ka “laiks ir smadzenes”, daudzi pieredzējuši ārsti, kas strādā ar insulta slimniekiem, uzskata, ka lēmuma pieņemšanas laikā precīzāka pacientu atlase akūtai revaskularizācijas terapijai būtu klīniski nozīmīga (Carrera and Wintermark, 2017). Jāņem vērā arī fakts, ka publicētajos randomizēti kontrolētajos pētījumos par akūta insulta ārstēšanu labvēlīgu funkcionālo vēlīno rezultātu mRS novēroja SWIFT PRIME pētījumā (60 % pacientu) un EXTEND-IA pētījumā (71 % pacientu), kuros papildus veica arī CTP izmeklējumu pirms terapijas. Salīdzinot funkcionālo vēlīno iznākumu ar citiem randomizētiem kontrolētiem pētījumiem, kam netika veikts CTP izmeklējums: MR CLEAN (33 % pacientu), REVASCAT (44 % pacientu) un ESCAPE (53 % pacientu), var secināt, ka detalizētāka pacientu atlase var uzlabot pacientu klīnisko iznākumu un izvairīties no nemērķtiecīgas un dārgas endovaskulāras ārstēšanas (Carrera and Wintermark, 2017).

ASPECTS skalas izmantošana CTP ir daudz efektīvāka nekā natīva CT izmeklējuma veikšana, jo tās išēmijas diagnostikas jutība agrīnās stundās ir ļoti zema. *Pearson* un kolēģi jau 2007. gadā aprakstīja efektīvāku ieguvumu ASPECTS vērtēšanai CTP pirmajās 6 stundās (Parsons et al., 2007). Vairākos pētījumos ir pierādīts labāks klīniskais un radioloģiskais iznākums pacientiem ar labām kolaterālēm, īpaši, ja tās tiek vērtētas kopā ar *core* išēmijas

apjomu ASPECTS CTP vērtējumu ≥ 7 (Yagri et al., 2014; Liebeskind and Sanossian, 2012). Modulējot stingrākus radioloģiskos atlases kritērijus terapijai (labas kolaterāles un ASPECTS CTP *core* ≥ 7 , un atsevišķi ar vērtējumu ≥ 6), mūsu pētījumā negaidīti nedaudz lielāku potenciālu risku labvēlīgam rezultātam novēroja pie ASPECTS vērtējuma ≥ 6 ar OR 4,7 pret OR 4,6.

Modelējot stingrākus radioloģiskos atlases kritērijus terapijai ar ASPECTS CTP *core* vērtējumu ≥ 7 , šajā pētījumā labu vēlino funkcionālo iznākumu mRS 0–2 novēroja jau lielākajai daļai – 60 % – pacientu. Līdzīgus rezultātus ieguva arī EXTEND-IA pētījumā, definējot stingrākus agrīnos radioloģiskos atlases kritērijus (Campbell et al., 2015a). Atšķirībā no Yagri un kolēģu pētījuma (Yagri et al., 2014) rezultātiem, promocijas darba pētījumā konstatēja nozīmīgu uzlabošanos arī pacientiem ar lielāku *core* išēmiju stacionēšanās brīdī (ASPECTS CTP ≥ 6), kas būtu potenciāli ārstējami, un šādu rekomendāciju sniedz arī ESO ESMINT jaunākās 2019. gada vadlīnijas (Turc, Bhogal, Fischer, Khatri, Lobotesis, Mazighi, Schellinger, Toni, De Vries et al., 2019).

Ja pacientam ir labas kolaterāles, tas dod papildu laiku, jo aizkavē hipoperfūzijā esošo smadzeņu audu bojāeju. Primāri asins cirkulācija notiek caur Vilīzija loku, bet sekundāri arī caur kolaterālēm no ārējās un iekšējās miega artērijas, un papildus no leptomeningeālām kolaterālēm (Hossmann, 2006). Pacientiem ar labām kolaterālēm promocijas darba pētījumā novēroja statistiski nozīmīgi labāku iznākumu, pēc mRS un NIHSS vērtējuma, piemēram, mRS 0–2 vērtējums bija 40 % pacientu ar labām kolaterālēm, bet tikai 16 % pacientu ar sliktām kolaterālēm. Pacientiem ar sliktām kolaterālēm pēc terapijas bija arī 6,9 reizes lielāks potenciāls risks plašai išēmijai, neraugoties uz to, ka rekanalizācija bija sekmīga, kas norāda uz nepieciešamību lietot vairākus atlases kritērijus, lai panāktu labu klīnisko iznākumu. Jau vairākkārt minētajās ESO ESMINT 2019. gada vadlīnijās ieteikts, ka labas un vidējas kolaterāles būtu jāņem vērā, īpaši vēlīnās stundās (6–24 h) pēc simptomu sākuma, lai lemtu par endovaskulāru ārstēšanu (Turc, Bhogal, Fischer, Khatri, Lobotesis, Mazighi, Schellinger, Toni, De Vries et al., 2019).

6.6. Pētījuma ierobežojumi

Šajā pētījumā bija vairāki ierobežojumi: netika veikta pacientu randomizācija, pacientu iekļaušanu kombinētas terapijas vai izolētas EVT grupā noteica dažādi faktori, tostarp kontrindikācijas IVT, kā arī ārstu individuālā pieredze un aprīkojuma pieejamība. Nav zināms, cik ļoti tas ietekmēja rezultātus, bet, ņemot vērā līdzīgos laika logus līdz rekanalizācijai abās grupās, kā arī līdzīgu pētījumu dizainu, abas grupas ir salīdzināmas un sniedz vērtējamu rezultātu.

Vērtējot kontroles CT izmeklējumus asimptomātiskas ICH, tās reizēm ir grūti diferencēt no kontrastvielas pastiprinātas uzkrāšanās pēc rekanalizācijas. Precīzāk to varētu diferencēt MR izmeklējumā, bet šī pētījuma ietvaros MR izmeklējums sākotnējā etapā nebija pieejams.

Kaut gan ASPECTS skala tiek plaši pielietota klīniskā praksē, tai ir vairāki trūkumi. Viens no tiem ir dažādi artefakti, kas apgrūtina CT un CTP attēlu izvērtēšanu, īpaši mugurējā cirkulācijas teritorijā, kā arī nav īsti skaidri definēts, cik daudz smadzeņu audiem no katra apvidus jābūt bojātiem, lai to jau skaitītu par skarto reģionu (Barber et al., 2000). Natīvā CT izmeklējumā var būt problemātiski diferencēt akūtu išēmiju no hroniskas išēmijas, kā arī ir apgrūtināta ASPECTS skolas vērtēšana ar plašām izmaiņām periventrikulāri smadzeņu baltajā vielā. ASPECTS skolas lietošanu ierobežo proksimālas ACI oklūzijas ar akūtu išēmiju arī ACA apasiņošanas teritorijā un nelabvēlīgi Vilīzija loka attīstības varianti ar išēmiju mugurējās smadzeņu artērijas (ACP) apasiņošanas teritorijā (Barber et al., 2000). Pacientiem ar hroniskām išēmijām tajā pašā apasiņošanas teritorijā, kur ir jauns infarkts, var būt apgrūtināši izmantot ASPECTS skalu klīniskā praksē, īpaši, ja pacientam jau pirms jauna notikuma ir bijis neiroloģisks deficīts (Puetz et al., 2009; Schröder and Thomalla, 2017).

Diemžēl praksē ir pieejamas vairākas kolaterāļu gradācijas sistēmas un to izvērtēšanas metodes, kas apgrūtina pētījumu rezultātu savstarpēju salīdzināšanu (Bang, Goyal, and Liebeskind, 2015).

Endovaskulārā ārstēšanā šobrīd klīniskajā praksē tromba mehāniskai izņemšanai tiek pielietotas vairākas metodes, kas apgrūtina to savstarpēju salīdzināšanu. Dažādos centros, kur veic EVT, metodes bieži atšķiras. Tas skaidrojams ar lielāku pieredzi darbā ar kādu no metodēm. Atsevišķos gadījumos, lai sasniegtu rekanalizāciju, tiek pielietotas vairākas metodes, piemēram, stent-trombektomija un aspirācija.

6.7. Rekomendācijas

1. Pacientiem ar datortomogrāfijas angiogrāfijā pierādītu lielo cerebrālo artēriju oklūziju (ACI, AB, ACM M1 segmentā) nav jāgaida intravenozas trombolīzes ārstēšanas efekts, bet pacients mērķtiecīgi jāvirza uz endovaskulāru trombektomiju. Intravenozas trombolīzes pielietošana lielo cerebrālo artēriju oklūzijas gadījumā nedrīkst aizkavēt endovaskulāras terapijas uzsākšanu, ja tā ir indicēta un pieejama.
2. Intravenoza trombolīze pirms endovaskulāras terapijas rekomendēta visiem pacientiem, ja nav kontrindikāciju, īpaši gadījumos, kad endovaskulāra terapija nav pieejama uzreiz vai ja pacients tiek pārvests no stacionāra, kur endovaskulāra ārstēšana nav pieejama.

3. Pacientiem, kam potenciāli būtu piemērojama kāda no ārstēšanas metodēm – intravenoza trombolīze un/vai endovaskulāra trombektomija, rekomendē veikt multimodālu CT izmeklējumu, ietverot natīvu datortomogrāfiju, datortomogrāfijas angiogrāfiju un datortomogrāfijas perfūziju, lai diferencētu neatgriezeniski bojātos smadzeņu audus un to apjomu, kā arī palīdzētu diferencēt simptomus no insultam līdzīgām saslimšanām un dotu papildu informāciju endovaskulārai ārstēšanai.
4. Aktīvas ārstēšanas iespējas indicētas pacientiem ar lielo cerebrālo artēriju oklūziju un ASPECTS CTP *core* ≥ 6 un labām kolaterālēm, savukārt pacientiem ar ASPECTS CTP *core* < 6 un vājām kolaterālēm vai to pilnīgu trūkumu aktīvas ārstēšanas iespējas ir jāvērtē kritiski.
5. Pacientiem ar bazilārās artērijas oklūziju endovaskulāra terapija ir uzskatāma par medicīniskās aprūpes standartu. Tā pielietojama rutīnas darbā visiem atbilstošiem pacientiem, negaidot ārstēšanas efektu pēc intravenozas trombolīzes.
6. Endovaskulārai trombektomijai nevajadzētu noteikt maksimālo ārstēšanas vecumu, jo arī par 80 gadiem vecāki pacienti var iegūt uzlabojumu pēc endovaskulāras trombektomijas.
7. Sekmīgas rekanalizācijas sasniegšana pacientiem pēc endovaskulāras terapijas, pacientiem ar plašu, potenciāli atgriezenisku (*penumbra* tipa) bojājumu ir vitāli svarīga, lai gūtu labu vēlīno klīnisko iznākumu. Laiku līdz terapijas uzsākšanai pēc iespējas jāsamazina.

SECINĀJUMI

1. Pētījums parādīja, ka mērķtiecīgāk ir veikt pacientu atlasīšanu revaskularizācijai, izmantojot divus kritērijus vienlaicīgi - ASPECTS CTP *core* vērtību un kolaterāļu raksturojumu. Konstatēts, ka pacientiem ar labām kolaterālēm un ar ASPECTS CTP *core* robežvērtību vismaz 6, var iegūt labvēlīgu klīnisko vēlīno iznākumu nozīmīgi lielākam pacientu skaitam.
2. Pacientiem ar mazāku laiku līdz rekanalizācijai bija statistiski nozīmīgi labāks ne tikai neiroloģiskais, bet arī radioloģiskais iznākums pēc terapijas, risks nelabvēlīgam klīniskam iznākumam pacientiem virs 6 stundām kopš simptomu sākuma palielinājās vairāk nekā 5 reizes.
3. Pacientiem ar cerebrālu infarktu priekšējā cirkulācijas teritorijā endovaskulāra terapija izrādījās pārliecinoši efektīvāka un drošāka metode, salīdzinot ar izolētu intravenozu trombolīzi. Kombinētas terapijas, kas ietvēra sevī intravenozu trombolīzi ar sekojošu endovaskulāru trombektomiju, rezultāta klīniskais un radioloģiskais iznākums bija līdzīgs izolētas endovaskulārās terapijas rezultātiem, bez nozīmīga komplikāciju skaita palielinājuma.
4. Pētījumā apstiprināts, ka endovaskulāra terapija mugurējā cirkulācijas teritorijā pacientiem ar lielo cerebrālo artēriju oklūziju ir droša un efektīva, turklāt, kombinējot to ar intravenozu trombolīzi, tika iegūti labāki rezultāti nekā izolētas endovaskulārās trombektomijas grupā.
5. Labvēlīgs klīniskais un radioloģiskais rezultāts ir būtiski saistīts ar sekmīgu rekanalizāciju, tomēr arī trombektomijas procedūras laiks un rekanalizācijas mēģinājumu skaits nozīmīgi ietekmē iznākumu. Ja trombektomijas mēģinājumu skaits bija vairāk nekā viens, palielinājās iespēja iegūt suboptimālu iznākumu.

PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU

Publikācijas (zinātniskie raksti) par darba tēmu:

1. **Balodis, A.**, Radzina, M., Miglane, E., Rudd, A., Millers, A., Savlovskis, J., Kupcs, K., 2018. Endovascular thrombectomy in anterior circulation stroke and clinical value of bridging with intravenous thrombolysis. *Acta Radiologica*. 6:6. doi:10.1177/0284185118780897.
2. **Balodis, A.**, Radziņa, M., Miglāne, E., Gičāns, I., Kupčs, K., 2016. Mehāniskas trombektomijas pielietojums pacientiem ar cerebrālu infarktu mugurējā cirkulācijas baseinā un lielo artēriju oklūziju. *Rīgas Stradiņa universitātes zinātnisko rakstu krājums*. Rīga: RSU, 158–165.
3. **Balodis, A.**, Radzina, M., Miglane, E., Valante, R., Millers, A., Kupcs, K., 2015. Acute ischemic stroke endovascular treatment of patients with large vessel occlusion. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences*. Sect. B. 69(5): 205–210.
4. Valante, R., Blimhena, I., Miglane, E., Millers, A., **Balodis, A.**, Pucite, E., 2015. Ischemic stroke due to middle cerebral artery M1 segment occlusion. *Proceeding of the Latvian Academy of Sciences*. Sect B. 69(5): 274–277.

Publicētas konferenču tēzes par pētījuma tēmu:

1. **Balodis, A.**, Radzina, M., Kupcs, K., Miglane, E., Savlovskis, J., Kidikas, H., Veiss, A., 2018. Acute ischemic stroke long- term outcome after mechanical thrombectomy. *Cerebrovasc Dis*. 45: 1–1 (doi:10.1159/000490132), p. 296.
2. **Balodis, A.**, Radzina, M., Kupcs, K., Gicans, I., Miglane, E., 2017. Acute ischemic stroke endovascular treatment for patients with old strokes. *Cerebrovasc Dis*. 43(1): I–II (doi:10.1159/000471872), p. 87.
3. **Balodis, A.**, Radzina, M., Miglane, E., Kupcs, K., 2016. Endovascular thrombectomy vs. combined treatment for acute large vessel occlusion in posterior circulation territory. *Cerebrovasc Dis*. 41(1): 1–2 (doi:10.1159/000446380). pp. 145–146.
4. Miglane, E., Pucite, E., Radzina, M., **Balodis, A.**, Kupcs, K., Kidikas, H., Millers, A., Priede, Z., 2015. Reperfusion therapy results among patients with initial and recurrent cerebral infarction in Latvia. *Cerebrovasc Dis*. 39(2): 1–2 (doi:10.1159/000431011). p. 290.
5. Radzina, M., Savlovskis, J., **Balodis, A.**, Kupcs, K., Miglane, E., Millers, A., 2014. Collaterals and baseline CT perfusion ASPECTS score together are reliable predictors of

favorable outcome in acute stroke patients. *Cerebrovasc Dis.* 37(1): 1–2 (doi:10.1159/000362854). p. 9.

Tēzes konferencēs un kongresos par pētījuma tēmu:

1. **Balodis, A.,** Kupcs, K., Kidikas, H., Miglane, E., 2017. Comparison of three endovascular thrombectomy treatment methods in acute ischemic stroke. *European Congress of Radiology.* 1–5 March. EPOS poster Nr. C-2027. doi:10.1594/ecr2017/C-2027. Vienna, Austria (stenda referāts).
2. **Balodis, A.,** Radzina, M., Kupcs, K., Miglane, E., Kidikas, H., Jurjans, K., Skumbins, R., Millers, A., 2019. Acute stroke long term clinical outcome study- imaging based selection of patients for mechanical thrombectomy, *RSU Research Week, Knowledge for use in practice.* Riga, Latvia, Abstr. ID 23024.
3. **Balodis, A.,** Radzina, M., Kupcs, K., Miglane, E., Savlovskis, J., Kidikas, H., Veiss, A., 2018. Acute ischemic stroke 2. Years follow up results after endovascular thrombectomy. Insight into imaging 9(1): S1–S357, doi:https://doi.org/10.1007/s13244-018-0603-8. Abstr. Nr. B-0814. *European Congress of Radiology.* March 2. Vienna, Austria.
4. **Balodis, A.,** Radzina, M., Kupcs, K., Miglane, E., Savlovskis, J., Kidikas, H., Veiss, A., 2018. Do we need bridging treatment with intravenous thrombolysis before thrombectomy in large artery occlusion stroke? *7th Baltic Congress of Radiology. Abstract book 2018.* Kaunas, Lithuania (stenda referāts).
5. **Balodis, A.,** Radziņa, M., Kupčs, K., Miglāne, E., Šavlovskis, J., Kidikas, H., Veiss, A., Millers, A., 2018. Akūta išēmiska insulta mehāniskas trombektomijas procedūras parametru raksturojums un ietekme uz klīnisko iznākumu, Rīgas Stradiņa universitāte. *17. zinātniskā konference.* 22.–23. marts, 18. lpp. Rīga, Latvija.
6. **Balodis, A.,** Radziņa, M., Kupčs, K., Miglāne, E., Šavlovskis, J., Kidikas, H., Veiss, A., Millers, A., 2017. Išēmiska insulta ārstēšanas metožu salīdzinājums pacientiem ar lielo asinsvadu slēgumu: izolēta endovaskulāra terapija pret kombinētu terapiju. Rīgas Stradiņa universitāte. *16. zinātniskā konference.* 6.–7. aprīlī, 36. lpp. Rīga, Latvija (mutisks ziņojums).
7. **Balodis, A.,** Radzina, M., Savlovskis, J., Kupcs, K., Miglane, E., 2015. Imaging related predictors of favorable outcome in acute ischemic stroke treated by thrombectomy. *European Congress of Radiology.* 4–8 March, EPOS poster Nr. B-0818, doi:10.1594/ecr2015/B-0818. Vienna, Austria (stenda referāts).

8. **Balodis A.**, Kupcs, K., Miglane, E., Kidikas, H., 2014. Five years results of acute ischemic stroke endovascular treatment. *5th Baltic Congress of Radiology*. 10–11 Oct. Parnu, Estonia (stenda referāts).
9. **Balodis, A.**, Kupcs, K., Kidikas, H., Miglane, E., 2013. Endovascular Thrombectomy as a Method of Acute Ischemic Stroke Treatment. *European Congress of Radiology*. 7–13 March, EPOS poster Nr. C-2461, doi:10.1594/ecr2013/C-2461. Vienna, Austria (stenda referāts).
10. **Balodis, A.**, Kupcs, K., Miglane, E., 2013. Radiological findings of acute ischemic stroke before and after endovascular thrombectomy, treatment results. *International Health Sciences Conference*. 16–18 May, pp. 237–240. Kaunas, Lithuania (mutisks ziņojums).
11. Gežina, S., Balta, A., Iljina, A., Blimhena, I., Pelčere, L., Miglāne, E., Millers, A., **Balodis A.**, Radziņa, M., Kupcs, K., 2015. Cerebrālā infarkta ārstēšanas rezultāti dažādās vecuma grupās. Rīgas Stradiņa universitāte. *14. zinātniskā konference*. 26.–27. marts, 180. lpp. Rīga, Latvija.
12. Radzina, M., **Balodis, A.**, Kidikas, H., Savlovskis, J., Veiss, A., Miglane, E., Kupcs, K., 2017. Imaging-based treatment selection for acute stroke patients. *European Congress of Radiology*. 1–5 March, EPOS poster Nr. C-3106, doi:10.1594/ecr2017/C-3106. Vienna, Austria.
13. Radzina, M., Kupcs, K., **Balodis, A.**, Kidikas, H., Veiss, A., Savlovskis, J., Miglane, E., 2016. Imaging role in treatment selection for acute stroke patients. *6th Baltic Congress of Radiology*. 6–8 Oct., p. 30. Liepāja, Latvia.
14. Radzina, M., Savlovskis, J., **Balodis, A.**, Kupcs, K., Miglane, E., 2015. Collateral blood supply in acute stroke. *European Congress of Radiology*. 4–8 March, EPOS poster Nr. C-1460, doi:10.1594/ecr2015/C-1460. Vienna, Austria.
15. Skumbins, R., Radzina, M., **Balodis, A.**, Miglane, E., Jurjans, K., Kidikas, H., Kupcs, K., 2019. Long term clinical outcome after imaging based mechanical thrombectomy treatment in acute stroke. *European Congress of Radiology*. 27. February–3. March., EPOS poster No.: C-3249, doi:10.26044/ecr2019/C-3249. Vienna, Austria.

Ziņojumi starptautiskos kongresos, konferencēs:

1. **Balodis, A.**, Radzina, M., Kupcs, K., Miglane, E., Kidikas, H., Jurjans, K., Skumbins, R., Millers, A., 2019. Acute stroke long term clinical outcome study- imaging based selection of patients for mechanical thrombectomy. *RSU Research Week*. 2. April, Riga, Latvia, ID 23024. (mutisks ziņojums)

2. **Balodis, A.,** Radzina, M., Kupcs, K., Miglane, E., Savlovskis, J., Kidikas, H., Veiss, A., 2018. Acute ischemic stroke 2. Years follow up results after endovascular thrombectomy. *European Congress of Radiology*. 2. March, Vienna, Austria, Nr. B-0814 (mutisks ziņojums).
3. **Balodis, A.,** Radzina, M., Kupcs, K., Miglane, E., Savlovskis, J., Kidikas, H., Veiss, A., 2018. Acute ischemic stroke long-term outcome after mechanical thrombectomy. *27th European Stroke Conference*. 11–13 April, Greece, Athens, Nr. OP 113 (mutisks ziņojums).
4. **Balodis, A.,** Radzina, M., Miglane, E., Kupcs, K., 2016. Endovascular thrombectomy vs. combined treatment for acute large vessel occlusion in posterior circulation territory. *25th European Stroke Conference*. 13–15 April, Italy, Venice, Nr. O 062 (mutisks ziņojums).
5. **Balodis, A.,** Radzina, M., Preinbergs, M., Kupcs, K., Miglāne, E., Savlovskis, J., Kidikas, H., Veiss, A., 2016. Large vessel acute ischemic stroke active reperfusion therapy comparison. *European Congress of Radiology*. 2–6 March, Vienna, Austria, B-0816 (mutisks ziņojums).
6. **Balodis, A.,** Radzina, M., Miglāne, E., Kidikas, H., Veiss, A., Savlovskis, J., Kupcs, K., 2016. Impact of endovascular thrombectomy procedural parameters on acute ischemic stroke treatment results. *6th Baltic Congress of Radiology*. 6–8 Oct. Liepāja, Latvia (mutisks ziņojums).
7. **Balodis, A.,** Radzina, M., Kupcs, K., Miglane, E., Savlovskis, J., 2015. Imaging related predictors of favorable outcome in acute ischemic stroke treated by thrombectomy. *European Congress of Radiology*. 4–8 March, Vienna, Austria, Nr. B-0818 (mutisks ziņojums).
8. **Balodis, A.,** Radzina, M., Miglane, E., Valante, R., Millers, A., Kupcs, K., 2015. Acute ischemic stroke endovascular treatment of patients with large vessel occlusions. *8th Baltic Congress of Neurology*. 24 Sept. Riga, Latvia (mutisks ziņojums).
9. **Balodis, A.,** Kupcs, K., Kidikas, H., Miglane, E., 2014. Mechanical thrombectomies performed in acute ischemic stroke in Paula Stradins Clinical University hospital during 2010–2013. *European Congress of Radiology*. 6–10 March, Vienna, Austria, Nr. B-0618 (mutisks ziņojums).
10. **Balodis, A.,** Radzina, M., Kupcs, K., Miglane, E., Savlovskis, J., 2014. Potential impact factors on clinical outcome of acute ischemic stroke in endovascular treated patients. *5th Baltic Congress of Radiology*. 10–11 Oct. Parnu, Estonia (mutisks ziņojums).

11. **Balodis, A.,** Kupcs, K., Miglane, E., 2012. Neurological outcome after mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke. *8th Warsaw International Medical Congress for Young Scientists*. 10–13 May, pp. 125–126. Warsaw, Poland (mutisks ziņojums).

Ziņojumi Latvijas konferencēs un kongresos:

1. **Balodis, A.,** 2020. Galvas smadzeņu akūtas un hroniskas išēmijas radioloģiskā diagnostika. Attēlu izvērtēšanas metodika. *Latvijas Radiologu asociācijas konference: „Atsevišķu galvas smadzeņu saslimšanu attēldiagnostikas nianšes.”* 28. februārī. Rīga, Latvija (mutisks ziņojums).
2. **Balodis, A.,** 2018. Akūta insulta diagnostika un ārstēšana – radioloģijas iespējas. *Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas, Diagnostiskās Radioloģijas institūta konference*. 30. novembrī. Rīga, Latvija (mutisks ziņojums).
3. **Balodis, A.,** Radziņa, M., Kupcs, K., Miglāne, E., Šavlovskis, J., Kidīkas, H., Veiss, A., Millers, A., 2017. Išēmiska insulta ārstēšanas metožu salīdzinājums pacientiem ar lielo asinsvadu slēgumu: izolēta endovaskulāra terapija pret kombinētu terapiju.. Rīgas Stradiņa universitāte. *16. zinātniskā konference*. 6. aprīlī. Rīga, Latvija (mutisks ziņojums).
4. **Balodis, A.,** Radziņa, M., Preinbergs, M., Miglāne, E., Kupcs, K., 2016. Išēmiska insulta endovaskulāra ārstēšana pacientiem ar maģistrālo artēriju oklūziju mugurējā cirkulācijas baseinā. Rīgas Stradiņa universitāte. *15. zinātniskā konference*. 18. martā. Rīga, Latvija (mutisks ziņojums).
5. **Balodis, A.,** Radziņa, M., Miglāne, E., Kupcs, K., 2016. Akūta cerebrāla infarkta endovaskulāra ārstēšana pacientiem ar maģistrālo artēriju oklūziju. *Latvijas Radiologu asociācijas sēde*. 3. jūnijā. Rīga, Latvija (mutisks ziņojums).
6. **Balodis, A.,** Radziņa, M., Miglāne, E., Kupcs, K., Valante, R., 2015. Akūta išēmiska insulta iznākumu ietekmējošie faktori pacientiem pēc trombektomijas. Rīgas Stradiņa universitāte. *14. zinātniskā konference*. 26. martā. Rīga, Latvija (standa referāts).
7. **Balodis, A.,** Radziņa, M., Kupcs, K., Miglāne, E., Šavlovskis, J., 2014. Endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke – the efficacy, safety and outcome. *72. Latvijas Universitātes zinātniskā konference*. 14. februārī. Rīga, Latvija (mutisks ziņojums).
8. **Balodis, A.,** Kupcs, K., Miglāne, E., Kidīkas, H., 2012. Mehāniska trombektomija išēmiska insulta pacientiem. *1. Latvijas insulta kongress*. 27. oktobrī. Rīga, Latvija (standa referāts).

PATEICĪBAS

Vēlos pateikties saviem darba vadītājiem: profesoram Kārlim Kupčam un profesorei Evijai Miglānei. Viņi uzstājīgi, bet laipni palīdzēja man virzīties uz priekšu, viņu pieredze un praktiskie ieteikumi bija ļoti noderīgi.

Īpašu paldies vēlos teikt profesorei Maijai Radziņai, mana promocijas darba zinātniskajai konsultantei. Viņas ieguldījums bijis ārkārtīgi nozīmīgs, jo īpaši darba strukturēšanā. Visa darba tapšanas laikā viņa palīdzēja, sniedzot konsultācijas un padomus.

Esmu ļoti pateicīgs par konsultācijām statistikā Irēnai Ragovskai no RSU doktorantūras nodaļas, kā arī Statistikas laboratorijas asistentam Maksimam Mukānam.

Liels paldies kolēģiem – Mikum Preinbergam, Igoram Gičānam, Norai Bogdanovai, Raimondam Skumbiņam, Ramonai Valantei par palīdzību pētījuma materiāla savākšanā.

Pateicos PSKUS Neiroloģijas klīnikas vadītājam profesoram Andrejam Milleram un kolektīvam par palīdzību pētījuma materiāla savākšanā.

Liels paldies profesoram *Anthony Rudd* par palīdzību publikācijas sagatavošanā.

Man ir paveicies būt kompetentas un iedvesmojošu ārstu komandas dalībniekam PSKUS un īpaši Diagnostiskās radioloģijas institūtā, tāpēc vēlos pateikt īpašu paldies kolēģiem invazīvajiem radiologiem – *Dr. med.* Jānim Šavlovskim, Helmutam Kidikas, Andrim Veisam, kā arī kolēģiem neiroradiologiem – Sarmītei Dzelzītei, Edītei Kreitālei, Jolantai Rozentālei un Uldim Raitam.

Pateicos savai ģimenei par sapratni, morālo un praktisko atbalstu.

Izmantotā literatūra

1. Abilleira, S., Ribera, A., Cardona, P., Rubiera, M., López-Cancio, E., Amaro, S., Rodríguez-Campello, A. et al., 2017. Outcomes After Direct Thrombectomy or Combined Intravenous and Endovascular Treatment Are Not Different. *Stroke*. 48(2), 375–378. <http://stroke.ahajournals.org/content/48/2/375.abstract>.
2. Adams, H. P., Bendixen, B. H. L., Kappelle, J., Biller, J., Love, B. B. and Gordon, D. L., 1993. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke Definitions for Use In. *Stroke*. 24(1), 35–41. <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35>.
3. Albers, G. W., Lansberg, M. G., Kemp, S., Tsai, J. P., Lavori, P., Christensen, S., Mlynash, M. et al., 2017. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke (DEFUSE 3). *International Journal of Stroke*. <https://doi.org/10.1177/1747493017701147>.
4. Alexander, L. D., Pettersen, J. A., Hopyan, J. J., Sahlas, D. J., and Black, S. E., 2012. Long-Term Prediction of Functional Outcome after Stroke Using the Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score in the Subacute Stage. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 21(8), 737–744.
5. Allen, L. M., Hasso, A. N., Handwerker, J., and Farid, H., 2012. Sequence-Specific MR Imaging Findings That Are Useful in Dating Ischemic Stroke. *RadioGraphics*. <https://doi.org/10.1148/rg.325115760>.
6. Alsop, D. C., Detre, J. A., Golay, X., Günther, M., Hendrikse, J., Hernandez-Garcia, L., Lu, H. et al., 2015. Recommended Implementation of Arterial Spin-Labeled Perfusion MRI for Clinical Applications: A Consensus of the ISMRM Perfusion Study Group and the European Consortium for ASL in Dementia. *Magnetic Resonance in Medicine*. <https://doi.org/10.1002/mrm.25197>.
7. Ansaar, T. R., Boo, S. H., Buseman, C., Adcock, A. K., Tarabishy, A. R., Miller, M. M., Roberts, T. D., Domico, J. R., and Carpenter, J. S., 2018. Intravenous Thrombolysis before Endovascular Therapy for Large Vessel Strokes Can Lead to Significantly Higher Hospital Costs without Improving Outcomes. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2016-012830>.
8. Balodis, A., Radzina, M., Miglane, E., and Kupcs, K., 2016. Endovascular Thrombectomy vs. Combined Treatment for Acute Large Vessel Occlusion in Posterior Circulation Territory. *Cerebrovascular Diseases*.
9. Balodis, A., Radzina, M., Miglane, E., Rudd, A., Millers, A., Savlovskis, J., and Kupcs, K., 2018. Endovascular Thrombectomy in Anterior Circulation Stroke and Clinical Value of Bridging with Intravenous Thrombolysis. *Acta Radiologica*. <https://doi.org/10.1177/0284185118780897>.
10. Bang, O. Y., Goyal, M., and Liebeskind, D. S., 2015. Collateral Circulation in Ischemic Stroke: Assessment Tools and Therapeutic Strategies. *Stroke*. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010508>.

11. Barber, P. A., Demchuk, A. M., Zhang, J., and Buchan, A. M., 2000. Validity and Reliability of a Quantitative Computed Tomography Score in Predicting Outcome of Hyperacute Stroke before Thrombolytic Therapy. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02237-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02237-6).
12. Berg, L. A. Van Den, Koelman, D. L. H., Berkhemer, O. A., Rozeman, A. D., Fransen, P. S. S. Beumer, D., Dippel, D. W. et al. 2015. Type of Anesthesia and Differences in Clinical Outcome after Intra-Arterial Treatment for Ischemic Stroke. *Stroke*. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008699>.
13. Berg, L. A. Van Den, Dijkgraaf, M. G. W., Berkhemer, O. A., Fransen, P. S. S., Beumer, D., Lingsma, H., Majoie, C. B. M. et al., 2016. Two-Year Clinical Follow-up of the Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in The Netherlands (MR CLEAN): Design and Statistical Analysis Plan of the Extended Follow-up Study. *Trials*. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1669-6>.
14. Bivard, A., Stanwell, P., Levi, C. and Parsons, M., 2013. Arterial Spin Labeling Identifies Tissue Salvage and Good Clinical Recovery after Acute Ischemic Stroke. *Journal of Neuroimaging*. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2012.00728.x>.
15. Bonita, R., and Beaglehole, R., 1988. Modification of Rankin Scale: Recovery of Motor Function after Stroke. *Stroke*.
16. Boo, S. H., DURU, U. B., Smith, M. S., and Rai, A. T., 2016. Succceccful Endovascular Stroke Therapy in a 103-Year Old Woman. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2015-012012.rep>.
17. Bracard, S., Ducrocq, X., Mas, J. L., Soudant, M., Oppenheim, C., Moulin, T., and Guillemin, F., 2016. Mechanical Thrombectomy after Intravenous Alteplase versus Alteplase Alone after Stroke (THRACE): A Randomised Controlled Trial. *The Lancet Neurology*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30177-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30177-6).
18. Broderick, J. P., Palesch, Y. Y., Demchuk, A. M., Yeatts, S. D., Khatri, P., Hill, M. D., Jauch, E. C. et al., 2013. Endovascular Therapy after Intravenous T-PA versus t-PA Alone for Stroke. *The New England Journal of Medicine* 368 (10), 893–903. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214300>.
19. Broderick, J. P., Adeoye, O., and Elm, J., 2017. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke*. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017866>.
20. Broeg-Morvay, A., Mordasini, P., Bernasconi, C., Bühlmann, M., Pult, F., Arnold, M., Schroth, G. et al., 2016. Direct Mechanical Intervention Versus Combined Intravenous and Mechanical Intervention in Large Artery Anterior Circulation Stroke. *Stroke*. 47(4), 1037–1044. <http://stroke.ahajournals.org/content/47/4/1037.abstract>.
21. Brott, T., Adams, H. P., Olinger, C. P., Marle, J. R., Barsan, W. G., Biller, J., Spilker, J. et al., 1989. Measurements of Acute Cerebral Infarction: A Clinical Examination Scale. *Stroke*. <https://doi.org/10.1161/01.STR.20.7.864>.

22. Bruno, A., Saha, C., and Williams, L. S., 2009. Percent Change on the National Institutes of Health Stroke Scale: A Useful Acute Stroke Outcome Measure. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.09.002>.
23. Camargo, E. C. S., Furie, K. L., Singhal, A. B., Roccatagliata, L., Cunnane, M. E., Halpern, E. F., Harris, G. J. et al., 2007. Acute Brain Infarct: Detection and Delineation with CT Angiographic Source Images versus Nonenhanced CT Scans. *Radiology*. <https://doi.org/10.1148/radiol.2442061028>.
24. Campbell, B. C. V., Mitchell, P. J., Kleinig, T. J., Dewey, H. M. et al., 2015a. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *New England Journal of Medicine*, 150211090353006. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414792>.
25. Carrera, E. and Wintermark, M., 2017. Imaging-Based Selection of Patients for Acute Stroke Treatment. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000004051>.
26. Casaubon, L. K., Boulanger, J. M., Blacquiére, D., Boucher, S., Brown, K., Goddard, T., Gordon, J. et al., 2015. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Hyperacute Stroke Care Guidelines, Update 2015. *International Journal of Stroke*. <https://doi.org/10.1111/ijvs.12551>.
27. Chandra, R. V., Thabele, M. L.-M., Mehta, B. P., Derdeyn, C. P., Demchuk, A. M., Menon, B. K., Goyal, M., González, R. G., and Hirsch, J. A., 2016. Does the Use of IV TPA in the Current Era of Rapid and Predictable Recanalization by Mechanical Embolectomy Represent Good Value? *Journal of NeuroInterventional Surgery*. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2015-012231>.
28. Coutinho, J. M., Liebeskind, D. S., Slater, L. A., Nogueira, R. G., Antoni Dávalos, W. C., Bonafé, A. et al., 2017. Combined Intravenous Thrombolysis and Thrombectomy vs Thrombectomy Alone for Acute Ischemic Stroke: A Pooled Analysis of the SWIFT and STAR Studies. *JAMA Neurology*. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.5374>.
29. Dankbaar, J. W., Bienfait, H. P., Van den Berg, C., Bennink, E., Horsch, A. D., Van Seeters, T., Van der Schaaf, I. C., Kappelle, L. J., and Velthuis, B. K., 2018. Wake-up Stroke versus Stroke with Known Onset Time: Clinical and Multimodality CT Imaging Characteristics. *Cerebrovascular Diseases*. <https://doi.org/10.1159/000489566>.
30. Feigin, V. L., Forouzanfar, M. H., Krishnamurthi, R., Mensah, G. A., Connor, M., Bennett, D. A., Moran, A. E. et al., 2014. Global and Regional Burden of Stroke during 1990-2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61953-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61953-4).
31. Fiehler, J., Cognard, C., Gallitelli, M., Jansen, O., Kobayashi, A., Mattle, H. P., Muir, K. W., Mazighi, M., Schaller, K., and Schellinger, P. D., 2016. European Recommendations on Organisation of Interventional Care in Acute Stroke (EROICAS). *European Stroke Journal*. 1 (3): 155–70. <https://doi.org/10.1177/2396987316659033>.

32. Fransen, P. S. S., Beumer, D., Berkhemer, O. A., Van den Berg, L. A., Lingsma, Van der Lugt, H. A., Van Zwam, W. H. et al., 2014. MR CLEAN, a Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Trials*. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-343>.
33. Ganesalingam, J., Pizzo, E., Morris, S., Sunderland, T., Ames, D., and Lobotesis, K., 2015. Cost-Utility Analysis of Mechanical Thrombectomy Using Stent Retrievers in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009396>.
34. Gong, L., Zheng, X., Feng, L., Zhang, X., Dong, Q., Zhou, X., Wang, H. et al., 2019. Bridging Therapy Versus Direct Mechanical Thrombectomy in Patients with Acute Ischemic Stroke Due to Middle Cerebral Artery Occlusion: A Clinical-Histological Analysis of Retrieved Thrombi. *Cell Transplantation*. <https://doi.org/10.1177/0963689718823206>.
35. Gory, B., Eldesouky, I., Sivan-Hoffmann, R., Rabilloud, M., Ong, E., Riva, R., Gherasim, D. N., Turjman, A., Nighoghossian, N., and Turjman, F., 2016. Outcomes of Stent Retriever Thrombectomy in Basilar Artery Occlusion: An Observational Study and Systematic Review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-310250>.
36. Goyal, M., Demchuk, A. M., Menon, B. K., Eesa, M., Rempel, J. L., Thornton, J., Roy, D. et al., 2015. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 1019–1030. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414905>.
37. Gunning, G. M., McArdle, K., Mirza, M., Duffy, S., Gilvarry, M., and Brouwer, P. A., 2018. Clot Friction Variation with Fibrin Content; Implications for Resistance to Thrombectomy. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2016-012721>.
38. Hacke, W., Kaste, M., Bluhmki, E., Brozman, M., Dóvalos, A., Guidetti, D., Larrue, V., Lees, KR., Medeghri, Z., Machnig, T., Schneider, D., von Kummer, R., Wahlgren, N, Toni, D., 2008. for the ECASS Investigators Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 1317- 1329. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804656>.
39. Hashimoto, T., Matsumoto, S., Ando, M., Chihara, H., Tsujimoto, A., Hashimoto, T., Matsumoto, S. et al. 2018. Cerebral Hyperperfusion Syndrome After Endovascular Reperfusion Therapy in a Patient with Acute Internal Carotid Artery and Middle Cerebral Artery Occlusions. *World Neurosurgery*. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2017.11.023>.
40. Hossmann, K. A., 2006. Pathophysiology and Therapy of Experimental Stroke. *Cellular and Molecular Neurobiology*. <https://doi.org/10.1007/s10571-006-9008-1>.
41. Houwelingen, R. C. Van, Luijckx, G. J., Mazuri, A., Bokkers, R. P. H., Eshghi, O. S., and Uyttenboogaart, M., 2016. Safety and Outcome of Intra-Arterial Treatment for Basilar Artery Occlusion. *JAMA Neurology*. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.1408>.
42. Irimia, P., Asenbaum, S., Brainin, M., Chabriat, H., Martínez-Vila, E., Niederkorn, K., Schellinger, P. D., Seitz, R. J., and Masdeu, J. C., 2010. Use of Imaging in Cerebrovascular Disease. No: *European Handbook of Neurological Management: Second Edition*. <https://doi.org/10.1002/9781444328394.ch2>.

43. Joao, G., and Wachsmann, A. M., 2013. Type of Stroke. No: *In Handbook of Clinical Nutrition and Stroke*. <https://doi.org/10.1007/978-1-62703-380-0>.
44. Jovin, T. G., Chamorro, A., Cobo, E., de Miquel, M. A., Molina, C. A., Rovira, A., San Román, L. et al., 2015. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke (REVASCAT). *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503780>.
45. Jurjāns, K., Noviks, I., Volčeka, D., Zandersone, L., Meilerte, K., Miglāne, E., Stepens, A., and Millers, A., 2017. The Adaption and Evaluation of a Latvian Version of the National Institutes of Health Stroke Scale. *Journal of International Medical Research*. <https://doi.org/10.1177/0300060516664636>.
46. Kang, D. H., and Park, J., 2017. Endovascular Stroke Therapy Focused on Stent Retriever Thrombectomy and Direct Clot Aspiration: Historical Review and Modern Application. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. <https://doi.org/10.3340/jkns.2016.0809.005>.
47. Kase, C. S., Furlan, A. J., Wechsler, L. R., Higashida, R. T., Rowley, H. A., Hart, R. G., Molinari, G. F. et al., 2001. Cerebral Hemorrhage after Intra-Arterial Thrombolysis for Ischemic Stroke: The PROACT II Trial. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.9.1603>.
48. Kass-Hout, T., Kass-Hout, O., Mokin, M., Thesier, D. M., Yashar, P., Orion, D., Jahshan, S. et al., 2014. Is Bridging with Intravenous Thrombolysis of Any Benefit in Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke? *World Neurosurgery*.
49. Kidwell, C. S., Jahan, R., Gornbein, J., Alger, J. R., Nenov, V., Ajani, Z., Feng, L. et al., 2013. A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1212793>.
50. Kim, B. J., Kang, H. G., Hye-Jin, K., Sung-Ho, A., Na Young, K., Warach, S., and Kang, D.-W., 2014. Magnetic Resonance Imaging in Acute Ischemic Stroke Treatment. *Journal of Stroke*. <https://doi.org/10.5853/jos.2014.16.3.131>.
51. Kwah, L. K., and Diong, J., 2014. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *Journal of Physiotherapy*. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2013.12.012>.
52. Ledezma, C. J., and Wintermark, M., 2009. Multimodal CT in Stroke Imaging: New Concepts. *Radiologic Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2008.10.008>.
53. Leker, R. R., Pikis, S., Gomori, J. M., and Cohen, J. E., 2015. Is Bridging Necessary? A Pilot Study of Bridging versus Primary Stentriever-Based Endovascular Reperfusion in Large Anterior Circulation Strokes. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.01.008>.
54. Leslie-Mazwi, T., Rabinov, J., and Hirsch, J. A., 2016. Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Handbook of Clinical Neurology* 136: 1293–1302. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53486-6.00066-1>.

55. Lev, M. H., Segal, A. Z., Farkas, J., Hossain, S. T., Putman, C., Hunter, G. J., Budzik, R. et al., 2001. Utility of Perfusion-Weighted CT Imaging in Acute Middle Cerebral Artery Stroke Treated with Intra-Arterial Thrombolysis: Prediction of Final Infarct Volume and Clinical Outcome. *Stroke*. <https://doi.org/10.1161/hs0901.095680>.
56. Liebeskind, D. S., and Sanossian, N., 2012. How Well Do Blood Flow Imaging and Collaterals on Angiography Predict Brain at Risk? *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182695904>.
57. Liebeskind, D. S., Tomsick, T. A., Foster, L. D., Yeatts, S. D., Carrozzella, J., Andrew, Tudor, M. D., Jovin, G. et al., 2014. Collaterals at Angiography and Outcomes in the Interventional Management of Stroke (IMS) III Trial. *Stroke*. 45(3): 759–64. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.004072>.
58. Lin, S. F., Chen, C. I., Hu, H. H., and Bai, C. H., 2018. Predicting Functional Outcomes of Posterior Circulation Acute Ischemic Stroke in First 36 h of Stroke Onset. *Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8746-6>.
59. Lindsberg, P. J. and Mattle, H. P., 2006. Therapy of Basilar Artery Occlusion: A Systematic Analysis Comparing Intra-Arterial and Intravenous Thrombolysis. *Stroke*. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000202582.29510.6b>.
60. Lindsberg, P. J., Soinne, L., Tatlisumak, T., Roine, R. O., Kallela, M., Häppölä, O., and Kaste, M., 2004. Long-Term Outcome after Intravenous Thrombolysis of Basilar Artery Occlusion. *Journal of the American Medical Association*. <https://doi.org/10.1001/jama.292.15.1862>.
61. Lövblad, K. O., Altrichter, S., Pereira, V. M., Vargas, M., Gonzalez, A. M., Haller, S., and Sztajzel, R., 2015. Imaging of Acute Stroke: CT and/or MRI. *Journal of Neuroradiology*. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2014.10.005>.
62. Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K. Lim, S. Shibuya, K. Aboyans. V. et al. 2010. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0).
63. Luedi, R., Hsieh, K., Slezak, A., El-Koussy, M., Fischer, U., Heldner, M. R., Meisterernst, J. et al., 2014. Age Dependency of Safety and Outcome of Endovascular Therapy for Acute Stroke. *Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7401-0>.
64. Lui, Y. W., Tang, E., R., Allmendinger, A. M., and Spektor, V. 2010. Evaluation of CT Perfusion in the Setting of Cerebral Ischemia: Patterns and Pitfalls. *American Journal of Neuroradiology*.
65. Lyden, P. 2017. Using the National Institutes of Health Stroke Scale. *Stroke*. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA>.
66. Ma, H., Bruce, C. V. Campbell, M., Parsons, W., Churilov, L., Levi, C. R., Hsu, C., Kleinig, T. J. et al., 2019. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *The New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813046>.
67. Maas, M. B., Lev, M. H., Ay, H., Singhal, A. B., Greer, D. M., Smith, W. S., Harris, G. J. et al., 2009. Collateral Vessels on CT Angiography Predict Outcome in Acute Ischemic Stroke. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.552513>.

68. Mair, G., and Wardlaw, J. M., 2014. Imaging of Acute Stroke Prior to Treatment: Current Practice and Evolving Techniques. *British Journal of Radiology*. <https://doi.org/10.1259/bjr.20140216>.
69. Menon, B. K., Smith, E. E., Modi, J., Patel, S. K., Bhatia, R., Watson, T. W. J., Hill, M. D., Demchuk, A. M., and Goyal, M., 2011. Regional Leptomeningeal Score on CT Angiography Predicts Clinical and Imaging Outcomes in Patients with Acute Anterior Circulation Occlusions. *American Journal of Neuroradiology*. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2564>.
70. Menon, B. K., O'Brien, B., Bivard, A., Spratt, N. J., Demchuk, A. M., Miteff, F., Lu, X., Levi, C., and Parsons, M. W., 2013. Assessment of Leptomeningeal Collaterals Using Dynamic CT Angiography in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.171>.
71. Minnerup, J., and Kleinschnitz, C., 2011. Visualization of Clot Composition in Ischemic Stroke: Do We Get What We See? *Stroke*, 2011. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.612150>.
72. Mistry, E. A., Akshikumar, M., Mistry, M. O. N., Chitale, R. V., James, R. F., Volpi, J. J., and Fusco, M. R., 2017. Mechanical Thrombectomy Outcomes with and Without Intravenous Thrombolysis in Stroke Patients: A Meta-Analysis. *Stroke*. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017320>.
73. Mocco, J., Zaidat, O. O., Von Kummer, R., Yoo, A. J., Gupta, R., Lopes, D., Frei, D. et al., 2016. Aspiration Thrombectomy after Intravenous Alteplase Versus Intravenous Alteplase Alone. *Stroke*. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013372>.
74. Mokin, M., Sonig, A., Sivakanthan, S., Ren, Z., Eljovich, L., Arthur, A., Goyal, N. et al., 2016. Clinical and Procedural Predictors of Outcomes from the Endovascular Treatment of Posterior Circulation Strokes. *Stroke*. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011598>.
75. Murtagh, B., and Smalling, R. W., 2006. Cardioembolic stroke. <https://doi.org/10.1007/s11883-006-0009-9>
76. Nambiar, V., Sohn, S. I., Almekhlafi, M. A., Chang, H. W., Mishra, S., Qazi, E., Eesa, M. et al., 2014. CTA Collateral Status and Response to Recanalization in Patients with Acute Ischemic Stroke. *American Journal of Neuroradiology*. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3817>.
77. Nogueira, R. G., Jadhav, A. P., Haussen, D. C., Bonafe, A., Budzik, R. F., Bhuva, P., Yavagal, D. R. et al., 2017. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1706442>.
78. Park, H., 2015. A Suction Thrombectomy Technique: A Rapid and Effective Method for Intra-Arterial Thrombolysis. *Journal of Cerebrovascular and Endovascular Neurosurgery*. <https://doi.org/10.7461/jcen.2015.17.1.13>.
79. Park, M. G., Oh, S. J., Baik, S. K., Jung, D. S., and Park, K. P., 2016. Susceptibility-Weighted Imaging for Detection of Thrombus in Acute Cardioembolic Stroke. *Journal of Stroke*. <https://doi.org/10.5853/jos.2015.01417>.

80. Parsons, M. W., Pepper, E. M., Bateman, G. A., Wang, Y., and Levi, C. R., 2007. Identification of the Penumbra and Infarct Core on Hyperacute Noncontrast and Perfusion CT. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000256366.86353.ff>.
81. Parsons, M. W., Christensen, S., McElduff, P., Levi, C. R., Butcher, K. S., De Silva, D. A., Ebinger, M. et al., 2010. Pretreatment Diffusion-and Perfusion-MR Lesion Volumes Have a Crucial Influence on Clinical Response to Stroke Thrombolysis. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.3>.
82. Pexman, J. H.W., Barber, P. A., Hill, M. D., Sevick, R. J., Demchuk, A. M., Hudon, M. E., Hu, W. Y., and Buchan, A. M., 2001. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for Assessing CT Scans in Patients with Acute Stroke. *American Journal of Neuroradiology*.
83. Pfefferkorn, T., Holtmannspötter, M., Schmidt, C., Bender, A., Pfister, H. W., Straube, A., Mayer, T. E., Brückmann, H., Dichgans, M., and Fesl, G., 2010. Drip, Ship, and Retrieve: Cooperative Recanalization Therapy in Acute Basilar Artery Occlusion. *Stroke*. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.567552>.
84. Pop, R., Manisor, M., Beaujeaux, R., Marescaux, C., and Simu, M., 2014. The Role of Leptomeningeal Collateral Flow in Acute Ischemic Stroke. *Romanian Journal of Neurology*.
85. Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O. M., Bambakidis, N. C., Becker, K., Biller, J. et al., 2018a. *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*. Vol. 49. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000158>.
86. Puetz, V., Dzialowski, I., Hill, M. D., and Demchuk, A. M., 2009. The Alberta Stroke Program Early Ct Score in Clinical Practice: What Have We Learned? *International Journal of Stroke*. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2009.00337.x>.
87. Pulli, B., Schaefer, P. W., Hakimelahi, R., Chaudhry, Z. A., Lev, M. H., Hirsch, J. A., González, R. G., and Yoo, A. J., 2012. Acute Ischemic Stroke: Infarct Core Estimation on CT Angiography Source Images Depends on CT Angiography Protocol. *Radiology*. <https://doi.org/10.1148/radiol.11110896>.
88. Qazi, E., Al-Ajlan, F. S., Najm, M., and Menon, B. K., 2016. The Role of Vascular Imaging in the Initial Assessment of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0632-y>.
89. Hirooka, R., Ogasawara, K., Sasaki, M., Yamadate, Yoshida, K., Kobayashi, M., Suga, Y., Yamadate Yoshida, K. et al., 2008. Magnetic Resonance Imaging in Patients with Cerebral Hyperperfusion and Cognitive Impairment after Carotid Endarterectomy. *Journal of Neurosurgery*. <https://doi.org/10.3171/JNS/2008/108/6/1178>.
90. Radzina, M., Krumina, G., Kupcs, K., and Miglane, E., 2013. Perfusion Computed Tomography Relative Threshold Values in Definition of Acute Stroke Lesions. *Acta Radiologica Short Reports*. <https://doi.org/10.1177/2047981613486099>.

91. Riedel, C. H., Zimmermann, P., Jensen-Kondering, U., Stinge, R., Deuschl, G., and Jansen, O., 2011. The Importance of Size: Successful Recanalization by Intravenous Thrombolysis in Acute Anterior Stroke Depends on Thrombus Length. *Stroke*. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.609693>.
92. Yaghi, S., Bianchi, N., Amole, A., and Hinduja, A., 2014. ASPECTS Is a Predictor of Favorable CT Perfusion in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Neuroradiology*. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2013.09.001>
93. Sacco, S., Marini, C., Tatoro, R., Russo, T., Cerone, D., Carolei, A., 2006. A population – bases study of incidence and pronosis of lacunar stroke. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000210457.89798.0e>.
94. Sacco, R. L., Kasner, S. E., Broderick, J. P., Caplan, L. R., (Buddy) Connors, J. J., Culebras, A. et al., 2013. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke*. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318296aeca>.
95. Sallustio, F., Koch, G., Di Legge, S., Rossi, C., Rizzato, B., Napolitano, S., Samà, D. et al., 2013. Intra-Arterial Thrombectomy versus Standard Intravenous Thrombolysis in Patients with Anterior Circulation Stroke Caused by Intracranial Arterial Occlusions: A Single-Center Experience. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.01.001>.
96. Saver, J. L., 2006. Time Is Brain – Quantified. *Stroke*. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000196957.55928.ab>.
97. Saver, J. L., Goyal, M., Van der Lugt, A., Menon, B. K., Majoie, C. B. L. M., Dippel, D. W., Campbell, B. C. et al., 2016. Time to Treatment with Endovascular Thrombectomy and Outcomes from Ischemic Stroke: A meta-Analysis. *JAMA – Journal of the American Medical Association*. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.13647>.
98. Saver, J. L., Goyal, M., Bonafe, A., Diener, H.-C., Levy, E. I., Pereira, V. M., Albers, G. W., et al., 2015. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *New England Journal of Medicine*. 372(24): 2285–95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415061>.
99. Schonewille, W. J., Algra, A., Serena, J., Molina, C. A., and Kappelle, L. J., 2005. Outcome in Patients with Basilar Artery Occlusion Treated Conventionally. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.049924>.
100. Schröder, J., and Thomalla, G., 2017. A Critical Review of Alberta Stroke Program Early CT Score for Evaluation of Acute Stroke Imaging. *Frontiers in Neurology*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00245>.
101. Seldinger, S. I., 2008. Catheter Replacement of the Needle in Percutaneous Arteriography: A New Technique. *Acta Radiologica*. <https://doi.org/10.1080/02841850802133386>.
102. Singer, O. C., Berkefeld, J., Nolte, C. H., Bohner, G., Haring, H. P., Trenkler, J., Gröschel, K. et al., 2015. Mechanical Recanalization in Basilar Artery Occlusion: The ENDOSTROKE Study. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.24336>.

103. Singer, O. C., Berkefeld, J., Nolte, C. H., Bohner, G., Reich, A., Wiesmann, M., Groeschel, K. et al. 2015. Collateral Vessels in Proximal Middle Cerebral Artery Occlusion: The ENDOSTROKE Study. *Radiology*. <https://doi.org/10.1148/radiol.14140951>.
104. Singer, O. C., Sitzler, M., Du Mesnil De Rochemont, R., and Neumann-Haefelin, T., 2004. Practical Limitations of Acute Stroke MRI Due to Patient-Related Problems. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000125320.53244.FA>.
105. Singh, P., Kaur, R., and Kaur, A., 2013. Clot Composition and Treatment Approach to Acute Ischemic Stroke: The Road so Far. *Annals of Indian Academy of Neurology*. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.120433>.
106. Sousa, R. M., Ferri, C. P., Acosta, D., Albanese, E., Guerra, M., Huang, Y. et al., 2009. Contribution of Chronic Diseases to Disability in Elderly People in Countries with Low and Middle Incomes: A 10/66 Dementia Research Group Population-Based Survey. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61829-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61829-8).
107. Souza, L. C. S., Yoo, A. J., Chaudhry, Z. A., Payabvash, S., Kemmling, A., Schaefer, P. W., Hirsch, J. A. et al., 2012. Malignant CTA Collateral Profile Is Highly Specific for Large Admission DWI Infarct Core and Poor Outcome in Acute Stroke. *American Journal of Neuroradiology*. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2985>.
108. SPKC, 2017. Statistikas dati par iedzīvotāju mirstību. No: https://www.spkc.gov.lv/upload/Veselibas_aprupes_statistika/Statistikas_dati/2016/mirstiba_par_2016_v2.doc.
109. Srinivasan, A., Goyal, M., Al Azri, F., and Lum, C., 2007. State-of-the-Art Imaging of Acute Stroke. *RadioGraphics*. <https://doi.org/10.1148/rg.26si065501>.
110. Tan, I. Y. L., Demchuk, A. M., Hopyan, J., Zhang, L., Gladstone, D., Wong, K., Martin, M., Symons, S. P., Fox, A. J., and Aviv, R. I., 2009. CT Angiography Clot Burden Score and Collateral Score: Correlation with Clinical and Radiologic Outcomes in Acute Middle Cerebral Artery Infarct. *American Journal of Neuroradiology*. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1408>.
111. Tei, H., Uchiyama, S., Usui, T., and Ohara, K., 2010. Posterior Circulation ASPECTS on Diffusion-Weighted MRI Can Be a Powerful Marker for Predicting Functional Outcom. *Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5406-x>.
112. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1995. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke – NEJM. *The New England Journal of Medicine*. 333: 1581–1588. doi:10.1056/NEJM199512143332401
113. Tomura, N., Uemura, K., Inugami, A., Fujita, H., Higano, S., and Shishido, F., 1988. Early CT Finding in Cerebral Infarction: Obscuration of the Lentiform Nucleus. *Radiology*. <https://doi.org/10.1148/radiology.168.2.3393665>.

114. Troke, S., Troke, S., and Study Group, 1995. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke_NINDS Study. *The New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJM199512143332401>.
115. Tsivgoulis, G., Katsanos, A. H., Mavridis, D., Magoufis, G., Arthur, A., and Alexandrov, A. V., 2016. Mechanical Thrombectomy Improves Functional Outcomes Independent of Pretreatment with Intravenous Thrombolysis. *Stroke*. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013097>.
116. Turc, G., Bhogal, P., Fischer, U., Khatri, P., Lobotesis, K., Mazighi, M., Schellinger, P. D., Toni, D., De Vries, J. et al., 2019. European Stroke Organisation (ESO) – European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2018-014569>.
117. Turc, G., Bhogal, P., Fischer, U., Khatri, P., Lobotesis, K., Mazighi, M., Schellinger, P. D., Toni, D., de Vries, J. et al., 2019. European Stroke Organisation (ESO) – European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *European Stroke Journal*. <https://doi.org/10.1177/2396987319832140>.
118. Verclytte, S., Fisch, O., Colas, L., Vanaerde, O., Toledano, M., and Budzik, J. F., 2017. ASL and Susceptibility-Weighted Imaging Contribution to the Management of Acute Ischaemic Stroke. *Insights into Imaging*. <https://doi.org/10.1007/s13244-016-0529-y>.
119. Vyas, D., Bohra, V., Karan, V., and Huded, V., 2019. Rapid Processing of Perfusion and Diffusion for Ischemic Strokes in the Extended Time Window: An Indian Experience. *Annals of Indian Academy of Neurology*. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_142_18.
120. Wardlaw, J. M., and Farrall, A. J. 2004. Diagnosis of Stroke on Neuroimaging. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7441.655>.
121. Wardlaw, J. M., Murray, V., Berge, E., and del Zoppo, G. J., 2014. Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke, Update August 2014. *Stroke*. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007024>.
122. Wijngaard, I. R. Van Den, Holswilder, G. M., Wermer, J. H., Boiten, J., Algra, A., Dippel, D. W. J., Dankbaar, J. W. et al., 2016. Assessment of Collateral Status by Dynamic Ct Angiography in Acute Mca Stroke: Timing of Acquisition and Relationship with Final Infarct Volume. *American Journal of Neuroradiology*. No: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27032971>.
123. Wintermark, M., Albers, G.W., Alexandrov, A. V., Alger, J. R., Bammer, R., Baron, J. C., Davis, S. et al., 2008. Acute Stroke Imaging Research Roadmap. *Stroke*. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.512319>.
124. Wintermark, M., Reichhart, M., Thiran, J.-P., Maeder, P., Chalaron, M., Schnyder, P., and Bogousslavsky, J., 2002. Prognostic Accuracy of Cerebral Blood Flow Measurement by Perfusion Computed Tomography, at the Time of Emergency Room Admission, in Acute Stroke Patients. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1002/ana.10136>.

125. Wufuer, A., Wubuli, A., Mijiti, P., Zhou, J., Tuerxun, S., Cai, J., Ma, J., and Zhang, X., 2018. Impact of Collateral Circulation Status on Favorable Outcomes in Thrombolysis Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5486>.
126. Yew, K. S., and Cheng, E. M., 2015. Diagnosis of Acute Stroke. *American Family Physician* 91 (8): 528–36. <https://doi.org/http://www.aafp.org/afp/2015/0415/p528.html>.
127. Zeevi, N., Chhabra, J., Silverman, I. E., Lee, N. S., and McCullough, L. D., 2007. Acute Stroke Management in the Elderly. *Cerebrovascular Diseases*. <https://doi.org/10.1159/000098332>.

PIELIKUMI

Endovaskulāras trombektomijas procedūras

pētījuma anketa (radioloģijas daļa)

Izmantoti katetri

☐ ACI balonkatetrs (Cello)

☐ Distāla aspirācija (Neuron, ACE 64)

☐ Tikai aspirācija (ACE 64)

Trombektomijas ierīce

Solitaire ☐ Revive ☐ Trevo ☐ Cits ☐

Anestēzija

Lokāla anestēzija ☐ Sedācija ☐ Vispārēja anestēzija ☐

Procedūras ilgums [.....] min

+ Trombolīze

☐ Jā

☐ Nē

Mēģinājumu skaits līdz rekanalizācijai

☐ ar 1

☐ ar 2

☐ ar 3

☐ cits



Pirms ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2a ☐ 2b ☐ 3

TICI skala



DSA

Pēc ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2a ☐ 2b ☐ 3

Oklūzijas vieta DSA ☐ ACI prox ☐ ACI T veida ☐ ACM prox M1 ☐ ACM dist M1

☐ ACA

☐ AB

☐ ACP P1

☐ AV

Veikta stentēšana:

• ekstrakr. (*bulbus carotis*) ☐ jā ☐ nē

• intrakr. (neirostents) ☐ jā ☐ nē

• AB stents ☐ jā ☐ nē

Komplikācijas DSA ☐ Dist. trombembolija ☐ Disekcija

☐ Perforācija

☐ Hemorāģija

☐ cits

Nacionālā veselības institūta insulta skala (NIHSS)**Pacientu datu anketa (klīniskā daļa)**

(adaptēta pēc NIHSS LV)

Rādītāji	Vērtējums	Datums
1.a. Samaņa	Netraucēta Kavēts Miegains Koma/nereaģē	0 1 2 3
1.b. Atbilde uz jautājumiem	2 – atbild pareizi 1 – atbild pareizi Nepareizi	0 1 2
1.c Komandu izpilde	2 – izpilda pareizi 1 – izpilda pareizi Nepareizi	0 1 2
2. Acu ābolu kustības	Normālas horizontālas acu kustības Daļēja skata parēze Totāla skata parēze	0 1 2
3. Redzes lauki	Netraucēti Daļēja hemianopsija Pilnīga hemianopsija Bilaterāla hemianopsija (ieskaitot kortikālu aklumu)	0 1 2 3
4. Sejas motorika	Netraucēta Neliela parēze Daļēja parēze Pilnīga vienpusēja vai abpusēja parēze visā sejā	0 1 2 3
5. Augšējo ekstremitāšu motorika		
5.a. Parēze labajā rokā	Nav – notur 10 s 90° leņķī (45° leņķī) Viegla – lēni noslīd 10 s laikā, nepieskaras gultai Vidēja – nespēj noturēt, noslīd līdz gultai, bet ir pretestība gravitācijai Dziļa – nokrīt uzreiz, nav pretestības gravitācijai Plēģija	0 1 2 3 4
5.b. Parēze kreisajā rokā	Nav – notur 10 s 90° leņķī (45° leņķī) Viegla – lēni noslīd 10 s laikā, nepieskaras gultai Vidēja – nespēj noturēt, noslīd līdz gultai, bet ir pretestība gravitācijai Dziļa – nokrīt uzreiz, nav pretestības gravitācijai Plēģija	0 1 2 3 4
6. Apakšējo ekstremitāšu motorika		
6.a. Parēze labajā kājā	Nav – notur 5 s 30° leņķī Viegla – noslīd 5 s laikā, bet nepieskaras gultai Vidēja – noslīd 5 s laikā līdz gultai, bet ir pretestība gravitācijai	0 1 2

	Dziļa – nokrīt uzreiz, nav pretestības gravitācijai	3	
	Plēģija	4	
6.b. Parēze kreisajā kājā	Nav – notur 5 s 30° leņķī	0	
	Viegla – noslīd 5 s laikā, bet nepieskaras gultai	1	
	Vidēja – noslīd 5 s laikā līdz gultai, bet ir pretestība gravitācijai	2	
	Dziļa – nokrīt uzreiz, nav pretestības gravitācijai	3	
	Plēģija	4	
7. Ataksija	Nav	0	
	Vienā ekstremitātē	1	
	Divās ekstremitātēs	2	
8. Jušanas traucējumi	Netraucēta	0	
	Viegls līdz vidējs zudums	1	
	Smags vai pilnīgs zudums	2	
9. Valoda	Netraucēta	0	
	Viegla vai vidēja afāzija	1	
	Izteikta afāzija	2	
	Nerunā, globāla afāzija, nav saprātīgas runas vai dzirdētā izpratnes	3	
10. Artikulācija	Netraucēta runa	0	
	Viegla vai vidēja dizartrijs	1	
	Izteikta dizartrijs	2	
11. Neuzmanība vai nevērība	Nav	0	
	Viegla (traucēta vienā no maņu veidiem)	1	
	Smaga (traucēta >1 no maņu veidiem)	2	
Balles kopā			

Ilustrēta shēma afāzijas un dizartrijas testēšanai adaptētajā Nacionālā veselības institūta insulta skalā latviešu valodas versijā (Jurjāns et al., 2017)

(attēli no NIHSS LV)



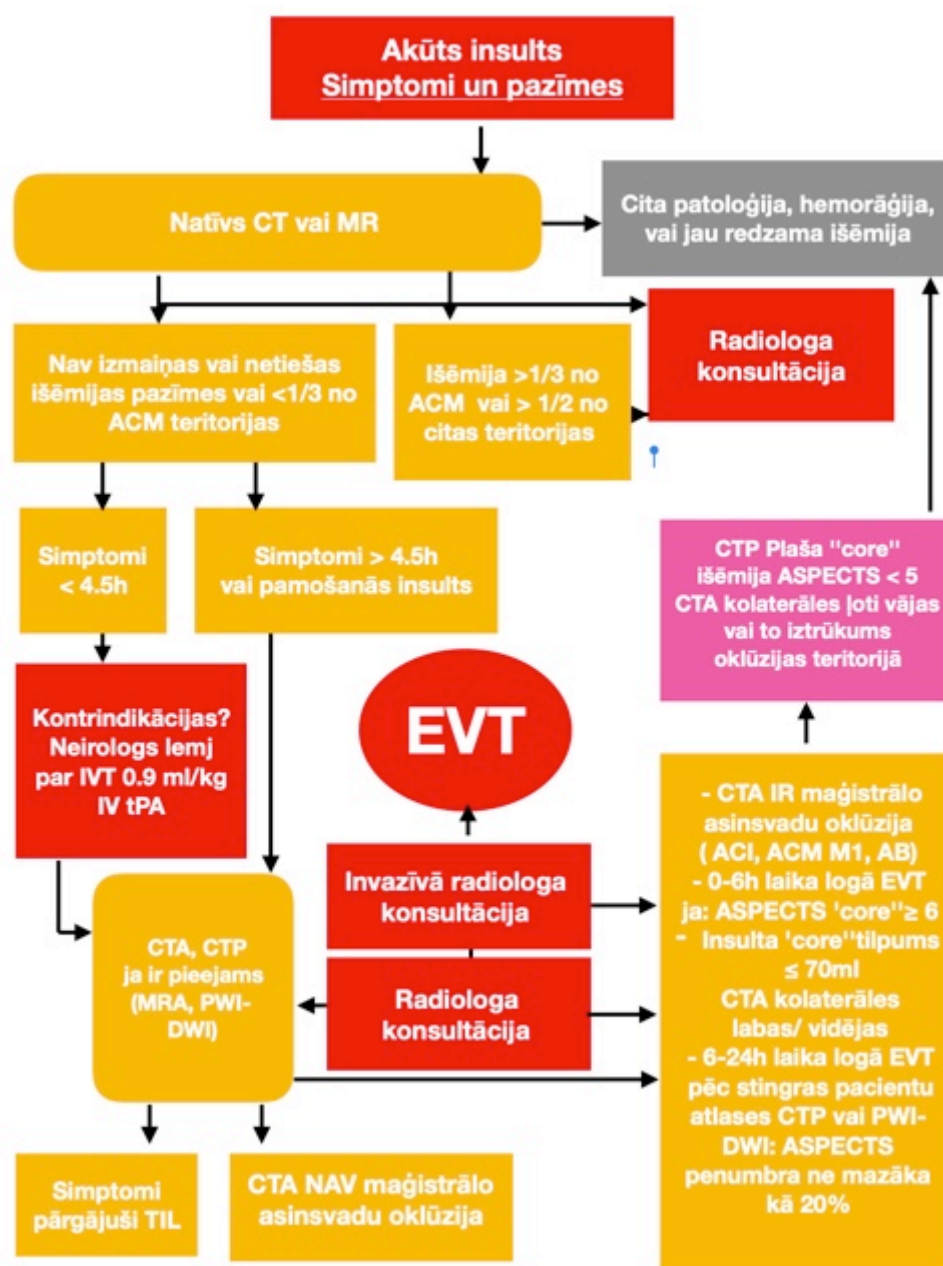
Tu zini kā.
Soli pa solim.
Esmu atgriezies mājās no darba.
Blakus galdam ēdamistabā.
Vakar mēs klausījāmies, kā viņš
runāja pa radio.

MAMMA
TIPU - TAPU
LABI - LABI
PALDIES
SPRĪDĪTIS
SALDSKĀBMAIZE

Modificētā Rankina skala**Pacienta datu anketa (klīniskā daļa)**

Pakāpe	Funkcionālais stāvoklis
0	Simptomu nav
1	Nenoīmīgs funkcionāls ierobežojums; pacients ir spējīgs patstāvīgi veikt savas ikdienas aktivitātes
2	Neliela funkcionāla nespēja; pacients nav spējīgs veikt visas ikdienas aktivitātes, bet ir spējīgs sevi apkopt bez asistēšanas
3	Mēreni izteikta funkcionāla nespēja; pacients ir spējīgs pielāgoties ikdienas aktivitātēm, sevis apkopšana ar minimālu asistēšanu Spēj staigāt bez palīdzības
4	Vidēja funkcionāla nespēja; ir nepieciešama asistēšana sevis apkopšanai Nevar pārvietoties bez palīdzības
5	Smaga funkcionāla nespēja; pacients ir gulošs, ir nepieciešama pastāvīga asistēšana
6	Pacienta nāve

Akūta išēmiska insulta diagnostikas algoritms*



*Algoritms izstrādāts, balstoties uz pētījuma rezultātiem, PSKUS insulta komandas pieredzi un jaunākajām ESO 2019. gada rekomendācijām (Turc, Bhogal, Fischer, Khatri, Lobotesis, Mazighi, Schellinger, Toni, de Vries et al., 2019)