



Arturs Balodis

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

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

Nozare – klīniskā medicīna
Apakšnozare – radioloģija

Rīga, 2020



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Arturs Balodis

ORCID 0000-0002-7457-1901

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

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

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – radioloģija

Rīga, 2020

Promocijas darbs izstrādāts: Rīgas Stradiņa universitātē, Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā, Diagnostiskās radioloģijas institūtā un Neiroloģijas klīnikā

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr. med. asociētais profesors **Kārlis Kupčs**,

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. asociētā profesore **Evija Miglāne**,

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Zinātniskā konsultante:

Dr. med. asociētā profesore **Maija Radziņa**,

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Oficiālie recenzenti:

Dr. med. asociētais profesors **Ardis Platkājis**,

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. profesors **Dainis Krieviņš**,

Latvijas Universitāte

Dr. med. asociētais profesors **Rytis Kaupas**

Lietuvas Veselības zinātņu universitāte

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2020. gada 18. jūnijā plkst. 15.00 tiešsaistes sēdē Zoom platformā

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē:
www.rsu.lv

Promocijas padomes sekretāre:

Dr. med. profesore **Ināra Logina**

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 pēcapstrādi. 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 korelē ar labāku klīnisko un funkcionālo iznākumu, kas atkarīgs no daudziem faktoriem, jo īpaši no veiksmīgas rekanalizācijas un reperfūzijas.

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

SATURS

| | |
|--|----|
| APZĪMĒJUMI UN SAĪSINĀJUMI | 7 |
| IEVADS | 9 |
| 1. PĒTĪJUMA AKTUALITĀTE, NOVITĀTE UN PRAKTISKĀ NOZĪME.. | 12 |
| 2. DARBA MĒRĶIS, UZDEVUMI UN HIPOTĒZES | 13 |
| 3. MATERIĀLI UN METODES | 15 |
| 3.1. Pacientu atlase | 15 |
| 3.1.1. Iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji..... | 16 |
| 3.1.2. Pacientu grupu raksturojums..... | 17 |
| 3.2. Multimodāls datortomogrāfijas izmeklējums | 19 |
| 3.3. Endovaskulāra trombektomija un tās procedurālie parametri | 20 |
| 3.4. Simptomātiskas un asimptomātiskas hemorāģijas..... | 21 |
| 3.5. Insulta apjoma vērtēšana – ASPECTS un kolaterāļu vērtēšana | 22 |
| 3.6. Kolaterāles | 24 |
| 4. REZULTĀTI UN TO ANALĪZE..... | 26 |
| 4.1. Endovaskulāras trombektomijas ārstēšanas efektivitātes novērtējums pacientiem ar insultu priekšējā cirkulācijas teritorijā..... | 26 |
| 4.2. Intravenozas trombolīzes un endovaskulāras trombektomijas grupu salīdzinājums pacientiem ar insultu priekšējā cirkulācijas teritorijā..... | 28 |
| 4.3. Endovaskulāras trombektomijas un kombinētas terapijas grupu salīdzinājums pacientiem ar insultu priekšējā cirkulācijas teritorijā..... | 30 |
| 4.4. Endovaskulāras trombektomijas efektivitātes novērtējums pacientiem ar insultu mugurējā cirkulācijas teritorijā..... | 31 |
| 4.5. Endovaskulāras trombektomijas procedūras parametru salīdzinājums | 33 |
| 4.6. Endovaskulāras trombektomijas efektivitāte dažādās vecuma grupās priekšējā cirkulācijas teritorijā | 35 |
| 4.7. Laika ietekme uz vēlīno funkcionālo iznākumu | 36 |
| 4.8. ASPECTS skalas novērtējums potenciālā iznākuma paredzēšanā | 38 |

| | |
|---|----|
| 4.9. Grupu kolaterāļu salīdzinājums | 40 |
| 4.10. ASPECTS un kolaterāļu salīdzinājums..... | 41 |
| 4.11. Potenciāli laba funkcionālā iznākuma paredzēšana, izmantojot vairākus radioloģiskos kritērijus | 42 |
| 4.12. Potenciālā neiroloģiskā iznākuma prognozēšana pēc endovaskulāras trombektomijas, izmantojot ASPECTS CTP core vērtējumu. | 45 |
| 5. DISKUSIJA | 47 |
| 5.1. Pētījuma ierobežojumi | 56 |
| 5.2. Rekomendācijas | 57 |
| SECINĀJUMI..... | 59 |
| PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU | 60 |
| IZMANTOTĀ LITERATŪRA..... | 65 |

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>) |
| ACP | mugurējā smadzeņu artērija (lat. <i>arteria cerebri posterior</i>) |
| aICH | asimptomātiska intracerebrāla hematoma |
| ASPECTS | Alberta Insulta programma agrīnu CT izmaiņu kvantitatīvai raksturošanai |
| 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 |
| ESO | Eiropas Insulta organizācija (angl. <i>European Stroke Organization</i>) |
| EVT | endovaskulāra trombektomija |
| ICH | intracerebrāla hematoma |
| IRF-TO | impulsa atbildes funkcija (angl. <i>impulse response function</i>) |
| IVT | intravenoza trombolīze |
| MIP | maksimālās intensitātes projekcijas (angl. <i>maximum intensity projection</i>) |
| 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>) |
| OR | varbūtības koeficients (angl. <i>Odds Ratio</i>) |

| | |
|------|--|
| RCT | randomizēti kontrolēti pētījumi (angl. <i>randomised controlled trials</i>) |
| sICH | simptomātiska intracerebrāla hematoma |
| SPKC | Slimību profilakses un kontroles centrs |
| TICI | trombolīze cerebrāla infarkta gadījumā |

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 steigri 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 vēlnie 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 kontraindicēta 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 atlasas 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

Neskatoties uz daudziem veiksmīgiem pētījumiem, 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 vadošo lomu primārā pacientu izmeklēšanā.

Pirmo reizi Latvijā veikts pētījums, 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.

Pētījuma rezultātā iegūti dati par tādu attēldiagnostiskas atlases kritēriju kā kolaterāles, kā arī noskaidrota ASPECTS CTP išēmijas apjoma un oklūzijas vietas saistība ar radioloģisko un klīnisko iznākumu. 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.

Personīgais ieguldījums

Darba autors piedalījies visās pētījuma sadaļās – pētījuma plānojumā, materiāla savākšanā, CT datu pēcapstrādē, statistiskajā analīzē, iegūto rezultātu interpretācijā, literatūras izpētē, publikāciju, tēžu, konferenču ziņojumu sagatavošanā un tulkošanā, ir pētījumā publicēto attēlu autors. Šī šķērsriezuma prospektīvā pētījuma īstenošanai tika saņemts Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas un PSKUS slimnīcas Zinātnes departamenta apstiprinājums.

2. Darba mērķis, uzdevumi un hipotēzes

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

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.

Darba hipotēzes

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. MATERIĀLI UN METODES

3.1. 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 intrakraniālas hemorāģijas. Sadarbībā ar PSKUS Neuroloģijas klīniku tika iegūti klīniskie dati par pacientu neuroloģisko stāvokli, izmantojot neuroloģiskā 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.

3.1.1. 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 3.1. tabulā.

3.1. tabula

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 |

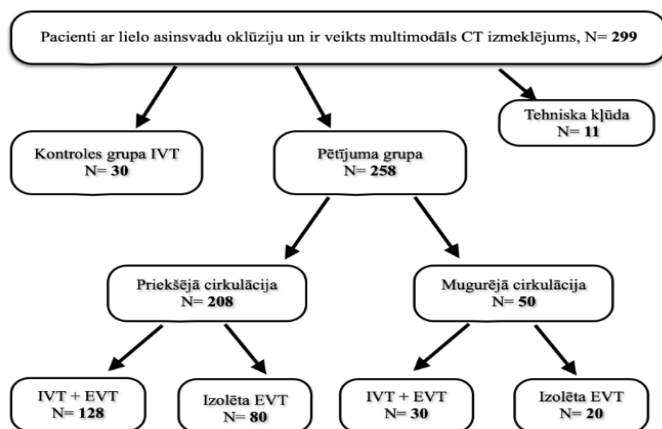
(AB – *arteria basilaris*, ACI – *arteria carotis interna*, ACM – *arteria cerebri media*, CT – datortomogrāfija, CTA – CT angiogrāfija, CTP – CT perfūzija, NIHSS – Nacionālā veselības institūta insulta skala, IVT – intravenoza trombolīze)

Kontroles grupā tika iekļauti pacienti ar CI priekšējā cirkulācijas teritorijā un lielo cerebrālo artēriju oklūziju, kas saņēma tikai izolētu intravenozu trombolīzi laika logā līdz 4.5h. Kontroles grupu bija iespējams savākt, jo pētījumu uzsākot EVT vēl nebija iekļauta vadlīnijās.

3.1.2. 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. Pacientu iedalījums pa grupām redzams 3.1. attēlā.

Pētījuma pacientu iedalījums grupās

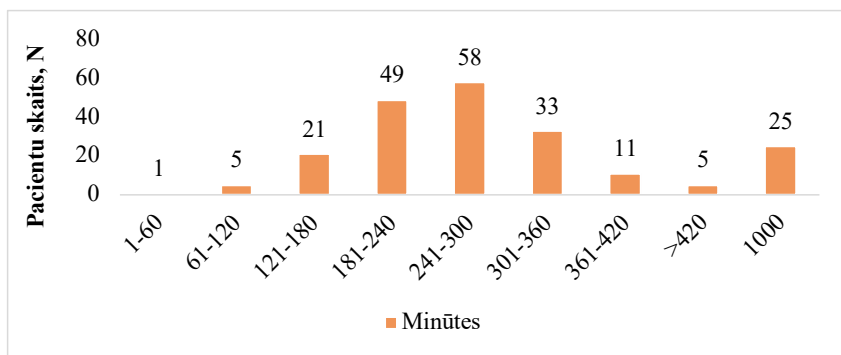


3.1. attēls. **Pētījuma pacientu iedalījums dažādās grupās** (EVT – endovaskulāra trombektomija, IVT – intravenoza trombolīze, CT – datortomogrāfija)

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).

Pēc pacientu vecuma sadalījuma 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). Pētījumā iekļauto pacientu iedalījums pa grupām līdz rekanalizācijai redzams 3.2. attēlā.



3.2. 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, 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, CTP atgriezenisku *penumbra* un neatgriezenisku audu apjomu *core* pēc ASPECTS skalas, analizētas komplikācijas un letalitāte.

3.2. 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 noformējusies 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, pelēkā 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.

CT perfūzija tika veikta no galvas smadzeņu pamatnes, ietverot mugurējo cirkulācijas teritoriju, un smadzeņu lielās puslodes, kopumā ietverot lielāko daļu

no galvas smadzenēm. CT perfūzijas izmeklējumu pēcmapstrādei tika izmantota *AW CT Perfusion 4D* pēcmapstrādes 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).

3.3. 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 vecselības stāvoklis, piemēram, bazilārās artērijas oklūzijas gadījumā (Seldinger, 2008; Van den Berg et al., 2015).

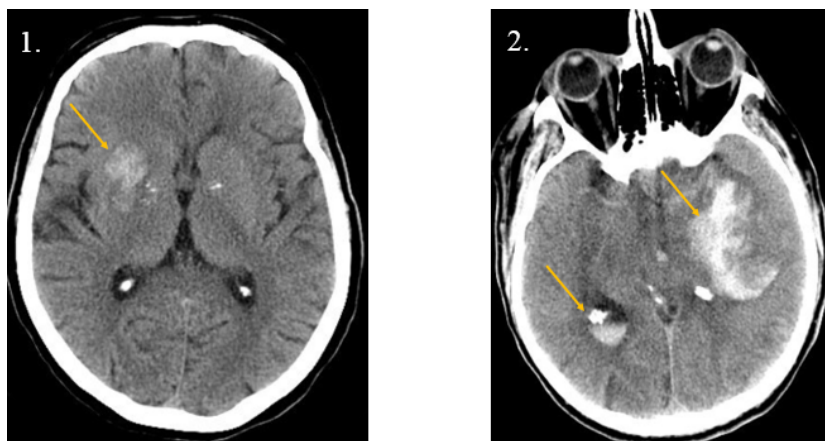
Visbiežāk pielietotās sistēmas tromba ekstrakcijai bija *Solitaire* un *Trevo*. Tās ir jaunākās paaudzes sistēmas, kas tiek uzskatītas arī par progresīvākajām, jo daudzos pētījumos tām ir pierādīti labi klīniskie rezultāti (Fransen et al., 2014; Campbell et al., 2015b). Atsevišķiem pacientiem veiksmīgu 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. Laba rekanalizācija vērtēta kā TIC1 2b–3, bet slikta – kā 0–2 a/c.

Visiem pacientiem, kas iekļauti pētījumā, tika veikts kontroles 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.

3.4. Simptomātiska un asimptomātiska hemorāģija

Viena no ārstēšanas komplikācijām bija hemorāģija, ko izvērtēja 24 h kontroles 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). 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 3.3. un 3.4. attēlā, kas iegūti no pētījumā iekļautajiem pacientiem.

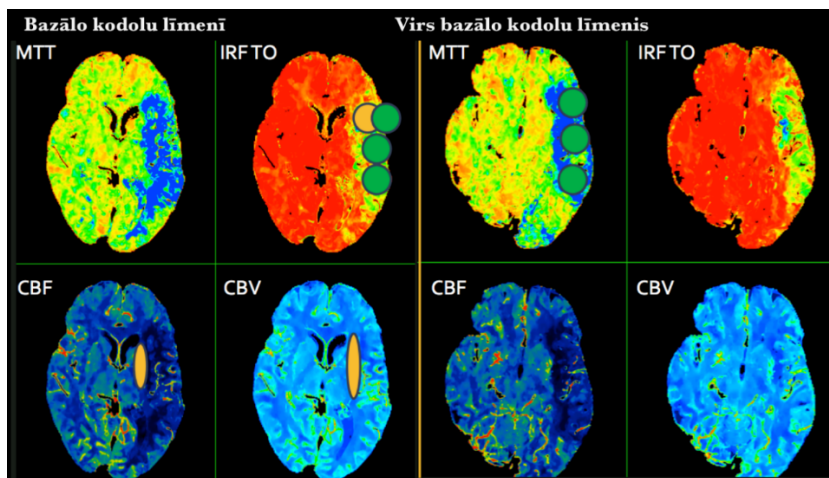


3.3. un 3.4. attēls. **Asimptomātiskas un simptomātiskas hemorāģijas izvērtēšanas piemērs**

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)

3.5. Insulta apjoma vērtēšana – ASPECTS

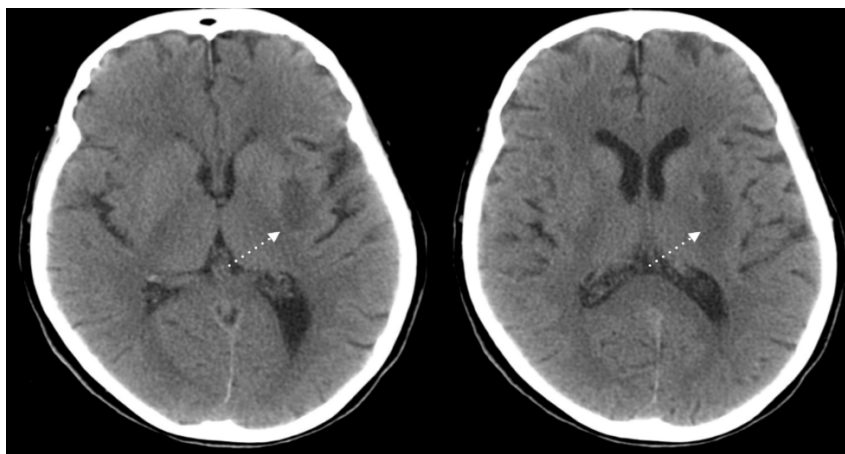
Insulta apjoma novērtēšanai pētījumā izmantota ASPECTS skala (angl. *Alberta stroke program early CT score*), vērtējot neatgriezenisku bojājumu, iestājoties slimnīcā, bezkontrasta CT izmeklējumā. Neatgriezenisku un potenciālu reversiblu bojājumu vērtēja CTP izmeklējumā. Kontroles bezkontrasta CT izmeklējumā 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 3.5. un 3.6. attēlā.



3.5. 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 3.6. attēlā.



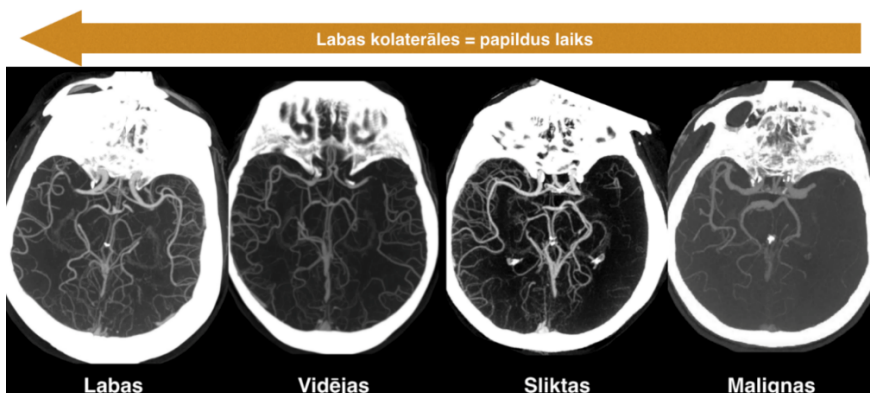
3.6. attēls. ASPECTS vērtējuma piemērs pēc endovaskulāras trombektomijas, 24 h kontrole bezkontrasta CT izmeklējumā

(ASPECTS – Alberta insulta programmas agrīnu CT izmaiņu kvantitatīvai raksturošanai), (attēli no autora arhīva)

Sasniegts labs klīniskais un radioloģiskais rezultāts ar mRS vērtējumu - 1, pacientam izrakstoties no stacionāra. ASPECTS *core: n. lentiforme* 10 – 1 = 9. Iepriekš aprakstītā plašā *penumbra* zona 3.5. attēlā redzama bez bojājuma, sasniegta pilnīga reperfūzija endovaskulāras trombektomijas laikā ar vērtējumu TICI 3.

3.6. Kolaterāles

Kolaterāļu vērtēšanā pētījumā izmantota modificēta (Tan et al., 2009) klasifikācija, iedalot kolaterāles divās grupās – labas un sliktas, kā arī iedalot tās četrās 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 3.7. attēlā.



3.7. 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).

REZULTĀTI UN TO ANALĪZE

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

Sekmīgu rekanalizāciju – TICI (2b–3), 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 4.1. tabulā.

4.1. tabula

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

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

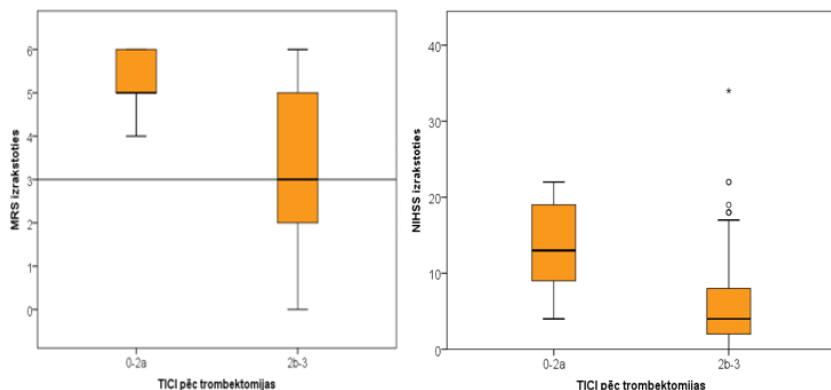
(TICI – trombolīze cerebrāla infarkta gadījumā, EVT – endovaskulāra trombektomija)

Pilnīgas reperfūzijas grupā NIHSS mediānā vērtība bija 4 un starpkvartiļu izkliede 8–2, turpretī nepilnīgas reperfūzijas grupā mediānā vērtība bija 13 un starpkvartiļu 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.

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 4.1. un 4.2. attēlos



4.1. un 4.2. attēls. **Pilnīgas un nepilnīgas reperfūzijas terapijas grupu salīdzinājums pēc NIHSS un mRS vērtējuma izrakstoties pacientiem ar insultu priekšējā cirkulācijas teritorijā**

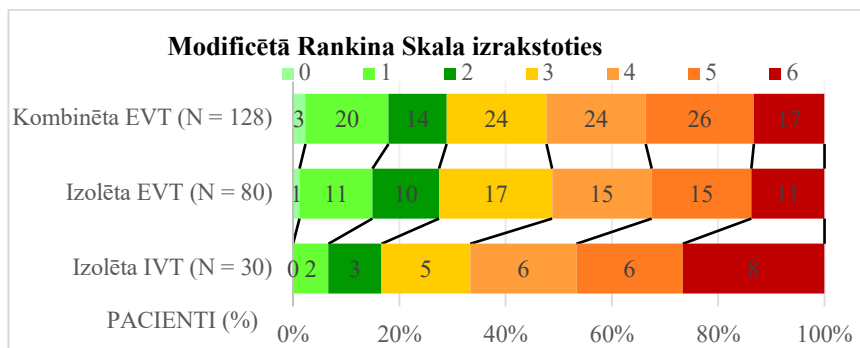
(TICI – trombolīze cerebrāla infarkta gadījumā, NIHSS – Nacionālā veselības institūta insulta skala, mRS – modificētā Rankina skala)

Pētījumā analizētie parametri parādīja pozitīvu dinamiku pēc saņemtas 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.

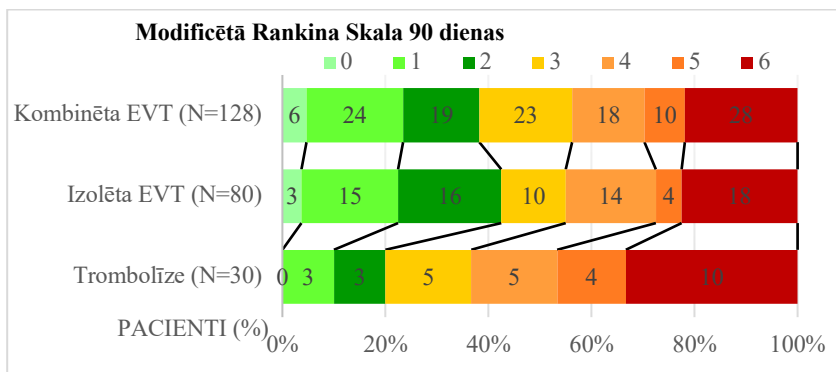
4.2. Intravenozas trombolīzes un endovaskulāras trombektomijas grupu salīdzinājums pacientiem ar insultu priekšējās cirkulācijas teritorijā

Kombinētas terapijas (IVT ar sekojošu EVT) un izolētas endovaskulāras terapijas grupās parādījās statistiski nozīmīgi labāks agrīnais funkcionālais iznākums pēc mRS skolas, 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 4.3. un 4.4. attēlā.



4.3. attēls. **Modificētās Rankina skolas vērtējums, izrakstoties no stacionāra dažādās terapijas grupās pacientiem ar lielo cerebrālo artēriju oklūziju priekšējā cirkulācijas teritorijā**

Grafikā attēlots pacientu skaits absolūtajos skaitļos, mRS skolas vērtējums iedalās no 0 līdz 6: 0 – nav simptomu; 6 – letāls iznākums. (kombinēta EVT – intravenoza trombolīze ar sekojošu endovaskulāru trombektomiju, EVT - endovaskulāra trombektomija, IVT – intravenoza trombolīze)



4.4. attēls. Modificētās Rankina skalas vērtējums 90 dienas pēc stacionēšanās dažādās terapijas grupās pacientiem ar lielo cerebrālo artēriju oklūziju priekšējā cirkulācijas teritorijā

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

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 % ($n = 46$), $p < 0,001$

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 priekšējā cirkulācijas teritorijā.

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

4.2. tabula

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

| Parametrs | Kombinētas terapijas grupa (n = 128) | Endovaskulāras trombektomijas grupa (n = 80) | p vērtība |
|---|---|--|-----------|
| Tromba lokalizācija: ACM M1, N (%) | 89 (70) | 68 (85) | 0,012 |
| ACI, N (%) | 39 (30) | 12 (15) | |
| Insulta etioloģija: Kardioembolisks, N (%) | 82 (64) | 39 (49) | 0,037 |
| Aterotrombotisks, N (%) | 39 (31) | 30 (37) | |
| Nezināma, N (%) | 7 (5) | 11 (14) | |
| 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 (2–1) | 1 (2–1) | 0,21 |
| 1 piegājiens, N (%) | 50 (52) | 30 (64) | 0,184 |
| >1 piegājiens, N (%) | 46 (48) | 17 (36) | 0,184 |

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

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 4.3. un 4.4. attēlos. 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 4.2. tabulā.

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.

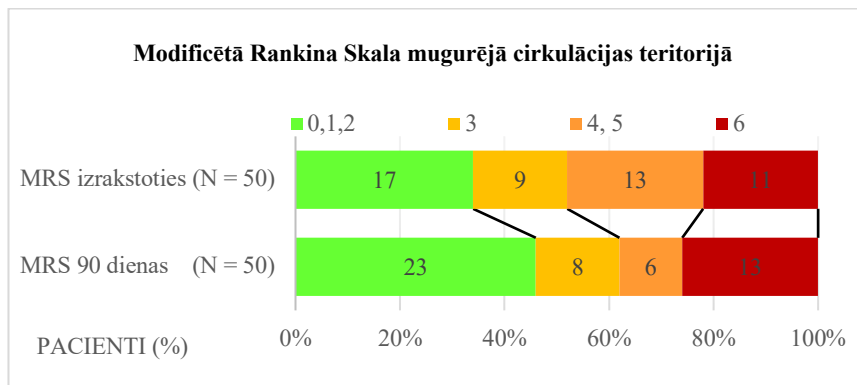
Abi ārstēšanas veidi (kombinēta terapija un izolēta EVT) uzrādīja samērojami līdzīgus klīniskos un radioloģiskos rezultātus pēc terapijas un bija ar zemu komplikāciju skaitu.

4.4. 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).

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 (starpkvartiļu izkliede 5–5), bet izrakstoties tā līdzinājās 3 (starpkvartiļu izkliede 4–2), $p < 0,001$. Savukārt 90 dienas pēc terapijas mRS mediānā vērtība uzlabojās uz 2 un starpkvartiļu

izkliede bija 3–1, $p = 0,004$. Plašak mRS vērtējumu salīdzinājums izrakstoties pēc terapijas mugurējā cirkulācijas teritorijā attēlots 4.6. attēlā.



4.6. 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. Detalizētāka 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.

4.5. 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*.

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 %).

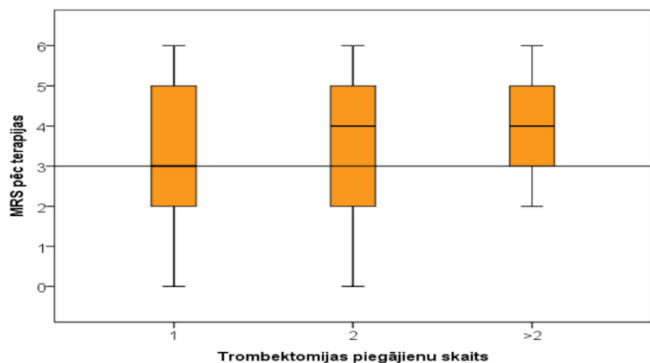
Endovaskulāras ārstēšanas īsāks procedūras laiks veidoja statistiski nozīmīgu, vidēji stipru, negatīvu korelāciju ar ASPECTS 24h kontroles CT skaitlisko vērtību, respektīvi, mazāku išēmijas apjomu kontroles CT izmeklējumā ($r = -0,309$, $p < 0,001$), kā arī mazāks procedūras laiks veidoja vidēji stipru, 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 ($r = 0,304$, $p < 0,001$).

Trombektomijas piegājienu skaits, salīdzinot ar neiroloģisko iznākumu mRS, izrakstoties no stacionāra parādīts 4.7. attēlā.



4.7. attēls. **Trombektomijas piegājienu skaits, salīdzinot ar neiroloģisko iznākumu mRS, izrakstoties no stacionāra.** References līnija 4.7. 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.

4.6. Endovaskulāras trombektomijas efektivitāte dažādās vecuma grupās priekšējā cirkulācijas teritorijā

Pētījuma laikā pacientiem ar sagaidāmu ieguvumu no endovaskulāras ārstēšanas pie lielo cerebrālo asinsvadu 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 starpkvartiļu izkliede 15–3 ($n = 87$; 42 %). Par 81 gadu vecākiem pacientiem NIHSS mediānā vērtība bija par vienu balli lielāka – 7 un starpkvartiļu izkliede 15–3 ($n = 26$; 12 %). Vecuma grupās nenovēroja statistiski nozīmīgu vidējo atšķirību pēc NIHSS vērtējuma $p = 0,684$. Līdz ar vecuma palielinājumu katrā nākošajā vecuma grupā novēroja arī lielāku mediāno NIHSS vērtību izrakstoties. Plašāk neiroloģiskais iznākums dažādās vecuma grupās parādīts 4.3. tabulā.

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 |

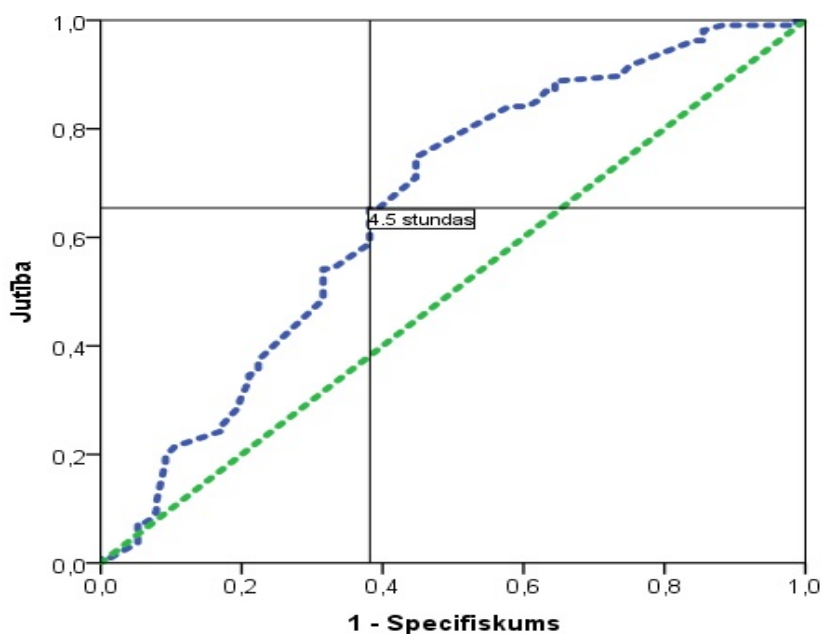
(NIHSS – Nacionālā veselības institūta insulta skala, IQR – starpkvartiļu izkliede)

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.

4.7. 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 nelabvēlīgam klīniskam iznākumam virs 6 stundām kopš simptomu sākuma palielinājās vairāk kā 5 reizes (OR 5.68). 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 4.8. attēlā.



4.8. 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.

4.8. ASPECTS skalas novērtējums potenciālā iznākuma paredzēšanā

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, $p = 0,003$.

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. 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 ($p/\text{Adjusted residuals} = 2,5$), kā tas redzams 4.4. tabulā.

4.4 tabula

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

| 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)

4.9. 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 4.5. 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.

**Pacientu skaits ar labām un sliktām kolaterālēm atkarībā no NIHSS
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 | | |

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

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

4.10. 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 4.6. tabulā.

Kolaterāļu un ASPECTS skalas *core* išērijas 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 |

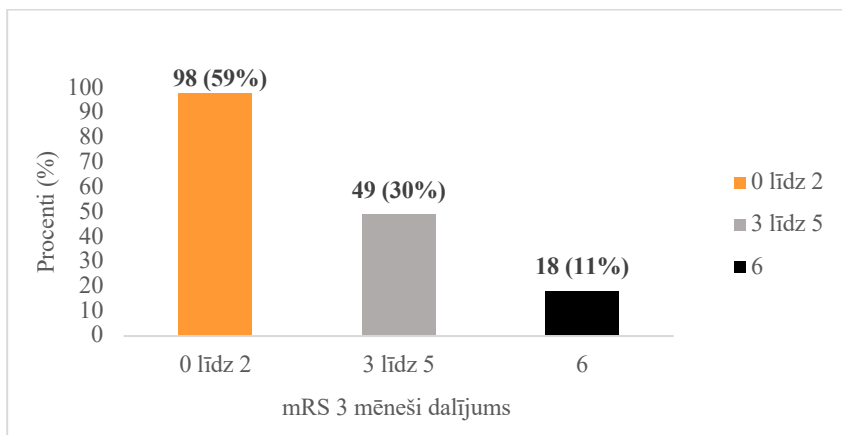
(ASPECTS – Alberta insulta programma agrīnu CT izmaiņu kvantitatīvai raksturošanai)

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

4.11. 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 4.9. attēlā.

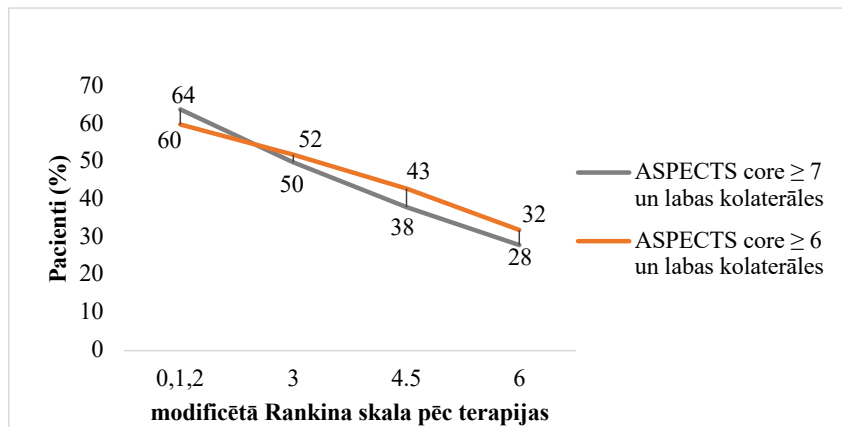


4.9. attēls. **Vēlīnais mRS vērtējums 3 mēnešus pēc terapijas pacientiem ar iestāšanās ASPECTS CTP *core* ≥ 7**

(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 iestājosies 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 iznākumam (OR 4,738; CI 95%, 2,4–9,5) pacientiem ar lielāku *core* išēmiju iestājoties stacionārā, $p < 0,001$. Shematiski rezultāti parādīti 4.10. attēlā.



4.10. attēls. **Funkcionālais iznākums (mRS) izrakstoties dažādās pacientu grupās atkarībā no ASPECT CTP *core* un kolaterālēm**

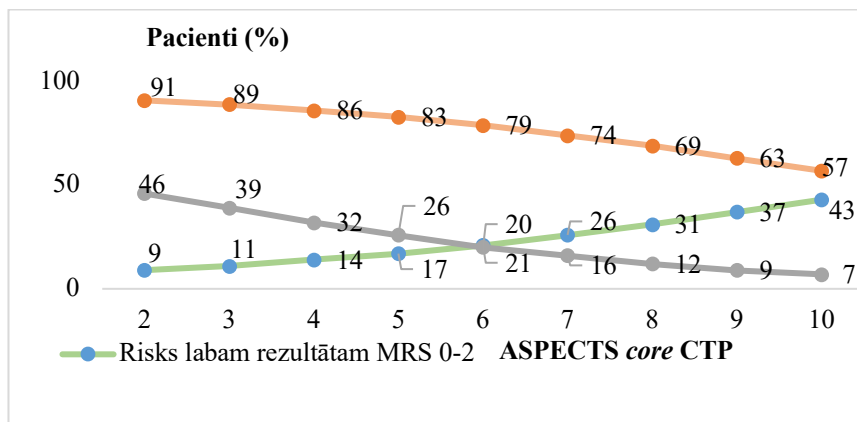
Funkcionālā iznākuma potenciālais risks, modelējot pacientu grupu ar divām pazīmēm, ar labām kolaterālēm un nelielu *core* išēmiju, pacientiem iestājoties stacionārā. Rezultāti vērtēti pēc ASPECTS datortomogrāfijas perfūzijas vērtējuma (ASPECTS – Alberta insulta programmas agrīnu CT izmaiņu kvantitatīvai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

Pētījuma rezultāti parādīja, ka visefektīvāk prognozēt labu neiroloģisko un radioloģisko iznākumu pēc trombektomijas var, ņemot vērā divas pazīmes vienlaicīgi: labas kolaterāles un ASPECTS ≥ 7 , kā arī pie ASPECTS vērtējuma ≥ 6 .

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

Lai prognozētu potenciālo funkcionālo iznākumu (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 4.11. 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 pārsniedza 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).



4.11. 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.

5. DISKUSIJA

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 (RCT) autori 2013. gadā publicēja rezultātus par endovaskulāras trombektomijas (EVT) pielietošanu lielo cerebrālo artēriju oklūzijas gadījumā. Pētījumos tika analizēta metodes efektivitāte un drošība, 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 atlasī, tāpēc laika periodā no 2014. līdz 2016. gadam dažādās pasaules valstīs kā atbilde tika publicēti septiņi randomizēti kontrolēti pētījumi, tajā skaitā: MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, REVASCAT, THERAPY, TRACE, un šoreiz visos no tiem konstatēja statistiski nozīmīgi labākus vēlinos 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 šajā 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. 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 kontraindicēta 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 saņēmuši 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), kurā rekanalizācija bija novērota daudz mazākam pacientu skaitam – tikai 59 %. Šī pētījuma rezultāti ir līdzīgi Extend IA (Campbell et al., 2015a) pētījumā iegūtajiem, kurā atbilstošu, labu rekanalizāciju konstatēja 89 % pacientu. Extend IA pētījumā, līdzīgi 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.

Kombinētu terapiju, IVT ar sekojošu endovaskulāru ārstēšanu, aktīvi sāka lietot pēc EVT efektivitātes pierādīšanas iepriekšminētajos randomizēti 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: piegājieni skaits līdz maksimāli iespējamai rekanalizācijai un procedūras ilgums. Pilnīga rekanalizācija un reperfūzija ar pirmo piegājieni 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 piegājieni 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 to, 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. 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.

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.

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 randomizēti kontrolētu pētījumu par AB

endovaskulāru ārstēšanu, un kā galvenais iemesls tiek minēta augstā mirstība, konservatīvi ārstējot, kas apgrūrina 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, promocijas darba pētījumā iegūtie rezultāti ir atšķirīgi un labāki gan attiecībā uz rekanalizācijas rādītājiem, gan izdzīvošanu. Pielietojot EVT pie AB oklūzijas, tika novērota augsta rekanalizācija, līdz pat 88 % gadījumu, tāpat arī mirstība 90 dienās 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 % šajā 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). Šajā 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.

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. Manuprāt, endovaskulāra ārstēšana AB oklūzijas gadījumā ir uzskatāma par aprūpes standartu un izmantojama rutīnas darbā visiem atbilstošajiem pacientiem.

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, Khatrī, 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.

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, 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 randomizēti 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 randomizēti 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.

Salīdzinot funkcionālo vēlīno iznākumu ar citiem randomizēti 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), šajā

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, šajā pētījumā konstatēja nozīmīgu uzlabošanos arī pacientiem ar lielāku *core* išēmiju stacionēšanās brīdī (ASPECTS CTP ≥ 6).

Ja pacientam ir labas kolaterāles, tas dod papildus 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 šajā 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).

5.1. 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 izmeklējumos 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 skalas vērtēšana ar plašām izmaiņām periventrikulāri smadzeņu baltajā vielā. ASPECTS skalas 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 klīniskajā 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).

Endovaskulārajā 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.

5.2. Rekomendācijas

1. Pacienti 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 kontraindikāciju, īpaši gadījumos, kad endovaskulāra terapija nav pieejama uzreiz vai ja pacients tiek pārvests no stacionāra, kur endovaskulāra ārstēšana netiek veikta.
3. Pacienti, 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 saslīmšanām 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

pacienti ar ASPECTS CTP *core* < 6 un vājām kolaterālēm vai to pilnīgu trūkumu aktīvas ārstēšanas iespējas ir jāvērtē kritiski.

5. Pacienti 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 vēlēno 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 kā 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 cerebrāluinfarktu 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 universitātē. *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 universitātē. *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. Geižina, S., Balta, A., Iljina, A., Blimhena, I., Pelčere, L., Miglāne, E., Millers, A., **Balodis, A.,** Radziņa, M., Kupčs, 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., Miglane, 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., Miglane, 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* 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., 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. 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 (stenda referāts).

7. **Balodis, A.,** Radziņa, M., Kupčs, 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.,** Kupčs, K., Miglāne, E., Kidikas, H., 2012. Mehāniska trombektomija išēmiska insulta pacientiem. 1. *Latvijas insulta kongress*. 27. oktobrī. Rīga, Latvija (standa referāts).

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. 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>.
2. 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>.
3. 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*.
4. 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>.
5. 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>.
6. 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).
7. 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>.
8. 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).
9. 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>.

10. 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>.
11. 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>.
12. 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>.
13. 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/NEJMoal414792>.
14. Carrera, E. and Wintermark, M., 2017. Imaging-Based Selection of Patients for Acute Stroke Treatment. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000004051>.
15. 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>.
16. 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>.
17. 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).
18. 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>.
19. 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>.

20. 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>.
21. 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>.
22. 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>.
23. 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>.
24. 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>.
25. Hacke, W., Kaste, M., Bluhmki, E., Brozman, M., Dóvalos, A., Guidetti, D., Larrue, V., Lees, K.R., 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>.
26. Hossmann, K. A., 2006. Pathophysiology and Therapy of Experimental Stroke. *Cellular and Molecular Neurobiology*. <https://doi.org/10.1007/s10571-006-9008-1>.
27. 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>.
28. 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>.
29. 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>.

30. 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*.
31. 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>.
32. 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>.
33. 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>.
34. 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>.
35. Liebeskind, D. S., Tomsick, T. A., Foster, L. D., Yeatts, S. D., Carrozzella, J., Andrew, Tudor, M. D., Jovin, G. et al., 2015. 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>.
36. 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>.
37. 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>.
38. 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*.
39. 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>.
40. 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>.

41. 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>.
42. 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>.
43. 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>.
44. 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>.
45. 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>.
46. 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>.
47. 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>.
48. 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>.
49. 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>.
50. 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>.

51. 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>.
52. 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>.
53. 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>.
54. Saver, J. L., 2006. Time Is Brain – Quantified. *Stroke*. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000196957.55928.ab>.
55. 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>.
56. 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>.
57. 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>.
58. 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>.
59. Seldinger, S. I., 2008. Catheter Replacement of the Needle in Percutaneous Arteriography: A New Technique. *Acta Radiologica*. <https://doi.org/10.1080/02841850802133386>.
60. 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>.

61. 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>.
62. 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).
63. SPKC, 2017. Statistika dati par iedzīvotāju mirstību. No: https://www.spkc.gov.lv/upload/Veselibas_apruses_statistika/Statistikas_dati/2016/mirstiba_par_2016_v2.doc.
64. 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>.
65. 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
66. 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>.
67. 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>.
68. 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>.
69. 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>.
70. 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>.

71. 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>.
72. 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>.