

# **Akut ischaemiás stroke endovascularis ellátásának klinikai aspektusai**

## **EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**Dr. Kalmár Péter János**

Témavezető: Dr. Szapáry László, PhD

Klinikai Idegtudományok Doktori Iskola

Általános Orvostudományi Kar, Pécsi Tudományegyetem

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel, PhD, DSc

PTE KK Neurológiai Klinika, Stroke Tanszék



**Pécs, 2023**

# **Tartalomjegyzék**

1.	Rövidítések jegyzéke .....	4
2.	Bevezetés .....	6
2.1	Az akut stroke definíciója és epidemiológiája .....	6
2.2	Az agyi vérellátás általános leírása és az agyi keringés élettana.....	6
2.3	Az agyi keringés csökkenésének következményei .....	8
2.4	Az ischaemiás stroke patofiziológiája .....	8
2.5	Az ischaemiás stroke etiológiája .....	10
2.6	Akut ischaemiás stroke (AIS) megjelenése és diagnosztikája.....	10
2.6.1	Képkalkotó vizsgálatok AIS-ban .....	12
2.7	Ischaemiás stroke kezelése .....	15
2.7.1	Akut ischaemiás stroke terápiája.....	15
2.7.2	Intravénás thrombolysis (IVT).....	15
2.7.3	Mechanikus thrombectomia (MT) .....	17
2.7.4	Saját kutatásaink célkitűzése .....	19
3.	Általános módszertan.....	20
3.1	STAY ALIVE Akut Stroke Regiszter.....	20
3.2	Vizsgált betegpopuláció és klinikai kimenetek .....	20
3.3	Statisztikai analízis .....	21
4.	Mechanikus thrombectomiát megelőző intravénás thrombolysis szerepe az akut agyi nagyérelzáródások kezelésében .....	22
4.1	Bevezetés.....	22
4.2	Betegbeválogatás.....	23
4.3	Eredmények.....	23
4.4	Diszkusszió.....	26
4.5	Limitáció és konklúzió .....	27

5. Az endovascularis terápiás módszerek összehasonlítása tandem okklúzió okozta akut ischaemiás stroke-ban.....	28
5.1 Bevezetés.....	28
5.2 Módszerek.....	29
5.3 Eredmények.....	30
5.4 Limitáció és konklúzió .....	35
6. A diabetes mellitus és a felvételtkor hiperglikémia klinikai kimeneteleket befolyásoló hatása rekanalizációs kezelést követően .....	36
6.1 Bevezetés.....	36
6.1.1 Diabetes mellitus, felvételtkor hiperglikémia és az ischaemiás stroke közötti összefüggés .....	36
6.1.2 Emelkedett vércukor és rekanalizációs terápiák közötti kapcsolat .....	37
6.2 Módszerek.....	37
6.2.1 Vizsgált betegpopuláció.....	37
6.3 Eredmények.....	38
6.3.1 A teljes vizsgált betegpopuláció eredményei .....	38
6.3.2 A MT-val kezelt betegek eredményei .....	40
6.3.3 Az önálló IVT-ben részesült betegek eredményei .....	43
6.4 Diskusszió.....	43
6.5 Limitáció és konklúzió .....	45
7. Összefoglalás .....	46
8. Irodalomjegyzék .....	48
9. Függelék .....	58
10. Köszönetnyilvánítás.....	62
11. Publikációs jegyzék .....	63

## ***1. Rövidítések jegyzéke***

AB – Arteria basilaris  
ACA – Arteria cerebri anterior  
ACI – Arteria carotis interna  
AcoA - Arteria communicans anterior  
AcoP - Arteria communicans posterior  
ACM – Arteria cerebri media  
ACP – Arteria cerebri posterior  
ACS – Akut carotis stent  
AIS – Akut ischaemiás stroke  
ASPECTS - Alberta Stroke Program Early CT Score  
ATP – Adenozin-trifoszfát  
AV – Arteria vertebralis  
BAO – Önálló ballon angioplasztika  
BAT – Ballon-asszisztált tracking  
BMI – Testtömeg index (Body mass index)  
CBF - Cerebral blood flow  
CBV – Cerebral blood volume  
CT – Komputertomográfia  
CTA - CT angiográfia  
CTP - CT perfúzió  
DM – Diabetes mellitus  
dMT – Direkt mechanikus thrombectomia  
DSA - Digitális szubsztrakciós angiográfia  
DWI - Diffúzió súlyozott képalkotás  
EACI – Extracranialis arteria carotis interna  
ECASS - European Cooperative Acute Stroke Study  
EEG – Elektroencefalográfia  
EVK – Endovascularis kezelés  
FHG – Felvételihiperglikémia  
FLAIR - Fluid Attenuation Inversion Recovery  
IQR – Interquartile range  
IST - International Stroke Trial

IVT – Intravénás thrombolysis  
KT - Kombinált terápia  
MRI – Mágnesesrezonancia képalkotás  
MT – Mechanikus thrombectomy  
mTICI - modified Thrombolysis in Cerebral Infarction  
Mtsai – Munkatársai  
MTT – Mean transit time  
NÉO – Nagyérokklúzió  
NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale  
NINDS - National Institute of Neurological Disorders and Stroke  
PF - Pitvarfibrilláció  
RACE - Rapid Arterial Occlusion Evaluation  
rt-PA - Recombinant tissue plasminogen activator  
SD – Standard deviáció  
sICH – Szimptomás intracranialis vérzés (Symptomatic intracranial hemorrhage)  
t-ACI – Terminális arteria carotis interna  
TAG – Thrombocyta aggregáció gátló  
TO - Tandem okklúzió  
TOAST - Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment  
TTP – Time to peak  
VAG – Vér-agy gát  
VBI – Vertebrobasilaris  
VC - Vércukor  
WHO – World Health Organization

## **2. Bevezetés**

### **2.1 Az akut stroke definíciója és epidemiológiája**

A WHO definíciója alapján a stroke, az agyműködés globális vagy fokális zavarával jellemezhető, hirtelen kialakuló klinikai tünetegyüttes, amely több, mint 24 órán keresztül fennáll vagy halált okoz, és amelynek bizonyíthatóan nincsen más oka, mint az agy érrendszerében kialakult változás (1). Az akut stroke-ok körülbelül 87%-a érelzáródás következtében kialakuló ischaemiás stroke, míg a fennmaradó 13% vérzéses eredetű (10%-ban intracerebrális, 3%-ban subarachnoideális vérzés) (2).

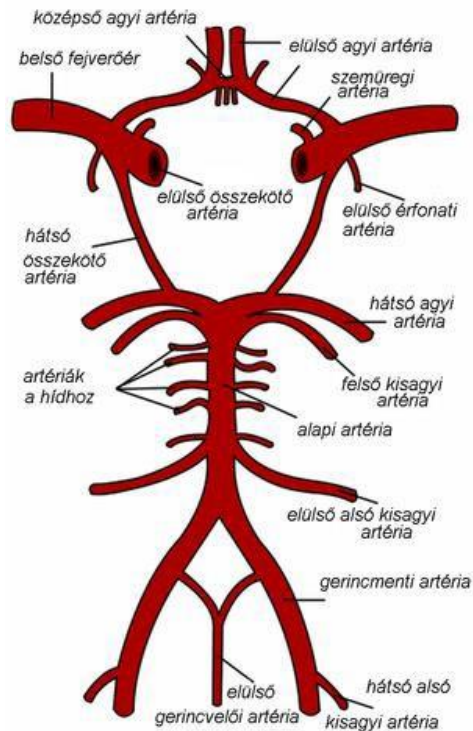
A stroke a világ második vezető haláloka és a tartós ápolást igénylő rokkantság első számú kiváltója (3). Hazánkban 40-50 ezer ember (~45,4 stroke eset/10 000 fő) szenved akut stroke-ot évente, átszámítva minden 10. percben kórházba kerül valaki a kórkép miatt (4). A betegség következtében minden második beteg meghal (~25 000 fő/év). A stroke-ot túlélők jelentős része kénytelen hátralévő életét a betegség okozta maradványtünetek árnyékában élni (féloldali bénultság, járásképtelenség, beszédzavar), illetve a stroke-ot követően részben vagy egészben mások segítségére szorulnak, ezáltal jelentős társadalmi és gazdasági terhet rónak mind az egészségügyre, mind a társadalomra. A 2019-es évben 12,2 millió stroke esetet és körülbelül 6,5 millió stroke okozta halálesetet regisztráltak világszerte. A stroke ellátás becsült globális költsége 2019-ben 891 milliárd dollár volt, amely a világ teljes GDP-jének 1,12%-a (5).

### **2.2 Az agyi vérellátás általános leírása és az agyi keringés élettana**

Az agyunk testünk össztömegének kevesebb, mint 5%-át alkotja, ezzel szemben a keringő perctérfogat 15-20%-a szükséges a megfelelő működéséhez, amely percenként 750-1000 ml áthaladó vérmennyiséget jelent. A nyugalmi agyszöveti vérátáramlás átlagértéke 50 ml/perc/100g agyszövet, ez az érték a szürkeállományban magasabb (80 ml/perc/100g) míg a fehérállomány esetén alacsonyabb (20 ml/perc/100g), amelynek oka a fehérállomány alacsonyabb kapilláris sűrűsége (6). Az agyszövet állandó vérellátását, oxigén és glükóz szükségletének kielégítését az agyi artériák anatómiája, az anastomosis rendszerek és az erek autoregulációs mechanizmusai biztosítják.

Az emberi agyat párhuzamosan négy nagyartéria, a két arteria carotis interna (ACI) és a két arteria vertebralis (AV) látja el vérrel. Az agyat ellátó erek közötti összeköttetést az

agyalapon létrejövő anastomosis hálózat (Willis-féle circulus arteriosus cerebri) biztosítja. Az artériás gyűrűt az arteria cerebri anterior (ACA), media (ACM) és posterior (ACP), illetve az arteria communicans anterior (AcoA) és posterior (AcoP), ACI és arteria basilaris (AB) alkotja. A Willis-kör részletes felépítését az 1. Ábra mutatja be. A végágak között a leptomeningeális artériák biztosítják az egyenletes agyi keringést .



1. Ábra A Willis-kör anatómiája (7)

Az agyat ellátó erek szűkülete vagy fokozatos elzáródása esetén az agyi vérátáramlás a kollaterális keringésen keresztül átmenetileg stabil maradhat. Az agyi keringés stabilitását az anatómiai adottságok mellett az erek autoregulációs rezervkapacitása (artériák aktív tágulata) biztosítja, ezáltal az agyi keringés képes a vérnyomás változása mellett is fenntartani az állandó agyi perfúziót (50-150 Hgmm között). Az autoreguláció kimerülését követően az ischaemiás károsodás kiterjedtségét nagyban befolyásolja a kollaterális hálózat fejlettsége, azonban az agyi erek anatómiája egyénenként jelentős eltérést mutathat és gyakran hiányozhatnak a megfelelő méretű és elhelyezkedésű anastomosisok (8). Jones és munkatársainak (mtsai) vizsgálata alapján a populáció több, mint felénél megtalálható a Willis-kör valamely anatómiai variációja. Ezek a variációk leggyakrabban az egyik vagy mindkét oldali AcoP-t érintik (9).

Az érelzáródás okozta agyi károsodás mértékét az elzáródás sebessége is jelentősen befolyásolja, mivel a lassan kialakuló szűkületek és elzáródások esetén a lokális angiogenetikus faktorok szintje megnövekszik, amelynek hatására a kollaterális hálózat remodellálódik és az

agyi keringés képes lesz adaptálódni az alacsonyabb vérmennyiséghez (10).

### **2.3 Az agyi keringés csökkenésének következményei**

Az agyi perfúzió 23-25 ml/p/100g-ra csökkenésekor kimutatható az agyi elektromos tevékenység csökkenése, az elektroencefalográfiai (EEG) hullámok lassulása és a neurológiai góctünetek megjelenése. Amennyiben a vérátáramlás 15-20 ml/p/100g közé esik, az agyi elektromos aktivitás és a neuronok fehérjeszintézise megszűnik, megindul az anaerob glikolízis, viszont a sejtintegritás még intakt marad. Az átáramló vérmennyiség további csökkenésekor (8-10 ml/p/100g) a sejtintegritás megszűnik, irreverzibilis sejtkárosodás, majd sejthalál következik be. Ezt a kritikus perfúziós értéket nevezzük infarktusküszöbnek. Az ischaemiás stroke általában egy súlyos fokú fokális hypoperfúziós eseménnyel kezdődik, de az emiatt kialakuló agyi károsodás órákig vagy napokig is tarthat. A véglegesen károsodott agyi terület kiterjedtsége két fő tényezőtől függ: az ischaemia mértékétől és annak időtartamától. Az ischaemia sújtotta agyi területnek azt a részét, ahol a perfúzió az infarktusküszöb alá csökken, infarktus magnak (core) nevezzük (8).

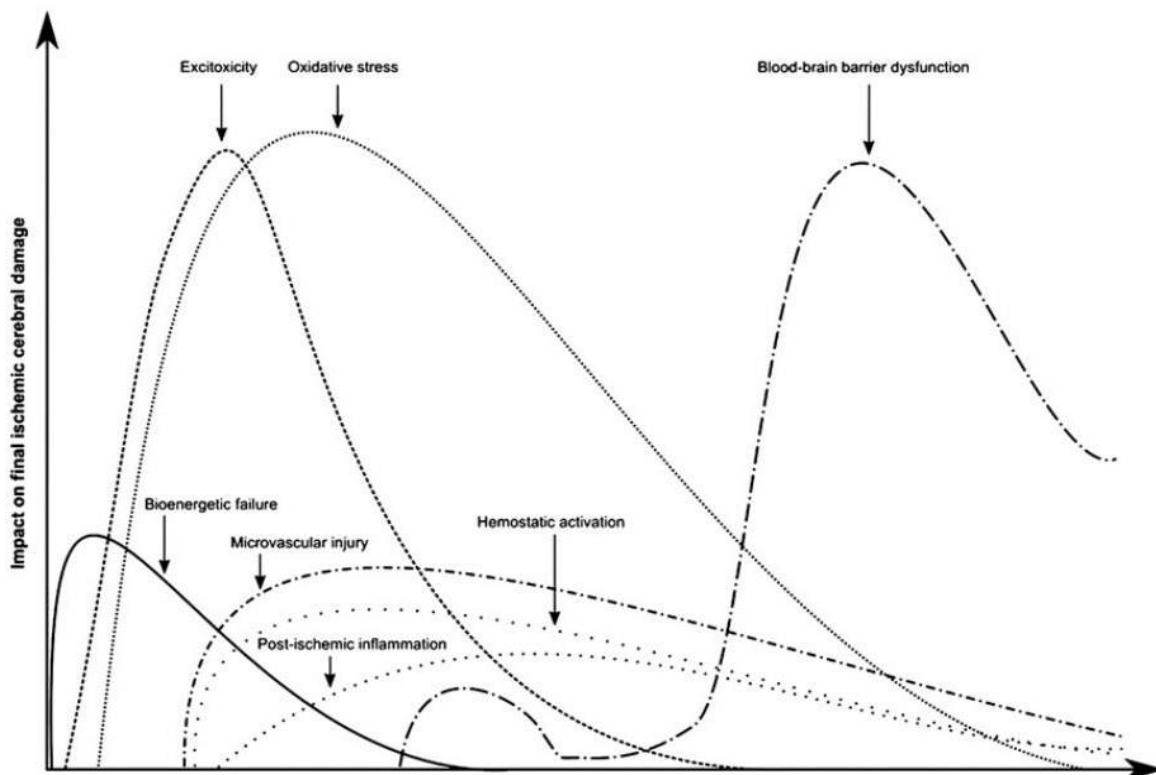
A core régiókban az ischaemiás kaszkád gyors végbemenetele és az ennek eredményeként kialakuló bioenergetikai elégtelenség, ionhomeosztázis összeomlás, lipolízis, proteolízis és a mikrotubulusok szétesése következtében sejtpusztulás történik. A core régió körül kialakuló csökkent keringésű, de potenciálisan még megmenthető területet félárnyéknak (penumbra) nevezzük. A penumbra terület perfúziója az ép és a necroticus területek közötti értéket vehet fel (10-20 ml/100g/p). A szövetekbe jutó oxigén és glükóz a sejtintegritás fenntartására még elegendő, azonban a sejtfunkciókban már súlyos zavar alakul ki. A rekanalizációs kezelések elsődleges célpontja ennek a területnek a megmentése. Amennyiben a penumbra régió vérátáramlásának helyreállítása időben megtörténik, a terület életképes marad, ellenkező esetben elhal (8,11).

### **2.4 Az ischaemiás stroke patofiziológiája**

Az ischaemiás stroke-ot követően az idegsejtek oxigén- és energiahányos állapotba kerülnek, ami károsítja a sejtek energiafüggő folyamatait. Ennek oka, hogy a fokális hypoperfúzió korlátozza az alapvető szubsztrátok transzportját, gátolja az oxidatív foszforilációt és az adenzin-trifoszfát (ATP) termelődését, ezáltal bioenergetikai elégtelenség alakul ki a sejtekben (12-14). A neuronok ionegyensúlyának fenntartásához nélkülözhetetlen az ATP függő Na-K ionpumpák működése. Az ATP depléciónak következtében a sejtek nem képesek



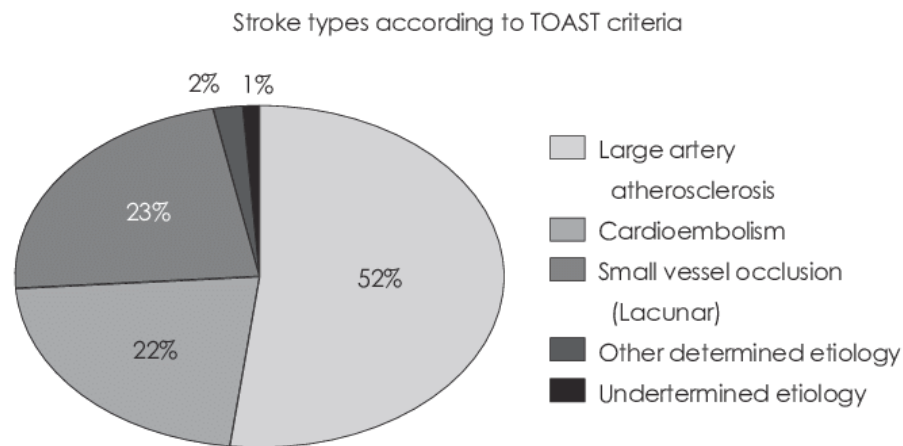
fenntartani a transzmembrán iongrádienszt és működésük elégtelenné válik. Ennek okán a  $K^+$  sejten kívülre áramlik és intracellulárisan megemelkedik a  $Na^+$  és  $Ca^{2+}$  koncentráció. A sejtek depolarizálttá válnak, illetve az ionokkal párhuzamosan passzív vízbeáramlás történik az intracelluláris térbe, amelynek következtében a sejtek megduzzadnak és cytotoxikus oedema alakul ki. E neurokémiai folyamatok összességét, - amelyeket az átmeneti vagy tartós fokális agyi ischaemia vált ki- ischaemiás kaszkádnak nevezzük (2. Ábra). A kaszkád magában foglalja a sejtek bioenergetikai elégtelenségét, az excitotoxicitást, az oxidatív stresszt, a vér- agy gát diszfunkcióját, a mikrovaszkuláris sérülést, a hemosztaticus aktivációt, az ischaemiát követő gyulladási folyamatokat és végül a neuronok, gliális és endothel sejtek pusztulását (11).



2. Ábra Az ischaemiás kaszkád folyamatainak időbeli lefolyása (11)

## 2.5 Az ischaemiás stroke etiológiája

A TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) vizsgálat pathomechanizmus szerinti klasszifikációja alapján az ischaemiás stroke-ok típusait 5 alcsoportra oszthatjuk. Ennek megfelelően a stroke hátterében állhat egy nagyartéria atherosclerosis, cardialis embolizációja, egy kisebb ér elzáródása (lacunaris stroke), illetve okozhatja egyéb ismert vagy ismeretlen ok. A TOAST klasszifikáció csoportjait és azok gyakoriságát a 3. Ábra foglalja össze (15). A leggyakrabban megfigyelt okok a nagyérbetegség, a cardioembolizáció és a kiserek elzáródása. Más, kevésbé gyakran előforduló mechanizmusok közé tartozik az artériás disszekció, vasculitisek, vasospasmus (pl. szubarachnoideális vérzés szövődmény), és egyéb hiperkoagulabilitással járó hematológiai rendellenességek.



3. Ábra A TOAST klasszifikáció szerinti csoportok és azok gyakoriságának eloszlása (15).

## 2.6 Akut ischaemiás stroke (AIS) megjelenése és diagnosztikája

A stroke tüneteinek mihamarabbi felismerése, típusának azonosítása és a megfelelő kezelés megkezdése létfontosságú a funkcionális kimenetel tekintetében. Az ischaemiás inzultus kezdetétől számítva átlagosan 1,9 millió neuron, 14 milliárd szinapszis és 12 km idegrost pusztul el percenként, erre vonatkozik a „time is brain” (az idő agy) kifejezés (16).

Az agyi ischaemia tünetei általában hirtelen alakulnak ki, lehetnek átmenetiek, tarthatnak másodpercekig, percekig, vagy akár hosszabb ideig is fennmaradhatnak. Kétféle fő tünettant különítünk el az érelzáródás lokalizációja szerint: a carotis (anterior) és a vertebrobasilaris (VBI) (posterior) keringési területre jellemző tüneteket. A tünetek lehetnek izoláltak, vagy párhuzamosan több is jelen lehet. A carotis rendszer elzáródása esetén féloldali végtaggyengeség/bénulás (paresis/plegia); féloldali szájzug csüngés, arc aszimmetria;

beszédzavar, beszédértési zavar (motoros/szenzoros aphasia); féloldali zsibbadás, érzészavar; látászavar, egyik szem átmeneti látásvesztése, látótérkiesés tapasztalható elsősorban. A VBI keringési zavarra jellemző főbb tünetek a hirtelen kialakuló szédülés, ataxia, egy-, vagy kétoldali végtaggyengeség/végtagzsibbadás, hirtelen kialakuló egy-vagy kétoldali látászavar/-vesztés, kettőslátás, egyoldali hallászavar/-vesztés, fülzúgás, hányinger, hányás, elkent beszéd, nyelészavar. Súlyosabb esetben progresszív tudatzavar vagy eszméletvesztés is kialakulhat.

Mindemellett fontos hangsúlyozni, hogy kizárólag a klinikai tünetek alapján nem állapítható meg egyértelműen a stroke típusa, illetve az ischaemia pontos lokalizációja, továbbá az esetek 15%-ban egyéb kórképek – ún. stroke mimikék (epilepszia, központi idegrendszer tumor, hipoglikémia vagy demencia) - okozzák az agyi keringészavar tüneteit (6,17).

Az akut stroke mielőbbi felismerésére és annak súlyosságának megállapítására különböző klinikai pontrendszerek készültek. A prehospitális ellátásban a RACE (Rapid Arterial Occlusion Evaluation) skála alapján történik a stroke súlyosságának vizsgálata. A skála 5 elemből áll (arc bénultság, kar motoros károsodása, láb motoros károsodása, tekintet- szem eltérés, aphasia-agnosia jelenléte). A magasabb pontérték jelentős összefüggést mutat a nagyérokklúzió (NÉO) jelenlétével. Négy feletti pontszám esetén, a NÉO valószínűsége 80% (18). Az ellátó intézménybe történő érkezést követően a National Institutes of Health Stroke Skála (NIHSS) alapján történik a stroke-os betegek további vizsgálata. Az NIHSS egy 42 pontból álló értékelő skála, amellyel a stroke súlyossága és a beteg funkcionális állapota ítéltető meg. Beumer és mtsai. eredményei alapján az NIHSS 8 vagy afeletti pontérték esetén a NÉO valószínűsége kb. 50%, illetve 12 pont vagy afelett pedig 75% (19). A pontrendszer segítséget nyújt a vizsgálónak, a stroke súlyosság megállapításában, az érintett terület lokalizációjának (anterior vagy posterior keringési terület, bal vagy jobb félteke) azonosításában, utalhat az elzáródott ér nagyságára (corticalis vs. lacunaris), illetve iránymutatást jelenthet a stroke etiológiájának azonosításában is. Emellett a pontérték erős korrelációt mutat a betegek klinikai kimenetelével és segíti azon betegek azonosítását, akiknek előnye, illetve hátránya származhat a rekanalizációs kezelésemből (20).

### **2.6.1 Képképző vizsgálatok AIS-ban**

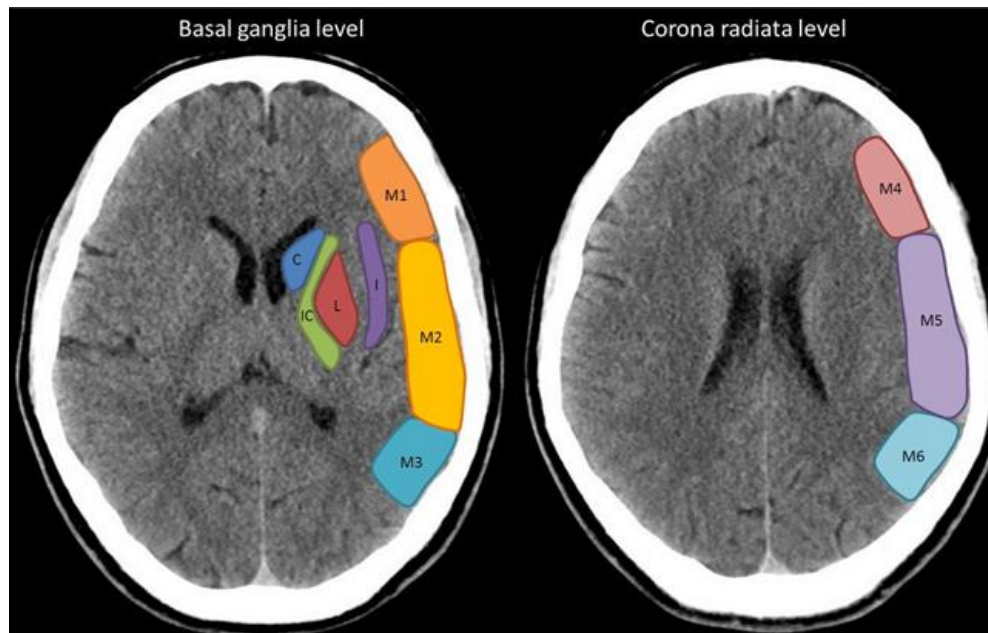
A stroke diagnosztika során ma már rutinszerűen komputertomográfias (CT), és mágnesesrezonancia-képképző (MRI) vizsgálatokat végzünk, amelyek nélkülözhetetlenek a megfelelő terápiás döntés meghozatalához. A stroke képképzés fő céljai: a terápiás kontraindikációk kizárása, a NÉO bizonyítása vagy kizárása és a definitív ischaemiás károsodás vizsgálata (21).

Stroke gyanú esetén stroke-protokoll szerinti koponya CT vizsgálat elvégzése indokolt, amely a tünetkezdettől számított 6 órán belüli esetekben elsősorban a natív CT-t és a multifázisos CT angiográfiát (CTA) foglalja magában, kiegészítve magas intenzitású rekonstrukciókkal. A natív koponya CT vizsgálat elvégzése indokolt a koponyán belüli vérzések kizárásának céljából (korábbi vizsgálatok eredményei alapján képes >95%-os valószínűséggel kizárni azokat), illetve az esetleges korai ischaemiás jelek megítélésére. Az ezt követő CTA a supraaorticus és intracranialis erek vizsgálatára, a NÉO detektálására és lokalizációjának meghatározására, illetve a kollaterális keringés állapotának megítélésére szolgál (22-26).

A stroke-ot követő 6 órán belül készített natív vizsgálat ugyan normálisnak tűnhet, azonban a nagy kiterjedésű stroke-oknál az esetek több, mint felében kimutathatóak a korai ischaemia jelei (27). E jelek közé tartozik az agyi artériákat elzáró thrombus okozta hyperdens artéria jel, a sejtekben kialakuló cytotoxikus oedema miatt kialakuló szürkeállományi denzitás csökkenés, a szürke és fehérállomány közötti határ elmosottsága, illetve a kiterjedt infarktusok esetében létrejövő szürkeállományi oedema mediálta térszűkület és a középvonal eltolódása (8). Az ischaemia okozta parenchyma károsodás mértékét az ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) topográfias CT pontszám kritériumai szerint értékeljük (28). A pontrendszer az elülső keringési területi ischaemiás károsodás kiterjedésének objektív vizsgálatára szolgál. A pontszám kiszámításakor az ACM ellátási terület 10 régiójában vizsgáljuk az ischaemiás eltéréseket (4. Ábra). Amennyiben egyik régióban sem észlelhető ischaemiás jel, az ASPECTS értéke 10 pont (28). Az ASPECTS pontértéke összefüggést mutat a stroke kimenetelével, a vérzéses transzformáció és malignus media okklúzió valószínűségével (21).

A fej-nyaki érrendszer vizsgálatához elsősorban multifázisos (három fázis) CTA-t végzünk, amely segítségével azonosítani tudjuk a carotis és VBI területi extra- és intracranialis okklúziók pontos helyét. A fázisok során a kollaterális hálózat állapotát a kontrasztanyag telődés időbeli lefolyása alapján értékeljük és a kóros oldal érfestődésének intenzitását és

kiterjedését hasonlítjuk össze az ellenoldalával. A kollaterális rendszert 1 és 5 pont között értékeljük a mCTA (multiphase CT angiography collateral score) pontrendszer alapján.



4. Ábra Az ASPECTS pontrendszer szerint értékelendő régiók (M1-M6 – ACM régiók, C - nucleus caudatus, IC – capsula interna, L – nucleus lentiformis, I - insula) (29).

A CT perfúzió (CTP) során ismételt CT felvételek készülnek az érintett agyi területről, ezáltal követhetjük a kontrasztanyag szöveti perfúzióját az idő függvényében. A korábbi thrombectomiás tanulmányok eredményei alapján a perfúziós vizsgálatoknak elsősorban a 6 órán túli NÉO okozta stroke-ok esetében van jelentős kimenetelt befolyásoló szerepe, így CTP-t ezekben az esetekben javasolt végezni (30,31). A vizsgálat eredményeként kapott perfúziós görbe paramétereinek segítségével meghatározhatjuk a core és penumbra régió kiterjedését és egymáshoz viszonyított arányát. Az elsődlegesen vizsgált paraméterek közé tartozik a CBV (Cerebral Blood Volume, adott agytérfogaton időegység alatt átáramló vér mennyisége), a MTT (Mean Transit Time, adott vérmennyiségnek az adott agytérfogaton való átáramlásának ideje) és a két adat hányadosaként számítható regionális vérátáramlási index, CBF (Cerebral Blood Flow, az adott agyterületen egységnyi idő alatt átáramló vérmennyiség), továbbá mérhető a csúcskoncentráció ideje, TTP (Time To Peak, adott agyterületen a beáramlástól a csúcskoncentrációig eltelt idő). Az irreverzibilisen károsodott területek CBV értéke a normál érték  $\leq 30\%$ -a. A penumbra régió esetén a CBV megtartott marad, azonban a TTP időtartam megnyúlik (TTP > 6 mp) (32). A DEFUSE 3 vizsgálat kritériumai alapján, a MT elvégezhető, amennyiben az ischaemiás core régió térfogata < 70 ml, a penumbra régió térfogata  $\geq 15$  ml és a perfúziós lézió/core arány >1,8 (31).

Mindemellett hazánkban egyre több centrumban elérhető az akut stroke képalkotásának mesterséges intelligencia alapú szoftveres kiegészítése. A BRAINOMIX e-Stroke Suite szoftvercsomagja magában foglalja a fő stroke CT vizsgálatok (e-ASPECTS, e-CTA és e-CTP) moduljait. A szoftver algoritmusai egységesen rekonstruálja a felvételeket, ezáltal a kiértékelés standardizált lesz. Az értékelést a szoftver percekben belül végrehajtja, majd a végleges eredmény feltöltésre kerül egy központi teleradiológiai szerverre, amely a közreműködő centrumok bármelyikéből elérhető, ezáltal nagyban megkönnyítheti az ellátó intézmények szakemberei közötti kommunikációt és a megfelelő terápiás döntés meghozatalát, illetve csökkentheti az ellátás időtartamát (33).

A koponya MRI vizsgálatok elsődleges előnye a CT vizsgálatokkal szemben, hogy a felvételek részletgazdagabbak, az agytörzs és kisagy területei pontosabban megítélhetőek, illetve az esetleges stroke mimikák kizárására vagy felismerésére is alkalmasabbak (34). A core régió minél korábban történő kimutatására és kiterjedésének meghatározására használatos diffúzió súlyozott képalkotás (DWI) képes a stroke hiperakut fázisában kialakuló molekuláris eltérések közvetlen megjelenítésére (cytotoxikus oedema okozta diffúziós eltérés). A vérellátási zavar következtében a neuronok energiaigényes folyamatai leállnak, ezáltal az ionpumpa funkciók is károsodnak, az intracelluláris protonok mobilitása gátolt lesz (az intracelluláris protonmennyiség megnő), ez a diffúzió csökkenéséhez, így a diffúzió súlyozott képeken létrejövő jelfokozódáshoz vezet. Ennek következtében az ischaemiás károsodás a stroke kialakulását követő néhány perc elteltével már kimutatható (8). Az AIS-ok kialakulásának időpontja szerinti differenciálásában nagy segítséget jelent a DWI-FLAIR mismatch használata, ugyanis a FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery) szekvencián az ischaemiás hyperintenz területek csak órákkal a stroke-ot követően ábrázolódnak, így a két szekvencia közötti mismatch alapján lehetőségünk nyílik a stroke kezdeti időpontjának körülbelüli meghatározására. (35)

Mindemellett fontos megemlíteni, hogy a Digitális Szubsztrakciós Angiográfia (DSA) jelenleg is gold standard-nek tekinthető az erek állapotának megítélésében és a hemodinamika értékelésében. A képalkotó módszer fő korlátjának az invazív jellege tekinthető, azonban a korábbi évek tapasztalatai és nagy esetszámú vizsgálatai alapján a beavatkozás kockázata messze elmarad annak várható hasznosságától (36).

## **2.7 Ischaemiás stroke kezelése**

### **2.7.1 Akut ischaemiás stroke terápiaja**

Az ischaemiás stroke kezelés elsődleges célja az elzáródott ér mielőbbi rekanalizációja. A koszorúerek elzáródásával szemben, az AIS-ot többségében nem a lokális plakk ruptúrája, hanem egy távolabbi forrásból származó embólus okozza. A vérrög okozta NÉO kezelésére két potenciális lehetőség áll rendelkezésünkre: a vérrög kémiai feloldása (thrombolysis) vagy a fizikai eltávolítása (mechanikus thrombectomy [MT]) (8). A közelmúltig a rekanalizáció elsődleges módja az intravénás thrombolysis (IVT) volt, azonban a 2015-ben közölt nagy thrombectomiás vizsgálatok eredményeit követően a MT egyre nagyobb teret nyert és napjainkban egyre inkább rutin beavatkozássá vált a NÉO kezelésében. Az ischaemiás stroke-ok háttérében kb. 20-40%-ban NÉO áll, amely az agyi erek proximális szakaszának elzáródását jelenti és amely az egyik fő indikációját képezi a MT elvégzésének (37).

A stroke képalkotás során a vérzés kizárását követően a NÉO azonosítása a következő lépés. A vizsgálatok elsősorban az ACI intracranialis szakasz, az ACM M1, M2, M3, az ACA A1, A2, az ACP P1, P2 szakasz, az AV és az AB elzáródását tekintik NÉO-nak, azonban a különböző kutatásokban a pontos definíció kissé eltérhet (38).

### **2.7.2 Intravénás thrombolysis (IVT)**

Az IVT során a szisztémás keringésbe juttatott thrombolytikummal (rekombináns szöveti plazminogén aktivátor, rt-PA) kíséreljük meg az elzáródást okozó thrombus feloldását. Az leggyakrabban alkalmazott rt-PA, az alteplase, amely a beadást követően aktiválja a plazminogén plazminná való átalakulását. Fontos előnye a fibrinspecifikus hatás, mivel a már fibrinhez kötődött plazminhoz több százszor nagyobb affinitással képes kötődni és azzal komplexet képezni. A komplex létrejöttének következtében fokozódik a lokális fibrinolitikus hatás, és a plazmint inaktiváló alfa-2 antiplazmin számára a komplexben lévő plazmin hozzáférhetetlenné válik. Ezzel szemben, a keringés egyéb részein képződő plazmint azonnal képes inaktiválni az antiplazmin (39).

Az rt-PA hatékonyság igazolásában fontos mérföldkövet jelentett az 1995-ben megjelent NINDS-2 (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) tanulmány, amelyben a tünetek kialakulásától 3 órán belüli stroke-os betegek alteplase vagy placebo kezelésben részesültek. A vizsgálat eredményei alapján a thrombolysis szignifikánsan javította a klinikai kimenetelt a placebo csoporttal szemben (40). Azonban, mivel a 3 órás időablak nagyon szűk

betegpopuláció esetén volt alkalmazható, így további vizsgálatok keretein belül megkísérelték az időablak növelését. Az ECASS-3 (European Cooperative Acute Stroke Study-3) eredményeit 2008-ban közzétették, amely igazolta, hogy a megfelelően kiválasztott betegpopuláció esetén a tünetek kezdetétől számított 4,5 órán belül elvégezhető a thrombolysis anélkül, hogy a vérzési rizikó jelentősen emelkedne (41). Ezt kiegészítve a 2012-ben megjelent IST-3 (International Stroke Trial) eredményei megerősítette, hogy a 4,5 órán túl végzett IVT kockázata meghaladja annak várható hasznosságát (42).

Jelen irányelvek szerint amennyiben a beteg alkalmas az IVT-re, a vérrögoldó kezelést el kell végezni. A beadandó gyógyszerdózis meghatározása a beteg testsúlya alapján történik (0,9 mg/tskg, max. 90 mg-ig, aminek 10%-át IV bólusban, míg a maradék részét a következő 1 órában perfúzoron keresztül javasolt beadni) (43). Az IVT alkalmazását a szűk időablak és a fokozott vérzéses rizikó mellett tovább korlátozza, hogy a proximális érszakaszt érintő érelzáródások esetén a rekanalizációs hatékonyság jelentősen csökken. Ennek oka, hogy a IVT hatékonysága fordítottan arányos az elzáródott ér átmérőjével, illetve az elzáródást okozó thrombus hosszával. Míg a distális ACM ágak elzáródásakor 50% az IVT általi megnyílás, addig a proximális ACM ágak okklúziójakor csupán 30%, illetve az ACI bifurkációjának magasságában csupán 4% (44). Továbbá, a 8 mm-nél hosszabb vérrögök esetén az IVT eredményessége kevesebb, mint 1% (44,45).

Mindemellett fontos megemlíteni, hogy az elmúlt években több vizsgálat is készült, amelyek célja az IVT időablakának további kiterjesztése volt. A WAKE-UP vizsgálatban ébredéskori stroke-os betegeket válogattak be és az MRI vizsgálat során a DWI és FLAIR szekvenciák közötti eltérések alapján történt a thrombolysis elvégzése (46). Amennyiben a DWI szekvencián már láthatóak voltak az ischaemiás eltérések, de a FLAIR-en még nem volt detektálható hiperintenz góc, az IVT elvégzésre került. A vizsgálat eredményei alátámasztották az IVT hatékonyságát és biztonságosságát ebben a betegcsoportban. A másik sokat vizsgált megközelítés, hogy a megmenthető agyterület mérete alapján történik a thrombolysis elvégzése, amely a CTP core-penumbra mismatch meghatározásán alapszik. Az EXTEND vizsgálatban bizonyításra került, hogy a megfelelően kiválasztott betegpopuláció esetén az IVT akár a tünetek megjelenésétől számított 9 órával is elvégezhető (ischaemiás core régió térfogat < 70 ml, a penumbra régió térfogat  $\geq$  10 ml és a perfúziós lézió/core arány >1,2) (47).

A vizsgálatok eredményeit foglalja össze a tavaly megjelent Európai Stroke Társaság IVT alkalmazásának irányelve, amely már magában foglalja, hogy a fentebb említett szelektált esetekben az IVT elvégezhető akár a tünetek kezdetétől számított 4,5 és 9 óra között (48). Az IVT terápia további előnye, hogy a stroke centrumok számára könnyen hozzáférhető. Ezzel



szemben a MT, csak a speciális szaktudást igénylő és nagyon költséges eszközparkkal rendelkező komprehenzív stroke centrumokban végezhető el.

### **2.7.3 *Mechanikus thrombectomia (MT)***

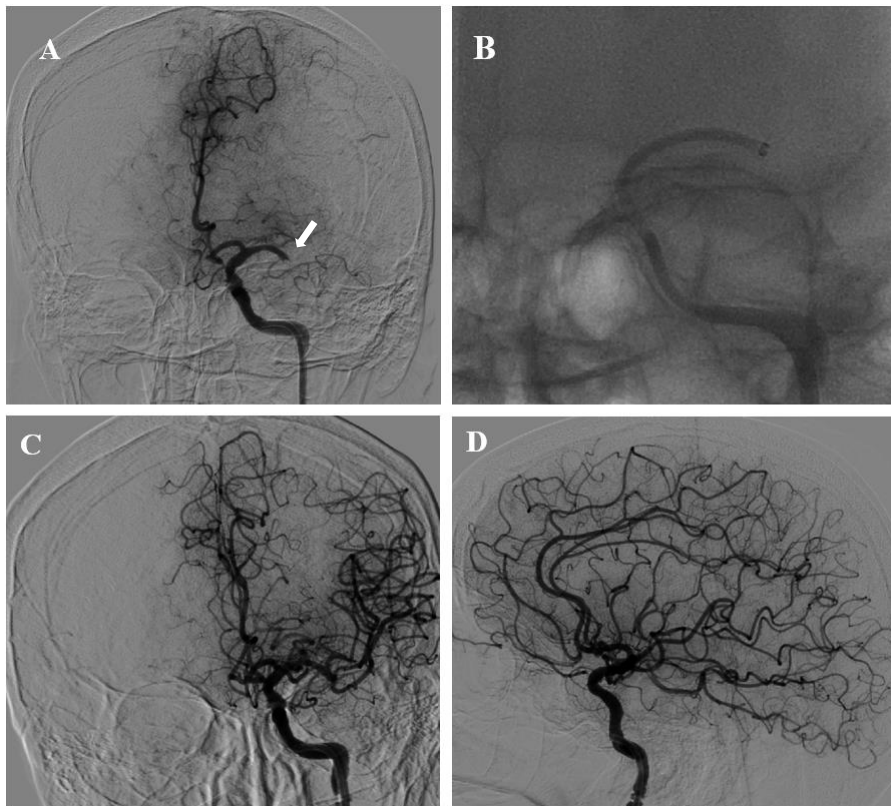
A MT során az elzáródást okozó thrombust endovascularis úton, közvetlenül távolítjuk el. A beavatkozást elsősorban az arteria femoralisból vagy arteria radialisból kiindulva kezdjük meg, majd a nyaki verőereken keresztül jutunk el a NÉO-ig. Az alkalmazott eszközök alapján két fő módszert különböztünk el. A distalis módszer (stent-retriever) során a thrombectomiás katétert a thrombuson átvezetjük, majd a megragadt thrombust és a mikrokatétert együttesen húzzuk ki az elzáródott érből. A proximalis módszer (thrombaspiratio) esetén az embolus proximalis oldalát ragadjuk meg az aspirációs katéterrel, amelynek a másik végén alkalmazott vákuum segítségével történik az elzáródást okozó vérrög aspirálása (5. Ábra). Az ASTER vizsgálat hasonlította össze a két módszert és a kapott eredmények alapján nem mutatkozott szignifikáns különbség a sikeres rekanalizációs arányban (84,9% vs. 86,2%) és a 90 napos kedvező funkcionális kimenetelben sem (45,3% vs. 50,0%) (49). A korábbi vizsgálatok eredményei alapján a proximalis okklúziók esetén az endovascularis kezeléssel kb. 70-80%-ban érhető el sikeres rekanalizáció (50). Habár a legújabb tanulmányok már 90% feletti sikeres rekanalizációs arányról is beszámoltak (51).

A nagy multicentrikus tanulmányok eredményeként napjainkban az ischaemiás stroke ellátása során rutin beavatkozássá vált a MT. Mindemellett fontos megemlíteni a kezdetleges sikertelenséget, ugyanis a 2013-ban közölt nagy randomizált vizsgálatoknak (SYNTHESIS, IMS III, MR RESCUE) nem sikerült igazolni az endovascularis kezelés előnyeit a konzervatív kezeléssel szemben. A sikertelenség hátterében a nem megfelelő betegbeválogatási kritériumok és az elavult első generációs MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) eszközök használata állt (52-56).

A kezdeti sikertelenséget követően kezdődtek az új generációs eszközökkel (stent-retriever, aspirációs katéter) végzett thrombectomiás vizsgálatok (MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND IA, SWIFT Prime, REVASCAT), amelyek eredményei 2014 és 2015 között kerültek publikálásra. Az eredmények alátámasztották a MT és a kedvező funkcionális kimenetel közötti független kapcsolatot a konzervatív terápiával szemben (57-61). Ezekben a vizsgálatokban elülső keringési területi NÉO-t (ACI terminális szakasz, ACM M1, ACM M2) szenvedett betegek kerültek bevonásra, akiknek az NIHSS pontszámuk  $\geq 6$  volt. A betegbeválogatás legfontosabb kritériumát a tünetkezdettől a MT kezdetéig (artériás

punkcióig) eltelt időtartam jelentette. Az alkalmazott időablak legfeljebb 12 óra volt. Az esetleges vérzéses transzformációk csökkentése érdekében az ASPECTS 6 alatti pontértékű betegeket kizárták (50).

A sikeres thrombectomiás vizsgálatok eredményeként lehetőség nyílt a terápiás kritériumok kiszélesítésére. A DAWN és DEFUSE tanulmányok az időablak további kiterjesztésének lehetőségét vizsgálták. A core-penumbra mismatch alapján a tünetkezdettől számítva 16 és 24 órára emelték a MT alkalmazhatóságát. Ezekben a vizsgálatokban is megerősítésre került a vizsgálatok specifikus kritériumai alapján szelektált MT-ban részesülő betegpopuláció szignifikánsan jobb klinikai kimenetele a kontroll csoportéval szemben (62,63). Mindezen vizsgálatok eredményeként a jelenleg első szintű ajánlások szerint a NÉO ellátásakor a MT-ra alkalmas betegek esetében a thrombectomia elvégzése IA evidenciával javasolt (43).



5. **Ábra** Mechanikus thrombectomia bemutatása egy idős nőbeteg esetén, hirtelen kialakuló jobb oldali végtaggyengeség és súlyos beszédzavar tüneteit okozó bal ACM M1 elzáródás következtében. (A) Bal ACM M1 okklúzió (A fehér nyíl jelöli az okklúzió pontos helyét.) (B) Az aspirációs katéter az okklúzió szintjénél. (C-D) TICI-3 artériás rekanalizációt követő kontroll felvételek.

#### ***2.7.4 Saját kutatásaink célkitűzése***

Az ischaemiás stroke endovascularis ellátása egyre inkább rutinszerű beavatkozásnak tekinthető, habár jó néhány kérdés jelenleg is megválaszolásra vár. Kutatásaink során a MT alkalmazásával kapcsolatos jelenleg is aktuális kérdésköröket vizsgáltuk:

1. Az akut agyi NÉO esetén végzett kombinált terápia (KT) (megelőző IVT-t követő MT) és direkt MT (dMT) hatékonyságának és biztonságosságának értékelése, a két módszer egymással való összehasonlítása.
2. Az elülső keringési területi tandem okklúziók (TO) pontos endovascularis ellátásának vizsgálata, különös tekintettel a MT-t megelőző ACI lézió megnyitásának módjára (akut carotis stent [ACS] vagy önálló ballon angioplasztika [BAO]).
3. Vizsgálni kívántuk a diabetes mellitus (DM) és a felvételkori hiperglikémia (FHG) prognosztikai hatását a rekanalizációs kezelést követő funkcionális és klinikai kimenetelekre.

### ***3. Általános módszertan***

#### ***3.1 STAY ALIVE Akut Stroke Regiszter***

A kutatásaink a STAY ALIVE Akut Stroke Regiszter betegadataira épülnek. A regiszter a Gazdaságfejlesztési és Innovációs Operatív Program támogatás (GINOP 2.3.2-15-2016-00048) keretein belül jött létre. Nemzetközi adatbázisunkba a betegadatok prospektív módon kerülnek rögzítésre és három magyar egyetemi komprehenzív stroke centrum adatait foglalja magában (Debreceni Egyetem, Pécsi Tudományegyetem, Szegedi Tudományegyetem). A STAY ALIVE Akut Stroke Regiszter vizsgálati protokollját a magyar Egészségügyi Tudományos Tanács hagyta jóvá (35403–2/2017/EKU). A regiszter 2017 novembere óta aktív, már több mint 1400 beteget vontunk be és a betegbeválogatás jelenleg is tart. A vizsgálatba kerülést megelőzően minden betegről aláírt beleegyező nyilatkozatot kaptunk a „helyes klinikai gyakorlat” (Good Clinical Practice [GCP]) irányelvei alapján.

Összesen 301 paraméter rögzítését végezzük, amelyek magukban foglalják a demográfiai adatokat, vaszkuláris rizikófaktorokat, a betegek klinikai és labor paramétereit egyaránt. Mivel centrumunkban lehetőségünk nyílik a legújabb diagnosztikus és terápiás eljárások alkalmazására, így regiszterünkben különösen nagy hangsúlyt kap a képalkotáshoz és az elzáródott ér rekanalizációjához kapcsolódó paraméterek részletes rögzítése.

#### ***3.2 Vizsgált betegpopuláció és klinikai kimenetek***

A doktori disszertációmban bemutatott vizsgálatok mindegyike a STAY ALIVE Akut Stroke Regiszter prospektív betegadatainak retrospektív analízisein alapszik. A beválogatási kritériumok kissé különböztek a vizsgálatok között, azonban a vizsgált betegcsoportok közös módszertani jellemzőit a jelen fejezetben mutatom be.

Vizsgálatainkba elsősorban azok a betegek kerültek beválogatásra, akik 2017 novembere és 2021 decembere között AIS miatt rekanalizációs kezelésben részesültek a közreműködő centrumok valamelyikében. A rekanalizációs kezelés magában foglalta az IVT-t, a MT-t és a KT-t egyaránt. A betegfelvételnél a betegadatokat részletesen rögzítettük. Az NIHSS pont az érkezést követően rögtön, majd 24 és 72 órával került rögzítésre egy gyakorlott neurológus által. Minden betegnél natív koponya CT-t és multifázisos CTA-t végeztünk stroke protokoll szerint, illetve a 6 órán túli esetekben CT perfúzió is történt.

Elsődleges kimeneti végpontként a 90. napon felvett módosított Rankin Skála (mRS)

alapján mért funkcionális kimenetelt vizsgáltuk, jó funkcionális kimenetnek az mRS 0-2 értéket tekintettük. Az egyéb vizsgált kimenetek közé tartozott a 90 napos halálozás, a MT során elért sikeres rekanalizáció és a beavatkozást követően kialakult szimptomás intracranialis vérzés (sICH). A vérzéses transzformációk súlyosságát a European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS II) klasszifikációnak megfelelően elemeztük a 24 órás kontroll képalkotó vizsgálatot követően. Sikeres rekanalizációnak a modified Thrombolysis in Cerebral Infarction (mTICI) skála szerinti mTICI 2b, 2c és 3 értéket, illetve szimptomás intracranialis vérzésnek az ECASS parenchymalis haematoma 1-es és 2-es típusát tekintettük, amennyiben az a NIHSS skála 4 pontos emelkedésével társult (64,65).

### ***3.3 Statisztikai analízis***

A statisztikai számításokat SPSS (verzió 26, IBM, New York) programmal végeztük. A normalitást a Kolmogorov–Smirnov teszttel és hisztogramok segítségével értékeltük. A kvantitatív adatokat átlag  $\pm$  standard deviáció (SD) vagy median és interquartilis (IQR) tartomány formájában fejeztük ki. A kategorikus változókat  $\chi^2$  vagy Fisher-féle egzakt módszerrel elemeztük. A folytonos változók összehasonlítására Student t-teszt vagy Mann-Whitney U teszteket alkalmaztunk. Bináris logisztikus regressziós analízist alkalmaztunk a kiindulási betegparaméterek és a klinikai kimenetek közötti összefüggések értékelésére. A potenciális kovariánsok adjusztálásakor, az univariáns analízisben kapott  $p < 0,1$  értékű változókat vizsgáltuk tovább a multivariáns logisztikus regressziós modellben. A  $p < 0,05$  értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

## ***4. Mechanikus thrombectomiát megelőző intravénás thrombolysis szerepe az akut agyi nagyérelzáródások kezelésében***

### ***4.1 Bevezetés***

Jelenleg is intenzíven kutatott terület a KT vagy a megelőző IVT nélküli dMT alkalmazásának kérdése. A jelenleg érvényes első szintű ajánlások szerint azon betegeknél, akiknél NÉO kerül felismerésre, ugyanakkor nem áll fenn az IVT bármely ellenjavallata, a rekanalizációs kezelést az IVT indításával szükséges megkezdeni és javasolt késlekedés nélkül MT-t végezni, azaz ilyen esetekben KT-t kell alkalmazni (43).

Az ajánlást a korábban végzett nagy elemszámú randomizált thrombectomiás vizsgálatok alapozták meg, amelyekben az IVT-re alkalmas NÉO-ban szenvedő betegek MT-ját thrombolysis előzte meg. Korábban már említésre került, hogy az IVT több limitáló tényezővel rendelkezik. Ennek következtében a közelmúltban számos tanulmány készült a dMT alkalmazásáról, illetve a KT és a dMT eredményességének és biztonságosságának összehasonlításáról. A megjelent vizsgálatokból 2017 óta négy nagy metaanalízist is közöltek (66-69). A metaanalízisek eredményei viszonylag egységesek, és rámutatnak arra, hogy a KT-ban részesülők esetében magasabb a jó funkcionális kimenetel és a sikeres rekanalizációk aránya, emellett a mortalitási ráta is mérsékelten alacsonyabb a dMT betegcsoporthoz képest (Függelék 2. Táblázat). A legutóbbi és legmagasabb elemszámú metaanalízisben valamennyi fent leírt paraméter tekintetében a KT bizonyult szignifikánsan hatékonyabbnak a két kezelési módszer közül. Egyik tanulmányban sem mutatkozott szignifikáns különbség a vérzéses szövödmények előfordulásában. Habár megemlítendő, hogy a témakör hazai betegpopulációra vonatkoztatott adatai limitáltak.

Az első, a témával kapcsolatos randomizált vizsgálat (Direct MT) elvégzésére 2020-ban került sor Kínában (70). A vizsgálatba összesen 656 (327 dMT és 329 KT eset), 4,5 órán belüli tünetkezdetű, IVT-re alkalmas NÉO-t szenvedett AIS-os beteget válogattak be. Kiemelendő, hogy a KT betegcsoport tagjai az európai standardoknak megfelelően 0,9 mg/ttkg dózisu intravénás alteplase-ban részesültek. A betegek adatait értékelve a 90. napot követően nem mutatkozott szignifikáns különbség a jó funkcionális kimenetel és a halálozás tekintetében, annak ellenére, hogy a KT-val kezelt körében magasabb volt a sikeres rekanalizációk aránya.

Ugyan a DIRECT-MT vizsgálat megállapította a dMT módszer non-inferioritását a kombinált kezeléssel szemben, azonban a vizsgálat non-inferioritási küszöbe szélesebb volt az általánosan alkalmazotthoz képest, mivel a kapott eredmények közötti 20%-os különbség

esetén is elfogadták a non-inferioritást. A 2022-ben közölt SWIFT DIRECT tanulmány eredményei alapján - a standard non-inferioritási küszöb (12%) mellett – a dMT noninferioritása nem került megerősítésre. Továbbá, kimutatták, hogy a KT-ban részesülők esetén szignifikánsan magasabb volt a sikeres rekanalizáció aránya (51).

## **4.2 Betegbeválogatás**

Vizsgálatunkba olyan 4,5 órán belüli tünetkezdetű NÉO okozta anterior területi AIS-os betegeket választottunk be, akik 2017 novembere és 2019 augusztusa között MT-n estek át a Pécsi Tudományegyetem (PTE) Idegsebészeti Klinikáján. A vizsgálatba bevont betegeket 2 csoportba osztottuk, attól függően, hogy dMT-ban vagy KT-ban részesültek. Azok a betegek kerültek elsősorban a dMT betegcsoportba, akik bármilyen – a hivatalos irányelvekben foglalt - kontraindikációval rendelkeztek az IVT-el szemben.

## **4.3 Eredmények**

Összesen 142 (53,5% nő), 4,5 órán belüli NÉO-t elszenvedett beteget vontunk be a vizsgálatba, 81 (57,0%) esetben dMT történt, 61 (43,0%) beteg pedig KT-ban részesült. A betegek átlagéletkora  $68,3 \pm 12,6$  év volt. A két csoport klinikai paramétereit mutatja be az 1. Táblázat. A dMT-val kezelt csoportban szignifikánsan magasabb volt a társbetegségek (hypertonia, diabetes mellitus [DM], pitvarfibrilláció [PF], ischaemiás szívbetegség [ISZB]) előfordulása. A stroke felvételtkor mért súlyossága nem különbözött a két csoportban, az érkezéskori NIHSS (12 vs. 15,  $p=0,248$ ) és ASPECTS (9 vs. 9,  $p=0,968$ ) pontszám alapján. A tünetek kezdetétől a rekanalizációig eltelt idő tekintetében sem mutatkozott jelentős különbség a csoportok között (295 vs. 298 perc,  $p=0,851$ ).

A MT-t követő eredményes rekanalizáció (mTICI  $\geq 2b$ ) aránya 94,2% volt a dMT-val kezelt betegeknél, illetve 98,0% volt a KT csoportban, a különbség azonban nem bizonyult szignifikánsnak ( $p=0,318$ ). A 24 órás kontroll képalkotó vizsgálat során a dMT-val kezelt betegek 2,5%-nál és a KT-ban részesülők 3,4%-nál volt kimutatható neurológiai tünetekkel járó vérzéses transzformáció ( $p=0,757$ ).

A kedvező kimenetek aránya 34,7% volt a dMT csoportban, és 43,6% volt a KT-ban részesülők körében ( $p=0,307$ ), míg a halálozás előfordulása 22,2% és 23,6% volt a csoportok között ( $p=0,851$ ) 30 nappal a stroke-ot követően. A 90. napon a dMT-val kezelt betegek 40,8%-a ért el kedvező funkcionális kimenetet, míg a KT-ban részesülőknél ez az arány 46,3%

volt ( $p=0,542$ ), a mortalitások tekintetében 33,8%-os és 25,9%-os arányokat kaptunk ( $p=0,343$ ). A 90 napos kimenetek eloszlását a csoportok között az 6. Ábra foglalja össze.

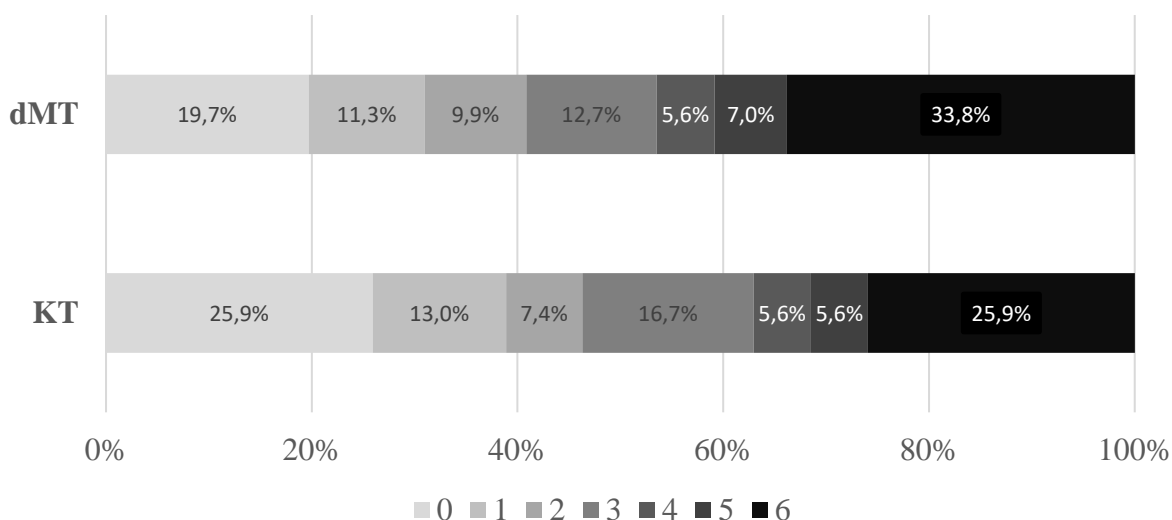
**1. Táblázat** Demográfiai adatok és klinikai paraméterek eloszlása a vizsgált csoportok között.

	dMT (n=81)	KT (n=61)	p-érték
Életkor, év, átlag ( $\pm$ SD)	69,9 ( $\pm$ 12,1)	66,1 ( $\pm$ 13,1)	0,081
Nem, nő, % (n)	51,9 (42)	55,7 (34)	0,646
Felvételkori NIHSS, median (IQR)	12 (9-18)	15 (11-18)	0,248
Tünetkezdet-kórházi felvétel között eltelt idő, perc (IQR)	77 (44-113)	79 (54-111)	0,850
Hypertonia, % (n), 5 HA	88,5 (69)	74,6 (44)	0,034
Diabetes mellitus, % (n), 12 HA	33,8 (26)	13,2 (7)	0,008
Hyperlipidaemia, % (n), 46 HA	57,1 (32)	65,0 (26)	0,438
Pitvarfibrilláció, % (n), 10 HA	50,0 (37)	32,8 (19)	0,047
Ischaemiás szívbetegség, % (n), 35 HA	48,3 (29)	27,7 (13)	0,030
Szisztolés vérnyomás, Hgmm, median (IQR)	140 (130-165)	150 (130-170)	0,442
Diasztolés vérnyomás, Hgmm, median (IQR)	80 (73-90)	82 (80-90)	0,156
Érkezéskori glükózsztint, mmol/l, median (IQR)	7,1 (6,1-8,1)	6,9 (6,1-8,8)	0,877
ASPECTS, median (IQR)	9 (8-10)	9 (8-10)	0,968
Primer transzporttal érkező betegek aránya, % (n)	55,6 (45)	63,9 (39)	0,321
Tünetkezdet-IVT kezdeti idő, perc median (IQR)	-	135 (110-180)	-
Tünetkezdet-revascularizációs idő, perc median (IQR)	295 (225-372)	298 (225-341)	0,851
Szimptomás intracranialis vérzés, % (n), 3 HA	2,5 (2)	3,4 (2)	0,757
Sikeres rekanalizáció (mTICI $\geq$ 2b), % (n) 6 HA	94,2 (76)	98,0 (60)	0,318
30 napos kedvező kimenetel (mRS $\leq$ 2), % (n)	34,7 (28)	43,6 (27)	0,307
90 napos kedvező kimenetel (mRS $\leq$ 2), % (n)	40,8 (33)	46,3 (28)	0,542
30 napos mortalitás, % (n)	22,2 (18)	23,6 (14)	0,851
90 napos mortalitás, % (n)	33,8 (27)	25,9 (16)	0,343

Rövidítések: dMT, direkt mechanikus thrombectomy; KT, kombinált terápia; n, elemszám; SD, standard deviáció; IQR, interquartile range; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; TIA, transient ischemic attack; HA, hiányzó adat; BMI, testtömeg index; CRP, C-reaktív protein; IVT, intravénás thrombolysis; mRS, módosított Rankin Skála; mTICI, modified thrombolysis in cerebral infarction



**6. Ábra** A 90 napos kimenetek eloszlása az mRS pontszám alapján.



Az általunk vizsgált kimeneteli végpontok és a KT alkalmazása közötti összefüggéseket ábrázolja a 2. Táblázat. A táblázat eredményei azt mutatják, hogy az adjusztálást megelőzően és a nemre, életkorra, és felvételtkorNIHSS-re történő adjusztálást követően sem volt azonosítható szignifikáns kapcsolat a KT elvégzése és az általunk vizsgált kimenetek között.

**2. Táblázat** A vizsgált kimenetek és a kombinált terápia közötti összefüggések.

	Nem adjusztált OR (95% CI)	Adjusztált* OR (95% CI)
90 napos kedvező kimenetel (mRS ≤ 2)	1,249 (0,611 - 2,550)	1,150 (0,495 - 2,670)
90 napos mortalitás	0,685 (0,313 - 1,499)	0,716 (0,283 - 1,812)
Sikeres rekanalizáció (mTICI ≥ 2b)	2,954 (0,320 - 27,274)	1,828 (0,177 - 18,835)
sICH	1,739 (0,697 - 4,340)	1,727 (0,633 - 4,714)

\*Adjusztálva: nem, életkor, felvételtkorNIHSS

Rövidítések: OR, odds ratio; CI, confidence interval; mRS, módosított Rankin Skála; mTICI, modified thrombolysis in cerebral infarction; sICH, szimptomás intracranialis vérzés

#### **4.4 *Diszkusszió***

A 4,5 órán belüli nagyérelzáródások kombinált rekanalizációs kezelését a jelenleg érvényben lévő ajánlások a legmagasabb szintű evidenciával javasolják, amennyiben az IVT-nek nem áll fenn ellenjavallata (43). Jelen kutatásunk eredményei rámutatnak arra, hogy a MT-t megelőző thrombolysisben részesült, azaz kombináltan kezelt betegek esetében mérsékelten magasabb a kedvező funkcionális kimenetek és a sikeres rekanalizációk aránya, illetve csökken a 90 napos halálozás előfordulása, ugyanakkor e különbségek nem bizonyultak statisztikailag szignifikánsnak. Továbbá kiemelendő, hogy az intracranialis vérzéses szövődmények tekintetében nem mutatkozott jelentős különbség a csoportok között.

Megjegyzendő, hogy a dMT-val kezelt betegek csoportjában szignifikánsan magasabb volt a vascularis rizikófaktorok és a komorbiditások előfordulásának aránya. Hasonló különbségeket több korábbi vizsgálatban is leírtak, amelynek hátterében a nem randomizált betegbeválasztást jelölték meg, hangsúlyozva, hogy a dMT kezelés oka sok esetben az IVT kontraindikációjának fennállása volt. A hasonló metodika hozzájárulhatott az általunk vizsgált csoportok kimeneteleiben tapasztalt különbségekhez (69,71).

A NÉO okozta akut stroke-ok esetében alapszabály, hogy a tünetek kialakulásától számítva minél hamarabb történik meg a rekanalizáció, annál nagyobb a valószínűsége a kedvező funkcionális kimenetelnek (72). Hazánk a thrombolysist végző stroke-centrumok tekintetében homogéneen fedett, azonban MT-t mindössze 7 komprehenzív centrum végez az egész országban, közülük is csak 5 esetében tekinthető az eljárás az esetszámok alapján rutinszerűnek (73). Következésképpen a thrombectomiára alkalmas betegek jelentős része másodlagos betegtranszportot igényel a primer ellátóhelyről a komprehenzív stroke-centrumba. Ennek okán azok a betegek, akiknél esetlegesen dMT-t végeznénk, a rekanalizációs terápia csak jelentős idővesztéssel lenne megkezdhető, szemben a kombinált kezeléssel, amely esetén a transzport során már megkezdhető az IVT (drip and ship).

A vizsgálatunkba beválogatott betegek közül 58-an (40,8%) kerültek át szekunder transzporttal centrumunkba MT elvégzése céljából. A megelőző IVT szükségességét a rekanalizációra vonatkozó hivatalos ajánlások mellett a fent említett okok is egyértelművé teszik a 4,5 órán belüli NÉO-k kezelésében. Ezt a gondolatmenetet támogathatja Mueller és mtsai vizsgálata is, amely során a magasabb sikeres rekanalizációs arányt tapasztaltak a szekunder transzportban részesültek esetén a primer transzporttal ellátottakkal szemben, amit a MT-t megelőző IVT komplettálásával, azaz a teljes dózis beadásával magyaráztak (74).

A mérsékelten magasabb kedvező funkcionális kimenetelhez hozzájárulhatott a korábbi

tanulmányokban és saját vizsgálatunkban is tapasztalt magasabb rekanalizációs arány a KT esetén, amelynek magyarázata lehet a vérrög érfalról történő könnyebb leválása a fokozott fibrinolysis következtében, továbbá a distalis kiserekbe került, katéteres úton nem elérhető vérrögök feloldódása. E kedvező effektusok alapján feltételezhető, hogy az előzetes thrombolysis a MT teljes időtartamát, valamint a beavatkozás során felhasznált katéteres eszközök számát is csökkentheti (67,69). Chalos és munkatársai szintén leírták a kombinált kezeléssel járó rövidebb beavatkozási időket, azonban ők a dMT-val kezelt csoportban előforduló magasabb PF aránnyal és ennek okán a vérrög eltérő összetételével magyarázták eredményüket (75). Vizsgálatunkban szintén magasabb volt a PF-ban szenvedők aránya a dMT csoportban, azonban a MT rekanalizációs idejében nem mutatkozott érdemi különbség.

#### ***4.5 Limitáció és konklúzió***

E vizsgálatunk elsődleges limitációját a csak egy centrumból (Pécs) származó retrospektíven elemzett betegellátási adatok jelentették. Emellett az esetszám, a vizsgált csoportok közötti komorbiditási eltérések, valamint a pre-stroke funkcionális állapottal kapcsolatosan hiányzó adatok jelentősége emelhető ki. A nemzetközi vizsgálatok esetében az összehasonlítást zavaró tényező a dMT betegcsoportban a thrombolysissal szemben kontraindikációval rendelkező betegek beválogatása jelentette, ami sokuk esetében a 4,5 órás időablak túllépte volt. Vizsgálatunkba a dMT-val kezelt betegcsoportjába szintén a kontraindikációval rendelkező betegeket válogattuk be, azonban e tényező torzító hatása kevésbé érvényesült, mivel mindkét betegcsoportba a 4,5 órán belüli rekanalizáltak kerültek.

Vizsgálatunk eredményei rámutatnak arra, hogy a 4,5 órán belüli intracranialis nagyérelzáródások kombinált rekanalizációs kezelése mérsékelt fokban javítja a stroke kimenetelét, illetve nem növeli szignifikánsan a szimptomás intracranialis vérzések gyakoriságát, alátámasztva a nemzetközi és hazai irányelvek témakörrel kapcsolatos ajánlását.

## 5. Az endovascularis terápiás módszerek összehasonlítása tandem okklúzió okozta akut ischaemiás stroke-ban

### 5.1 Bevezetés

A tandem okklúzió (TO) okozta AIS-ok esetén az intracranialis NÉO mellett az ipsilateralis, extracranialis arteria carotis interna (EACI) high-grade szűkülete vagy teljes okklúziója is párhuzamosan fennáll (6. Ábra) (76,77).

A TO-k az ischaemiás stroke-ok megközelítőleg 10-20%-ért felelősek és leggyakrabban a terminális ACI-t (t-ACI) és az ACM szakaszait érintik (79). Ugyan a közelmúltban végzett randomizált vizsgálatok alátámasztották az endovascularis kezelés (EVK) hatékonyságát és biztonságosságát az elülső keringési területi NÉO esetében, azonban e vizsgálatok jelentős része vagy kizárta (SWIFT PRIME, EXTEND-IA), vagy nagyon alacsony számban reprezentálta (18,3% REVASCAT, 17% ESCAPE, MR CLEAN 32,3%) a TO-t szenvedett betegpopulációt (57-61). Az alacsony reprezentáció hátterében elsősorban a komplex technika és a nagyobb stroke súlyosság állt. A megfelelő kezelés elmaradása esetén a súlyos maradványtünetek és a mortalitás előfordulása megközelítőleg 40-



7. Ábra A tandem okklúzió (TO) sematikus ábrája (78).

70% közé tehető (80). Következésképpen a TO endovascularis ellátását elsősorban kis esetszámú, retrospektív tanulmányok elemezték, így jelenleg is korlátozottak a rendelkezésre álló irodalmi adatok az optimális EVK-i stratégiával kapcsolatban. A korábbi kutatásokban több EVK-i módot vizsgáltak, amelyek magukban foglalták a MT-t megelőzően (anterograd) vagy azt követően végzett (retrograd) EACI lézió ballon angioplasztikáját akut carotis stent alkalmazása mellett, vagy nélkül (81-84). A hivatalos irányelvek szerint a TO kezelése során az intracranialis thrombectomia mellett végzett EACI megnyitás megfontolandó (IIB evidencia), habár az ideális EACI revascularizációs technika, ezen belül is az akut stent szükségessége továbbra sem tisztázott. A TO endovascularis terápiája kapcsán két fő módszert különítünk el: amennyiben az intracranialis thrombectomiát megelőzi az EACI lézió ellátása anterograd (proximal-to-distal), míg fordított sorrend esetén retrograd (distal-to-proximal) technikáról beszélünk (85). Az EACI megnyitására szintén további két terápiás stratégia terjedt el. Az egyik esetben az akut ellátás során nem, vagy csak ballon angioplasztikát alkalmazunk és halasztva történik az extracranialis lézió további ellátása

(carotis endarterectomia vagy carotis stent). Ennek a módszernek a hátránya a definitív EACI akut rekanalizációjának hiánya, illetve az elasztikus recoil okozta szűkület magasabb arányú előfordulása. A másik lehetőségünk az EACI lézió akut stentelése, azonban ezekben az esetekben megnőhet a carotis plakkból származó distalis embolizáció rizikója, illetve a nagyobb dózisú intraprocedurális és postprocedurális antithrombotikum miatt a vérzéses szövődmények kockázata is fokozódhat. Alternatív megoldást jelenthet a ballon-asszisztált tracking (BAT) technika, amelyet korábban elsősorban a kardiológiában alkalmaztak, és a neurointervenciós alkalmazásáról csupán néhány esettanulmány és retrospektív vizsgálat számolt be (86,87). A neurointervencióban alkalmazott BAT technika részletes metodikájáról és az ezzel kapcsolatos eredményekről korábban Nagy Csaba és mtsai. számoltak be (88). A tanulmányban leírtak alapján az EACI lézióon történő vezetődrót átvezetését követően az érintett érátmérőnél alacsonyabb profilú ballonnal történik az angioplasztika, majd a ballont a szubmaximalis átmérőjére engedik és a mikrokatótert a ballontra ráhúzva együttesen kerülnek az érszakaszon átvezetésre, így elkerülve a katéter széle okozta érfali sérülést (raser blade effect). Ezt követi az atherosclerotikus depozitumok manuális aspirációja az érintett érszakaszból, majd az intracranialis MT elvégzése.

Jelen vizsgálatunk elsődleges célja a TO miatt végzett EVK hatékonyságának és biztonságosságának értékelése volt, különös tekintettel az EACI lézióban történő stent alkalmazására, illetve az akut carotis stent (ACS) és a BAT szerinti önálló ballon angioplasztika (BAO) technika összehasonlítására.

## **5.2 Módszerek**

Vizsgálatunkba minden olyan beteget beválogattunk, aki atherothrombotikus TO okozta akut stroke miatt EVK-ben részesült 2017 novembere és 2020 decembere között a három közreműködő stroke centrumban. Tandem elzáródásnak tekintettük az intracranialis okklúzió (t-ACI, ACM M1 és M2 szegmens) mellett párhuzamosan fennálló legalább 70%-os EACI high-grade szűkületét vagy teljes okklúzióját (89). A vizsgálatunkba beválogatott betegeket két csoportra osztottuk, attól függően, hogy az intracranialis MT-t megelőzően BAO vagy ACS történt.

Megelőző IVT-t minden arra alkalmas betegnél alkalmaztunk, a standardoknak megfelelően. A CTA vizsgálaton azonosított EACI lézió a DSA során került megerősítésre. Minden beválogatott beteg esetén, a neurointervenciós szakorvos anterograd (proximal-to-

distal) technikát alkalmazott, illetve a carotis elváltozástól és saját belátásától függően ACS vagy BAO technikát használt. A thrombectomia elvégzésekor minden betegnél elsősorban thrombaspiratio történt, amelyet szükség esetén stent-retrieverrel történő kombinált kezeléssel egészítettünk ki.

A beavatkozás megkezdését követően amennyiben a beteg nem részesült IVT-ben 5000 NE vagy 50 NE/tskg Na-heparin került beadásra, amelynek pontos dozírozása a thrombolizált betegek esetén az operatőr egyéni belátása szerint történt. A BAO módszer során periprocedurális thrombocyta aggregáció gátló (TAG) adása nem volt szükséges, míg az akut stent implantálását megelőzően közvetlenül 500 mg bólus IV Aspirin került beadásra. A thrombectomiát követően preventív dózisu LMWH-t alkalmaztunk a mélyvénás thrombosis és pulmonális embólia elkerülése érdekében. A 24 órán belüli vérzéses transzformáció kizárása után kezdtük meg a TAG kezelést. Minden beteg esetén a szekunder prevenció érdekében élethosszig tartó Aspirin monoterápiát alkalmaztunk. Az ACS-el kezelt betegek hat hónapig kettős TAG terápiában részesültek (100 mg Aspirin, 75 mg Clopidogrel).

A carotis stent átjárhatóságának vizsgálata a beavatkozást követő 24 órával, carotis ultrahang alapján történt. A BAO-ban részesült betegek esetében minden alkalommal 4-6 héten belül kontroll DSA-t végeztünk, és amennyiben az EACI nagyfokú restenosisát azonosítottuk, elektív carotis stent implantáció történt.

### **5.3 Eredmények**

Vizsgálatunkba összesen 101 beteget (életkor:  $67 \pm 10$  év; 38,6% nő) vontunk be, közülük 29 (28,7%) BAO és 72 (71,3%) ACS kezelésben részesült az intracranialis MT-t megelőzően. A teljes betegpopuláció és a vizsgált betegcsoportok paramétereit a 3. Táblázat foglalja össze. A BAO-val kezelték kissé idősebbek voltak ( $70 \pm 9$  év vs.  $66 \pm 10$  év,  $p = 0,054$ ), és náluk magasabb volt a társbetegségek - úgymint a hipertonia – aránya (100,0% vs. 59,4%,  $p < 0,001$ ). Az érkezéskori stroke súlyosságában szignifikáns különbség nem mutatkozott a csoportok között, a beválogatott betegek median érkezéskori NIHSS értéke 12 pont volt, a median ASPECTS pontszám 9 pont és a mCTA medianja pedig 4 pont volt. A NÉO lokalizációját tekintve az esetek 29,7%-ban a t-ACI szakasz, 54,5%-ban az ACM M1 szakasz és 15,8%-ban az ACM M2 szakasz záródott el. A MT-t megelőzően IVT-ben 27 (26,7%) beteg részesült. A beavatkozás részletes paramétereit tekintve, a tünetek kezdetétől az artériás punkcióig eltelt idő median értéke 347 perc volt. A BAO-val kezelték esetében mérsékelten

rövidebb volt a beavatkozás időtartama (43 vs. 49 perc,  $p=0,450$ ). Sikeres rekanalizációt az összes beteg 83,2%-nál sikerült elérni, és gyakoribb volt az ACS-ben részesülők körében (86,1% vs. 75,9%,  $p=0,213$ ), azonban az intraprocedurális komplikációk (9,7% vs. 3,4%,  $p = 0,291$ ) és a distalis embolizációk aránya (39,1% vs. 17,9%,  $p = 0,043$ ) ezen betegcsoport esetén szintén magasabb volt.

Összesen 7 (6,9%) alkalommal volt detektálható sICH, amely az ACS alkalmazását követően mérsékelten gyakrabban alakult ki (8,3% vs. 3,4%,  $p = 0,382$ ), habár a különbség nem bizonyult szignifikánsnak. A sICH-t szenvedett betegek esetén szignifikánsan magasabb volt az intraprocedurális komplikáció, a stroke-ot követő 24 és 72 órával mért NIHSS pontszám és a 90 napos mortalitás aránya (Függelék 1. Táblázat). A 90 napos utánkövetés során összesen 52 (53,6%) beteg ért el kedvező funkcionális kimenetelt és 20 (19,8%) beteg meghalt. Négy betegről nem állt rendelkezésünkre utánkövetési adat (4,0%). Az ACS csoportban 37 (54,4%), míg a BAO-val kezelték esetén 15 (51,7%) alkalommal volt rögzíthető a jó funkcionális eredmény ( $p=0,808$ ), a halálozási arány mérsékelten alacsonyabb volt a BAO csoportban (13,8% vs. 23,5%,  $p = 0,278$ ) 90 nappal a stroke-ot követően.

**3. Táblázat** Demográfiai adatok és klinikai paraméterek eloszlása a TO miatt EVK-ben részesülők között.

	Teljes populáció (n=101)	ACS (n=72)	BAO (n=29)	p-érték
Életkor, év, átlag (±SD)	67 (±10)	66 ± 10	70 ± 9	0,054
Nem, nő, % (n)	38,6 (39)	34,7 (25)	48,3 (14)	0,206
Dohányzás, % (n) 36 HA	66,2 (43)	66,0 (31)	66,7 (12)	0,957
Rendszeres alkoholfogyasztás, % (n) 36 HA	38,5 (25)	38,3 (18)	38,9 (7)	0,965
Hipertónia, % (n) 3 HA	71,4 (70)	59,4 (41)	100,0 (29)	<0,001
Diabetes mellitus, % (n) 4 HA	20,6 (20)	20,3 (14)	21,4 (6)	0,900
Hyperlipidaemia, % (n) 4 HA	45,4 (44)	42,6 (29)	51,7 (15)	0,411
Pitvarfibrilláció, % (n)	19,8 (20)	16,7 (12)	27,6 (8)	0,213
Korábbi stroke vagy TIA, % (n) 7 HA	18,1 (17)	19,4 (13)	14,8 (4)	0,601
Felvételkor TAG kezelés, % (n) 9 HA	22,8 (21)	18,2 (12)	34,6 (9)	0,091
Felvételkor antikoaguláns kezelés, % (n) 9 HA	8,7 (8)	6,1 (4)	15,4 (4)	0,153
Felvételkor NIHSS, median (IQR)	12 (9-16)	12 (9-16)	13 (9-16)	0,450
24 órás NIHSS, median (IQR)	8 (4-13)	8 (4-13)	8 (6-11)	0,591
72 órás NIHSS, median (IQR)	7 (4-11)	7 (4-10)	8 (6-11)	0,432
ASPECTS, median (IQR)	9 (8-9)	8 (8-9)	9 (8-9)	0,213
mCTA kollaterális pont, median (IQR)	4 (3-4)	4 (3-4)	4 (3-4)	0,938
<b>NÉO lokalizáció</b>				
t-ACI, % (n)	29,7% (30)	29,2 (21)	31,0 (9)	0,853
ACM M1, % (n)	54,5% (55)	56,9 (41)	48,3 (14)	0,429
ACM M2, % (n)	15,8 % (16)	13,9 (10)	20,7 (6)	0,397
IVT, % (n)	26,7 (27)	25,0 (18)	31,0 (9)	0,535
Tünetkezdet-punkció idő, median (IQR)	347 (230-655)	360 (235-655)	310 (215-665)	0,838
Punkció-revascularizáció idő, median (IQR)	47 (33-64)	49 (33-65)	43 (30-60)	0,450
Tünetkezdet-revascularizáció idő, median (IQR)	400 (275-725)	400 (275-725)	385 (270-680)	0,832
Sikeres rekanalizáció (mTICI ≥ 2b), % (n)	83,2 (84)	86,1 (62)	75,9 (22)	0,213
First pass effect, % (n) 4 HA	53,6 (52)	55,1 (38)	50,0 (14)	0,650
Komplikációk (disszekció, perforáció, SAV), % (n)	7,9 (8)	9,7 (7)	3,4 (1)	0,291
Distalis embolizáció, % (n) 4 HA	32,0 (31)	39,1 (27)	17,9 (5)	0,043
Korai stent thrombosis, % (n)	5 (5)	8,8 (5)	-	
sICH, % (n)	6,9 (7)	8,3 (6)	3,4 (1)	0,382
90 napos mRS 0-2, % (n) 4 HA	53,6 (52)	54,4 (37)	51,7 (15)	0,808
90 napos mortalitás, % (n) 4 HA	20,6 (20)	23,5 (16)	13,8 (4)	0,278

Rövidítések: TO, tandem okklúzió; EVK, endovascularis kezelés; ACS, akut carotis stent; BAO, önálló ballon angioplasztika; SD, standard deviáció; IQR, interquartile range; HA, hiányzó adat; TIA, transient ischaemic attack; TAG, trombocita aggregáció gátló; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score; mCTA, multifázisos CT angiográfia; NÉO, nagyérokklúzió; t-ACI, terminális arteria carotis interna; ACM, arteria cerebri media; IVT, intravénás thrombolysis; mTICI, modified thrombolysis in cerebral infarction; SAV, subarachnoideális vérzés; sICH, szimptomás intracranialis vérzés; mRS, módosított Rankin Skála

Az univariáns analízis során azonosított szignifikáns prediktorokat a 4. Táblázat mutatja be. A regressziós analízist követően a fiatalabb életkor ( $p = 0,049$ ), az alacsonyabb kiindulási NIHSS pontszám ( $p = 0,033$ ), a pitvarfibrilláció hiánya ( $p = 0,009$ ) és a sikeres rekanalizáció ( $p = 0,027$ ) bizonyult független prediktorának a 90 napos kedvező funkcionális kimenetelnek, míg a magasabb életkor ( $p = 0,031$ ), a magasabb 24 órás NIHSS pontszám ( $p = 0,010$ ), az alkoholfogyasztás ( $p = 0,025$ ) és a sICH jelenléte ( $p = 0,034$ ) mutatott szignifikáns összefüggést a 90 napos halálozással. Annak ellenére, hogy a distalis embolizáció



szignifikánsan gyakrabban fordult elő az ACS-el kezelt betegek esetén, nem bizonyult a vizsgált kimenetek független prediktorának. A regressziós analízis eredményeit a 5. Táblázatban foglaltuk össze.

**4. Táblázat** A 90 napos kedvező funkcionális kimenetel és mortalitás univariáns analízis során azonosított prediktorai.

	mRS ≤ 2		mRS 6	
	Igen (n=52)	Nem (n=45)	Igen (n=20)	Nem (n=77)
Eletkor, év, átlag (±SD)	64 (±10)	71 ± 10*	72 ± 9	66 ± 10*
Nem, nő, % (n)	32,7 (17)	44,4 (20)	40,0 (8)	37,7 (29)
Dohányzás, % (n) 35 HA	74,4 (29)	56,5 (13)	80,0 (8)	65,4 (34)
Alkohol fogyasztás, % (n) 34 HA	33,3 (13)	48,8 (22)	70,0 (7)	34,0 (18)*
Hypertonia, % (n) 3 HA	68,6 (35)	74,4 (32)	68,4 (13)	72,0 (54)
Diabetes Mellitus, % (n) 4 HA	15,7 (8)	28,6 (12)	31,6 (6)	18,9 (14)
Hyperlipidaemia, % (n) 4 HA	38,8 (19)	47,7 (21)	47,4 (9)	41,9 (31)
Pitvarfibrilláció, % (n)	5,8 (3)	37,8 (17)*	30,0 (6)	18,2 (14)
Korábbi stroke vagy TIA, % (n) 7 HA	14,3 (7)	22,0 (9)	22,2 (4)	16,7 (12)
Felvételkori TAG kezelés, % (n) 9 HA	12,5 (6)	39,5 (15)	40,0 (6)	20,5 (15)
Felvételkori antikoaguláns kezelés, % (n) 9 HA	2,0 (1)	17,9 (7)*	13,3 (2)	8,2 (6)
Felvételkori NIHSS, median (IQR)	11 (8-14)	13 (11-17)*	14 (12-17)	12 (9-16)
24 órás NIHSS, median (IQR)	5 (2-8)	12 (9-19)*	17 (9-27)	7 (4-11)*
72 órás NIHSS, median (IQR)	4 (1-7)	11 (8-19)*	17 (9-25)	6 (3-9)*
ASPECTS, median (IQR)	9 (8-10)	9 (8-9)	8 (8-9)	9 (8-9)
mCTA kollaterális pont, median (IQR)	4 (3-4)	4 (3-4)	3 (3-4)	4 (3-4)*
IVT, % (n)	23,1 (12)	28,9 (13)	30,0 (6)	24,7 (19)
Tünetkezdet-punkció idő, median (IQR)	360 (235-665)	334 (225-590)	390 (225-452)	330 (235-685)
Punkció–revascularizáció idő, median (IQR)	45 (32-60)	50 (40-73)	50 (45-73)	45 (30-60)
Tünetkezdet-revascularizáció idő, median (IQR)	400 (275-725)	429 (271-715)	470 (291-507)	395 (275-755)
Sikeres rekanalizáció (TICI ≥ 2b), % (n)	94,2 (49)	73,3 (33)*	80,0 (16)	85,7 (66)
First pass effect, % (n) 2 HA	57,7 (30)	48,8 (21)	47,4 (9)	55,3 (42)
Komplikációk (disszekció, perforáció, SAV), % (n)	7,7 (4)	6,7 (3)	5,0 (1)	7,8 (6)
Distalis embolizáció, % (n) 4 HA	35,3 (18)	33,3 (14)	27,8 (5)	36,0 (27)
sICH, % (n)	1,9 (1)	11,1 (5)	25,0 (5)	1,3 (1)*

\* p < 0.05.

Rövidítések: ACS, akut carotis stent; BAO, önálló ballon angioplasztika; SD, standard deviáció; IQR, interquartile range; HA, hiányzó adat; TIA, transient ischaemic attack; TAG, thrombocytá aggregáció gátló; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score; mCTA, multifázisos CT angiográfia; NÉO, nagyérokklúzió; t-ACI, terminális artéria carotis interna; ACM, artéria cerebri media; IVT, intravénás thrombolysis; mTICI, modified thrombolysis in cerebral infarction; SAV, subarachnoideális vérzés; sICH, szimptomás intracranialis vérzés; mRS, módosított Rankin Skála

## 5. Táblázat A regressziós analízis eredményei.

	OR (95% CI)	p-érték
<i>mRS ≤ 2 (90 nap)</i>		
Életkor	0.945 (0.893 – 1,000)	0.049
NIHSS (felvételtkor)	0.899 (0.815 – 0.991)	0.033
Pitvarfibrilláció	0.115 (0.023 – 0.589)	0.009
Sikeres rekanalizáció (mTICI ≥2b)	5.806 (1.219 – 27,662)	0.027
Felvételtkori antikoaguláns kezelés	1.210 (0.091 – 16,080)	0.885
<i>mRS 6 (90 nap)</i>		
Életkor	1.150 (1.013 – 1.307)	0.031
NIHSS (24 órás)	1.256 (1.057 – 1.492)	0.010
Rendszeres alkoholfogyasztás	15,755 (1.413 – 175.730)	0.025
mCTA pont	0.402 (0.149 – 1.088)	0.073
sICH	15.264 (1.228 – 189.710)	0.034

Rövidítések: OR, odds ratio; CI, confidence interval; mRS, módosított Rankin Skála; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; mTICI, modified thrombolysis in cerebral infarction; mCTA, multifázisos CT angiográfia; sICH, szimptomás intracranialis vérzés

### 2.1. *Diszkusszió*

A korábbi nagy, randomizált vizsgálatok alacsony arányban reprezentálták a TO-t szenvedett betegpopulációt, így elsősorban kis esetszámú, retrospektív vizsgálatokat végeztek ebben a kérdéskörben. Fontos kiemelni, hogy ezek a vizsgálatok elsősorban a léziók megnyitásának sorrendjét és nem a megnyitásuk módját vizsgálták, ezáltal az optimális EVK-ről rendelkezésre álló adatok továbbra is korlátozottak és tisztázásra szorulnak.

Vizsgálatunkban 90 nappal a stroke-ot követően 52-en (53,6%) értek el kedvező funkcionális kimenetelt, míg 20 (20,6%) beteg meghalt. Eredményeink megegyeznek a korábbi tanulmányokban közöltekkel és megerősítik az EVK hatékonyságát és szükségességét. Továbbá kimutatható, hogy a BAO-val kezelt betegek esetén ugyan némileg alacsonyabb volt a kedvező kimenetelek aránya, azonban az ACS-ben részesülőknél mérsékelten gyakoribb volt a vérzéses transzformációk és a 90 napon belüli halálozás előfordulása, illetve szignifikánsan magasabb volt a distalis embolizáció kialakulásának rizikója is.

Csupán néhány korábbi tanulmány vizsgálta a distalis embolizáció mértékét az EVK típusa szerint. Li és mtsai. arról számoltak be vizsgálatukban, hogy magasabb arányban detektáltak distalis embolizációt a standard metodika szerint végzett önálló ballon angioplasztikával kezelt betegcsoportban (90). Ezzel szemben, vizsgálatunkban szignifikánsan gyakoribb volt az embolizáció az ACS-ben részesülők esetén. A különbség a korábban bemutatott BAT technikával magyarázható, mivel a ballon és a mikrokatóter együttesének

EACI-n való áthaladását a lézió területi atherosclerotikus depozitumok manuális aspirációja követte (88,91). A teljes sikeres revascularizációs arány 83,2% volt, amely megegyezik a korábbi vizsgálatokban közölt arányokkal (83-94%), illetve a vizsgált csoportok között nem mutatkozott szignifikáns különbség, habár a BAO-val kezelték körében mérsékelten alacsonyabb volt a sikeres rekanalizációs arány (92). Vizsgálatunkban a sikeres artériás rekanalizáció független prediktorát képezte a kedvező funkcionális kimenetelnek. A sikeres rekanalizációban részesülők esetében a kedvező kimenetel valószínűsége majdnem hatszorosa volt a sikertelen rekanalizáltakéhoz képest. A vizsgálat során összesen 7 (6,9 %) alkalommal volt detektálható sICH, amely gyakrabban fordult elő akut stentelést követően, azonban a különbség nem bizonyult szignifikánsnak. Az sICH-t szenvedett betegek esetén kimutatható volt a szignifikánsan magasabb arányú intraprocedurális komplikáció, a magasabb 24 órás és 72 órás NIHSS pontszám és a 90 napos mortalitás előfordulása. A magasabb sICH arány háttérében feltételezhető az akut stent thrombosis megelőzéséhez alkalmazott intraprocedurális és a magasabb dózisú postprocedurális TAG antithrombotikus hatása. Jelenleg korlátozottak az adatok az optimális periprocedurális TAG kezelést illetően ACS esetén. A legfrissebb Delphi konszenzus alapján közvetlenül a stent beültetést megelőzően - az általunk is alkalmazott - 500 mg IV Aspirin bólus - az elsőként választandó (93).

#### ***5.4 Limitáció és konklúzió***

E vizsgálatunkat is limitálja, a prospektív adatok retrospektív módon történt elemzése és a viszonylag alacsony betegszám. Megemlítendő, hogy a korábban végzett vizsgálatok többségében egycentrumosak és teljesen retrospektívek voltak és általában kevesebb betegadatot dolgoztak fel. További lehetséges limitáló tényező a multicentrikusság okozta esetleges heterogenitás előfordulása az endovascularis technikát illetően. Mindemellett kiemelendő, hogy a TO során elsődlegesen végzett thrombaspiratio és a BAT technika alkalmazását eddig kevésbé vizsgálták, illetve az ehhez kapcsolódó tanulmányok száma is korlátozott.

Vizsgálatunk eredményei alapján a tandem elzáródásokban alkalmazott endovascularis kezelés kellően hatékony és biztonságos, így az arra alkalmas betegeknél javasolt annak elvégzése. Eredményeink alátámasztják, hogy a BAT technika szerint végzett önálló ballon angioplasztika hasonló kedvező kimeneteli aránnyal rendelkezik, mint az akut carotis stent beültetés, azonban a vérzéses transzformáció és halálozás mérsékelten ritkábban fordul elő.

## ***6. A diabetes mellitus és a felvételtkori hiperglikémia klinikai kimeneteleket befolyásoló hatásának vizsgálata rekanalizációs kezelést követően***

### ***6.1 Bevezetés***

#### ***6.1.1 Diabetes mellitus, felvételtkori hiperglikémia és az ischaemiás stroke közötti összefüggés***

A diabetes mellitus (DM) és a felvételtkori hiperglikémia (FHG) az AIS jelentős rizikófaktorai közé tartoznak. A DM-ban szenvedő betegek AIS kialakulásának rizikója több, mint kétszerese a nem cukorbetegkéhez képest (94). A DM káros érrendszeri hatásai magukban foglalják az endothelium diszfunkcióját, az érfal gyulladását és a szervezet fokozott thrombotikus aktivitását, amelyek együttesen atherothrombosishoz és végül érelzáródáshoz vezethetnek (95-97).

Mindemellett, a nem DM-os betegek esetén is körülbelül 30-40%-ban került FHG rögzítésre az AIS ellátása során (94). A stroke bekövetkezésekor kialakuló szimpatikus idegrendszeri aktiváció és következetes katekolamin szint emelkedés fokozza a glikogenezist, a glukoneogenezist, a proteolízist és a lipolízist egyaránt, illetve a megemelkedett keringő adrenalin gátolja az inzulin receptorához való kapcsolódását és ezáltal a sejtek glükózfelvételét (98). Mindezen folyamatok hozzájárulnak a glükózszint emelkedéséhez az akut stroke során. Jellemzően a FHG-val rendelkező betegpopuláció tartósabb kórházi ellátásra szorul, gyakoribb a rossz klinikai kimenetel és a mortalitás előfordulása (99). Feltételezhető, hogy a stroke során jelentkező hiperglikémia a nem diabeteses betegpopuláció esetében nagyobb mértékben befolyásolja a klinikai kimenetelt a cukorbetegkéhez képest. Ezt támasztja alá a Guillermo és mtsai. által 2001-ben közzétett tanulmány, amely leírja, hogy azok a kritikus állapotú betegek, akiknél korábban ugyan nem volt ismert a DM, de a felvételtkor magas vércukorérték (VC) került rögzítésre (felvételtkori VC  $\geq 7$  mmol/L) azoknál 9-szer, míg a DM-al és FHG-val rendelkező betegekénél 5-ször volt gyakoribb a kórházi mortalitás a normoglikémiás betegekkel szemben (100). Ennek hátterében a FHG okozta potenciális szervezetet károsító hatásai állhatnak, amelyek közé tartozik a vér-agy gát (VAG) integritásának zavara, az anaerob glikolízis miatti laktát szint emelkedés és a következetes intracellularis acidosis az ischaemiás régióban, amely fokozza az ischaemiás károsodás kiterjedését, illetve az emelkedett vércukorszint okozta hiperinsulinémia megemeli a plasminogén aktivátor inhibitor szintjét, így hozzájárul a fibrinolitikus aktivitás csökkenéséhez, ezáltal károsodik a szervezet rekanalizációs

képessége és a koagulációs-fibrinolitikus egyensúly felborul (98).

### ***6.1.2 Emelkedett vércukor és rekanalizációs terápiák közötti kapcsolat***

Az emelkedett vércukorszint anti-fibrinolitikus hatásának (a fibrinolitikus aktivitás csökkentése és a plazminogén aktivátor inhibitor [PAI-1] szint növelése) következtében csökken az rt-PA thrombolitikus hatása, ezáltal csökken a rekanalizációs hatékonyság. Ezt az összefüggést több korábbi vizsgálat is megerősítette (101-103). Az NINDS rt-PA vizsgálatban az érkezőkori emelkedett vércukorszint összefüggést mutatott többek között a tartósabb kórházi ellátással, a nagyobb ellátási költségekkel és magasabb halálozási aránnyal (104). Mindazonáltal, az emelkedett vércukor és a thrombectomiát követő klinikai kimenetel közötti összefüggést vizsgáló irodalom száma korlátozott mennyiségű. Az ezzel kapcsolatos nagyobb tanulmányok (randomizált MT vizsgálatok post-hoc analízisei) eredményei is egymással ellentmondóak. A SWIFT vizsgálat eredményein alapuló korábbi tanulmány kimutatta a FHG és a 90 napos kedvezőtlen funkcionális kimenetel közötti kapcsolatot, habár az összefüggés csak az inkomplett rekanalizációban részesülők esetében volt szignifikáns (105). Ezzel szemben a MR CLEAN vizsgálat adatait elemző másik post-hoc tanulmány nem mutatott ki szignifikáns kapcsolatot az emelkedett érkezőkori vércukorszint és a kedvezőtlen klinikai kimenetek között thrombectomiát követően (106).

Mindezek alapján vizsgálatunk elsődleges célja a DM és a FHG klinikai kimenetekre gyakorolt prognosztikai hatásának vizsgálata volt a rekanalizációs kezelésben részesült AIS-ot szenvedett betegek esetén. További célunk e kockázati tényezők klinikai kimenetelt potenciálisan befolyásoló hatásának rekanalizációs terápia szerinti (önálló IVT vagy MT) különálló vizsgálata volt.

## ***6.2 Módszerek***

### ***6.2.1 Vizsgált betegpopuláció***

Vizsgálatunkba minden olyan beteg beválogatásra került, aki 2017 novembere és 2020 januárja között AIS miatt rekanalizációs terápiában részesült. A rekanalizációs kezelés magában foglalta az önálló IVT-t és MT-t egyaránt. A felvételtkor glükóz értékek a rekanalizációs kezelést megelőzően kerültek rögzítésre. A 7,8 mmol/L feletti felvételtkor glükóz értéket tekintettük hiperglikémiának, amely megfelel az Amerikai Diabetes Társaság kritériumainak (107). Minden olyan beteg, akinél a kórtörténetben korábban felismerésre került a DM vagy a felvételtkor részesült inzulin és/vagy orális antidiabetikum terápiában, besorolásra került a DM csoportba.

## **6.3 Eredmények**

### **6.3.1 A teljes vizsgált betegpopuláció eredményei**

Összesen 695 beteget válogattunk be (45,0% nő) a vizsgált időszak során a három közreműködő stroke centrumból. Önálló IVT kezelésben 565 (81,3%) beteg részesült, míg 130 (18,7%) esetben történt MT. A teljes betegpopuláció vizsgált paramétereit az 6. Táblázat foglalja össze. A betegek median életkora 69 év volt (IQR 60-77). A betegek 26,2%-a (n=182) rendelkezett DM kórtörténettel. A diabeteses betegek szignifikánsan idősebbek voltak (72 vs. 67 év,  $p < 0,001$ ) és magasabb BMI-vel (28,1 vs. 25,8 kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ) rendelkeztek. A társbetegségek szignifikánsan gyakrabban fordultak elő a diabeteses csoportban, mint például a hipertónia (92,7% vs. 74,5%,  $p < 0,001$ ), a PF (23,0% vs. 15,6%,  $p = 0,027$ ) és az ischaemiás szívbetegség (41,0 vs. 18,2%,  $p < 0,001$ ), illetve gyakrabban részesültek antithrombotikus kezelésben (55,4% vs. 33,1%,  $p < 0,001$ ; 15,8% vs. 9,5%,  $p = 0,025$ ). Az érkezéskori paramétereket illetően, a felvételi NIHSS-pontszám median értéke 7 pont (IQR 5–11), az ASPECTS median értéke 10 pont (IQR 9–10), illetve a median mCTA pontszám 5 pont (IQR 4–5) volt. A median felvételi szérum glükóz 6,6 mmol/l volt (IQR 5,8-8,3). A FHG aránya (60,6% vs. 20,0%,  $p < 0,001$ ), a median érkezéskori vércukorszint (8,7 vs. 6,4 mmol/l,  $p < 0,001$ ) és kreatinin érték (91 vs. 81 mg/dl,  $p < 0,001$ ) magasabb volt a diabeteses populációban. A 90 napos utánkövetés során, a kedvező funkcionális kimenetel aránya 62,1% volt, míg a halálozási arány 14,3% volt a teljes vizsgált populációban. A kedvezőtlen funkcionális kimenetel (mRS 3-6) előfordulása a stroke-ot követő 3 hónappal gyakoribb volt (51,1% vs. 33,3%,  $p < 0,001$ ) és a mortalitási ráta is szignifikánsan magasabb volt (21,9% vs. 11,6%,  $p < 0,001$ ) a diabeteses betegeknél. Összesen 25 esetben (3,6%) detektáltunk szimptomás vérzéses eseményt, amely szintén magasabb arányban fordult elő a diabeteses betegcsoportban (7,8% vs. 2,2%,  $p = 0,001$ ).

**6. Táblázat** Demográfiai adatok és klinikai paraméterek eloszlása a teljes betegpopulációban.

	Teljes populáció (n=695)	DM (n=182)	non-DM (n=513)	p-érték
Életkor, év, átlag (IQR)	69 (60-77)	71 (64-78)	67 (59-77)	<0,001
Nem, nő, % (n)	45,0 (313)	46,7 (85)	44,4 (228)	0,599
Hypertonia, % (n)	79,2 (548)	92,7 (166)	74,5 (382)	<0,001
Hyperlipidaemia, % (n)	62,1 (394)	69,1 (114)	59,7 (280)	0,032
Pitvarfibrilláció, % (n)	17,5 (119)	23,0 (40)	15,6 (79)	0,027
Ischaemiás szívbetegség, % (n)	23,9 (157)	41,0 (68)	18,2 (89)	<0,001
Korábbi stroke vagy TIA, % (n)	22,0 (148)	29,2 (49)	19,6 (99)	0,009
Felvételkori TAG kezelés, % (n)	37,4 (250)	55,4 (97)	31,0 (153)	<0,001
Felvételkori antikoaguláns kezelés, % (n)	11,1 (74)	15,8 (27)	9,5 (47)	0,025
Felvételkori NIHSS, median (IQR)	7 (5-11)	7 (5-11)	7 (4-11)	0,964
24 órás NIHSS, median (IQR)	4 (1-8)	4 (2-8)	4 (1-8)	0,762
72 órás NIHSS, median (IQR)	3 (1-7)	3 (1-7)	3 (1-7)	0,236
Felvételkori SBP, Hgmm, median (IQR)	160 (140-180)	168 (144-189)	160 (140-180)	0,021
Felvételkori DBP, Hgmm, median (IQR)	89 (80-100)	87 (80-100)	90 (79-100)	0,671
BMI, kg/m <sup>2</sup>	26,3 (23,3-31,1)	28,1 (25,5-33,2)	25,8 (23,0-29,5)	<0,001
ASPECTS, median (IQR)	10 (9-10)	10 (9-10)	10 (9-10)	0,372
mCTA kollaterális pont, median (IQR)	5 (4-5)	5 (4-5)	5 (4-5)	0,112
<b>Felvételkori laboreredmények</b>				
Vércukor, mmol/L, median (IQR)	6,6 (5,8-8,3)	8,7 (6,8-11,5)	6,4 (5,6-7,4)	<0,001
Felvételkori hiperglikémia, % (n)	30,4 (201)	60,6 (103)	20,0 (98)	<0,001
Leukocita, G/L, median (IQR)	8,2 (6,7-10,2)	8,3 (6,9-10,6)	8,2 (6,6-10,0)	0,279
C-reaktív protein, mg/L, median (IQR)	3,2 (1,4-7,0)	3,2 (1,6-7,9)	3,2 (1,4-6,3)	0,721
Kreatinin, mg/dL, median (IQR)	83 (70-101)	91 (74-113)	81 (68-97)	<0,001
Tünetkezdet-érkezési idő, perc, median (IQR)	85 (58-128)	89 (59-144)	83 (58-122)	0,075
Érkezés-punkciós idő, perc, median (IQR)	52 (36-71)	52 (36-74)	52 (36-70)	0,965
Thrombolysis, % (n)	88,9 (618)	89,6 (163)	88,7 (455)	0,749
Thrombectomy, % (n)	18,7 (130)	18,1 (33)	18,9 (97)	0,817
sICH, % (n)	3,6 (25)	7,8 (14)	2,2 (11)	<0,001
90-napos mRS ≤ 2, % (n)	62,1 (422)	48,9 (87)	66,7 (335)	<0,001
90-napos mRS > 2, % (n)	37,9 (258)	51,1 (91)	33,3 (167)	<0,001
90-napos mortalitás, % (n)	14,3 (97)	21,9 (39)	11,6 (58)	<0,001

Rövidítések: DM, diabetes mellitus; IQR, interquartile range; TIA, transient ischaemic attack; TAG, thrombocytá aggregáció gátló; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Skála; SBP, szisztolés vérnyomás; DBP, diasztolés vérnyomás; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score; mCTA, multifázisos CT angiográfia; sICH, szimptomás intracranialis vérzés; mRS, módosított Rankin Skála; TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

A regressziós analízis során, a kimeneteket potenciálisan befolyásoló prediktorok adjusztálását követően, a DM és a FHG független összefüggést mutatott a 90 napos kedvezőtlen funkcionális kimenetellel (OR 2,02, 95% CI 1,31–3,11,  $p = 0,001$ ; OR 2,09, 95% CI 1,39–3,14,  $p < 0,001$ ), a 90 napos mortalitással (OR 2,45, 95% CI 1,35–4,47,  $p = 0,003$ ; OR 2,42, 95% CI 1,37–4,28,  $p = 0,002$ ) és a sICH-el (OR 4,32, 95% CI 1,54–12,09,  $p = 0,005$ ; OR 4,61, 95% CI 1,58–13,39,  $p = 0,005$ ). A DM, FHG és a vizsgált klinikai kimenetek közötti kapcsolatot a 7. Táblázat foglalja össze.

**7. Táblázat** A DM, FHG és a vizsgált kimenetek közötti összefüggések a teljes betegpopulációban.

	<i>Diabetes mellitus</i>				<i>Felvételkori hiperglikémia</i>			
	Nem adjusztált OR (95% CI)	p-érték	Adjusztált* OR (95% CI)	p-érték	Nem adjusztált OR (95% CI)	p-érték	Adjusztált* OR (95% CI)	p-érték
90-napos mRS 0-2	0,48 (0,34 – 0,68)	<0,001	0,50 (0,32 – 0,76)	<0,001	0,43 (0,30 – 0,60)	<0,001	0,48 (0,32 – 0,72)	<0,001
90-napos mRS > 2	2,10 (1,48 – 2,97)	<0,001	2,02 (1,31 – 3,11)	0,001	2,35 (1,67 – 3,31)	<0,001	2,09 (1,39 – 3,14)	<0,001
90-napos mortalitás	2,15 (1,37 – 3,36)	0,001	2,45 (1,35 – 4,47)	0,003	2,63 (1,68 – 4,14)	<0,001	2,42 (1,37 – 4,28)	0,002
sICH	3,80 (1,69 – 8,52)	0,019	4,32 (1,54 – 12,09)	0,005	4,50 (1,88 – 10,80)	0,001	4,61 (1,58 – 13,39)	0,005

\*Adjusztálva: életkor, nem, felvételi NIHSS, Ischaemiás szívbetegség, CRP, IVT, Tünetkezdet-érkezési idő  
Rövidítések: OR, odds ratio; CI, confidence interval; mRS, módosított Rankin skála; sICH, szimptomás intracranialis vérzés

Mivel a rekanalizációs módszer különbözött, illetve a NÉO jelenléte és a stroke súlyossága is eltérést mutatott a vizsgált betegek között, alcsoport analízist végeztünk. Ezáltal lehetőségünk nyílt a rekanalizációs terápia szempontjából homogén betegcsoportok összehasonlítására.

### 6.3.2 A MT-val kezelt betegek eredményei

Összesen 130 beteg (53,1% nő) részesült MT-ban, közülük 33 (25,4%) esetben volt felderíthető diabetes a kórelőzményben. A MT-val kezelt alcsoport paramétereit a 8. Táblázat foglalja össze. Az átlagéletkor  $68 \pm 13$  év volt. A diabeteses betegcsoportnál magasabb volt a felvételi median vércukorszint (7,9 vs. 6,6 mmol/L,  $p = 0,001$ ), a FHG aránya (59,3% vs. 25,3%,  $p = 0,001$ ), illetve alacsonyabb volt a megelőző IVT-re alkalmas betegek száma (21,2% vs. 47,4%,  $p = 0,008$ ). A MT paramétereit tekintve, a tünetek kezdetétől az artériás punkcióig eltelt median időtartam 230 (IQR 182-300) perc volt. A tünetek megjelenésétől a revascularizációig eltelt idő mérsékelten hosszabb volt a diabeteses betegcsoportban (305 vs. 257 perc,  $p = 0,192$ ), a különbség azonban nem bizonyult szignifikánsnak. Továbbá, nem



mutatkozott szignifikáns különbség a sikeres rekanalizációk arányában (81,8% vs. 89,6%,  $p = 0,243$ ) és az eljárás során keletkezett szövődmények előfordulásában sem a csoportok között (10,3% vs. 9,5%,  $p = 0,898$ ), habár az intracranialis vérzéses események szignifikánsan gyakoribbak voltak a diabetesben szenvedőknél (18,2% vs. 6,2%,  $p = 0,040$ ).

Három hónappal a stroke-ot követően a kedvező funkcionális kimenetel szignifikánsan gyakoribb (43,3% vs. 24,2%,  $p = 0,046$ ), míg a halálozási arány szignifikánsan ritkábban fordult elő (21,6% vs. 39,3,  $p = 0,037$ ) a nem diabeteses populációban. A DM, FHG és a 90 napos klinikai kimenetek közötti összefüggéseket a 9. Táblázat mutatja be. Az adjusztálást megelőzően kimutatható volt az összefüggés a DM, FHG és a 90 napos kedvezőtlen funkcionális kimenetel, 90 napos halálozás és a sICH között. A regressziós analízist követően a DM és FHG egyaránt független kapcsolatot mutatott a 90 napos halálozással (OR 3,72, 95% CI 1,04–13,34,  $p = 0,044$ ; OR 3,76, 95% CI 1,11–12,76,  $p = 0,034$ ) és az intracranialis vérzéses eseményekkel (OR 12,45, 95% CI 1,73–89,60,  $p = 0,012$ ; OR 7,36, 95% CI 1,26–44,18,  $p = 0,029$ ). Ugyan a FHG és a 90 napos kedvezőtlen funkcionális kimenetel közötti korreláció az adjusztálást követően is megmaradt (OR 6,99, 95% CI 1,98–24,72,  $p = 0,003$ ), azonban a DM esetén ez a kapcsolat nem került megerősítésre (OR 2,32, 95% CI 0,54 – 10,00,  $p=0,259$ ).

Mindemellett a DM és a FHG jelenléte és az MT-t követő sikeres rekanalizáció között nem találtunk szignifikáns kapcsolatot (OR 0,39, 95% CI 0,09–1,67,  $p = 0,205$ ; OR 0,42, 95% CI 0,09–1,97,  $p = 0,274$ ).

**8. Táblázat** Demográfiai adatok és klinikai paraméterek eloszlása az MT-val kezelt betegcsoportban.

	Teljes populáció (n=130)	DM (n=33)	non-DM (n=97)	p-érték
Életkor, év (SD)	68 (13)	71 (10)	67 (13)	0,193
Nem, nő, % (n)	53,1 (69)	63,6 (21)	49,5 (48)	0,159
Hypertonia, % (n)	81,3 (104)	96,8 (30)	76,3 (74)	0,011
Pitvarfibrilláció, % (n)	41,5 (51)	54,8 (17)	37,0 (34)	0,080
Ischaemiás szívbetegség, % (n)	38,1 (40)	60,9 (14)	31,7 (26)	0,011
Felvételkori NIHSS, median (IQR)	14 (7)	14 (8)	13 (7)	0,773
24 órás NIHSS, median (IQR)	9 (8)	8 (9)	9 (8)	0,262
72 órás NIHSS, median (IQR)	8 (7)	9 (8)	7 (7)	0,656
ASPECTS, median (IQR)	9 (8-10)	9 (8-10)	9 (8-10)	0,593
mCTA kollaterális pont, median (IQR)	4 (3-5)	4 (3-5)	4 (3-5)	0,568
<b>NÉO lokalizáció, % (n)</b>				
terminális ACI	20 (26)	15,2 (5)	21,6 (21)	0,420
ACM M1	46,9 (61)	48,5 (16)	46,4 (45)	0,835
ACM M2	22,3 (29)	27,3 (9)	20,6 (20)	0,428
Egyéb	10,8 (14)	9,1 (3)	11,3 (11)	0,719
Vércukor, mmol/L, median (IQR)	7,0 (6,1 – 8,3)	7,9 (6,9 – 11,9)	6,6 (6,1-7,8)	0,001
Felvételkori hiperglikémia, % (n)	33,3 (38)	59,3 (16)	25,3 (22)	0,001
<b>Thrombectomia paraméterek</b>				
Tünetkezdet-érkezési idő, perc median (IQR)	79 (54 – 111)	84 (66-116)	75 (52-106)	0,201
Tünetkezdet-punkciós idő, perc median (IQR)	230 (182 – 300)	270 (213-310)	217 (175-292)	0,122
Punkció-revascularizációs idő, perc median (IQR)	35 (20 – 60)	37 (22-62)	35 (19-57)	0,365
Tünetkezdet-revascularizációs idő, perc median (IQR)	273 (217 – 355)	305 (252-369)	257 (215-336)	0,192
Megelőző IVT, % (n)	40,8 (53)	21,2 (7)	47,4 (46)	0,008
Thrombaspiratio, % (n)	86,2 (112)	84,8 (28)	86,6 (84)	0,802
Kombinált MT technika, % (n)	13,8 (18)	15,2 (5)	13,4 (13)	0,802
TICI ≥ 2b, % (n)	87,6 (113)	81,8 (27)	89,6 (86)	0,243
Intraprocedurális komplikációk, % (n)	9,7 (11)	10,3 (3)	9,5 (8)	0,898
sICH, % (n)	9,2 (12)	18,2 (6)	6,2 (6)	0,040
90-napos mRS ≤ 2, % (n)	38,4 (50)	24,2 (8)	43,3 (42)	0,046
90-napos mRS > 2, % (n)	61,5 (80)	75,8 (25)	56,7 (55)	0,046
90-napos mortalitás, % (n)	26,1 (34)	39,3 (13)	21,6 (21)	0,037

Rövidítések: DM, diabetes mellitus; IQR, interquartile range; TIA, transient ischaemic attack; TAG, trombocita aggregáció gátló; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Skála; SBP, szisztolés vérnyomás; DBP, diasztolés vérnyomás; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score; mCTA, multifázisos CT angiográfia; sICH, szimptomás intracranialis vérzés; mRS, módosított Rankin Skála; TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

**9. Táblázat** A DM, FHG és a vizsgált kimenetek közötti összefüggések a thrombectomizált alcsoportban.

	<i>Diabetes mellitus</i>				<i>Felvételkori hiperglikémia</i>			
	Nem adjusztált OR (95% CI)	p-érték	Adjusztált* OR (95% CI)	p-érték	Nem adjusztált OR (95% CI)	p-érték	Adjusztált* OR (95% CI)	p-érték
90-napos mRS 0-2	0,40 (0,16 – 0,99)	0,050	0,62 (0,18 – 2,15)	0,449	0,13 (0,05 – 0,38)	<0,001	0,14 (0,04 – 0,51)	0,003
90-napos mRS > 2	2,51 (1,01 – 6,27)	0,050	2,32 (0,54 – 10,00)	0,259	7,72 (2,66 – 22,40)	<0,001	6,99 (1,98 – 24,72)	0,003
90-napos mortalitás	2,52 (1,04 – 6,07)	0,040	3,72 (1,04 – 13,34)	0,044	3,39 (1,39 – 8,26)	0,007	3,76 (1,11 – 12,76)	0,034
sICH	3,37 (1,01 – 11,31)	0,049	12,45 (1,73 – 89,60)	0,012	4,07 (1,11 – 14,89)	0,034	7,36 (1,26 – 44,18)	0,029
Sikerese rekanalizáció	0,52 (0,17 – 1,57)	0,249	0,39 (0,09 – 1,67)	0,205	0,61 (0,19 – 1,90)	0,392	0,42 (0,09 – 1,97)	0,274

\*Adjusztálva: életkor, nem, felvételi NIHSS, Ischaemiás szívbetegség, IVT, Tünetkezdet-érkezési idő, rekanalizációs állapot.

Rövidítések: OR, odds ratio; CI, confidence interval; mRS, módosított Rankin skála; sICH, szimptomás intracranialis vérzés

### 6.3.3 Az önálló IVT-ben részesült betegek eredményei

A teljes vizsgált betegcsoport túlnyomórészt önálló IVT kezelésben részesült betegekből állt (81,3%). Következésképpen e betegcsoport jellemzői a teljes betegpopulációhoz viszonyítva nagyon hasonlóak voltak, amelyek a 3. Kiegészítő Táblázatban kerültek összefoglalásra. A csoporton belül a DM és a FHG független összefüggést mutatott a vizsgált kimenetekkel az adjusztálást megelőzően és azt követően is (4. Kiegészítő Táblázat).

## 6.4 Diskusszió

Multicentrikus vizsgálatunkban a DM és a FHG összefüggést mutatott a 90 napos kedvezőtlen funkcionális kimenettel, a 90 napos mortalitással és a szimptomás intracranialis vérzéses események megnövekedett kockázatával AIS-ot követően függetlenül a terápia során végzett rekanalizáció módjától. A teljes betegpopulációt tekintve, a kovariánsok adjusztálását követően a független kapcsolat megmaradt a vizsgált változók és a klinikai kimenetek között.

Eredményeink összhangban vannak azokkal a korábbi vizsgálatokkal, amelyek azonosították a DM-t és a FHG-t, mint fontos prediktorait a rekanalizációs kezelést követő kedvezőtlen klinikai kimenetnek. Ezek a vizsgálatok túlnyomórészt egy centrum adatait dolgozták fel, illetve a DM és FHG hatását külön-külön vizsgálták heterogén betegcsoportokon (108,109). Ezzel szemben a mi kutatásunk során ugyanazon a betegpopuláción vizsgáltuk

párhuzamosan a diabetes és az érkezőskori emelkedett glükózsztint klinikai kimenetekre gyakorolt hatását, ezzel próbálva csökkenteni a csoportok kiindulási- és demográfiai paramétereinek heterogenitását.

Az állatkísérleti modelleken alapuló közlemények korábban beszámoltak az akut stroke során kialakuló hiperglikémia és a nagyobb területű infarktusok kapcsolatáról. Az emelkedett szérum glükóz következtében, az érintett területeken kiterjedtebbé válik az ischaemiás károsodás, illetve az infarktus kialakulása is felgyorsul. Ennek hátterében a hiperglikémia okozta direkt szöveti károsodás (mitokondriális diszfunkció, laktát acidózis), az elzáródott ér csökkent mértékű rekanalizációja és a fokozott reperfúziós károsodás (emelkedett reaktív oxigén gyök és gyulladáscsökkentő citokin szint) állnak. Ezek a folyamatok együttesen járulnak hozzá a súlyosabb neuronális károsodás kialakulásához (109-113).

Mindazonáltal a DM és az emelkedett felvételtkorai glükózsztint klinikai kimenetekre gyakorolt hatása és annak mértéke jelenleg sem teljesen tisztázott a MT-ban részesülők esetén, ugyanis a korábbi randomizált vizsgálatok ehhez kapcsolódó eredményei ellentmondásosak voltak. A MR CLEAN vizsgálat eredményeinek post-hoc analízise során nem találtak összefüggést a felvételtkorai vércukorszint és a 90 napos funkcionális kimenetek között. Ezzel szemben, a SWIFT adatain alapuló hasonló vizsgálat a FHG kedvezőtlen klinikai kimenetekre gyakorolt szignifikáns hatását azonosította, habár az eredmények csak a sikertelenül rekanalizált betegek vonatkoztak. Kiemelendő, hogy ezek a kutatások külön a diabetes kimenetekre gyakorolt hatását nem vizsgálták (105,106).

Vizsgálatunkhoz hasonló thrombectomiás esetszámmal rendelkező korábbi kínai tanulmány szintén beszámolt független összefüggésről a FHG és a MT-t követő 90 napos kedvezőtlen funkcionális kimenetel, illetve a sICH között (114). Azonban fontos megemlíteni, hogy ebben a vizsgálatban csak stent-retrievert alkalmaztak, illetve a FHG és a 90 napos mortalitás közötti független kapcsolat nem került megerősítésre. Ezzel szemben, jelen vizsgálatunk során a MT módja elsődlegesen thrombaspiratioval történt, és a regressziós analízis megerősítette a szignifikáns összefüggést az érkezőskori emelkedett vércukorszint és a 90 napos halálozás között.

Az emelkedett vércukorszint és az IVT-t követő csökkent rekanalizációs hatékonyság potenciális befolyásoló tényezőit Jiang és mtsai-nak tanulmánya foglalja össze. Több különböző tényezőt azonosítottak, amelyek az IVT alkalmazásakor a szervezet csökkent fibrinolitikus válaszához vezethetnek, ezen tényezők közé tartozik az emelkedett plazminogén aktivátor inhibitor 1 (PAI-1) szint, a tPA receptor annexin A2 domén glikációja és a thrombus fokozott fibrin sűrűsége (115).

Ezzel szemben, thrombectomy esetén a korábban említett SWIFT vizsgálat post-hoc analízise nem talált szignifikáns összefüggést az emelkedett szérum glükózsint és a thrombectomiát követő revascularizációs hatékonyság között. Vizsgálatunk eredményei összhangban vannak a fentebb leírtakkal, ugyanis a vizsgált betegcsoportok között nem mutatkozott szignifikáns különbség a MT-t követő rekanalizációs állapot tekintetében, illetve az adjusztálás során sem volt azonosítható független kapcsolat a DM vagy FHG és a sikeres rekanalizáció között. A korábbi adatok, illetve jelen vizsgálatunk eredményei arra engednek következtetni, hogy a DM és FHG revascularizációs állapotot befolyásoló hatása a thrombectomizált betegpopuláción kevésbé detektálható, mint az IVT-vel kezeltéknél.

Vizsgálatunk során összesen 25 alkalommal rögzítettünk szimptomás vérzéses eseményt. Minden vizsgálati csoportban szignifikánsan magasabb volt a sICH gyakorisága a DM-al vagy FHG-val rendelkező betegek esetén. Kimutatható volt e változók szignifikáns kapcsolata a vérzéses transzformációkkal függetlenül a rekanalizációs kezelés típusától. A magasabb érkezőkori szérum glükóz és az emelkedett vérzéses transzformáció közötti kapcsolat jelenleg is kutatás alatt áll. Az eddigi információk alapján feltételezhető potenciális tényező az ischaemiás területen kialakuló fokozott oxidatív stressz, amelyhez a stroke-ot követő neuronális gyulladásos folyamatok és az emelkedett glükózsint mediálta fokozott szabadgyök képződés egyaránt hozzájárul és amely folyamatok következtében károsodik a VAG integritása, amelynek elsődleges szerepe van az intracranialis vérzéses szövődmények fokozott kialakulásában (115).

## ***6.5 Limitáció és konklúzió***

A korábbi vizsgálataink hasonló metodikájából származó esetleges torzító tényezőin túl, fontos megemlíteni, hogy a glikált hemoglobin A1C szintet nem vizsgáltuk, ezért előfordulhatott, hogy a korábban nem diagnosztizált DM nem került felismerésre. Mindemellett, ugyan statisztikailag szignifikáns összefüggést találtunk a DM és a kedvezőtlen funkcionális kimenetel között a MT-val kezelték csoportjában, azonban a kovariánsok adjusztálását követően nem maradt szignifikáns a kapcsolat. Ennek háttérében valószínűsíthető a csoport alacsony elemszáma, amely felhívja a figyelmet a nagyobb betegszámú vizsgálatok elvégzésének szükségességére az összefüggés megerősítéséhez.

Eredményeink alátámasztják a diabetes mellitus, a felvételi hiperglikémia és a 90 napos kedvezőtlen klinikai kimenetel és mortalitás, illetve a szimptomás intracranialis vérzéses

események közötti kapcsolatot akut stroke-ot követően, függetlenül a rekanalizáció módjától. Mindemellett, az általunk vizsgált változók és a thrombectomiát követő rekanalizációs állapot között nem mutatkozott szignifikáns összefüggés.

## **7. Összefoglalás**

Első vizsgálatunk eredményei alátámasztják a nemzetközi és hazai irányelvek kombinált kezeléssel kapcsolatos ajánlásait és rámutatnak arra, hogy a 4,5 órán belüli intracranialis nagyérelzáródások esetén - amennyiben az IVT-nek nem áll fenn ellenjavallata - javasolt a kombinált terápia elvégzése, mivel ezeknél a betegeknél 90 nappal a stroke-ot követően gyakoribb a kedvező funkcionális kimenetel és alacsonyabb a mortalitás aránya anélkül, hogy a szimptomás vérzéses transzformációk száma szignifikánsan megemelkedne. Továbbá, fontos megemlíteni a magyar komprehenzív stroke centrumok alacsony számát, amely következtében a MT hozzáférhetősége a legtöbb ellátóhely számára korlátozott, szemben az IVT elérhetőségével. Ennek okán a NÉO-t szenvedett betegek jelentős része szekunder transzport (drip and ship) révén kerül thrombectomiára, amely következtében jelenleg a megelőző IVT nélkülözhetetlen a NÉO időbeli ellátásának megkezdéséhez.

A tandem okklúziók terápiája során javasolt az endovascularis kezelés elvégzése, amelynek hatékonyságát és biztonságosságát a második vizsgálatunk eredményei erősítik meg a multicentrikus regiszterünk adatelemzésének keretein belül. Eredményeink alapján az akut szakban történő carotis stent beültetés - a megfelelően kiválasztott betegek esetén - potenciálisan kiváltható a BAT szerint végzett önálló ballon angioplasztikával, mivel az ezzel a technikával kezelt betegek kedvező funkcionális kimenetelének aránya hasonló volt az akut stenteltekéhez képest, illetve ebben a csoportban a 90 napos halálozás, a vérzéses események és a distalis embolizáció előfordulása egyaránt alacsonyabb volt. Ezt a feltevésünket a regressziós analízis eredményei is alátámasztják, ugyanis a szignifikáns kapcsolat a kedvező funkcionális kimenetel és az alacsonyabb NIHSS pont, a fiatalabb életkor, a pitvarfibrilláció hiánya és a sikeres artériás rekanalizáció között volt kimutatható és a carotis lézió ellátásának módja nem bizonyult szignifikáns prediktornak.

Utolsó vizsgálatunkban összesen 695 beteg adatát elemeztük, akik közül 130-an mechanikus thrombectomiában, míg 565-en önálló thrombolysisben részesültek. Vizsgálatunk sajátossága volt, hogy párhuzamosan vizsgáltuk a diabetes mellitus és a felvételtől hiperglikémia klinikai kimenetelre gyakorolt hatását. Ezt követően alcsoport analízisekkel kiegészítve, ugyanezen változók klinikai kimenetelt befolyásoló hatását a rekanalizációs

terápiák szerint külön-külön is megvizsgáltuk. Eredményeink alapján a diabetes mellitus és a felvételt követő hiperglikémia összefüggnek az akut stroke-ot követő 90 napos kedvezőtlen funkcionális kimenetellel (mRS 3-6) és mortalitással, függetlenül a rekanalizációs kezelés módjától. Ezen felül szignifikáns kapcsolat mutatkozott a vizsgált változók és a vérzéses transzformációk kialakulása között egyaránt. Ugyan a korábbi vizsgálatok eredményei alátámasztották az emelkedett vércukorszint és a csökkent IVT hatékonyság közötti összefüggést, azonban a felvételt követő hiperglikémia és a thrombectomia hatékonyság közötti kapcsolatra vonatkozó adatok ellentmondásosak voltak. Az általunk végzett vizsgálatban a DM, FHG és a MT-t követő artériás rekanalizációs státusz között nem volt kimutatható összefüggés, illetve a sikeres rekanalizációt az emelkedett glükózsztint nem befolyásolta szignifikánsan a MT során.

## 8. Irodalomjegyzék

1. Warlow CP, Dennis MS, van Gijn J, et al. What caused this transient or persisting ischaemic event? In: Stroke: a practical guide to management. Oxford: Blackwell Science. 2001;223–300.
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, et al. Heart disease and stroke statistics-- 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;Feb 1;123(4):e18-e209.
3. M. Katan, and A. Luft, Global Burden of Stroke. *Semin Neurol* 38 (2018) 208-211
4. I. Szocs, D. Bereczki, and E. Belicza, [Results of stroke care in Hungary in the frame of international comparison]. *Orv Hetil* 157 (2016) 1635-1641.
5. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, Fisher M, Pandian J, Lindsay P. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke*. 2022 Jan;17(1):18-29.
6. Szirmai I. (2017) *Neurológia*. Budapest: Medicina Könyvkiadó
7. Wikipédia szabad felhasználású képanyaga:  
[https://hu.wikipedia.org/wiki/A\\_kozponti\\_idegrendszer\\_verellatasa](https://hu.wikipedia.org/wiki/A_kozponti_idegrendszer_verellatasa)
8. Nagy Z. (2015) *Vascularis Neurológia*. Budapest: Semmelweis Kiadó
9. Jones JD, Castanho P, Bazira P, Sanders K. Anatomical variations of the circle of Willis and their prevalence, with a focus on the posterior communicating artery: A literature review and meta-analysis. *Clin Anat*. 2021 Oct;34(7):978-990.
10. Arenillas JF, Alvarez-Sabín J, Montaner J, Rosell A, Molina CA, Rovira A, Ribó M, Sánchez E, Quintana M. Angiogenesis in symptomatic intracranial atherosclerosis: predominance of the inhibitor endostatin is related to a greater extent and risk of recurrence. *Stroke*. 2005 Jan;36(1):92-7
11. Brouns R, De Deyn PP. The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009 Jul;111(6):483-95.
12. Martin RL, Lloyd HG, Cowan AI. The early events of oxygen and glucose deprivation: setting the scene for neuronal death? *Trends Neurosci* 1994;17:251–7.
13. Katsura K, Kristian T, Siesjö BK. Energy metabolism, ion homeostasis, and cell damage in the brain. *Biochem Soc Trans* 1994;22:991–6.
14. Murphy TH, Li P, Betts K et al. Two-photon imaging of stroke onset in vivo reveals that NMDA receptor independent ischemic depolarization is the major cause of rapid reversible damage to dendrites and spines. *J Neurosci*. 2008;28(7):1756–1772.
15. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35–41
16. Saver, J.L. Time is brain—quantified. *Stroke* 2006, 37, 263–266.
17. Országos Mentőszolgálat: A heveny stroke prehospitális ellátása. 2020



18. Pérez de la Ossa N, Carrera D, Gorchs M, Querol M, Millán M, Gomis M, Dorado L, López-Cancio E, Hernández-Pérez M, Chicharro V, Escalada X, Jiménez X, Dávalos A. Design and validation of a prehospital stroke scale to predict large arterial occlusion: the rapid arterial occlusion evaluation scale. *Stroke*. 2014 Jan;45(1):87-91.
19. Beumer, D., Mulder, M.J.H.L., Saiedie, G. et al. Occurrence of intracranial large vessel occlusion in consecutive, non-referred patients with acute ischemic stroke. *Neurovasc Imaging* 2, 11 (2016).
20. Hasan TF, Hasan H, Kelley RE. Overview of Acute Ischemic Stroke Evaluation and Management. *Biomedicines*. 2021 Oct 16;9(10):1486.
21. Berényi E., Kövér F., Várallyay P., Szikora I. Az optimális betegkiválasztást támogató képképző diagnosztika alapelvei akut ischaemiás stroke-ban. *Ideggyógyászati Szemle Proceedings*, vol. 2, no. 02 2017, pp. 231-245.
22. Casaubon, L.K.; Boulanger, J.-M.; Blacquiére, D.; Boucher, S.; Brown, K.; Goddard, T.; Gordon, J.; Horton, M.; LaLonde, J.; Larivière, C.; et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Hyperacute Stroke Care Guidelines, Update 2015. *Int. J. Stroke* 2015, 10, 924–940.
23. Coutts, S.B.; Wein, T.H.; Lindsay, M.P.; Buck, B.; Cote, R.; Ellis, P.; Foley, N.; Hill, M.D.; Jaspers, S.; Jin, A.Y.; et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Secondary Prevention of Stroke Guidelines, Update 2014. *Int. J. Stroke* 2014, 10, 282–291
24. Barber, A.P.; Hill, M.; Eliasziw, M.; Demchuk, A.M.; Pexman, J.H.W.; Hudon, M.E.; Tomanek, A.; Frayne, R.; Buchan, A. Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: Comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005, 76, 1528–1533.
25. Kidwell, C.S.; Alger, J.R.; Di Salle, F.; Starkman, S.; Villablanca, P.; Bentson, J.; Saver, J.L. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 1999, 30, 1174–1180.
26. Kidwell, C.S.; Chalela, J.A.; Saver, J.; Starkman, S.; Hill, M.; Demchuk, A.M.; Butman, J.; Patronas, N.; Alger, J.R.; Latour, L.L.; et al. Comparison of MRI and CT for Detection of Acute Intracerebral Hemorrhage. *JAMA* 2004, 292, 1823–1830.
27. Wardlaw, J.M.; Mielke, O. Early Signs of Brain Infarction at CT: Observer Reliability and Outcome after Thrombolytic Treatment—Systematic Review. *Radiology* 2005, 235, 444–453.
28. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, Hu WY, Buchan AM. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001 Sep;22(8):1534-42.
29. Mitchell DG, Cohen (2003): M. MRI principles. Saunders
30. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA et al, DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018 Jan 4;378(1):11-21

31. Marks MP, Heit JJ, Lansberg MG, Kemp S, Christensen S, Derdeyn CP, Rasmussen PA, Zaidat OO, Broderick JP, Yeatts SD, Hamilton S, Mlynash M, Albers GW; DEFUSE 3 Investigators. Endovascular Treatment in the DEFUSE 3 Study. *Stroke*. 2018 Aug;49(8):2000-2003.
32. Vilela P, Rowley HA. Brain ischemia: CT and MRI techniques in acute ischemic stroke. *Eur J Radiol*. 2017 Nov;96:162-172. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.08.014
33. Bogner P, Chadaide Z, Lenzsér G, Kondákor I, Tárkányi G, Szukits S, Juhász E, Sebestyén A, Janszky J, Büki A, Dóczi T, Szapáry L. Stroke-ellátást támogató teleradiológiai hálózat a Nyugat-és Dél-Dunántúlon [Teleradiology-based stroke network in Western and Southern Transdanubia in Hungary]. *Orv Hetil*. 2021 Apr 10;162(17):668-675.
34. Vymazal J, Rulseh AM, Keller J, Janouskova L. Comparison of CT and MR imaging in ischemic stroke. *Insights Imaging*. 2012 Dec;3(6):619-27.
35. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tournias T, Wu O, Kim JS, Breuer L, Singer OC, Warach S et al; STIR and VISTA Imaging Investigators. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4·5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol*. 2011 Nov;10(11):978-86
36. Thiex R, Norbash AM, Frerichs KU. The safety of dedicated-team catheter-based diagnostic cerebral angiography in the era of advanced noninvasive imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010 Feb;31(2):230-4.
37. Rennert RC, Wali AR, Steinberg JA, et al. Epidemiology, natural history, and clinical presentation of large vessel ischemic stroke. *Neurosurgery*. 2019;85:S4-S8.
38. Lakomkin N, Dhamoon M, Carroll K, et al. Prevalence of large vessel occlusion in patients presenting with acute ischemic stroke: a 10-year systematic review of the 64 literature. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2019;11(3):241-245.
39. Barreto AD. Intravenous thrombolytics for ischemic stroke. *Neurotherapeutics*. 2011;8(3):388-399
40. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1581–1587
41. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4,5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1317–1329
42. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 2352–2363.
43. Powers, W.J.; Rabinstein, A.A.; Ackerson, T.; Adeoye, O.M.; Bambakidis, N.C.; Becker, K.; Biller, J.; Brown, M.; Demaerschalk, B.M.; Hoh, B.; et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early

- Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019, 50, e344– e418
44. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, et al. Site of Arterial Occlusion Identified by Transcranial Doppler Predicts the Response to Intravenous Thrombolysis for Stroke. *Stroke*. 2007;38(3):948-954.
  45. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingle R, Deuschl G, Jansen O. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke* 2011;42(6):1775-7.
  46. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, Cheripelli B, Cho TH, Fazekas F, Fiehler J et al.; WAKE-UP Investigators. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med*. 2018 Aug 16;379(7):611-622.
  47. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(19):1795-1803.
  48. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, de la Ossa NP, Strbian D, Tsivgoulis G, Turc G. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021 Mar;6(1):I-LXII.
  49. Lapergue B, Blanc R, Gory B, Labreuche J, Duhamel A, Marnat G, Saleme S, Costalat V, Bracard S, Desal H; ASTER Trial Investigators. Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Aug 1;318(5):443-452.
  50. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA et al.; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016 Apr 23;387(10029):1723-31.
  51. Fischer U, Kaesmacher J, Strbian D, Eker O, Cognard C, Plattner PS, Bütikofer L, Mordasini P, Deppeler S, Pereira VM et al.; SWIFT DIRECT Collaborators. Thrombectomy alone versus intravenous alteplase plus thrombectomy in patients with stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2022 Jul 9;400(10346):104-115.
  52. Smith, W.S.; Sung, G.; Starkman, S.; Saver, J.L.; Kidwell, C.S.; Gobin, Y.P.; Lutsep, H.L.; Nesbit, G.M.; Grobelny, T.; Rymer, M.M.; et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: Results of the MERCI trial. *Stroke* 2005, 36, 1432– 1438.
  53. Smith, W.S.; Sung, G.; Saver, J.; Budzik, R.; Duckwiler, G.; Liebeskind, D.S.; Lutsep, H.L.; Rymer, M.M.; Higashida, R.T.; Starkman, S.; et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: Final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008, 39,1205–1212.
  54. Ciccone, A.; Valvassori, L.; Nichelatti, M.; Sgoifo, A.; Ponzio, M.; Sterzi, R.; Boccardi, E. Endovascular treatment for acute ischemicstroke. *N. Engl. J. Med*. 2013, 368, 904–913.

55. Broderick, J.P.; Palesch, Y.Y.; Demchuk, A.M.; Yeatts, S.D.; Khatri, P.; Hill, M.; Jauch, E.C.; Jovin, T.G.; Yan, B.; Silver, F.L.; et al. Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke. *N. Engl. J. Med.* 2013, 368, 893–903.
56. Kidwell, C.S.; Jahan, R.; Gornbein, J.; Alger, J.R.; Nenov, V.; Ajani, Z.; Feng, L.; Meyer, B.C.; Olson, S.; Schwamm, L.; et al. A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med.* 2013, 368, 914–92
57. Fransen PS, Beumer D, Berkhemer OA, van den Berg LA, Lingsma H, van der Lugt A, van Zwam WH, van Oostenbrugge RJ, Roos YB, Majoie CB et al.; MR CLEAN Investigators. 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.* 2014 Sep 1;15:343.
58. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL et al.; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015 Mar 12;372(11):1019-30.
59. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ et al.; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015 Mar 12;372(11):1009-18.
60. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, et al.; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med.* 2015 Jun 11;372(24):2285-95.
61. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M et al.; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015 Jun 11;372(24):2296-306.
62. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, et al.; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med.* 2018 Jan 4;378(1):11-21
63. Marks MP, Heit JJ, Lansberg MG, Kemp S, Christensen S, Derdeyn CP, Rasmussen PA, Zaidat OO, Broderick JP, Yeatts SD et al.; DEFUSE 3 Investigators. Endovascular Treatment in the DEFUSE 3 Study. *Stroke.* 2018 Aug;49(8):2000- 2003.
64. Zaidat, O.O.; Yoo, A.J.; Khatri, P.; Tomsick, T.A.; von Kummer, R.; Saver, J.L.; Marks, M.P.; Prabhakaran, S.; Kallmes, D.F.; Fitzsimmons, B.F.; et al. Recommendations on Angiographic Revascularization Grading Standards for Acute Ischemic Stroke: A Consensus Statement. *Stroke* 2013, 44, 2650–2663.
65. Hacke, W.; Kaste, M.; Fieschi, C.; von Kummer, R.; Davalos, A.; Meier, D.; Larrue, V.; Bluhmki, E.; Davis, S.; Donnan, G.; et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998, 17, 1245–1251

66. Phan K, Dmytriw AA, Maingard J, Asadi H, Griessenauer CJ, Ng W, et al. Endovascular thrombectomy alone versus combined with intravenous thrombolysis. *World Neurosurg*. 2017.
67. Mistry EA, Mistry AM, Nakawah MO, Chitale RV, James RF, Volpi JJ, et al. Mechanical thrombectomy outcomes with and without intravenous thrombolysis in stroke patients: a metaanalysis. *Stroke* 2017;48(9):2450-6.
68. Kaesmacher J, Mordasini P, Arnold M, López-Cancio E, Cerdá N, Boeckh-Behrens T, et al. Direct mechanical thrombectomy in tPA-ineligible and -eligible patients versus the bridging approach: a metaanalysis *Journal of Neurointerventional Surgery* 2019;11:20-7.
69. Katsanos AH, Malhotra K, Goyal N, Arthur A, Schellinger PD, Köhrmann M, et al. Intravenous thrombolysis prior to mechanical thrombectomy in large vessel occlusions. *Ann Neurol* 2019;86(3):395-406
70. Yang P, Zhang Y, Zhang L, Zhang Y, Treurniet KM, Chen W, Peng Y, Han H, Wang J, Wang S et al.; DIRECT-MT Investigators. Endovascular Thrombectomy with or without Intravenous Alteplase in Acute Stroke. *N Engl J Med*. 2020 May 21;382(21):1981-1993.
71. Desilles JP, Loyau S, Syvannarath V, Gonzalez-Valcarcel J, Cantier M, Louedec L, et al. Alteplase reduces downstream microvascular thrombosis and improves the benefit of large artery recanalization in stroke. *Stroke* 2015; 46:3241-8.
72. Khatri P, Yeatts SD, Mazighi M, Broderick JP, Liebeskind DS, Demchuk AM, Amarenco P, Carrozzella J, Spilker J, Foster LD, Goyal M et al.; IMS III Trialists. Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke: an analysis of data from the Interventional Management of Stroke (IMS III) phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Jun;13(6):567-74.
73. Pozsegovits K, Szabo G, Szupera Z, et al. Utilization of acute vascular imaging and neurointervention for acute ischaemic stroke patients in 20 Hungarian stroke centers. *Ideggyogy Sz* 2019;72:407-12.
74. Mueller L, Pult F, Meisterernst J, Heldner MR, Mono ML, Kurmann R, et al. Impact of intravenous thrombolysis on recanalization rates in patients with stroke treated with bridging therapy. *Eur J Neurol* 2017;24:1016-21.
75. Chalos V, LeCouffe NE, Uyttenboogaart M, Lingsma HF, Mulder MJHL, Venema E, et al; MR CLEAN Registry Investigators. Endovascular treatment with or without prior intravenous alteplase for acute ischemic stroke. *J Am Heart Assoc* 2019;8(11):e011592.
76. Politi, M.; Kastrup, A.; Marmagkiolis, K.; Grunwald, I.Q.; Papanagiotou, P. Endovascular therapy for acute stroke. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2017, 59, 534–541.
77. White, C.J.; Abou-Chebl, A.; Cates, C.U.; Levy, E.I.; McMullan, P.W.; Rocha-Singh, K.; Weinberger, J.M.; Wholey, M.H. Stroke intervention: Catheter-based therapy for acute ischemic stroke. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011, 58, 101–116

78. Chen WH, Yi TY, Wu YM, Zhang MF, Lin DL, Lin XH. Endovascular Therapy Strategy for Acute Embolic Tandem Occlusion: The Pass-Thrombectomy-Protective Thrombectomy (Double PT) Technique. *World Neurosurg.* 2018 Dec;120:e421-e427.
79. Grau, A.J.; Weimar, C.; Buggle, F.; Heinrich, A.; Goertler, M.; Neumaier, S.; Glahn, J.; Brandt, T.; Hacke, W.; Diener, H.C. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: The German stroke data bank. *Stroke* 2001, 32, 2559–2566
80. Seet, R.C.; Wijdicks, E.F.; Rabinstein, A.A. Stroke from acute cervical internal carotid artery occlusion: Treatment results and predictors of outcome. *Arch. Neurol.* 2012, 69, 1615– 1620.
81. Assis, Z.; Menon, B.K.; Goyal, M.; Demchuk, A.M.; Shankar, J.; Rempel, J.L.; Roy, D.; Poppe, A.Y.; Yang, V.; Lum, C.; et al. Acute ischemic stroke with tandem lesions: Technical endovascular management and clinical outcomes from the escape trial. *J. Neurointerv. Surg.* 2018, 10, 429–433.
82. Sivan-Hoffmann, R.; Gory, B.; Armoiry, X.; Goyal, M.; Riva, R.; Labeyrie, P.E.; Lukaszewicz, A.C.; Lehot, J.J.; Derex, L.; Turjman, F. Stent-retriever thrombectomy for acute anterior ischemic stroke with tandem occlusion: A systematic review and metaanalysis. *Eur. Radiol.* 2017, 27, 247–254.
83. Rangel-Castilla, L.; Rajah, G.B.; Shakir, H.J.; Shallwani, H.; Gandhi, S.; Davies, J.M.; Snyder, K.V.; Levy, E.I.; Siddiqui, A.H. Management of acute ischemic stroke due to tandem occlusion: Should endovascular recanalization of the extracranial or intracranial occlusive lesion be done first? *Neurosurg. Focus* 2017, 42, E16.
84. Wilson, M.P.; Murad, M.H.; Krings, T.; Pereira, V.M.; O’Kelly, C.; Rempel, J.; Hilditch, C.A.; Brinjikji, W. Management of tandem occlusions in acute ischemic stroke–intracranial versus extracranial first and extracranial stenting versus angioplasty alone: A systematic review and meta-analysis. *J. Neurointerv. Surg.* 2018, 10, 721–728
85. Poppe AY, Jacquin G, Roy D, Stapf C, Derex L. Tandem Carotid Lesions in Acute Ischemic Stroke: Mechanisms, Therapeutic Challenges, and Future Directions. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020 Jul;41(7):1142-1148.
86. Wojciuk, J.; Beijk, M.A.; Goode, G.; Brack, M.; Galasko, G.; More, R.; Roberts, D.; Eichhöfer, J.; Patel, B.; Chauhan, A.; et al. Balloon-assisted tracking technique as ‘a way forward’ for transradial intervention. *Coron. Artery. Dis.* 2019, 6, 440–447.
87. Burkhardt, J.K.; Shapiro, M.; Tanweer, O.; Litao, M.; Chancellor, B.; Raz, E.; Riina, H.A.; Nelson, P.K. Balloon-assisted tracking technique to overcome intracranial stenosis during thrombectomy for stroke. *BMJ Case Rep.* 2018, 1, e014275.
88. Nagy C, Héger J, Balogh G, Gubucz I, Nardai S, Lenzsér G, Bajzik G, Fehér M, Moizs M, Repa I et al. Endovascular Recanalization of Tandem Internal Carotid Occlusions Using the Balloon-assisted Tracking Technique. *Clin Neuroradiol.* 2022 Jun;32(2):375-384

89. Ferguson, G.G.; Eliasziw, M.; Barr, H.W.; Clagett, G.P.; Barnes, R.W.; Wallace, M.C.; Taylor, D.W.; Haynes, R.B.; Finan, J.W.; Hachinski, V.C.; et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: Surgical results in 1415 patients. *Stroke* 1999, 9, 1751–1758.
90. Li, W.; Chen, Z.; Dai, Z.; Liu, R.; Yin, Q.; Wang, H.; Hao, Y.; Han, Y.; Qiu, Z.; Xiong, Y.; et al. Management of acute tandem occlusions: Stent-retriever thrombectomy with emergency stenting or angioplasty. *J. Int. Med. Res.* 2018, 46, 2578–2586
91. Wojciuk, J.; Beijk, M.A.; Goode, G.; Brack, M.; Galasko, G.; More, R.; Roberts, D.; Eichhöfer, J.; Patel, B.; Chauhan, A.; et al. Balloon-assisted tracking technique as ‘a way forward’ for transradial intervention. *Coron. Artery. Dis.* 2019, 6, 440–447
92. Fernández Menéndez S, Murias Quintana E, Vega Valdés P, Morales Deza E, López-Cancio E, Benavente Fernández L, González Delgado M, Rico-Santos M, Calleja Puerta S, Larrosa Campo D. Efficacy and Safety of Endovascular Treatment in Acute Tandem Carotid Occlusions: Analysis of a Single-Center Cohort. *Cerebrovasc Dis Extra.* 2020;10(2):50-58.
93. Goyal, M.; Yoshimura, S.; Milot, G.; Fiehler, J.; Jayaraman, M.; Dorn, F.; Taylor, A.; Liu, J.; Albuquerque, F.; Jensen, M.E.; et al. Considerations for Antiplatelet Management of Carotid Stenting in the Setting of Mechanical Thrombectomy: A Delphi Consensus Statement. *Am. J. Neuroradiol.* 2020, 41, 2274–2279
94. Luitse, M.J.; Biessels, G.J.; Rutten, G.E.; Kappelle, L.J. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* 2012, 11, 261–271
95. Akhtar, N.; Kamran, S.; Singh, R.; Malik, R.A.; Deleu, D.; Bourke, P.J.; Joseph, S.; Santos, M.D.; Morgan, D.M.; Wadiwala, F.M. The Impact of Diabetes on Outcomes After Acute Ischemic Stroke: A Prospective Observational Study. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2019, 28, 619–626.
96. Pechlivani, N.; Ajjan, R. Thrombosis and vascular inflammation in diabetes: Mechanisms and potential therapeutic targets. *Front. Cardiovasc. Med.* 2018, 5, 1.
97. Huang, D.; Refaat, M.; Mohammedi, K.; Jayyousi, A.; Suwaidi, J.; Khalil, C.A. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *BioMed Res. Int.* 2017, 2017, 7839101.
98. Kruyt ND, Biessels GJ, Devries JH, Roos YB. Hyperglycemia in acute ischemic stroke: pathophysiology and clinical management. *Nat Rev Neurol.* 2010 Mar;6(3):145-55.
99. Bruno, A.; Levine, S.R.; Frankel, M.R.; Brott, T.G.; Lin, Y.; Tilley, B.C.; Lyden, P.D.; 54 Broderick, J.P.; Kwiatkowski, T.G.; Fineberg, S.E. NINDS rt-PA Stroke Study Group. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 2002, 59, 669–674
100. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Mar;87(3):978-82.

101. Molina, C.A.; Montaner, J.; Abilleira, S.; Arenillas, J.F.; Ribó, M.; Huertas, R.; Romero, F.; Alvarez-Sabin, J. Time course of tissue plasminogen activator induced recanalization in acute cardioembolic stroke: A casecontrol study. *Stroke* 2001, 32, 2821–2827.
102. Molina, C.A.; Alexandrov, A.V.; Demchuk, A.M.; Saqqur, M.; Uchino, K.; Alvarez-Sabín, J. Improving the predictive accuracy of recanalization on stroke outcome in patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke* 2004, 35, 151–156.
103. Tang, H.; Zhang, S.; Yan, S.; Liebeskind, D.S.; Sun, J.; Ding, X.; Zhang, M.; Lou, M. Unfavorable neurological outcome in diabetic patients with acute ischemic stroke is associated with incomplete recanalization after intravenous thrombolysis. *J. NeuroInterv. Surg.* 2016, 8, 342–346.
104. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995 Dec 14;333(24):1581-7.
105. Kim, J.T.; Jahan, R.; Saver, J.L. SWIFT Investigators. Impact of Glucose on Outcomes in Patients Treated with Mechanical Thrombectomy: A Post Hoc Analysis of the Solitaire Flow Restoration with the Intention for Thrombectomy Study. *Stroke* 2016, 47, 120–127.
106. Osei, E.; den Hertog, H.M.; Berkhemer, O.A.; Fransen, P.S.S.; Roos, Y.B.W.E.M.; Beumer, D.; van Oostenbrugge, R.J.; Schonewille, W.J.; Boiten, J.; Zandbergen, A.A.M.; et al. MR CLEAN Investigators. Admission Glucose and Effect of Intra-Arterial Treatment in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2017, 48, 1299–1305
107. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019, 42, S13–S28.
108. Desilles, J.P.; Meseguer, E.; Labreuche, J.; Lapergue, B.; Sirimarco, G.; GonzalezValcarcel, J.; Lavallée, P.; Cabrejo, L.; Guidoux, C.; Klein, I.; et al. Diabetes mellitus, admission glucose, and outcomes after stroke thrombolysis: A registry and systematic review. *Stroke* 2013, 44, 1915–1923.
109. Lu, G.D.; Ren, Z.Q.; Zhang, J.X.; Zu, Q.Q.; Shi, H.B. Effects of Diabetes Mellitus and Admission Glucose in Patients Receiving Mechanical Thrombectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurocrit. Care* 2018, 29, 426–434
110. Kawai, N.; Keep, R.F.; Betz, A.L.; Nagao, S. Hyperglycemia induces progressive changes in the cerebral microvasculature and blood-brain barrier transport during focal cerebral ischemia. *Acta Neurochir. Suppl.* 1998, 71, 219–221.
111. Quast, M.J.; Wei, J.; Huang, N.C.; Brunder, D.G.; Sell, S.L.; Gonzalez, J.M.; Hillman, G.R.; Kent, T.A. Perfusion deficit parallels exacerbation of cerebral ischemia/reperfusion injury in hyperglycemic rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1997, 17, 553–559. 55
112. Kagansky, N.; Levy, S.; Knobler, H. The role of hyperglycemia in acute stroke. *Arch. Neurol.* 2001, 58, 1209–1212.
113. Kruyt, N.D.; Biessels, G.J.; DeVries, J.H.; Roos, Y.B. Hyperglycemia in acute ischemic stroke: Pathophysiology and clinical management. *Nat. Rev. Neurol.* 2010, 6, 145–155.



114. Huo, X.; Liu, R.; Gao, F.; Ma, N.; Mo, D.; Liao, X.; Wang, C.; Sun, X.; Song, L.; Jia, B.; et al. Effect of Hyperglycemia at Presentation on Outcomes in Acute Large Artery Occlusion Patients Treated with Solitaire Stent Thrombectomy. *Front. Neurol.* 2019, 19, 10–71.–155
115. Jiang, Y.; Liu, N.; Han, J.; Li, Y.; Spencer, P.; Vodovoz, S.J.; Ning, M.M.; Bix, G.; Katakam, P.V.G.; Dumont, A.S.; et al. Diabetes Mellitus/Poststroke Hyperglycemia: A Detrimental Factor for tPA Thrombolytic Stroke Therapy. *Transl. Stroke Res.* 2021, 12, 416– 427

## 9. Függelék

1. **Kiegészítő Táblázat** Vizsgált klinikai paraméterek az sICH alapján elkülönített betegpopulációban.

	non-sICH (n=94)	sICH (n=7)	p-érték
Életkor, év, átlag ( $\pm$ SD)	67 $\pm$ 10	70 $\pm$ 10	0,512
Nem, nő, % (n)	39,4 (37)	28,6 (2)	0,572
Dohányzás, % (n) 36 HA	65,1 (41)	100,0 (2)	0,304
Rendszeres alkoholfogyasztás, % (n) 36 HA	36,5 (23)	100,0 (2)	0,069
Hipertónia, % (n) 3 HA	72,8 (67)	50,0 (3)	0,230
Diabetes Mellitus, % (n) 4 HA	20,9 (19)	16,7 (1)	0,805
Hyperlipidaemia, % (n) 4 HA	44,0 (40)	66,7 (4)	0,279
Pitvarfibrilláció, % (n)	21,3 (20)	0 (0)	0,173
Korábbi stroke vagy TIA, % (n) 7 HA	19,3 (17)	0 (0)	0,234
Felvételkori TAG kezelés, % (n) 9 HA	23,0 (20)	20,0 (1)	0,877
Felvételkori antikoaguláns kezelés, % (n) 9HA	9,2 (8)	0 (0)	0,478
Felvételkori NIHSS, median (IQR)	12 (9-16)	10 (5-17)	0,252
24 órás NIHSS, median (IQR)	8 (4-11)	24 (10-37)	0,003
72 órás NIHSS, median (IQR)	7 (4-10)	8 (6-11)	0,002
ASPECTS, median (IQR)	9 (8-9)	8 (7-9)	0,225
mCTA kollaterális pont, median (IQR)	4 (3-4)	3 (3-3)	0,089
IVT, % (n)	26,6 (25)	28,6 (2)	0,909
Tünetkezdet-punkció idő, median (IQR)	330 (228-623)	423 (334-785)	0,471
Punkció–revascularizáció idő, median (IQR)	45 (32-65)	54 (48-63)	0,752
Tünetkezdet-revascularizáció idő, median (IQR)	393 (275-703)	518 (463-818)	0,444
Sikeres rekanalizáció (mTICI $\geq$ 2b), % (n)	85,1 (80)	85,7 (6)	0,965
First pass effect, % (n) 4 HA	54,9 (50)	33,3 (2)	0,304
Komplikációk (disszekció, perforáció, SAV), % (n)	6,4 (6)	28,6 (2)	0,036
Distalis embolizáció, % (n) 4 HA	34,8 (32)	0 (0)	0,107
90 napos mRS 0-2, % (n) 4 HA	56,0 (51)	16,7 (1)	0,061
90 napos mortalitás, % (n) 4 HA	16,5 (15)	83,3 (5)	<0,001

Rövidítések: sICH, szimptomás intracranialis vérzés; SD, standard deviáció; IQR, interquartile range; HA, hiányzó adat; TIA, transient ischaemic attack; TAG, thrombocytá aggregáció gátló; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Skála; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score; mCTA, multifázisos CT angiográfia; NÉO, nagyérokklúzió; t-ACI, terminális arteria carotis interna; ACM, arteria cerebri media; IVT, intravénás thrombolysis; mTICI, modified thrombolysis in cerebral infarction; SAV, subarachnoideális vérzés; mRS, módosított Rankin Skála

## 2. Kiegészítő táblázat

A direkt MT (dMT) és a kombinált terápia (KT) alkalmazhatóságát vizsgáló metanalízisek eredményei

Szerzők (közlés éve)	Vizsgálatok száma	Betegszám (dMT/KT)	Jó funkcionális kimenetel (mRS: 0-2)	Mortalitás	sICH	Megfelelő reperfüzió (TICI 2b-3)
Phan K et al. (2017)	12	1275/1340	44% vs. 48% 1.25 [0.998 – 1.56]	20.4% vs. 19.4% 0.84 [0.58 – 1.20]	3.7% vs. 3.8% 1.02 [0.68 – 1.54]	77.4% vs. 79.7% 1.10 [0.88 – 1.37]
Mistry EA et al. (2017)	13	1174/1769	<b>44.3%</b> vs. <b>48.7%</b> <b>1.27</b> <b>[1.05 – 1.55]</b>	<b>18.9%</b> vs. <b>14.8%</b> <b>0.71</b> <b>[0.55 – 0.91]</b>	3.9% vs. 4.6% 1.11 [0.69 – 1.77]	<b>76.2%</b> vs. <b>79.9%</b> <b>1.46</b> <b>[1.09 – 1.96]</b>
Kaesmacher J et al. (2018)	20	2399/2880	43.1% vs. 47.1% 1.28 [0.99 – 1.64]	<b>23.1%</b> vs. <b>18.2%</b> <b>0.69</b> <b>[0.58 – 0.82]</b>	4.6% vs. 5.3% 1.16 [0.85 – 1.59]	78.4% vs. 78.0% 1.08 [0.78 – 1.47]
Katsanos AH et al. (2019)	38	5191/6607	<b>37.9%</b> vs. <b>46.3%</b> <b>1.52</b> <b>[1.32 – 1.76]</b>	<b>22.2%</b> vs. <b>16.1%</b> <b>0.64</b> <b>[0.57 – 0.73]</b>	8.0% vs. 7.4% 0.94 [0.73 – 1.14]	<b>76.2%</b> vs. <b>78.1%</b> <b>1.22</b> <b>[1.02 – 1.46]</b>
			P	P	P	P

**3. Kiegészítő Táblázat** Demográfiai adatok és klinikai paraméterek eloszlása a csak IVT-vel kezelt betegpopulációban.

	Teljes populáció (n=695)	DM (n=182)	non-DM (n=513)	p-érték
Életkor, év, átlag (IQR)	69 (60-77)	72 (64-78)	67 (59-76)	<0.001
Nem, nő, % (n)	43.2 (244)	43.0 (64)	43.3 (180)	0.947
Hypertonia, % (n)	78.7 (444)	91.9 (136)	74.0 (308)	<0.001
Hyperlipidaemia, % (n)	62.5 (340)	69.9 (102)	59.8 (238)	0.032
Pitvarfibrilláció, % (n)	12.2 (68)	16.1 (23)	10.9 (45)	0.101
Ischaemiás szívbetegség, % (n)	21.2 (117)	37.8 (54)	15.4 (63)	<0.001
Korábbi stroke vagy TIA, % (n)	22.2 (124)	28.0 (40)	20.2 (84)	0.053
Felvételkori TAG kezelés, % (n)	38.9 (213)	58.2 (85)	31.9 (128)	<0.001
Felvételkori antikoaguláns kezelés, % (n)	7.4 (40)	12.1 (17)	5.7 (23)	0.013
Felvételkori NIHSS, median (IQR)	6 (4-10)	7 (4-10)	6 (4-10)	0.783
24 órás NIHSS, median (IQR)	3 (1-7)	4 (2-8)	3 (1-7)	0.226
72 órás NIHSS, median (IQR)	3 (1-7)	3 (1-7)	3 (1-7)	0.148
Felvételkori SBP, Hgmm, median (IQR)	166 (148-185)	170 (150-190)	163 (146-182)	0.053
Felvételkori DBP, Hgmm, median (IQR)	90 (80-100)	90 (80-100)	90 (80-100)	0.833
BMI, kg/m <sup>2</sup>	26.4 (23.2-30.8)	27.5 (25.6-32.9)	25.7 (22.8-29.4)	<0.001
ASPECTS, median (IQR)	10 (9-10)	10 (9-10)	10 (9-10)	0.470
mCTA kollaterális pont, median (IQR)	5 (4-5)	5 (4-5)	5 (4-5)	0.630
Felvételkori laboreredmények				
Vércukor, mmol/L, median (IQR)	6.6 (5.7-8.3)	8.8 (6.8-11.5)	6.4 (5.6-7.3)	<0.001
Felvételkori hiperglikémia, % (n)	29.8 (163)	60.8 (87)	18.8 (76)	<0.001
Leukocita, G/L, median (IQR)	8.1 (6.6-9.8)	8.3 (6.8-10.4)	7.9 (6.5-9.6)	0.142
C-reaktív protein, mg/L, median (IQR)	3.1 (1.4-6.7)	2.9 (1.4-7.9)	3.1 (1.4-6.3)	0.947
Kreatinin, mg/dL, median (IQR)	83 (69-100)	90 (74-108)	80 (67-97)	<0.001
Tünetkezdet-érkezési idő, perc, median (IQR)	87 (59-130)	90 (58-148)	86 (60-127)	0.168
Érkezés-képzalkotási idő, perc, median (IQR)	13 (5-26)	13 (6-24)	12 (5-28)	0.951
Érkezés-punkciós idő, perc, median (IQR)	52 (36-72)	51 (35-73)	52 (36-71)	0.853
sICH, % (n)	2.3 (13)	5.4 (8)	1.2 (5)	0.004
90-napos mRS ≤ 2, % (n)	65.8 (372)	53.0 (79)	70.4 (293)	<0.001
90-napos mRS > 2, % (n)	34.2 (193)	47.0 (70)	29.6 (123)	<0.001
90-napos mortalitás, % (n)	11.2 (63)	17.4 (26)	8.9 (37)	0.004

Rövidítések: DM, diabetes mellitus; IQR, interquartile range; TIA, transient ischaemic attack; TAG, thrombocytá aggregáció gátló; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Skála; SBP, szisztolés vérnyomás; DBP, diasztolés vérnyomás; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score; mCTA, multifázisos CT angiográfia; sICH, szimptomás intracranialis vérzés; mRS, módosított Rankin Skála; TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

**4. Kiegészítő táblázat A DM, FHG és a vizsgált kimenetek közötti összefüggések a thrombolizált alcsoportban.**

	<b>Diabetes mellitus</b>				<b>Felvételkori hiperglikémia</b>			
	Nem adjusztált		Adjusztált* OR		Nem adjusztált		Adjusztált* OR	
	OR (95% CI)	p-érték	(95% CI)	p-érték	OR (95% CI)	p-érték	(95% CI)	p-érték
90-napos mRS 0-2	0.47 (0.32 – 0.70)	<0.001	0.50 (0.32 – 0.79)	0.003	0.51 (0.35 – 0.74)	<0.001	0.58 (0.37 – 0.90)	0.014
90-napos mRS > 2	2.11 (1.43 – 3.10)	<0.001	1.99 (1.27 – 3.14)	0.003	1.97 (1.35 – 2.88)	<0.001	1.73 (1.12 – 2.69)	0.014
90-napos mortalitás	2.17 (1.26 – 3.72)	0.005	2.15 (1.10 – 4.19)	0.025	2.46 (1.43 – 4.25)	0.001	2.00 (1.05 – 3.80)	0.035
sICH	4.65 (1.50 – 14.45)	0.008	4.27 (1.22 – 14.91)	0.023	4.83 (1.43 – 16.28)	0.011	4.88 (1.24 – 19.18)	0.023

\*Adjusztálva: életkor, nem, felvételi NIHSS, Ischaemiás szívbetegség, CRP, IVT, Tünetkezdet-érkezési idő  
Rövidítések: OR, odds ratio; CI, confidence interval; mRS, módosított Rankin skála; sICH, szimptomás intracranialis vérzés

## ***10. Köszönetnyilvánítás***

Szeretném megköszönni témavezetőmnek, Dr. Szapáry Lászlónak a kutatómunkám kezdete óta tartó töretlen támogatását, türelmét és iránymutatását. Köszönöm a tudományos munkában való segítséget kollégámnak, Dr. Tárkányi Gábornak, aki megtanította számomra a hatékony klinikai kutatómunka részleteit ezzel sokat könnyítve a doktori hallgatói létemen.

Hálával tartozom a PTE Neurológia Klinikának, hogy lehetőséget biztosított a kutatásaim elvégzéséhez, illetve külön köszönettel tartozom a stroke osztály dolgozóinak, név szerint Dr. Bosnyák Editnek, Dr. Karádi Zsófiának, Jozifek Eszternek és Géra Gabriellának, akik aktívan segítettek a kutatásaim végbemenetelét.

Köszönettel tartozom továbbá Dr. Nagy Csabának, aki a megismerkedésünk óta pártfogol, és türelmesen segít bármilyen szakmai kérdés esetén.

Szeretném megköszönni Dr. Lenzsér Gábornak a vizsgálatok során történő közreműködést, illetve az általa nyújtott szakmai segítséget.

Hálásan köszönöm páromnak, Dr. Szarka Mónikának a határtalan szeretet és támogatást, amit kaptam tőle az évek során.

Szeretném megköszönni Szüleimnek és a teljes Családomnak, hogy a biztosították számomra a nyugodt és szeretetteljes légkört annak érdekében, hogy kutatómunkám zavartalanul végezhessem.

## **11. Publikációs jegyzék:**

Tudományos közlemények száma: **4**

Kumulatív impakt faktor: **10,461**

A doktori disszertációm alapjául szolgáló közlemények száma: **3 (IF:7,210)**

1. Kalmar PJ, Tarkanyi G, Karadi ZN, Bosnyak E, Nagy CB, Csecsei P, Szapary L A mechanikus thrombectomiát megelőző intravénás thrombolysis szerepe az akut agyi nagyérelzáródások kezelésében. Ideggyógyászati Szemle, 2022, 75(01-02), 23-29. **IF:0.708**
2. Kalmar PJ, Tarkanyi G, Nagy CB, Csecsei P, Lenzser G, Bosnyak E, Karadi ZN, Annus A, Szegedi I, Buki A, Szapary L. Comparing Endovascular Treatment Methods in Acute Ischemic Stroke Due to Tandem Occlusion Focusing on Clinical Aspects. Life (Basel). 2021 May 20;11(5):458. **IF:3.251** (Citációk száma: 4)
3. Kalmar PJ, Tarkanyi G, Karadi ZN, Szapary L, Bosnyak E The Impact of Diabetes Mellitus and Admission Hyperglycemia on Clinical Outcomes After Recanalization Therapies for Acute Ischemic Stroke: STAY ALIVE National Prospective Registry. Life 2022, 12, 632. **IF:3.251** (Citációk száma: 4)

Egyéb közlemények száma: 1

1. Tarkanyi G, Tenyi A, Hollos R, Kalmar PJ, Szapary L. Optimization of Large Vessel Occlusion Detection in Acute Ischemic Stroke Using Machine Learning Methods. Life (Basel). 2022 Feb 3;12(2):230. **IF:3.251** (Citációk száma: 2)

## 12. Comparing Endovascular Treatment Methods in Acute Ischemic Stroke Due to Tandem Occlusion Focusing on Clinical Aspects

Peter Janos Kalmar<sup>1</sup>, Gabor Tarkanyi<sup>1</sup>, Csaba Balazs Nagy<sup>2</sup>, Peter Csecsei<sup>2</sup>, Gabor Lenzser<sup>2</sup>, Edit Bosnyak<sup>1</sup>, Zsafia Nozomi Karadi<sup>1</sup>, Adam Annus<sup>3</sup> , Istvan Szegedi<sup>4</sup> , Andras Buki<sup>2</sup> and Laszlo Szapary<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurology, Medical School, University of Pécs, 7623 Pécs, Hungary; kalmar.peterj@gmail.com (P.J.K.); tarkanyigabor@indamail.hu (G.T.); bosnyak.edit@pte.hu (E.B.); karadi.zsafia@pte.hu (Z.N.K.)

<sup>2</sup> Department of Neurosurgery, Medical School, University of Pécs, 7623 Pécs, Hungary; nagy.csaba2@pte.hu (C.B.N.); csecseipeti@yahoo.com (P.C.); lenzser.gabor@pte.hu (G.L.); buki.andras@pte.hu (A.B.)

<sup>3</sup> Department of Neurology, University of Szeged, 6725 Szeged, Hungary; annus.adam@med.u-szeged.hu

<sup>4</sup> Department of Neurology, University of Debrecen, 4032 Debrecen, Hungary; szegedi.istvan@med.unideb.hu

\* Correspondence: szapary.laszlo@pte.hu or ptestroke@gmail.com



**Citation:** Kalmar, P.J.; Tarkanyi, G.; Nagy, C.B.; Csecsei, P.; Lenzser, G.; Bosnyak, E.; Karadi, Z.N.; Annus, A.; Szegedi, I.; Buki, A.; et al. Comparing Endovascular Treatment Methods in Acute Ischemic Stroke Due to Tandem Occlusion Focusing on Clinical Aspects. *Life* **2021**, *11*, 458. <https://doi.org/10.3390/life11050458>

Academic Editors: Gergely Fehér, Péter Klivényi, Joel Rodriguez-Saldana and Alexey V. Polonikov

Received: 23 April 2021

Accepted: 14 May 2021

Published: 20 May 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** Introduction: Acute ischemic strokes (AIS) due to tandem occlusion (TO) of intracranial anterior large vessel and concomitant extracranial internal carotid artery (EICA) are represent in 15–20% of all ischemic strokes. The endovascular treatment (EVT) strategy for those patients is still unclear. Although the intracranial mechanical thrombectomy (MT) is considered as a standard treatment approach, the EICA lesion stent necessity remains a matter of debate. We sought to assess the efficacy and safety of EVT in tandem lesions, particularly the EICA stenting management. Methods: We retrospectively analyzed all patients with anterior circulation stroke associated with EICA lesion and receiving EVT in the three participated stroke centers between November 2017 and December 2020. Patients' data were collected from our prospective stroke registry (STAY ALIVE). Patients enrolled in our study were divided into two groups depending on whether acute carotid stenting (ACS) or balloon angioplasty only (BAO) technique was used. Our primary outcome was the 90-day functional outcome assessed by modified Rankin scale (mRS). Mortality at 90 days and symptomatic intracranial hemorrhage (sICH) were considered as secondary outcomes. Results: A total of 101 patients (age:  $67 \pm 10$  years, 38.6% female) were enrolled in our study, including 29 (28.3%) BAO cases, and 72 (71.3%) patients treated with ACS. Patients in the BAO group were slightly older ( $70 \pm 9$  years vs.  $66 \pm 10$  years,  $p = 0.054$ ), and had higher prevalence of comorbidities such as hypertension (100.0% vs. 59.4%,  $p < 0.001$ ). There was no significant difference in favorable outcomes (51.7% vs. 54.4%,  $p = 0.808$ ) between the groups. However, we observed a trend towards higher rates of sICH (8.3% vs. 3.4%,  $p = 0.382$ ) and 90-day mortality (23.5% vs. 13.8%,  $p = 0.278$ ) with significantly higher frequency of distal embolization (39.1% vs. 17.9%,  $p = 0.043$ ) in patients with ACS. In the overall population age ( $p = 0.013$ ), atrial fibrillation (AF) ( $p = 0.008$ ), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) baseline ( $p = 0.029$ ), and successful recanalization ( $p = 0.023$ ) were associated with favorable outcome. Conclusion: Endovascular approach of EICA in addition to MT was safe and effective in tandem occlusion of anterior circulation. Furthermore, our results suggest that balloon angioplasty technique without acute stenting shows a comparable favorable outcome rate to ACS with moderately less hemorrhagic events and mortality rates.

**Keywords:** stroke; tandem occlusion; endovascular treatment; thrombectomy; acute stenting

### 1. Introduction

Acute ischemic stroke (AIS) due to tandem occlusion (TO) is defined as high grade stenosis or occlusion of the cervical segment of the internal carotid artery (ICA) associated



with concurrent ipsilateral intracranial large vessel occlusion (LVO) along the anterior cerebral circulation (primarily in the distal ICA or middle cerebral artery (MCA) segments) [1,2]. This type of AIS accounts for 15–20% of all ischemic strokes [3]. Approximately 40–69% of these patients survive with severe neurological deficits or die without effective treatment [4].

Recent randomized-controlled trials (RCT) have shown the efficacy and safety of endovascular treatment (EVT) of LVO in the anterior circulation [5–7]. However, in these trials, patients with TO were usually excluded (SWIFT PRIME, EXTEND-IA) or poorly represented (18.3% in REVASCAT, 17% in ESCAPE) due to the greater stroke severity and complex endovascular technique of TO [5,7–10]. Consequently, endovascular treatment (EVT) of patients with TO is mostly described in small and retrospective single-center studies, therefore, there is a lack of strong evidence for the optimal management of this subtype. Current guidelines recommend performing mechanical thrombectomy (MT) if it is reasonable and administering intravenous thrombolysis (IVT) in every eligible patient [11]. However, IVT has moderate recanalization success in tandem lesions (achieves recanalization in only 9–22%), depending on the site of occlusion [12–14]. Furthermore, currently there is no consensus on the ideal technical interventional strategy. Multiple endovascular treatment strategies have been described: balloon angioplasty with or without emergent carotid artery stenting of the extracranial ICA (EICA) preceded or followed by MT [15]. However, the appropriate patient population for the different endovascular strategies are still unclear [16–19].

The aim of our study was to compare the efficacy and safety of acute carotid stenting (ACS) and balloon angioplasty only (BAO) techniques in patients with AIS due to atherothrombotic anterior tandem occlusion.

## 2. Methods

### 2.1. Study Population

This multicenter-study was based on three major stroke institutions' prospective clinical registry (STAY ALIVE Acute Stroke Registry). Research protocol was approved by the local ethics committee. For all patients enrolled in the study, written consent was given in accordance with Good Clinical Practice (GCP) guidelines.

All consecutive patients with acute stroke due to TO and have received EVT between November 2017 and December 2020 were screened and retrospectively analyzed. TO was defined as an occlusion or high-grade stenosis (NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) >70%) of EICA with a concomitant ipsilateral intracranial LVO (terminal segment of ICA (tICA), MCA M1 or M2 branch) [20].

Patients meeting the following criteria were included: (1) age over 18 years; (2) acute stroke symptoms with baseline National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) >4 or isolated aphasia or hemianopia was recognized; (3) symptom onset was no longer than 24 h; (4) TO confirmed by either CT angiography, peri-interventional angiograms, or both; and (5) acute EVT with ACS or BAO of EICA and intracranial MT. Cases of primary ACS or BAO without intracranial MT or occlusion due to EICA dissection were excluded. Furthermore, datasets including inconsistent information were also excluded.

We collected the following data: demographic variables; vascular risk factors; medication therapy; stroke severity (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score); baseline clinical and labor parameters; admission and control imaging data (Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)); multifázisos CT angiografía (mCTA) collateral score; time metrics; interventional techniques features and complications.

### 2.2. Diagnosis

Patients either arrived primarily in the emergency department of the major neurovascular centers (primary transport) or within the hospitals of surrounding cities and were transferred to the major stroke centers (secondary transport).

Baseline NIHSS was evaluated by a dedicated stroke neurologist on admission. Every patient underwent CT angiography under the center's protocol for AIS, to assess the intracranial LVO and EICA lesion, and to exclude intracranial hemorrhage. If TO was suspected from the initial CT image, it was confirmed with digital subtraction angiography (DSA).

### 2.3. Thrombolysis

IVT was administered (0.9 mg/kg) in every eligible patient within a maximum 4.5 h after stroke onset (clinical and laboratory inclusion and exclusion criteria for IVT were applied).

### 2.4. Endovascular Technique

EVT was performed under conscious sedation or general anesthesia. This decision was made by the neurointerventional specialist and the anesthesiologist on call. DSA was performed with transfemoral approach; if this was not feasible, we chose radial approach. Biplane angiography was used for the intervention. After the local anesthesia in the inguinal region, an 8F guiding or balloon-guiding catheter (Neuronmax, Penumbra, Alameda, CA, USA; Guider Softip, Boston Scientific, Marlborough, MA, USA; Flowgate 2, Stryker, Kalamazoo, MI, USA) was introduced into the common carotid artery and angiography was performed to evaluate the EICA lesion. The applied endovascular technique was left to the discretion of the physician. In general, the anterograde approach (proximal-to-distal) was applied. A microwire (Roadrunner, Cook Medical, Bloomington, IN, USA) was navigated through the EICA occlusion up to the petrosus segment. At this point the carotid artery stenting (Roadsaver, Boston Scientific, Marlborough, MA, USA; Wallstent, Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) with balloon angioplasty (Aviator, Cordis, Santa Clara, CA, USA; Sterling, Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) was performed under flow arrest, after this maneuver the aspiration catheter was navigated into the level of LVO and the intracranial MT was performed. MT was performed with a direct aspiration catheter (SOFIA, Microvention, Aliso Viejo, CA, USA) or in combination with a stent-retriever (SOFIA; Solitaire-FR, EV3, Irvine, CA, USA) if it was necessary.

The BAO technique was used primarily in high-risk patients with increased hemorrhagic diathesis, because of the unnecessary of periprocedural antiplatelet therapy and less traumatic effect for the vessels. In these patients a transform balloon (Aviator, Cordis, Santa Clara, CA, USA; Sterling, Boston Scientific, USA) was placed into the catheter to the level of the ICA lesion and was inflated submaximally. The catheter with the inflated balloon gently traversed through the affected segment. The atherosclerotic wall depositions of ICA were removed with manual aspiration, following which, thrombectomy was performed.

The thrombolysis in cerebral infarction (TICI) score was assessed on digital subtraction angiography at the end of the procedure. Successful recanalization was defined as TICI 2b or 3 [21].

### 2.5. Antiplatelet Regimen

During the procedure, a 500 mg bolus of aspirin IV was administered directly prior to acute stenting. No periprocedural anti-aggregation was given in the BAO group. After the procedure, every patient received a preventive dosage of low-molecular-weight heparin (LMWH) to prevent deep vein thrombosis and pulmonary embolism. After the exclusion of the hemorrhagic transformation on the 24-h control image, dual antiplatelet therapy with oral acetylsalicylic acid at 100 mg and clopidogrel at 75 mg daily was initiated in the stenting group and continued for 3 months. As secondary prevention, BAO patients received anti-platelet monotherapy with oral acetylsalicylic acid at 100 mg lifelong [22].

### 2.6. Follow-Up

Early neurologic improvement was assessed based on the 24-h and 72-h NIHSS score after admission. A control CT scan was performed to evaluate the infarction volume

and hemorrhagic status 24 h after the procedure. The hemorrhagic transformations were classified according to the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS II) classification [23]. Symptomatic intracranial hemorrhage (sICH) was defined as parenchymal hematoma (PH1 and PH2) with increase of 4 points on the NIHSS. The carotid stent patency was examined with duplex ultrasound by the departments' stroke neurologists 24 h after the procedure.

The primary outcome was the modified Rankin scale (mRS) score at 90 days with scores ranging from 0 (no symptoms) to 6 (death), mRS 0–2 being considered a good functional outcome. Safety endpoints were sICH and 90-day all cause-mortality.

### 2.7. Statistical Analysis

Data analysis was performed using SPSS (version 26.0, IBM, New York). The Kolmogorov–Smirnov test was used to test normality. Data is presented as mean  $\pm$  SD or median and interquartile range, where appropriate. Categorical data were compared using the  $\chi^2$  or the Fisher exact test. Student t test or Mann–Whitney U test were used for the comparison of continuous variables. Binary logistic regression analysis was used to assess the association between baseline data and outcomes. Adjustment was made for potential confounders, variables with  $p < 0.1$  in the univariate analysis were entered into the multivariable logistic regression model. A  $p$  value of  $<0.05$  was considered statistically significant.

## 3. Results

Altogether we enrolled 101 patients with acute stroke due to tandem occlusion that was treated by endovascular approach between November 2017 and December 2020 in the three participating institutions. EICA was treated with ACS in 72 (71.3%) and BAO in 29 (28.7%) patients. The characteristics of the overall population is summarized in Table 1 and subgroups based on EICA treating method in Table 2.

The mean age ( $\pm$ SD) was  $67 \pm 10$  years and patients were predominantly male (61.4%). Forty-nine patients (48.5%) arrived by secondary transport to the neurovascular centers. Patients with BAO were slightly older ( $66 \pm 10$  vs.  $70 \pm 9$ ,  $p = 0.054$ ), and had higher prevalence of comorbidities such as hypertension (100.0% vs. 59.4%,  $p < 0.001$ ). Intracranial occlusion sites were tICA in 30 patients (29.7%), MCA M1 in 55 patients (54.5%) and MCA M2 in 16 patients (15.8%). The median baseline NIHSS was 12 (IQR 9–16) with median ASPECTS 9 (IQR 8–9) and median mCTA 4 (IQR 3–4) without significant differences. Prior IVT before thrombectomy was administered in 27 patients (26.7%).

Regarding the details of intervention, the median symptom onset to arterial puncture time was 347 (IQR 230–655) minutes. The procedure time was slightly shorter in the BAO group (43, IQR 30–60 vs. 49, IQR 33–65,  $p = 0.450$ ), however the difference was not significant.

Successful recanalization was achieved in 83.2% of the patients and was more frequent in the ACS group (86.1% vs. 75.9%,  $p = 0.213$ ), furthermore the number of complications during the procedure (9.7% vs. 3.4%,  $p = 0.291$ ) and incidence of distal embolization (39.1% vs. 17.9%,  $p = 0.043$ ) showed an upward trend towards for acute stent treatment. Symptomatic intracranial hemorrhage (sICH) was detected in 7 patients (6.9%), however, there was a slightly higher occurrence of bleeding events, aICH (20.0% vs. 10.7%,  $p = 0.273$ ) and sICH (8.3% vs. 3.4%,  $p = 0.382$ ) in the ACS group.

**Table 1.** Demographic variables and clinical parameters of overall patient population.

	<b>TO Patients (N = 101)</b>
Age, years, mean ( $\pm$ SD)	67 ( $\pm$ 10)
Gender, female, % ( <i>n</i> )	38.6 (39)
Smoking, % ( <i>n</i> )	66.2 (43)
Alcohol, % ( <i>n</i> )	38.5 (25)
Hypertension, % ( <i>n</i> )	71.4 (70)
Diabetes mellitus, % ( <i>n</i> )	20.6 (20)
Dyslipidemia, % ( <i>n</i> )	45.4 (44)
Atrial fibrillation, % ( <i>n</i> )	19.8 (20)
Previous stroke % ( <i>n</i> )	18.1 (17)
Antiplatelet inhibitor therapy at admission, % ( <i>n</i> )	22.8 (21)
Aspirin, % ( <i>n</i> )	47.6 (10)
Clopidogrel, % ( <i>n</i> )	33.3 (7)
Dual antiplatelet (Aspirin + Clopidogrel), % ( <i>n</i> )	19.0 (4)
Oral anticoagulant therapy at admission, % ( <i>n</i> )	8.7 (8)
NIHSS baseline, median (IQR)	12 (9–16)
NIHSS 24h, median (IQR)	8 (4–13)
NIHSS 72h, median (IQR)	7 (4–11)
Early ischemic sign on admission CT, % ( <i>n</i> )	70.7 (70)
ASPECTS, median (IQR)	9 (8–9)
mCTA score, median (IQR)	4 (3–4)
LVO site	
tICA, % ( <i>n</i> )	29.7 (30)
MCA M1, % ( <i>n</i> )	54.5 (55)
MCA M2, % ( <i>n</i> )	15.8 (16)
Contralateral EICA stenosis, % ( <i>n</i> )	22.7 (22)
Primary transport, % ( <i>n</i> )	51.5 (52)
Symptom to arterial puncture time median (IQR)	347 (230–655)
Puncture to revascularization time, median (IQR)	47 (33–64)
Symptom onset to revascularization, median (IQR)	400 (275–725)
IVT prior MT, % ( <i>n</i> )	26.7 (27)
First pass effect, % ( <i>n</i> )	53.6 (52)
TICI $\geq$ 2b, % ( <i>n</i> )	83.2 (84)
Aspiration catheter, % ( <i>n</i> )	79.2 (80)
Combined MT, % ( <i>n</i> )	20.8 (21)
Complications, % ( <i>n</i> )	7.9 (8)
None, % ( <i>n</i> )	92.1 (93)
Dissection, % ( <i>n</i> )	3.0 (3)
Perforation, % ( <i>n</i> )	1.0 (1)
SAH, % ( <i>n</i> )	3.0 (3)
Other, % ( <i>n</i> )	1.0 (1)
Distal embolization, % ( <i>n</i> )	33.0 (32)
aICH, % ( <i>n</i> )	17.3 (17)
sICH, % ( <i>n</i> )	6.9 (7)
90-day mRS $\leq$ 2, % ( <i>n</i> )	53.6 (52)
90-day mortality, % ( <i>n</i> )	20.6 (20)

Abbreviations: TO, tandem occlusion; SD, standard deviation; IQR, interquartile range; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score; mCTA, multifázisos CT angiográfia; LVO, large vessel occlusion; EICA, extracranial internal carotid artery; IVT, intravenous thrombolysis; TICI, thrombolysis in cerebral infarction; MT, mechanical thrombectomy; SAH, subarachnoidal hemorrhage; sICH, symptomatic intracranial hemorrhage; aICH asymptomatic intracranial hemorrhage; mRS, modified Rankin scale.

**Table 2.** Evaluated parameters in acute carotid stenting (ACS) and balloon angioplasty only (BAO) patient groups.

	ACS (N = 72)	BAO (N = 29)	n
Age, years, mean ( $\pm$ SD)	66 $\pm$ 10	70 $\pm$ 9	0.054
Gender, female, % (n)	34.7 (25)	48.3 (14)	0.206
Smoking, % (n)	66.0 (31)	66.7 (12)	0.957
Alcohol, % (n)	38.3 (18)	38.9 (7)	0.965
Hypertension, % (n)	59.4 (41)	100.0 (29)	<b>&lt;0.001</b>
Diabetes mellitus, % (n)	20.3 (14)	21.4 (6)	0.900
Atrial fibrillation, % (n)	16.7 (12)	27.6 (8)	0.213
Dyslipidemia, % (n)	42.6 (29)	51.7 (15)	0.411
Previous stroke % (n)	19.4 (13)	14.8 (4)	0.601
API therapy at admission, % (n)	18.2 (12)	34.6 (9)	0.091
OAC therapy at admission, % (n)	6.1 (4)	15.4 (4)	0.153
NIHSS baseline, median (IQR)	12 (9–16)	13 (9–16)	0.450
NIHSS 24h, median (IQR)	8 (4–13)	8 (6–11)	0.591
NIHSS 72h, median (IQR)	7 (4–10)	8 (6–11)	0.432
ASPECTS, median (IQR)	8 (8–9)	9 (8–9)	0.213
mCTA score, median (IQR)	4 (3–4)	4 (3–4)	0.938
First pass effect, % (n)	55.1 (38)	50.0 (14)	0.650
TICI $\geq$ 2b, % (n)	86.1 (62)	75.9 (22)	0.213
Symptom onset to arterial puncture time median (IQR)	360 (235–655)	310 (215–665)	0.838
Puncture to revascularization time, median (IQR)	49 (33–65)	43 (30–60)	0.450
Symptom onset to revascularization, median (IQR)	400 (275–725)	385 (270–680)	0.832
Complications, % (n),	9.7 (7)	3.4 (1)	0.291
Distal embolization, % (n)	39.1 (27)	17.9 (5)	<b>0.043</b>
aICH, % (n)	20.0 (14)	10.7 (3)	0.273
sICH, % (n)	8.3 (6)	3.4 (1)	0.382
Early stent thrombosis, % (n)	8.8 (5)	-	
90-day mRS $\leq$ 2, % (n)	54.4 (37)	51.7 (15)	0.808
90-day mortality, % (n)	23.5 (16)	13.8 (4)	0.278

Abbreviations: ACS, acute carotid stenting; BAO, balloon angioplasty only; SD, standard deviation; IQR, interquartile range; API, antiplatelet inhibitor; OAC, oral anticoagulant; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score; mCTA, multifázisos CT angiografía; IVT, intravenous thrombolysis; TICI, thrombolysis in cerebral infarction; sICH, symptomatic intracranial hemorrhage; aICH asymptomatic intracranial hemorrhage; mRS, modified Rankin scale.

In the 90-day follow-up 52 patients (53.6%) showed favorable outcome and 20 patients (20.6%) died. Four patients (4.0%) were lost to follow-up. In the ACS group, 37 (54.4%) patients achieved good functional outcome and 15 (51.7%) in the BAO group. Mortality rate at 90 days was slightly lower in patients with BAO (13.8% vs. 23.5%,  $p = 0.278$ ). There were no significant differences in the outcomes.

Regression analysis showed that younger age ( $p = 0.013$ ), lack of atrial fibrillation (AF) ( $p = 0.008$ ), low baseline NIHSS score ( $p = 0.029$ ), and successful recanalization ( $p = 0.023$ ) were associated with favorable outcome, while older age ( $p = 0.046$ ), alcohol consumption ( $p = 0.033$ ), high NIHSS score at 72 h ( $p = 0.009$ ), low mCTA score ( $p = 0.039$ ), and presence of sICH ( $p = 0.034$ ) were associated with 90-day mortality. Distal embolization did not prove to be an independent predictor of the outcomes. Independent predictors of outcomes are summarized in Table 3.

Furthermore, we performed a subgroup analysis to compare the sICH and non-sICH patient groups, results are summarized in Table S1 in the Supplementary Material. Besides the 90-day mortality, the rate of intraprocedural complications and primary transports were higher in the sICH patient group. Although these results should be interpreted cautiously due to the low number of sICH cases.

**Table 3.** Independent predictors of outcomes.

	OR (95% CI)	<i>p</i>
90-day mRS 0–2		
Age	0.932 (0.882–0.985)	0.013
Atrial fibrillation	0.142 (0.034–0.600)	0.008
NIHSS baseline	0.901 (0.821–0.989)	0.029
Successful recanalization (TICI $\geq$ 2b)	5.653 (1.271–25.145)	0.023
90-day mortality		
Age	1.132 (1.002–1.279)	0.046
Alcohol consumption	13.356 (1.239–143.935)	0.033
NIHSS 72h	1.248 (1.056–1.476)	0.009
mCTA score	0.521 (0.281–0.966)	0.039
sICH	15.264 (1.228–189.710)	0.034

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; mRS, modified Rankin scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; TICI, thrombolysis in cerebral infarction; mCTA, multifázisos CT angiografía; sICH, symptomatic intracranial hemorrhage.

#### 4. Discussion

In this multicenter analysis, patients treated with the angioplasty only technique achieved comparable favorable outcome rates to the acute stent group. However, we observed a trend towards higher rates of hemorrhages and 90-day mortality, with significantly higher frequency of distal embolization in patients with acute stenting.

Recent randomized-controlled trials have shown the superiority of EVT in LVOs over IVT alone [5–7]. However, approximately 15–20% of patients with AIS have high grade stenosis or occlusion of EICA in addition to intracranial LVO [3]. This type of acute stroke has been poorly represented in RCTs, therefore data from RCTs are limited. Consequently, there is no consensus on the optimal EVT technique of tandem lesions. Currently, single-center studies have presented that acute stenting of EICA is technically feasible with high success rate. However, the rate of hemorrhage events ranged from 18 to 43% and stent thrombosis in up to 17% of cases have been described [24]. Because of the aforementioned details, multiple EVT approaches have been reported, although the majority of studies deal primarily in more depth with the approach of vascular openings (proximal-to-distal or distal-to-proximal) and there are few studies and lack of guidance about the EICA opening management.

In our present study 52 (53.6%) patients achieved favorable outcome at 90 days, 20 patients died (20.6%), and sICH occurred 7 (6.9%) times. Our results are consistent with the findings of previous studies and confirm the efficacy and necessity of EVT in tandem lesions [19]. However, these studies were mainly single-center studies with small numbers of BAO patients and heterogeneous periprocedural methods, furthermore, all of these studies primarily applied stent-retriever technique for MT during the procedure, whereas we used the direct aspiration technique predominantly [19]. In 2020, Xing et al. directly investigated the two MT techniques efficacy in tICA occlusions. Patients treated with the direct aspiration technique achieved significantly higher successful recanalization rates which may explain the slightly better successful recanalization rate in our study compared to previous studies (83.6% vs. 78%) [19,25].

Furthermore, the rate of favorable outcome was slightly higher in the ACS patients' group (54.4% vs. 51.7%), however, at the same time, a moderately higher proportion of hemorrhagic events (aICH, 20.0% vs. 10.7%; sICH, 8.3% vs. 3.4%) and 90-day mortality (23.5% vs. 13.8%) were observed. The intravenous antiplatelet therapy directly prior to carotid stenting may be the explanation of the relatively higher hemorrhage events, however, it is necessary to prevent acute stent thrombosis. Currently only few data are available for periprocedural antiplatelet management of acute carotid stenting during EVT [22]. Based on the latest antiplatelet Delphi consensus, aspirin IV (500 mg bolus) should be used as the first-line agent prior to carotid stenting [22]. Although Da Ros et al. identified potential predictors for sICH as the higher intraprocedural heparin dosage, the initial ASPECTS

$\leq 7$  and the MT needs more than one attempt for complete recanalization [26]. However, differences were not observed in our study, probably due to the significantly lower number of sICH cases, the different periprocedural heparin management, and the lack of detailed MT attempts data (only the presence of first pass effect was documented).

In our study, 20% of patients had AF and 29 patients received antithrombotic medication at admission. Therefore, our study's population had an increased hemorrhagic diathesis, which was further increased by the prior IVT (26.7%). Besides the neurointerventionalist's individual discretion, every patient's individual bleeding risk was also assessed and considered before choosing the EVT strategy.

ACS patients with AF are recommended postprocedural triple inhibition based on expert opinion, however, it has been proven to raise the bleeding rates [27,28]. Our results suggest that these bleeding events could probably be avoided by treating EICA with BAO.

Data are also limited in terms of stent patency at the subacute phase of patients with TO. The mechanism of thrombus formation related to mutual interaction between the coagulation system and platelet activator system is due to vascular endothelial damage and individual patient-, lesion-, and stent-related factors (poor stent expansion, delayed endothelization, inflammation reactions) [27,29]. Five (8.8%) subacute stent thrombosis were detected by 24-h carotid ultrasound in our study. This stent thrombosis rate is similar that reported by Wallocha et al. (5.6%) [30].

Only few previous studies investigated the rate of distal embolization according to the interventional technique. Li et al. reported that they found higher distal embolic rate in the angioplasty only group [31]. However, occurrence of distal embolization in our study was significantly higher in patients with ACS (39.1% vs. 17.9%,  $p = 0.043$ ). The difference can be explained with our PTA technique in the BAO group, which was very similar to the balloon assisted technique (BAT) in cardiology, therefore, after the submaximally inflated balloon was gently traversed to the entire affected segment, then manual aspiration of atherosclerotic deposits was performed [32,33].

The main strength of our study is the thorough investigation of EVT strategies in TO including the treatment technique with direct aspiration catheter and with the unique balloon angioplasty technique. The evaluation of the rate of distal embolization according to the EVT technique should also be highlighted as it had not been observed in previous larger studies. However, our study has several limitations. Firstly, this is a nonrandomized retrospective analysis with a relatively small number of patients. Secondly, the heterogeneity of treating methods due to different endovascular approaches between centers may have affected the outcomes. Finally, due to retrospective registry design we cannot rule out the existence of potentially important variables that were not included in our analysis.

## 5. Conclusions

In conclusion, an endovascular approach of EICA in addition to MT was safe and effective in tandem occlusion of anterior circulation, regardless of the opening technique. However, our results suggest that the balloon angioplasty technique without acute stenting showed a comparably favorable outcome rate as a contrast to ACS with moderately less hemorrhagic events and mortality rates, therefore, BAO may be a suitable alternative treatment for patients with high bleeding risk. A prospective randomized study would be warranted to specifically clarify the best treatment strategies for patient groups.

**Supplementary Materials:** The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/life11050458/s1>, Table S1: Evaluated parameters in patients with and without sICH.

**Author Contributions:** P.J.K. designed the study, performed literature search, data acquisition and analysis, statistical analysis, and wrote the manuscript; G.T. performed data acquisition, data analysis and reviewed the manuscript; C.B.N., P.C., G.L., A.A. and I.S. performed data acquisition and reviewed the manuscript; Z.N.K. and E.B. performed the literature search, data acquisition, and reviewed the manuscript; A.B. and L.S. designed the concepts of the study, interpreted the data, reviewed, and approved the manuscript; L.S. is the guarantor. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** In this study we used data from the STAY ALIVE Acute Stroke Registry, the operation of which was funded by the Economic Development and Innovation Operative Programme Grant (GINOP 2.3.2-15-2016-00048). None of the authors received personalized funding for this work.

**Institutional Review Board Statement:** The study protocol was approved by the Hungarian Medical Research Council (35403-2/2017/EKU).

**Informed Consent Statement:** Written informed consent was obtained from each patient according to the Good Clinical Practice (GCP) guidelines.

**Data Availability Statement:** The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to patient privacy considerations (HIPPA).

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Politi, M.; Kastrup, A.; Marmagkiolis, K.; Grunwald, I.Q.; Papanagiotou, P. Endovascular therapy for acute stroke. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **2017**, *59*, 534–541. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. White, C.J.; Abou-Chebl, A.; Cates, C.U.; Levy, E.I.; McMullan, P.W.; Rocha-Singh, K.; Weinberger, J.M.; Wholey, M.H. Stroke intervention: Catheter-based therapy for acute ischemic stroke. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2011**, *58*, 101–116. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Grau, A.J.; Weimar, C.; Buggle, F.; Heinrich, A.; Goertler, M.; Neumaier, S.; Glahn, J.; Brandt, T.; Hacke, W.; Diener, H.C. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: The German stroke data bank. *Stroke* **2001**, *32*, 2559–2566. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Seet, R.C.; Wijdicks, E.F.; Rabinstein, A.A. Stroke from acute cervical internal carotid artery occlusion: Treatment results and predictors of outcome. *Arch. Neurol.* **2012**, *69*, 1615–1620. [[CrossRef](#)]
5. Berkhemer, O.A.; Fransen, P.S.; Beumer, D.; van den Berg, L.A.; Lingsma, H.F.; Yoo, A.J.; Schonewille, W.J.; Vos, J.A.; Nederkoorn, P.J.; Wermer, M.J.; et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *372*, 11–20. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Goyal, M.; Demchuk, A.M.; Menon, B.K.; Eesa, M.; Rempel, J.L.; Thornton, J.; Roy, D.; Jovin, T.G.; Willinsky, R.A.; Sapkota, B.L.; et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *372*, 1019–1030. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Saver, J.L.; Goyal, M.; Bonafe, A.; Diener, H.C.; Levy, E.I.; Pereira, V.M.; Albers, G.W.; Cognard, C.; Cohen, D.J.; Hacke, W.; et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *372*, 2285–2295. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Campbell, B.C.; Mitchell, P.J.; Kleinig, T.J.; Dewey, H.M.; Churilov, L.; Yassi, N.; Yan, B.; Dowling, R.J.; Parsons, M.W.; Oxley, T.J.; et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *372*, 1009–1018. [[CrossRef](#)]
9. Goyal, M.; Wilson, A.T.; Kamal, N.; McTaggart, R.A.; Jayaraman, M.V.; Fisher, M.; Hill, M.D. Amartya Sen and the organization of endovascular stroke treatment. *Stroke* **2017**, *48*, 2310–2312. [[CrossRef](#)]
10. Jovin, T.G.; Chamorro, A.; Cobo, E.; de Miquel, M.A.; Molina, C.A.; Rovira, A.; San Román, L.; Serena, J.; Abilleira, S.; Ribó, M.; et al. Revascat Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *372*, 2296–2306. [[CrossRef](#)]
11. Powers, W.J.; Rabinstein, A.A.; Ackerson, T.; Adeoye, O.M.; Bambakidis, N.C.; Becker, K.; Biller, J.; Brown, M.; Demaerschalk, B.M.; Hoh, B.; et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **2019**, *50*, 344–418.
12. Saqqur, M.; Uchino, K.; Demchuk, A.M.; Molina, C.A.; Garami, Z.; Calleja, S.; Akhtar, N.; Orouk, F.O.; Salam, A.; Shuaib, A.; et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* **2007**, *38*, 948–954. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Rubiera, M.; Ribo, M.; Delgado-Mederos, R.; Santamarina, E.; Delgado, P.; Montaner, J.; Alvarez-Sabín, J.; Molina, C.A. Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: An independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke* **2006**, *37*, 2301–2305. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Kim, Y.S.; Garami, Z.; Mikulik, R.; Molina, C.A.; Alexandrov, A.V.; Collaborators, C. Early recanalization rates and clinical outcomes in patients with tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion and isolated middle cerebral artery occlusion. *Stroke* **2005**, *36*, 869–871. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Bücke, P.; Aguilar Pérez, M.; AlMatter, M.; Hellstern, V.; Bätzner, H.; Henkes, H. Functional Outcome and Safety of Intracranial Thrombectomy After Emergent Extracranial Stenting in Acute Ischemic Stroke Due to Tandem Occlusions. *Front. Neurol.* **2018**, *9*, 940. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



16. Assis, Z.; Menon, B.K.; Goyal, M.; Demchuk, A.M.; Shankar, J.; Rempel, J.L.; Roy, D.; Poppe, A.Y.; Yang, V.; Lum, C.; et al. Acute ischemic stroke with tandem lesions: Technical endovascular management and clinical outcomes from the escape trial. *J. Neurointerv. Surg.* **2018**, *10*, 429–433. [[CrossRef](#)]
17. Sivan-Hoffmann, R.; Gory, B.; Armoiry, X.; Goyal, M.; Riva, R.; Labeyrie, P.E.; Lukaszewicz, A.C.; Lehot, J.J.; Derex, L.; Turjman, F. Stent-retriever thrombectomy for acute anterior ischemic stroke with tandem occlusion: A systematic review and metaanalysis. *Eur. Radiol.* **2017**, *27*, 247–254. [[CrossRef](#)]
18. Rangel-Castilla, L.; Rajah, G.B.; Shakir, H.J.; Shallwani, H.; Gandhi, S.; Davies, J.M.; Snyder, K.V.; Levy, E.I.; Siddiqui, A.H. Management of acute ischemic stroke due to tandem occlusion: Should endovascular recanalization of the extracranial or intracranial occlusive lesion be done first? *Neurosurg. Focus* **2017**, *42*, E16. [[CrossRef](#)]
19. Wilson, M.P.; Murad, M.H.; Krings, T.; Pereira, V.M.; O’Kelly, C.; Rempel, J.; Hilditch, C.A.; Brinjikji, W. Management of tandem occlusions in acute ischemic stroke—intracranial versus extracranial first and extracranial stenting versus angioplasty alone: A systematic review and meta-analysis. *J. Neurointerv. Surg.* **2018**, *10*, 721–728. [[CrossRef](#)]
20. Ferguson, G.G.; Eliasziw, M.; Barr, H.W.; Clagett, G.P.; Barnes, R.W.; Wallace, M.C.; Taylor, D.W.; Haynes, R.B.; Finan, J.W.; Hachinski, V.C.; et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: Surgical results in 1415 patients. *Stroke* **1999**, *9*, 1751–1758. [[CrossRef](#)]
21. Zaidat, O.O.; Yoo, A.J.; Khatri, P.; Tomsick, T.A.; von Kummer, R.; Saver, J.L.; Marks, M.P.; Prabhakaran, S.; Kallmes, D.F.; Fitzsimmons, B.F.; et al. Recommendations on Angiographic Revascularization Grading Standards for Acute Ischemic Stroke: A Consensus Statement. *Stroke* **2013**, *44*, 2650–2663. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Goyal, M.; Yoshimura, S.; Milot, G.; Fiehler, J.; Jayaraman, M.; Dorn, F.; Taylor, A.; Liu, J.; Albuquerque, F.; Jensen, M.E.; et al. Considerations for Antiplatelet Management of Carotid Stenting in the Setting of Mechanical Thrombectomy: A Delphi Consensus Statement. *Am. J. Neuroradiol.* **2020**, *41*, 2274–2279. [[CrossRef](#)]
23. Hacke, W.; Kaste, M.; Fieschi, C.; von Kummer, R.; Davalos, A.; Meier, D.; Larrue, V.; Bluhmki, E.; Davis, S.; Donnan, G.; et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* **1998**, *17*, 1245–1251. [[CrossRef](#)]
24. Jadhav, A.P.; Zaidat, O.O.; Liebeskind, D.S.; Yavagal, D.R.; Haussen, D.C.; Hellinger, F.R., Jr.; Jahan, R.; Jumaa, M.A.; Szeder, V.; Nogueira, R.G.; et al. Emergent management of tandem lesions in acute ischemic stroke. *Stroke* **2019**, *50*, 428–433. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Xing, P.F.; Yang, P.F.; Li, Z.F.; Zhang, L.; Shen, H.J.; Zhang, Y.X.; Zhang, Y.W.; Liu, J.M. Comparison of Aspiration versus Stent Retriever Thrombectomy as the Preferred Strategy for Patients with Acute Terminal Internal Carotid Artery Occlusion: A Propensity Score Matching Analysis. *Am. J. Neuroradiol.* **2020**, *41*, 469–476. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Da Ros, V.; Scaggiante, J.; Sallustio, F.; Lattanzi, S.; Bandettini, M.; Sgreccia, A.; Rolla-Bigliani, C.; Lefe, E.; Sanfilippo, G.; Diomed, M.; et al. Carotid Stenting and Mechanical Thrombectomy in Patients with Acute Ischemic Stroke and Tandem Occlusions: Antithrombotic Treatment and Functional Outcome. *Am. J. Neuroradiol.* **2020**, *41*, 2088–2093. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Enomoto, Y.; Yoshimura, S. Antiplatelet therapy for carotid artery stenting. *Interv. Neurol.* **2013**, *1*, 151–163. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Dewilde, W.J.; Oirbans, T.; Verheugt, F.W.; Kelder, J.C.; De Smet, B.J.; Herrman, J.P.; Adriaenssens, T.; Vrolix, M.; Heestermans, A.A.; Vis, M.M.; et al. Woest study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: An open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* **2013**, *381*, 1107–1115. [[CrossRef](#)]
29. Kirtane, A.J.; Stone, G.W. How to minimize stent thrombosis. *Circulation* **2011**, *124*, 1283–1287. [[CrossRef](#)]
30. Wallocha, M.; Chapot, R.; Nordmeyer, H.; Fiehler, J.; Weber, R.; Stracke, C.P. Treatment Methods and Early Neurologic Improvement After Endovascular Treatment of Tandem Occlusions in Acute Ischemic Stroke. *Front. Neurol.* **2019**, *10*, 127. [[CrossRef](#)]
31. Li, W.; Chen, Z.; Dai, Z.; Liu, R.; Yin, Q.; Wang, H.; Hao, Y.; Han, Y.; Qiu, Z.; Xiong, Y.; et al. Management of acute tandem occlusions: Stent-retriever thrombectomy with emergency stenting or angioplasty. *J. Int. Med. Res.* **2018**, *46*, 2578–2586. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Wojciuk, J.; Beijik, M.A.; Goode, G.; Brack, M.; Galasko, G.; More, R.; Roberts, D.; Eichhöfer, J.; Patel, B.; Chauhan, A.; et al. Balloon-assisted tracking technique as ‘a way forward’ for transradial intervention. *Coron. Artery Dis.* **2019**, *6*, 440–447. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Burkhardt, J.K.; Shapiro, M.; Tanweer, O.; Litao, M.; Chancellor, B.; Raz, E.; Riina, H.A.; Nelson, P.K. Balloon-assisted tracking technique to overcome intracranial stenosis during thrombectomy for stroke. *BMJ Case Rep.* **2018**, *1*, e014275. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

# A MECHANIKUS THROMBECTOMIÁT MEGELŐZŐ INTRAVÉNÁS THROMBOLYSIS SZEREPE AZ AKUT AGYI NAGYÉRELZÁRÓDÁSOK KEZELÉSÉBEN

KALMÁR Péter János<sup>1</sup>, TÁRKÁNYI Gábor<sup>1</sup>, KARÁDI Zsófia Nozomi<sup>1</sup>, BOSNYÁK Edit<sup>1</sup>, NAGY Csaba Balázs<sup>2</sup>,  
CSÉCSEI Péter<sup>1</sup>, LENZSÉR Gábor<sup>2</sup>, BÜKI András<sup>2</sup>, JANSZKY József<sup>1</sup>, SZAPÁRY László<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Pécs

<sup>2</sup>Pécsi Tudományegyetem, Idegsebészeti Klinika, Pécs



Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.75.0023> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## THE ROLE OF INTRAVENOUS THROMBOLYSIS BEFORE MECHANICAL THROMBECTOMY IN THE TREATMENT OF LARGE VESSEL OCCLUSION STROKES

Kalmár PJ, MD; Tárkányi G, MD; Karádi ZsN, MD; Bosnyák E, MD, PhD; Nagy CsB, MD; Csécsei P, MD, PhD; Lenzsér G, MD; Büki A, MD, PhD; Janszky J, MD, PhD, DSc; Szapáry L, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2022;75(1–2):23–29.

**Háttér és cél** – Az intravénás thrombolysis (IVT) hatékonysága a nagyérocclusio (NÉO) okozta akut ischaemiás stroke (AIS) ellátásában mérsékelt, szemben a mechanikus thrombectomiával (MT). Az MT-t megelőző IVT kontra-indikációval nem rendelkező betegek esetében jelenleg evidencián alapuló eljárás, melynek szükségességét az elmúlt évek vizsgálatai megkérdőjelezték. Vizsgálatunk célja a centrumunkban akut agyi NÉO miatt végzett direkt mechanikus thrombectomia (dMT) és a kombinált terápia (KT) hatékonyságának és biztonságosságának értékelése volt.

**Módszerek** – Vizsgálatunkba 4,5 órán belüli tünetkezdű, NÉO okozta AIS-os betegeket választottunk be, akik 2017 novembere és 2019 augusztusa között MT-n estek át centrumunkban. A betegek adatait stroke-regiszterünkbe rögzítettük. A betegeket két csoportba osztottuk, attól függően, hogy dMT vagy KT került elvégzésre. Elsődleges végpontként a 30. és 90. napon felvett módosított Rankin-skála (mRS) alapján mért funkcionális kimenetelt tekintettük. Másodlagos kimeneti végpontként a 30. és 90. napos mortalitást, a rekanalizáció mértékét és a szimptomás vérzéses transzformációk előfordulását értékeltük.

**Eredmények** – Vizsgálatunkba összesen 142 (életkor: 68,3 ± 12,6 év, 53,5% nő), 4,5 órán belüli NÉO-t elszenvedett beteget vontunk be, közülük 81 (57,0%) esetében dMT történt, 61 (43,0%) beteg pedig KT-ban részesült. A dMT-val kezelt csoportban szignifikánsan magasabb volt

**Background and purpose** – The efficacy of intravenous thrombolysis (IVT) is moderate in the proximal vascular segments of intracranial arteries, as opposed to mechanical thrombectomy (MT). In the management of acute ischemic stroke (AIS) caused by large vessel occlusions (LVO), IVT prior to MT is highly recommended based on the latest guidelines, but the necessity of IVT has been questioned by the latest studies of the past years. The aim of our study was to investigate and compare the efficacy and safety of direct mechanical thrombectomy (dMT) and combined therapy (CT) for patients who suffered an AIS with LVO and were treated in our department.

**Methods** – We investigated patients with AIS caused by LVO who were admitted up to 4.5 hours after symptom onset and underwent MT in our department between November 2017 and August 2019. Patients' data were collected in our stroke register. Patients enrolled in our study were divided into two groups depending on whether dMT or CT was used. Our primary outcome was the 30- and 90- day functional outcome measured by modified Rankin Scale (mRS). Mortality at 30- and 90- day, successful recanalization rates, and symptomatic intracranial hemorrhage were considered as secondary outcomes. **Results** – A total of 142 patients (age: 68.3 ± 12.6 years, 53.5% female) were enrolled in our study, including 81 (57.0%) dMT cases, and 61 (43.0%) patients who received CT. The vascular risk factors and comorbidities were sig-

Levelező szerző (correspondent): SZAPÁRY László, Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika;  
7624 Pécs, Ifjúság útja 13. Telefon: +36203508815, e-mail: szapary.laszlo@pte.hu  
<https://www.orcid.org/0000-0002-4852-7149>

Érkezett: 2020. november 11.

Elfogadva: 2020. december 27.

a vascularis rizikófaktorok és a komorbiditások aránya. A 30. napon a kedvező kimenetek aránya 34,7% volt a dMT-ban, míg 43,6% a KT-ban részesülők körében ( $p = 0,307$ ), a 90. napra 40,8% vs. 46,3%-ra ( $p = 0,542$ ) változott ez az arány. A 30. napon a mortalitások aránya 22,2% és 23,6% ( $p = 0,851$ ), a 90. napon 33,8% és 25,9% ( $p = 0,343$ ) volt. Az eredményes rekanalizáció aránya 94,2% volt a dMT-val kezelt betegeknél, illetve 98,0% a KT-ban részesülőknél ( $p = 0,318$ ). A dMT-val kezelt betegek 2,5%-ánál, míg a KT-ban részesülők 3,4%-ánál ( $p = 0,757$ ) mutatott szimptomás vérzéses transzformációt a 24 órás képpalkotó vizsgálat. Konklúzió – Vizsgálatunk eredményei a KT-ban részesült betegek mérsékelten jobb funkcionális kimenetelére utalnak. Az MT-t megelőzően alkalmazott IVT nem növeli szignifikánsan a szimptomás intracranialis vérzések gyakoriságát.

*Kulcsszavak:* stroke, ischaemia, thrombectomy, thrombolysis

A stroke az egyik vezető halálok a világon, emellett a tartós ápolást igénylő rokkantság első számú kiváltója<sup>1</sup>. Az akut stroke 85%-a az agyi erek elzáródása következtében jön létre<sup>2</sup>. Az intravénás thrombolysis (IVT) jelenleg is az egyik leghatékonyabb rekanalizációs módszer az akut ischaemiás stroke (AIS) kezelésére, azonban a proximális érszakaszt érintő nagyérocclusiók (NÉO) esetében hatékonysága mérsékelte<sup>3</sup>. Az IVT hatékonysága fordítottan arányos az elzáródott ér átmérőjével, illetve az elzáródást okozó vérrög hosszával. Míg az arteria cerebri media (ACM) proximális ágainak elzáródásakor az IVT általi megnyílás 30%, addig az arteria carotis interna (ACI) bifurkációjának magasságában csupán 4%, továbbá a 8 mm-nél hosszabb vérrögök esetében az IVT eredményessége kevesebb mint 1%<sup>4,5</sup>. Az elmúlt években egyre nagyobb teret nyert és rutin klinikai beavatkozássá vált a NÉO-k endovascularis megnyitása, a fent említett esetekben is kiemelkedően magas rekanalizációs arányt biztosító mechanikus thrombectomy (MT)<sup>6</sup>. A jelenleg érvényes első szintű ajánlások szerint azon betegeknél, akiknél NÉO kerül felismerésre, ugyanakkor nem áll fenn az IVT bármilyen ellenjavallata, az ellátást IVT indításával kell megkezdeni, illetve a betegeket késlekedés nélkül MT-ra kell irányítani, azaz ilyen esetekben kombinált terápiát (KT) kell indikálni<sup>7</sup>. Az ajánlást a korábban végzett nagy elemszámú randomizált thrombectomiás vizsgálatok alapozták meg, amelyekben az IVT-re alkalmas NÉO-ban szenvedő betegek MT-ját thrombolysis előzte meg<sup>8</sup>.

Az IVT alkalmazása azonban számos limitáló tényezővel rendelkezik, ezek közé tartozik a terápiás időablakkal arányosan csökkenő thrombolysis-

nificantly higher in the dMT-treated group. At day 30, the rate of favorable functional outcomes was 34.7% in dMT vs. 43.6% among those who received CT ( $p = 0.307$ ), by day 90 this ratio changed to 40.8% vs. 46.3% ( $p = 0.542$ ). Mortality rates at day 30 were 22.2% and 23.6% ( $p = 0.851$ ), and at day 90 33.8% and 25.9% ( $p = 0.343$ ). The rate of effective recanalization was 94.2% for dMT-treated patients and 98.0% for CT-treated patients ( $p = 0.318$ ). Symptomatic intracranial hemorrhage was detected in 2.5% of dMT-treated patients and 3.4% of CT-treated group ( $p = 0.757$ ). Conclusion – Our results suggest that CT is associated with a moderately better outcome compared to dMT. IVT prior to MT did not increase the risk of symptomatic intracranial hemorrhages.

*Keywords:* stroke, ischaemia, thrombectomy, thrombolysis

hatékonyság, az ischaemiás agyszövetben kialakuló vérzéses szövödmények kockázatának növekedése, továbbá az MT-t megelőző IVT okozta fokozott periprocedurális embolisatio<sup>9, 10</sup>. E tényezők is hozzájárultak, hogy a közelmúltban számos vizsgálat történt a KT és a megelőző IVT nélküli direkt mechanikus thrombectomy (dMT) eredményességének és biztonságos alkalmazhatóságának összehasonlítására, és 2017 óta már négy metaanalízist is közöltek ebben a kérdéskörben (**1. táblázat**)<sup>11–14</sup>. A metaanalízisek eredményei viszonylag egységesek, és rámutatnak arra, hogy a KT-ban részesülők esetében magasabb a jó funkcionális kimenet aránya és a megfelelő rekanalizációk száma, emellett a mortalitás is némileg alacsonyabb a dMT-betegcsoportéhoz képest. A legutóbbi és legmagasabb elemszámú metaanalízisben valamennyi fent leírt paraméter tekintetében a KT bizonyult szignifikánsan hatékonyabbnak. Egyik tanulmányban sem mutatkozott lényeges különbség a szimptomás intracranialis vérzések tekintetében.

A kérdéskör jelenleg is intenzíven kutatott terület, 2020-ban került sor a témával kapcsolatos első és ez idáig egyetlen randomizált vizsgálat (DIRECT-MT) elvégzésére Kínában<sup>15</sup>. A vizsgálatba összesen 656 (327 dMT és 329 KT eset), 4,5 órán belüli tünetkezdetű, IVT-re alkalmas NÉO-t szenvedett AIS-os beteget válogattak be. Kiemelendő, hogy a KT-betegcsoport tagjai az európai standardoknak megfelelően 0,9 mg/ttkg dózissal intravénás alteplase-ban részesültek. A betegek adatait értékelve nem mutatkozott különbség a jó funkcionális kimenetek arányában és a mortalitás tekintetében, annak ellenére, hogy a KT-val kezelt körében magasabb reperfüziós arányt sikerült elérni.

**1. táblázat.** A direkt MT (dMT) és a kombinált terápia (KT) alkalmazhatóságát vizsgáló metaanalízisek eredményei

Szerzők (közlés éve)	Vizsgál- latok száma	Betegszám (dMT/KT)	Jó funkcionális kimenetel (mRS: 0–2)			Mortalitás			sIKV			Megfelelő reperfüzió (TICI 2b–3)		
			dMT vs. KT	OR (95% CI)	P	dMT vs. KT	OR (95%-os CI)	P	dMT vs. KT	OR (95%-os CI)	P	dMT vs. KT	OR (95%-os CI)	P
Phan K et al. (2017)	12	1275/1340	44% vs. 48%	1,25 (0,998–1,56)	0,052	20,4% vs. 19,4%	0,84 (0,58–1,20)	0,34	3,7% vs. 3,8%	1,02 (0,68–1,54)	0,91	77,4% vs. 79,7%	1,10 (0,88–1,37)	0,40
Mistry EA et al. (2017)	13	1174/1769	44,3% vs. 48,7%	1,27 (1,05–1,55)	0,02	18,9% vs. 14,8%	0,71 (0,55–0,91)	0,006	3,9% vs. 4,6%	1,11 (0,69–1,77)	0,67	76,2% vs. 79,9%	1,46 (1,09–1,96)	0,01
Koesmacher J et al. (2018)	20	2399/2880	43,1% vs. 47,1%	1,28 (0,99–1,64)	NA	23,1% vs. 18,2%	0,69 (0,58–0,82)	NA	4,6% vs. 5,3%	1,16 (0,85–1,59)	NA	78,4% vs. 78,0%	1,08 (0,78–1,47)	NA
Katsanos AH et al. (2019)	38	5191/6607	37,9% vs. 46,3%	1,52 (1,32–1,76)	<0,001	22,2% vs. 16,1%	0,64 (0,57–0,73)	<0,001	8,0% vs. 7,4%	0,94 (0,73–1,14)	0,51	76,2% vs. 78,1%	1,22 (1,02–1,46)	0,03

dMT: direkt mechanikus thrombektómia, KT: kombinált terápia, mRS: módosított Rankin-skála, sIKV: módosított Rankin-skála, sIKV: szimptomás intracranialis vérzés, TICI: thrombolysis in cerebral infarction, NA: nincs adat, OR: odds ratio, vs.: versus

A jelen tanulmány célja, hogy értékeljük a komprehenzív stroke-centrumunkban akut agyi NÉO miatt végzett dMT és a KT hatékonyságát és biztonságosságát, a két módszert egymással összehasonlítsuk, eredményeinket az irodalmi adatok fényében interpretáljuk.

## Betegek és vizsgálati módszer

A vizsgálati protokollt a Regionális Kutatási Bizottság elfogadta (35403-2/2017/EKU). A vizsgálatba bevont minden beteg esetében írásbeli beleegyezés történt a Good Clinical Practice (GCP) irányelveknek megfelelően.

### VIZSGÁLT POPULÁCIÓ

Vizsgálatunkban a prospektívan gyűjtött STAY ALIVE akut stroke regiszter adatait elemeztük retrospektíven. A tanulmányba olyan 4,5 órán belüli tünetkezdetű NÉO okozta AIS-os betegeket választottunk be, akik 2017 novembere és 2019 augusztusa között MT-n estek át a Pécsi Tudományegyetem (PTE) Idegsebészeti Klinikáján. A felvételkor a demográfiai adatok, a vascularis rizikófaktorok, a klinikai és a laborparaméterek kerültek rögzítésre. A vizsgálatba bevont betegeket két csoportba osztottuk, attól függően, hogy dMT vagy KT került bevezetésre. Azon betegek kerültek a dMT betegcsoportba, akik bármilyen – a hivatalos irányelvekben foglalt – kontraindikációval rendelkeztek az IVT-vel szemben. A thrombektómia rekanalizációs idejének a stroke kezdetétől az angiográfia által megerősített érmegnyílásig eltelt időt tekintettük.

Elsődleges kimeneti végpontként a 30. és 90. napon felvett módosított Rankin-skála (mRS) alapján mért funkcionális kimenetelt vizsgáltuk, jó funkcionális kimenetnek tekintettük a 0–2 mRS-értéket. Másodlagos kimeneti végpontként a 30. és 90. napos mortalitást, az MT során elért rekanalizáció mértékét a Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) skála alapján és a 24 órán belül kialakuló vérzéses transzformációk arányát a 24 órás kontroll képalkotó vizsgálat alapján értékeltük<sup>16</sup>. A vérzéses transzformációk mértékét a European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS II) klasszifikációjának megfelelően elemeztük<sup>17</sup>. Megfelelő

**4. táblázat.** A demográfiai adatok és a klinikai paraméterek eloszlása a rekanalizációs kezelések szerint csoportosítva

	MT (n = 81)	IVT + MT (n = 61)	p-érték
Életkor, év, átlag (±SD)	69,9 (±12,1)	66,1 (±13,1)	0,081
Nem, nő, % (n) 51,9 (42)	55,7 (34)	0,646	
Felvételkor NIHSS, median (IQR)	12 (9–18)	15 (11–18)	0,248
Tünetkezdet – kórházi felvétel között eltelt idő, perc (IQR)	77 (44–113)	79 (54–111)	0,850
Dohányzás, % (n), 56 HA	36,2 (17)	38,5 (15)	0,827
Hypertonia, % (n), 5 HA	88,5 (69)	74,6 (44)	0,034
Diabetes mellitus, % (n), 12 HA	33,8 (26)	13,2 (7)	0,008
Hyperlipidaemia, % (n), 46 HA	57,1 (32)	65,0 (26)	0,438
Pitvarfibrilláció, % (n), 10 HA	50,0 (37)	32,8 (19)	0,047
Ischaemiás szívbetegség, % (n), 35 HA	48,3 (29)	27,7 (13)	0,030
Krónikus szívelégtelenség, % (n), 29 HA	18,0 (11)	21,2 (11)	0,676
Korábbi stroke/TIA, % (n), 20 HA	33,3 (23)	7,5 (4)	0,001
Szisztolés vérnyomás, Hgmm, median (IQR)	140 (130–165)	150 (130–170)	0,442
Diasztolés vérnyomás, Hgmm, median (IQR)	80 (73–90)	82 (80–90)	0,156
BMI, median (IQR)	25,7 (23,1–32,0)	26,3 (24,8–31,3)	0,362
Glükóz, mmol/l, median (IQR)	7,1 (6,1–8,1)	6,9 (6,1–8,8)	0,877
Kreatinin, µmol/l, median (IQR)	83 (73–112)	84 (69–100)	0,503
CRP, mg/l, median (IQR)	5,1 (2,1–14,9)	3,1 (1,0–5,3)	0,002
Fehérvérsejtszám, G/l median (IQR)	8,8 (7,5–10,9)	9,0 (7,3–11,7)	0,408
Tünetkezdet – IVT kezdeti idő, perc, median (IQR)	–	135 (110–180)	–
Tünetkezdet – revascularisációs idő, perc, median (IQR)	295 (225–372)	297,5 (225–341)	0,851
Primer transzporttal érkező betegek aránya, % (n)	55,6 (45)	63,9 (39)	0,321

SD: standard deviáció, n: elemszám, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, IQR: interkvartilis tartomány, TIA: tranzienis ischaemiás attack, HA: hiányzó adat, BMI: testtömegindex, CRP: C-reaktív protein, IVT: intravénás thrombolysis

rekanalizációnak a TICI 2b és 3 értéket, illetve szimptomás intracranialis vérzésnek az ECASS parenchimalis haematoma 1-es és 2-es típusát tekintettük.

#### STATISZTIKAI MÓDSZEREK

A statisztikai számításokat SPSS (verzió 26, IBM, New York) program segítségével végeztük. A kvantitatív adatokat átlag ± standard deviáció (SD) vagy median és interkvartilis tartomány formájában fejeztük ki. A különböző betegcsoportok összehasonlításához Fisher egzakt tesztet, Pearson  $\chi^2$ -tesztet, Student t-próbát, illetve Mann–Whitney U-tesztet alkalmaztunk. A normalitást a Kolmogorov–Smirnov-tesztel és hisztogramok segítségével értékeltük. Statisztikailag szignifikáns különbségnek a  $p < 0,05$  értékeket tekintettük.

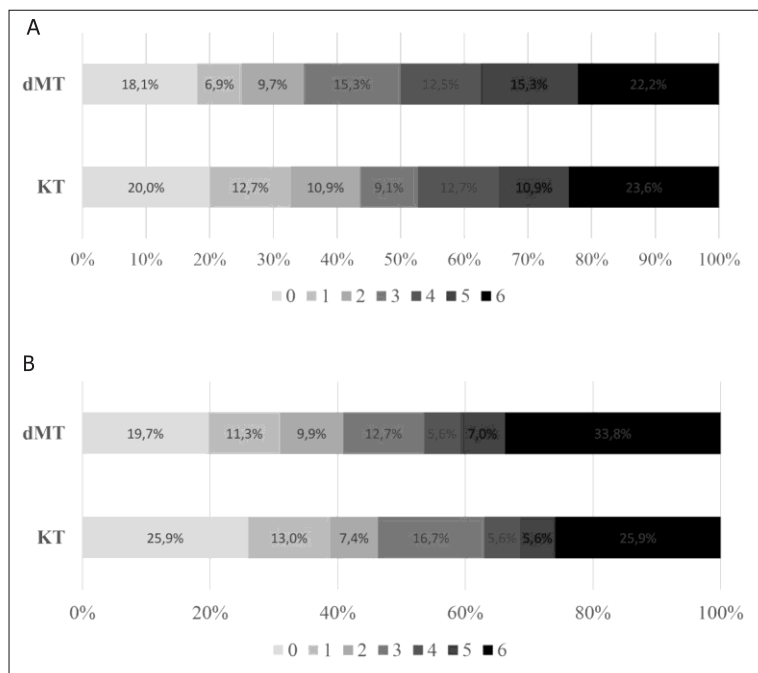
#### Eredmények

Összesen 142, 4,5 órán belüli NÉO-t elszenvedett beteget vontunk be a vizsgálatba, 81 (57,0%) esetben dMT történt, 61 (43,0%) beteg pedig KT-ban

részesült. A betegek átlagéletkora  $68,3 \pm 12,6$  év volt (53,5% nő). A két csoport kiindulási klinikai paramétereit mutatja be a **2. táblázat**. A dMT-val kezelt csoportban szignifikánsan magasabb volt a vascularis rizikófaktorok és a komorbiditások aránya. A stroke felvételkor mért súlyossága nem különbözött a két csoport között. A 30. napon a beválasztott betegek 89,4%-ánál, a 90. napon pedig 88,0%-ánál tudunk utánkövetési adatokat rögzíteni.

A kedvező kimenetelek aránya 34,7% volt a dMT-val kezelt csoportjában és 43,6% a KT-ban részesülők körében ( $p = 0,307$ ), a mortalitások aránya 22,2% és 23,6% ( $p = 0,851$ ), 30 nappal a stroke-ot követően. A 90. napon a dMT-val kezelt betegek 40,8%-a ért el kedvező kimenetelt, míg a KT-ban részesülőknél ez az arány 46,3% volt ( $p = 0,542$ ), a mortalitás tekintetében 33,8%-os és 25,9%-os arányokat kaptunk ( $p = 0,343$ ). A kedvező kimenetelek és a mortalitás 30 és 90 napos eloszlását a csoportok között az **1. ábra** mutatja be.

A rekanalizáció mértékéről 118 beteg (83,1%) esetében állt rendelkezésre adat. Az eredményes rekanalizáció aránya 94,2% volt a dMT-val kezelt betegeknél, illetve 98,0% a KT-ban részesülőknél ( $p = 0,318$ ). 24 órás kontroll képalkotó vizsgálat 139



**1. ábra.** A 30 (A) és 90 (B) napos kedvező kimenetek (mRS) és a mortalitás aránya a vizsgált betegcsoportok között

dMT: direct mechanikus thrombectomia, KT: kombinált terápia, mRS: módosított Rankinn-skála

beteg (97,9%) esetében történt, ami a dMT-val kezelték 2,5%-ánál és a KT-ban részesülők 3,4%-ánál mutatott ki neurológiai tünetekkel járó vérzéses transzformációt ( $p = 0,757$ ).

Az általunk vizsgált kimeneti végpontok és a KT alkalmazása közti összefüggéseket ábrázolja a **3. táblázat**. A nemre, életkorra és felvételi NIHSS-re történő adjusztálást követően kapott eredmények nem különböztek az adjusztálás nélküliektől.

## Diszkusszió

Az intracranialis nagyérelzáródások 4,5 órán belüli kombinált rekanalizációs kezelését a jelenleg érvényes ajánlások a legmagasabb szintű evidenciával javasolják, amennyiben az IVT-nek ellenjavallata nem áll fenn. Az általunk kezelt, ilyen típusú NÉO-k rekanalizációs eredményei rámutatnak, hogy az MT-t megelőzően IVT-ben részesült, azaz kombináltan kezelt betegek esetében kis mértékben magasabb a jó funkcionális kimenetel aránya, csökken a mortalitás és magasabb a sikeres rekanalizációk hányada is, bár a különbségek nem bizonyultak statisztikailag szignifikánsnak. A kombinált kezelés nem növelte szignifikánsan a szimptomás intracranialis vérzések számát. Vizsgálatunk eredményei

korrelálnak a nemzetközi tanulmányokban eddig közölt eredményekkel.

Fontos kiemelni, hogy a dMT-val kezelt betegek csoportjában jelentősen magasabb volt a vasculáris rizikófaktorok és a komorbiditások előfordulásának aránya (hypertonia, diabetes, pitvarfibrilláció, ischaemiás szívbetegség és korábbi stroke/TIA). Hasonló különbségeket több korábbi vizsgálatban is leírtak, aminek hátterében a nem randomizált betegbeválasztást jelölték meg, hangsúlyozva, hogy a dMT-kezelés oka sok esetben az IVT kontraindikációjának fennállása volt. A két csoport közti fenti különbség is hozzájárulhatott a kimenetekben tapasztalt különbségekhez.

Szintén kiemelendő, hogy vizsgálatunkba csak magyarországi betegeket vontunk be; a magyarországi epidemiológiai adatok a rizikófaktorok arányát, illetve a várható élettartamot tekintve némileg különböznek az Európai Unió átlagától<sup>18</sup>.

Az akut agyi érelzáródások esetében alapszabály, hogy a tünetek kialakulásától számítva minél hamarabb történik

meg a rekanalizáció, annál nagyobb lesz a jó funkcionális kimenetel aránya. Hazánk thrombolysist végző stroke-centrumok tekintetében homogéneen lefedett, ugyanakkor mechanikus thrombectomiát mindössze 7 komprehenszív centrum végez, közülük is csak 5 esetében tekinthető az eljárás az esetszámok alapján rutinszerűnek<sup>19</sup>. Az országosan végzett MT jelentős része ennek következtében másodlagos betegtranszportot igényel, így ha csak dMT történik, a rekanalizációt jelentős idővesztéssel kezdik. A vizsgálatunkba beárgatott betegek közül 58-an (40,8%) kerültek át szekunder transzporttal komprehenszív centrumunkba MT végzésének céljából, ez az arány az ország többi komprehenszív centrumában is hasonló lehet. A rekanalizációra vonatkozó ajánlások mellett a fenti tények is egyértelművé teszik az IVT-kezelés szükségességét a 4,5 órán belüli NÉO-k esetében. Ezt a gondolatmenetet támogathatja Mueller és munkatársainak vizsgálata is, melyben a szekunder transzportban részesült betegek esetén magasabb volt a sikeres rekanalizáció aránya a primer transzporttal ellátottakkal szemben, amit az IVT komplettálásával (teljes dózis felhasználása) magyaráztak<sup>20</sup>.

A korábbi tanulmányokban és saját vizsgálatunkban is tapasztalt magasabb rekanalizációs arány magyarázata lehet a vérrög érfalról történő

**5. táblázat.** A kimeneteli végpontok és a kombinált terápia közti összefüggések a direkt mechanikus thrombectomiához képest

	Nem adjusztált OR (95%-os CI)	Adjusztált* OR (95%-os CI)
30 napos kedvező kimenetel (mRS 0–2)	1,455 (0,708–2,992)	1,362 (0,578–3,209)
90 napos kedvező kimenetel (mRS 0–2)	1,249 (0,611–2,550)	1,150 (0,495–2,670)
30 napos mortalitás	1,083 (0,470–2,495)	1,482 (0,564–3,891)
90 napos mortalitás	0,685 (0,313–1,499)	0,716 (0,283–1,812)
Sikeres rekanalizáció (TICI 2b/3)	2,954 (0,320–27,274)	1,828 (0,177–18,835)
Vérzéses transzformáció	1,739 (0,697–4,340)	1,727 (0,633–4,714)

OR: odds ratio, CI: konfidenciaintervallum, mRS: módosított Rankin-skála, TICI: thrombolysis in cerebral infarction

\*Adjusztálva: nem, életkor, felvételi NIHSS

könnyebb leválása a fokozott fibrinolysis következtében, továbbá a distalis kiserekbe került, katéteres úton nem elérhető vérrögök feloldása<sup>21</sup>. E kedvező effektusok alapján feltételezhető, hogy az előzetes thrombolysis az MT teljes időtartamát, valamint a beavatkozás során felhasznált katéteres eszközök számát is csökkentheti<sup>12, 14</sup>. *Chalos* és munkatársai szintén leírták a kombinált kezeléssel járó rövidebb beavatkozási időt, azonban ők a dMT-csoportban a PF magasabb előfordulásával, ezáltal a vérrögök összetételének különbségeivel magyarázták eredményüket<sup>22</sup>. Vizsgálatunkban szintén magasabb volt a PF-ben szenvedők aránya a dMT-betegcsoportban, azonban az MT rekanalizációs idejében nem mutatkozott statisztikai különbség.

A 4,5 órán belül kezelhető NÉO-k megelőző IVT nélküli dMT-val történő kezelésének kérdésköre további randomizált vizsgálatok elvégzését igényli, melyek engedélyezését a kombinált kezelés jelen irányelvekben megadott első szintű evidenciája kérdéssé teszi.

Vizsgálatunk elsődleges limitációját a csak egy centrumból származó retrospektíven gyűjtött betegellátási adatok elemzése jelenti. Emellett az esetszám, a vizsgált csoportok közti komorbiditási eltérések, valamint a prae-stroke funkcionális állapottal

kapcsolatosan hiányzó adatok jelentősége emelhető ki. A nemzetközi vizsgálatok esetében az összehasonlítást zavaró tényező, hogy a dMT-betegcsoportba az IVT-vel szemben kontraindikációval rendelkező betegek kerültek, ami sokuk esetében a 4,5 órás időablak túllépte volt<sup>14, 21</sup>. Vizsgálatunk direkt thrombectomiával kezelt betegcsoportjába szintén a kontraindikációval rendelkező betegek kerültek, azonban e tényező torzító hatása kevésbé merül fel, mivel mindkét betegcsoportba a 4,5 órán belül rekanalizáltak kerültek.

## Konklúzió

Vizsgálatunk eredményei rámutatnak, hogy a 4,5 órán belüli intracranialis nagyérelzáródások kombinált rekanalizációs kezelése mérsékelten javítja a stroke kimenetelét, nem növeli szignifikánsan a szimptomás állományvérzések gyakoriságát, alátámasztva a nemzetközi és hazai irányelvek témakörrel kapcsolatos ajánlását.

## TÁMOGATÁS

*A vizsgálatban a STAY ALIVE Akut Stroke Regiszter adatait használtuk fel, ami a GINOP 2.3.2-15-2016-00048 Stay Alive pályázat része.*

## IRODALOM

1. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol* 2016;15(9):913–24. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30073-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30073-4)
2. Pencina MJ, D’Agostino RB Sr, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2009;119:3078–84. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816694>
3. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke* 2010;10:2254–8. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.592535>
4. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* 2007;3:948–54. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000257304.21967.ba>

5. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Singele R, Deuschl G, Jansen O. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke* 2011;42(6):1775-7. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.609693>
6. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a metaanalysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016;387(10029):1723-31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00163-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00163-X)
7. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50:344-e418. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>
8. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al; American Heart Association Stroke Council. 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46:3020-35. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000074>
9. Fischer U, Kaesmacher J, Mendes Pereira V, Chapot R, Siddiqui AH, et al. Direct mechanical thrombectomy versus combined intravenous and mechanical thrombectomy in large-artery anterior circulation stroke: A topical review. *Stroke* 2017;48:2912-8. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017208>
10. Kaesmacher J, Boeckh-Behrens T, Simon S, Maegerlein C, Kleine JF, Zimmer C, et al. Risk of Thrombus Fragmentation during Endovascular Stroke Treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38(5):991-8. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5105>
11. Phan K, Dmytriw AA, Maingard J, Asadi H, Griessenauer CJ, Ng W, et al. Endovascular thrombectomy alone versus combined with intravenous thrombolysis. *World Neurosurg* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.08.040>
12. Mistry EA, Mistry AM, Nakawah MO, Chitale RV, James RF, Volpi JJ, et al. Mechanical thrombectomy outcomes with and without intravenous thrombolysis in stroke patients: a meta-analysis. *Stroke* 2017;48(9):2450-6. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017320>
13. Kaesmacher J, Mordasini P, Arnold M, López-Cancio E, Cerdá N, Boeckh-Behrens T, et al. Direct mechanical thrombectomy in tPA-ineligible and -eligible patients versus the bridging approach: a meta-analysis. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 2019;11:20-7. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2018-013834>
14. Katsanos AH, Malhotra K, Goyal N, Arthur A, Schellinger PD, Köhrmann M, et al. Intravenous thrombolysis prior to mechanical thrombectomy in large vessel occlusions. *Ann Neurol* 2019;86(3):395-406. <https://doi.org/10.1002/ana.25544>
15. Yang P, Zhang Y, Zhang L, Zhang Y, Treurniet KM, Chen W, et al. DIRECT-MT Investigators. Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke. *N Engl J Med* 2020;382(21):1981-93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001123>
16. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, von Kummer R, Saver JL, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: A Consensus Statement. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 2013;44(9):2650-63. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001972>
17. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352(9136):1245-51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)08020-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)08020-9)
18. [https://www.euro.who.int/data/assets/pdf\\_file/0006/355983/Health-Profile-Hungary-Eng.pdf](https://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0006/355983/Health-Profile-Hungary-Eng.pdf)
19. Pozsegovits K, Szabo G, Szupera Z, et al. Utilization of acute vascular imaging and neurointervention for acute ischaemic stroke patients in 20 Hungarian stroke centers. *Ideggyogy Sz* 2019;72:407-12. <https://doi.org/10.18071/isz.72.0407>
20. Mueller L, Pult F, Meisterernst J, Heldner MR, Mono ML, Kurmann R, et al. Impact of intravenous thrombolysis on recanalization rates in patients with stroke treated with bridging therapy. *Eur J Neurol* 2017;24:1016-21. <https://doi.org/10.1111/ene.13330>
21. Desilles JP, Loyau S, Syvannarath V, Gonzalez-Valcarcel J, Cantier M, Louedec L, et al. Alteplase reduces downstream microvascular thrombosis and improves the benefit of large artery recanalization in stroke. *Stroke* 2015; 46:3241-8. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010721>
22. Chalos V, LeCouffe NE, Uyttenboogaart M, Lingsma HF, Mulder MJHL, Venema E, et al; MR CLEAN Registry Investigators. Endovascular treatment with or without prior intravenous alteplase for acute ischemic stroke. *J Am Heart Assoc* 2019;8(11):e011592.





## Article

# 13. The Impact of Diabetes Mellitus and Admission Hyperglycemia on Clinical Outcomes after Recanalization Therapies for Acute Ischemic Stroke: STAY ALIVE National Prospective Registry

Peter Janos Kalmar , Gabor Tarkanyi, Zsofia Nozomi Karadi, Laszlo Szapary \* and Edit Bosnyak

Department of Neurology, Medical School, University of Pecs, 7624 Pecs, Hungary; kalmar.peter@pte.hu (P.J.K.); tarkanyi.gabor@pte.hu (G.T.); karadi.zsofia@pte.hu (Z.N.K.); bosnyak.edit@pte.hu (E.B.)

\* Correspondence: szapary.laszlo@pte.hu

**Abstract:** It was previously reported that diabetes mellitus (DM) and admission hyperglycemia (aHG) were associated with poor clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke (AIS) who were treated with intravenous thrombolysis (IVT) or mechanical thrombectomy (MT). Our study aimed to assess the prognostic effect of DM and aHG ( $\geq 7.8$  mmol/L) on clinical outcomes in patients treated with recanalization therapies (IVT and MT). Our multicentric study was based on data from the prospective STAY ALIVE stroke registry between November 2017 and January 2020. We compared the demographic data, clinical parameters and time metrics between recanalized DM and non-DM groups, and we analyzed the impact of DM and aHG on 90-day functional outcome, 90-day mortality, symptomatic intracranial hemorrhage (sICH), and successful recanalization. Statistical analyses were also performed in two subgroups: (1) patients treated with IVT alone and (2) patients treated with MT. Altogether, we included 695 patients from the three participating stroke centers in Hungary. Regarding the overall population, patients with diabetes were older (72 vs. 67 years,  $p < 0.001$ ) and comorbidities were more frequent. There were significant differences in the 90-day good functional outcome (48.9% vs. 66.7%,  $p < 0.001$ ), 90-day mortality (21.9% vs. 11.6%,  $p < 0.001$ ) and the rate of symptomatic intracranial hemorrhaging (sICH) (7.8% vs. 2.2%,  $p < 0.001$ ) between the groups. Diabetes and aHG were independently associated with a poor clinical outcome (OR 2.02, 95% CI 1.31–3.11,  $p = 0.001$ ; OR 2.09, 95% CI 1.39–3.14,  $p < 0.001$ ) and mortality at 3 months (OR 2.45, 95% CI 1.35–4.47,  $p = 0.003$ ; OR 2.42, 95% CI 1.37–4.28,  $p = 0.002$ ) and sICH (OR 4.32, 95% CI 1.54–12.09,  $p = 0.005$ ; OR 4.61, 95% CI 1.58–13.39,  $p = 0.005$ ) in the overall population. However, the presence of DM and aHG was not correlated with successful reperfusion (OR 0.39, 95% CI 0.09–1.67,  $p = 0.205$ ; OR 0.42, 95% CI 0.09–1.97,  $p = 0.274$ ) after MT. Our study revealed that diabetes and hyperglycemia on admission were correlated with poor clinical outcomes at 3 months in patients with acute stroke regardless of the recanalization method. In addition, the variables were also associated with sICH after recanalization therapies. However, successful recanalization was not associated with DM and aHG in patients who underwent MT.

**Keywords:** stroke; thrombectomy; hyperglycemia; diabetes mellitus; thrombolysis



check for updates

**Citation:** Kalmar, P.J.; Tarkanyi, G.; Karadi, Z.N.; Szapary, L.; Bosnyak, E. The Impact of Diabetes Mellitus and Admission Hyperglycemia on Clinical Outcomes after Recanalization Therapies for Acute Ischemic Stroke: STAY ALIVE National Prospective Registry. *Life* **2022**, *12*, 632. <https://doi.org/10.3390/life12050632>

Academic Editor: Giuseppe Paolisso, Jessica Barlinn and Milan R. Vosko

Received: 19 March 2022

Accepted: 22 April 2022

Published: 25 April 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in

published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Acute and chronic hyperglycemia are important risk factors for acute ischemic stroke (AIS). Patients with diabetes mellitus (DM) have more than two times higher risk of AIS compared to non-diabetics [1]. In addition, stroke outcomes are worse in diabetic patients, as diabetes has adverse effects on the vasculature including endothelial dysfunction, inflammation, and prothrombotic state [2–4]. Furthermore, diabetes also leads to a decrease in the size and the number of branches of lenticulostriate arteries that potentially affect the local cerebral circulation leading to greater ischemic deficits and delayed recovery after stroke [5].

On the other hand, admission hyperglycemia (aHG) occurs in 30–40% of patients with AIS, even if they do not have a history of diabetes [1]. Potential detrimental mechanisms of aHG include disruption of the blood–brain barrier, lactic acid accumulation in the ischemic area generating more extensive infarction, and the inhibition of plasma fibrinolysis [6,7]. In the National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator (NINDS rt-PA) trial, patients with increased baseline glucose values were associated with longer periods of hospitalization, increased cost, and death [8]. Previous studies showed that aHG was correlated with lower reperfusion rates in patients with AIS after intravenous thrombolysis (IVT) [9–11]. However, other research reported conflicting results, as they found that the presence of aHG was not correlated with significantly worse outcomes in patients who underwent IVT [12].

Furthermore, evidence is limited for stroke patients with acute stroke who were treated with intra-arterial mechanical thrombectomy (MT). Only a few previous studies found that aHG may increase the risk of poor functional outcomes after MT, especially in patients with incomplete reperfusion [13,14]. The post hoc analysis of previous randomized controlled trials showed inconsistent results regarding the potential negative effect of elevated serum glucose values on clinical outcomes. In the analysis of the Solitaire Flow Restoration with the Intention for Thrombectomy (SWIFT) trial, hyperglycemia was correlated with a 90-day poor functional outcome [13]. However, in another research work based on data from the MR CLEAN trial, there was no significant relationship between elevated plasma glucose concentration and clinical outcomes in patients with AIS who were treated with MT [15].

Our study aimed to assess the prognostic impact of DM and aHG on functional and clinical outcomes of AIS patients who were treated with recanalization therapies. Moreover, we sought to investigate the potentially detrimental effects of these risk factors on outcomes with different recanalization techniques.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Population

Data of patients with AIS who received recanalization treatment (IVT-only or MT) between November 2017 and January 2020 were prospectively collected from our multicentric stroke registry (STAY ALIVE Acute Stroke Registry) and were retrospectively analyzed. Three comprehensive stroke institutes in Hungary participated in the present study. The research protocol was approved by the Hungarian ethics committee. All involved patients gave written consent to participate in our study, following the Good Clinical Practice (GCP) guidelines.

### 2.2. Diagnosis

Patients were admitted mainly to the emergency department (ED) of the stroke centers or the hospitals of surrounding cities and were transferred to comprehensive vascular centers. Patients were examined immediately after admission based on the standard examination protocol (including medical history and recording of stroke risk factors, blood test, electrocardiography) and the baseline National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) which was assessed by a dedicated stroke neurologist. Baseline plasma glucose levels were measured before the recanalization therapy at the ED. The aHG was defined as the first serum glucose value  $\geq 7.8$  mmol/L as per the criteria of the American Diabetes Association [16]. DM was defined based on a history of diabetes or the use of insulin and/or an oral antidiabetic agent.

Every patient underwent cranial CT based on the stroke imaging protocol of the centers to evaluate the intra- and extracranial vessel status and to exclude intracranial bleeding events. The standard CT imaging protocol included a non-contrast CT scan, CT angiography, and CT perfusion. All baseline parameters were recorded in our stroke registry. We recorded and investigated the following parameters: (a) demographic data; (b) vascular risk factors; (c) baseline, 24 h, and 72 h neurological status based on NIHSS score; (d) imaging data (Alberta Stroke Program Early CT Score [ASPECTS]; multiphase

CT-angiography [mCTA] collateral score); (e) time metrics, details of the recanalization treatment and complications.

### 2.3. Treatment

All investigated patients received recanalization therapy. In every eligible patient, standard IVT therapy was applied (0.9 mg/kg) within 4.5 h after symptom onset (according to the conventional criteria of IVT application). Patients meeting the following criteria underwent mechanical thrombectomy: (1) age over 18 years; (2) acute stroke symptoms with NIHSS score  $\geq 4$  or isolated aphasia or hemianopia; (3) symptoms persisted for up to 12 h; (4) large vessel occlusion (LVO) detected by CT angiography and/or per-interventional angiograms. Endovascular therapy involved arterial catheterization to the LVO followed by MT. A direct aspiration catheter was primarily used for the MT or applied in combination with a stent-retriever. The exact endovascular strategy was left to the decision of the neurointerventional specialist. The final mTICI scoring of 2b, 2c, or 3 (modified thrombolysis in cerebral infarction) was defined as successful recanalization [17].

A control CT scan was performed after 24 h (or if there was any sign of clinical deterioration) from stroke onset to assess the postprocedural intracranial status. The intracranial bleeding events were classified according to the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS II) classification [18]. Symptomatic intracranial hemorrhage (sICH) was defined as parenchymal hematoma (PH1 and PH2) on the control imaging and associated with a 4-point increase in the NIHSS.

### 2.4. Outcomes

The primary outcome was considered a good (independent) functional outcome (modified Rankin Scale (mRS) score 0–2) at 90 days. Other analyzed outcomes included poor functional outcome (mRS 3–6) and all-cause mortality at 90 days, successful arterial recanalization (TICI  $\geq 2b$ ), and symptomatic intracranial hemorrhage (sICH).

### 2.5. Statistical Analysis

For the statistical data analysis, SPSS (version 26.0, IBM, New York, NY, USA) was applied. Normality was assessed with the Kolmogorov–Smirnov test. Quantitative data were expressed as the median and interquartile range (IQR) or the mean  $\pm$  standard deviation (SD). Categorical variables were analyzed using chi-square or the Fisher's exact test. For the comparison of the continuous variables, Student *t*-tests or Mann–Whitney U tests were used. Multivariable binary logistic regression analysis was performed to analyze the relationship between diabetes, aHG, and the investigated outcomes. For the adjustment of potential confounders, variables with a *p*-value  $< 0.2$  in the univariate analysis were entered into the multivariable logistic regression model. Statistical analyses were also performed in the 2 subgroups: (1) patients treated with MT and (2) patients treated with IVT-only. Statistical significance was considered as  $p \leq 0.05$ .

## 3. Results

### 3.1. Results of the Overall Population

Altogether we enrolled 695 (45.0% women) patients with ischemic stroke who received recanalization therapies (IVT-only or MT) between November 2017 and January 2020 at the three participating stroke centers. Eighty-one percent of all patients received IVT-only and MT was performed in 130 (19%) cases. The clinical characteristics of enrolled patients are summarized in Table 1.

The median age was 69 years (IQR: 60–77). Diabetes was present in 182 (26.2%) patients. Diabetic patients were older (72 vs. 67 years,  $p < 0.001$ ) and had a higher body mass index (BMI) (28.1 vs. 25.8 kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ). The prevalence of several comorbidities was significantly higher in the DM group, such as hypertension (92.7% vs. 74.5%,  $p < 0.001$ ), atrial fibrillation (23.0% vs. 15.6%,  $p = 0.027$ ) and coronary artery disease (41.0 vs. 18.2%,  $p < 0.001$ ). Regarding the admission parameters, the median NIHSS score on admission was

7 points (IQR 5–11), with a median ASPECTS of 10 points (IQR 9–10) and a median mCTA score of 5 points (IQR 4–5). Mean admission serum glucose was 6.6 mmol/L (IQR 5.8–8.3). Moreover, the rate of aHG (60.6% vs. 20.0%,  $p < 0.001$ ), the admission blood glucose values (8.7 vs. 6.4 mmol/L,  $p < 0.001$ ) and creatinine values (91 vs. 81 mg/dL,  $p < 0.001$ ) were higher in the diabetic population. After the 90-day follow-up, the rate of favorable outcomes was 62.1% and the mortality rate was 14.3%. Poor functional outcome at 90 days was more frequent in DM patients (51.1% vs. 33.3%,  $p < 0.001$ ), who also had significantly higher mortality rates (21.9% vs. 11.6%,  $p < 0.001$ ). In addition, sICH was detected in 25 (3.6%) patients, and there was a higher incidence of intracranial bleeding events (7.8% vs. 2.2%,  $p = 0.001$ ) in the DM group.

**Table 1.** Baseline and evaluated clinical characteristics of the overall population.

	Overall Population ( <i>n</i> = 695)	DM Present ( <i>n</i> = 182)	DM Absent ( <i>n</i> = 513)	<i>p</i> -Value
Age, years, median (IQR)	69 (60–77)	72 (64–78)	67 (59–77)	<0.001
Gender, female, % ( <i>n</i> )	45.0 (313)	46.7 (85)	44.4 (228)	0.599
Hypertension, % ( <i>n</i> )	79.2 (548)	92.7 (166)	74.5 (382)	<0.001
Hyperlipidemia, % ( <i>n</i> )	62.1 (394)	69.1 (114)	59.7 (280)	0.032
Atrial fibrillation, % ( <i>n</i> )	17.5 (119)	23.0 (40)	15.6 (79)	0.027
Coronary artery disease, % ( <i>n</i> )	23.9 (157)	41.0 (68)	18.2 (89)	<0.001
Previous stroke/TIA, % ( <i>n</i> )	22.0 (148)	29.2 (49)	19.6 (99)	0.009
Antiplatelet therapy on admission, % ( <i>n</i> )	37.4 (250)	55.4 (97)	31.0 (153)	<0.001
Anticoagulant therapy on admission, % ( <i>n</i> )	11.1 (74)	15.8 (27)	9.5 (47)	0.025
BMI, kg/m <sup>2</sup> , median (IQR)	26.3 (23.3–31.1)	28.1 (25.5–33.2)	25.8 (23.0–29.5)	<0.001
NIHSS score on admission, median (IQR)	7 (5–11)	7 (5–11)	7 (4–11)	0.964
NIHSS score 24 h, median (IQR)	4 (1–8)	4 (2–8)	4 (1–8)	0.762
NIHSS score 72 h, median (IQR)	3 (1–7)	3 (1–7)	3 (1–7)	0.236
ASPECTS, median (IQR)	10 (9–10)	10 (9–10)	10 (9–10)	0.372
mCTA score, median (IQR)	5 (4–5)	5 (4–5)	5 (4–5)	0.112
Blood glucose, mmol/L, median (IQR)	6.6 (5.8–8.3)	8.7 (6.8–11.5)	6.4 (5.6–7.4)	<0.001
Blood glucose $\geq$ 7.8 mmol/L, % ( <i>n</i> )	30.4 (201)	60.6 (103)	20.0 (98)	<0.001
Leucocyte, G/L, median (IQR)	8.2 (6.7–10.2)	8.3 (6.9–10.6)	8.2 (6.6–10.0)	0.279
C-reactive protein, mg/L, median (IQR)	3.2 (1.4–7.0)	3.2 (1.6–7.9)	3.2 (1.4–6.3)	0.721
Creatinine level, mg/dL, median (IQR)	83 (70–101)	91 (74–113)	81 (68–97)	<0.001
Onset-to-door time, min, median (IQR)	85 (58–128)	89 (59–144)	83 (58–122)	0.075
Door-to-needle time, min, median (IQR)	52 (36–71)	52 (36–74)	52 (36–70)	0.965
MT performed, % ( <i>n</i> )	18.7 (130)	18.1 (33)	18.9 (97)	0.817
IVT performed, % ( <i>n</i> )	88.9 (618)	89.6 (163)	88.7 (455)	0.749
sICH, % ( <i>n</i> )	3.6 (25)	7.8 (14)	2.2 (11)	<0.001
90-day mRS $\leq$ 2, % ( <i>n</i> )	62.1 (422)	48.9 (87)	66.7 (335)	<0.001
90-day mRS $>$ 2, % ( <i>n</i> )	37.9 (258)	51.1 (91)	33.3 (167)	<0.001
90-day mortality, % ( <i>n</i> )	14.3 (97)	21.9 (39)	11.6 (58)	<0.001
Stroke etiology (TOAST classification)				
Large-artery atherosclerosis, % ( <i>n</i> )	25.6 (178)	24.2 (44)	26.1 (134)	0.606
Cardioembolic, % ( <i>n</i> )	23.5 (163)	26.9 (49)	22.2 (114)	0.198
Small-vessel occlusion, % ( <i>n</i> )	14.8 (103)	22.5 (41)	12.1 (62)	<0.001
Other determined etiology, % ( <i>n</i> )	1.6 (11)	0.5 (1)	1.9 (10)	0.194
Unknown etiology, % ( <i>n</i> )	34.5 (240)	25.8 (47)	37.6 (193)	0.004

Abbreviations: IQR, interquartile range; DM, diabetes mellitus; TIA, transient ischemic attack; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; BMI, body mass index; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score; mCTA, multifázis CT angiografía; MT, mechanical thrombectomy; IVT, intravenous thrombolysis; sICH, symptomatic intracranial hemorrhage; mRS, modified Rankin scale.

After adjusting for potential confounders, DM and aHG were independently associated with 90-day poor functional outcome (OR 2.02, 95% CI 1.31–3.11,  $p = 0.001$ ; OR 2.09, 95% CI 1.39–3.14,  $p < 0.001$ ), 90-day mortality (OR 2.45, 95% CI 1.35–4.47,  $p = 0.003$ ; OR 2.42, 95% CI 1.37–4.28,  $p = 0.002$ ) and sICH (OR 4.32, 95% CI 1.54–12.09,  $p = 0.005$ ; OR 4.61,

95% CI 1.58–13.39,  $p = 0.005$ ). The relation between DM, aHG and clinical outcomes is summarized in Table 2.

**Table 2.** Association of diabetes mellitus and admission hyperglycemia with clinical outcomes in the overall population.

	Diabetes Mellitus				Admission Hyperglycemia			
	Non-Adjusted OR (95% CI)	<i>p</i> -Value	Adjusted * OR (95% CI)	<i>p</i> -Value	Non-Adjusted OR (95% CI)	<i>p</i> -Value	Adjusted * OR (95% CI)	<i>p</i> -Value
90-day favorable outcome (mRS 0–2)	0.48 (0.34–0.68)	<0.001	0.50 (0.32–0.76)	0.001	0.43 (0.30–0.60)	<0.001	0.48 (0.32–0.72)	<0.001
90-day poor outcome (mRS > 2)	2.10 (1.48–2.97)	<0.001	2.02 (1.31–3.11)	0.001	2.35 (1.67–3.31)	<0.001	2.09 (1.39–3.14)	<0.001
90-day mortality	2.15 (1.37–3.36)	0.001	2.45 (1.35–4.47)	0.003	2.63 (1.68–4.14)	<0.001	2.42 (1.37–4.28)	0.002
siCH	3.80 (1.69–8.52)	0.019	4.32 (1.54–12.09)	0.005	4.50 (1.88–10.80)	0.001	4.61 (1.58–13.39)	0.005

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; mRS, modified Rankin scale; siCH, symptomatic intracranial hemorrhage. \* Adjusted: age, gender, NIHSS on admission, coronary artery disease, C-reactive protein, intravenous thrombolysis, stroke onset-to-door time.

Since the size of occluded intracranial vessels, the severity of the stroke, and the method of recanalization also differed between the patients, we performed subgroup analysis to compare homogenous patient groups.

### 3.2. Results of Subgroup Treated with MT

A total of 130 patients (53.1% female) with LVO were treated with MT, and 33 of them (25.4%) had been previously diagnosed with diabetes. The characteristics of the MT subgroup are summarized in Table 3. The mean age was 68 years (IQR 60–79). The clinical and laboratory parameters on admission did not differ significantly between the groups. However, patients with diabetes had higher baseline serum glucose levels (7.9 vs. 6.6 mmol/L,  $p = 0.001$ ) and aHG was more common (59.3% vs. 25.3%,  $p = 0.001$ ). In addition, the rate of eligible patients for combined therapy with IVT was lower (21.2% vs. 47.4%,  $p = 0.008$ ) in the diabetic group. Regarding the details of the intervention, the median symptom onset to arterial puncture time was 230 min (IQR 182–300). The time required from the symptom onset to revascularization was moderately longer in the DM group (305 vs. 257 min,  $p = 0.192$ ); however, the difference was not significant. Furthermore, there was no significant difference, in the rate of successful recanalization (81.8% vs. 89.6%,  $p = 0.243$ ), and intraprocedural complications (10.3% vs. 9.5%,  $p = 0.898$ ), although the intracranial bleeding events were more common (18.2% vs. 6.2%,  $p = 0.040$ ) in patients with diabetes. The rate of good functional outcome at 90 months was significantly higher (43.3% vs. 24.2%,  $p = 0.046$ ) in the non-DM patient group with a significantly lower 90-day mortality rate (21.6% vs. 39.3,  $p = 0.037$ ).

**Table 3.** Clinical characteristics of MT subgroup.

	Total Population ( <i>n</i> = 130)	DM Present ( <i>n</i> = 33)	DM Absent ( <i>n</i> = 97)	<i>n</i> -Value
Age, years, mean (SD)	68 (13)	71 (10)	67 (13)	0.193
Gender, female, % ( <i>n</i> )	53.1 (69)	63.6 (21)	49.5 (48)	0.159
Hypertension, % ( <i>n</i> )	81.3 (104)	96.8 (30)	76.3 (74)	0.011
Hyperlipidemia, % ( <i>n</i> )	59.2 (77)	63.6 (21)	57.7 (56)	0.713
Atrial fibrillation, % ( <i>n</i> )	41.5 (51)	54.8 (17)	37.0 (34)	0.080
Coronary artery disease, % ( <i>n</i> )	38.1 (40)	60.9 (14)	31.7 (26)	0.011
Previous stroke/TIA, % ( <i>n</i> )	20.9 (24)	36.0 (9)	16.7 (15)	0.035
Antiplatelet therapy on admission, % ( <i>n</i> )	30.6 (37)	41.4 (12)	27.2 (25)	0.148
Anticoagulant therapy on admission, % ( <i>n</i> )	28.1 (34)	33.3 (10)	26.4 (24)	0.462
BMI, kg/m <sup>2</sup> , median (IQR)	26.1 (23.7–31.5)	26.0 (23.9–30.1)	31.1 (23.0–35.1)	0.289

Table 3. Cont.

	Total Population (n = 130)	DM Present (n = 33)	DM Absent (n = 97)	p-Value
NIHSS score on admission, mean (SD)	14 (7)	14 (8)	13 (7)	0.773
NIHSS score 24 h, mean (SD)	9 (8)	8 (9)	9 (8)	0.262
NIHSS score 72 h, mean (SD)	8 (7)	9 (8)	7 (7)	0.656
ASPECTS, median (IQR)	9 (8–10)	9 (8–10)	9 (8–10)	0.593
mCTA score, median (IQR)	4 (3–5)	4 (3–5)	4 (3–5)	0.568
Blood glucose, mmol/L, median (IQR)	7.0 (6.1–8.3)	7.9 (6.9–11.9)	6.6 (6.1–7.8)	0.001
Blood glucose $\geq$ 7.8 mmol/L, % (n)	33.3 (38)	59.3 (16)	25.3 (22)	0.001
Leucocyte, G/L, median (IQR)	9.1 (7.6–11.4)	9.3 (7.5–10.8)	9.0 (7.7–11.9)	0.692
C-reactive protein, mg/L (IQR)	3.6 (1.4–7.6)	3.5 (1.4–7.2)	4.2 (2.4–11.5)	0.402
Creatinine, mg/dL, median (IQR)	85 (72–107)	96 (73–119)	83 (72–100)	0.055
Occlusion location, % (n)				
ICA intracranial	20 (26)	15.2 (5)	21.6 (21)	0.420
MCA M1	46.9 (61)	48.5 (16)	46.4 (45)	0.835
MCA M2	22.3 (29)	27.3 (9)	20.6 (20)	0.428
Other	10.8 (14)	9.1 (3)	11.3 (11)	0.719
IVT prior MT, % (n)	40.8 (53)	21.2 (7)	47.4 (46)	0.008
Onset-to-door time, min, median (IQR)	79 (54–111)	84 (66–116)	75 (52–106)	0.201
Onset-to-GP time, min, median (IQR)	230 (182–300)	270 (213–310)	217 (175–292)	0.122
GP-to-revascularization time, min, median (IQR)	35 (20–60)	37 (22–62)	35 (19–57)	0.365
Onset-to-revascularization time, min, median (IQR)	273 (217–355)	305 (252–369)	257 (215–336)	0.192
Aspiration catheter, % (n)	86.2 (112)	84.8 (28)	86.6 (84)	0.802
Combined MT, % (n)	13.8 (18)	15.2 (5)	13.4 (13)	0.802
mTICI $\geq$ 2b, % (n)	87.6 (113)	81.8 (27)	89.6 (86)	0.243
Intraprocedural complications, % (n)	9.7 (11)	10.3 (3)	9.5 (8)	0.898
sICH, % (n)	9.2 (12)	18.2 (6)	6.2 (6)	0.040
90-day mRS $\leq$ 2, % (n)	38.4 (50)	24.2 (8)	43.3 (42)	0.046
90-day mRS $>$ 2, % (n)	61.5 (80)	75.8 (25)	56.7 (55)	0.046
90-day mortality, % (n)	26.1 (34)	39.3 (13)	21.6 (21)	0.037

Abbreviations: IQR, interquartile range; DM, diabetes mellitus; TIA, transient ischemic attack; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; BMI, body mass index; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score; mCTA, multifázis CT angiografía; ICA, internal carotid artery; MCA, middle cerebral artery; MT, mechanical thrombectomy; IVT, intravenous thrombolysis; GP, groin puncture; mTICI, modified thrombolysis in cerebral infarction; sICH, symptomatic intracranial hemorrhage; mRS, modified Rankin scale.

The correlation between DM, aHG, and clinical outcomes at 90 days is presented in Table 4. There was unadjusted relative risk between DM, aHG, and 90-day poor functional outcome, 90-day mortality, and sICH. In multivariable analysis, DM and aHG were independently correlated with mortality at 90 days (OR 3.72, 95% CI 1.04–13.34,  $p = 0.044$ ; OR 3.76, 95% CI 1.11–12.76,  $p = 0.034$ ) and hemorrhagic transformations (OR 12.45, 95% CI 1.73–89.60,  $p = 0.012$ ; OR 7.36, 95% CI 1.26–44.18,  $p = 0.029$ ). In addition, aHG was independently associated with poor functional outcomes at 90 days (OR 6.99, 95% CI 1.98–24.72,  $p = 0.003$ ). The presence of DM and aHG was not associated with successful reperfusion (OR 0.39, 95% CI 0.09–1.67,  $p = 0.205$ ; OR 0.42, 95% CI 0.09–1.97,  $p = 0.274$ ) after MT.

### 3.3. Results of Subgroup Treated with IVT-Only

Patients were predominantly treated with IVT alone (81.3%). Therefore, the patients' characteristics were very similar compared to the results of the overall population. The details of the IVT-only subgroup are presented in Table S1 in the Supplementary Material. DM and aHG were independently associated with the analyzed clinical outcomes in multivariable analysis (Table S2).

**Table 4.** Association of diabetes mellitus and admission hyperglycemia with clinical outcomes in the MT subgroup.

	Diabetes Mellitus				Admission Hyperglycemia			
	Non-Adjusted OR (95% CI)	p-Value	Adjusted * OR (95% CI)	p-Value	Non-Adjusted OR (95% CI)	p-Value	Adjusted * OR (95% CI)	p-Value
90-day favorable outcome (mRS 0–2)	0.40 (0.16–0.99)	0.050	0.62 (0.18–2.15)	0.449	0.13 (0.05–0.38)	<0.001	0.14 (0.04–0.51)	0.003
90-day poor outcome (mRS > 2)	2.51 (1.01–6.27)	0.050	2.32 (0.54–10.00)	0.259	7.72 (2.66–22.40)	<0.001	6.99 (1.98–24.72)	0.003
90-day mortality	2.52 (1.04–6.07)	0.040	3.72 (1.04–13.34)	0.044	3.39 (1.39–8.26)	0.007	3.76 (1.11–12.76)	0.034
sICH	3.37 (1.01–11.31)	0.049	12.45 (1.73–89.60)	0.012	4.07 (1.11–14.89)	0.034	7.36 (1.26–44.18)	0.029
Successful recanalization	0.52 (0.17–1.57)	0.249	0.39 (0.09–1.67)	0.205	0.61 (0.19–1.90)	0.392	0.42 (0.09–1.97)	0.274

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; mRS, modified Rankin scale; sICH, symptomatic intracranial hemorrhage. \* Adjusted: age, gender, NIHSS on admission, coronary artery disease, thrombolysis performed, stroke onset-to-door time, recanalization status.

#### 4. Discussion

In this multicentric study, DM and aHG were associated with 90-day poor functional outcome, 90-day mortality, and increased risk of sICH in recanalized stroke patients regardless of the recanalization method. After adjusting for covariates, the relationship remained independent between clinical outcomes and risk factors in the overall population. Our findings are consistent with previous studies that identified diabetes and elevated serum glucose on admission as important predictors of unfavorable outcomes in AIS patients treated with recanalization therapies [19,20]. However, these studies were predominantly single-center and investigated the impact of diabetes and aHG separately on outcomes. In contrast, we assessed the relationship between DM, aHG, and clinical outcomes in parallel, and thereby we sought to reduce the heterogeneity of demographic and baseline characteristics in the patient groups.

Multiple animal experiments have reported that elevated serum glucose is associated with a more extensive infarct area compared to normal blood glucose levels [21,22]. In the background of the pathological mechanism of hyperglycemia, the acceleration of infarct progression, mainly in the ischemic penumbra, has been described [23,24]. Previous research revealed potential mechanisms related to more severe neuronal damage in acute ischemic tissues including the accumulation of extracellular glutamate, intracellular acidosis, increased blood–brain barrier disruption, the development of cerebral edema, and impaired plasma fibrinolysis [6,7].

Furthermore, the effect of the investigated variables on clinical outcomes is unclear in patients who were treated with MT due to conflicting results in post hoc analyses of previous randomized trials. The analysis of the MR CLEAN trial found no correlation between admission serum glucose level and clinical outcomes after 90 days [15]. In contrast, the research based on data from the SWIFT trial identified an independent association between aHG and worse outcomes at 90 days, although the results only reach statistical significance in patients with incomplete reperfusion [13]. Moreover, the correlation between diabetes and clinical outcomes was not investigated in the aforementioned studies.

In a multicentric Chinese study with a similar MT case number, an independent association was found between aHG and sICH and poor functional independence at 90 days in patients who underwent solitaire stent thrombectomy. However, they applied only a Solitaire stent-retriever device, and aHG was not identified as an independent predictor of mortality at 3 months [25]. In contrast, in our study, the aspiration technique was used predominantly, and we found a significant relationship between aHG and 90-day mortality in multivariable analysis.

Previously, observational studies demonstrated the independent correlation between elevated serum glucose levels, diabetes, and lower recanalization rates in patients treated with IVT alone [9–11]. Jiang et al. found precipitating factors leading to impaired fibrinolytic response after tPA treatment including diabetic vasculopathy, elevated plasminogen

activator inhibitor (PAI-1) value, glycation of tPA receptor annexin A2, and increased density of fibrin clot [26]. However, the post hoc analysis of the SWIFT trial found that aHG was not correlated with the rate of recanalization in thrombectomized patients. Our results are in line with these data because there was no significant difference in the reperfusion status between the groups. In addition, successful recanalization was not correlated with DM or aHG in patients who underwent MT. These results suggest that MT patients with the investigated risk factors could overcome the potentially reduced fibrinolytic capacity. However, in patients treated with MT, the impact of diabetes and aHG on clinical outcomes is likely to include greater reperfusion injury and collateral circulation damage.

In our present study, symptomatic intracerebral hemorrhagic transformation occurred 25 times. The frequency of sICH was significantly higher in diabetic patients in all analyzed groups. Furthermore, sICH was also independently associated with DM and hyperglycemia, regardless of whether the treatment was IVT alone or MT. Previously reported potential pathological factors include vascular oxidative stress, neuroinflammation, extracellular proteolysis dysfunction, and blood–brain barrier disruption. These may be responsible for the higher possibility of sICH after tPA treatment [26]. Moreover, our results are consistent with clinical studies reporting that aHG was correlated with an elevated sICH rate in AIS patients who underwent MT [25,27]. It may be necessary to investigate other factors and biomarkers to understand the exact underlying mechanism [28].

If there is a causal link between hyperglycemia and poor outcome after AIS, lowering serum glucose levels may improve the clinical outcome. However, previous trials failed to confirm the positive association between post-stroke glucose-lowering therapy and favorable clinical outcomes. In a Cochrane review that summarized the results of 11 randomized controlled trials including 1583 patients, the authors found that intensive glucose control with intravenous insulin did not prove to be beneficial regarding functional outcomes, mortality, or improvement in final neurological deficits, but the number of hypoglycemic episodes was significantly increased [29]. However, these trials predominantly included patients treated with IVT alone (87%), the authors did not perform subgroup analyses according to different recanalization therapies, and the recanalization status of the enrolled patients was not investigated.

The main strength of our study is that it relied on multicentric prospective data with a large patient number. In addition, DM and aHG were assessed in parallel with subgroup analysis based on the recanalization method. The applied aspiration MT technique should also be highlighted as in the previous studies primarily MT with stent-retriever was investigated. However, the present study has some potential limitations. First, this is a post hoc analysis of our prospective stroke registry. Second, glycated hemoglobin A1C (HbA1C) was not assessed. Therefore, some patients with undiagnosed diabetes may have been missed. Moreover, we found a statistically significant relationship between diabetes and poor functional outcome in the MT subgroup, but the correlation did not remain independent in the multivariable analysis due to the small sample size, which calls for larger studies to confirm our observations.

## 5. Conclusions

Our study revealed that DM and hyperglycemia on admission were correlated with poor clinical outcomes at 90 days in acute stroke patients regardless of the recanalization method. In addition, the variables were also associated with sICH after recanalization therapies. However, successful arterial recanalization was not associated with DM and aHG in patients who underwent MT.

**Supplementary Materials:** The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/life12050632/s1>, Table S1: Clinical characteristics of the IVT subgroup; Table S2: Association of diabetes mellitus and admission hyperglycemia with clinical outcomes in the IVT subgroup.



**Author Contributions:** P.J.K. conceptualized and designed the study, performed the literature and data collection, made the statistical analysis, interpreted the results, and prepared the manuscript. G.T. performed data curation and statistical analysis and reviewed the manuscript; Z.N.K. and E.B. performed the literature search, formal analysis, data acquisition, and reviewed the manuscript. E.B. and L.S. designed the concepts of the study, interpreted the data, reviewed, and approved the manuscript; E.B. is the guarantor. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** In this study, we used data from the STAY ALIVE Acute Stroke Registry, the operation of which was funded by the Economic Development and Innovation Operative Programme Grant (GINOP 2.3.2-15-2016-00048). None of the authors received personalized funding for this work.

**Institutional Review Board Statement:** The study protocol was approved by the Hungarian Medical Research Council (35403-2/2017/EKU).

**Informed Consent Statement:** Written informed consent was obtained from each patient according to the Good Clinical Practice (GCP) guidelines.

**Data Availability Statement:** The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to patient privacy considerations (HIPPA).

**Acknowledgments:** We would like to thank Istvan Szegedi (Department of Neurology, University of Debrecen, Hungary) and Adam Annus (Department of Neurology, University of Szeged, Hungary) for their contribution to the data collection and recording for the STAY ALIVE Stroke Registry.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

- Luitse, M.J.; Biessels, G.J.; Rutten, G.E.; Kappelle, L.J. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* **2012**, *11*, 261–271. [[CrossRef](#)]
- Akhtar, N.; Kamran, S.; Singh, R.; Malik, R.A.; Deleu, D.; Bourke, P.J.; Joseph, S.; Santos, M.D.; Morgan, D.M.; Wadiwala, F.M. The Impact of Diabetes on Outcomes After Acute Ischemic Stroke: A Prospective Observational Study. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **2019**, *28*, 619–626. [[CrossRef](#)]
- Pechlivani, N.; Ajjan, R. Thrombosis and vascular inflammation in diabetes: Mechanisms and potential therapeutic targets. *Front. Cardiovasc. Med.* **2018**, *5*, 1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Huang, D.; Refaat, M.; Mohammedi, K.; Jayyousi, A.; Suwaidi, J.; Khalil, C.A. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *BioMed Res. Int.* **2017**, *2017*, 7839101. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Yashiro, S.; Kameda, H.; Chida, A.; Todate, Y.; Hasegawa, Y.; Nagasawa, K.; Uwano, I.; Sasaki, M.; Ogasawara, K.; Ishigaki, Y. Evaluation of Lenticulostriate Arteries Changes by 7 T Magnetic Resonance Angiography in Type 2 Diabetes. *J. Atheroscler. Thromb.* **2018**, *25*, 1067–1075. [[CrossRef](#)]
- Kagansky, N.; Levy, S.; Knobler, H. The role of hyperglycemia in acute stroke. *Arch. Neurol.* **2001**, *58*, 1209–1212. [[CrossRef](#)]
- Kruyt, N.D.; Biessels, G.J.; DeVries, J.H.; Roos, Y.B. Hyperglycemia in acute ischemic stroke: Pathophysiology and clinical management. *Nat. Rev. Neurol.* **2010**, *6*, 145–155. [[CrossRef](#)]
- Bruno, A.; Levine, S.R.; Frankel, M.R.; Brott, T.G.; Lin, Y.; Tilley, B.C.; Lyden, P.D.; Broderick, J.P.; Kwiatkowski, T.G.; Fineberg, S.E. NINDS rt-PA Stroke Study Group. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology* **2002**, *59*, 669–674. [[CrossRef](#)]
- Molina, C.A.; Montaner, J.; Abilleira, S.; Arenillas, J.F.; Ribó, M.; Huertas, R.; Romero, F.; Alvarez-Sabin, J. Time course of tissue plasminogen activator induced recanalization in acute cardioembolic stroke: A casecontrol study. *Stroke* **2001**, *32*, 2821–2827. [[CrossRef](#)]
- Molina, C.A.; Alexandrov, A.V.; Demchuk, A.M.; Saqqur, M.; Uchino, K.; Alvarez-Sabín, J. Improving the predictive accuracy of recanalization on stroke outcome in patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke* **2004**, *35*, 151–156. [[CrossRef](#)]
- Tang, H.; Zhang, S.; Yan, S.; Liebeskind, D.S.; Sun, J.; Ding, X.; Zhang, M.; Lou, M. Unfavorable neurological outcome in diabetic patients with acute ischemic stroke is associated with incomplete recanalization after intravenous thrombolysis. *J. NeuroInterv. Surg.* **2016**, *8*, 342–346. [[CrossRef](#)]
- Meurer, W.J.; Scott, P.A.; Caveney, A.F.; Majersik, J.J.; Frederiksen, S.M.; Sandretto, A.; Holden, A.B.; Silbergleit, R. Lack of association between hyperglycaemia at arrival and clinical outcomes in acute stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *Int. J. Stroke* **2010**, *5*, 163–166. [[CrossRef](#)]
- Kim, J.T.; Jahan, R.; Saver, J.L. SWIFT Investigators. Impact of Glucose on Outcomes in Patients Treated with Mechanical Thrombectomy: A Post Hoc Analysis of the Solitaire Flow Restoration with the Intention for Thrombectomy Study. *Stroke* **2016**, *47*, 120–127. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

14. Ozdemir, O.; Giray, S.; Arlier, Z.; Bas, D.F.; Inanc, Y.; Colak, E. Predictors of a good outcome after endovascular stroke treatment with stent retrievers. *Sci. World J.* **2015**, *15*, 403726. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Osei, E.; den Hertog, H.M.; Berkhemer, O.A.; Fransen, P.S.S.; Roos, Y.B.W.E.M.; Beumer, D.; van Oostenbrugge, R.J.; Schonewille, W.J.; Boiten, J.; Zandbergen, A.A.M.; et al. MR CLEAN Investigators. Admission Glucose and Effect of Intra-Arterial Treatment in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Stroke* **2017**, *48*, 1299–1305. [[CrossRef](#)]
16. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* **2019**, *42*, S13–S28. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Zaidat, O.O.; Yoo, A.J.; Khatri, P.; Tomsick, T.A.; von Kummer, R.; Saver, J.L.; Marks, M.P.; Prabhakaran, S.; Kallmes, D.F.; Fitzsimmons, B.F.; et al. Recommendations on Angiographic Revascularization Grading Standards for Acute Ischemic Stroke: A Consensus Statement. *Stroke* **2013**, *44*, 2650–2663. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Hacke, W.; Kaste, M.; Fieschi, C.; von Kummer, R.; Davalos, A.; Meier, D.; Larrue, V.; Bluhmki, E.; Davis, S.; Donnan, G.; et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* **1998**, *17*, 1245–1251. [[CrossRef](#)]
19. Desilles, J.P.; Meseguer, E.; Labreuche, J.; Lapergue, B.; Sirimarco, G.; Gonzalez-Valcarcel, J.; Lavallée, P.; Cabrejo, L.; Guidoux, C.; Klein, I.; et al. Diabetes mellitus, admission glucose, and outcomes after stroke thrombolysis: A registry and systematic review. *Stroke* **2013**, *44*, 1915–1923. [[CrossRef](#)]
20. Lu, G.D.; Ren, Z.Q.; Zhang, J.X.; Zu, Q.Q.; Shi, H.B. Effects of Diabetes Mellitus and Admission Glucose in Patients Receiving Mechanical Thrombectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurocrit. Care* **2018**, *29*, 426–434. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Kawai, N.; Keep, R.F.; Betz, A.L.; Nagao, S. Hyperglycemia induces progressive changes in the cerebral microvasculature and blood-brain barrier transport during focal cerebral ischemia. *Acta Neurochir. Suppl.* **1998**, *71*, 219–221. [[PubMed](#)]
22. Quast, M.J.; Wei, J.; Huang, N.C.; Brunder, D.G.; Sell, S.L.; Gonzalez, J.M.; Hillman, G.R.; Kent, T.A. Perfusion deficit parallels exacerbation of cerebral ischemia/reperfusion injury in hyperglycemic rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **1997**, *17*, 553–559. [[CrossRef](#)]
23. Kawai, N.; Keep, R.F.; Betz, A.L. Hyperglycemia and the vascular effects of cerebral ischemia. *Stroke* **1997**, *28*, 149–154. [[CrossRef](#)]
24. Hafez, S.; Hoda, M.N.; Guo, X.; Johnson, M.H.; Fagan, S.C.; Ergul, A. Comparative analysis of different methods of ischemia/reperfusion in hyperglycemic stroke outcomes: Interaction with tPA. *Transl. Stroke Res.* **2015**, *6*, 171–180. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Huo, X.; Liu, R.; Gao, F.; Ma, N.; Mo, D.; Liao, X.; Wang, C.; Sun, X.; Song, L.; Jia, B.; et al. Effect of Hyperglycemia at Presentation on Outcomes in Acute Large Artery Occlusion Patients Treated with Solitaire Stent Thrombectomy. *Front. Neurol.* **2019**, *19*, 10–71. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Jiang, Y.; Liu, N.; Han, J.; Li, Y.; Spencer, P.; Vodovoz, S.J.; Ning, M.M.; Bix, G.; Katakam, P.V.G.; Dumont, A.S.; et al. Diabetes Mellitus/Poststroke Hyperglycemia: A Detrimental Factor for tPA Thrombolytic Stroke Therapy. *Transl. Stroke Res.* **2021**, *12*, 416–427. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Rinkel, L.A.; Nguyen, T.T.M.; Guglielmi, V.; Groot, A.E.; Posthuma, L.; Roos, Y.B.W.E.M.; Majoie, C.B.L.M.; Lycklama À Nijeholt, G.J.; Emmer, B.J.; van der Worp, H.B.; et al. Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke in the Netherlands (MR CLEAN) Registry Investigators. High Admission Glucose Is Associated with Poor Outcome After Endovascular Treatment for Ischemic Stroke. *Stroke* **2020**, *51*, 3215–3223. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Csécssei, P.; Várnai, R.; Nagy, L.; Kéki, S.; Molnár, T.; Illés, Z.; Farkas, N.; Szapáry, L. L-arginine pathway metabolites can discriminate paroxysmal from permanent atrial fibrillation in acute ischemic stroke. *Ideggyogy Szle.* **2019**, *72*, 79–88. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Bellolio, M.F.; Gilmore, R.M.; Ganti, L. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2014**, *23*, CD005346. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]