

**Univerzita Karlova**

**3. lékařská fakulta**



Autoreferát dizertační práce

Cévní mozková příhoda:

možnosti optimalizace radiodiagnostiky

Stroke: Options for Optimising Radiology Imaging

**MUDr. Karin Kremeňová**

2023





## Abstrakt

Práce se zabývá možnostmi CT perfuze (CTP) u pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou s okluzí předního řečiště, kteří podstoupili mechanickou trombektomii v časném časovém okně (< 6 hodin) a kontrolní zobrazení za  $24 \pm 2$  hodiny.

Nejprve byly na 47 pacientech testovány 3 typy nastavení výpočetních parametrů NeuroPerfusion Suite syngo.via SW s cílem najít nastavení nejpřesnější v predikci definitivního infarktu. Ischemické jádro bylo definováno jako: A) cerebral blood flow (CBF) < 30 % při srovnání s kontralaterální hemisférou; B) CBF < 20 %; C) cerebral blood volume < 1,2 ml/100 ml. Absolutní shoda mezi objemem ischemického jádra a definitivního infarktu byla slabá (ICC 0,64–0,69, RMSE 58,9–66). U nastavení A a C CTP nadhodnotila rozsah infarktu u 53 %, u nastavení B u 26 %. Dle našich výsledků ani jednoho z nastavení nebylo ideální, avšak nastavení B se kvůli nejmenší míře nadhodnocení jeví jako nejvhodnější.

Dále jsme se zabývali prediktory klinického výsledku v závislosti na rychlosti růstu ischemie v časně fázi – early infarct growth rate (EIGR) od vzniku iCMP po CTP, i v pozdní fázi mezi CTP a kontrolním zobrazením – late infarct growth rate (LIGR). Zařadili jsme 71 pacientů, z nich 31 % dosáhlo neuspokojivý klinický výsledek (mRS 3–6). Jejich data byla srovnána s pacienty s funkční nezávislostí po MT. Pacienti s neuspokojivým výsledkem byli starší (medián 78 vs. 68 let; 95% CI 6 až 16;  $p < 0,001$ ), měli větší objem ischemického jádra (52,5 vs. 10; 95% CI 11 až 81;  $p < 0,001$ ) i definitivního infarktu (186,5 vs. 18,5 ml; 95% CI 55,3 až 214;  $p < 0,001$ ). Růst ischemie byl signifikantně rychlejší v časně i pozdní fázi, EIGR (23,9 vs. 6,7 ml/hod.; 95% CI 3,26 až 53,68,  $p = 0,002$ ), LIGR (2 vs. 0,3 ml/hod.; 95% CI 1,1 až 6,1;  $p < 0,001$ ). Nejvýznamnější vliv na klinický výsledek měla rychlost růstu ischemie po MT, tedy LIGR a objem definitivního infarktu.

**Klíčová slova:** CT perfuze, parametry, ischemické jádro, růst ischemie.

## Abstract

We studied possibilities of CT perfusion (CTP) in patients with acute ischemic stroke with occlusion in anterior circulation treated with mechanical thrombectomy (MT) in the early time window (< 6 hours) with follow-up imaging after  $24 \pm 2$  hours.

In the first part of the study, we evaluated the accuracy of 3 types of NeuroPerfusion Suite syngo.via SW parameter settings for CTP aiming to determine the most accurate one in predicting the final infarct volume (FIV) measured on follow-up MRI. The ischemic core was defined as follows: A) cerebral blood flow (CBF) < 30 % compared with the contralateral hemisphere; B) CBF < 20 %; C) cerebral blood volume < 1,2 ml/100 ml. We studied 47 patients. The absolute agreement between ischemic core volume and FIV was poor (ICC 0.64–0.69, RMSE 58.9–66.0). Setting A and C overestimated FIV in 53%, setting B in 26% patients. According to our results, none of the settings was optimal, but we consider setting B the best because of the lowest overestimation rate.

In the second part, we dealt with predictors of clinical outcome according to the infarct growth rate in the early phase – early infarct growth rate (EIGR) from the stroke onset to CTP; and in the late phase between CTP and follow-up – late infarct growth rate (LIGR). We studied 71 patients, with 31% of candidates having a poor outcome (mRS 3–6) and performed intergroup data assessment. Patients with a poor outcome were older (median 78 vs. 68 years; 95% CI 6 to 16;  $p < 0.001$ ), had a larger ischemic core volume (52,5 vs. 10; 95% CI 11 to 81;  $p < 0.001$ ) and FIV (186,5 vs. 18,5 ml; 95% CI 55,3 to 214;  $p < 0.001$ ). Infarct growth rate was faster in the early and late phases, EIGR (23,9 vs. 6,7 ml/hour; 95% CI 3,26 to 53,68,  $p = 0,002$ ), LIGR (2 vs. 0,3 ml/hour; 95% CI 1,1 to 6,1;  $p < 0.001$ ). LIGR and FIV were the strongest predictors.

**Key words:** CT perfusion, parameters, ischemic core, infarct growth rate.

## Obsah

1	Úvod.....	3
2	Hypotézy a cíle práce.....	3
3	První větev .....	4
3.1	Soubor a metody.....	4
3.1.1	Design studie a výběr pacientů .....	4
3.1.2	Zobrazení.....	5
3.1.3	Statistika.....	6
3.2	Výsledky.....	6
3.2.1	Soubor pacientů.....	6
3.2.2	Výsledky CT a MR vyšetření .....	6
3.2.3	Výsledky statistického hodnocení.....	7
4	Druhá větev .....	8
4.1	Soubor a metody.....	8
4.1.1	Design studie a výběr pacientů .....	8
4.1.2	Zobrazení.....	9
4.1.3	Výpočet rychlosti růstu ischemie.....	9
4.1.4	Statistika.....	10
4.2	Výsledky.....	10
4.2.1	Soubor pacientů.....	10
4.2.2	Zobrazení.....	11
4.2.3	Prediktory klinického výsledku .....	12
5	Diskuze.....	13
6	Závěr.....	17

Použitá literatura .....	18
Seznam publikací doktoranda .....	20

## 1 Úvod

Pacientům s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou (iCMP) při uzávěru velké tepny předního povodí umožní dosáhnout nejlepší možný klinický výsledek kauzální léčba mechanickou trombektomií (MT) (Albers et al., 2017; Jovin et al., 2017; Powers et al., 2019). MT je indikovaná na základě mezinárodních doporučení, jejichž součástí jsou u pacientů s akutní iCMP v pozdním časovém okně (> 6 hodin) výsledky výpočetní tomografické perfuze (CTP) (Albers et al., 2017; Powers et al., 2019). CTP nám umožňuje odlišit ireverzibilně ischemickou terapeuticky neovlivnitelnou tkáň (ischemické jádro) od zachránitelné tkáně (penumbry) (Alves et al., 2014). U pacientů v časném okně < 6 hodin od vzniku symptomů je MT indikovaná bez ohledu na výsledky CTP a její přínos je zpochybňován. Jedním z hlavních důvodů je riziko nadhodnocení objemu ischemického jádra, které je považováno za největší limitaci CTP u pacientů s akutní iCMP v časném časovém okně (Boned et al., 2017; Martins et al., 2018). Navíc byla zjištěna diskrepance mezi výsledky CTP získané použitím odlišných softwarů (SW) nevyhnutných pro zpracování dat (Austein et al., 2016; Koopman et al., 2019; Xiong et al., 2019).

Ačkoliv Saver ve své práci uvádí, že každou minutu trvání okluze velké tepny zanikne 1,9 milionu neuronů a 12 km myelinových vláken (Saver, 2006), dnes víme, že závislost času a rozsahu ischemických změn není lineární a rychlost růstu ischemie je ovlivněná řadou faktorů (Hakimelahi et al., 2014; Rocha et al., 2017).

## 2 Hypotézy a cíle práce

V naší práci se zabýváme pacienty s akutní iCMP při uzávěru velké tepny předního povodí úspěšně léčené MT v časném časovém okně < 6 hodin od vzniku symptomů. Na základě následujících hypotéz jsme si stanovili 2 hlavní cíle:

1. V pilotní studii jsme použili pro odhad ischemického jádra nastavení parametrů výpočtu CTP dle studií DEFUSE 3 a DAWN, výpočty jsme prováděli na SW NeuroPerfusion suite (syngo.via) (Kremenova et al., 2020). Výsledky však byly



neuspokojivé. Zajímalo nás, jestli lze najít nastavení umožňující spolehlivěji stanovit objem ischemického jádra a zejména nenadhodnotit jeho rozsah. Dle naší hypotézy by toto mohlo být možné.

**Cíl:** Otestovat 3 typy nastavení výpočetních parametrů SW NeuroPerfusion suite (syngo.via) pro stanovení objemu ischemického jádra s cílem najít nejvhodnější nastavení v predikci rozsahu definitivního infarktu. Pro stanovení objemu definitivního infarktu jsme použili kontrolní magnetickou rezonanci (MR) 24 ± 2 hodiny po technicky úspěšné MT. Předpokládali jsme, že objem definitivního infarktu na MR by měl být stejný či větší kvůli růstu ischemie než objem ischemického jádra na iniciální CTP.

2. I přes velmi časnou diagnostiku a rychle provedenou MT, je klinický výsledek u části pacientů neuspokojivý. Zajímalo nás, které faktory ho ovlivňují. Předpokládali jsme, že jedním z nich je individuální rychlost růstu ischemie stanovená pomocí infarct growth rate (IGR) použitím výsledků CTP, a to jak v časně fázi od vzniku okluze tepny po MT – early infarct growth rate (EIGR), ale i v pozdní fázi, po úspěšné rekanalizaci – late infarct growth rate (LIGR). Dle naší hypotézy se u části pacientů po MT růst ischemie nezastaví a tito pacienti dosahují neuspokojivých výsledků.

**Cíl:** Stanovit IGR a zhodnotit, jestli se růst ischemie po úspěšné MT skutečně zastaví. Dále posoudit, jak ovlivňují IGR a další faktory klinický výsledek u pacientů s cílem najít možné prediktory.

### **3 První větev**

#### **3.1 Soubor a metody**

##### **3.1.1 Design studie a výběr pacientů**

Studie byla prospektivní a monocentrická, sběr dat probíhal mezi lety 2020–2022. Zařazováni byli pacienti s akutní iCMP při okluzi velké tepny předního povodí [M1 nebo M2 úsek arteria cerebri media (ACM) a/nebo arteria carotis interna (ACI)] léčení MT v časném časovém okně < 6 hodin od vzniku symptomů. Další zařazovací kritéria byla následující:

- kompletní iniciální vyšetření pomocí nativní výpočetní tomografie (NECT), výpočetní tomografické angiografie (CTA) a CTP;
- kontrolní vyšetření po  $24 \pm 2$  hodinách od MT pomocí NECT a MR;
- technicky úspěšná MT (mTICI 3–2b).

Vylučovací kritéria byla následující:

- neúspěšná MT (mTICI 0–2a);
- periprocedurálně vzniklé komplikace MT (symptomatická intracerebrální hemoragie, ruptura či disekce tepy);
- nekompletní kontrolní vyšetření;
- nesouhlas s účastí ve studii.

### 3.1.2 Zobrazení

#### 3.1.2.1 Vstupní vyšetření

Pacienti podstoupili iniciálně NECT, CTA a CTP. Na NECT jsme zhodnotili rozsah akutních ischemických změn pomocí Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS). CTA sloužila k diagnostice a lokalizaci okluze. Pro zpracování CTP jsme použili systém NeuroPerfusion suite (verze VB30A) na pracovní stanici syngo.via. Pro identifikaci ischemického jádra a penumbry jsme použili 3 typy nastavení prahových hodnot:

- **nastavení A** (nastavení parametrů dle studií DAWN a DEFUSE 3)  
Ischemické jádro definované jako oblast s cerebral blood flow (CBF)  $< 30 \%$  při srovnání s kontralaterální mozkovou hemisférou bez akutních ischemických změn. Penumbra definovaná jako oblast s time to maximum (TMAX)  $> 6$  s.
- **nastavení B** (nově výrobcem doporučená úprava původního nastavení)  
Ischemické jádro definované jako oblast s CBF  $< 20 \%$  při srovnání s kontralaterální mozkovou hemisférou bez akutních ischemických změn. Penumbra definovaná jako oblast s TMAX  $> 6$  s.

- **nastavení C** (původní nastavení od výrobce)

Ischemické jádro definované jako oblast s cerebral blood volume (CBV) < 1,2 ml/100 ml. Penumbra definovaná jako oblast s CBF < 27 ml/100 ml/min.

### **3.1.2.2 Kontrolní vyšetření**

Kontrolní vyšetření pomocí NECT a také MR proběhlo v odstavu  $24 \pm 2$  hodiny od MT. Za definitivní infarkt byla považována hyperintenzní oblast na T2 fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) a difuzním vážení (DWI) s odpovídajícím poklesem na apparent diffusion coefficient (ADC) mapě. Objem infarktu jsme měřili na DWI manuálně volumetricky využitím pracovní stanice syngo.via. Pomocí 3D time of flight (TOF) angiografie jsme ověřili stabilitu rekanalizace po MT.

### **3.1.3 Statistika**

Pro měření shody mezi objemy ischemického jádra získané použitím 3 nastavení SW a objemem definitivního infarktu na MR jsme použili koeficient vnitrotržní korelace (ICC) a směrodatnou odchylku chyb (RMSE). Pro hodnocení schopnosti CTP predikovat definitivní infarkt jsme použili Pearsonův korelační koeficient. Prahová hodnota pro statistickou významnost byla 0,05.

## **3.2 Výsledky**

### **3.2.1 Soubor pacientů**

Celkem jsme zařadili 82 pacientů s akutní iCMP při uzávěru velké tepny předního povodí léčených MT. Z dalšího hodnocení jsme vyřadili 35 pacientů. Důvodem byla u 10 pacientů technicky neúspěšná MT, u 23 pacientů jsme neměli k dispozici MR (kvůli špatnému klinickému stavu, kontraindikacím MR či nesouhlasu s vyšetřením) a u 2 pacientů byla CTP nehodnotitelná kvůli technickým komplikacím.

### **3.2.2 Výsledky CT a MR vyšetření**

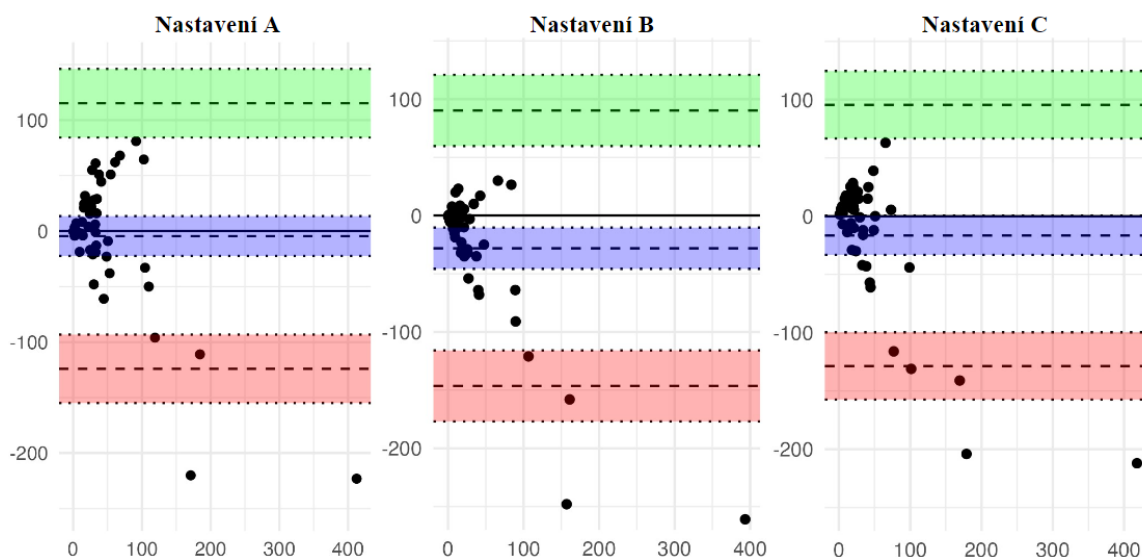
Při použití nastavení A byl medián objemu ischemického jádra 34 ml (IQR 46,5 ml), v případě nastavení B 10 ml (IQR 24 ml) a nastavení C 23 ml (IQR 22

ml). Medián objemu definitivního infarktu na MR byl 20 ml (IQR 44,1 ml). Stabilita rekanalizace byla pomocí MR 3D TOF angiografie potvrzena u 97,9 % pacientů.

### 3.2.3 Výsledky statistického hodnocení

Jednotlivá nastavení vzájemně vysoce korelovala – nastavení A–B:  $r = 0,963$ , nastavení A–C:  $r = 0,886$ , nastavení B–C:  $r = 0,925$ . U konkrétních pacientů se však objemy ischemického jádra na CTP neshodovali s objemem definitivního infarktu na MR. Nejslabší shoda byla v případě nastavení B (ICC = 0,642, 95% CI 0,438 až 0,784, RMSE = 66), rozdíly mezi nastavením A a C byly zanedbatelné – nastavení A (ICC = 0,668, 95% CI 0,473 až 0,8, RMSE = 60,5), nastavení C (ICC = 0,693, 95% CI 0,509 až 0,817, RMSE = 58,9). Cíleně jsme se podívali i na nadhodnocení rozsahu definitivního infarktu na CTP pro jednotlivá nastavení. To bylo v případě použití nastavení A a C pozorované až u 53,2 % případů, nastavení B nadhodnotilo rozsah definitivního infarktu u 25,5 %. Pro vizualizaci viz Graf 1.

**Graf 1:** Bland-Altmanův graf pro vizualizaci shody objemu ischemického jádra na CTP pro 3 různá nastavení SW s objemem definitivního infarktu na MR



Na ose X jsou znázorněny průměrné hodnoty, na ose Y rozdíly. Stínované části reprezentují 95% CI – zelená pro horní hranici shody, červená pro dolní hranici shody a modrá pro bias.

## 4 Druhá větev

### 4.1 Soubor a metody

#### 4.1.1 Design studie a výběr pacientů

Studie byla prospektivní a monocentrická, sběr dat probíhal mezi lety 2020–2022. Zařadili jsme všechny pacienty s akutní iCMP při okluzi velké tepny předního povodí (M1 nebo M2 úsek ACM a/nebo ACI) léčené MT v časném časovém okně < 6 hodin od vzniku symptomů. Další zařazovací kritéria byly následující:

- kompletní vstupní vyšetření pomocí NECT, CTA a CTP;
- kontrolní MR/NECT provedené  $24 \pm 4$  hodiny od MT;
- technicky úspěšná MT (mTICI 3–2b);
- známý čas vzniku symptomů;
- známá hodnota mRS stanovená 3 měsíce od iCMP.

Vyřazovací kritéria byly následující:

- technicky neúspěšná MT (mTICI 0–2a);
- periprocedurálně vzniklé komplikace MT (symptomatická ICH, ruptura či disekce arterie);
- nekompletní zobrazení;
- chronický uzávěr ACI či simultánní okluze v zadní cirkulaci.

Zaznamenávali jsme hodnotu National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), komorbiditu (arteriální hypertenze, fibrilace síní, srdeční chlopenní vady, diabetes, onkologická onemocnění), informaci o prodělání iCMP v minulosti či údaj o kouření. Důležité byli časové údaje sloužící pro výpočet IGR. Krucální byla také hodnota modifikované Rankinovy škály (mRS) stanovená neurologem 3 měsíce od iCMP, na základě které jsme rozdělili pacienty na ty s dobrým (mRS 0–2) a na ty s neuspokojivým klinickým výsledkem (mRS 3–6). Tyto 2 podskupiny jsme následně detailně analyzovali a srovnávali mezi sebou s cílem najít prediktory klinického výsledku.

## 4.1.2 Zobrazení

### 4.1.2.1 Vstupní vyšetření

Iniciální zobrazení pozůstávalo z NECT, CTA a CTP. Rozsah akutních ischemických změn jsme hodnotili pomocí ASPECTS na NECT. Na CTA jsme diagnostikovali a lokalizovali uzávěr arterie, zhodnotili jsme kolaterální oběh pomocí třístupňového systému dle Regenhardta; 1 jako nejlepší (symetrický), 2 jiný, 3 nejhorší (maligní) (Regenhardt et al., 2022). Pro zpracování CTP jsme použili systém NeuroPerfusion suite (verze VB30A) na pracovní stanici syngo.via. Na základě výsledků naší studie srovnávající 3 různá nastavení výpočetních parametrů tohoto SW jsme se rozhodli použít nastavení B kvůli nejmenšímu nadhodnocování, kdy ischemická jádro bylo definované jako oblast s CBF < 20 % při srovnání s kontralaterální mozkovou hemisférou bez akutních ischemických změn a penumbra jako oblast s TMAX > 6 s.

### 4.1.2.2 Kontrolní vyšetření

Kontrolní vyšetření bylo provedené  $24 \pm 4$  hodiny od MT. U většiny pacientů se jednalo o MR. Oblast hyperintenzní na T2 FLAIR a DWI s odpovídajícím poklesem signálu na ADC byla považovaná za definitivní infarkt, na 3D TOF angiografii jsme hodnotili stabilitu rekanalizace. U menší části pacientů jsme z důvodu špatného klinického stavu či kontraindikací provedli pouze NECT. Za definitivní infarkt jsme považovali oblast hypodenzní na virtuálním nativním zobrazení. Objem definitivního infarktu byl měřen 2 neuroradiology manuálně volumetricky na pracovní stanici syngo.via. V případě MR jsme používali DWI, v případě NECT virtuální nativní zobrazení.

### 4.1.3 Výpočet rychlosti růstu ischemie

Stanovili jsme IGR dle následujících vzorců:

- EIGR = objem ischemického jádra na CTP/ čas od vzniku symptomů do CTP
- LIGR = objem definitivního infarktu/ čas od CTP do kontrolního zobrazení

#### 4.1.4 Statistika

Demografická data byla vyjádřena pomocí mediánu a IQR. Hodnotili jsme rozdíly mezi 2 podskupinami pacientů na základě hodnoty mRS. K testování jsme použili Mann-Whitney test, případně  $\chi^2$  test počítaný pomocí Monte Carlo metody. Za statisticky signifikantní byly považované p-hodnoty  $< 0,05$ . U jednotlivých potenciálních prediktorů jsme ověřili tvar distribuce a případně provedli logaritmickou transformaci, abychom mohli použít parametrické testy. V posledním kroku jsme všechny prediktory z-transformovali. Pro porovnání jsme použili bayesovskou logistickou regresi. Sestavili jsme 6 regresních modelů, každý obsahoval vždy 1 z potenciálních prediktorů. Úspěšnost modelů jsme porovnali pomocí leave-one-out cross-validace a uváděli hodnoty rozdílů v očekávané logaritmické bodové prediktivní hustotě (ELPD). Vzájemné vztahy prediktorů jsme testovali pomocí Pearsonova koeficientu korelace.

## 4.2 Výsledky

### 4.2.1 Soubor pacientů

Celkem podstoupilo MT 111 pacientů s akutní iCMP při uzávěru velké tepny předního povodí. Vyřadit z dalšího hodnocení jsme museli 40 pacientů. Důvodem byla u 10 pacientů technicky neúspěšná MT, u 5 pacientů to byly periprocedurální komplikace MT, u 8 pacientů chyběla informace o čase vzniku symptomů, 6 nemělo kompletní iniciální zobrazení, u 5 byla přítomná kontralaterální okluze ACI či simultánní okluze tepny zadního povodí, u 3 chyběla informace o mRS.

Nakonec jsme zařadili 71 pacientů. Z těch dobrý klinický výsledek po 3 měsících (mRS 0–2) dosáhlo 49 pacientů (69 %), zbylých 22 pacientů (31 %) skončilo s neuspokojivým klinickým výsledkem (mRS 3–6). Podskupiny s dobrým a neuspokojivým klinickým výsledkem se mezi sebou signifikantně lišili ve věku, v hodnotě NIHSS a v podání intravenózní trombolýzy (IVT). Medián věku byl v podskupině s neuspokojivým výsledkem 78 [ IQR (71,8; 83,8)] let vs. 68 [ IQR (57; 73)] let v podskupině s dobrým výsledkem, 95% CI 6 až 16;  $p < 0,001$ . Medián NIHSS byl v podskupině s neuspokojivým výsledkem 19 [(IQR (16; 20)],

v podskupině s dobrým výsledkem 15,5 [ IQR (10,8; 18)], 95% CI 1 až 6;  $p < 0,001$ . IVT dostalo v podskupině s neuspokojivým výsledkem 40,9 % pacientů, v podskupině s dobrým to bylo 67,4 % pacientů ( $\chi^2 = 4,39$ ,  $p = 0,042$ ). V časových parametrech a komorbiditách jsme neprokázali žádné statisticky signifikantní závislosti. Doba od vzniku symptomů do CT vyšetření byla u všech pacientů velmi krátká, medián pro celou skupinu 99 [IQR (76,5; 142)] min. Krátký byl i čas od CT do rekanalizace tepny, kdy medián byl pro celou skupinu 78 [IQR (62,5; 97,5)] min.

## **4.2.2 Zobrazení**

### **4.2.2.1 Vstupní zobrazení**

Pacienti s neuspokojivým klinickým výsledkem měli ASPECTS medián 6 [IQR (4; 8)], pacienti s dobrým výsledkem 8 [IQR (7; 9)], 95% CI -3 až -1;  $p < 0,001$ . Kolaterální oběh byl jako maligní ve skupině s neuspokojivým klinickým výsledkem v 54,5 % případů, ve skupině s dobrým výsledkem u 18,4 % pacientů ( $\chi^2 = 10,8$ ;  $p = 0,004$ ). Medián objemu ischemického jádra na CTP byl ve skupině s neuspokojivým klinickým výsledkem 52,5 [IQR (13,1; 148,5)] ml, ve skupině s dobrým klinickým výsledkem 10 [IQR (1,4, 20)] ml, 95% CI 11 až 81;  $p < 0,001$ .

### **4.2.2.2 Kontrolní zobrazení**

Medián objemu definitivního infarktu byl ve skupině s neuspokojivým klinickým výsledkem 186,5 [IQR (49,3; 280,80)] ml, ve skupině s dobrým klinickým výsledkem 18,5 [IQR (8; 34)] ml.

### **4.2.2.3 IGR**

Ve skupině s dobrým klinickým výsledkem byl medián EIGR 6,7 [IQR (1,7; 13)] ml/hod. Po rekanalizaci se růst ischemie téměř zastavil, medián LIGR byl 0,3 [IQR (0; 0,7)] ml/hod. Ve skupině s neuspokojivým klinickým výsledkem byl medián EIGR 23,9 [IQR (6,4; 104)] ml/hod. a i po rekanalizaci růst ischemie pokračoval, kdy medián LIGR byl 2 [IQR (1,2; 9,7)] ml/hod. Skupiny se tedy mezi sebou signifikantně lišili i v hodnotách EIGR i LIGR, v případě EIGR 95% CI byl 3,26 až 53,68;  $p = 0,002$ ; v případě LIGR 95% CI byl 1,1 až 6,1;  $p < 0,001$ . Skupiny



se také signifikantně lišily v počtu rychlých progresorů s EIGR > 10 ml/hod. Ve skupině pacientů s neuspokojivým klinickým výsledkem jich bylo 63,6 %, ve skupině s dobrým klinickým výsledkem jich bylo 34,7 % ( $\chi^2 = 5,17$ ;  $p = 0,023$ ).

Shrnutí výsledků viz Tabulka 1.

**Tabulka 1:** CT, MR a IGR data

parametr		celá skupina (n = 71)	mRS 0–2 (n = 49)	mRS 3–6 (n = 22)	p-hodnota/95% CI/ $\chi^2$
medián ASPECTS (IQR)		8 (6; 9)	8 (7; 9)	6 (4; 8)	< <b>0,001</b> /-3 až -1/NA
† kolaterální oběh (%)	symetrický	26,8	34,7	9,1	<b>0,004</b> /NA/10,80
	jiný	44,7	46,9	36,4	
	maligní	29,6	18,4	54,5	
medián objemu ischemického jádra na CTP (ml) (IQR)		16 (4,2; 41)	10 (1,4; 20)	52,5 (13,1; 148,5)	< <b>0,001</b> /11 až 81/NA
medián EIGR (ml/hod.) (IQR)		8,5 (2; 17,5)	6,7 (1,7; 13)	23,9 (6,4; 104)	<b>0,002</b> /3,26 až 53,68/NA
†† hyperprogresori s EIGR >10 ml (%)		43,7	34,7	63,6	<b>0,023</b> /NA/5,17
medián objemu definitivního infarktu (mL) (IQR)		29 (10,8; 83,5)	18,5 (8; 34)	186,5 (49,3; 280,8)	< <b>0,001</b> /55,30 až 214/NA
medián LIGR (ml/hod.) (IQR)		0,5 (0; 1,8)	0,3 (0; 0,7)	2 (1,2; 9,7)	< <b>0,001</b> /1,10 až 6,10/NA

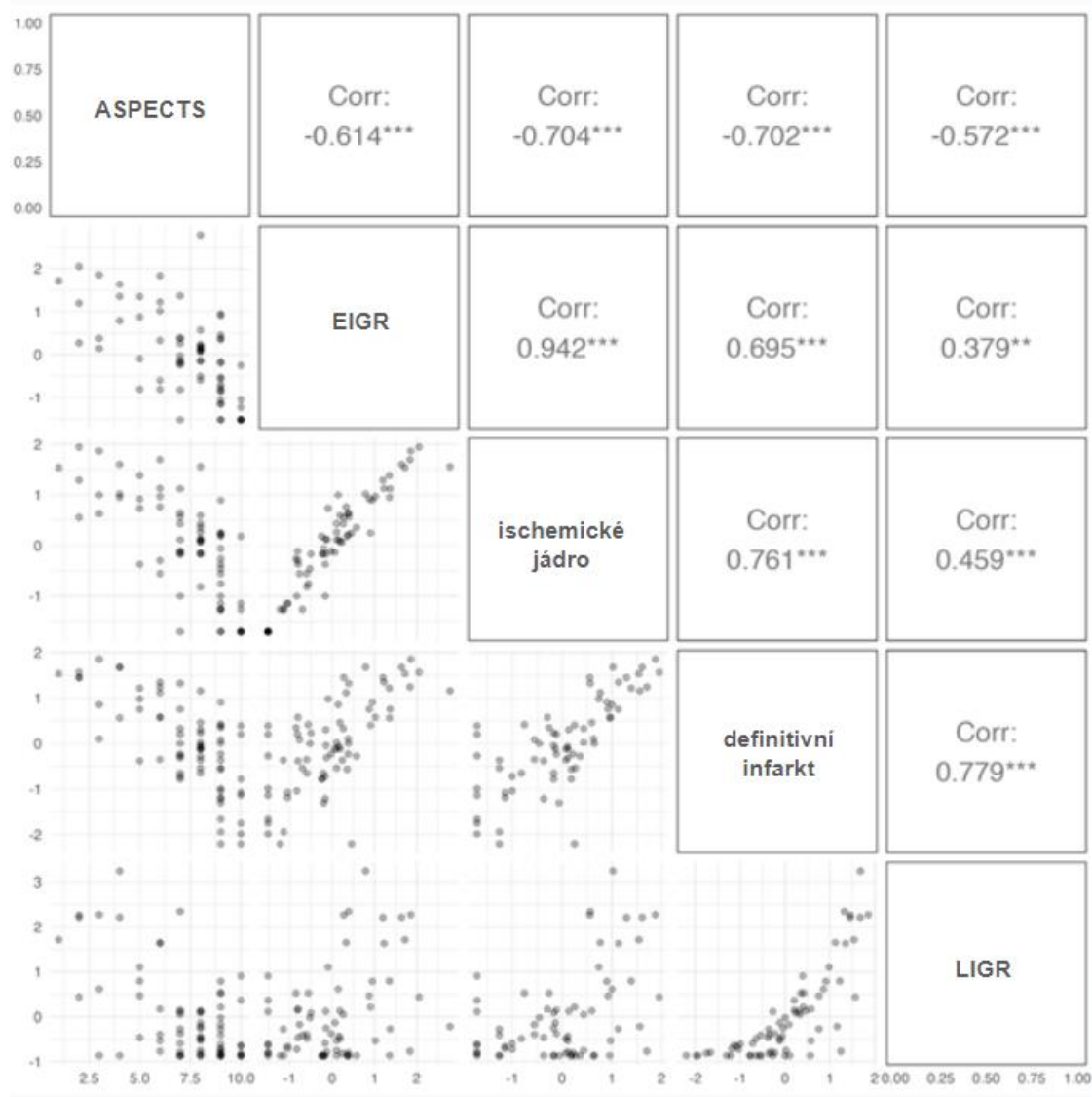
† Hodnocení dle Regenhardta et al. 2022; †† hodnocení dle Sarraje et al. 2021.

ASPECTS, Alberta stroke program early CT score; CI, konfidenční interval; CTP, výpočetní tomografická perfuze; EIGR, early infarct growth rate; IQR, interquartile range; LIGR, late infarct growth rate; mRS, modifikovaná Rankinova škála; n, počet; NA, nehodnoceno.

### 4.2.3 Prediktory klinického výsledku

Klinický výsledek byl nejlépe predikován pomocí LIGR a objemu definitivního infarktu (ELPD diff = -3,0; SE = 1,6). Srovnatelnou schopnost predikovat klinický výsledek měl i objem ischemického jádra na CTP (ELPD diff = -7,4; SE = 2,2), EIGR (ELPD diff = -8,4; SE = 2,4) a ASPECTS (ELPD diff = -8,4; SE = 2,2). Kolaterální oběh byl nejslabším prediktorem z testovaných (ELPD diff = -10,1; SE = 3,0). Mezi jednotlivými prediktory jsme našli silné korelace (viz Obrázek 1).

**Obrázek 1:** Hodnoty Pearsonovy korelace mezi jednotlivými prediktory klinického výsledku



ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT score; EIGR, early infarct growth rate; LIGR, late infarct growth rate.

## 5 Diskuze

V naší práci jsme se zabývali pacienty s akutní iCMP při okluzi velké tepny předního povodí léčenými v časném časovém okně < 6 hodin od vzniku symptomů technicky úspěšnou MT.

V rámci první větve jsme otestovali 3 typy nastavení výpočetních parametrů SW NeuroPerfusion suite (syngo.via) pro stanovení objemu ischemického jádra. Výsledky CTP jsme korelovali s objemem definitivního infarktu na kontrolní MR.

Absolutní shoda mezi objemem ischemického jádra u všech 3 nastavení CTP a objemem definitivního infarktu na MR byla slabá – ICC se pro jednotlivá nastavení pohyboval v rozmezí 0,64–0,69 a RMSE v rozmezí 58,9–66,0. Žádné z testovaných nastavení tedy nebylo schopné dostatečně přesně predikovat rozsah definitivního infarktu. V predikci definitivního infarktu bylo nejpřesnější nastavení C, které však až u 53,5 % pacientů nadhodnocovalo rozsah definitivního infarktu. Nejhorší shoda mezi objemy byla v případě použití nastavení B ( $CBF < 20\%$  při srovnání s kontralaterální mozkovou hemisférou). Ovšem právě toto nastavení nadhodnotilo definitivní infarkt nejméně a v nejmenším procentu případů (25,5 %). Tento výsledek považujeme za zásadní, jelikož právě nadhodnocení objemu ischemického jádra je považováno za největší limitaci CTP u pacientů v časném časovém okně spojenou s obavami, že na základě výsledků CTP by mohli být někteří pacienti vyřazeni z kauzální léčby MT. Je nutné zdůraznit, že absolutní shodu mezi objemem ischemického jádra a definitivním infarktem nelze očekávat, protože ischemie může pokračovat ve svém růstu i po úspěšné MT, což jsme rovněž prokázali v naší práci. Problematikou přesnosti CTP v predikci definitivního infarktu a také nadhodnocováním rozsahu ischemického jádra se zabývalo také několik dalších autorů, kteří došli k podobným výsledkům jako my (Boned et al., 2017; Fabritius et al., 2021; Martins et al., 2018). Kromě nadhodnocování se objevil také problém diskrepance mezi výsledky CTP v závislosti na použitém SW (Austein et al., 2016; Koopman et al., 2019; Xiong et al., 2019). Za nejvíc ověřený SW je považován SW RAPID, který byl použitý v studii DAWN a DEFUSE 3, a následně jeho výsledky sloužily pro nastavení indikačních kritérií pro MT u pacientů s akutní iCMP v pozdním časovém okně s trváním symptomů  $> 6$  hodin (Albers et al., 2017). Jeho reliabilitu navíc potvrdilo několik dalších studií (Austein et al., 2016; Koopman et al., 2019; Xiong et al., 2019). Jelikož však velké množství pracovišť nemá přístupný SW RAPID, je potřeba usilovat o optimalizaci nastavení alternativních SW.

V druhé části jsme hledali prediktory klinického výsledku po úspěšné MT v časném okně a zaměřili jsme se na individuální rychlost růstu ischemie. Ačkoliv všichni námi hodnocení pacienti byli velmi rychle diagnostikováni a léčeni MT (čas od začátku symptomů do CT byl medián 99 min., čas od CT do rekanalizace byl medián 78 min.), 31 % z nich nedosáhlo dobrého klinického výsledku. U všech pacientů jsme vypočítali hodnotu EIGR a LIGR. Dále jsme hodnotili vliv NIHSS, ASPECTS, kolaterálního oběhu, objemu ischemického jádra, objemu definitivního infarktu, věku, komorbidit a také vliv podání IVT.

Dle našich výsledků se podskupiny pacientů od sebe zásadně lišily téměř ve všech sledovaných parametrech kromě komorbidit. Nejsilnějším prediktorem klinického výsledku byl v naší studii LIGR a objem definitivního infarktu. Naše data ukazují, že u pacientů s dobrým klinickým výsledkem po MT došlo prakticky k zastavení růstu ischemie (medián LIGR 0,3 ml/hod.), u pacientů s neuspokojivým klinickým výsledkem růst pokračoval i po MT značným tempem (medián LIGR 2 ml/hod.). Tento jev již byl popsán v literatuře a možnými důvody jsou reperfuze poškození, nadhodnocování objemu definitivního infarktu kvůli edému, opoždění či selhání reperfuze, případně reokluze tepny po MT (Bala et al., 2021). Reokluzi tepny jsme u většiny pacientů vyloučili, jelikož jsme stabilitu rekanalizace potvrdili díky použití MR angiografie při kontrolním vyšetření. LIGR signifikantně koreloval s objemem definitivního infarktu, který byl druhým nejsilnějším prediktorem. Pacienti s neuspokojivým klinickým výsledkem měli mnohem větší objem definitivního infarktu než ti s dobrým výsledkem (medián 186,5 ml vs. 18,5 ml). Objem definitivního infarktu téměř lineárně koreloval s objemem ischemického jádra na CTP a s hodnotou ASPECTS. Obdobné výsledky získali ve své studii také Olive-Gadea et al. (Olive-Gadea et al., 2019). Skupiny se však signifikantně lišili nejenom v hodnotách LIGR, ale také v hodnotách EIGR. V podskupině pacientů s neuspokojivým klinickým výsledkem byl růst ischemie od vzniku symptomů do zprůchodnění tepny rychlejší (medián EIGR 23,9 ml/hod.) než u pacientů s dobrým klinickým výsledkem (medián EIGR 6,7 ml/hod.). Studiem této problematiky se

zabýval jako první Sarraj et al. (Sarraj et al., 2021). Na základě hodnoty EIGR rozdělili pacienty na pomalé a rychlé progresory, kdy hranicí byla hodnota EIGR 10 ml/hod. Zjistili, že pro klinický výsledek pacientů léčených MT je hodnota EIGR zásadní, a to jak v časném okně, tak i pozdním okně. Rychlí progresoři s EIGR > 10 ml/hod. léčení MT bez ohledu na délku trvání symptomů dosahovali horších klinických výsledků, než pomalí progresoři s EIGR < 10 ml/hod. V naší studii dle konceptu Sarraje et al. tvořili rychlí progresoři 64 % ve skupině s neuspokojivým klinickým výsledkem, 35 % ve skupině s dobrým klinickým výsledkem. Další otázkou, která je v současnosti velmi diskutovaná je vliv kolaterálního oběhu na rychlost růstu ischemie. Sarraj et al. i Pühr-Westerheide et al. našli silnou korelaci mezi IGR a kolaterálním oběhem (Pühr-Westerheide et al., 2019; Sarraj et al., 2021). Naše výsledky jsou ve shodě s tímto zjištěním, jelikož jsme prokázali signifikantně lepší kolaterální oběh u pacientů s dobrým klinickým výsledkem než u těch s neuspokojivým výsledkem. Avšak na základě analýzy byl právě kolaterální oběh nejslabším z námi zkoumaných prediktorů. Tento nálezní příkládáme zjednodušenému způsobu hodnocení kolaterál dle Regenharta et al. (Regenhardt et al., 2022). Dalším významným prediktorem klinického výsledku byl v naší studii objem ischemického jádra na CTP, který byl větší u pacientů s neuspokojivým klinickým výsledkem než u těch s dobrým výsledkem (medián 52,5 ml vs. medián 10 ml). Podskupiny se dále zásadně lišily také v hodnotě ASPECTS, která je známým prediktorem klinického výsledku u pacientů s iCMP (Román et al., 2018). V podskupině pacientů s neuspokojivým klinickým výsledkem byl medián ASPECTS o 2 body nižší než v podskupině s dobrým klinickým výsledkem (6 versus 8). Zásadní rozdíl byl podle očekávání i ve věku pacientů, kdy pacienti s neuspokojivým klinickým výsledkem byli o 10 let starší než ti s dobrým klinickým výsledkem (medián 78 vs. 68 let). Věk je dalším známým silným prediktorem klinického výsledku u pacientů s iCMP. Některé studie dokonce uvádí hranici objemu definitivního infarktu, kdy lze očekávat dobrý klinický výsledek vzhledem k věku pacienta (< 50 ml > 70 let a < 50 ml > 80 let) (Lima et al., 2016).

Naše práce měla několik limitací. Jednalo se o monocentrickou studii s relativně malým počtem hodnocených pacientů vzhledem k jejich přísné selekci. Všichni pacienti se symptomatickou hemoragickou transformací ischemie museli být vyřazeni kvůli nemožnosti relevantně změřit objem definitivního infarktu. V případě první větve je limitací také chybějící srovnání s výsledky získanými pomocí SW RAPID. Dále by bylo vhodné také srovnání s výsledky CTP u pacientů léčených v pozdním časovém okně. V rámci druhé větve je u části pacientů limitací nedostupnost MR. Současně jsme si vědomi, že CTP není přesná v měření objemu ischemického jádra a výpočty IGR jsou zatíženy touto skutečností. Další limitací je také chybějící informace o objemu ischemie v čase rekanalizace pro přesnější výpočet IGR.

## **6 Závěr**

Na základě výsledků naší práce žádné z testovaných nastavení výpočetních parametrů NeuroPerfusion suite syngo.via SW pro CTP není optimální pro predikci definitivního infarktu u pacientů s akutní iCMP při okluzi velké tepny předního povodí léčených v časném časovém okně < 6 hodin od vzniku symptomů. Avšak našli jsme nastavení, které nadhodnocovalo rozsah ischemického jádra nejméně a u nejmenšího procenta pacientů, a to považujeme za přijatelné.

I přes velmi rychlou diagnostiku a kauzální léčbu MT u pacientů s akutní iCMP při uzávěru velké tepny předního povodí < 6 hodin od vzniku symptomů, 31 % z nich nedosáhlo dobrý klinický výsledek. U této skupiny pacientů ischemie i přes úspěšnou MT rostla dál rychlostí přibližně 2 ml/hod. Naproti tomu u pacientů s dobrým klinickým výsledkem se růst ischemie po MT zastavil. Kromě toho byli pacienti s neuspokojivým klinickým výsledkem o 10 let starší, měli o 4 body vyšší iniciální NIHSS, o 2 body nižší hodnotu ASPECTS a měli horší kolaterální oběh. Také měli zhruba pětinasobný objem ischemického jádra a desetinásobný objem definitivního infarktu. Nejsilnější vliv na klinický výsledek měl LIGR a objem definitivního infarktu.

## Použitá literatura

1. Albers GW, Lansberg MG, Kemp S, et al. A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3). *Int J Stroke*. 2017;12(8):896-905.
2. Alves JE, Carneiro Â, Xavier J. Reliability of CT perfusion in the evaluation of the ischaemic penumbra. *Neuroradiol J*. 2014;27(1):91-95.
3. Austein F, Riedel C, Kerby T, et al. Comparison of Perfusion CT Software to Predict the Final Infarct Volume After Thrombectomy. *Stroke*. 2016;47(9):2311-2317.
4. Bala F, Ospel J, Mulpur B, et al. Infarct Growth despite Successful Endovascular Reperfusion in Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2021;42(8):1472-1478.
5. Boned S, Padroni M, Rubiera M, et al. Admission CT perfusion may overestimate initial infarct core: the ghost infarct core concept. *J Neurointerv Surg*. 2017;9(1):66-69.
6. Fabritius MP, Wölfer TA, Herzberg M, et al. Course of Early Neurologic Symptom Severity after Endovascular Treatment of Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Stroke: Association with Baseline Multiparametric CT Imaging and Clinical Parameters. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(7):1272.
7. Jovin TG, Saver JL, Ribo M, et al. Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods. *Int J Stroke*. 2017;12(6):641-652.
8. Koopman MS, Berkhemer OA, Geuskens RREG, et al. Comparison of three commonly used CT perfusion software packages in patients with acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(12):1249-1256.
9. Kremenova K, Holesta M, Peisker T, et al. Is limited-coverage CT perfusion helpful in treatment decision-making in patients with acute ischemic stroke? *Quant Imaging Med Surg*. 2020;10(10):1908-1916.

10. Lima A, Haussen DC, Rebello LC, et al. Endovascular Therapy for Large Vessel Stroke in the Elderly: Hope in the New Stroke Era. *Cerebrovasc Dis.* 2016;42(5-6):421-427.
11. Martins N, Aires A, Mendez B, et al. Ghost Infarct Core and Admission Computed Tomography Perfusion: Redefining the Role of Neuroimaging in Acute Ischemic Stroke. *Interv Neurol.* 2018;7(6):513-521.
12. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, 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(12): e344-e418.
13. Regenhardt RW, González RG, He J, Lev MH, Singhal AB. Symmetric CTA Collaterals Identify Patients with Slow-progressing Stroke Likely to Benefit from Late Thrombectomy. *Radiology.* 2022;302(2):400-407.
14. Román LS, Menon BK, Blasco J, et al. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol.* 2018;17(10):895-904.
15. Sarraj A, Hassan AE, Grotta J, et al. Early Infarct Growth Rate Correlation With Endovascular Thrombectomy Clinical Outcomes: Analysis From the SELECT Study. *Stroke.* 2021;52(1):57-69.
16. Saver JL. Time is brain--quantified. *Stroke.* 2006;37(1):263-266.
17. Xiong Y, Huang CC, Fisher M, Hackney DB, Bhadelia RA, Selim MH. Comparison of Automated CT Perfusion Softwares in Evaluation of Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(12):104392.



## Seznam publikací doktoranda

### Odborné publikace vzniklé v souvislosti s touto prací (řazeno sestupně)

Malikova J, **Kremenova K**, Lukavsky J, Holesta M, Lauer D, Koznar B, Weichet J. Early and late infarct growth rate in ischemic stroke patients after successful endovascular treatment in early time window: correlation of imaging and clinical factors with clinical outcome. *Quant Imaging Med Surg.* 2023 Sep; 13(9), 5770-5782. (IF 2,8)

**Kremenova K**, Lukavsky J, Holesta M, Peisker T, Lauer D, Weichet J, Malikova H. CT Brain Perfusion in the Prediction of Final Infarct Volume: A Prospective Study of Different Software Settings for Acute Ischemic Core Calculation. *Diagnostics (Basel).* 2022 Sep; 12(10):2290. (IF 3,6)

**Kremenova K**, Holesta M, Peisker T, Girsá D, Weichet J, Lukavsky J, Malikova H. Is limited-coverage CT perfusion helpful in treatment decision-making in patients with acute ischemic stroke? *Quant Imaging Med Surg.* 2020 Oct; 10(10): 1908-1916. (IF 3,8)

### Ostatní publikace (řazeno sestupně)

Fiore G, Bertani GA, Conte G, Ferrante E, Tariciotti L, Kuhn E, Runza L, Pluderi M, Borsa S, Caroli M, Sala E, Platania G, **Kremenova K**, Ferrero S, Triulzi FM, Mantovani G, Locatelli M. Predicting tumor consistency and extent of resection in non-functioning pituitary tumors. *Pituitary.* 2023 Apr; 26(2): 209-220. (IF 3,6)

Peisker T, Vaško P, Mikulenka P, Lauer D, Kožnar B, Sulženko J, Roháč F, Kučera D, Girsá D, **Kremeňová K**, Widimský P, Štětkářová I. Clinical and radiological factors predicting stroke outcome after successful mechanical intervention in anterior circulation. *Eur Heart J Suppl.* 2022 Mar; 24 (Suppl B): B48-B52. (IF 1,5)

Malikova H, **Kremenova K**, Budera P, Herman D, Weichet J, Lukavsky J, Osmancik P. Silent strokes after thoracoscopic epicardial ablation and catheter ablation for atrial fibrillation: not all lesions are permanent on follow-up magnetic resonance imaging. *Quant Imaging Med Surg*. 2021 Jul; 11(7): 3219-3233. (IF 4,6)

Osmancik P, Herman D, Kacer P, Rizov V, Vesela J, Rakova R, Karch J, Susankova M, Znojilova L, Fojt R, Prodanov P, **Kremenova K**, Malikova H, Peisker T, Stros P, Curila K, Javurkova A, Raudenska J, Budera P. The Efficacy and Safety of Hybrid Ablations for Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021 Dec; 7(12): 1519-1529. (IF 6,1)