



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ», Β' ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΚΑΘ. ΤΣΙΒΓΟΥΛΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

**«ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ
ΜΕ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΣΕ ΕΛΑΦΟΣ
ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΜΕΓΑΛΟΥ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΟΥ ΑΓΓΕΙΟΥ ΠΟΥ
ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ»**

ΚΛΕΑΡΧΟΣ ΨΥΧΟΓΙΟΣ

ΙΑΤΡΟΣ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ, 2023



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ», Β' ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΚΑΘ. ΤΣΙΒΓΟΥΛΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

**«ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ
ΜΕ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΣΕ ΕΛΑΦΟΣ
ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΜΕΓΑΛΟΥ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΟΥ ΑΓΓΕΙΟΥ ΠΟΥ
ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ»**

ΚΛΕΑΡΧΟΣ ΨΥΧΟΓΙΟΣ

ΙΑΤΡΟΣ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ, 2023



Ημερομηνία αίτησης υποψήφιου διδάκτορα: 19/09/2018

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς επιτροπής: 18/12/2018

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 13/03/2019

Ημερομηνία καταθέσεως διδακτορικής διατριβής: 20/06/2023

Μέλη 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

1. (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ) ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΕΚΠΑ ΤΣΙΒΓΟΥΛΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
2. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΕΚΠΑ ΒΟΥΜΒΟΥΡΑΚΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ
3. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΕΚΠΑ ΜΠΡΟΥΝΤΖΟΣ ΗΛΙΑΣ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΣΙΑΣΟΣ ΓΕΡΑΣΙΜΟΣ

Μέλη 7μελούς Εξεταστικής Επιτροπής

Γεώργιος Τσιβγούλης, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Βουμβουράκης Κωνσταντίνος, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Μπρούντζος Ηλίας, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Παρασκευάς Γεώργιος, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Γιαννόπουλος Σωτήριος, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Σπηλιόπουλος Σταύρος, Αναπληρωτής Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Τζάρτος Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο: ΚΛΕΑΡΧΟΣ ΨΥΧΟΓΙΟΣ

Επάγγελμα: Νευρολόγος

Ημερομηνία Γεννήσεως: 06 Σεπτεμβρίου 1977

e-mail: apsychoyio@yahoo.gr

ΣΠΟΥΔΕΣ/ΠΡΟΥΠΗΡΕΣΙΑ

- **Απρίλιος 2018-** :Επιμελητής στην Μονάδα Οξέων Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων του Νοσοκομείου Metropolitan
- **Μαρτίος 2014-Μαρτίος 2018:** Επιμελητής στο Νευρολογικό Τμήμα / Μονάδα Οξέων Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων του Νοσοκομείου Mediterraneo
- **Οκτώβριος 2012- Νοέμβριος 2013:** Ειδικευόμενος Νευρολογίας (Interne)/μετεκπαίδευση στην Αγγειακή Νευρολογία. Παρίσι , Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Tenon/St Antoine, Πανεπιστήμιο Pierre et Marie Curie, Σορβόνη (Paris VI):Νευρολογικό Τμήμα – Μονάδα Νευροαγγειακών Νοσημάτων και Επειγόντων Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων , εκπαίδευση στο τμήμα νευροϋπερηχογραφίας (υπερηχογράφημα αγγείων τραχήλου/διακρανιακό υπερηχογράφημα)
- **Σεπτέμβριος 2009 έως Σεπτέμβριος 2012:** Ειδικευόμενος Νευρολογίας . Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο Νίκαιας –Νευρολογικό Τμήμα

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ/ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ

- Πτυχίο Ιατρικής Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με βαθμό «Λίαν Καλώς» (2002)
- Αριθμό άδειας άσκησης επαγγέλματος ΑΠ ΔΥΠ 9497

- Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών (master) “Δημόσια Υγεία” της ΕΣΔΥ (Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας) με βαθμό «Αριστα» (Μαιος 2010).
- Πιστοποίηση από την American Heart Association στην χρήση της κλίμακας NIHSS.
- Πιστοποίηση στην χρήση του προγράμματος στατιστικής επεξεργασίας SPSS.
- Παρακολούθηση του 1^{ου} Summer School της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας (Ιούνιος 2012, Αλεξανδρούπολη) με θέμα : «Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια και νευροϋπερηχογραφία»
- Παρακολούθηση του 9ου σχολείου της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας (20 Ιανουαρίου 2018) με θέμα : “Ενδαγγειακή αντιμετώπιση των οξέων ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε έδαφος απόφραξης μεγάλων αγγείων”.
- Παρακολούθηση του 5^{ου} winter school ESO-ESNR-ESMINT από 30 Ιανουαρίου έως 2 Φεβρουαρίου 2018 στην Βέρνη/Ελβετία.
- Συμμετοχή στην διημερίδα εκπαίδευσης και πιστοποίηση στην επείγουσα αντιμετώπιση νευρολογικών νόσων (Σεπτέμβριο 2018 – νοσοκομείο ΓΝΑ-Αθήνα): Emergency Neurology Life Support (ENLS) course.
- Υποψήφιος διδάκτωρ Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών από τον Δεκέμβριο του 2018.
- Πιστοποίηση της χρήσης του προγράμματος RAPID για την νευροαπεικόνιση (αξονική/μαγνητική αιμάτωσης και αγγειογραφία) στην οξεία φάση ασθενών με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.
- Investigator στην πολυκεντρική μελέτη RESTORE: “Acute ischemic stroke clots: an international registry to advance stroke therapy: RESTORE registry” (CURAM/CERENOVUS)

- Investigator στην πολυκεντρική μελέτη AXIOMATIC: “A Study on BMS-986177 for the Prevention of a Stroke in Patients Receiving Aspirin and Clopidogrel” (AXIOMATIC-SSP)
- Investigator στην πολυκεντρική μελέτη OCEANIC: A Study to Learn More About Asundexian (Also Called BAY2433334) for Prevention of Ischemic Stroke in Male and Female Participants Aged 18 Years and Older Who Already Had Such a Stroke Due to a Blood Clot That Formed Outside the Heart and Travelled to the Brain, or Temporary Stroke-like Symptoms (OCEANIC-STROKE)” NCT05686070

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ – ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ:

Σαράντα (40) δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά (peer reviewed-Pubmed), 9 δημοσιεύσεις σε εγχώρια περιοδικά, >30 ομιλίες σε εγχώρια και διεθνή συνέδρια. Συμμετοχή σε προφορικές ανακοινώσεις και poster σε εγχώρια και διεθνή συνέδρια (>20). Συμμετοχή στην εκπαίδευση φοιτητών και ειδικευομένων ιατρών στα πλαίσια της Β Πανεπιστημιακής Νευρολογικής Κλινικής του ΠΓΝ Αττικών, καθώς στο ΜΠΣ «Αρτηριακή Υπέρταση και Συνοδά Καρδιαγγειακά Νεφρικά Νοσήματα» του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών από το 2018.

Κριτής (reviewer) σε 20 διεθνή περιοδικά (Stroke, Neurology, Journal of Neuroimaging, PLOS One, Journal of Neurointerventional Surgery, European Journal of Neurology, BMC Neurology, BMC Medical Imaging, Journal of Pediatric Neurology, Neuropsychiatric Disease and Treatment, Mc Master’s University Online Rating Of Evidence (MORE) , BMC medical imaging, Therapeutic Advances in Neurological Disorders, Journal of Clinical Medicine, Diagnostics, Tomography, Anatomia, Clinical Interventions in Aging, Frontiers in Neurology Review Editor in Stroke and Review Editor in Acute Stroke and Interventional Therapies).

Κεφάλαια σε βιβλία

- «Προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση και άνοια». Δημοσιεύθηκε στο βιβλίο του ΨΝΠΟ «Περί Ανοιών» (2006).

- «Μηχανισμός των αθηροσκληρωτικών Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων», «Μονάδες αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων» και «Κλινική εικόνα ΑΕΕ πρόσθιας κυκλοφορίας» στο βιβλίο με τίτλο «Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια» του Ελληνικού Οργανισμού Εγκεφαλικών (εκδόσεις Λίτσας, 2018).
- “ΕΝΟΤΗΤΑ 10. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 70. ΘΡΟΜΒΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΦΛΕΒΩΝ & ΤΩΝ Φλεβωδών κόλπων” στο υπο έκδοση βιβλίο του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου/Ιατρικής Σχολής στα πλαίσια του ΜΠΣ «Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια».
- “Churg Strauss syndrome (Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis) and Stroke” Κεφάλαιο στο βιβλίο με τίτλο «Rare causes of Stroke” (Cambridge publications).

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Γαλλικά. Αριστη Γνώση.

Αγγλικά. Αριστη Γνώση.



Ω ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,
 ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
 ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ
 ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
 ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ἩΓΗΣΑΣΘ
 ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
 Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ
 ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
 ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΟΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
 ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,
 ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
 ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
 ΛΟΙΠΗΣ ΑΓΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
 ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
 ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡ
 ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ
 ΔΙΔΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
 ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
 ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ, ■ ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
 ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ
 ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ὍΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
 ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΪΟΝ ΔΩΣΩ, ■ ΑΓΝΩΣ Δ
 Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
 ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ, ■ ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
 ΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
 ΗΪΟΣ ΤΗΣΔΕ, ■ ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ
 ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
 ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ, Τ
 ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΤΥ
 ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
 ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ, ■ Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ,
 Η ΙΔΩ, Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΤΗΣ ΚΑΤΑ Β
 ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ
 ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ἩΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
 ΙΑΥΤΑ, ■ ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
 Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
 ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
 ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
 ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

A. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η σύγχρονη θεραπεία των οξέων ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΟΙΑΕΕ) βασίζεται στην έγκαιρη επαναιμάτωση του ισχαιμούντος εγκεφαλικού παρεγχύματος με δύο αποδεδειγμένα αποτελεσματικές θεραπείες, την ενδοφλέβια θρομβόλυση (ΕΘ) και τη μηχανική θρομβεκτομή (ΜΘ).

1. Ενδοφλέβια θρομβόλυση

Η θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση ανασυνδυασμένου ενεργοποιητή ιστικού πλασμινογόνου (rtPA-alteplase) αποτέλεσε την πρώτη αποδεδειγμένη θεραπεία επαναιμάτωσης σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ. Παρά την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα της θρομβόλυσης μεγάλος αριθμός ασθενών με ΟΙΑΕΕ τελικά δεν λαμβάνει την θεραπεία. Ένα σημαντικό αίτιο είναι η αδυναμία προσδιορισμού του ακριβή χρόνου έναρξης των συμπτωμάτων, είτε γιατί ο ασθενής αδυνατεί να δώσει πληροφορίες, είτε γιατί το επεισόδιο συνέβη κατά την διάρκεια του ύπνου (wake-up stroke). Μία ακόμη σημαντική υποκατηγορία ασθενών είναι οι ασθενείς με καθυστερημένη άφιξη στο νοσοκομείο, δηλαδή ασθενείς που έρχονται μετά το παράθυρο των 4.5 ωρών. Σε αυτές τις ομάδες ασθενών σημαντική βοήθεια για την απόφαση χορήγησης ενδοφλέβιας θρομβόλυσης προσφέρουν τα απεικονιστικά δεδομένα, καθώς φαίνεται να ωφελούνται στο βαθμό που με την χρήση της πολυπαραμετρικής απεικόνισης καταδεικνύεται επαπειλούμενη περιοχή υποαιμάτωσης του εγκεφάλου (penumbra) η οποία με θεραπεία επαναιμάτωσης μπορεί να σωθεί.

Παρόμοια και στους ασθενείς με απόφραξη μεγάλου ενδοκράνιου αγγειακού κλάδου (ΜΕΑΚ) στο εκτεταμένο παράθυρο των 6 έως 24 ωρών είναι απαραίτητο κριτήριο η ύπαρξη μικρού ισχαιμικού πυρήνα και εκτεταμένης λυκοφωτικής ζώνης (penumbra) προκειμένου να τεκμηριωθεί η ανάγκη για διενέργεια επεμβατικής θεραπείας επαναιμάτωσης με μηχανική θρομβεκτομή. Τα νέα αυτά δεδομένα έχουν οδηγήσει πλέον σε μια «αλλαγή παραδείγματος»: ο χρόνος έναρξης των συμπτωμάτων που μέχρι σήμερα αποτελούσε καθοριστικό κριτήριο για την εφαρμογή των θεραπειών επαναιμάτωσης αντικαθίσταται σταδιακά από το κριτήριο της νευροαπεικόνισης.

Σκοποί της παρούσας μελέτης είναι να περιγράψει τα κλινικά και νευροαπεικονιστικά χαρακτηριστικά των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπείες επαναιμάτωσης (μηχανική θρομβεκτομή / ενδοφλέβια θρομβόλυση), να διερευνήσει την δυνατότητα επέκτασης και βελτίωσης των θεραπειών καθώς και την αξία της προχωρημένης νευροαπεικόνισης στην οξεία φάση της αντιμετώπισης των ασθενών με ισχαιμικό ΑΕΕ. Ακολούθως να προσδιορίσει την πιθανή συσχέτιση αυτών των δεδομένων με την λειτουργική πρόγνωση των ασθενών.

Η στρατηγική που ακολουθήθηκε στο πλαίσιο της παρούσας διατριβής ήταν η προοδευτική δημοσίευση των ακόλουθων 5 πρωτότυπων εργασιών και 2 ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας από το έτος 2019 ως και το 2023 ώστε να υπάρξει μια κατά το δυνατό ολοκληρωμένη προσέγγιση του θέματος.

1. “Επιλεξιμότητα ασθενών με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ που ωφελούνται από ενδοφλέβια θρομβόλυση στο παράθυρο 4.5-9 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων.”

Προοπτική μελέτη παρατήρησης: σε 317 ασθενείς που προσήλθαν με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΟΙΑΕΕ) και υπεβλήθησαν σε πολυπαραμετρική απεικόνιση εφαρμόσαμε τα νευροαπεικονιστικά κριτήρια της μελέτης EXTEND προκειμένου να αναγνωριστεί το ποσοστό των κατάλληλων ασθενών (eligibility) που θα μπορούσαν να ωφεληθούν από την χορήγηση ενδοφλέβιας θρομβόλυσης στο λεγόμενο «εκτεταμένο» παράθυρο των 4.5-9 ωρών. Αναδείξαμε ότι 9.8% που προσέρχονται για ΟΙΑΕΕ ανήκουν σε αυτό το χρονικό παράθυρο. Από αυτούς ένα 20% πληροί τα νευροαπεικονιστικά κριτήρια της μελέτης EXTEND (2.2% επί του συνόλου των ασθενών με ΟΙΑΕΕ) και δυνητικά μπορούν να ωφεληθούν από ενδοφλέβια θρομβόλυση με την χρήση μεθόδων προχωρημένης νευροαπεικόνισης (αξονική τομογραφία αιμάτωσης/μαγνητική τομογραφία αιμάτωσης).

Η μελέτη δημοσιεύθηκε στο περιοδικό *Neuroradiology* με Impact Factor 2.995 Psychogios K, Magoufis G, Safouris A, Kargiotis O, Katsanos AH, Spiliopoulos S, Papageorgiou E, Palaiodimou L, Brountzos E, Stamboulis E, Tsivgoulis G. Eligibility for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients presenting in the 4.5-9 h window. *Neuroradiology*. 2020 Jun;62(6):733-739. doi: 10.1007/s00234-020-02375-2. Epub 2020 Feb 1. PMID: 32008046. *(Η μελέτη αυτή έχει γίνει cited στις*

κατευθυντήριες οδηγίες του European Stroke Organisation του 2019 για την ενδοφλέβια θρομβόλυση)

2. «Η χρήση πολυπαραμετρικής απεικόνισης προ της χορήγησης ενδοφλέβιας θρομβόλυσης σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ είναι ασφαλής και αποτελεσματική.»

Αναδρομική μελέτη ασθενών με ΟΙΑΕΕ σε χρονικό διάστημα έξι ετών. Αναδείξαμε ότι η προχωρημένη νευροαπεικόνιση μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του αριθμού των ασθενών που λαμβάνουν θρομβόλυση έως και 50% χωρίς να μεταβάλλει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χορηγούμενης θεραπείας.

Η μελέτη δημοσιεύθηκε στο περιοδικό Journal of Clinical Medicine (Impact Factor: 4.964): Psychogios K, Safouris A, Kargiotis O, Magoufis G, Andrikopoulou A, Papageorgiou E, Chondrogianni M, Papadimitropoulos G, Polyzogopoulou E, Spiliopoulos S, Brountzos E, Stamboulis E, Giannopoulos S, Tsivgoulis G. Advanced Neuroimaging Preceding Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke Patients Is Safe and Effective. J Clin Med. 2021 Jun 26;10(13):2819. doi: 10.3390/jcm10132819.

3. «Συγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της τενεκτεπλάσης σε σχέση με την αλτεπλάση σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ στα πλαίσια απόφραξης MEAK».

Προοπτική μελέτη παρατήρησης όπου έγινε σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της τενεκτεπλάσης, ενός εξελιγμένου θρομβολυτικού παράγοντα με πιο εκλεκτική δράση έναντι της ινικής, σε σχέση με την αλτεπλάση, σε ασθενείς από δύο νοσοκομεία (ΠΓΝ «Αττικόν» και Metropolitan). Τα αποτελέσματα της μελέτης κατέδειξαν σε μη στατιστικά σημαντικό βαθμό μια ανωτερότητα της τενεκτεπλάσης σε σύγκριση με την αλτεπλάση ως προς την επίτευξη επανакαναλοποίησης και αποτροπής ΜΘ καθώς και ως προς την κλινική βελτίωση των ασθενών στις 24 ώρες χωρίς να αναδεικνύονται σημαντικές διαφορές ως προς την ασφάλεια μεταξύ των διαφορετικών σκελών της μελέτης.

Η μελέτη δημοσιεύθηκε στο περιοδικό Therapeutic Advances in Neurological Disorders (Impact Factor: 6.430): Psychogios K, Palaiodimou L, Katsanos AH,

Magoufis G, Safouris A, Kargiotis O, Spiliopoulos S, Papageorgiou E, Theodorou A, Voumvourakis K, Broutzos E, Stamboulis E, Tsivgoulis G. Real-world comparative safety and efficacy of tenecteplase *versus* alteplase in acute ischemic stroke patients with large vessel occlusion. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021 Jan 12;14:1756286420986727. doi: 10.1177/1756286420986727. PMID: 33488774; PMCID: PMC7809628. (Η μελέτη αυτή έχει γίνει *cited* στις κατευθυντήριες οδηγίες του *European Stroke Organisation* του 2023 για την ενδοφλέβια θρομβόλυση με τενεκτεπλάση).

4. «Off-label χορήγηση της τενεκτεπλάσης σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ: συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση».

Ως συνέχεια της προηγούμενης μελέτης πραγματοποιήσαμε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των διαθέσιμων μελετών παρατήρησης που συνέκριναν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της τενεκτεπλάσης σε σύγκριση με την αλτεπλάση. Οι ασθενείς που έλαβαν τενεκτεπλάση παρουσίασαν υψηλότερα ποσοστά επανακαναλοποίησης, πρώιμης νευρολογικής βελτίωσης καθώς και υψηλότερο λόγο πιθανοτήτων για καλύτερο λειτουργικό αποτέλεσμα στους 3 μήνες συγκριτικά με τους ασθενείς που είχαν λάβει αλτεπλάση. Το αποτέλεσμα αυτό συνδυάζεται με παρόμοια δεδομένα ασφαλείας της θεραπείας, ως προς τις συμπτωματικές αιμορραγίες.

Δημοσιεύθηκε στο περιοδικό *JAMA Network Open* (Impact Factor: 13.353): Katsanos AH, Psychogios K, Turc G, Sacco S, de Sousa DA, De Marchis GM, Palaiodimou L, Filippou DK, Ahmed N, Sarraj A, Menon BK, Tsivgoulis G. Off-Label Use of Tenecteplase for the Treatment of Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022 Mar 1;5(3):e224506. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.4506. PMID: 35357458. (Η μελέτη αυτή έχει γίνει *cited* στις κατευθυντήριες οδηγίες του *European Stroke Organisation* του 2023 για την ενδοφλέβια θρομβόλυση με τενεκτεπλάση).

5. «Ενδοφλέβια θρομβόλυση στο ΟΙΑΕΕ: γιατί όχι;»

Άρθρο ανασκόπησης όπου συνοψίζονται όλα τα καινούρια δεδομένα καθώς και ο ρόλος της προχωρημένης νευροαπεικόνισης στην χορήγηση ενδοφλέβιας θρομβόλυσης σε νέες κατηγορίες ασθενών (ασθενείς με εγκεφαλικό στην αφύπνιση-wake up stroke, ασθενείς που προσέρχονται στο εκτεταμένο παράθυρο 4.5-9 ωρών από την έναρξη της συμπτωματολογίας) ή σε ασθενείς με συγκεκριμένες συννοσηρότητες που αποτελούν σχετική αντένδειξη.

Δημοσιεύθηκε στο περιοδικό Current Opinion in Neurology (Impact Factor:6.283). Psychogios K, Tsivgoulis G. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: why not? Curr Opin Neurol. 2022 Feb 1;35(1):10-17. doi: 10.1097/WCO.0000000000001004. PMID: 34799512.

Την εκπόνηση της παρούσας διατριβής την οφείλω στον επιβλέποντα και μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής Καθηγητή Νευρολογίας του τμήματος Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Γεώργιο Τσιβγούλη, τον οποίο ευχαριστώ θερμά για τη σημαντική και πολύπλευρη συμβολή του σε όλα τα στάδια της διατριβής καθώς και τη συνεχή καθοδήγηση, υποστήριξη και έμπνευση που ο ίδιος ως παράδειγμα άοκνης αφοσίωσης στον επιστημονικό τομέα της αγγειακής νευρολογίας προσφέρει. Ευχαριστώ θερμά τους εξαιρετικούς συναδέλφους και συνεργάτες κ.κ. Οδυσσέα Καργιώτη, Απόστολο Σαφούρη και Γεώργιο Μαγκούφη χωρίς την βοήθεια των οποίων δεν θα ήταν δυνατόν να συλλεχθούν τα δεδομένα για την εκπόνηση αυτής της διατριβής. Επίσης, θέλω να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στον καθηγητή Νευρολογίας στο Πανεπιστήμιο McMaster του Καναδά, κο. Κατσάνο Αριστείδη για τη σημαντική του βοήθεια στη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων.

Ευχαριστίες και ευγνωμοσύνη οφείλω στους γονείς μου καθώς και στον αείμνηστο παππού και δάσκαλό μου, για την αδιάκοπη υποστήριξη τους καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου στην Ιατρική αλλά κυρίως για την εμφύσηση της φιλομάθειας και της αγάπης για την έρευνα και την αναζήτηση από τα παιδικά μου χρόνια. Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω την

σύντροφό της ζωής μου Δήμητρα Καρυπίδη για την αμέριστη υποστήριξή της και τις πολύτιμες συμβουλές που πάντα μου προσφέρει χάρη στην υπέροχη κριτική της σκέψη, αλλά κυρίως για την υπομονή που δείχνει όλα αυτά τα χρόνια στο πλάι μου. Τέλος να ζητήσω μια μικρή συγνώμη από τις αγαπημένες μου Έλσα και Ηλιάνα για τις ώρες παιχνιδιού και επικοινωνίας που ενδεχομένως τους στέρησα, με την ελπίδα και την υπόσχεση ότι σύντομα αυτές θα αναπληρωθούν.

B. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

- **ΑΕΕ:** Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο
- **ΙΑΕΕ:** Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο
- **ΠΙΑΕΕ:** Παροδικό Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο
- **MT:** Μαγνητική τομογραφία
- **ΟΙΑΕΕ:** Οξύ Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο
- **ΕΘ:** ενδοφλέβια θρομβόλυση
- **ΜΘ:** μηχανική θρομβεκτομή
- **mRS:** modified Rankin Scale
- **SITS:** Safe Implementation of Thrombolysis registry
- **ΜΕΑΚ:** Μεγάλος ενδοκράνιος αγγειακός κλάδος
- **ΠΝ:** Πολυπαραμετρική Νευροαπεικόνιση
- **ΑΤ:** Αξονική τομογραφία
- **ASPECTS:** Alberta stroke programme early CT score
- **ΑΑ:** Αξονική αγγειογραφία
- **ΑΤΑ:** Αξονική τομογραφία αιμάτωσης
- **CBF:** Cerebral blood flow
- **CBV:** cerebral blood volume
- **MTT:** Mean Transit Time
- **T_{max}:** Time to maximum
- **ROI:** Region of interest
- **TDC:** Time Density Curves
- **AIF:** Arterial Input Function

- **VOF:** Venous Outflow Function
- **SVD:** single value deconvolution
- **MTA:** Μαγνητική τομογραφία αιμάτωσης
- **DSC:** Dynamic susceptibility contrast-enhanced
- **DCE:** Dynamic Contrast Enhancement
- **ASL:** Arterial Spin Labeling
- **PET:** Positron Emission Tomography
- **OEF:** Oxygen Extraction Fraction
- **CMRO₂:** cerebral metabolic rate of oxygen
- **DLR:** Diffusion Lesions Reversibility
- **DWI:** Diffusion Weighted Imaging -ακολουθία διάχυσης
- **FFO:** favourable functional outcome
- **NIHSS:** National Institute of Health Stroke Scale
- **HIR:** Hypoperfusion Intensity Ratio
- **EIGR:** Early Infarct Growth Rate
- **SD:** standard deviation
- **IQR:** interquartile range
- **OR:** odds ratio
- **sICH:** symptomatic intracranial hemorrhage

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

A. ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	9
B. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	15
Γ. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	19
Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο: Ορισμοί, επιδημιολογικά δεδομένα.....	20
Υπεροξείες θεραπείες επαναιμάτωσης.....	22
<i>Ενδοφλέβια θρομβόλυση (ΕΘ) έως 4.5 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων.....</i>	23
<i>Μηχανική θρομβεκτομή (ΜΘ) έως 6 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων.....</i>	24
Νευροαπεικόνιση στο οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ.....	26
<i>Βασικές απεικονιστικές μέθοδοι</i>	26
<i>Πολυπαραμετρικές μέθοδοι νευροαπεικόνισης.....</i>	30
Η εξέλιξη της πολυπαραμετρικής νευροαπεικόνισης στο οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ.....	41
<i>Πολυπαραμετρική νευροαπεικόνιση με μαγνητική τομογραφία αιμάτωσης στο ΟΙΑΕΕ – κλινικά δεδομένα.....</i>	44
<i>ΟΙΑΕΕ – οι πρώτες τυχαιοποιημένες μελέτες με την χρήση της ΠΝ.....</i>	46
<i>Βελτιστοποίηση παραμέτρων αιμάτωσης.....</i>	48
Τυχαιοποιημένες μελέτες θεραπειών επαναιμάτωσης με την χρήση ΠΝ – η αλλαγή παραδείγματος.....	54
<i>Ενδοφλέβια θρομβόλυση και Πολυπαραμετρική Νευροαπεικόνιση.....</i>	54
<i>Ενδοφλέβια θρομβόλυση με Τενεκτεπλάση.....</i>	57
<i>Μηχανική θρομβεκτομή στις πρώτες 6 ώρες από την έναρξη.....</i>	59
<i>Μηχανική Θρομβεκτομή στο παράθυρο 6-24 ωρών.....</i>	60
<i>Βιοδείκτες στην Πολυπαραμετρική Νευροαπεικόνιση και προγνωστική αξία.....</i>	64
Δ. ΣΚΟΠΟΣ.....	69

Ε. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	70
<i>Επιλεξιμότητα ασθενών με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ που ωφελούνται από ενδοφλέβια θρομβόλυση στο παράθυρο 4.5-9 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων</i>	70
Υλικά – Μέθοδοι.....	70
Αποτελέσματα.....	72
<i>Η χρήση πολυπαραμετρικής απεικόνισης προ της χορήγησης ενδοφλέβιας θρομβόλυσης σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ είναι ασφαλής και αποτελεσματική.....</i>	78
Υλικά – Μέθοδοι.....	78
Αποτελέσματα	81
<i>Συγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της τενεκτεπλάσης σε σχέση με την αλτεπλάση σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ στα πλαίσια απόφραξης ΜΕΑΚ</i>	90
Υλικά – Μέθοδοι.....	90
Αποτελέσματα	94
<i>Off-label χορήγηση της τενεκτεπλάσης σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ: συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση</i>	103
Υλικά – Μέθοδοι.....	103
Αποτελέσματα	105
Συμπεράσματα.....	117
ΣΤ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	119
ABSTRACT	125
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	127

Β. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο-Ορισμοί-Επιδημιολογικά δεδομένα

Το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ) ορίζεται ως ένα επεισόδιο νευρολογικής δυσλειτουργίας λόγω αγγειακής βλάβης του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Το ΑΕΕ διακρίνεται σε ισχαιμικό ΑΕΕ (ΙΑΕΕ) και αιμορραγικό ΑΕΕ. Το αιμορραγικό ΑΕΕ προκαλείται από μη τραυματική συλλογή αίματος είτε ενδοπαρεγχυματικώς είτε, λιγότερο συχνά, στον υπαραχνοειδή χώρο. Το ΙΑΕΕ οφείλεται σε έμφρακτο του εγκεφάλου, του νωτιαίου μυελού ή του αμφιβληστροειδούς¹. Η απότομη ελάττωση της παροχής οξυγόνου στον εγκεφαλικό ιστό οδηγεί αρχικά σε διακοπή της ηλεκτρικής δραστηριότητας των νευρώνων και ακολούθως σε μόνιμη βλάβη αυτών, επηρεάζοντας την λειτουργία των διαύλων ιόντων της κυτταρικής μεμβράνης και την ακεραιότητα αυτής. Η πρόοδος της νευροαπεικόνισης έχει οδηγήσει σε αναθεώρηση του ορισμού του ΙΑΕΕ και του παροδικού ΙΑΕΕ (ΠΙΑΕΕ). Ο νέος ορισμός βασίζεται περισσότερο στην ιστική βλάβη και λιγότερο σε κλινικά κριτήρια². Κατά συνέπεια πολλά παροδικά επεισόδια μικρής διάρκειας με πλήρη αυτόματη αποκατάσταση της νευρολογικής συμπτωματολογίας κατατάσσονται πλέον ως ΙΑΕΕ με κριτήριο την παρουσία μόνιμης ιστικής βλάβης στην μαγνητική τομογραφία (MT) εγκεφάλου. Το ΠΙΑΕΕ ορίζεται ως επεισόδιο αιφνίδιας εστιακής νευρολογικής διαταραχής που οφείλεται σε ισχαιμία του εγκεφάλου, του νωτιαίου μυελού ή του αμφιβληστροειδούς χωρίς ενδείξεις οξέος εμφράκτου².

Το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ) προσβάλλει σε παγκόσμιο επίπεδο 12.2 εκατομμύρια ανθρώπους³. Αποτελεί την δεύτερη αιτία θανάτου παγκοσμίως, προκαλώντας 6.5 εκατομμύρια θανάτους ανά έτος, και την πρώτη αιτία αναπηρίας, ευθυνόμενο για 143 εκατομμύρια χαμένα χρόνια υγιούς ζωής (Disability-Adjusted-Life-Years-DALYs). Υπολογίζεται ότι ένας στους τέσσερις ανθρώπους στη διάρκεια της ζωής του θα υποστεί

ΑΕΕ⁴, ενώ ταυτόχρονα πάνω από 100 εκατομμυρία ασθενείς παγκοσμίως έχουν επιβιώσει από τουλάχιστον ένα ΑΕΕ στην ζωή τους. Ένας στους τρεις ασθενείς από αυτούς, χρειάζονται συνεχή βοήθεια και επίβλεψη από άλλο πρόσωπο. Επιπρόσθετα, το ΑΕΕ μπορεί να οδηγήσει σε αγγειακή γνωσιακή διαταραχή και διαταραχές της διάθεσης. Κάποιου βαθμού γνωστική έκπτωση αφορά την πλειονότητα των ασθενών μετά από ΑΕΕ και αυτοί οι ασθενείς είναι σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης άνοιας καθώς υπολογίζεται ότι 15-30% των ασθενών θα διαγνωστούν με Αγγειακή Άνοια 3 μήνες μετά το ΑΕΕ⁵. Η κατάθλιψη είναι επίσης συχνότατη μετά από ΑΕΕ, εμφανιζόμενη σε 1 στους 4 ασθενείς, ιδιαίτερα το πρώτο έτος μετά το ΑΕΕ ⁶.

Σε ό,τι αφορά την επίπτωση του ΑΕΕ στην Ελλάδα, τα υπάρχοντα επιδημιολογικά στοιχεία προκύπτουν από μελέτες σε πληθυσμούς από το νομό Αρκαδίας (Arcadia Stroke Registry)⁷, το νομό Λέσβου (Lesvos Stroke registry)⁸ και από το νομό Έβρου (Evros Stroke registry)⁹. Η μη σταθμισμένη επίπτωση με βάση αυτές τις μελέτες υπολογίζεται σε επίπεδα μεταξύ 228 και 587 νέα ΑΕΕ (first ever stroke) ανά 100.000 άτομα-έτη. Στην μελέτη του Έβρου που αποτελεί την μεγαλύτερη από αυτές τις πληθυσμιακές μελέτες, μετά από στάθμιση στο μέσο ευρωπαϊκό πρότυπο πληθυσμού η επίπτωση υπολογίζεται σε 534 ανά 100.000 άτομα-έτη, που είναι από τα υψηλότερα ποσοστά που έχουν ανακοινωθεί στη Νότια Ευρώπη. Το 80,8% είναι ισχαιμικά ΑΕΕ, τα οποία φέρουν ποσοστό θνητότητας 21.3% στον ένα μήνα και 26% στους τρεις μήνες από την έναρξη των συμπτωμάτων¹⁰.

Σε παγκόσμιο επίπεδο οι δείκτες επίπτωσης, θνητότητας και τα DALYs εξαιτίας του ΑΕΕ παρουσιάζει σταθερή πτώση κατά τις τελευταίες 3 δεκαετίες, από το 1990 έως το 2019. Ωστόσο ο επιπολασμός παραμένει περίπου σταθερός με συνέπεια την σημαντική αύξηση του βάρους της νόσου (μετρημένο ως ο απόλυτος αριθμός ασθενών που έχουν υποστεί ΑΕΕ). Η

επιδείνωση αυτή του συνολικού βάρους της νόσου (global burden of disease) δεν μπορεί να αποδοθεί μόνο στην αύξηση και την γήρανση του παγκόσμιου πληθυσμού αλλά και στην σημαντική αύξηση της έκθεσης σε παράγοντες κινδύνου όπως η παχυσαρκία, η μόλυνση του περιβάλλοντος, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η κατανάλωση αλκοόλ, η μειωμένη σωματική άσκηση και η αύξηση της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος². Αξιοσημείωτο είναι ότι αυτή η τάση δεν είναι ομοιογενής: πλήττονται κατεξοχήν οι χώρες με χαμηλά και μεσαία εισοδήματα ενώ αντιθέτως όλοι οι δείκτες ομοιογενώς παρουσιάζουν βελτίωση στις χώρες με υψηλά εισοδήματα¹¹.

Στην βελτίωση των δεικτών υγείας που σχετίζονται με το ΑΕΕ στις λεγόμενες ανεπτυγμένες χώρες κατά τις τελευταίες 3 δεκαετίες έχουν συνεισφέρει στον μέγιστο βαθμό η βελτίωση της πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης, η ευαισθητοποίηση της κοινής γνώμης σε σχέση με τα συμπτώματα και τις επιπτώσεις ενός ΑΕΕ αλλά και οι σημαντικές εξελίξεις που έχουν σημειωθεί στην οξεία αντιμετώπιση του ΑΕΕ². Οι εξελίξεις αυτές αφορούν τόσο το διαγνωστικό επίπεδο με τις νέες απεικονιστικές τεχνικές όσο και το θεραπευτικό με τις υπεροξείες θεραπείες επαναιμάτωσης (ενδοφλέβια θρομβόλυση και μηχανική θρομβεκτομή) που έχουν επιφέρει μια “επανάσταση” στην αντιμετώπιση του ΑΕΕ. Σημαντικές εξάλλου είναι και οι τομές που έχουν γίνει στο επίπεδο των υποδομών των συστημάτων υγείας με την καθιέρωση πλέον των μονάδων οξέων ΑΕΕ (stroke units), των οργανωμένων κέντρων αντιμετώπισης ΑΕΕ (stroke centers) και των κινητών μονάδων αντιμετώπισης ΑΕΕ (mobile stroke units) που αποδεδειγμένα τροποποιούν επί τα βελτίω την πρόγνωση και φυσική πορεία της νόσου^{12,13,14,15,16}.

Υπεροξείες θεραπείες επαναιμάτωσης.

Η σύγχρονη θεραπεία των οξέων ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΟΙΑΕΕ) βασίζεται στην έγκαιρη επαναιμάτωση του ισχαιμούντος εγκεφαλικού παρεγχύματος με δύο αποδεδειγμένα αποτελεσματικές θεραπείες, την ενδοφλέβια θρομβόλυση (ΕΘ) με συστηματικό τρόπο χορήγησης και τη μηχανική θρομβεκτομή (ΜΘ), η οποία διενεργείται επεμβατικά με ενδαγγειακή προσέγγιση¹⁷.

Ενδοφλέβια θρομβόλυση (ΕΘ) έως 4.5 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων

Η θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση ανασυνδυασμένου ενεργοποιητή ιστικού πλασμινογόνου (rtPA-αλτεπλάση) αποτέλεσε την πρώτη αποδεδειγμένη θεραπεία επαναιμάτωσης σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η πρώτη τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή μελέτη δημοσιεύθηκε το 1995¹⁸ και αφορούσε ασθενείς που προσέρχονταν στο χρονικό παράθυρο των 3 ωρών μετά από την βεβαιωμένη (από μάρτυρα) έναρξη των συμπτωμάτων. Στους ασθενείς που χορηγήθηκαν 0,9mg/kg βάρους rtPA συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν placebo θεραπεία, παρατηρήθηκε μια σημαντική βελτίωση της αναπηρίας (μετρημένη με βάση την κλίμακα modified Rankin Scale-mRS) χωρίς βελτίωση της θνητότητας, στους 3 μήνες από το οξύ συμβάν. Ακολούθησαν άλλες 6 τυχαιοποιημένες διπλά τυφλές μελέτες^{19,20,21,22,23,24} που εξέτασαν την χρήση της ΕΘ σε διάφορα χρονικά παράθυρα μεταξύ 0 και 6 ωρών. Η μελέτη ECASS III (μελέτη που διενεργήθηκε κατόπιν αιτήματος των ευρωπαϊκών κανονιστικών αρχών) επιβεβαίωσε το όφελος της ΕΘ στο χρονικό παράθυρο μεταξύ 3 και 4.5 ωρών και οδήγησε στην επέκταση του παραθύρου της χορήγησης Alteplase. Η τελευταία μετανάλυση με πρωτογενή δεδομένα από 6756 ασθενείς, που δημοσιεύθηκε το 2014²⁵ ανέδειξε αποτελεσματικότητα ανεξαρτήτως ηλικίας ασθενούς και βαρύτητας κλινικής εικόνας, αλλά επιβεβαίωσε ότι όσο πιο σύντομα χορηγηθεί η θεραπεία από την αρχή των συμπτωμάτων, τόσο αυξάνεται η πιθανότητα

βελτίωσης της νευρολογικής εικόνας του ασθενούς. Παρομοίως η ΕΘ είναι αποτελεσματική ανεξαρτήτως του αιτιολογικού παθογενετικού μηχανισμού του ισχαιμικού ΑΕΕ ²⁶. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνονται στην κλινική πράξη από την μελέτη παρατήρησης της SITS registry (Safe Implementation of Thrombolysis registry)²⁷. Κατά συνέπεια η ΕΘ αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο σε όλες τις κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν την θεραπεία των ασθενών με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ παγκοσμίως ^{28,29}, ενώ γίνονται διαρκώς προσπάθειες απλοποίησης και περιορισμού των αντενδείξεων που είχαν τεθεί από τις αρχικές μελέτες της θεραπείας^{30,31}.

Μηχανική θρομβεκτομή (ΜΘ) έως 6 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων

Έξι τυχαιοποιημένες μελέτες που δημοσιεύθηκαν το 2015 έδειξαν κλινικό όφελος από την ενδαγγειακή θεραπεία απόσυρσης του θρόμβου με συσκευές τροποποιημένης ενδοπρόθεσης (stent-retrievers) σε ασθενείς με οξύ ΙΑΕΕ λόγω απόφραξης μεγάλου ενδοκράνιου αγγειακού κλάδου (ΜΕΑΚ) της πρόσθιας κυκλοφορίας^{32,33,34,35,36,37}. Οι μελέτες αυτές χρησιμοποίησαν διαφορετικά χρονικά παράθυρα (έως 12 ώρες) καθώς και διαφορετικά πρωτόκολλα νευροαπεικόνισης κατά την οξεία φάση. Η συντριπτική πλειονότητα των ασθενών ανήκε στο χρονικό παράθυρο των 6 ωρών και για τον λόγο αυτό η ΜΘ με stent-retrievers σε συνδυασμό με την ΕΘ (σε όσους ασθενείς έχουν ένδειξη) έχει ενσωματωθεί ως η πλέον ενδεδειγμένη θεραπεία (θεραπεία γεφύρωσης-με βαθμό τεκμηρίωσης ΙΑ) στις νέες κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν την αντιμετώπιση ασθενών με οξύ ΙΑΕΕ. Σε ό,τι αφορά την απαιτούμενη νευροαπεικόνιση για αυτή την κατηγορία ασθενών (έως 6 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων) αρκεί η αξονική τομογραφία εγκεφάλου χωρίς έγχυση σκιαγραφικού (για αποκλεισμό αιμορραγίας) και η αξονική αγγειογραφία που θα τεκμηριώσει την απόφραξη της

ενδοκράνιου αρτηρίας και θα βοηθήσει τον περαιτέρω σχεδιασμό της ενδαγγειακής προσέγγισης.

Παρά την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα της ΕΘ και της ΜΘ μεγάλος αριθμός ασθενών με οξύ ΙΑΕΕ τελικά δεν λαμβάνει τις θεραπείες επαναιμάτωσης. Ένα σημαντικό αίτιο είναι η αδυναμία προσδιορισμού του ακριβή χρόνου έναρξης των συμπτωμάτων, είτε γιατί ο ασθενής αδυνατεί να δώσει πληροφορίες (κώμα/αφασία κλπ.), είτε γιατί το επεισόδιο συνέβη κατά την διάρκεια του ύπνου (wake-up stroke). Υπολογίζεται ότι το ποσοστό αυτών των ασθενών ξεπερνά το 20%^{38,39}. Μία ακόμη σημαντική υποκατηγορία ασθενών είναι οι ασθενείς με καθυστερημένη άφιξη στο νοσοκομείο, δηλαδή ασθενείς που έρχονται μετά το παράθυρο των 4.5 ωρών για την ΕΘ και των 6 ωρών για την ΜΘ.

Η συνεχής μάχη με τον χρόνο που επέβαλαν τα στενά χρονικά παράθυρα των εγκριτικών μελετών της ΕΘ και τη ΜΘ, έθεσε σημαντικά εμπόδια στην εφαρμογή αυτών των σωτήριων θεραπειών σε όσο το δυνατόν μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με ΟΙΑΕΕ. Για τον λόγο αυτό ήταν αναγκαία μια αλλαγή παραδείγματος από την αυστηρή χρήση εν μέρει συμβατικών χρονικών περιθωρίων σε μια πιο εξατομικευμένη αντιμετώπιση «ιατρικής της ακρίβειας» (precision medicine), με την χρήση των εργαλείων και των δυνατοτήτων που μας προσφέρει πλέον η πολυπαραμετρική νευροαπεικόνιση (ΠΝ).

Η αλλαγή αυτή συμβαδίζει και με το γεγονός ότι μέχρι σήμερα δεν υπάρχει ένα ενιαίο γραμμικό μοντέλο που να μπορεί να περιγράψει με σχετική ακρίβεια την χρονική εξέλιξη της ισχαιμικής βλάβης στον ανθρώπινο εγκέφαλο. Μερικοί ερευνητές έχουν προτείνει μια πιθανή σιγμοειδή εξέλιξη με ταχεία λογαριθμική πρόοδο της επέκτασης της ισχαιμικής βλάβης σε ένα συγκεκριμένο χρονικό σημείο λίγες ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, υπόθεση

που ωστόσο δεν έχει τεκμηριωθεί από τις διαθέσιμες μελέτες με διαδοχικές απεικονίσεις σε ασθενείς⁴⁰. Αυτό που καταδεικνύεται από πολλαπλές έρευνες^{41,42} είναι η μεγάλη ετερογένεια στον ρυθμό απώλειας νευρώνων από άνθρωπο σε άνθρωπο κατά την διάρκεια ενός ΟΙΑΕΕ που οφείλεται σε απόφραξη ΜΕΑΚ, ετερογένεια που κυμαίνεται από 35.000 νευρώνες ανά λεπτό έως και περισσότερους από 27 εκατομμύρια νευρώνες/λεπτό. Στη βάση αυτών των παρατηρήσεων υπάρχει πλέον η τάση να κατηγοριοποιούνται οι ασθενείς ανάλογα με την ποιότητα του παράπλευρου αγγειακού δικτύου τους σε αυτούς που παρουσιάζουν ταχύ, ενδιάμεσο και βραδύ ρυθμό εξέλιξης της ισχαιμικής βλάβης. Οι ασθενείς με βραδεία εξέλιξη της ισχαιμίας που θεωρητικά μπορούν να ωφεληθούν από θεραπείες επαναιμάτωσης έως και 24 ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων εκτιμάται ότι αντιστοιχούν σε ποσοστό που ξεπερνά το 30% των ασθενών με ΟΙΑΕΕ σε έδαφος απόφραξης ΜΕΑΚ⁴². Κατά συνέπεια και παρά το γεγονός ότι ο χρόνος θα είναι πάντα ένας σημαντικός ρυθμιστικός παράγοντας σε κάθε παρέμβαση, η δυνατότητα παρακολούθησης και πρόβλεψης της εξέλιξης της ισχαιμικής βλάβης σε κάθε ασθενή με την χρήση της νευροαπεικόνισης και η επιλογή με βάση αυτήν των κατάλληλων ασθενών που θα μπορούν να ωφεληθούν από τις υπεροξείες θεραπείες είναι πλέον ένας βασικός παράγοντας στην θεραπευτική διαδικασία του ΟΙΑΕΕ.

Νευροαπεικόνιση στο ΟΙΑΕΕ

Βασικές απεικονιστικές μέθοδοι

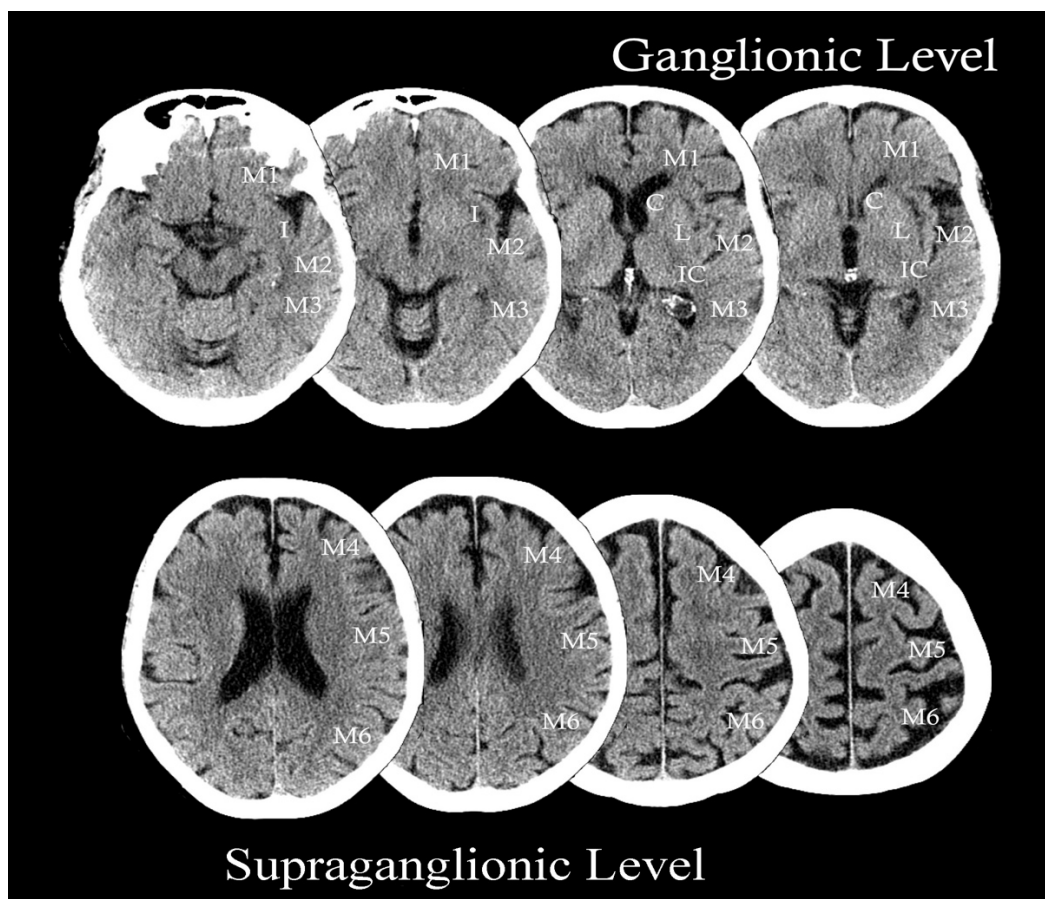
Η απλή αξονική τομογραφία εγκεφάλου χωρίς ενδοφλέβια χορήγηση σκιαστικού μέσου (ΑΤ) αποτελεί εδώ και χρόνια την βασική εξέταση για κάθε ασθενή που προσέρχεται στα επείγοντα τμήματα των νοσοκομείων με συμπτώματα ΑΕΕ. Η ΑΤ παρουσιάζει κάποια

σημαντικά πλεονεκτήματα που την καθιστούν την πρώτη επιλογή: ταχύτητα διενέργειας, μικρή έκθεση σε ακτινοβολία, χαμηλό κόστος, απουσία σοβαρών αντενδείξεων και υψηλή ειδικότητα ως προς το να αποκλείσει την παρουσία ενδοκράνιας αιμορραγίας. Η ευαισθησία και η θετική διαγνωστική αξία της ΑΤ είναι ωστόσο αρκετά χαμηλές⁴³ και κατά συνέπεια παρουσιάζει δυσκολία στην διάκριση του ΟΙΑΕΕ από άλλες νευρολογικές καταστάσεις που μπορούν να μιμηθούν ένα ΟΙΑΕΕ. Ωστόσο πρώιμες ισχαιμικές αλλοιώσεις και σημεία ενδεικτικά ΟΙΑΕΕ μπορούν να αναγνωριστούν έως και σε ποσοστό 75% σε περίπτωση απόφραξης της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας: το υπέρπυκνο σημείο της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, η ασαφοποίηση των βασικών γαγγλίων, η ασαφοποίηση των ορίων φαιάς λευκής ουσίας, το σημείο ταινίας της νήσου του Reil και η εξάλειψη των αυλάκων του φλοιού. Στα πλαίσια αυτά έχει αναπτυχθεί ένα σκορ που χρησιμοποιείται εδώ και αρκετά χρόνια προκειμένου να βαθμολογούνται οι πρώιμες αλλοιώσεις στην υπεροξεία φάση ενός ΑΕΕ: το Alberta stroke programme early CT score (ASPECTS)⁴⁴. Πρόκειται για μία ποσοτική μέθοδο πρόγνωσης, η οποία βασίζεται στον διαχωρισμό της περιοχής αιμάτωσης της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας σε δέκα πεδία ενδιαφέροντος (εικόνα 1). Ένας εγκεφαλος χωρίς ισχαιμία έχει score 10, ενώ score 0 υποδηλώνει πλήρη απόφραξη της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας με ήδη εγκατεστημένη εκτεταμένη ισχαιμική βλάβη. Score ≤ 7 έχει δυσμενή πρόγνωση, με σχεδόν βέβαιη τη μόνιμη αναπηρία ή ακόμα και τον θάνατο εντός τριών μηνών. Έχει βρεθεί επίσης ότι το ASPECTS έχει προγνωστική αξία στην εκτίμηση της πιθανότητας εμφάνισης ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας μετά τη θεραπεία. Σε ασθενείς με score ≤ 7 ο κίνδυνος είναι 14 φορές υψηλότερος συγκριτικά με ασθενείς που έχουν score >7 στους οποίους ο κίνδυνος σοβαρής συμπτωματικής αιμορραγικής μετατροπής είναι περίπου 1%⁴⁴, σχεδόν εφάμιλλος με τον κίνδυνο που παρατηρήθηκε στο placebo group των μελετών της ΕΘ. Το βασικό μειονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι η σημαντική μεταβλητότητα στις εκτιμήσεις μεταξύ των διαφορετικών αξιολογητών (inter-rater variability)^{45,46}. Παρά το

γεγονός αυτό, εξακολουθεί να είναι μια ευρέως διαδεδομένη κλίμακα που έχει χρησιμοποιηθεί σε μεγάλο αριθμό τυχαιοποιημένων μελετών.

Τα τελευταία χρόνια και μετά την έγκριση της ΜΘ ως την πλέον τεκμηριωμένη θεραπεία για ασθενείς με ΟΙΑΕΕ σε έδαφος απόφραξης ΜΕΑΚ, η απλή αξονική τομογραφία ακολουθείται από χορήγηση σκιαστικού μέσου και λήψη επιπλέον τομών για την απεικόνιση των έξω και ενδοκράνιων αγγειακών κλάδων από το ύψος του αορτικού τόξου έως το θόλο του κρανίου (αξονική αγγειογραφία εξωκράνιων και ενδοκράνιων αγγείων-ΑΑ). Η ΑΑ πραγματοποιείται με ελικοειδή αξονικό τομογράφο που λαμβάνει ταχείες λεπτές τομές μετά την χορήγηση του σκιαστικού μέσου, ενώ μετά την λήψη των βασικών εικόνων δίνεται η δυνατότητα ανασύνθεσης σε τρεις διαστάσεις συνήθως με την τεχνική της προβολής μεγίστης έντασης^{47,48}. Η χρήση του πρωτοκόλλου CTA-for-all , δηλαδή ΑΑ για όλους τους ασθενείς με ΟΙΑΕΕ, έχει φανεί ότι αυξάνει την πιθανότητα εντοπισμού απόφραξης ΜΕΑΚ αλλά και την χρήση της ΜΘ σε ποσοστό άνω του 25%.

Εικόνα 1. Τομές του εγκεφάλου σε αξονική τομογραφία όπου καταγράφονται οι περιοχές που βαθμολογούνται στην κλίμακα ASPECTS. Στο επίπεδο των βασικών γαγγλίων αφαιρείται 1 βαθμός για κάθε μία από τις ακόλουθες περιοχές: ίνσουλα (I), πρόσθια μετωπιαία – frontal operculum (M1), πρόσθια κροταφικά-πλάγια της ίνσουλας (M2), οπίσθια κροταφικά-κροταφοβρεγματικά (M3) , κεφαλή κερκοφόρου πυρήνα (C), φακοειδής πυρήνας (L), έσω κάψα (IC). Στο επίπεδο ακριβώς πάνω από τα βασικά γάγγλια αφαιρείται 1 βαθμός για κάθε μία από τις ακόλουθες περιοχές: πρόσθια μετωπιαία άνωθεν του M1 (M4), πλάγια μετωπιαία άνωθεν του M2 (M5) και οπίσθια μετωπιαία-μετωποβρεγματικά άνωθεν του M3 (M6).



Σε αρκετά ακαδημαϊκά κέντρα (κυρίως σε Γαλλία και Ελβετία) έχει υιοθετηθεί η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας (MT) σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ που είναι υποψήφιοι για πιθανές θεραπείες επαναιμάτωσης. Το πρωτόκολλο της MT σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να περιλαμβάνει κατά το ελάχιστο τις εξής ακολουθίες: ακολουθία διάχυσης (Diffusion Weighted Imaging - DWI), ακολουθία FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery), ακολουθία με μεθόδους κλίσης ηχούς/μαγνητικής επιδεκτικότητας (Gradient Echo/T2* ή Susceptibility Weighted Imaging/SWI) καθώς και ακολουθίες με ευαισθησία στην ροή αίματος (Time Of Flight)⁴⁹. Η MT παρουσιάζει εξίσου μεγάλη ειδικότητα με την αξονική τομογραφία ως προς τον αποκλεισμό μιας ενδοκράνιας αιμορραγίας, ενώ ταυτόχρονα παρουσιάζει μεγάλη ευαισθησία και θετική διαγνωστική αξία ως προς τον εντοπισμό της ισχαιμικής βλάβης, αποκλείοντας σε μεγάλο βαθμό άλλες αλλοιώσεις ή βλάβες που μιμούνται ΟΙΑΕΕ^{43,49}. Παρά τούτα η χρήση της περιορίζεται λόγω μιας σειράς πρακτικών κυρίως λόγων: παρατεταμένος χρόνος διενέργειας, μικρή διαθεσιμότητα, κόστος, αντένδειξη

σε ασθενείς που φέρουν μεταλλικά εμφυτεύματα (πχ βηματοδότη, μεταλλικά μοσχεύματα κλπ) ή σε ασθενείς με κλειστοφοβία, μειωμένη διαγνωστική αξία σε διεγερτικούς ασθενείς.

Πολυπαραμετρικές μέθοδοι νευροαπεικόνισης

Αξονική τομογραφία αιμάτωσης (ATA)

Η βάση για τις απεικονιστικές μεθόδους αιμάτωσης (πολυπαραμετρική απεικόνιση) είναι η έγχυση ενός παράγοντα αντίθεσης σε μια φλέβα και η καταγραφή της επιρροής του στο μετρούμενο σήμα καθώς διέρχεται από έναν ιστό ενδιαφέροντος⁵⁰. Με την χρήση ενός δείκτη , για παράδειγμα σκιαγραφικό μέσο, μπορούμε σύμφωνα με την θεωρία δείκτη-αραίωσης να λάβουμε σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο με τον οποίο το αίμα περνά μέσα από τον ιστό, δηλαδή πληροφορίες σχετικές με την αιμάτωση⁵¹. Το σκιαγραφικό μπορεί να θεωρηθεί δείκτης εάν η ροή του μέσω του ιστού είναι παρόμοια με αυτή του αίματος, εάν είναι ανιχνεύσιμο και εάν δεν διαταράσσει με άλλους τρόπους το σύστημα που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση ⁵². Μέσω της ανάλυσης της καμπύλης συγκέντρωσης-χρόνου δείκτη μαζί με πληροφορίες για το πώς έλαβε χώρα η χορήγηση του δείκτη στον ιστό, μπορούν να εξαχθούν παράμετροι που χαρακτηρίζουν την αιμάτωση.

Η εγκεφαλική αιμάτωση αναφέρεται στη ροή αίματος σε επίπεδο ιστού (τριχοειδή) και μπορεί να περιγραφεί από διάφορες παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένων της εγκεφαλικής αιματικής ροής (Cerebral blood flow-CBF), του όγκου εγκεφαλικού αίματος (cerebral blood volume-CBV), του μέσου χρόνου διέλευσης (Mean Transit Time-MTT) και του χρόνου έως το μέγιστο (Time to maximum-Tmax) (εικονα 2).

- Το CBV ορίζεται ως ο συνολικός όγκος του ρέοντος αίματος σε έναν δεδομένο όγκο εγκεφάλου και εκφράζεται σε μονάδες χιλιοστών (ml) αίματος ανά 100 g εγκεφαλικού ιστού.
- Το CBF ορίζεται ως ο όγκος του αίματος που ρέει εντός δεδομένου όγκου εγκεφάλου ανά μονάδα χρόνου, εκφραζόμενο σε μονάδες ml αίματος ανά 100 g εγκεφαλικού ιστού ανά λεπτό. Η φαιά ουσία έχει υψηλότερο CBF (περίπου 80 mL/100 g/min) από την λευκή ουσία (περίπου 20 mL/100 g/min) σε φυσιολογικές συνθήκες.
- Το MTT ορίζεται ως ο μέσος χρόνος που χρειάζεται το αίμα για να διέλθει μέσω μιας δεδομένης περιοχής του εγκεφάλου. Στην CTP υπολογίζεται από τον μέσο χρόνο που χρειάζεται το σκιαστικό μέσο για να διασχίσει ένα voxel και μετريέται σε δευτερόλεπτα. Το MTT είναι αντιστρόφως ανάλογο με την εγκεφαλική πίεση αιμάτωσης και τυπικά διαρκεί περίπου 4-5 δευτερόλεπτα σε φυσιολογικό ιστό.
- Ο χρόνος έως το μέγιστο (Tmax ή χρόνος καθυστέρησης) αντιπροσωπεύει το χρόνο από την έναρξη της σάρωσης μέχρι τη στιγμή της μέγιστης έντασης της σκιαστικής αντίθεσης σε κάθε voxel. Είναι μια απόλυτη τιμή που εκφράζεται σε δευτερόλεπτα.

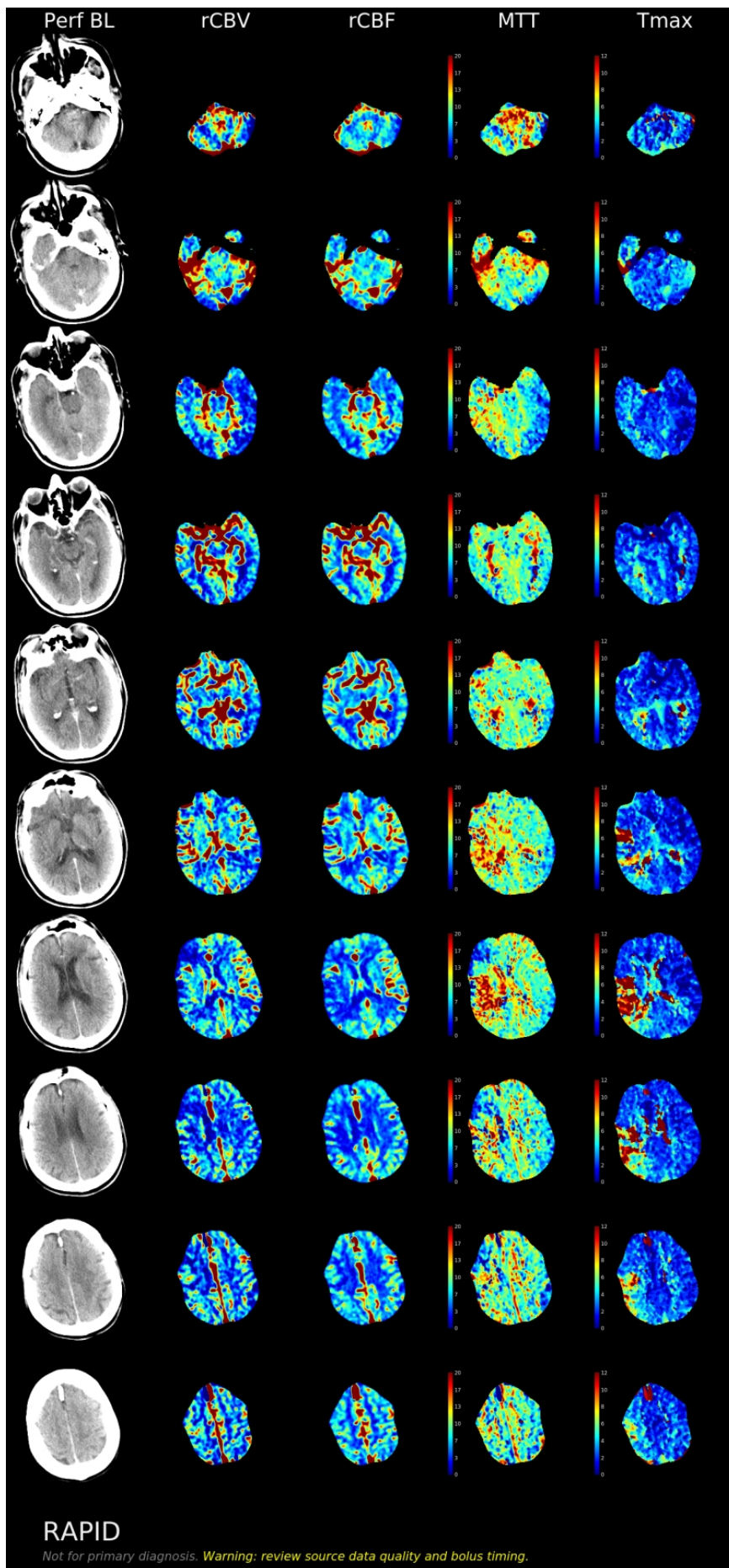
Αξίζει να τονιστεί ότι τα CBF, MTT και CBV σχετίζονται μαθηματικά με την εξίσωση: $CBF = CBV/MTT$, η οποία είναι επίσης γνωστή ως η αρχή του κεντρικού όγκου⁵¹. Έτσι, η μέτρηση οποιωνδήποτε δύο από αυτές τις παραμέτρους είναι αρκετή για να εξαχθεί η τρίτη παράμετρος.

Η μέτρηση των παραμέτρων της ATA με την μέθοδο δυναμικής πρώτης διέλευσης (dynamic first pass approach) περιλαμβάνει την ενδοφλέβια χορήγηση ενός παράγοντα σκιαγράφησης, ο οποίος παρακολουθείται με σειριακή απεικόνιση κατά την πρώτη του κυκλοφορία μέσω του δικτύου των τριχοειδών του εγκεφαλικού ιστού⁵³. Το μοντέλο αυτό

υποθέτει ότι ο ιχνηθέτης (δηλαδή το σκιαγραφικό) που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της αιμάτωσης δεν διαχέεται, ούτε μεταβολίζεται, ούτε απορροφάται από τον ιστό μέσω του οποίου διέρχεται. «Διαρροή» υλικού αντίθεσης έξω από τον ενδοαγγειακό χώρο εμφανίζεται σε περιπτώσεις κατάρρευσης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού που σχετίζεται με όγκο, λοίμωξη ή φλεγμονή, απαιτεί τη χρήση διαφορετικού μοντέλου και επομένως προσθέτει ένα επιπλέον επίπεδο πολυπλοκότητας στους υπολογισμούς.

Μετά την απόκτηση των πρωταρχικών δεδομένων της εξέτασης, οι εικόνες πηγής μεταφέρονται σε έναν σταθμό μετεπεξεργασίας όπου ειδικό λογισμικό επιτρέπει τη δημιουργία παραμετρικών χαρτών για κλινική ερμηνεία. Για κάθε εικονοστοιχείο (pixel) σε έναν χάρτη ΑΤΑ, οι αιμοδυναμικές παράμετροι υπολογίζονται με βάση τις καμπύλες χρόνου-πυκνότητας που δημιουργούνται από την είσδυση (wash in) και την έκλυση (wash out) του σκιαστικού μέσου αντίθεσης σε αυτό το εικονοστοιχείο (εικόνα 3).

Εικόνα 2. Παράδειγμα χαρτών αιμάτωσης σε στήλες για κάθε μια παράμετρο (columned view) $rCBV$, $rCBF$, MTT και $Tmax$. Πρόκειται για ασθενή με απόφραξη του κάτω κλάδου της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας στα πλαίσια ΟΙΑΕΕ. Σημειώνεται καθυστέρηση των δεικτών $Tmax$ και MTT που αντιστοιχούν στο χρώμα κόκκινο στην περιοχή κατανομής του κάτω κλάδου της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής. Στην εν τω βάθει λευκή ουσία της ίδιας περιοχής σημειώνεται μείωση του $rCBF$ και $rCBV$.

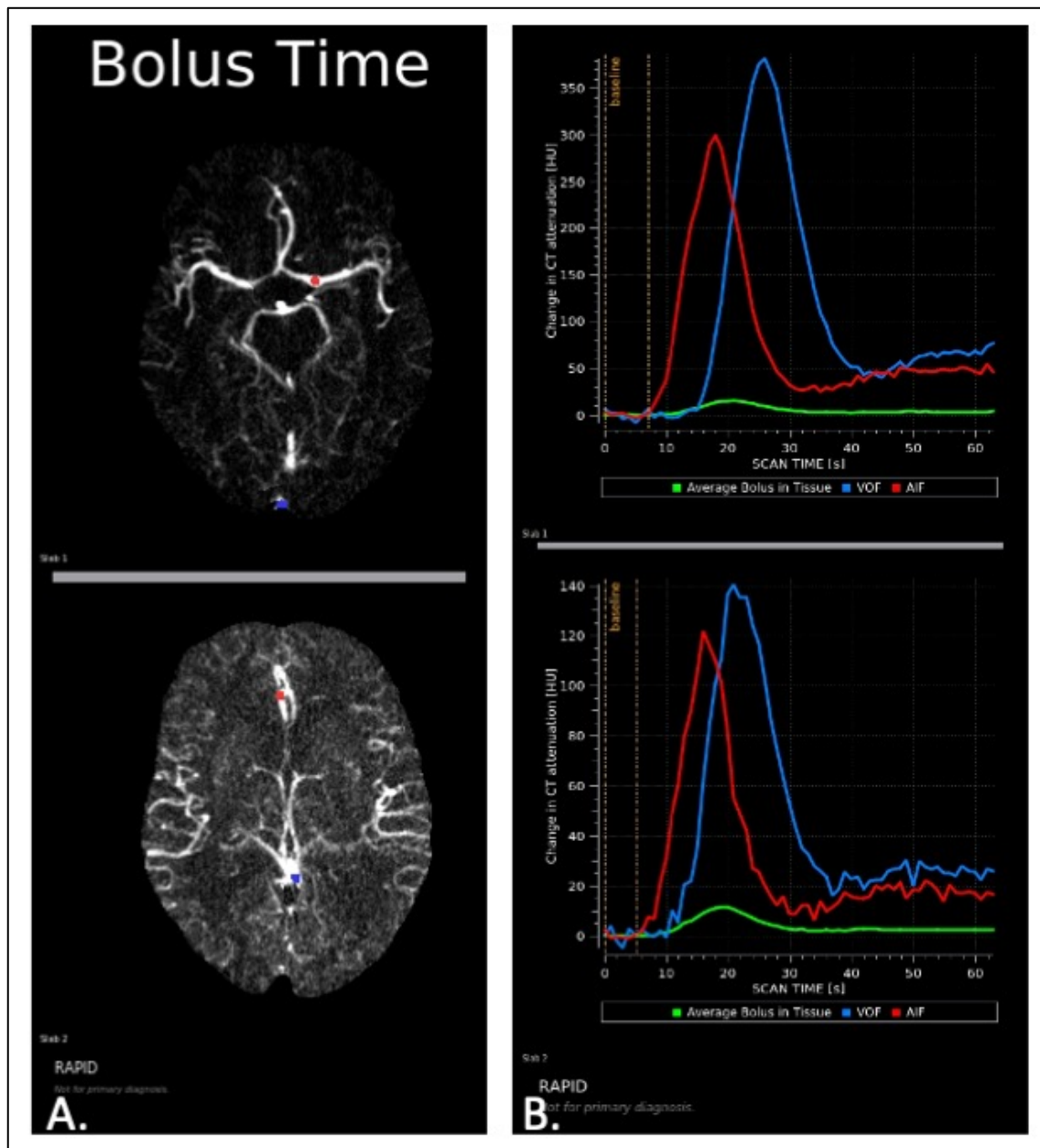


Σε ό,τι αφορά τον υπολογισμό του CBF, του MTT και του CBV χρησιμοποιούνται δύο διαφορετικές μαθηματικές προσεγγίσεις: αυτές που βασίζονται σε αποσυνέλιξη (deconvolution) και οι μέθοδοι χωρίς αποσυνέλιξη. Οι τελευταίες βασίζονται σε μετρήσεις σκιαστικής ενίσχυσης, οι οποίες καταλήγουν σε έναν απλοποιημένο και λιγότερο απαιτητικό υπολογιστικά αλγόριθμο επεξεργασίας. Αντίθετα, οι μέθοδοι αποσυνέλιξης λαμβάνουν υπόψη τις φυσιολογικές διακυμάνσεις στην αρτηριακή παροχή του σκιαγραφικού, τα αποτελέσματα της παράπλευρης κυκλοφορίας και ροής του σκιαγραφικού και τα στοιχεία της φλεβικής εκροής, τα οποία αυξάνουν την υπολογιστική πολυπλοκότητα αυτής της μεθόδου. Κατά συνέπεια οι τεχνικές αποσυνέλιξης είναι πιο απαιτητικές και περιλαμβάνουν πιο περίπλοκη και χρονοβόρα επεξεργασία, ενώ οι τεχνικές μη αποσυνέλιξης είναι πιο απλές αλλά εξαρτώνται από απλοποιημένες υποθέσεις σχετικά με την υποκείμενη αγγειακή αρχιτεκτονική. Μια βασική υπόθεση στο μοντέλο αυτό είναι ότι «δεν υπάρχει φλεβική εκροή», γεγονός που απαιτεί εξαιρετικά υψηλούς ρυθμούς έγχυσης του σκιαγραφικού προκειμένου να επιτευχθεί μέγιστη αρτηριακή ενίσχυση πριν από την εμφάνιση της φλεβικής φάσης. Στην πράξη κάτι τέτοιο είναι δύσκολο να επιτευχθεί καθώς μπορεί να οδηγήσει ακόμη και σε καταστροφή της φλέβας από την οποία χορηγείται το σκιαγραφικό⁵⁴. Ως αποτέλεσμα, η ερμηνεία των μελετών που βασίζονται σε μεθόδους μη αποσυνέλιξης μπορεί να είναι λιγότερο αξιόπιστη σε ορισμένες περιπτώσεις, και για τον λόγο αυτό πλέον έχει υποχωρήσει σε σημαντικό βαθμό η χρήση τους⁵⁵.

Εικόνα 3.

Μετεπεξεργασία αζονικής αιμάτωσης. Α. Επισήμανση της κατάλληλης περιοχής ενδιαφέροντος (ROI) σε μια αρτηρία (ένα κύριο αγγείο που διατρέχει κάθετα το επίπεδο τομής για να αποφευχθεί το φαινόμενο volume averaging) και σε μια φλέβα (τον άνω οβελιαίο κόλπο, που επίσης εκτείνεται κάθετα στο επίπεδο της τομής). Β. Οι καμπύλες χρόνου-πυκνότητας (Time Density Curves-TDC) που δημιουργούνται από αυτήν την αρτηρία και τη φλέβα δείχνουν την άφιξη, την αιχμή και τη διέλευση του σκιαστικού μέσου αντίθεσης στην

πορεία του χρόνου. Αυτά τα TDC χρησιμεύουν ως η συνάρτηση αρτηριακής εισόδου (AIF) και φλεβικής έκπλυσης (VOF) που θα χρησιμοποιηθεί για τον αλγόριθμο της αποσυνέλιξης.



Υπάρχουν διάφορες χρησιμοποιούμενες μεθοδολογίες αποσυνέλιξης: αποσυνέλιξη μοναδικής τιμής (single value deconvolution-SVD)⁵⁶, αποσυνέλιξη μοναδικής τιμής με διόρθωση καθυστέρησης και διασποράς (delay and dispersion corrected-SVD-ddSVD)⁵⁷, καθώς και μεθοδολογίες Bayesian⁵⁸. Είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι με την πρώτη μέθοδο (SVD) λαμβάνεται το T_{max} ενώ με τις άλλες δύο μεθόδους (ddSVD και Bayesian)

λαμβάνεται μια άλλη τιμή που αντιστοιχεί σε χρόνο καθυστέρησης (Delayed Time)⁵⁹. Η μέθοδος μοναδικής τιμής, η οποία είναι πιο ευαίσθητη στους παράγοντες διασποράς της σκιαστικής αντίθεσης παρά στην ειδική αρτηριακή ανατομία, είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη στην κλινική πράξη. Η αναλυτική περιγραφή των μαθηματικών μοντέλων με τα οποία προσδιορίζονται οι συγκεκριμένες τιμές είναι εκτός του σκοπού της συγκεκριμένης μελέτης.

Ο αριθμός των μεταβλητών και ο συγκεκριμένος αλγόριθμος που χρησιμοποιείται για την επεξεργασία αυτών των μεταβλητών έχει ως αποτέλεσμα σημαντική διακύμανση ως προς τον υπολογισμό του όγκου του ισχαιμικού πυρήνα και της penumbra^{60,61}. Επιπλέον, κάθε μεταβλητή και οι παραδοχές που σχετίζονται με την εκχώρηση μιας τιμής σε κάθε μεταβλητή έχουν ως αποτέλεσμα θόρυβο στα δεδομένα της ATA, γεγονός που μπορεί να περιορίσει την ικανότητα αυτής της τεχνικής να μετρήσει με ακρίβεια την περιοχή του ισχαιμικού πυρήνα και της penumbra.

Επιπρόσθετη ετερογένεια στους αλγορίθμους αποσυνέλιξης μπορεί να εισαχθεί από το εάν τα δεδομένα υποβάλλονται σε επεξεργασία χρησιμοποιώντας χειροκίνητη ή αυτοματοποιημένη τοποθέτηση της επισήμανσης του ROI αρτηριακής εισόδου και της φλεβικής εκροής. Το τμήμα A2 της πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας και ο άνω οβελιαίος κόλπος επιλέγονται συχνότερα για τη λειτουργία αρτηριακής εισόδου και φλεβικής εκροής, αντίστοιχα, επειδή αυτές οι δομές είναι κάθετες στον άξονα απεικόνισης, και με τον τρόπο αυτό ελαχιστοποιείται το φαινόμενο του volume averaging με τον παρακείμενο εγκεφαλικό παρέγχυμα^{62,63}. Η χειροκίνητη επισήμανση της αρτηριακής εισόδου και φλεβικής εκροής είναι εγγενώς κυμαινόμενη ανάλογα με τον χειριστή ενώ η αυτόματη επιλογή της αρτηριακής

εισόδου και φλεβικής εκροής μπορεί να είναι πιο επιρρεπής σε σφάλματα volume averaging ή ακατάλληλη επιλογή αγγειακής δομής.

Μαγνητική Τομογραφία Αιμάτωσης (MTA)

Η MTA μπορεί να πραγματοποιηθεί τόσο με την χρήση εξωγενών ενέσιμων παραμαγνητικών ουσιών (όπως είναι το Γαδολίνιο) όσο και χωρίς αυτές, με την χρήση ενδογενών παραγόντων αντίθεσης.

Οι μέθοδοι που βασίζονται στην χορήγηση Γαδολινίου είναι δύο:

- Η δυναμική μαγνητική τομογραφία με ενίσχυση της μαγνητικής επιδεικτικότητας (Dynamic susceptibility contrast-enhanced -DSC). Η μέθοδος βασίζεται στις αλλαγές που προκαλεί στην μαγνητική επιδεικτικότητα του ιστού η άφιξη του γαδολινίου, χρησιμοποιώντας αλληλουχίες που είναι ευαίσθητες στα αποτελέσματα της μαγνητικής επιδεικτικότητας όπως η T2* ή gradient echo.
- Η δυναμική τομογραφία ενίσχυσης αντίθεσης (Dynamic Contrast Enhancement-DCE) που βασίζεται στην βράχυνση που προκαλεί η έγχυση της παραμαγνητικής ουσίας στον χρόνο χαλάρωσης T1.

Το DSC υπολογίζει τις παραμέτρους αιμάτωσης χρησιμοποιώντας ένα δυναμικό μοντέλο πρώτης διέλευσης υπό την παραδοχή ενός μη διαχύσιμου σκιαγραφικού, παρόμοια με αυτή που περιγράφηκε για την ATA⁶⁴. Σε αντίθεση με την τεχνική DSC όπου η διαρροή σκιαγραφικού από τον ενδοαγγειακό χώρο οδηγεί σε ανακριβή μέτρηση, κάτι τέτοιο δεν υφίσταται με τη μέθοδο DCE η οποία χρησιμοποιεί ένα κινητικό μοντέλο 2 διαμερισμάτων (ενδοαγγειακοί και εξωαγγειακοί κυτταρικοί χώροι). Κατά συνέπεια και προκειμένου να

καταγραφεί η κυκλοφορία πρώτης διέλευσης του bolus σκιαγραφικού με τη μέθοδο DSC, χρησιμοποιείται υψηλότερος ρυθμός χορήγησης (5cc/δευτερόλεπτο). Αντιθέτως στην μέθοδο DCE προκειμένου να καταγραφεί η διαπερατότητα του ενδοθηλίου, εγχέεται μια μεγαλύτερη ποσότητα bolus παραμαγνητικής ουσίας με χαμηλότερο ρυθμό (2cc/δευτερόλεπτο)⁶⁵.

Η DSC είναι η κατεξοχήν μέθοδος που χρησιμοποιείται στην οξεία φάση του ΙΑΕΕ. Με την μέθοδο αυτή λαμβάνονται καμπύλες μεταβολής του σήματος σε σχέση με τον χρόνο, που βασίζονται στην πτώση του σήματος λόγω της μεταβολής της μαγνητικής επιδεκτικότητας που προκαλεί η διέλευση του σκιαγραφικού από το αγγειακό δίκτυο. Οι αλγόριθμοι μετεπεξεργασίας χρησιμοποιούνται για τη μετατροπή της καμπύλης έντασης σήματος-χρόνου σε καμπύλη συγκέντρωσης - χρόνου. Οι παραμετρικοί χάρτες αιμάτωσης προέρχονται από αυτήν την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου με τις ακόλουθες παραδοχές: (1) η μεταβολή της επιδεκτικότητας μπορεί να μοντελοποιηθεί ώστε να αντικατοπτρίζει τη συγκέντρωση του γαδολινίου, (2) η συγκέντρωση του γαδολινίου στο αίμα είναι ομοιόμορφη ανά πάσα στιγμή και (3) η συγκέντρωση του γαδολινίου σε κάθε voxel είναι ανάλογη με τον όγκο του αίματος μέσα σε αυτό το voxel. Η τελευταία παραδοχή προϋποθέτει την ύπαρξη ακέραιου αιματοεγκεφαλικού φραγμού όπως τονίστηκε.

Οι παράμετροι αιμάτωσης που λαμβάνονται με αυτή την τεχνική εξαρτώνται από μια σειρά μεταβλητές που σχετίζονται με την αρτηριακή είσοδο, για παράδειγμα καρδιακή παροχή, μέγεθος και αρχιτεκτονική του αγγείου, ρυθμός και όγκος του bolus. Η επίδραση αυτών των παραγόντων μπορεί να εξαλειφθεί με την αποσύνδεση της συνάρτησης αρτηριακής εισόδου από τη συνάρτηση συγκέντρωσης έναντι χρόνου, παράγοντας παραμέτρους αιμάτωσης που αντικατοπτρίζουν αποκλειστικά τη φυσιολογική αιμοδυναμική. Για να επιτευχθεί αυτό χρησιμοποιούνται και σε αυτή την περίπτωση μαθηματικές πράξεις

που βασίζονται στην αποσυνέλιξη (deconvolution) και έτσι λαμβάνονται οι κλινικά χρήσιμες παράμετροι που αναφέρθηκαν προηγούμενα όπως η εγκεφαλική αιματική ροή (CBF), ο όγκος εγκεφαλικού αίματος (CBV), ο μέσος χρόνος διέλευσης (MTT) και ο χρόνος έως το μέγιστο (Tmax).

Με την μέθοδο DCE λαμβάνονται διαφορετικές παράμετροι που κυρίως αντικατοπτρίζουν την ακεραιότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, την διαπερατότητα των τριχοειδών αγγείων σε σχέση με την εγκεφαλική αιματική ροή όπως ο δείκτης K_{trans} που αντικατοπτρίζει την σταθερά μεταφοράς όγκου μεταξύ του πλάσματος και του εξωκυττάριου-εξωαγγειακού χώρου⁶⁶. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται περισσότερο στην νευροογκολογία για τον εντοπισμό, την σταδιοποίηση και την πρόγνωση των όγκων καθώς και την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας των αντι-νεοπλασματικών φαρμάκων ιδίως αυτών που στοχεύουν την νέο-αγγειογένεση.

Η συχνότερα χρησιμοποιούμε μέθοδος MTA χωρίς ενδοφλέβια παραμαγνητική ουσία βασίζεται στην τεχνική σήμανσης των αρτηριακών spins (Arterial Spin Labeling MRP). Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί παλμούς ραδιοσυχνοτήτων για να αναστρέψει τα πρωτόνια του νερού μέσα σε ένα slab ιστού στην περιοχή του αυχένα, προκαλώντας μαγνητική «σήμανση» σε έναν όγκο αίματος¹⁵. Στην ιδανική περίπτωση, ο στόχος είναι να επισημανθεί όσο το δυνατόν περισσότερο αίμα και όσο το δυνατόν πιο κοντά στον εγκέφαλο⁶⁷. Όταν αυτός ο «μαγνητικά σημασμένος» όγκος αίματος εισέρχεται στην περιοχή της απεικόνισης λαμβάνουμε τελικά μια «εικόνα με σήμανση». Αυτή η εικόνα αφαιρείται από μια «εικόνα ελέγχου» που αποκτήθηκε χωρίς την προηγούμενη χρήση σήμανσης των αρτηριακών spins. Η διαφορά στη μαγνήτιση μεταξύ των εικόνων ελέγχου και των εικόνων με σήμανση είναι

ανάλογη με την εγκεφαλική ροή αίματος. Τελικά ένας χάρτης εγκεφαλικής ροής αίματος κατασκευάζεται από την αφαιρεθείσα εικόνα.

Η τεχνική ASL παρουσιάζει κάποια μειονεκτήματα συγκριτικά με την DSC⁶⁷. Το κυριότερο μειονέκτημα είναι ότι αποτελεί μια τεχνική με χαμηλότερο signal to noise ratio (SNR) από το DSC, δηλαδή περισσότερο θόρυβο ως προς την παρεχόμενη πληροφορία, φαινόμενο που μειώνει την διαγνωστική ακρίβεια της εξέτασης. Επιπλέον υπάρχουν περιπτώσεις με artefacts που αποτελούν ιδιαιτερότητα της ASL. Ένα από αυτά είναι το artefact που παρουσιάζει ως συνολικά μειωμένη CBF σε μια αγγειακή περιοχή που δεν οφείλεται στην πραγματική μειωμένη ροή αλλά μάλλον στη μειωμένη απόδοση σήμανσης του νερού σε μια συγκεκριμένη αρτηρία στο επίπεδο σήμανσης στον τράχηλο⁶⁸. Αυτό το artefact μπορεί να δημιουργήσει διαγνωστική σύγχυση στο ΟΙΑΕΕ, δεδομένου ότι τα περιοχικά έμφρακτα ενδέχεται να εμφανιστούν με πανομοιότυπα ευρήματα. Το κυριότερο πλεονέκτημα της ASL είναι η παράκαμψη της χρήσης παραμαγνητικής ουσίας γεγονός που την καθιστά πιο εύχρηστη σε ασθενείς με ευαισθησία, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και σε παιδιά.

Σύγκριση ATA/MTA

Οι τεχνικές ATA είναι σχετικά νέες σε σύγκριση με τις μεθόδους που βασίζονται στην απεικόνιση με MTA. Παρόλα αυτά, επειδή οι γενικές αρχές που διέπουν τον υπολογισμό των παραμέτρων αιμάτωσης όπως CBF, CBV και MTT είναι οι ίδιες, η κλινική εφαρμογή της απεικόνισης αιμάτωσης με χρήση οποιασδήποτε από αυτές τις τεχνικές είναι παρόμοια. Εξακολουθούν ωστόσο να υπάρχουν κάποιες σημαντικές διαφορές που βασίζονται στην διακριτή υποκείμενη τεχνική που χρησιμοποιείται. Το πιο σημαντικό πλεονέκτημα του ATA

είναι η γραμμική σχέση μεταξύ συγκέντρωσης σκιαγραφικού και της πυκνότητας του σήματος, η οποία ευνοεί τις ποσοτικές μετρήσεις του CBF και CBV. Η MTA βασίζεται στην έμμεση επίδραση στην επιδεκτικότητα (T2*) που προκαλείται στον ιστό από το γαδολίνιο, καθιστώντας δύσκολη την απόλυτη μέτρηση του CBF και του CBV. Ένα μειονέκτημα της ATA ήταν, μέχρι πρόσφατα, η σχετικά περιορισμένη κάλυψη, ενώ η MTA είναι ικανή να καλύψει ολόκληρο τον εγκέφαλο κατά τη διάρκεια μιας μόνο ένεσης bolus ενδοφλέβιου σκιαστικού μέσου. Για την ορθή λήψη των θεραπευτικών αποφάσεων που σχετίζονται με το OIAEE, η κάλυψη της ATA πρέπει να είναι επαρκής για τη σάρωση ολόκληρης της επαπειλούμενης ισχαιμικής περιοχής. Ένα δεύτερο μειονέκτημα της ATA έναντι της MTA είναι η αδυναμία ανάδειξης εγκεφαλικών μικροαιμορραγιών (microbleeds) σε σύγκριση με την MT. Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση έχει φανεί ότι ο μεγάλος αριθμός microbleeds (>10) συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας μετά από χορήγηση ΕΘ⁶⁹.

Η εξέλιξη των πολυπαραμετρικής νευροαπεικονισής (PIN) στο OIAEE

Η PIN αποτελεί την σημαντικότερη προσπάθεια να μεταφραστεί σε κλινικό και απεικονιστικό επίπεδο ολόκληρη η εξέλιξη της βασικής έρευνας σε σχέση με το OIAEE. Η βασική ιδέα στην παθοφυσιολογία του OIAEE είναι η διαίρεση του υποαιματούμενου εγκεφαλικού ιστού σε τρία λειτουργικά διαμερίσματα⁷⁰: τον *πυρήνα*, ο οποίος αναπόφευκτα θα πεθάνει, την *ολιγαιμική περιοχή*, που πιθανότατα θα επιβιώσει και την *λυκοφωτική περιοχή* (penumbra), που όλα τα ενδεχόμενα είναι ανοιχτά για μέρος ή για το σύνολο αυτής. Αυτή η ιδέα εισήχθη από μελέτες σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή. Σε αυτούς τους ασθενείς πραγματοποιούνταν παρακολούθηση της εγκεφαλικής δραστηριότητας με ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEΓ) κατά την διάρκεια της απολίνωσης (clumping) της

καρωτίδας στην πορεία της επέμβασης. Οι Trojaborg⁷¹ και Sundt⁷² κατέδειξαν ότι σημειώνεται επιβράδυνση του ρυθμού του ΗΕΓφηματος όταν η μέση εγκεφαλική ροή αίματος (CBF) έπεφτε κάτω από 23 ml/100 g/min, και επιπέδωση του ΗΕΓφήματος όταν η CBF έπεφτε κάτω από 15 ml/100 g/min. Ακολούθησαν μια σειρά από κομβικές μελέτες σε μοντέλα εστιακής ισχαιμίας που προκαλούνταν από απολίνωση της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας σε μπαμπούνους με παράλληλη μελέτη των φλοιϊκών προκλητών δυναμικών⁷³, οι οποίες επιβεβαίωσαν την παρουσία δύο ορίων CBF:

- το κατώτερο όριο (που αντιστοιχεί στον "πυρήνα") που χαρακτηρίζεται τόσο από ενεργειακή κατάρρευση του μεταβολισμού όσο και από κατάρρευση της αντλίας ιόντων της κυτταρικής μεμβράνης που οδηγεί συνακόλουθα σε υψηλή συγκέντρωση εξωκυττάριου καλίου και θάνατο των νευρώνων,
- το υψηλότερο κατώφλι (λιγότερο σοβαρή ισχαιμία που αντιστοιχεί στην «penumbra») που χαρακτηρίζεται από κατάρρευση της ηλεκτρικής δραστηριότητας των νευρώνων αλλά διατήρηση του μεταβολισμού τους, παρουσία χαμηλής συγκέντρωσης εξωκυττάριου καλίου⁷⁴ και διατήρηση της δυνατότητας ανάκαμψης και επιβίωσης των νευρώνων.

Επιπλέον, τα όρια αυτά εξαρτώνται από το χρονικό διάστημα που διαρκεί η κάθε περίοδος «σχετικής ισχαιμίας»⁷⁵: για παράδειγμα, ιστός με CBF περίπου 15 ml/100 g/min θα άντεχε σε διακοπή της αιματικής ροής για περίπου 3 ώρες, ενώ ιστός με CBF μικρότερο από 5 ml/ 100 g/min θα υποστεί μόνιμο έλλειμμα ακόμα κι αν η απόφραξη αποσυρθεί μετά από 30 λεπτά.

Ασφαλώς αυτά τα ευρήματα που προέκυψαν από μελέτες σε άλλα είδη του ζωικού βασιλείου, ήταν αναγκαίο να επιβεβαιωθούν στην έρευνα που αφορά τον ανθρώπινο

εγκέφαλο. Ο Baron και οι συνεργάτες του⁷⁶ χρησιμοποίησαν για πρώτη φορά την τομογραφία με εκπομπή ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography-PET) για τη διεξαγωγή των αντίστοιχων μελετών. Σε σειρά ασθενών με ΟΙΑΕΕ η λήψη διαδοχικών τομών PET μετά από εισπνοή και έγχυση μορίων σημασμένων με τον ραδιενεργό ιχνηθέτη ¹⁵O χρησιμοποιήθηκε για τη χαρτογράφηση της εγκεφαλικής ροής αίματος (CBF) καθώς και του μεταβολισμού του O₂. Για τον λόγο αυτό χρησιμοποιήθηκαν βιοδείκτες, όπως ο λόγος εξαγωγής οξυγόνου (Oxygen Extraction Fraction-OEF) και ο εγκεφαλικός μεταβολικός ρυθμός του οξυγόνου (cerebral metabolic rate of oxygen-CMRO₂). Ο τελευταίος δείκτης δύναται να διακρίνει μια μη αναστρέψιμη βλάβη ιστού χρησιμοποιώντας ένα καλά καθιερωμένο κατώφλι (1.4 ml/100 g/min)⁷⁷. Η ομάδα του Baron με τις μελέτες αυτές ανέδειξε τέσσερα πρότυπα διαταραχής της εγκεφαλικής αιμάτωσης με βάση την PET⁷⁸: (1) μια μεμονωμένη αύξηση του CBV, με διατήρηση του CBF (2) μια αύξηση του OEF ως απόκριση στη μείωση του CBF αλλά με διατηρημένο CMRO₂ (που αντιστοιχεί στην *ολιγαμία*). (3) μια σημαντική αύξηση του OEF σε περιοχές με μειωμένα CBF και CMRO₂ (σε επίπεδα που ωστόσο διατηρείται ο μεταβολισμός των ιστών), που αντιστοιχεί στην *penumbra* και (4) ένα πρότυπο με πολύ χαμηλό CBF και CMRO₂ με μεταβλητό OEF που αντιστοιχεί στον *ισχαιμικό πυρήνα*. Στα αξιοσημείωτα ευρήματα περιλαμβανόταν επίσης ότι ορισμένοι ασθενείς παρουσίαζαν *penumbra* ακόμη και 16 ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, ενώ άλλοι ασθενείς είχαν μη αναστρέψιμη εγκεφαλική βλάβη ήδη από τις πρώτες 6 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, καταδεικνύοντας την εκτενή μεταβλητότητα και ετερογένεια ως προς τη χρονική εξέλιξη της μεταβολικής επιδείνωσης της ισχαιμίας στους ανθρώπους. Στις μελέτες αυτές εξάλλου αναδείχτηκε και η συσχέτιση μεταξύ της επιβίωσης της *penumbra* και της καλύτερης λειτουργικής πρόγνωσης των ασθενών. Μεταγενέστερες μελέτες PET ανέδειξαν την δυνατότητα διατήρησης της *penumbra*

για έως και 18 ώρες ή και περισσότερο^{79,80}, υποδηλώνοντας ότι οι θεραπευτικές παρεμβάσεις μπορεί να είναι αποτελεσματικές ακόμη και σε αυτό το εκτεταμένο χρονικό παράθυρο.

Με τις μελέτες αυτές καταδείχτηκε ότι ο κεντρικός στόχος για οποιαδήποτε προσπάθεια απεικόνισης του ΟΙΑΕΕ σε πραγματικό χρόνο θα πρέπει να είναι η οριοθέτηση του ισχαιμικού πυρήνα και η ανάδειξη της έκτασης της penumbra. Ο πυρήνας του εμφράκτου αντιπροσωπεύει νεκρό (μη αναστρέψιμο - μη βιώσιμο) ιστό που έχει χάσει την ικανότητά του να αυτορυθμίζεται. Η Penumbra αντιπροσωπεύει τον ισχαιμικό ιστό που είναι ακόμα βιώσιμος αλλά κινδυνεύει να προχωρήσει σε έμφρακτο εάν δεν επαναγγειωθεί εγκαίρως. Φυσικά, η PET είναι ένα ισχυρό εργαλείο και αναμφίβολα η καλύτερη μέθοδος απεικόνισης για τον ποσοτικό προσδιορισμό της penumbra και του ισχαιμικού πυρήνα, αλλά μόνο από ακαδημαϊκή και ερευνητική σκοπιά. Το κρίσιμο ερώτημα ήταν η μετάφραση των μελετών αυτών στην κλινική πράξη με επιλογή των κατάλληλων ασθενών για θεραπείες επαναιμάτωσης⁸¹.

Πολυπαραμετρική νευροαπεικόνιση με μαγνητική τομογραφία αιμάτωσης στο ΟΙΑΕΕ – κλινικά δεδομένα

Στην κλινική πράξη, ήδη από την δεκαετία του 1990, έχει αποδειχθεί η ικανότητά της μαγνητική τομογραφίας να οριοθετεί με ακρίβεια περιοχές με υψηλό κίνδυνο εξέλιξης σε έμφρακτο (ισχαιμικός πυρήνας) καθώς και περιοχές που αντιστοιχούν στην penumbra⁸². Η ακολουθία διάχυσης (DWI) ανιχνεύει τον πυρήνα του εμφράκτου με υψηλή ευαισθησία μέσα σε λίγα λεπτά από την έναρξη της ισχαιμίας⁸³. Ο περιορισμός της διάχυσης υποδηλώνει κυτταροτοξικό οίδημα που προκαλεί περιορισμό την ελεύθερη κίνηση των μορίων του νερού

μεταξύ των κυττάρων και αντιστοιχεί σε γενικές γραμμές σε μη αναστρέψιμη βλάβη ιστού. Ωστόσο, ο περιορισμός στους χάρτες του Φαινομενικού Συντελεστή Διάχυσης (ADC) έχει παρατηρηθεί ότι είναι δυνατόν να είναι αναστρέψιμος σε περιπτώσεις πρώιμης επαναιμάτωσης^{84,85}, παρόλο που το φαινόμενο της αναστρεψιμότητας των βλαβών με περιορισμό διάχυσης (Diffusion Lesions Reversibility-DLR) εξακολουθεί να είναι ένα αντικείμενο εκτεταμένης συζήτησης στην βιβλιογραφία. Στην μεγαλύτερη βάση δεδομένων⁸⁶ από τις μελέτες *Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial* (EPITHET) και *Diffusion Weighted Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution Study* (DEFUSE), παρατηρήθηκαν δύο τύποι DLR: ο *πρώτος τύπος* που ακολουθήθηκε από μια επανάκαμψη του παθολογικά υψηλού σήματος στην ακολουθία διάχυσης εντός 24 ωρών, και δεν οδήγησε σε πραγματική διάσωση ιστού και ο *δεύτερος τύπος* όπου παρατηρήθηκε μόνιμη επιστροφή του φυσιολογικού σήματος, συσχετίστηκε με πρώιμη και γρήγορη επαναιμάτωση, αφορούσε ωστόσο μικρούς όγκους εγκεφαλικού ιστού κατεχοχήν στην εν τω βάθει λευκή ουσία, με αμφίβολες κλινικές συνέπειες. Κατά συνέπεια το DLR ως απεικονιστικό φαινόμενο πιθανότατα συνδέεται με μια δυνητικά διασώσιμη κατάσταση του εγκεφαλικού ιστού και η επακόλουθη επανεμφάνιση απεικονιστικών ανωμαλιών αντιπροσωπεύει έναν δευτερογενή επανα-τραυματισμό, καθιστώντας αυτό το φαινόμενο πιθανό στόχο για μελλοντικές μελέτες νευροπροστατευτικών παραγόντων⁸⁷. Λαμβάνοντας υπόψη αυτές τις σκέψεις, για πολλά χρόνια ο περιορισμός της διάχυσης χρησιμοποιήθηκε ως κλινικά αξιόπιστο δείκτης μη αναστρέψιμης ισχαιμικής βλάβης και αποτέλεσε το πρότυπο αναφοράς για την εξαγωγή των ορίων σε ό,τι αφορά τον ισχαιμικό πυρήνα σε μετέπειτα μελέτες που χρησιμοποίησαν και αξιολόγησαν την αξονική τομογραφία αιμάτωσης.

Σύντομα μετά την έγκριση και την ενσωμάτωση της ΕΘ στην αλυσίδα της επείγουσας θεραπείας του ΟΙΑΕΕ, υπήρξαν μελέτες με σειριακές απεικονίσεις με την χρήση πολυπαραμετρικής μαγνητικής τομογραφίας πριν και μετά τη χορήγηση της ΕΘ που στόχευαν στο να παρέχουν μια εικόνα των παθοφυσιολογικών αλλαγών που συμβαίνουν στον εγκέφαλο με την χρήση της ΜΤΑ. Η αποτελεσματικότητα της ΕΘ τεκμηριώθηκε νευροαπεικονιστικά μέσα από την ανάδειξη της βελτίωσης του ΜΤΤ (ως δείκτης βελτίωσης της αιμάτωσης και διάσωσης μέρους ή όλης της penumbra) και αυτό συσχετίστηκε με εξαιρετικά νευρολογικά αποτελέσματα συγκριτικά με τις μεταβολές του σήματος σε ακολουθίες διάχυσης⁸⁸. Επιπλέον, φάνηκε ότι ο όγκος των διαταραχών αιμάτωσης στην ΜΤΑ κατά την απεικόνιση στην υπεροξεία φάση παρουσίαζε ανεξάρτητη συσχέτιση με τη βαρύτητα του εγκεφαλικού επεισοδίου και με το τελικό μέγεθος του εμφράκτου, συγκριτικά και πάλι με τους αντίστοιχους όγκους στις ακολουθίες διάχυσης⁸⁹. Έτσι, οι όγκοι των διαταραχών αιμάτωσης έδειξαν ακριβέστερη προγνωστική αξία σε σχέση με τους όγκους διαταραχής της διάχυσης. Η χορήγηση ΕΘ σχετιζόταν με ευεργετική επίδραση στην επαναιμάτωση του εγκεφαλικού ιστού, όπως αυτό προσδιορίστηκε από τη βελτίωση του ΜΤΤ τις πρώτες ώρες μετά την ΕΘ, ενώ κάτι τέτοιο δεν αναδεικνυόταν στην αναστροφή της κυτταροτοξικής ισχαιμικής βλάβης (όπως προσδιορίστηκε από το DWI), και στην πραγματικότητα η βελτίωση του DWI απλά ακολουθούσε την βελτίωση της αιμάτωσης. Η ΕΘ οδήγησε επίσης σε σημαντικές μειώσεις στους όγκους του τελικού ισχαιμικού εμφράκτου σε ασθενείς με αναντιστοιχία μεταξύ της διαταραχής αιμάτωσης και του ισχαιμικού πυρήνα (mismatch) ακόμη και πέραν των 3 ωρών. Η μελέτη DEFUSE⁹⁰ ήταν η πρώτη πολυκεντρική μελέτη κοόρτης που χρησιμοποίησε συστηματικά ΠΝ και επιβεβαίωσε την ευεργετική επίδραση της πρώιμης επαναιμάτωσης σε ασθενείς με mismatch σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς mismatch ή ασθενείς με κακοήθες προφίλ αιματικής διαταραχής (εκτεταμένο ισχαιμικό πυρήνα όπως αναδεικνύονταν στην ακολουθία διάχυσης ή εκτεταμένη διαταραχή αιμάτωσης,

με όγκο περισσότερο από 100 ml), με τους ασθενείς που ανήκαν στην τελευταία κατηγορία να διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο από αιμορραγίες επαναιμάτωσης. Το σύνολο αυτών των παρατηρήσεων θεμελίωσαν την έννοια του *mismatch*, και καθόρισαν την penumbra ως τον κεντρικό στόχο όλων των θεραπειών επαναιμάτωσης διαμορφώνοντας το θεωρητικό υπόβαθρο για τις τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές μελέτες που ακολούθησαν.

ΕΘ στο ΟΙΑΕΕ – οι πρώτες τυχαιοποιημένες μελέτες με την χρήση της ΠΝ

Η EPITHET⁹¹ ήταν μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική κλινική μελέτη φάσης II σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ όπου έγινε χρήση σειριακής απεικόνισης με MTA. Οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε θεραπεία με ενδοφλέβια αλτεπλάση ή εικονικό φάρμακο κατά το χρονικό παράθυρο 3-6 ωρών μετά την έναρξη του ΟΙΑΕΕ. Πρέπει να τονιστεί ότι η επιλογή της χορηγούμενης θεραπείας στην μελέτη EPITHET δεν βασίστηκε σε κριτήρια mismatch. Η κύρια υπόθεσή εργασίας της μελέτης, ήταν ότι η ΕΘ θα μείωνε την εξέλιξη και τον τελικό όγκο του ισχαιμικού εμφράκτου σε ασθενείς που είχαν mismatch σύμφωνα τα κριτήρια της μελέτης DEFUSE. Μολονότι δεν είχε επαρκή ισχύ, η EPITHET έδειξε μια μη στατιστικά σημαντική μείωση της εξέλιξης του εμφράκτου που σχετίστηκε με καλύτερα κλινικά, νευρολογικά και λειτουργικά αποτελέσματα, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ΕΘ. Με τον τρόπο αυτό παρείχε περαιτέρω στοιχεία υπέρ της επέκτασης της χρήσης ΕΘ πέραν των 3 ωρών σε επιλεγμένους ασθενείς με βάση νευροαπεικονιστικά κριτήρια. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τόσο η μελέτη EPITHET όσο και η DEFUSE ήταν οι πρώτες που έκαναν χρήση λογισμικού μετεπεξεργασίας (post-processing) των δεδομένων απεικόνισης που περιελάμβαναν διόρθωση της αρτηριακής εισαγωγής με την χρήση μεθοδολογίας αποσυνέλιξης καθώς και οι πρώτες που εισήγαγαν όρια για τον καθορισμό της penumbra και του ισχαιμικού πυρήνα.

Η μελέτη Δεσμοτεπλάση στο OIAEE (Desmoteplase in acute stroke-DIAS) ²⁹² ήταν η πρώτη δοκιμή φάσης III για τον έλεγχο της επιλογής των ασθενών με κριτήριο το mismatch στο OIAEE. Στην DIAS 2 χρησιμοποιήθηκε επιπλέον ένας νέος θρομβολυτικός παράγοντας με διαφορετικό φαρμακοκινητικό προφίλ (υψηλότερη ειδικότητα έναντι του ινώδους/μεγαλύτερος χρόνος ημίσειας ζωής συγκριτικά με την αλτεπλάση), η δεσμοτεπλάση. Βασίστηκε στα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των μελετών φάσης 2 με κλιμακούμενες δόσεις δεσμοτεπλάσης (DIAS⁹³ και DEDAS⁹⁴), οι οποίες έδειξαν καλή κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια για τις δόσεις 90 και 125 μg/kg δεσμοτεπλάσης (με bolus εφάπαξ χορήγηση). Είναι ενδιαφέρον ότι αυτή ήταν η πρώτη δοκιμή που ενσωμάτωσε την ΑΤΑ ως εναλλακτική μέθοδο νευροαπεικόνισης οξείας φάσης σε ασθενείς με αντένδειξη να υποβληθούν σε ΜΤΑ. Ωστόσο, η DIAS 2 απέτυχε να δείξει κάποια ευεργετική επίδραση για οποιαδήποτε από τις δόσεις δεσμοτεπλάσης που χορηγήθηκαν στο χρονικό διάστημα κατά τις 3-9 ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Τα απογοητευτικά ευρήματα αυτής της κλινικής δοκιμής έχουν αποδοθεί κατά κύριο λόγο στους περιορισμούς του σχεδιασμού της μελέτης. Επιπλέον, εκτός από την αμφισβήτηση της πιθανής θεραπευτικής αποτελεσματικότητας της δεσμοτεπλάσης, η μελέτη αμφισβητήθηκε ως προς την χρήση της ΑΤΑ λόγω της πιθανής εισαγωγής σφαλμάτων επιλογής των ασθενών με βάση την penumbra. Η χρήση της ΑΤΑ με τους παλαιότερης τεχνολογίας αξονικούς τομογράφους κατά την περίοδο που διενεργήθηκε η μελέτη DIAS οδηγούσε σε περιορισμένη κάλυψη του εγκεφάλου και πιθανή υποεκτίμηση του συνολικού όγκου της penumbra. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι οι ερευνητές των δοκιμών δεσμοτεπλάσης χρησιμοποίησαν μια οπτική ποιοτική (εμπειρική) εκτίμηση προκειμένου να προσδιορίσουν το mismatch σε «πραγματικό χρόνο», χωρίς την χρήση αυτοματοποιημένου λογισμικού μετεπεξεργασίας.

Βελτιστοποίηση παραμέτρων αιμάτωσης

Μια μετανάλυση⁹⁵ που συνδύαζε τα δεδομένα από αυτές τις πέντε πρώτες κλινικές δοκιμές που είχαν χρησιμοποιήσει ΠΝ και κριτήρια mismatch ως προς την επιλογή των ασθενών, έδειξε ότι η ΕΘ στο εκτεταμένο παράθυρο συσχετίστηκε με μια (μη στατιστικά σημαντική) τάση προς υψηλότερα ποσοστά επαναιμάτωσης και βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα. Αυτά τα δεδομένα ωστόσο ήταν ακόμη ανεπαρκή ώστε να γίνει αποδεκτή πλήρως μια αλλαγή στην κλινική πρακτική και κατά συνέπεια απαιτήθηκαν πρόσθετα βήματα. Κρίσιμα ζητήματα⁹⁶ σε αυτή την κατεύθυνση ήταν η βελτιστοποίηση, η ανάδειξη και ποσοτικοποίηση των διαταραχών στους δείκτες της αιμάτωσης, η ανάδειξη του βέλτιστου λόγου αναντιστοιχίας (mismatch ratio) καθώς και η τυποποίηση της χρήσης πολλαπλών διαφορετικών παραμέτρων, συμπεριλαμβανομένων των CBF, MTT, TTP και Tmax στους χάρτες αιμάτωσης^{97,98,99}. Σημαντικά ερωτήματα έπρεπε να απαντηθούν: ποιες από αυτές τις παραμέτρους είναι οι καλύτερες ως προς την ανάδειξη των διαταραχών αιμάτωσης που αντιστοιχούν στην penumbra και τον ισχαιμικό πυρήνα; Θα μπορούσε να υπάρξει μια αυτοματοποιημένη ποσοτική μέθοδος καθορισμού των ορίων στους χάρτες αιμάτωσης που θα παρείχε αποτελέσματα έγκαιρα και αξιολογημένα;

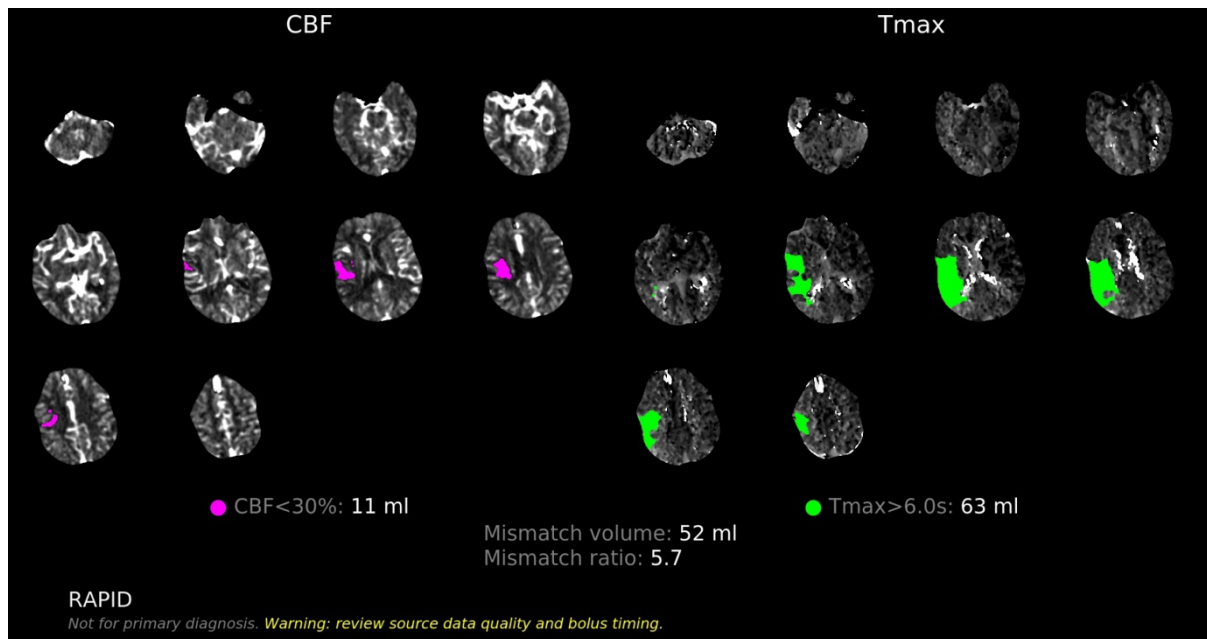
Ο Dani και οι συνεργάτες του¹⁰⁰, πραγματοποίησαν επιπλέον μια συστηματική ανασκόπηση που συγκέντρωσε δεδομένα από διάφορες μελέτες που είχαν δημοσιευθεί έως τον Αύγουστο του 2009 και οι οποίες είχαν χρησιμοποιήσει τόσο ATA όσο και MTA. Αυτή η μελέτη ανέδειξε την τεράστια ετερογένεια ως προς την χρήση διαφορετικών ορισμών για την penumbra, τα διαφορετικά όρια αλλά και τις διαφορετικές τεχνικές που χρησιμοποιούνταν προκειμένου να επιτευχθεί η κατάδειξη αυτής σε πραγματικό χρόνο, καθώς και τα μικρά μεγέθη δειγμάτων των αντίστοιχων μελετών. Οι συγγραφείς επιχειρηματολόγησαν κατά της

χρήσης μη επικυρωμένων και αξιολογημένων ορίων στην ΠΝ και τόνισαν τη σημασία της συνεργασίας διαφορετικών κέντρων και ερευνητών για την τυποποίηση των απεικονιστικών τεχνικών και μεθόδων ΠΝ.

Το πρώτο βήμα προς αυτή την κατεύθυνση ήταν η ανάπτυξη και η αξιολόγηση ενός αυτοματοποιημένου λογισμικού μετεπεξεργασίας. Το RAPID (iSchemaView, Menlo Park, CA) χρησιμοποιήθηκε και αξιολογήθηκε για πρώτη φορά με MTA. Η αποτελεσματικότητά του για την ικανότητα ανάδειξης σε πραγματικό χρόνο και με πλήρως αυτοματοποιημένο τρόπο του mismatch σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ με τη χρήση μεθόδων τεχνητής νοημοσύνης (TN) (εικόνα 4), αποδείχθηκε σε μεγάλο αριθμό ασθενών από προϋπάρχουσες βάσεις δεδομένων κλινικών δοκιμών¹⁰¹. Η αξιολόγηση αυτή επιπλέον αφορούσε ένα ευρύ φάσμα παραμέτρων απεικόνισης και μεταβλητότητας της ποιότητας των δεδομένων που εισάγονταν και επεξεργάζονταν με το λογισμικό του RAPID. Στους ασθενείς της μελέτης DEFUSE, όταν το RAPID συγκρίθηκε με τον άνθρωπο (έμπειροι νευροακτινολόγοι) υπήρξε υψηλή συμφωνία στην αξιολόγηση του mismatch ($k = 0,90$, , Cohen's kappa). Το RAPID μπόρεσε επίσης να εντοπίσει το mismatch με 100% ευαισθησία και 91% ειδικότητα (ψευδώς θετικό ποσοστό = 9,1%, ψευδώς αρνητικό ποσοστό=0%). Αυτή η άνευ προηγουμένου εγκυρότητα ενός αυτοματοποιημένου λογισμικού εξάλειψε την ανάγκη για διαρκή παρουσία νευροακτινολόγου σε επείγουσα βάση και παρείχε σημαντικές δυνατότητες για την πραγματοποίηση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, επιτρέποντας αξιόπιστη σύγκριση των αποτελεσμάτων της θεραπείας ανεξάρτητα από την τεχνολογική υποδομή του κάθε κέντρου που θα συμμετείχε σε αυτές τις μελέτες.

Εικόνα 4. Η κάρτα αποτελεσμάτων της μετεπεξεργασίας των δεδομένων του ασθενούς από την εικόνα , όπως αποστέλλεται από το λογισμικό RAPID στο email των κλινικών ιατρών και στο

αρχείο δεδομένων του ακτινολογικού τμήματος. Με ροζ αποτυπώνονται οι περιοχές που αντιστοιχούν στο ισχαιμικό πυρήνα όπου αυτοματοποιημένα υπολογίζεται και ο όγκος (11ml), ενώ με πράσινο η συνολική περιοχή διαταραχής της αιμάτωσης (63ml). Η penumbra υπολογίζεται ως η διαφορά των όγκων αυτών των δύο τιμών (52ml).



Στον δρόμο για την βελτιστοποίηση των ορίων ως προς την κατάδειξη της καλοήθους ολιγαϊμίας, της penumbra και της διάκρισής τους από τον ισχαιμικό πυρήνα, υπήρξαν αρκετές μελέτες που χρησιμοποίησαν διαφορετικές τεχνικές ως αναφορά. Μια σημαντική μελέτη¹⁰² που χρησιμοποίησε μεθοδολογία Receiver Operator Characteristic (ROC) έδωσε εξαιρετικά αποτελέσματα ως προς τον εντοπισμό της penumbra με την χρήση του ορίου των 5.5 δευτερολέπτων καθυστέρησης στην ακολουθία Tmax σε σύγκριση με την βέλτιστη μέθοδο που όπως τονίστηκε είναι η PET (CBF <20 ml/100 ml/min), επιδεικνύοντας την καλύτερη απόδοση αυτού του ορίου σε σύγκριση με άλλες μετρήσεις. Η μελέτη αυτή έγινε σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ οι οποίοι υποβλήθηκαν σε PET 65 λεπτά (κατά μέσο όρο) μετά τη λήψη της MTA. Παρομοίως, οι ερευνητές της DEFUSE εξέτασαν τέσσερα διαφορετικά όρια

Tmax (>2 sec, >4 sec, >6 sec, >8 sec)¹⁰³. Η MT σε follow up των ασθενών ένα μήνα μετά το ΟΙΑΕΕ, επιλέχθηκε σε αυτή την περίπτωση ως η μέθοδος αναφοράς για τους υπολογισμούς της διάσωσης των όγκων της penumbra και της εξέλιξης του εμφράκτου. Η ουδός Tmax>6 sec κατέδειξε την βέλτιστη απόδοση σε ασθενείς με ευνοϊκή έκβαση, σε ασθενείς με επιτυχή επαναιμάτωση και σε αυτούς με mismatch στην αρχική απεικόνιση, ενώ σε ασθενείς που δεν είχε επιτευχθεί επαναιμάτωση, η ουδός Tmax >4 sec προέβλεψε καλύτερα τον τελικό όγκο εμφράκτου. Τα ευρήματα αυτά επαληθεύθηκαν επίσης όταν έγινε συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων και από τις δύο μελέτες (DEFUSE/EPITHET)¹⁰⁴ με την χρήση του λογισμικού μετεπεξεργασίας RAPID.

Παρόλο που η μελέτη της αιμάτωσης με ΠΝ βασίστηκε αρχικά στην μαγνητική τομογραφία, η ATA σύντομα ενσωματώθηκε ευρέως στην κλινική πρακτική και αξιοποιήθηκε στις τυχαιοποιημένες μελέτες λόγω της υψηλότερης διαθεσιμότητας, προσβασιμότητας και ταχύτητάς που προσφέρει στα τμήματα επειγόντων περιστατικών. Οι βέλτιστοι παράμετροι καθώς και τα κατώφλια αυτών στην ATA επικυρώθηκαν σε σύγκριση με τα αντίστοιχα που είχαν μελετηθεί στην MTA. Η σχετική εγκεφαλική αιματική ροή (relative CBF - rCBF) όταν αξιολογήθηκε συγκριτικά με ακολουθία διάχυσης (DWI)^{105,106}, κατέδειξε υψηλότερη προβλεπτική ικανότητα για την εκτίμηση του τελικού πυρήνα του εμφράκτου σε σχέση με άλλες παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένου του όγκου του εγκεφαλικού αίματος (CBV). Στις μελέτες αυτές, οι ψευδώς θετικές περιοχές χαμηλού rCBF που εμφανίζονται λόγω λευκοαραίωσης και λόγω της φυσιολογικής διαφοράς αιματικής ροής μεταξύ της φαιάς και της λευκής ουσίας, διορθώθηκαν με περιορισμό του πυρήνα σε εκείνα τα voxels που χαρακτηρίζονται τόσο από χαμηλό rCBF όσο και από καθυστέρηση του TTP¹⁰⁷. Παρομοίως, χρόνια έμφρακτα, γλοιωτικές περιοχές και περιοχές με παρουσία εγκεφαλονωτιαίου υγρού (κοιλιακό σύστημα, διατεταμένοι χώροι Virchow-Robin) υπήρχε η

δυνατότητα να ανιχνεύονται και να αφαιρούνται αυτόματα από την ανάλυση με τη χρήση ενός ορίου μονάδων Hounsfield¹⁰².

Έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες^{108,109,110,111} προκειμένου να καθοριστεί ποιο όριο rCBF είναι το καταλληλότερο για καθορισμό του ισχαιμικού πυρήνα στην ATA. Οι μελέτες αυτές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα κατώφλια κάτω από 30% - 38% ήταν τα βέλτιστα. Σε τελική ανάλυση, το rCBF<30% επιλέχθηκε ως ο καταλληλότερος δείκτης για την πρόβλεψη του ισχαιμικού πυρήνα, για δύο λόγους¹¹²: προέβλεψε τον τελικό όγκο του εμφράκτου με σχετικά χαμηλό διάμεσο απόλυτο σφάλμα¹¹³ (διάμεση τιμή όγκου 9 ml) με συνοδό υποεκτίμηση αντί για την υπερεκτίμηση του τελικού όγκου του εμφράκτου που προκαλείται όταν χρησιμοποιηθούν άλλα κατώφλια. Από κλινική άποψη, η υποεκτίμηση είναι προτιμότερη, καθώς διασφαλίζει ότι ένας υποψήφιος ασθενής με ΟΙΑΕΕ στα πλαίσια απόφραξης MEAK δεν θα αποκλειστεί από την δυνατότητα να λάβει μηχανική θρομβεκτομή και κατά συνέπεια δεν θα αποστερηθεί την πιθανότητα της νευρολογικής ανάκαμψης που αυτή μπορεί να προσφέρει. Από την άλλη πλευρά, αρκετές μελέτες^{105,108} έχουν δείξει ότι η καθυστέρηση του Tmax >6 sec είναι το βέλτιστο κατώφλι για την εκτίμηση των όγκων της penumbra, όχι μόνο για την MTA όπως τονίστηκε αλλά και για την ATA. Ο χρόνος καθυστέρησης (Delay Time) DT >3 sec που χρησιμοποιείται από εναλλακτικές μεθόδους αποσυνέλιξης φάνηκε επίσης ότι αποτελεί ένα αξιόπιστο όριο^{100,108,114}.

Η κάλυψη του εγκεφάλου παραμένει ένας περιορισμός της ATA καθώς στην πραγματικότητα μόνο η ολοκράνια ATA (whole brain CTP) μπορεί να θεωρηθεί εφάμιλλη με την MTA. Η κάλυψη 80 mm θα πρέπει να θεωρείται η ελάχιστη αποδεκτή για την πλήρη απεικόνιση του ισχαιμικού πυρήνα, ενώ τα 90 mm θεωρούνται το ελάχιστο όριο που

εγγυάται την αξιόπιστη αναγνώριση και ανάδειξη της πλήρους έκτασης τόσο του ισχαιμικού πυρήνα όσο και της penumbra σε ασθενείς με ισχαιμία στην πρόσθια κυκλοφορία¹⁰⁸.

Ένα άλλο σημαντικό ζήτημα που αναδείχθηκε νωρίς στις μελέτες της ATA ήταν η χρονική μεταβλητότητα των ορίων που χρησιμοποιούνται για την ανάδειξη του ισχαιμικού πυρήνα. Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ATA στο πολύ πρώιμο παράθυρο και στους οποίους έγινε έγκαιρα επαναιμάτωση με μηχανική θρομβεκτομή παρατηρήθηκε μια υπερεκτίμηση της μη αναστρέψιμης ισχαιμίας με το κατώφλι $rCBF < 30\%$, γνωστή και ως «πυρήνας φάντασμα»¹¹⁵. Αυτό αναφέρθηκε ακόμη και σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ που επαναιματώθηκαν κατά τη διάρκεια έως και 4,5 ωρών μετά την έναρξη του εγκεφαλικού επεισοδίου¹¹⁶, ενώ ο «πυρήνας φάντασμα» ήταν πιο εκσεσημασμένος όταν συνδυαζόταν με πτωχή παράπλευρη κυκλοφορία¹¹⁷. Ωστόσο, στην μεγαλύτερη προοπτική σειρά ασθενών της μελέτης Optimizing Patient's Selection for Endovascular Treatment in Acute Ischemic Stroke (SELECT)¹¹⁸, η υπερεκτίμηση ήταν μάλλον ασυνήθιστη (6/101 ασθενείς, 5,9%) και παρατηρήθηκε μόνο σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε σάρωση κατά τα πρώτα 90 λεπτά μετά την έναρξη του εγκεφαλικού. Είναι εξάλλου ενδιαφέρον ότι ο πυρήνας «φάντασμα» εξαφανίστηκε όταν εφαρμοζόταν ένα πιο αυστηρό όριο $rCBF$ μικρότερο από 20%. Αντίθετα, στα εκτεταμένα χρονικά παράθυρα ο ισχαιμικός πυρήνας μπορεί να υποτιμηθεί στην ATA όταν η κινητοποίηση του παράπλευρου δικτύου των λεπτομηνιγγικών κλάδων έχει οδηγήσει σε μερική επαναιμάτωση ενός ιστού όπου έχει ήδη εγκατεστημένη ισχαιμική βλάβη¹¹⁹ ή όταν η βλάβη έχει ήδη γίνει αρκετά υπόπυκνη ώστε να πέσει κάτω από το αυτόματο όριο διόρθωσης με βάση τα Hounsfield units. Αυτές οι παρατηρήσεις δεν αμφισβητούν την εγκυρότητα της ATA ως τεχνικής αυτής καθαυτής, αλλά τονίζουν τη σημασία της τροποποίησης των ορίων του ισχαιμικού πυρήνα ανάλογα με το εξεταζόμενο χρονικό

παράθυρο και επίσης υπογραμμίζουν την ανάγκη για προσεκτική επιθεώρηση και ερμηνεία των βασικών εικόνων της ΑΤ χωρίς σκιαγραφικό¹²⁰.

Τυχαιοποιημένες μελέτες θεραπειών επαναιμάτωσης με την χρήση ΠΝ – η αλλαγή παραδείγματος

Ενδοφλέβια θρομβόλυση και ΠΝ

Στα πλαίσια της τεκμηριωμένης ιατρικής (evidenced-based-medicine), η ύπαρξη ενδείξεων που προκύπτουν από τυχαιοποιημένες μελέτες είναι αναγκαία προκειμένου να υποστηρίζεται η οποιαδήποτε αλλαγή στην καθημερινή κλινική πρακτική. Τα πρώτα θετικά αποτελέσματα προέκυψαν μετά από σχεδόν δύο δεκαετίες έρευνας με αρνητικές κλινικές μελέτες, οι οποίες, ωστόσο, συνέβαλαν στη συσσώρευση γνώσης και εμπειρίας.

Η δοκιμή Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND)¹²¹ ήταν η πρώτη φάσης ΙΙΙ τυχαιοποιημένη μελέτη που έδειξε όφελος της ΕΘ σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ πέραν του χρονικού παραθύρου των 4,5 ωρών , στο λεγόμενο εκτεταμένο παράθυρο των 4,5-9 ωρών. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε έλεγχο με ΠΝ που χρησιμοποιούσε λογισμικό μετεπεξεργασίας RAPID και ακολούθως τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε ΕΘ (αλτεπλάση σε δόση 0.9mg/kg) είτε εικονικό φάρμακο, εάν παρουσίαζαν ορισμένα προκαθορισμένα νευροαπεικονιστικά κριτήρια: ισχαιμικό πυρήνα μικρότερο από 70 ml, penumbra άνω των 10 ml και mismatch 1,2. Μετά την τυχαιοποίηση των δύο τρίτων του τελικού προβλεπόμενου πληθυσμού, η μελέτη τερματίστηκε. Σημειώθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στο ποσοστό των ασθενών με ευνοϊκή λειτουργική έκβαση [favourable functional outcome FFO; modified Rankin Scale (mRS) βαθμολογίες 0-1 στις 90 ημέρες από

το OIAEE] που παρατηρήθηκε στην ομάδα της αλτεπλάσης (adjusted risk ratio, 1.44; 95%CI: 1.01-2.06; $p=0.04$) συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην ομάδα αυτή σημειώθηκαν υψηλότερα ποσοστά συμπτωματικής ενδοκράνιας αιμορραγίας, η οποία ωστόσο δεν επηρέασε τα ποσοστά θνητότητας στους 3 μήνες.

Η μελέτη European Cooperative Acute Stroke Study 4 - Extending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (ECASS4-ExTEND) ήταν μια δοκιμή με παρόμοια κλινικά κριτήρια αλλά ελαφρώς διαφορετικά κριτήρια νευροαπεικόνισης. Στην μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε MTA, τα πρωτογενή δεδομένα της οποίας υποβάλλονταν σε επεξεργασία με ένα διαφορετικό σε σχέση με την EXTEND πρωτόκολλο ανάλυσης. Στα νευροαπεικονιστικά κριτήρια για την ένταξη των ασθενών στην μελέτη έπρεπε να καταδεικνύεται mismatch μεγαλύτερο από 1,2 και ελάχιστο όγκο penumbra 20 ml. Αποκλείστηκαν μεγάλες βλάβες στην ακολουθία diffusion με όγκο άνω των 100 ml. Η μελέτη τερματίστηκε λόγω της αδυναμίας και αργού ρυθμού ένταξης ασθενών, ενώ έδειξε μια μη σημαντική τάση προς καλύτερα λειτουργικά αποτελέσματα με την ΕΘ.

Μια διαφορετική προσέγγιση ακολουθήθηκε στη δοκιμή WAKE-UP¹²² σε ασθενείς με OIAEE με συμπτώματα που ανακαλύπτονταν κατά την αφύπνιση. Αυτή η απεικονιστική προσέγγιση διαφέρει από τη «φυσιολογική προσέγγιση» που περιεγράφηκε προηγουμένως η οποία στοχεύει στην ανάδειξης της αναντιστοιχίας ισχαιμικού πυρήνα/penumbra με την χρήση των απεικονίσεων αιμάτωσης. Κατά το μάλλον, αντιπροσωπεύει μια προσέγγιση "ιστικού ρολογιού" που χρησιμοποιεί την MT και την αναντιστοιχία των ακολουθιών DWI/FLAIR για τον εντοπισμό ασθενών με υψηλή πιθανότητα εμφάνισης συμπτωμάτων εντός των τελευταίων 4,5 ωρών. Το εύρημα της αναντιστοιχίας αυτής, όπως είχε καταδειχτεί

σε μια πρόδρομη μελέτη (PRE-FLAIR)¹²³, δηλαδή η παρουσία στην περιοχή της ισχαιμίας υψηλού σήματος στην ακολουθία διάχυσης (DWI) που δεν έχει ακόμη εμφανιστεί στην ακολουθία FLAIR, μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση ασθενών στους οποίους τα συμπτώματα ξεκίνησαν κατά το χρονικό διάστημα των τελευταίων 4.5 ωρών με υψηλή ειδικότητα (78%, 95%CI: 72-84) και θετική διαγνωστική αξία (83%, 95%CI: 79-88). Παρά τα μη στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά θνητότητας (4.1% vs 1.2 %, $p=0.07$) και την τάση για μεγαλύτερο αριθμό συμπτωματικών ενδοκράνιων αιμορραγιών που καταδείχτηκαν στο σκέλος των ασθενών που έλαβαν ΕΘ, η μελέτη WAKE-UP διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με ΟΙΑΕΕ που έλαβαν θεραπεία με ΕΘ είχαν υψηλότερα ποσοστά ευνοϊκής λειτουργικής αποκατάστασης και κατά συνέπεια καλύτερη λειτουργική πρόγνωση (2% vs. 0.4%, $p=0.15$) στους 3 μήνες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (53% έναντι 42%).

Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών ενισχύθηκαν περαιτέρω από μεταanalύσεις με πρωτογενή δεδομένα ασθενών^{124,125} και καθώς και μεταanalύσεις κατά ζεύγη¹²⁶, οι οποίες επίσης κατέδειξαν ότι οι ασθενείς με ΟΙΑΕΕ που επιλέγονται για θεραπεία με χρήση τεχνικών ΠΝ μπορεί να ωφεληθούν από την ΕΘ ακόμη και μετά τις 4,5 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Με βάση αυτά τα δεδομένα, οι συστάσεις από τους διεθνείς οργανισμούς εγκεφαλικών επεισοδίων τροποποιήθηκαν κατά τρόπο ανάλογο^{29,127}. Παρομοίως, πολλά ακαδημαϊκά κέντρα και μονάδες ΑΕΕ παγκοσμίως άρχισαν να δημοσιεύουν την εμπειρία τους με τη off label χορήγηση ΕΘ^{128,129} και πρότειναν περαιτέρω επέκταση των ενδείξεων και του χρονικού παραθύρου με τη χρήση της ΠΝ¹³⁰.

Ενδοφλέβια θρομβόλυση με Τενεκτεπλάση

Η Τενεκτεπλάση είναι ένας θρομβολυτικός παράγοντας τρίτης γενιάς. Είναι μια γενετικά τροποποιημένη παραλλαγή της αλτεπλάσης, με φαρμακολογικά και πρακτικά πλεονεκτήματα έναντι της αλτεπλάσης λόγω της μεγαλύτερης συγγένειας με το ινώδες, της ταχύτερης έναρξης δράσης, του μεγαλύτερου χρόνου ημίσειας ζωής και της χαμηλότερης δράσης του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 (PAI-1)^{131,132}. Η τενεκτεπλάση χορηγείται bolus χωρίς να απαιτείται αντλία έγχυσης, ούτε να χάνεται χρόνος για την τοποθέτηση δεύτερου φλεβικού καθετήρα όπως συμβαίνει με την αλτεπλάση. Η τενεκτεπλάση χρησιμοποιήθηκε στην κλινική πράξη αρχικά για την αντιμετώπιση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου όπου εμφάνισε σαφή πλεονεκτήματα και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με την αλτεπλάση¹³³. Από τις πρώτες δοκιμές της τενεκτεπλάσης στο ΟΙΑΕΕ υπήρξε μια προοπτική, πιλοτική μελέτη από την Αυστραλία όπου χρησιμοποιήθηκε δόση 0.1mg/kg τενεκτεπλάσης στο χρονικό παράθυρο των 3-6 ωρών και συγκρίθηκε με τα αντίστοιχα κλινικά αποτελέσματα της αλτεπλάσης στο χρονικό παράθυρο των 0-3 ωρών¹³⁴. Για την καθοδήγηση των θεραπευτικών επιλογών, χρησιμοποιήθηκαν νευροαπεικονιστικά κριτήρια: α) περιοχή υποαιμάτωσης στην MTA ή ATA που αντιστοιχεί σε penumbra και είναι μεγαλύτερη κατά τουλάχιστον 20% σε σύγκριση με τον ισχαιμικό πυρήνα και β) ισχαιμικός πυρήνας που είναι μικρότερος από το 1/3 της περιοχής κατανομής της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. Εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με μικρή ή καθόλου penumbra (<10ml) ή ασθενείς στους οποίους η αξονική ή μαγνητική αγγειογραφία δεν ανεδείκνυε απόφραξη ενδοκράνιου αγγειακού κλάδου. Η μελέτη αυτή παρότι συμπεριέλαβε μικρό αριθμό ασθενών, κατέδειξε μια στατιστικά σημαντική ανωτερότητα της TNK τόσο ως προς την επίτευξη επανακαναλοποίησης όσο και ως προς καλύτερο νευρολογικό λειτουργικό αποτέλεσμα στις 24 ώρες από την θεραπεία στην κλίμακα NIHSS.

Στα δεδομένα αυτής της μελέτης βασίστηκε η τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (RCT) EXTEND-IA TNK¹³⁵. Στην μελέτη αυτή, η τενεκτεπλάση (σε δόση 0,25 mg/kg), έδειξε αυξημένα ποσοστά πλήρους επαναιμάτωσης σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ λόγω απόφραξης MEAK, που επρόκειτο να υποβληθούν σε ΜΘ, σε σύγκριση την κλασσική δόση (0,9 mg/kg) αλτεπλάσης (22% έναντι 10%). Το αγγειογραφικό αυτό αποτέλεσμα επιπλέον μεταφράστηκε σε καλύτερα λειτουργικά αποτελέσματα, εκτιμώμενα με την χρήση της κλίμακας mRS στους τρεις μήνες. Τέλος, το δεύτερο μέρος της ίδιας τυχαιοποιημένης μελέτης¹³⁶, το οποίο σχεδιάστηκε για να αποσαφηνίσει τη βέλτιστη δόση τενεκτεπλάσης, δεν έδειξε σημαντικό πλεονέκτημα της υψηλότερης (0,4 mg/kg) σε σύγκριση με τη χαμηλότερη δόση (0,25 mg/kg). Αντιθέτως φάνηκε μια τάση για αύξηση του αριθμού των σοβαρών ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών στην υψηλότερη δόση της τενεκτεπλάσης, φαινόμενο που παρατηρήθηκε και σε μετέπειτα δοκιμές της τενεκτεπλάσης στο ΟΙΑΕΕ (NOR-TEST 2)^{137,138}.

Μηχανική θρομβεκτομή (ΜΘ) στις πρώτες 6 ώρες από την έναρξη

Μόνο δύο από τις κύριες τυχαιοποιημένες μελέτες που της μηχανικής θρομβεκτομής (ΜΘ) που έφεραν επανάσταση στις θεραπείες του ΟΙΑΕΕ χρησιμοποίησαν απεικόνιση αιμάτωσης και λογισμικό RAPID ως μέρος των κριτηρίων επιλεξιμότητας των ασθενών. Η Solitaire™ FR With the Intention For Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME)¹³⁹ αναθεώρησε τα αρχικά νευροαπεικονιστικά κριτήρια μετά την τυχαιοποίηση των πρώτων 71 ασθενών, προκειμένου να ενσωματωθούν στην μελέτη κέντρα με περιορισμένη ικανότητα ΠΝ και να διασφαλιστεί η ταχεία έναρξη της θεραπείας επαναιμάτωσης. Η μελέτη Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits -Intra-Arterial (EXTEND-IA)¹⁴⁰ επέμεινε στην χρήση αυστηρών νευροαπεικονιστικών κριτηρίων με βάση την ΠΝ μέχρι την ολοκλήρωση της τυχαιοποίησης

ασθενών. Σε συνδυασμό με τους μικρότερους χρόνους έως την έναρξης της θεραπείας καθώς και τα υψηλότερα ποσοστά επαναιμάτωσης με κριτήρια ψηφιακής αγγειογραφίας (thrombolysis in cerebral infarction - TICI) σε σύγκριση με τις άλλες μελέτες, η EXTEND-IA κατέδειξε τα υψηλότερα απόλυτα οφέλη από τη ΜΘ, παρά το μικρό μέγεθος δείγματος. Ωστόσο, το πρωτόκολλο απεικόνισης αυτής της μελέτης επικρίθηκε από αρκετούς ερευνητές για υπερεπιλογή ασθενών, καθώς περίπου 1 στους 4 κλινικά κατάλληλους (με βάση τα κριτήρια άλλων μελετών) ασθενείς, αποκλείστηκαν εξαιτίας των νευροαπεικονιστικών κριτηρίων επιλεξιμότητας.

Ένα εναλλακτικό μοντέλο απεικόνισης χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times (ESCAPE)¹⁴¹. Στην μελέτη αυτή η επιλογή των ασθενών έγινε με βάση την εκτίμηση του παράπλευρου δικτύου που βασίζεται την πολυφασική αξονική αγγειογραφία (multiphase-mCTA). Στην περίπτωση αυτή η αξονική αγγειογραφία λαμβάνονταν σε τρεις διαφορετικές φάσεις (αρτηριακή, μέση φλεβική και όψιμη φλεβική)¹⁴² και οι ασθενείς με πτωχή παράπλευρη κυκλοφορία αποκλείονταν από την τυχαιοποίηση. Αξίζει να σημειωθεί, ότι το 19% των ασθενών (59 από τους 315) τυχαιοποιήθηκαν μεταξύ 5,5 ωρών και 12 ωρών¹⁴³, ανοίγοντας με αυτό τον τρόπο το δρόμο προς την επέκταση του χρονικού παραθύρου για ενδαγγειακές θεραπείες. Είναι ενδιαφέρον εξάλλου, ότι δεν υπήρχαν ενδείξεις ετερογένειας της θετικής επίδρασης της θεραπείας με ΜΘ πριν και μετά από τις 5,5 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων ($p = 0.134$, likelihood ratio test).

Στη δοκιμή ESCAPE η ATA ήταν προαιρετική και τα δεδομένα από την απεικόνιση αιμάτωσης δεν απαιτούνταν για την τυχαιοποίηση. Ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών που

συμπεριλήφθηκαν (138 από τους 316) υποβλήθηκε τελικά σε ΑΤΑ, και μεταξύ αυτών η συντριπτική πλειονότητα (91%) είχε παρουσία mismatch¹⁴⁴. Το χαμηλό ποσοστό ασθενών με απουσία mismatch (9%) θα μπορούσε να εξηγηθεί από το γεγονός ότι η παρουσία πτωχού παράπλευρου δικτύου, που αποτελούσε κριτήριο αποκλεισμού στη δοκιμή ESCAPE, συνδέονταν πιθανότατα με απουσία mismatch. Αυτή η παρατήρηση υποδηλώνει τη σημαντική αλληλοεπικάλυψη που υπάρχει μεταξύ των κριτηρίων και ουδών αιμάτωσης στην ΑΤΑ και των διαφορετικών βαθμών παράπλευρης κυκλοφορίας (καλή, μέτρια και πτωχή) όπως αυτή αξιολογήθηκε με την ποιοτική μέθοδο της μελέτης ESCAPE.

ΜΘ στο παράθυρο 6-24 ωρών

Η πρώτη δοκιμή που κατέδειξε την αποτελεσματικότητα της ΜΘ έως και 24 ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων ήταν η μελέτη DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo (DAWN)¹⁴⁵. Η DAWN εφάρμοσε μια μοναδική στρατηγική κλινικο-απεικονιστικής αναντιστοιχίας, όπου η MT (ακολουθία διάχυσης-DWI) και η ΑΤΑ (με το κριτήριο του rCBF<30%) οι οποίες υποβλήθηκαν σε μετεπεξεργασία με το λογισμικό RAPID, χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση του πυρήνα του εμφράκτου ενώ η κλίμακα NIHSS χρησιμοποιήθηκε ως ένα έμμεσος δείκτης της penumbra: σε ασθενείς άνω των 80 ετών η κλινική βαρύτητα με βάση την κλίμακα NIHSS θα πρέπει να είναι ≥ 10 και ο ισχαιμικός πυρήνας <21ml, ενώ σε ασθενείς κάτω των 80 ετών η NIHSS θα πρέπει να είναι ανώτερη ή ίση του 10 και ο ισχαιμικός πυρήνας <31ml ή εάν η NIHSS είναι μεγαλύτερη ή ίση του 20 ο ισχαιμικός πυρήνας θα πρέπει να είναι <51ml. Τα αποτελέσματα ήταν πολύ ευνοϊκά για τη ΜΘ (λειτουργική ανεξαρτησία στους 3 μήνες: 49% στο σκέλος της ΜΘ

έναντι 13% στο μη παρεμβατικό σκέλος) και ήταν συγκρίσιμα με τα θετικά αποτελέσματα των δοκιμών της ΜΘ στο χρονικό παράθυρο των 6 ωρών.

Παρομοίως, η μελέτη Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke (DEFUSE 3) trial¹⁴⁶ τυχαιοποίησε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ λόγω απόφραξης ΜΕΑΚ στο χρονικό παράθυρο των 6–16 ωρών από την τελευταία φορά που είχαν ιδωθεί χωρίς συμπτωματολογία. Η μελέτη τερματίστηκε νωρίς, αμέσως μετά την δημοσίευση των θετικών αποτελεσμάτων της DAWN. Η DEFUSE 3 εφάρμοσε νευροαπεικονιστικά κριτήρια αιμάτωσης (ισχαιμικός πυρήνας <70ml, penumbra $\geq$ 15ml, mismatch-ratio>1.8) και επέλεξε τους ασθενείς είτε μέσω ΑΤΑ είτε ΜΤΑ με την χρήση του λογισμικού RAPID. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η ΑΤΑ χρησιμοποιήθηκε στο 75% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν. Για άλλη μια φορά, καταγράφηκε σημαντικό κλινικό όφελος από την ΜΘ (λειτουργική ανεξαρτησία 3 μηνών: 45% στην ομάδα ΜΘ έναντι 17% στο σκέλος της μη παρέμβασης). Το όφελος της θεραπείας παρέμεινε για όλες τις υποομάδες που εξετάστηκαν, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με αναγνώριση των συμπτωμάτων κατά την αφύπνιση (wake up).

Η συνεργασία AURORA (Analysis of Pooled Data From Randomized Studies of Thrombectomy More Than 6 Hours After Last Known Well) διεξήγαγε μια συγκεντρωτική μετανάλυση¹⁴⁷ με πρωτογενή δεδομένα από 505 ασθενείς έξι κλινικών δοκιμών που υποστήριξαν περαιτέρω τα αποτελέσματα των μελετών DAWN και DEFUSE 3. Οι ερευνητές της AURORA κατέδειξαν όφελος της ΜΘ σε ό,τι αφορά τη λειτουργική ανεξαρτησία στις 90 ημέρες, με τα ποσοστά στο σκέλος της θρομβεκτομής να είναι παρόμοια (45,9%) με αυτά που αναφέρθηκαν από τη συνεργασία Highly Effective Reperfusion Evaluated in Multiple

Endovascular Stroke Trials (HERMES)¹⁴⁸ στο παράθυρο των πρώτων 6 ωρών (46%). Η παρουσία mismatch στην ATA συνδυαζόταν με καλύτερη πρόγνωση ως προς το λειτουργικό αποτέλεσμα (OR: 3,13, $p=0,001$), ενώ ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι αυτό το εύρημα ενισχυόταν με την πάροδο του χρόνου, με κορύφωση στο χρονικό παράθυρο μεταξύ 12 και 24 ωρών (OR: 5,01, $p<0,001$). Οι ασθενείς χωρίς παρουσία mismatch δεν ελάμβαναν κάποιο κλινικό όφελος από την ΜΘ.

Αυτά τα σημαντικά αποτελέσματα των δοκιμών του «εκτεταμένου παραθύρου» ονομάστηκαν από πολλούς ερευνητές ως το «παράδοξο του εκτεταμένου παραθύρου» και αποδόθηκαν κυρίως σε μια υπερεκλεκτική επιλογή που προκλήθηκε από την χρήση της ΠΝ, που οδήγησε σε στρατολόγηση αποκλειστικά ασθενών με «βραδεία εξέλιξη της ισχαιμική βλάβης» που χαρακτηρίζονται από καλό παράπλευρο δίκτυο και παρουσία εκτεταμένης penumbra. Με βάση τα ευνοϊκά θεραπευτικά αποτελέσματα των μελετών του παραθύρου των 0-6 ωρών (με Numbers Needed to Treat μεταξύ 2 και 4), πολλοί υποστήριξαν ότι η ΑΤ και η ΑΤΑ που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτές τις κλινικές δοκιμές, θα ήταν επίσης επαρκείς για τις θεραπευτικές αποφάσεις και στο χρονικό παράθυρο των 6-24 ωρών, υπερβαίνοντας έτσι την αναγκαιότητα της χρήσης της ΠΝ. Ωστόσο, τα αρχικά post hoc δεδομένα δεν φάνηκε να υποστηρίζουν αυτήν την υπόθεση. Μια μετανάλυση από τη συνεργασία HERMES⁴⁰ επαλήθευσε ότι η ΜΘ συσχετίστηκε με βελτιωμένα αποτελέσματα όταν η έναρξη της ΜΘ (χρόνος έως την παρακέντηση της μηριαίας αρτηρίας) γινόταν εντός των πρώτων 7,3 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων του ΟΙΑΕΕ μεταξύ ασθενών που επελέγησαν με την χρήση αποκλειστικά ΑΤ/ΑΤΑ, ενώ τα αποτελέσματα αυτά μειωνόταν και έφεταν σε βαθμό μη στατιστικά σημαντικό μετά από το συγκεκριμένο χρονικό όριο. Ομοίως, η μελέτη MR CLEAN ανέφερε απώλεια της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας όταν ο χρόνος έναρξης έως την επαναιμάτωση ξεπερνούσε τις 6 ώρες¹⁴⁹.

Πρόσφατα, η μελέτη MR CLEAN LATE¹⁵⁰, μια άλλη μελέτη του «εκτεταμένου παραθύρου» που χρησιμοποίησε ένα πιο «πραγματιστικό» κριτήριο απεικόνισης (απλή AT και AA), παρουσίασε τα τελικά της αποτελέσματα στο Συνέδριο του Παγκόσμιου Οργανισμού AEE 2022 και ακολούθως στο περιοδικό Lancet of Neurology. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια της DEFUSE 3 ή/και της DAWN αποκλείστηκαν από την μελέτη, διότι αντιμετωπίστηκαν σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές. Προκειμένου να συμπεριληφθεί και να τυχαιοποιηθεί ένας ασθενής στην μελέτη οι μόνες απεικονιστικές προϋποθέσεις που χρησιμοποιήθηκαν περιλάμβαναν την παρουσία παράπλευρου δικτύου στην ATA καθώς και την απουσία σαφώς οριοθετημένης υπόπυκνης περιοχής στην AT χωρίς σκιαγραφικό σε έκταση $> 1/3$ της κατανομής της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. Το σκεπτικό της μελέτης βασίστηκε σε μια προηγούμενη post hoc ανάλυση της MR CLEAN¹⁵¹, η οποία ανέδειξε αλληλεπίδραση της κατάστασης του παράπλευρου δικτύου με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Σε αυτή την ανάλυση φάνηκε ότι η παρουσία καλής παράπλευρης κυκλοφορίας συνδέεται με βελτιωμένα θεραπευτικά αποτελέσματα, ενώ η απουσία παράπλευρης κυκλοφορίας συνδέεται με απουσία οποιουδήποτε θεραπευτικού οφέλους. Η μελέτη MR CLEAN-LATE ανέφερε ότι οι ασθενείς στο σκέλος της ΜΘ είχαν περίπου 1,7 φορές περισσότερες πιθανότητες από εκείνους της ομάδας ελέγχου να επιτύχουν καλύτερα λειτουργικά αποτελέσματα στις 90 ημέρες (adjusted common odd ratio 1.67; 95% CI 1.20-2.32)¹⁵². Επιπλέον, δεδομένα από μελέτες παρατήρησης σε κοορτές^{153,154} αλλά και πρόσφατα δεδομένα από post hoc αναλύσεις τυχαιοποιημένων μελετών¹⁵⁵, δείχνουν ότι η ΜΘ μπορεί να ωφελήσει ακόμη περισσότερους ασθενείς, με απεικονιστικά χαρακτηριστικά πέρα από τα αυστηρά νευροαπεικονιστικά κριτήρια των μελετών DAWN και DEFUSE 3. Ενώ αναμένουμε τα αποτελέσματα των συνεχιζόμενων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που θα αξιολογήσουν την χρήση της

αξονικής χωρίς ΠΝ στα καθυστερημένα παράθυρα χρόνου (NCT04256096, NCT05230914), η ΠΝ θα πρέπει να θεωρείται ως το μόνο πρωτόκολλο απεικόνισης με το υψηλότερο επίπεδο ενδείξεων (κατηγορία 1Α) για την καθοδήγηση των θεραπειών επαναιμάτωσης σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ λόγω απόφραξης ΜΕΑΚ που παρουσιάζονται στα εκτεταμένα χρονικά παράθυρα των 6-24 ωρών.

Βιοδείκτες στην ΠΝ και προγνωστική αξία

Εκτός από τον αρχικό προ της θεραπείας όγκο του ισχαιμικού πυρήνα, ο οποίος έχει ήδη επισημανθεί ως ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας από πολυάριθμες τυχαιοποιημένες μελέτες και μετα-αναλύσεις, ένας μεγάλος αριθμός κλινικών και νευροαπεικονιστικών βιοδεικτών μπορεί επιπλέον να χρησιμοποιηθεί για την πρόγνωση της κλινικής έκβασης των ασθενών με ΟΙΑΕΕ μετά από θεραπείες επαναιμάτωσης. Οι πιο σημαντικοί από αυτούς υποδηλώνουν τον βαθμό της υποαιμάτωσης αλλά και τον ρυθμό εξέλιξης του ισχαιμικού εμφράκτου.

Ο λόγος της έντασης της υποαιμάτωσης (Hypoperfusion Intensity Ratio-HIR) υπολογίζεται από τους χάρτες της T_{max} και ορίζεται ως ο λόγος του όγκου της περιοχής του εγκεφάλου με T_{max} > 10 δευτερόλεπτα εντός της περιοχής με T_{max} > 6 δευτερολέπτων. Οι Olivot et al.¹⁵⁶ παρουσίασαν το HIR για πρώτη φορά το 2014 και απέδειξαν στην βάση δεδομένων της μελέτης DEFUSE ότι ήταν προγνωστικός παράγοντας που σχετίζονταν με την εξέλιξη του εμφράκτου. Η διάμεση τιμή της αρχικής ταχύτητας εξέλιξης της ισχαιμίας στην DEFUSE 2 ήταν 3,2 mL/h (Interquartile Range IQR, 1,2–8,4). Η αρχική ταχύτητα εξέλιξης της ισχαιμίας αυξανόταν για κάθε τεταρτημόριο του δείκτη HIR. Οι ασθενείς με υψηλό HIR είχαν ταχύτερη αρχική ταχύτητα εξέλιξης της ισχαιμίας σε σχέση με τους ασθενείς με χαμηλό

HIR: 7,2 mL/h (IQR, 2,9-17,8) έναντι 1,6 mL/h (IQR, 0,1-3,3, $P < 0,001$). Τα δεδομένα αυτά υποστήριξαν και άλλες μελέτες οι οποίες κατέδειξαν ότι το HIR ήταν ένας ποσοτικός δείκτης της κατάστασης του παράπλευρου δικτύου και σχετιζόταν με την ταχύτητα εξέλιξης της ισχαιμικής βλάβης και την λειτουργική έκβαση των ασθενών. Ένα ευνοϊκό HIR ($\leq 0,5$) υποδηλώνει καλό παράπλευρο δίκτυο¹⁵⁷, καταλληλότητα του ασθενούς για ΜΘ¹⁵⁸, μικρότερη έκταση του πρώιμου εγκεφαλικού οιδήματος¹⁵⁹, σχετίζονταν με αυξημένη πιθανότητα διάνοιξης του αγγείου με την πρώτη διέλευση κατά την ΜΘ (first pass effect)¹⁶⁰ και καλή λειτουργική έκβαση¹⁶¹ ακόμη και σε ασθενείς με μεγάλο ισχαιμικό πυρήνα και καθυστερημένο χρόνο επανακαναλοποίησης. Άλλες μελέτες¹⁶² έδειξαν ότι ένα HIR μεγαλύτερο από 0,4 είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας της ταχείας ενδονοσοκομειακής εξέλιξης του εμφράκτου και μπορεί να χρησιμοποιηθεί προκειμένου να καθοδηγήσει τις αποφάσεις διαλογής και διακομίδης ασθενών σε ολοκληρωμένα κέντρα αντιμετώπισης ΟΙΑΕΕ με δυνατότητα ΜΘ. Αντίθετα, εάν το HIR είναι μικρότερο από 0,5¹⁶³, κάποιος μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο να παραλείψει την επαναληπτική απεικόνιση πριν προχωρήσει στον αγγειογράφο κατά την άφιξη σε ένα ολοκληρωμένο κέντρο αντιμετώπισης ΟΙΑΕΕ, υπό την προϋπόθεση ότι δεν έχει μεσολαβήσει κάποια δραματική αλλαγή της κλινικής εικόνας του ασθενούς κατά τη μεταφορά.

Οι Arenillas et al.¹⁶⁴ πρότειναν έναν άλλον παρόμοιο βιοδείκτη αιμάτωσης, που ονομάζεται μέσος rCBV (ή δείκτης CBV), ο οποίος προέκυψε διαιρώντας τον μέσο όρο όλων των τιμών CBV από την περιοχή με $T_{max} > 6$ δευτερολέπτων εντός του ισχαιμικού ημισφαιρίου προς τον μέσο όρο όλων των τιμών CBV από όλες τις περιοχές του εγκεφάλου με $T_{max} \leq 4$ δευτερόλεπτα, δηλαδή πρακτικά όλες τις περιοχές με σχεδόν φυσιολογική αιμάτωση. Ο δείκτης CBV προέβλεψε την εξέλιξη του εμφράκτου σε ασθενείς που είχαν επιτυχή επαναιμάτωση καθώς και σε εκείνους που έλαβαν ΜΘ, ανεξάρτητα από τον αρχικό

όγκο του ισχαιμικού πυρήνα ή τη θεραπευτική παρέμβαση στην οποία υποβλήθηκαν, ενώ στην ίδια βάση δεδομένων το HIR δεν φαινόταν να παρουσιάζει ανεξάρτητη συσχέτιση με την εξέλιξη του εμφράκτου. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι διαφορετικές πτυχές της δυναμικής των παράπλευρων δικτύων μπορεί να αντικατοπτρίζονται από τον δείκτη CBV σε σχέση και συγκριτικά με το HIR. Επειδή το HIR βασίζεται στην καθυστέρηση της αρτηριακής εισροής εντός του ισχαιμικού εγκεφαλικού ιστού, μπορεί κυρίως να αξιολογήσει την αρτηριακή φάση της παράπλευρης κυκλοφορίας. Το rCBV, από την άλλη πλευρά, μπορεί επίσης να αντανakλά και δεδομένα εκτίμησης της φλεβικής εκροής^{165,166}. Κάτι τέτοιο φαίνεται να συμφωνεί με την υψηλότερη προγνωστική αξία η οποία έχει καταδειχτεί σε μελέτες με ψηφιακή αγγειογραφία όπου φαίνεται πως οι βαθμολογίες των αγγειογραφικών παράπλευρων δικτύων όταν ενσωμάτωναν τόσο τις αρτηριακές όσο και τις φλεβικές ροές είχαν καλύτερη προγνωστική αξία. Αυτοί οι δύο δείκτες δεν είναι a priori ανταγωνιστικοί, αλλά αντίθετα ο δείκτης CBV και ο δείκτης HIR μπορούν να συνδυαστούν για να προσδιορίσουν με μεγαλύτερη ακρίβεια την κατάσταση του παράπλευρου δικτύου. Σε μια post hoc ανάλυση της μελέτης DEFUSE 3¹⁶⁷, οι ασθενείς με ΟΙΑΕΕ στους οποίους δεν επετεύχθη επαναιμάτωση και παρουσίαζαν δυσμενείς αξιολογήσεις του παράπλευρου δικτύου τόσο σε ό,τι αφορά τον δείκτη CBV όσο και στο HIR, παρουσίασαν εν τέλει τη μεγαλύτερη εξέλιξη του εμφράκτου στις 24 ώρες και μόνο το 4% αυτών των ασθενών παρουσίασε καλή λειτουργική έκβαση (FFO) στους 3 μήνες.

Ο ρυθμός εξέλιξης της ισχαιμίας στην πρώιμη φάση (Early Infarct Growth Rate- EIGR) προτάθηκε ως δείκτης από τους ερευνητές της μελέτης SELECT¹⁶⁸. Το EIGR ορίστηκε ως η αναλογία του αρχικού μεγέθους του εμφράκτου, με βάση τον όγκο του ισχαιμικού πυρήνα στην απεικόνιση αιμάτωσης, προς το χρόνο από την έναρξη του ΟΙΑΕΕ έως τη στιγμή της λήψης της απεικόνισης. Το EIGR συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τη

λειτουργική έκβαση των ασθενών. Το EIGR διαφέρει σε σχέση με τους δείκτες HIR/CBV index καθώς δεν στηρίζεται στην λογική της αξιολόγησης της κατάστασης της παράπλευρης κυκλοφορίας σε ένα ορισμένο χρονικό σημείο αλλά απεικονίζει την ταχύτητα της εξέλιξης του ισχαιμικού πυρήνα στο χρόνο, διακρίνοντας τους ασθενείς με αργή εξέλιξη της ισχαιμίας σε σχέση με αυτούς που παρουσιάζουν ταχεία εξέλιξη με όριο τα 10 ml/h. Σε μια άλλη μελέτη που χρησιμοποιήθηκε το EIGR¹⁶⁹, οι ασθενείς με γρήγορους ρυθμούς ανάπτυξης ισχαιμικού πυρήνα (>15 ml/ώρα) ήταν πιο πιθανό να ωφεληθούν από τη γεφύρωση με ΕΘ και να επιτύχουν επαναιμάτωση νωρίτερα, από τους ασθενείς που έλαβαν απευθείας ΜΘ.

Εκτός από την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στις θεραπείες επαναιμάτωσης, η ΠΝ μπορεί επίσης να εντοπίσει ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο πρώιμης νευρολογικής επιδείνωσης (early neurologic deterioration-END)¹⁷⁰ ή ασθενείς για τους οποίους η επαναιμάτωση μπορεί να είναι επιζήμια όσον αφορά την πιθανότητα αιμορραγικής μετατροπής. Ο πολύ χαμηλός όγκος αίματος (very low CBV-VLCBV) καθώς και η σημαντική παράταση του T_{max} >14 s φαίνεται ότι είναι οι πιο αξιόπιστοι προγνωστικοί παράγοντες της αιμορραγικής μετατροπής πριν από τη θεραπεία επαναιμάτωσης¹⁷¹. Ο VLCBV ορίστηκε ως CBV χαμηλότερο από 2,5 εκατοστημόρια συγκριτικά με τον φυσιολογικό εγκέφαλο στο ετερόπλευρο ημισφαίριο, ενώ με την χρήση της ουδού >2 ml VLCBV φαίνεται να υπάρχει εξαιρετική ευαισθησία ως προς την πρόγνωση σοβαρής αιμορραγικής μετατροπής¹⁷².

Δ. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοποί της παρούσας μελέτης είναι να:

A) Περιγράψει τα κλινικά και νευροαπεικονιστικά χαρακτηριστικά των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπείες επαναιμάτωσης (μηχανική θρομβεκτομή / ενδοφλέβια θρομβόλυση με αλτεπλάση και τενεκτεπλάση)

B) Προσδιορίσει την συσχέτιση αυτών με την ενδονοσοκομειακή και 90ήμερη θνησιμότητα καθώς και την λειτουργική/νευρολογική κατάσταση των ασθενών σε βάθος 3 μηνών.

Ε. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Ε1. “Επιλεξιμότητα ασθενών με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ που ωφελούνται από ενδοφλέβια θρομβόλυση στο παράθυρο 4.5-9 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων.”¹⁷³

Υλικά μέθοδοι

Αξιολογήσαμε προοπτικά διαδοχικούς ενήλικες ασθενείς με ΟΙΑΕΕ που εισήχθησαν στη διαπιστευμένη από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό ΑΕΕ μονάδα ΑΕΕ και αξιολογήσαμε το κατά πόσο πληρούν τα νευροαπεικονιστικά και κλινικά κριτήρια ένταξης της μελέτης EXTEND¹²¹ κατά τη διάρκεια μιας περιόδου εννέα μηνών, μετά την παρουσίαση των αποτελεσμάτων της μελέτης EXTEND στο Παγκόσμιο Συνέδριο Εγκεφαλικού Επεισοδίου 2018. Οι ασθενείς με ΟΙΑΕΕ θεωρήθηκαν κατάλληλοι για θεραπεία εάν παρουσιάζονταν στο τμήμα επειγόντων κατά το χρονικό διάστημα 4,5 έως 9 ώρες από την τελευταία φορά που είχαν ειδοθεί καλά-last seen well/LSW (ασθενείς στο λεγόμενο εκτεταμένο παράθυρο). Για τους ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο κατά την αφύπνιση (wake up), ο χρόνος έναρξης θεωρήθηκε το μέσο σημείο μεταξύ του LSW και του χρόνου αφύπνισης. Όλοι οι ασθενείς με απόφραξη MEAK που ήταν κατάλληλοι για ΜΘ αποκλείστηκαν από την ΕΘ, σύμφωνα με τα κριτήρια της μελέτης EXTEND. Η περίοδος της μελέτης αντιστοιχούσε στην εφαρμογή της ΠΝ με την χρήση του RAPID σε κάθε ασθενή που παρουσιάστηκε με συμπτώματα ΟΙΑΕΕ στο τμήμα επειγόντων περιστατικών μας και θεωρήθηκε πιθανός υποψήφιος για συστηματική και επαναιμάτωση για θεραπείες. Οι μιμητές ΑΕΕ αποκλείστηκαν από την τρέχουσα μελέτη με βάση κλινικά και νευροαπεικονιστικά κριτήρια.

Καταγράφηκαν όλα τα δημογραφικά στοιχεία και οι αγγειακοί παράγοντες κινδύνου^{174,175}. Η βαρύτητα του επεισοδίου εκτιμήθηκε με βάση την κλίμακα NIHSS. Ο

υποτύπος εγκεφαλικού επεισοδίου προσδιορίστηκε σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment¹⁷⁶: αθηροσκλήρωση μεγάλης αρτηρίας, καρδιοεμβολή, νόσος των μικρών αγγείων (lacunar stroke), κρυπτογενή ΑΕΕ και ΑΕΕ άλλης καθορισμένης αιτιολογίας.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν αρχικά σε επείγουσα νευροαπεικόνιση με την χρήση ΑΤ/ΑΑ/ΑΤΑ είτε ΜΤ/ΜΤΑ. Ο ισχαιμικός πυρήνας, η penumbra και το mismatch υπολογίστηκαν με την χρήση του λογισμικού RAPID (iSchemaView, Menlo Park, CA). Η σχετική μείωση του rCBF κάτω από 30% θεωρήθηκε ότι αντιστοιχεί στον ισχαιμικό πυρήνα και η παράταση της Tmax πάνω από 6 δευτερόλεπτα ($T_{max} > 6\text{sec}$) την penumbra. Το κύριο καταληκτικό σημείο ασφαλείας ήταν η συμπτωματική ενδοκρανιακή αιμορραγία (sICH) που ορίστηκε σύμφωνα με το μητρώο της SITS (τοπική ή απομακρυσμένη παρεγχυματώδης αιμορραγία τύπου 2 σε συνδυασμό με αύξηση της βαθμολογίας NIHSS >4 βαθμών ή που οδηγεί σε θάνατο εντός 22-36 ωρών). Τα λειτουργικά αποτελέσματα αξιολογήθηκαν στους τρεις μήνες χρησιμοποιώντας την τροποποιημένη κλίμακα Rankin (mRS) όπως περιγράφηκε προηγουμένως.

Η πιθανή καταλληλότητα για ΕΘ αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τα κλινικά και νευροαπεικονιστικά κριτήρια ένταξης της μελέτης EXTEND: I) Ηλικία άνω των 18 ετών. II) mRS-score <2 προ του επεισοδίου; III) NIHSS-βαθμολογία 4-26. IV) καμία αντένδειξη για ΕΘ. V) επαρκής όγκος υποαιματούμενων αλλά δυνητικά διασώσιμων περιοχών του εγκεφάλου, όπως υπολογίζονται με την ΠΝ: mismatch μεγαλύτερο από 1,2, και σε όγκο μεγαλύτερο από 10 ml και όγκος ισχαιμικού πυρήνα μικρότερος από 70 ml.

Στατιστικές αναλύσεις

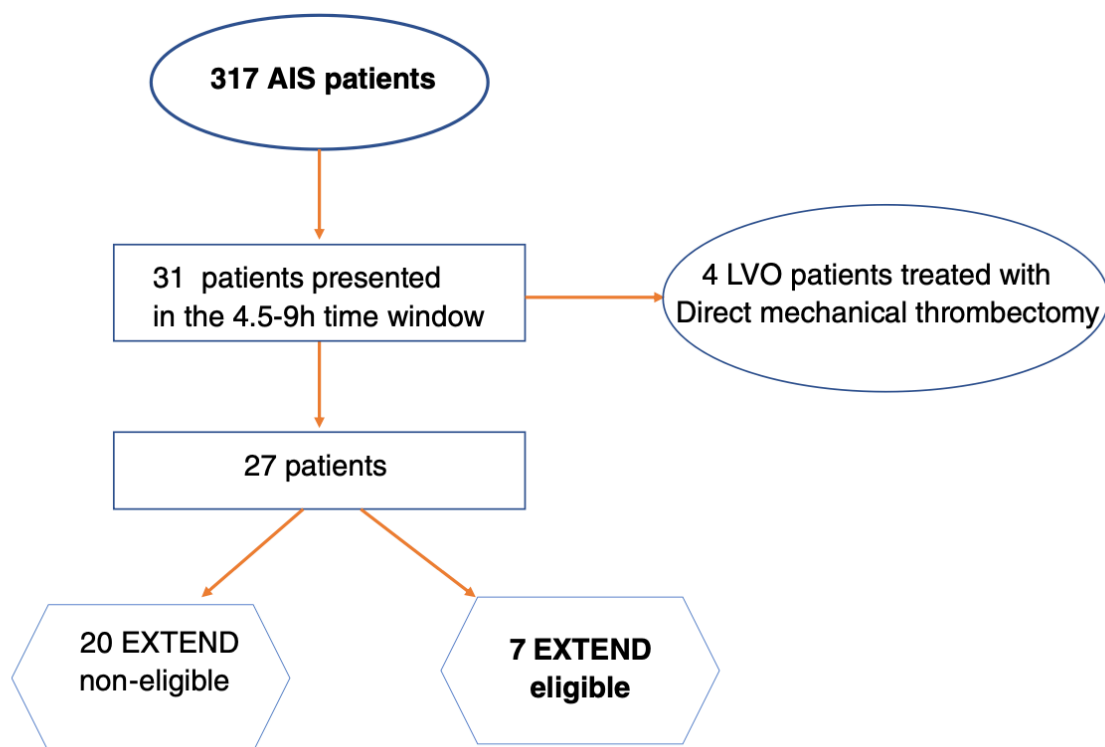
Συγκρίναμε τα βασικά χαρακτηριστικά και τα αποτελέσματα σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ ανάλογα με το αν πληρούσαν τα κριτήρια της μελέτης EXTEND ή όχι. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν με τις αντίστοιχες μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις (SDs), σε περιπτώσεις κανονικών κατανομών ή ως διάμεσοι με διατεταρτημοριακά εύρη (IQRs) σε περιπτώσεις μη κανονικών κατανομών. Πραγματοποιήθηκαν στατιστικές συγκρίσεις μεταξύ των δύο ομάδων με τη χρήση του unpaired t test, του Mann-Whitney U-test και του χ^2 test, ανάλογα με την περίπτωση. Οι στατιστικές αναλύσεις διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας το Stata Statistical Software Release 13 για Windows (College Station, TX, StataCorp LP).

Αποτελέσματα

Περιγραφή του δείγματος

Η ομάδα μελέτης μας αποτελούνταν από 317 ασθενείς με ΟΙΑΕΕ (που επιβεβαιώθηκαν με νευροαπεικόνιση) και μεταξύ αυτών 31 (9,8%) παρουσιάστηκαν στο χρονικό παράθυρο 4,5-9 ωρών (Εικόνα 1). Τέσσερις ασθενείς αποκλείστηκαν από την τελική ανάλυση επειδή παρουσίασαν απόφραξη ΜΕΑΕΚ και υποβλήθηκαν σε ΜΘ εντός 6 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων (n=1) ή στο εκτεταμένο χρονικό διάστημα των 6-24 ωρών (n=3) σύμφωνα με τα κριτήρια της μελέτης DEFUSE 3. Επτά ασθενείς (2,2%) πληρούσαν τα κριτήρια νευροαπεικόνισης της EXTEND. Κανείς ασθενείς δεν παρουσίαζε ισχαιμικό πυρήνα στην απεικόνιση αιμάτωσης, ενώ ο μέσος όγκος της penumbra ήταν σχετικά μικρός ($17,0 \pm 11,8$ ml). Τέσσερις ασθενείς (1,3%) πληρούσαν τόσο τα κλινικά όσο και τα νευροαπεικονιστικά κριτήρια της EXTEND και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ΕΘ. Οι υπόλοιποι 3 ασθενείς δεν έλαβαν tPA (ενεργοποιητής ιστικού πλασμινογόνου) λόγω χαμηλού

NIHSS (<4 βαθμοί), υψηλού INR (>1,7) και θεραπείας με από του στόματος νεότερα αντιπηκτικά. Ο επιπολασμός της απόφραξης MEAE ήταν 14,3% σε ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια της EXTEND και 15,0% σε ασθενείς που δεν τα πληρούσαν. Ο πιο διαδεδομένος υποτύπος ΟΙΑΕΕ και στις δύο κατηγορίες ασθενών ήταν η καρδιοεμβολή (57% και 35% αντίστοιχα).



Ο Πίνακας 1 δείχνει τις συγκρίσεις των βασικών χαρακτηριστικών, των υποτύπων ΑΕΕ και των αποτελεσμάτων μεταξύ ασθενών με ΟΙΑΕΕ που εμφανίστηκαν εντός 4,5-9 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων που πληρούσαν (n=7) ή όχι (n=20) τα EXTEND κριτήρια νευροαπεικόνισης. Στην συντριπτική πλειονότητά τους οι ασθενείς που δεν πληρούσαν τα κριτήρια νευροαπεικόνισης, δεν εμφάνιζαν καμμία διαταραχή αιμάτωσης (17/20) ενώ από αυτούς τους ασθενείς, ένας μικρός αριθμός (5/17) διαγνώστηκαν με μικροκενοχωριώδες έμφρακτο ή πολύ μικρής διαμέτρου ισχαιμικές βλάβες. Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν ως προς τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά, τους υποτύπους ΑΕΕ αλλά και τα καταληκτικά σημεία, με εξαίρεση τον χρόνο που μεσολάβησε μεταξύ LSW και εισαγωγής

στο νοσοκομείο που ήταν μικρότερος στους ασθενείς που πληρούσαν κριτήρια EXTEND καθώς του όγκου της penumbra που ήταν επίσης μικρότερος στους κατάλληλους ασθενείς EXTEND (πίνακας 1). Το ποσοστό της ΕΘ ήταν σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια νευροαπεικόνισης EXTEND (57%; 4/7) από ότι σε ασθενείς που δεν πληρούσαν τα κριτήρια νευροαπεικόνισης EXTEND (10%; 2/20) που αντιμετωπίστηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια της μελέτης WAKE UP. Δεν υπήρξε αιμορραγική επιπλοκή (sICH ή συστηματική αιμορραγία) σε κανέναν από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ΕΘ. Επίσης, δεν τεκμηριώσαμε καμία περίπτωση στοματογλωσσικού οιδήματος που να περιπλέκει την ΕΘ. Η διάμεση βαθμολογία mRS στους τρεις μήνες ήταν 0 (εύρος: 0-3) μεταξύ των ασθενών που πληρούσαν τα κριτήρια της EXTEND.

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά του δείγματος ανάλογα με το αν πληρούσαν ή όχι τα νευροαπεικονιστικά κριτήρια της EXTEND

Variable	EXTEND Neuroimaging eligible (n = 7)	EXTEND Neuroimaging ineligible (n = 20)	p value
Age (median, IQR, years)	78(67–84)	70 (66–80)	0.561
Females (%)	57	50	0.745
Hypertension (%)	71.4	78.9	0.686
Diabetes mellitus (%)	28.6	15	0.426
Hyperlipidemia (%)	14.3	45	0.148
Atrial fibrillation (%)	28.6	15	0.426
Coronary artery disease (%)	14.3	20	0.738
Peripheral artery disease (%)	0	15	0.277
Previous stroke/TIA (%)	0	25	0.143
Current smoking (%)	0	25	0.143
Disability prior stroke (%)	14.3	15	0.963
Antiplatelet pretreatment(%)	28.6	25	0.853
Anticoagulant pretreatment(%)	28.6	15	0.426
Statins(%)	0	30	0.100
NIHSS admission (median, IQR)	5 (4–5)	4 (2–5)	0.208
LSW to admission time (min)	285(275–300)	365 (300–443)	0.015
Wake up (%)	14.3	45	0.148
Mean ischemic core volume, ml (rCBF<30%)	0	5.17 ± 11.89	0.162
Mean volume of critical hypoperfusion, ml (Tmax > 6 s)	17.0 ± 11.8	10.55 ± 28.6	0.016
Mean mismatch volume, ml	17.0 ± 11.8	8.55 ± 24.2	0.007
LVO (%)	14.3	15	0.963
Anterior circulation (%)	71.4	75	0.853
Type of stroke (%)			0.380
LAA	0	25	
Cardioembolic	57.1	35	
SVD	0	15	
Cryptogenic	28.6	20	
Other	14.3	5	
IVT (%)	57.1	10	0.010
Door-to-tPA bolus time (min)*	48 (37–63)	97.5 (75–120)	0.064
sICH* (%)	0	0	>0.999
mRS at three months (range)	0 (0–3)	1 (0–2)	0.976

*among patients treated with IVT

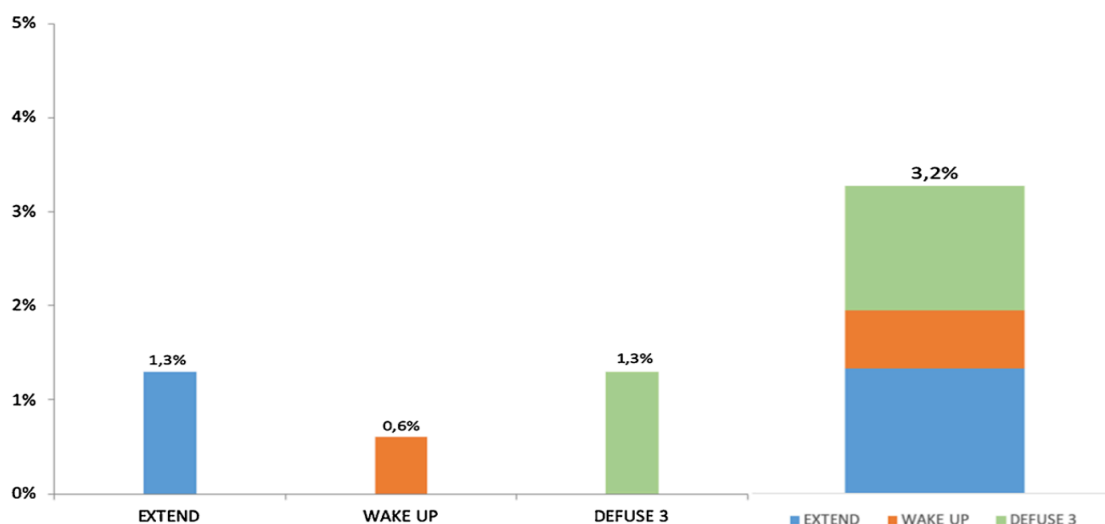
TIA: Transient ischemic attack, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, LSW: Last seen well, rCBF: relative Cerebral Blood Flow, LVO: Large vessel occlusion, LAA: Large artery atherosclerosis, SVD: Small vessel disease, IVT: intravenous thrombolysis, sICH: symptomatic intracranial hemorrhage, SD: standard deviation, IQR: interquartile range, mRS: modified Rankin Scale, and EXTEND: EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits trial

Συζήτηση-Συμπεράσματα

Η καθημερινή κλινική εμπειρία μας υποδηλώνει ότι το 9,8% των διαδοχικών ασθενών με ΟΙΑΕΕ παρουσιάζονται στο εκτεταμένο παράθυρο των 4,5-9 ωρών και το 2,2% εξ αυτών πληροί τα νευροαπεικονιστικά κριτήρια της μελέτης EXTEND για χορήγηση ΕΘ. Όταν χρησιμοποιηθούν τόσο τα νευροαπεικονιστικά όσο και τα κλινικά κριτήρια της μελέτης EXTEND τελικά μόνο το 1,3% των ασθενών με ΟΙΑΕΕ είναι κατάλληλοι για ΕΘ (αριθμός που απαιτείται για τον έλεγχο-numbers needed to screen: 77). Θα πρέπει να επισημανθεί ότι

επιπλέον 10% των μη επιλέξιμων ασθενών με βάση τα κριτήρια της EXTEND πληρούν τα κριτήρια της μελέτης WAKE UP στο καθυστερημένο χρονικό παράθυρο των 4,5-9 ωρών και μπορούν να αντιμετωπιστούν με ΕΘ. Έτσι, ο συνδυασμός ATA και MT εγκεφάλου στο χρονικό παράθυρο των 4,5-9 ωρών μπορεί να αυξήσει τα ποσοστά χορήγησης ΕΘ κατά 1,9% (1,3% λόγω ATA χρησιμοποιώντας τα κριτήρια EXTEND και 0,6% λόγω MT χρησιμοποιώντας τα κριτήρια της μελέτης WAKE UP) μεταξύ διαδοχικών ασθενών με ΟΙΑΕΕ (αριθμός που απαιτείται για τον έλεγχο: 53). Τέλος, η χρήση της ΠΝ αύξησε την ένδειξη για θεραπείες επαναιμάτωσης σύμφωνα με τα κριτήρια EXTEND, WAKE UP και DEFUSE 3 κατά 3,2% (Εικόνα 5) μεταξύ διαδοχικών ασθενών με ΟΙΑΕΕ (αριθμός που απαιτείται για τον έλεγχο: 31).

Εικόνα 5. Ποσοστά αύξησης της επιλεξιμότητας για θεραπείες επαναιμάτωσης σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ που εμφανίζονται στα εκτεταμένα παράθυρα όταν εφαρμόζονται τα κριτήρια των μελετών EXTEND, WAKE UP και DEFUSE 3 (EXTEND=μπλε, WAKE UP=πορτοκαλί, DEFUSE-3=πράσινο).



Η μελέτη μας παρέχει νέες πληροφορίες σχετικά με την επιλογή των ασθενών στο εκτεταμένο χρονικό παράθυρο με τη χρήση της ΠΝ σε ασθενείς που μπορούν να λάβουν ΕΘ

ενώ δεν είναι κατάλληλοι για μηχανική θρομβεκτομή. Η συντριπτική πλειοψηφία (85%) των διαδοχικών ασθενών με ΟΙΑΕΕ που παρουσιάστηκαν στο χρονικό διάστημα 4,5-9 ωρών δεν εμφάνισαν απόφραξη ΜΕΑΚ. Αντίθετα, στον πληθυσμό της μελέτης EXTEND, απόφραξη ΜΕΑΕΚ ήταν παρούσα στο 70% των ασθενών. Ομοίως, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 3 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (RCTs) (EXTEND, ECASS-4 και EPITHET) ανέφερε επίσης επιπολασμό απόφραξης μεγάλων αγγείων μεταξύ 60 και 70% των ασθενών¹²⁴. Ωστόσο, δεν είναι διαθέσιμα τα αρχεία του screening των ασθενών σε καμμία από αυτές τις τρεις μελέτες και επομένως ο επιπολασμός της απόφραξης ΜΕΑΕΚ σε έναν μη επιλεγμένο πληθυσμό ασθενών με ΟΙΑΕΕ που παρουσιάζονται πέρα από το παράθυρο των 4,5 ωρών είναι επί του παρόντος άγνωστος¹⁷⁷.

Ορισμένοι περιορισμοί της παρούσας μελέτης θα πρέπει να αναφερθούν: τα συμπεράσματά μας προέρχονται από περιορισμένο αριθμό ασθενών σε ένα κέντρο και σε σύντομο χρονικό διάστημα. Κατά συνέπεια απαιτούν ανεξάρτητη επιβεβαίωση σε μεγαλύτερα σύνολα δεδομένων. Ωστόσο, αξιολογήσαμε προοπτικά όλους τους επιλέξιμους ασθενείς με ΟΙΑΕΕ εφαρμόζοντας αυστηρά κριτήρια νευροαπεικόνισης πρόσφατων θετικών μελετών για θεραπείες επαναιμάτωσης. Ένας επιπλέον περιορισμός συνίσταται στην απουσία δυνατότητας σάρωσης του συνόλου του εγκεφαλικού παρεγχύματος με την αξονική τομογραφία αιμάτωση, τεχνική που μπορεί να οδηγεί σε περιορισμό της δυνατότητας πλήρους απεικόνισης της penumbra.

Συμπερασματικά, η μελέτη μας καταδεικνύει ότι η εφαρμογή της ΠΝ και των κλινικών κριτηρίων της EXTEND σε διαδοχικούς ασθενείς με ΟΙΑΕΕ αυξάνει την επιλεξιμότητα για χορήγηση ΕΘ στο εκτεταμένο χρονικό παράθυρο των 4,5-9 ωρών μόνο κατά 1,3%. Δεν υπήρχαν ζητήματα ασφάλειας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ΕΘ στο

παράθυρο αυτό με την χρήση της ΠΝ. Η ΠΝ ως μέρος της ροής εργασιών απεικόνισης σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ στο χρονικό πλαίσιο 4,5-9 ωρών, μπορεί να οδηγήσει σε συνολική αύξηση 3,2% των θεραπειών επαναιμάτωσης. Αυτά τα δεδομένα μπορεί να βοηθήσουν στην αποτελεσματικότερη κατανομή των διαθέσιμων πόρων, προκειμένου να επιτευχθεί αύξηση των θεραπειών επαναιμάτωσης για ασθενείς με ΟΙΑΕΕ.

E2. «Η χρήση πολυπαραμετρικής απεικόνισης προ της χορήγησης ενδοφλέβιας θρομβόλυσης σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ είναι ασφαλής και αποτελεσματική.»¹⁷⁸

ΥΛΙΚΑ – ΜΕΘΟΔΟΙ

Αξιολογήσαμε αναδρομικά διαδοχικούς ασθενείς με ΟΙΑΕΕ που έλαβαν ΕΘ. Οι ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη εάν πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια: 1. ηλικία άνω των 18 ετών, 2. κλινικά διαγνωσμένο ΟΙΑΕΕ με μετρήσιμο νευρολογικό έλλειμμα στην κλίμακα NIHSS, που εμφανίζεται εντός του παραθύρου των 4,5 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, 3. Θεωρήθηκαν κατάλληλοι για το εκτεταμένο χρονικό παράθυρο των 4,5-9 ωρών, εάν προσήλθαν μετά από 4,5 ώρες και νωρίτερα από 9 ώρες από την τελευταία φορά που εμφανίστηκαν καλά (ασθενείς στο εκτεταμένο παράθυρο), σύμφωνα με τα κλινικά και νευροαπεικονιστικά κριτήρια της EXTEND¹²¹. 4. Αφυπνίστηκαν με συμπτώματα εγκεφαλικού επεισοδίου (wake up stroke) και αντιμετωπίστηκαν σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης WAKE-UP¹²². 5. Ασθενείς με ΟΙΑΕΕ που υποβάλλονταν σε ΕΘ. Όλοι οι ασθενείς με απόφραξη ΜΕΑΕΚ που υποβλήθηκαν σε ΜΘ αποκλείστηκαν. Τα παροδικά ισχαιμικά επεισόδια και οι μμητές ΟΙΑΕΕ αποκλείστηκαν από την τρέχουσα μελέτη με βάση κλινικά και νευροαπεικονιστικά κριτήρια.

Ο πληθυσμός της μελέτης χωρίστηκε σε δύο διαφορετικές ομάδες σύμφωνα με το πρωτόκολλο νευροαπεικόνισης που χρησιμοποιήθηκε κατά την εισαγωγή και πριν από τη χορήγηση ΕΘ σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ [με Πολυπαραμετρική Νευροαπεικόνιση (PIN+) έναντι χωρίς πολυπαραμετρική νευροαπεικόνιση (PIN-)]. Αξίζει να σημειωθεί ότι το πρωτόκολλο νευροαπεικόνισης τροποποιήθηκε στο κέντρο μας τον Δεκέμβριο του 2017 μετά την εισαγωγή της απεικόνισης αιμάτωσης (με λογισμικό RAPID) και τον Αύγουστο του 2018 μετά τη δημοσίευση της μελέτης WAKE-UP. Οι ασθενείς του πρώτου σκέλους της μελέτης

(PIN -) υποβλήθηκαν σε επείγουσα νευροαπεικόνιση με την χρήση είτε αξονικής τομογραφίας χωρίς σκιαγραφικό (AT), με ή χωρίς αξονική αγγειογραφία (ATA), είτε MT/MA με απόφαση του θεράποντος ιατρού. Οι ασθενείς του δεύτερου σκέλους της μελέτης (PIN+) υποβλήθηκαν σε AT/AA/ATA ή MT/MTA, εκτός εάν παρουσίαζαν ορισμένες αντενδείξεις (π.χ. νεφρική ανεπάρκεια, σοβαρές προηγούμενες αλλεργικές αντιδράσεις σε ιωδιούχους παράγοντες κ.λπ.). Η ATA πραγματοποιήθηκε με χρήση δύο συνεχόμενων τομών πάχους 2.5 εκ, ξεκινώντας από το επίπεδο του κύκλου του Willis για τους περισσότερους ασθενείς, χαμηλότερα για όσους παρουσιάζουν συμπτώματα που υποδηλώναν ισχαιμία του οπίσθιου βόθρου και υψηλότερα για όσους παρουσιάζαν συμπτώματα που υποδηλώναν ισχαιμία του φλοιού. Ο ισχαιμικός πυρήνας ($rCBF < 30\%$), η penumbra ($T_{max} > 6s$) και το mismatch, εκτιμήθηκαν χρησιμοποιώντας το RAPID όπως περιγράφηκε προηγουμένως στην προηγούμενη μελέτη (E1). Το σημείο υπέρπυκνου αγγείου (HVS), ένας εξαιρετικά ειδικός δείκτης αρτηριακής απόφραξης, αναγνωρίστηκε σε αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό εάν ο αυλός οποιασδήποτε, μη ασβεστοποιημένης, ενδοκρανιακής αρτηρίας εμφανιζόταν πιο πυκνός από τις γειτονικές ή ισοδύναμες ετερόπλευρες αρτηρίες. Το μήκος του θρόμβου ποσοτικοποιήθηκε με βάση την αξονική αγγειογραφία¹⁷⁹. Η απόφραξη MEAEK ορίστηκε ως απόφραξη της έσω καρωτίδας (ICA), της βασικής αρτηρίας (BA) και του πρώτου τμήματος της Μέσης Εγκεφαλικής Αρτηρίας (MCA-M1). Τα ευρήματα της AT/MT ερμηνεύτηκαν και εξήχθησαν ανεξάρτητα από έμπειρους νευρολόγους ή νευροακτινολόγους που ήταν τυφλοί ως προς τα κλινικά αποτελέσματα.

Οι ακόλουθες παράμετροι καταγράφηκαν για όλους τους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν: 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά, 2. Ιστορικό παραγόντων αγγειακού κινδύνου (σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, κάπνισμα, υπερχοληστερολαιμία, στεφανιαία νόσος, περιφερική αρτηριοπάθεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και βαλβιδοπάθεια)

όπως προηγουμένως περιεγράφηκε [E1] 3. Προηγούμενο ιστορικό ΑΕΕ ή ΤΙΑ 4. Τιμές εργαστηριακών εξετάσεων κατά την εισαγωγή [συνολικός αριθμός αιμοπεταλίων, επίπεδα γλυκόζης και λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL)], 5. Τιμές συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά την εισαγωγή (μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας αυτοματοποιημένες περιχειρίδες αρτηριακής πίεσης). Η βαρύτητα του εγκεφαλικού επεισοδίου αξιολογήθηκε με την NIHSS κατά την εισαγωγή, 2 ώρες και 24 ώρες μετά την ΕΘ και κατά την έξοδο. Τα καταληκτικά σημεία σε σχέση με την ασφάλεια περιελάμβαναν ποσοστά συμπτωματικής ενδοκράνιας αιμορραγίας (sICH), ποσοστά οποιασδήποτε ενδοκράνιας αιμορραγίας στις 24ωρες τεκμηριωμένης με μελέτες νευροαπεικόνισης μετά τη ΕΘ και θνησιμότητα στους 3 μήνες μετά το ΟΙΑΕΕ. Η sICH ορίστηκε χρησιμοποιώντας τους ορισμούς της μελέτης SITS (τοπική ή απομακρυσμένη παρεγχυματική αιμορραγία τύπου 2 σε συνδυασμό με αύξηση της βαθμολογίας NIHSS >4 βαθμών ή που οδηγεί σε θάνατο \22–36 ώρες). Οποιαδήποτε ενδοκράνια αιμορραγία καταγράφηκε σύμφωνα με τα κριτήρια ECASS¹⁸⁰. Τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν τον χρόνο από την προσέλευση έως την έναρξη της ΕΘ (door-to-needle time), νευρολογική βελτίωση στις 24 ώρες και κατά την έξοδο, και λειτουργική κατάσταση κατά την έξοδο και στους 3 μήνες με τη χρήση της mRs. Η λειτουργική ανεξαρτησία (functional independence-FI) και η ευνοϊκή λειτουργική έκβαση (favourable functional outcome-FFO) ορίστηκαν ως mRS-score 0-2 ή mRS-score 0-1 στους 3 μήνες, αντίστοιχα. Η σοβαρότητα του εγκεφαλικού επεισοδίου και η λειτουργική έκβαση (mRS) κατά την έξοδο και στους 3 μήνες αξιολογήθηκαν από πιστοποιημένους αγγειακούς νευρολόγους.

Στατιστικές αναλύσεις

Όλες οι δυαδικές μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως ποσοστά, ενώ οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν με τις αντίστοιχες μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις (SDs), σε περιπτώσεις κανονικών κατανομών ή ως διάμεσοι με διατεταρτημοριακά εύρη (IQRs) σε περιπτώσεις μη κανονικών κατανομών. Οι στατιστικές συγκρίσεις μεταξύ των δύο ομάδων διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας unpaired t test, Mann-Whitney U-test, χ^2 και Fisher exact test, ανάλογα με την περίπτωση. Η κατανομή των βαθμολογιών mRS στους 3 μήνες μεταξύ ασθενών που έλαβαν θεραπεία πριν και μετά την εφαρμογή RAPID συγκρίθηκε χρησιμοποιώντας τη δοκιμή Cochran-Mantel Haenszel και univariable/multivariable ordinal logistic regression (shift analysis).

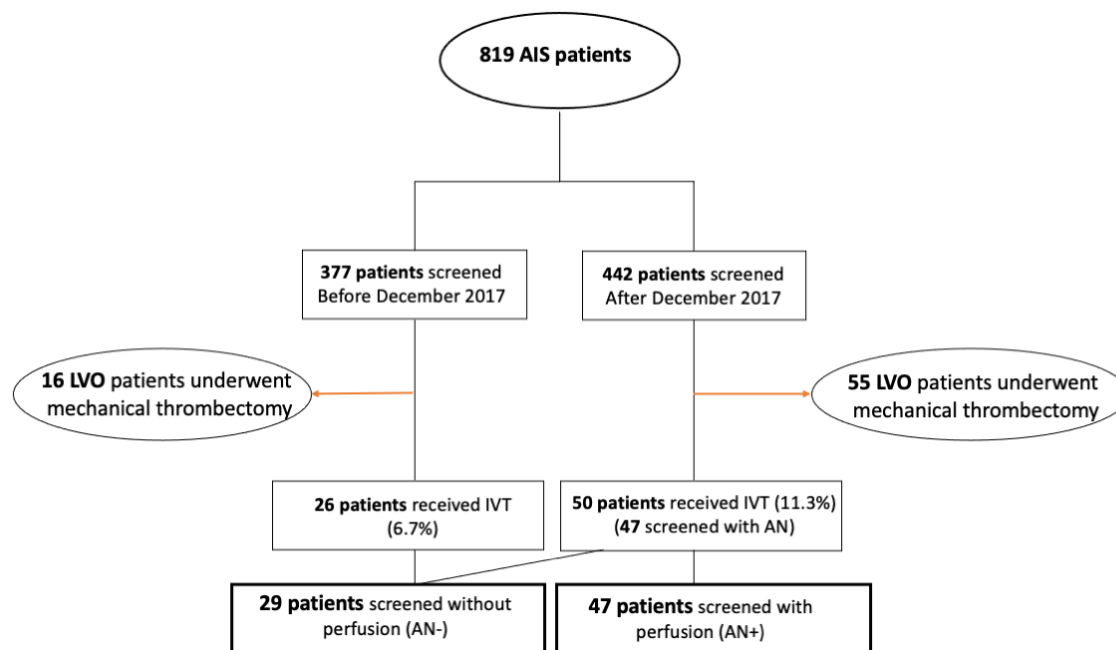
Όλα τα αποτελέσματα των καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας αξιολογήθηκαν περαιτέρω σε univariable and multivariable binary logistic regression models με προσαρμογή (adjustment) για τους εκ των προτέρων καθορισμένους συγχυτές της NIHSS κατά την εισαγωγή, καθώς και της ηλικίας. Οι μεταβλητές που τελικά φαινόταν να έχουν ανεξάρτητη συσχέτιση στις multivariable logistic and ordinal regression analyses με τα καταληκτικά σημεία, επιλέχθηκαν με κριτήριο alpha value $< 0,05$ και οι σταθμισμένες συσχετίσεις δόθηκαν ως λόγοι πιθανοτήτων (odds ratio - ORs) ή κοινές αναλογίες πιθανοτήτων (common ORs-cORs), με τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CI).

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις διεξήχθησαν με το Stata Statistical Software Release 13 (College Station, TX, StataCorp LP).

Αποτελέσματα

Περιγραφή του δείγματος

Συνολικά οκτακόσιοι δεκαεννέα ασθενείς υποβλήθηκαν σε διαλογή στα πλαίσια ΟΙΑΕΕ μεταξύ Φεβρουαρίου 2015 και Ιανουαρίου 2021. Το πλήρες διάγραμμα ροής της μελέτης μας φαίνεται στο σχήμα:



Τριακόσιοι εβδομήντα επτά ασθενείς εξετάστηκαν πριν από τον Δεκέμβριο του 2017 και είκοσι έξι έλαβαν ΕΘ, ενώ τετρακόσιοι σαράντα δύο εξετάστηκαν μετά τον Δεκέμβριο του 2017 και πενήντα ασθενείς μεταξύ αυτών έλαβαν ΕΘ (τρεις από αυτούς δεν είχαν ελεγχθεί με προηγούμενη ΠΝ λόγω αντενδείξεων). Η τελική μας κοόρτη αποτελούνταν από 76 ασθενείς με ΟΙΑΕΕ που έλαβαν ΕΘ σε όλη την περίοδο της μελέτης. Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν επεμβατική θεραπεία επαναιμάτωσης με μηχανική θρομβεκτομή εξαιρέθηκαν από την ανάλυσή μας (n=71). Είκοσι εννέα ασθενείς έλαβαν ΕΘ χωρίς προηγούμενη πολυπαραμετρική νευροαπεικόνιση (ΠΝ-) και σαράντα επτά ασθενείς με τη χρήση πολυπαραμετρικής νευροαπεικόνισης (ΠΝ+). Το ποσοστό ΕΘ αυξήθηκε από 10 ασθενείς ετησίως στην ομάδα ΠΝ- σε 15 ασθενείς ετησίως στην ομάδα ΠΝ+. Τα βασικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων θεραπείας συνοψίζονται στον Πίνακα . Οι ασθενείς στην

ομάδα ΠΝ+ ήταν μεγαλύτεροι ηλικιακά σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ($p=0,003$) από τους ασθενείς της ομάδας ΠΝ- (μέση ηλικία 73 ετών έναντι 63 ετών αντίστοιχα). Οι μέσες τιμές NIHSS εισαγωγής ήταν 4 βαθμοί (IQR:2-7) στην ομάδα ΑΝ- και 5 βαθμοί (IQR:4-9) στην ομάδα ΑΝ+, διαφορά που ήταν επίσης σημαντική ($p=0,047$). Η συχνότητα εμφάνισης αποφράξεων ΜΕΑΚ ήταν 17,2% στην ομάδα ΠΝ- και 19,1% στην ομάδα ΠΝ+ ($p=0,835$). Η εντόπιση του ΟΙΑΕΕ στην οπίσθια κυκλοφορία ήταν πιο συχνή στην ομάδα ΠΝ- (34,5%) από ότι στη δεύτερη ομάδα μελέτης (19,1%). Ο διάμεσος χρόνος που μεσολάβησε από την έναρξη των συμπτωμάτων (ή την LSW) έως την έναρξη της ΕΘ ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στη δεύτερη ομάδα [198 λεπτά (IQR 151-240) σε ΠΝ+ έναντι 121 λεπτά (IQR:130-220) σε ΠΝ-; $p<0,001$], ενώ ο χρόνος door-to-needle ήταν σχεδόν πανομοιότυπος μεταξύ των δύο ομάδων [διάμεσος 44 λεπτά (IQR 36-60) σε ΑΝ- έναντι 45 λεπτά (IQR:30-61) σε ΑΝ+. $p=0,956$]. Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία σύμφωνα με βάση το πρωτόκολλο της μελέτης EXTEND ή WAKE UP ήταν σημαντικά υψηλότερο στη δεύτερη ομάδα μελέτης (23,4% έναντι 3,4%, $p=0,020$). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αλτεπλάση, εκτός από τέσσερις ασθενείς στο ΑΝ+ με αποφράξεις μεγάλων αγγείων, που έλαβαν θεραπεία με τενεκτεπλάση.

Πίνακας 2. Βασικά χαρακτηριστικά ασθενών που επιλέχθηκαν χωρίς (ΑΝ-) και με (ΑΝ+) την χρήση ΠΝ. Στον πίνακα ΑΝ+ αντιστοιχεί σε ΠΝ+, και ΑΝ – αντιστοιχεί σε ΠΝ-.

Baseline Characteristics	AN– (<i>n</i> = 29)	AN+ (<i>n</i> = 47)	<i>p</i> -Value
Age, years (mean, SD)	63 ± 16	73 ± 13	0.003
Weight, kg (mean, SD)	82 ± 18	80 ± 21	0.631
Smoking (%)	27.6%	25.5%	0.850
Hypertension (%)	72.4%	57.4%	0.189
Diabetes (%)	31.0%	17.0%	0.154
Hypercholesterolemia (%)	27.6%	42.6%	0.189
Prior stroke (%)	3.4%	4.3%	0.861
Prior TIA (%)	0.0%	6.4%	0.165
Congestive heart failure (%)	3.0%	0.0%	0.200
Valvular disease (%)	6.9%	0.0%	0.068
Coronary artery disease (%)	10.3%	4.3%	0.298
Peripheral Arterial Disease (%)	3.4%	6.4%	0.578
Extended window 4.5–9 h (%)	0.0%	14.9%	0.029
Wake up stroke (%)	3.4%	8.5%	0.387
Extended window or wake up	3.4%	23.4%	0.020
NIHSS-score on admission, points (median, IQR)	4 (2–7)	5 (4–9)	0.047
Systolic BP on admission, mmHg (mean ± SD)	152 ± 34	153 ± 21	0.837
Diastolic BP on admission, mmHg (mean ± SD)	80 ± 15	82 ± 14	0.549
Platelet count on admission, ×10 ⁹ /L (mean ± SD)	267 ± 152	228 ± 83	0.477
LDL on admission, mg/dL (mean ± SD)	137.5 ± 49	129.5 ± 34	0.554
Glucose on admission, mg/dL (mean ± SD)	129 ± 39	129 ± 39	0.174
Onset-to-imaging time, min (median, IQR)	105 (87.5–161)	160 (120–202.5)	0.011
Door-to-needle time, min (median, IQR)	43.5 (36–60)	45 (30–61)	0.956
Onset-to-treatment time (median, IQR)	121 (110–153)	197.5 (151–240)	<0.001
ASPECTS (median, IQR)	10 (9–10)	10 (9–10)	0.278
Duration of Hospitalization (median, IQR)	10 (8–18)	9.5 (5–16.5)	0.725
Location of stroke in the left hemisphere (%)	43.2%	56.8%	0.564
Location of stroke in posterior circulation (%)	34.5%	19.1%	0.199
Hyperdense vessel sign in CT (%)	3.6%	4.3%	0.870
MR imaging (%)	6.9%	10.6%	0.584
Thrombus length, mm (median, IQR)	8.5 (5.75–14)	12 (9–20)	0.053
Large Vessel occlusion (%)	17.2%	19.1%	0.835
Medium Vessel Occlusion (%)	44.8%	40.4%	0.706

Blood pressure, BP; National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS; interquartile range, IQR; Alberta Stroke Program Early CT score, ASPECTS; standard deviation, SD.

Τα νευροαπεικονιστικά χαρακτηριστικά των ασθενών συνοψίζονται στους Πίνακες 2 και 3. Το διάμεσο μήκος θρόμβου έτεινε να είναι υψηλότερο στην ομάδα ΠΝ+ (12 έναντι 9 mm, $p=0,053$). Η διάμεση βαθμολογία ASPECTS και η παρουσία ενός HVS ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων μελέτης. Απεικόνιση με MT πραγματοποιήθηκε στο 6,9% των ασθενών με ΠΝ- και στο 10,3% των ασθενών με ΠΝ+ ($p=0,584$). Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε απεικόνιση αιμάτωσης, ο μέσος όγκος του ισχαιμικού πυρήνα υπολογίστηκε στα $2,1 \pm 1,2$ ml και ο μέσος όγκος της penumbra ήταν $16,3 \pm 4,0$ ml (Πίνακας).

Πίνακας 3. Νευροαπεικονιστικά χαρακτηριστικά ασθενών που υπεβλήθησαν σε ΠΝ.

Mean ischemic core volume (rCBF < 30%) (mean $\pm$ SD) (mL)	2.1 $\pm$ 1.2
Mean volume of critical hypo perfusion (Tmax > 6 s) (mean $\pm$ SD) (mL)	16.3 $\pm$ 4
Mean mismatch volume (mean $\pm$ SD) (mL)	13.5 $\pm$ 3.3

Ο Πίνακας συνοψίζει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στις δύο ομάδες ασθενών. Απουσίαζε μόνο από μία αξιολόγηση παρακολούθησης mRS 3 μηνών σε κάθε ομάδα της μελέτης. Η νευρολογική κατάσταση που αξιολογήθηκε με την NIHSS στις 2 ώρες, 24 ώρες και κατά την έξοδο από το νοσοκομείο ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων. Τα ποσοστά sICH (3,4% έναντι 0%, $p = 0,2$) και οποιασδήποτε ενδοκράνιας αιμορραγίας (6,9% έναντι 10,6%, $p = 0,584$) ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων. Τα ποσοστά FFO στους 3 μήνες (75% έναντι 78,3%, $p = 0,746$), FI 3 μηνών (82,1% έναντι 89,1%, $p = 0,394$) και θνησιμότητας 3 μηνών (0% έναντι 4,3%, $p = 0,263$) δεν διέφεραν επίσης σε σημαντικό βαθμό μεταξύ των δύο ομάδων. Μια δευτερεύουσα ανάλυση που περιορίστηκε στους ασθενείς στο πρώιμο χρονικό παράθυρο δείχνει παρόμοια αποτελέσματα.

Πίνακας 4. Τα αποτελέσματα ως προς τα καταληκτικά σημεία στους ασθενείς που υποβλήθηκαν (IIN+) και σε αυτούς που δεν υποβλήθηκαν σε IIN (IIN-)

Outcomes	AN– (n = 29)	AN+ (n = 47)	p-Value
Any Hemorrhagic transformation (%)	6.9%	10.6%	0.584
Symptomatic Intracranial Hemorrhage (%)	3.4%	0.0%	0.200
NIHSS-score 2 h, points (median, IQR)	2 (0.5–3.5)	3 (1–5.25)	0.230
NIHSS 24 h, points (median, IQR)	1 (0–4)	1.5 (0–4)	0.697
Discharge NIHSS (median, IQR)	0 (0–2.5)	0 (0–3)	0.977
3-month mRS-score, points (median, IQR)	2 (1–4)	3 (1–5)	0.614 ***
3-month Functional Independence (%) *	82.1%	89.1%	0.394
3-month Favorable Functional Outcome (%) **	75.0%	78.3%	0.746
3-month Mortality (%)	0.0%	4.3%	0.263

National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS. * mRS-scores of 0–2. ** mRS-scores of 0–1. *** Cochran–Mantel–Haenszel test.

Πίνακας 5. Τα αποτελέσματα ως προς τα καταληκτικά σημεία στους ασθενείς που υποβλήθηκαν (IIN+) και σε αυτούς που δεν υποβλήθηκαν σε IIN (IIN-), σε δευτερεύουσα ανάλυση περιορισμένη μόνο στους ασθενείς που προσέρχονταν στο πρώιμο παράθυρο.

	AN– (n = 29)	AN+ (n = 36)	p-Value
Any Hemorrhagic Transformation (%)	6.9%	8.3%	0.829
Symptomatic Intracranial Hemorrhage (%)	3.4%	0.0%	0.262
NIHSS-score 2 hours, points (median, IQR)	2 (0.5–3.5)	2.5 (1–5)	0.346
NIHSS 24 hours, points (median, IQR)	1 (0–4)	2 (0–3)	0.740
Discharge NIHSS (median, IQR)	0 (0–2.5)	0 (0–2.75)	0.869
3-month Functional Independence (%) *	82.1%	94.4%	0.118
3-month Favorable Functional Outcome (%) **	75.0%	80.6%	0.594
3-month Mortality (%)	0%	0%	0.999

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; * mRS-scores of 0–2; ** mRS-scores of 0–1.

Η κατανομή των βαθμολογιών mRS 3 μηνών ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων (p για τη δοκιμή Cochran Mantel Haenszel: 0,466). Ο Πίνακας δείχνει τις συσχετίσεις του πρωτοκόλλου νευροαπεικόνισης με τα αποτελέσματα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε πολυπαραγοντικά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης που προσαρμόστηκαν για τη βαθμολογία NIHSS εισόδου και την ηλικία. Δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ ΠΝ και οποιασδήποτε ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας (crude OR 1,60, 95%CI: 0,29-8,88; p=0,586), λειτουργικής ανεξαρτησίας στους τρεις μήνες (crude OR 1,78, 95% CI:0,47-6,8, p=0,398) και FFO στους τρεις μήνες (crude OR 1,20, 95% CI: 0,40-3,63, p=0,747). Στην adjusted analysis η ΠΝ συσχετίστηκε με καλύτερη λειτουργική ανεξαρτησία (FI) στους 3 μήνες (π adjusted OR 12,89, 95% CI:1,47-113, p=0,021).

Πίνακας 6. Συσχέτιση της χρήσης ΠΝ με τα αποτελέσματα ως προς τα καταληκτικά σημεία ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της ΕΘ με βάση την Univariable and multivariable binary logistic regression ανάλυση.

	Crude OR (95%CI)	p-value	Adjusted* OR (95%CI)	p-value
Any ICH	1.60 (0.29, 8.88)	0.586	1.30 (0.21, 8.01)	0.840
Functional Independence at 3 months	1.78 (0.47, 6.80)	0.398	12.89 (1.47, 113.00)	0.021
Favorable Functional Outcome at 3 months	1.20 (0.40, 3.63)	0.747	1.97 (0.54, 7.17)	0.304

OR: odds ratio, CI: confidence intervals. * Adjusted for age & baseline NIHSS score.

Συζήτηση-Συμπεράσματα

Η πιλοτική αυτή μελέτη παρατήρησης έδειξε ότι η αλλαγή στην κλινική μας πρακτική με την ενσωμάτωση της ΠΝ σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ, αυξάνει τα ποσοστά χορήγησης ΕΘ κατά περίπου 50% χωρίς σημαντικές επιπτώσεις ως προς την αποτελεσματικότητα και την

ασφάλεια των ασθενών. Αντίθετα, όλες οι συγκρίσεις έδειξαν ότι είναι εξίσου ασφαλής και ακόμη και σε έναν πληθυσμό με πιο αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες (υψηλότερη βαθμολογία NIHSS εισόδου, μεγαλύτερη ηλικία, μεγαλύτερος θρόμβος), τεκμηριώσαμε μια τάση προς καλύτερα λειτουργικά αποτελέσματα χωρίς καθυστερήσεις στον χρόνο time to needle. Τα καλύτερα αποτελέσματα σε ασθενείς με χρήση ΠΝ αντικατοπτρίζουν πιθανώς τη σύγκριση μεταξύ των διαφορετικών περιόδων μελέτης και τη συσσωρευμένη εμπειρία της ομάδας που διαχειρίζεται τους ασθενείς με ΟΙΑΕΕ κατά τη διάρκεια των ετών. Μπορεί επίσης να συμπεριλαμβάνει την ευνοϊκότερη πρόγνωση των ασθενών που υποβάλλονται σε ΕΘ στο παρατεταμένο χρονικό διάστημα, κάτι που έχει ήδη αποδειχθεί από μεγάλες κλινικές δοκιμές.

Σχεδόν το 25% των ασθενών στην ομάδα ΠΝ υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βάση κριτήρια νευροαπεικόνισης (είτε παρατεταμένο χρονικό διάστημα 4,5-9 ώρες είτε εγκεφαλικά επεισόδια αφύπνισης) και αυτό τεκμηριώνει περαιτέρω τις προηγούμενες παρατηρήσεις μας [E1]. Λαμβάνοντας υπόψη ότι ο επιπλέον χρόνος που απαιτείται για την εκτέλεση της ΑΤΑ και για την απόκτηση των δεδομένων μετεπεξεργασίας από το RAPID είναι τουλάχιστον δέκα λεπτά, είναι εντυπωσιακό ότι ο διάμεσος χρόνος door-to-needle ήταν μόνο 1 λεπτό μεγαλύτερος στην ομάδα ΠΝ σε σύγκριση με την ομάδα ΠΝ-. Αυτή η παρατήρηση αντικατοπτρίζει την αλληλεπίδραση πολλών άλλων σημαντικών παραγόντων: την αποκτηθείσα με τα χρόνια εμπειρία του προσωπικού που εμπλέκεται στην αλυσίδα του οξέος εγκεφαλικού, την αυξημένη χρήση απεικόνισης αιμάτωσης ιδιαίτερα σε περιπτώσεις «οριακές» (π.χ. μιμητές εγκεφαλικών επεισοδίων) που διαφορετικά θα απαιτούσαν δύο διαφορετικές μεθόδους απεικόνισης (ΑΤ και ΜΤ), το γεγονός ότι η κλινική απόφαση στις περισσότερες περιπτώσεις ελήφθη αμέσως μετά την έναρξη της απλής ΑΤ χωρίς σκιαγραφικό στο ακτινολογικό τμήμα πριν από την ολοκλήρωση της απεικόνισης αιμάτωσης.

Η παρούσα μελέτη διερεύνησε την επίδραση της ΠΝ στη θεραπεία με ΕΘ και οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ΜΘ αποκλείστηκαν από τις αναλύσεις μας. Συνεπώς, η κοόρτη μας περιελάμβανε κυρίως ήπιας έως μέτριας βαρύτητας εγκεφαλικά επεισόδια με μικρούς όγκους ισχαιμικού πυρήνα/penumbra ή ασθενείς με απόφραξη ΜΕΑΚ που ανταποκρίθηκαν στην ΕΘ με επιτυχή επαναιμάτωση και δεν χρειάστηκαν περαιτέρω επεμβατική θεραπεία. Αυτό πιθανώς προκαλεί ένα selection bias αποκλείοντας ασθενείς με ΟΙΑΕΕ με χειρότερη πρόγνωση.

Ανάμεσα στους περιορισμούς της παρούσας πιλοτικής μελέτης που πρέπει να αναγνωριστούν συμπεριλαμβάνεται ο αναδρομικός σχεδιασμός, το σχετικά μικρό μέγεθος του δείγματος, η έλλειψη τυχαιοποίηση και η απουσία blinding στην αξιολόγηση των κλινικών αποτελεσμάτων. Επιπλέον, σημαντικός περιορισμός είναι η ετερογένεια που προκαλείται από τη σύγκριση δεδομένων από διαφορετικές χρονικές περιόδους όπου οι πρακτικές και η εμπειρία του εμπλεκόμενου προσωπικού αλλάζουν και τα πρωτόκολλα επανεξετάζονται και ενημερώνονται περιοδικά.

Συμπερασματικά, η εφαρμογή της ΠΝ σε μη επιλεγμένους ασθενείς με ΟΙΑΕΕ που λαμβάνουν θεραπεία επαναιμάτωσης με ΕΘ οδηγεί σε αύξηση των ποσοστών χορήγησης ΕΘ χωρίς καθυστέρηση του χρόνου door-to-needle και χωρίς να εγείρονται ανησυχίες για την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα.

E3. «Συγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της τενεκτεπλάσης σε σχέση με την αλτεπλάση σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ στα πλαίσια απόφραξης MEAK».¹⁸¹

ΥΛΙΚΑ – ΜΕΘΟΔΟΙ

Αξιολογήσαμε προοπτικά ασθενείς με ΟΙΑΕΕ στα πλαίσια απόφραξης MEAK, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ΕΘ με ή χωρίς ΜΘ κατά τη διάρκεια μιας τετραετίας (Ιανουάριος 2016-Μάρτιος 2020) σε δύο τριτοβάθμια κέντρα εγκεφαλικού στην Ελλάδα (Νευρολογικό Τμήμα, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αττικών & Μονάδα ΑΕΕ, Metropolitan Hospital) που συμμετέχουν στο Μητρώο της μελέτης SITS (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke). Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν, υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αλτεπλάση μεταξύ Ιανουαρίου 2016 και Μαρτίου 2018 και με τενεκτεπλάση μετά τον Απρίλιο του 2018, δηλαδή μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης EXTEND-IA TNK. Οι ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη εάν πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια: 1. ηλικία άνω των 18 ετών, 2. κλινικά διαγνωσμένο ΟΙΑΕΕ με μετρήσιμο νευρολογικό έλλειμμα στην κλίμακα NIHSS που προσέρχονται εντός του παραθύρου των 4,5 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων ($\text{NIHSS} \geq 1$), 3. απόφραξη MEAK (εσω καρωτίδα, M1/M2 τμήμα μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, βασική αρτηρία), επιβεβαιωμένη με CT αγγειογραφία, MR αγγειογραφία ή διακρανιακό Doppler και 4. καταλληλότητα για να λάβουν ΕΘ σύμφωνα με τις διεθνείς συστάσεις^{127,182}. 5. Υπογεγραμμένη ενημερωμένη συγκατάθεση από τον ασθενή ή τους πληρεξούσιους του/της για τη θεραπεία off-label με τενεκτεπλάση (Απρίλιος 2018 έως Μάρτιος 2020) ή η θεραπεία με αλτεπλάση on label (Ιανουάριος 2016-Μάρτιος 2018).

Η απόφαση για θεραπεία επαναιμάτωσης με ΕΘ (alteplase 0,9mg/kg ή tenecteplase 0,25mg/kg) λήφθηκε με βάση τις συστάσεις AHA/ASA - ή ESO και την κρίση του θεράποντος ιατρού (ειδικά εκπαιδευμένων αγγειακών νευρολόγων). Στους ασθενείς που

αρνήθηκαν τη θεραπεία με τενεκτεπλάση, προσφέρθηκε η καθιερωμένη θεραπεία με αλτεπλάση και οι ασθενείς αυτοί συμπεριλήφθηκαν στην τελική ανάλυση.

Οι ακόλουθες παράμετροι καταγράφηκαν προοπτικά για όλους τους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν: 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά (ηλικία, φύλο), 2. Ιστορικό παραγόντων αγγειακού κινδύνου (σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, κάπνισμα, υπερχοληστερολαιμία, στεφανιαία νόσος, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και βαλβιδοπάθεια) 3. Προηγούμενο ιστορικό ΑΕΕ, 4. Τιμές εργαστηριακών εξετάσεων κατά την εισαγωγή [INR, ενεργοποιημένος χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), συνολικός αριθμός αιμοπεταλίων, επίπεδα γλυκόζης και LDL], 5. Συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση εισαγωγής, μετρημένη χρησιμοποιώντας monitor αρτηριακής πίεσης. Η σοβαρότητα του εγκεφαλικού επεισοδίου αξιολογήθηκε με την κλίμακα NIHSS κατά την εισαγωγή, 24 ώρες μετά την ΕΘ και κατά την έξοδο. Τα καταληκτικά σημεία ασφάλειας περιελάμβαναν την συμπτωματική ενδοκράνια αιμορραγία (sICH) και τη θνησιμότητα. Η SICH ορίστηκε χρησιμοποιώντας τους ορισμούς του μητρώου SITS. Τα κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν την αποτροπή της ΜΘ (λόγω επανακαναλοποίησης). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν: σημαντική νευρολογική βελτίωση στις 24 ώρες, λειτουργική κατάσταση κατά το εξιτήριο και στους 3 μήνες (κλίμακα mRS). Αξιοσημείωτη νευρολογική βελτίωση στις 24 ώρες λήφθηκε υπόψη εάν υπήρχε μείωση στην κλίμακα NIHSS συγκριτικά με την εισαγωγή κατά τουλάχιστον 8 μονάδες, σύμφωνα με τον σχετικό ορισμό στη δοκιμή AUSTRALIAN TNK¹⁸³. Η λειτουργική κατάσταση κατά την έξοδο και στους 3 μήνες αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας την κλίμακα mRS. Η λειτουργική ανεξαρτησία (FI) ορίστηκε ως η βαθμολογία mRS 0-2 στους 3 μήνες. Η σοβαρότητα του εγκεφαλικού επεισοδίου και η λειτουργική έκβαση (mRS)

κατά την έξοδο και στους 3 μήνες αξιολογήθηκαν από πιστοποιημένους αγγειακούς νευρολόγους.

Η AT/ATA/AA πραγματοποιήθηκαν σε σαρωτές 128 τομών. Το πάχος τομής ήταν 1,25 mm με προσλήψεις σε αξονικά, οβελιαία και στεφανιαία επίπεδα, με τρισδιάστατες αναμορφώσεις. Χρησιμοποιήσαμε έναν μαγνητικό τομογράφο 1,5 Tesla (Siemens Avanto Magnetom). Το πρωτόκολλο μαγνητικής τομογραφίας εγκεφαλικού επεισοδίου περιελάμβανε απεικόνιση διάχυσης (DWI), T2*, αγγειογραφία MR Time of Flight και FLAIR. Τα ευρήματα της αξονικής και μαγνητικής τομογραφίας ερμηνεύτηκαν και εξήχθησαν σε κάθε συμμετέχον ιδρυμα ανεξάρτητα, από έμπειρους νευρολόγους ή νευροακτινολόγους που ήταν «τυφλοί» ως προς τα κλινικά αποτελέσματα. Το σημείο υπερπυκνού αγγείου (HVS), αναγνωρίστηκε σε αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό εάν ο αυλός οποιασδήποτε, μη ασβεστοποιημένης, ενδοκρανιακής αρτηρίας εμφανιζόταν πιο πυκνός από τις γειτονικές ή ισοδύναμες ετερόπλευρες αρτηρίες. Το μήκος του θρόμβου ποσοτικοποιήθηκε χρησιμοποιώντας την τυπική μεθοδολογία όπως προαναφέρθηκε. Το διακρανιακό υπερηχογράφημα διεξήχθη από πιστοποιημένους αγγειακούς νευρολόγους χρησιμοποιώντας ένα τυποποιημένο πρωτόκολλο ταχείας εκτίμησης^{184,185}.

Η μελέτη εγκρίθηκε από τις κατά τόπους Επιτροπές Ηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Αττικών (αριθμός απόφασης ΕΒΔ37) και του Metropolitan Hospital (αριθμός απόφασης 2829). Όλοι οι συμμετέχοντες παρείχαν ενυπόγραφη ενημερωμένη συγκατάθεση.

Στατιστική ανάλυση

Όλες οι δυαδικές μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως ποσοστά, ενώ οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν με τις αντίστοιχες μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις, σε περιπτώσεις κανονικών κατανομών ή ως διάμεσοι με διατεταρτημοριακά εύρη σε περιπτώσεις μη κανονικών κατανομών. Οι στατιστικές συγκρίσεις μεταξύ των δύο ομάδων διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας unpaired t test, Mann-Whitney U-test, χ^2 και Fisher exact test, ανάλογα με την περίπτωση. Η κατανομή των βαθμολογιών στις mRS 3 μηνών μεταξύ ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αλτεπλάση και ασθενών που έλαβαν τενεκτεπλάση συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας τη δοκιμή Cochran-Mantel Haenszel και τη univariable/multivariable ordinal logistic regression (shift analysis).

Όλα τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας και ασφάλειας αξιολογήθηκαν περαιτέρω σε multivariable binary and ordinal multivariable logistic regression (μονοπαραγοντικά και πολυπαραγοντικά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης), προσαρμοσμένα για τους εκ των προτέρων καθορισμένους συγχυτικούς παράγοντες της ηλικίας, της NIHSS εισόδου και της παρουσίας απόφραξης σε εγγύς τμήμα MEAK (M1 μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, έσω καρωτίδα, βασική αρτηρία). Οι μεταβλητές που τελικά φαινόταν να έχουν ανεξάρτητη συσχέτιση στις multivariable logistic and ordinal regression analyses με τα καταληκτικά σημεία, επιλέχθηκαν με κριτήριο alpha value < 0,05 και οι αντίστοιχες σταθμισμένες συσχετίσεις δόθηκαν ως λόγοι πιθανοτήτων (odds ratio - ORs) ή κοινές αναλογίες πιθανοτήτων (common ORs-cORs), με τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CI).

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις διεξήχθησαν με το Stata Statistical Software Release 13 (College Station, TX, StataCorp LP).

Αποτελέσματα

Περιγραφή του δείγματος

Η τελική μας κοόρτη αποτελούνταν από 58 ασθενείς με ΟΙΑΕΕ λόγω απόφραξης ΜΕΑΚ. 19 έλαβαν τενεκτεπλάση (μέση ηλικία 69 έτη, IQR 63-77) και 39 έλαβαν alteplase (μέση ηλικία 70, IQR 51-78). Τα βασικά χαρακτηριστικά στις δύο ομάδες θεραπείας συνοψίζονται στον Πίνακα . Σε γενικές γραμμές, δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Οι διάμεσες τιμές NIHSS εισόδου ήταν 19 (IQR:12-23) στην ομάδα της τενεκτεπλάσης και 16 (IQR:10-20) στην ομάδα της αλτεπλάσης, διαφορά που δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,340$). Ο επιπολασμός των αποφράξεων ΜΕΑΚ ήταν 90% στην ομάδα της τενεκτεπλάσης και 74% στην ομάδα της αλτεπλάσης, ωστόσο η διαφορά αυτή δεν ξεπέρασε το όριο στατιστικής σημαντικότητας ($p=0,182$). Οι χρόνοι έναρξης της θεραπείας ήταν σχεδόν πανομοιότυποι [διαμεσος χρόνος 165 λεπτά (IQR 105-230) στην τενεκτεπλάση έναντι 165 λεπτών (IQR:130-220) στην αλτεπλάση, $p=0,486$] και στις δύο ομάδες. Όσον αφορά τα χαρακτηριστικά νευροαπεικόνισης, το μήκος θρόμβου έτεινε να είναι υψηλότερο στην ομάδα τενεκτεπλάσης ($14,6\pm 9,0$ mm έναντι $11,4\pm 6,7$ mm, $p=0,167$). Αν και δεν ήταν στατιστικά σημαντική η διαφορά, το HVS ήταν επίσης πιο διαδεδομένο στην ομάδα της τενεκτεπλάσης (69% έναντι 47%, $p=0,107$)

Πίνακας 7. Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών που έλαβαν Τενεκτεπλάση και αλτεπλάση.

	Tenecteplase (n=19)	Alteplase (n=39)	p-value
Age, years (median, IQR)	69 (51–78)	70 (63–77)	0.471
Male sex (%)	57.9%	35.8%	0.112
Weight, kg (median, IQR)	75 (66–97)	80 (74–90)	0.392
Smoking (%)	36.9%	28.2%	0.505
Hypertension (%)	78.9%	64.1%	0.251
Diabetes (%)	10.5%	33.3%	0.108
Hyperlipidemia (%)	47.3%	43.6%	0.786
Prior stroke (%)	15.8%	7.7%	0.382
Congestive heart failure (%)	10.5%	10.2%	>0.999
Valvular disease (%)	5.3%	12.8%	0.653
Coronary artery disease (%)	15.8%	38.5%	0.130
NIHSS score on admission, points (median, IQR)	19 (12–23)	16 (10–20)	0.340
Systolic BP on admission, mmHg (median, IQR)	140 (120–158)	150 (135–165)	0.169
Diastolic BP on admission, mmHg (median, IQR)	80 (62–90)	80 (71–90)	0.491
Platelet count on admission, $\times 10^9/l$ (median, IQR)	218 (196–282)	232 (200–295)	0.607
LDL on admission, mg/dL (median, IQR)	117 (85–136)	119 (103–145)	0.414
Hyperglycemia on admission (%)*	10.5%	33.3%	0.108
Onset-to-door time, min (median, IQR)	120 (60–161)	110 (75–150)	>0.999
Door-to-needle time, min (median, IQR)	40 (30–45)	50 (35–65)	0.065
Onset-to-treatment time (median, IQR)	165 (105–230)	165 (130–220)	0.486
Posterior circulation stroke (%)	15.8%	5.1%	0.318
Hyperdense vessel sign in CT (%)	47.4%	69.2%	0.107
Thrombus length, mm (mean $\pm$ SD)	14.6 $\pm$ 9.0	11.4 $\pm$ 6.7	0.167
Intracranial vessel occlusion (%)	ICA: 5.3% M1-MCA: 68.4% M2-MCA: 10.5% Basilar: 15.8%	7.7% 61.5% 25.6% 5.1%	0.348
Proximal occlusion (%) [†]	89.5%	74.3%	0.182
Duration of hospitalization, days (mean $\pm$ SD)	15.2 $\pm$ 14.8	14.6 $\pm$ 15.6	0.977
*admission glucose ≥ 144 mg/dL. [†] ICA, M1-MCA, BA. BA, basilar artery; BP, blood pressure; CT, computed tomography; ICA, internal carotid artery; IQR, interquartile range; LDL, low-density lipoprotein; MCA, middle cerebral artery; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; SD, standard deviation.			

Ο επόμενος πίνακας (πίνακας 8) συνοψίζει τα αποτελέσματα ως προς τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε κάθε ομάδα ασθενών. Η αποτροπή ΜΘ

επιτεύχθηκε σε 32% και 18% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τενεκτεπλάση και αλτεπλάση, αντίστοιχα, αλλά αυτή η διαφορά δεν ήταν σημαντική ($p=0,243$). Η αξιοσημείωτη νευρολογική βελτίωση που αξιολογήθηκε στις 24 ώρες ήταν πιο συχνή στην ομάδα τενεκτεπλάσης σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (64% έναντι 33%, $p=0,046$). Δεν υπήρξαν ελλειπείς αξιολογήσεις παρακολούθησης 3 μηνών και στις δύο ομάδες θεραπείας.

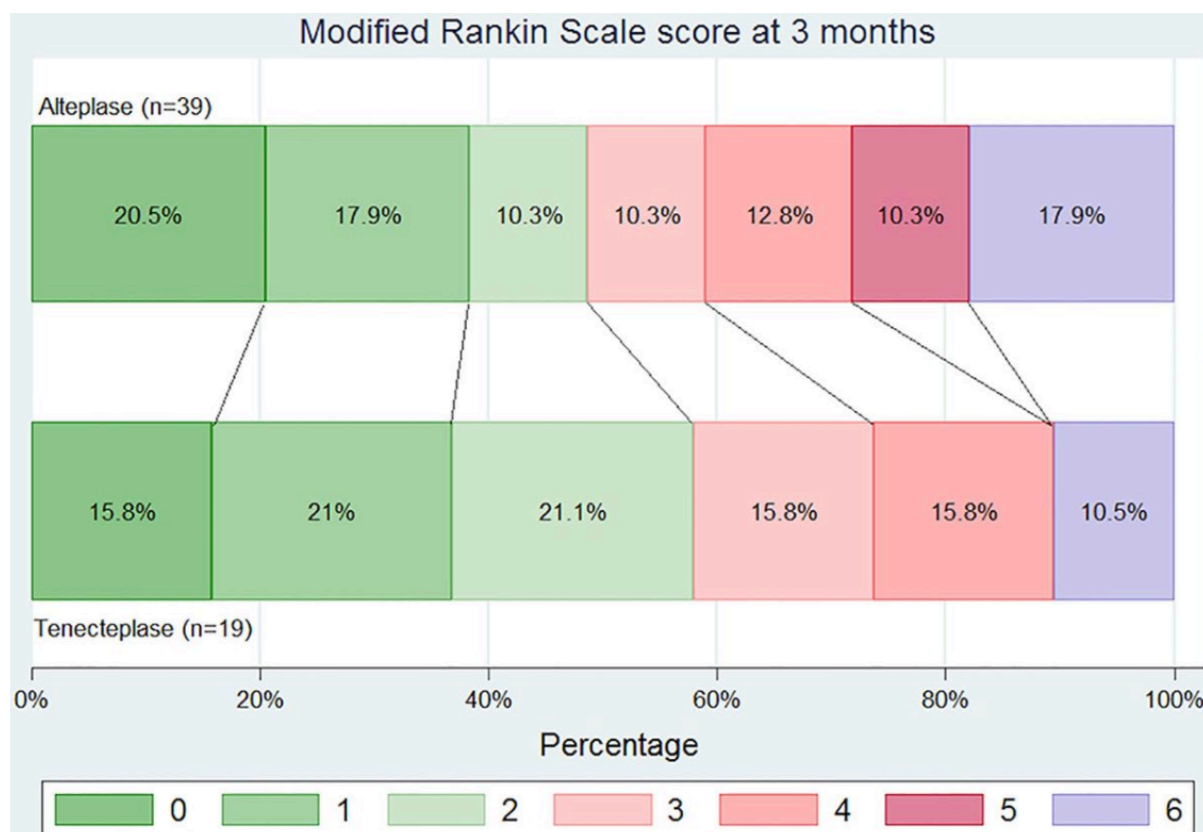
Πίνακας 8. Αποτελέσματα ως προς τα καταληκτικά σημεία στις ομάδες της τενεκτεπλάσης και αλτεπλάσης.

	Tenecteplase (n = 19)	Alteplase (n = 39)	p-value
Averted mechanical thrombectomy (%)	31.5%	17.9%	0.243
Any intracranial hemorrhage (%)	21.7%	7.7%	0.201
Symptomatic intracranial hemorrhage (%)	15.8%	5.1%	0.318
NIHSS score 24 h, points (median, IQR)	7 [2–10]	9 [3–15]	0.440
DNIHSS 24 h, % (median, IQR)	65% [46–75]	41% [0–65]	0.222
Major neurological improvement at 24 h* (%)	64.2%	33.3%	0.046
Discharge mRS score, points (median, IQR)	3 [1–5]	3 [1–5]	0.707
3-month mRS score, points (median, IQR)	2 [1–4]	3 [1–5]	0.466
3-month Functional Independence (%) [†]	57.9%	48.7%	0.512
3-month Mortality (%)	10.5%	17.9%	0.703
DNIHSS: relative decrease in NIHSS score at 24 h compared with admission NIHSS score. *NIHSS score decrease ≥ 8 points (AUSTRALIAN TNK definition), [†] mRS scores of 0–2. IQR, interquartile range; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; mRS, modified Rankin Scale.			

Το mRS εξόδου, το mRS 3 μηνών και η λειτουργική ανεξαρτησία 3 μηνών δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων (εικόνα 6). Τα ποσοστά sICH ήταν αριθμητικά υψηλότερα σε ασθενείς που έλαβαν τενεκτεπλάση (16% έναντι 5%, $p=0,318$). Στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με τενεκτεπλάση, η sICH εμφανίστηκε μόνο σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία γεφύρωσης (3/14, 21%), ενώ δεν υπήρχε περίπτωση συμπτωματικής ενδοκρανιακής αιμορραγίας μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με μονοθεραπεία ΕΘ χρησιμοποιώντας τενεκτεπλάση ($n=5$). Τα ποσοστά θνησιμότητας 3 μηνών ήταν 11% και

18% με τενεκτεπλάση και αλτεπλάση, αντίστοιχα, και αυτή η διαφορά δεν ήταν σημαντική ($p=0,703$).

Εικόνα 6. Κατανομή των ποσοστών ανά κατηγορία της Rankin Scale στους 3 μήνες (Grotta bars) ανάμεσα στις δύο ομάδες. Η στατιστική σύγκριση έγινε με την χρήση του Cochran-Mantel-Haenszel test ($p=0.466$)



Ο Πίνακας 9 δείχνει τις συσχετίσεις του θρομβολυτικού παράγοντα με τα αποτελέσματα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας στα μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης με την στάθμιση των συγχυτικών παραγόντων για την ηλικία, την NIHSS εισόδου και την παρουσία MEAK. Δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική ανεξάρτητη συσχέτιση σε ό,τι αφορά την αποτροπή ΜΘ (adjusted OR: 2,75, 95%CI: 0,70-10,70; $p=0,145$), sICH (adjusted OR 4,25, 95%CI: 0,51- p=30). οποιαδήποτε ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (adjusted OR 3,60, 95%CI: 0,66- 19,70; $p=0,139$) και λειτουργική βελτίωση στους τρεις μήνες (shift analysis, adjusted cOR 1,47, 95% CI:0,53-4,00; $p=0,464$), λειτουργική ανεξαρτησία σε τρεις μήνες (adjusted OR 1,50, 95%CI:0,48-4,71; $p=0,489$) και θνησιμότητα στους τρεις μήνες (adjusted

OR 0,40, 95% CI:0,06-2,46, p=0,315). Η αρχική οριακή συσχέτιση στην univariable logistic regression (crude OR 3,60, 95% CI: 0,99-13,13, p=0,052) μεταξύ της θεραπείας με τενεκτεπλάση και της υψηλότερης πιθανότητας αξιοσημείωτης νευρολογικής βελτίωσης στις 24 ώρες, δεν διατηρήθηκε στις πολυπαραγοντικές αναλύσεις λογιστικής παλινδρόμησης (adjusted OR 10,7% CI, 10,2% 142,98, p=0,084).

Πίνακας 9. Αποτελέσματα συσχέτισης τενεκτεπλάσης με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα, με την χρήση της ανάλυσης λογιστικής παλινδρόμησης (μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική)

	Crude OR/cOR (95% CI)	p-value	Adjusted OR/cOR (95% CI)	p-value
Averted thrombectomy	2.11 [0.59, 7.49]	0.248	2.75 [0.70, 10.70]	0.145
Any ICH	3.20 [0.64, 16.10]	0.158	3.60 [0.66, 19.70]	0.139
sICH	3.47 [0.53, 22.80]	0.195	4.25 [0.51, 35.07]	0.179
Major neurological improvement at 24 h	3.60 [0.99, 13.13]	0.052	10.22 [0.73, 142.98]	0.084
Discharge modified Rankin Scale	1.20 [0.32, 2.15]	0.699	1.49 [0.53, 4.17]	0.442
3-month modified Rankin Scale	1.31 [0.51, 3.33]	0.574	1.47 [0.53, 4.00]	0.464
Functional independence	1.45 [0.48, 4.37]	0.512	1.50 [0.48, 4.71]	0.489
Mortality	0.54 [0.10, 2.88]	0.469	0.40 [0.06, 2.46]	0.315
CI, confidence interval; cOR, common odds ratio; ICH, intracranial hemorrhage OR, odds ratio; sICH, symptomatic intracranial hemorrhage.				

Συζήτηση – συμπεράσματα

Η πιλοτική αυτή μελέτη παρατήρησης ανέδειξε ότι η ΕΘ με τενεκτεπλάση ή αλτεπλάση είχε παρόμοια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ λόγω απόφραξης MEAK. Τα προκαταρκτικά μας στοιχεία δείχνουν προς την ίδια κατεύθυνση με τα αποτελέσματα μιας πρόσφατα δημοσιευμένης τυχαιοποιημένης μελέτης (EXTEND-IA TNK). Τεκμηριώσαμε μια μη σημαντική αύξηση στα ποσοστά αποτροπής θρομβεκτομής με τενεκτεπλάση (32%) σε σύγκριση με την αλτεπλάση (18%), η οποία αριθμητικά πλησιάζει το ποσοστό 12% (22% έναντι 10%) που επίσης ανέδειξε η EXTEND -IA TNK. Σημειωτέων, τα

υψηλότερα ποσοστά επανακαναλοποίησης της τενεκτεπλάσης μεταφράστηκαν σε βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα στις 24 ώρες και στους 3 μήνες στις προηγούμενες μελέτες. Στην κοορτή μας, καταγράψαμε επίσης υψηλότερα ποσοστά αξιοσημείωτης νευρολογικής βελτίωσης στις 24 ώρες με τενεκτεπλάση (64% έναντι 33%), ωστόσο, αυτή η συσχέτιση δεν διατήρησε τη στατιστική σημαντικότητά της στις προσαρμοσμένες αναλύσεις. Η αποτροπή ΜΘ είναι πιθανώς ένα πιο ισχυρό κριτήριο για τη συγκριτική αποτελεσματικότητα της τενεκτεπλάσης έναντι της αλτεπλάσης, καθώς οι διαδικασίες επεμβατικής επαναιμάτωσης μπορεί να αποκρύψουν ή να επηρεάσουν πιθανές επιδράσεις στα κλινικά αποτελέσματα κάθε θρομβολυτικού παράγοντα που χρησιμοποιείται για ΕΘ. Από την άλλη πλευρά, η τενεκτεπλάση προσφέρει το πλεονέκτημα της χορήγησης bolus, το οποίο με τη σειρά του μπορεί να οδηγήσει σε επιτάχυνση των διαδικασιών της επεμβατικής θεραπείας, διευκολύνοντας την ταχεία έναρξη της θεραπείας. Η αποτελεσματικότητα της στην ροή εργασίας του ΟΙΑΕΕ και η ευκολία χρήσης στο τμήμα επειγόντων περιστατικών έχουν κάνει την τενεκτεπλάση τον προτιμώμενο θρομβολυτικό παράγοντα κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, μειώνοντας την πιθανότητα έκθεσης και μετάδοσης της λοίμωξης.

Στην κοορτή μας, τα υψηλότερα ποσοστά επαναιμάτωσης στην ομάδα tenecteplase επετεύχθησαν παράλληλα με μια μη στατιστικά σημαντική αύξηση στα ποσοστά sICH. Σε όλες τις προηγούμενες τυχαιοποιημένες μελέτες της τενεκτεπλάσης έναντι της αλτεπλάσης^{137,186}, συμπεριλαμβανομένης μιας μετανάλυσης δικτύου¹⁸⁷, δεν έχουν αναφερθεί ζητήματα ασφάλειας όσον αφορά τα αυξημένα ποσοστά sICH. Επομένως, το αποτέλεσμα μας θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με προσοχή, δεδομένου του μεγάλου διαστήματος εμπιστοσύνης λόγω του μικρού δείγματος της μελέτης μας, του μικρού αριθμού συμβαμάτων που επηρεάζει τα αποτελέσματα της λογιστικής παλινδρόμησης καθώς και του γεγονότος ότι τα ποσοστά sICH σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenecteplase δεν

μεταφράστηκαν τελικά σε αυξημένη θνησιμότητα στους 3 μήνες (11% έναντι 18 % με αλτεπλάση) ή λειτουργική εξάρτηση (42% έναντι 51% με αλτεπλάση) ποσοστά. Μια άλλη πιθανή εξήγηση για τα αυξημένα ποσοστά sICH στους ασθενείς που έλαβαν tenecteplase θα μπορούσε να είναι το υψηλότερο φορτίο θρόμβου (περισσότερες εγγύς αποφράξεις και μεγαλύτερο μήκος θρόμβου) και η υψηλότερη NIHSS εισόδου που σημαίνει αυξημένη κλινική βαρύτητα των ΟΙΑΕΕ στην υποομάδα της τενεκτεπλάσης.

Οι κυριότεροι περιορισμοί της μελέτης αυτής περιλαμβάνουν το μικρό μέγεθος δείγματος, την απουσία αντιστοίχισης βάσει propensity score, την έλλειψη τυχαιοποίησης και blinding ως προς την αξιολόγηση των κλινικών αποτελεσμάτων. Το μέγεθος του δείγματος δεν ήταν προκαθορισμένο, ενώ η διάρκεια της μελέτης προσδιορίστηκε εκ των προτέρων για δύο χρόνια και η στρατολόγηση ασθενών ήταν πιο αργή από ό,τι αρχικά αναμενόταν. Το μικρό μέγεθος δείγματος, το ευρύ 95% CI και οι ανισορροπίες μεταξύ των δύο ομάδων υποδεικνύουν ότι τα παρόντα ευρήματα δεν επιτρέπουν οριστικά συμπεράσματα και μπορεί να χρησιμεύσουν μόνο για τη δημιουργία υποθέσεων και την εκτίμηση του μεγέθους δείγματος μελλοντικών τυχαιοποιημένων και προοπτικών πολυκεντρικών μελετών. Επιπλέον, ο μικρός αριθμός συμβάντων που αφορούν τόσο την αποτελεσματικότητα όσο και τα αποτελέσματα ασφάλειας μπορεί να καταστήσει ασταθές το πολυπαραγοντικό μοντέλο της λογιστικής παλινδρόμησης. Ωστόσο, αποφασίσαμε να παρουσιάσουμε τόσο την μονοπαραγοντική όσο και την πολυπαραγοντική ανάλυση, διότι το σχέδιο στατιστικής ανάλυσης είχε προκαθοριστεί στο πρωτόκολλο της μελέτης μας ενώ τόσο οι μονοπαραγοντικές όσο και οι πολυπαραγοντικές συσχετίσεις με την στάθμιση των συγχυτικών παραγόντων δείχνουν προς την ίδια κατεύθυνση. Επιπλέον, ένας σημαντικός περιορισμός είναι η σύγκριση δεδομένων από διαφορετικές χρονικές περιόδους και το εγγενές selection bias μιας μελέτης στον «πραγματικό κόσμο». Σημειώνουμε επίσης τα

ετερογενή κριτήρια νευροαπεικόνισης (CT, MR και υπερηχογράφημα) που εφαρμόστηκαν για την επιβεβαίωση της απόφραξης MEAK στην αρχική αξιολόγηση των ασθενών με ΟΙΑΕΕ.

Ωστόσο, τα ευρήματά μας αντιπροσωπεύουν την προκαταρκτική μας εμπειρία στην καθημερινή κλινική πρακτική δύο τριτογενών κέντρων αναφοράς για την αντιμετώπιση ασθενών με ΟΙΑΕΕ χρησιμοποιώντας μια πιο ρεαλιστική προσέγγιση, όπου η ΑΑ ή η ΜΤΑ δεν είναι πάντα διαθέσιμες (ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, διεγερτικοί ασθενείς με κατεστραμμένες γραμμές ενδοφλέβιας χορήγησης) ενώ ταυτόχρονα η ανάγκη για έγκαιρη εφαρμογή θεραπειών οξείας επαναιμάτωσης είναι κρίσιμη. Στον μικρό αριθμό ασθενών που δεν υποβλήθηκαν σε ΑΑ ή ΜΑ (n=4), το διακρανιακό υπερηχογράφημα επιβεβαίωσε την απόφραξη MEAK με ένα τυποποιημένο και καλά επικυρωμένο (σε σύγκριση με την ψηφιακή αγγειογραφία αφαίρεσης) πρωτόκολλο.

E4. «Off-label χορήγηση της τενεκτεπλάσης σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ: συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση».

ΥΛΙΚΑ – ΜΕΘΟΔΟΙ

Ως συνέχεια της προηγούμενης μελέτης (E3) πραγματοποιήσαμε μια συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση αντίστοιχων μελετών παρατήρησης σε «πραγματικό κόσμο» που αφορούσαν την χρήση της τενεκτεπλάσης και την σύγκριση αυτής με την αλτεπλάση σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ. Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το πρωτόκολλο της Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) και συμμορφώνεται με τις συστάσεις της Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE)^{188,189}.

Τρεις συγγραφείς (AK, ΚΨ και ΓΤ) έψαξαν τις βάσεις δεδομένων Medline και Scopus για δημοσιευμένες μη τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και μελέτες κοόρτης παρατήρησης (προοπτικές ή αναδρομικές) που αναφέρουν αποτελέσματα ασθενών με ΟΙΑΕΕ που λάμβαναν ΕΘ είτε με τενεκτεπλάση είτε με αλτεπλάση σε οποιαδήποτε δόση. Η τελευταία αναζήτηση βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε στις 12 Οκτωβρίου 2021. Δεν εφαρμόστηκαν γλωσσικοί ή άλλοι περιορισμοί στον αλγόριθμο αναζήτησης βιβλιογραφίας. Μελέτες που αναφέρουν μόνο εμπειρία με ενδοφλέβια θεραπεία με τενεκτεπλάση, χωρίς να περιλαμβάνουν συγκριτική ομάδα ελέγχου αλτεπλάσης, αποκλείστηκαν από περαιτέρω εξέταση. Σε περίπτωση μελετών με αλληλεπικαλυπτόμενα δεδομένα συμμετεχόντων συμπεριλάβαμε μία μόνο δημοσίευση, αυτή που περιλαμβάνει τον μεγαλύτερο αριθμό συνολικών συμμετεχόντων. Οι αναφορές περιπτώσεων και οι σειρές περιστατικών εξαιρέθηκαν από περαιτέρω εξέταση. Ο κίνδυνος μεροληψίας και η αξιολόγηση κάθε επιλέξιμης μελέτης πραγματοποιήθηκε με την χρήση της Κλίμακας Newcastle Ottawa¹⁹⁰ από τους δύο συγγραφείς που πραγματοποίησαν τη βιβλιογραφική αναζήτηση (AK, ΚΨ). Όλες οι

συγκρούσεις κατά τη βιβλιογραφική αναζήτηση και την αξιολόγηση της μεροληψίας συζητήθηκαν και επιλύθηκαν με συναίνεση μεταξύ των ερευνητών που πραγματοποίησαν την αναζήτηση της βιβλιογραφίας.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας που αξιολογήσαμε ήταν η πιθανότητα καλού λειτουργικού αποτελέσματος (mRS 0-2). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας που ενδιαφέρουν περιελάμβαναν τις μη σταθμισμένες (unadjusted) και σταθμισμένες (adjusted) πιθανότητες επιτυχούς επανακαναλοποίησης σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη απόφραξη MEAK (σύμφωνα με τον ορισμό που χρησιμοποιήθηκε σε κάθε μελέτη), 2. πρώιμη νευρολογική βελτίωση (σύμφωνα με τον ορισμό που χρησιμοποιείται σε κάθε μελέτη). 3. άριστο λειτουργικό αποτέλεσμα, που ορίζεται ως βαθμολογίες mRS 3 μηνών 0 ή 1. Ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο ασφάλειας εξετάσαμε τις unadjusted και adjusted πιθανότητες συμπτωματικής ενδοκρανιακής αιμορραγίας (sICH) σε ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια τενεκτεπλάση σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν θεραπεία με αλτεπλάση. Η πιθανότητα οποιασδήποτε παρεγχυματικής αιμορραγίας μετά από θεραπεία με ΕΘ αποτελούσε το δευτερεύον καταληκτικό σημείο ασφάλειας.

Για κάθε ένα από τα καταληκτικά σημεία, εξάγαμε ή υπολογίσαμε τους μη σταθμισμένους δείκτες πιθανοτήτων και τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% . Όλα τα σταθμισμένα OR και τα αντίστοιχα 95% CI εξήχθησαν όπως παρέχονταν από κάθε μεμονωμένη μελέτη. Χρησιμοποιήσαμε το μοντέλο ανάλυσης random effects. Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών αξιολογήθηκε με τις στατιστικές Cochran Q και I^2 . Για την ποιοτική ερμηνεία της ετερογένειας, τιμές I^2 τουλάχιστον 50% θεωρήθηκαν ότι αντιπροσωπεύουν ουσιαστική ετερογένεια, ενώ τιμές τουλάχιστον 75% συνδέονταν με σημαντική ετερογένεια.

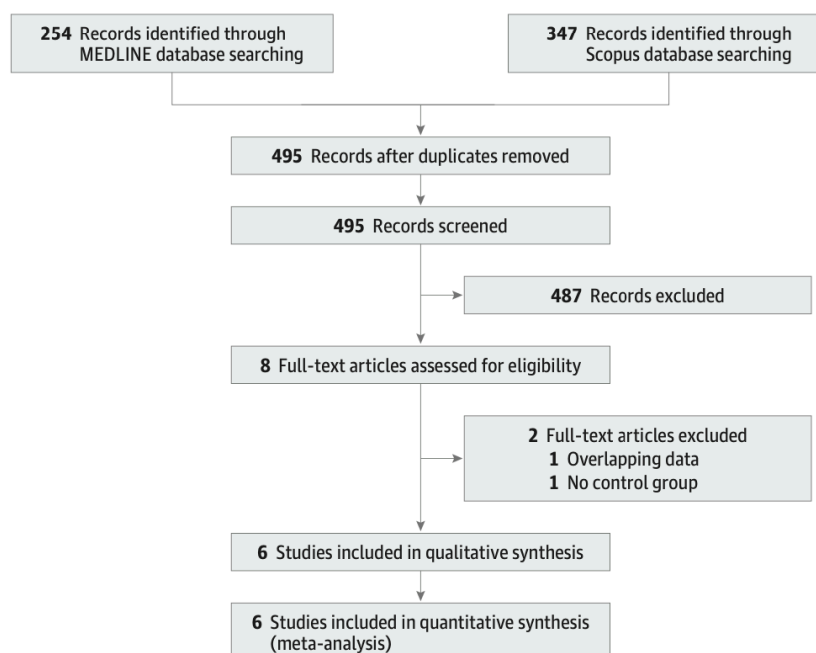
Τα publication bias υπολογίστηκαν με funnel plot των πρωτογενών καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας. Το όριο σημαντικότητας ορίστηκε στο $\alpha = 0,05$. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το λογισμικό RevMan, έκδοση 5.3 (Cochrane Collaboration).

Ηθική και Δεοντολογία

Η παρούσα μελέτη αποτελεί συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση παλαιότερων μελετών, συνεπώς η έγκριση από το επιστημονικό συμβούλιο του νοσοκομείου μας δεν ήταν απαραίτητη.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αναλύσαμε συγκεντρωτικά δεδομένα από 6 μελέτες, οι οποίες συμπεριέλαβαν 1820 συμμετέχοντες (από αυτούς οι 618 [34%] έλαβαν θεραπεία με τενεκτεπλάση). Η βιβλιογραφική αναζήτηση ανέκτησε 254 αποτελέσματα από το MEDLINE και 347 αποτελέσματα από το Scopus. Μετά τον αποκλεισμό των διπλών μελετών (μελέτες που επαναλαμβάνονταν στις βάσεις δεδομένων), εντοπίσαμε 8 μελέτες που ήταν δυνητικά κατάλληλες για συμπερίληψη. Δύο από αυτές τις μελέτες αποκλείστηκαν - η μία διότι περιελάμβανε επικαλυπτόμενα δεδομένα συμμετεχόντων με μια άλλη δημοσίευση και η άλλη διότι δεν περιλάμβανε ομάδα ελέγχου ενδοφλέβιας θεραπείας με αλτεπλάση σύμφωνα με το ακόλουθο διάγραμμα ροής:



Τα χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν περιγράφονται στον ακόλουθο πίνακα 10:

Source (location)	Recruitment period	Study design	No. patients (% women)	Dose, mg/kg		Median age, y		Median NIHSS		Median (IQR) OTT, min	
				Tenecteplase	Alteplase	Tenecteplase	Alteplase	Tenecteplase	Alteplase	Tenecteplase	Alteplase
Alemseged et al, ¹⁶ 2021 (multicenter)	October 2009-July 2019	Pooled analysis of patient level data from RCT and prospective registry data	110 (36)	0.25 or 0.4	0.9	77 ^a	67 ^a	20	15	160 (130-200)	181 (93-203)
Parsons et al, ¹⁷ 2009 (Australia)	January 2006-July 2007	Pilot prospective, open-label, nonrandomized, controlled trial	50 (NA)	0.1	0.9	73 ^a	69.4 ^a	14	15	204 (24) ^a	138 (24) ^a
Psychogios et al, ¹⁸ 2021 (Greece)	January 2016-March 2020	Pilot prospective, open-label, nonrandomized	58 (43)	0.25	0.9	69	70	19	16	165 (105-230)	165 (130-220)
Seners et al, ¹⁹ 2019 (France)	May 2015-October 2017	Retrospective, propensity-score matching	262 (NA)	0.25	0.9	74	69	16	15	145 (123-175)	149 (120-180)
Mahawish et al, ²⁰ 2021 (New Zealand)	January 2018-February 2020	Retrospective observational	838 (47)	0.25 or 0.4	0.9	71.8 ^a	71.9 ^a	8	8	NA	NA
Warach et al, ²¹ 2021 (US)	September 2017-December 2020	Prospective, observational, open-label, sequential cohort registry study	502 (NA)	0.25	0.9	66	67	8	8	NA	NA

Abbreviations: NA, not available; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; OTT, onset-to-treatment time; ^a Mean value (SD).
RCT, randomized clinical trial.

Στον ποιοτικό έλεγχο των μελετών που περιλαμβάνονται, σημειώσαμε ζητήματα επιλογής τόσο στο σκέλος της τενεκτεπλάσης όσο και στο σκέλος της αλτεπλάσης. Οι Alemseged et al περιλάμβαναν μόνο ασθενείς με απόφραξη βασικής αρτηρίας που έλαβαν

θεραπεία είτε με ενδοφλέβια τενεκτεπλάση είτε με ενδοφλέβια αλτεπλάση, περιορίζοντας έτσι τη γενίκευση των ευρημάτων τους. Τα δεδομένα στη μελέτη των Alemseged et al προήλθαν από μια αναδρομική ανάλυση ασθενών με απόφραξη βασικής αρτηρίας που είχαν εγγραφεί προοπτικά είτε στη δοκιμή Tenecteplase vs Alteplase Before Endovascular Therapy for Ischemic Stroke είτε στο μητρώο της μελέτης Basilar Artery Treatment and Management registry. Στη μελέτη των Parsons et al, οι μάρτυρες (θεραπεία με αλτεπλάση) ήταν ασθενείς με ΟΙΑΕΕ που εμφανίζονταν εντός 3 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων και χωρίς να πληρούν κάποια συγκεκριμένα κριτήρια νευροαπεικόνισης, ενώ η ομάδα της τενεκτεπλάσης αντιπροσώπευε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ που προσέρχονταν εντός 3 και 6 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων και πληρούσαν συγκεκριμένα νευροαπεικονιστικά κριτήρια. Στη μελέτη των Seners et al, η ομάδα ελέγχου περιλάμβανε νοσηλευόμενους ασθενείς με ΟΙΑΕΕ που έλαβαν θεραπεία με αλτεπλάση σε διαφορετικά νοσοκομεία. Στην δική μας μελέτη (E3) που συμπεριλήφθηκε καθώς και στην μελέτη των Mahawish et al, συλλέχθηκαν προοπτικά τα δεδομένα για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια τενεκτεπλάση. Ωστόσο, οι ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια αλτεπλάση προέρχονταν από ιστορικές κοορτές από τα ίδια νοσοκομεία. Όσον αφορά την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, 3 από τις 6 μελέτες ανέφεραν ότι οι κριτές που αξιολογούσαν τις εκβάσεις των ασθενών δεν ήταν blinded σε σχέση με την θεραπεία. Επιπλέον, μία από αυτές τις μελέτες ανέφερε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών που δεν αξιολογήθηκε στους τρεις μήνες ενώ παρουσιάστηκε και ανισορροπία ως προς την απουσία αυτών των δεδομένων ανάμεσα στα δύο σκέλη της μελέτης (στην αλτεπλάση 18% ενώ στην τενεκτεπλάση 14%). Το τελικό κείμενο της μίας από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν δεν ήταν διαθέσιμο κατά την ώρα που πραγματοποιήθηκε η συστηματική ανασκόπηση. Συνεπώς, η αξιολόγηση μεροληψίας για την μελέτη αυτή δεν ήταν δυνατή.

Οι unadjusted και adjusted αναλύσεις για τα πρωτογενή και δευτερογενή καταληκτικά σημεία συνοψίζονται συνοπτικά στον Πίνακα 11.

Πίνακας 11. Αποτελέσματα της crude και της adjusted ανάλυσης ως προς τα πρωτογενή και δευτερογενή καταληκτικά σημεία.

Table 2. Associations Between Intravenous Tenecteplase vs Alteplase and Prespecified Outcomes

Outcome	No. studies	OR (95% CI)	I ² , %	P value for Cochran Q
Crude				
3-mo good functional outcome (mRS 0-2)	5 ^a	1.22 (0.90-1.66)	16	.03
Successful recanalization	4	2.82 (1.12-7.10)	65	.04
Early neurologic improvement	2	4.88 (2.03-11.71)	0	.35
3-mo excellent functional outcome (mRS 0-1)	3	1.53 (0.81-2.91)	0	.42
Symptomatic intracranial hemorrhage	5	0.97 (0.44-2.16)	15	.32
Parenchymal hematoma	3	1.20 (0.24-5.95)	26	.26
Adjusted				
3-mo good functional outcome (mRS 0-2)	3	1.60 (1.08-2.37)	16	.30
Successful recanalization	4	2.38 (1.18-4.81)	39	.18
Early neurologic improvement	2	7.60 (1.97-29.41)	0	.80
3-mo excellent functional outcome (mRS 0-1)	2	2.51 (0.66-9.49)	54	.14
Symptomatic intracranial hemorrhage	2	1.16 (0.13-10.50)	69	.07
Parenchymal hematoma	NA	NA	NA	NA

Abbreviations: mRS, modified Rankin Scale; NA, not available; OR, odds ratio.

^a Data on the primary outcome of interest were not available.²¹

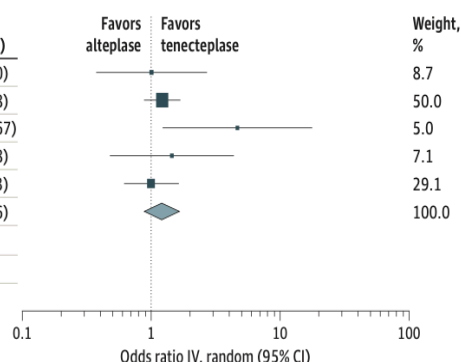
Οι ασθενείς που έλαβαν τενεκτεπλάση είχαν υψηλότερες πιθανότητες καλού λειτουργικού αποτελέσματος στους 3 μήνες με crude OR (1,22; 95% CI, 0,90-1,66), adjusted OR (1,60; 95% CI, 1,08- 2,37), υψηλότερες πιθανότητες επιτυχούς επανακαναλοποίησης με crude OR (2,82; 95% CI, 1,12-7,10) και adjusted OR (2,38; 95% CI, 1,18-4,81) και πρώιμης νευρολογικής βελτίωσης με crude OR (4.88; 95% CI, 2.03-11.71) και adjusted OR (7.60; 95% CI, 1.97-29.41). Δεν εντοπίστηκαν σημαντικές διαφορές στα ποσοστά του άριστου λειτουργικού αποτελέσματος στους 3 μήνες με crude OR (1,53; 95% CI, 0,81-2,91) και adjusted OR (2,51, 95% CI, 0,66-9,49).

Επιπλέον, δεν ανιχνεύθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς την πιθανότητα sICH με crude OR (0,97; 95% CI, 0,44-2,16) και adjusted OR (1,16; 95% CI, 0. 10,50), ή οποιασδήποτε παρεγχυματικής αιμορραγίας με crude OR (1,20; 95% CI, 0,24-5,95). Καταγράφηκε μικρή ετερογένεια ως προς τα αποτελέσματα που παρέχονται από τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες, εκτός από την crude association της θεραπείας με την πιθανότητα επιτυχούς επανακαναλοποίησης ($I^2 = 65\%$), τις adjusted associations της θεραπείας με την πιθανότητα FFO ($I^2 = 54\%$) και τη sICH ($I^2 = 69\%$). Στοιχεία publication bias σημειώθηκαν στο funnel plot της crude αλλά όχι της adjusted ανάλυσης της συσχέτισης της θεραπείας με το πρωτογενές καταληκτικό σημείο.

Πίνακας 12. Τα αποτελέσματα της σύγκρισης τενεκτεπλάσης και αλτεπλάσης στην *unadjusted analysis*.

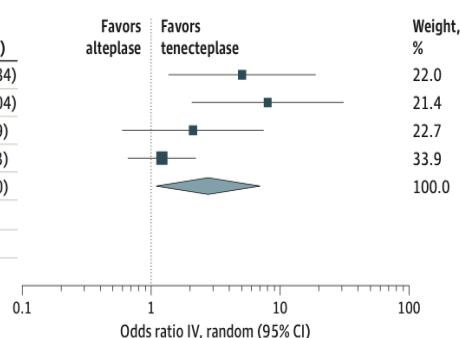
A 3-mo Good functional outcome

Study or subgroup	Tenecteplase		Alteplase		Odds ratio IV, random (95% CI)
	Events	Total	Events	Total	
Alemseged et al, ¹⁶ 2021	9	19	43	91	1.00 (0.37-2.70)
Mahawish et al, ²⁰ 2021	147	231	282	478	1.22 (0.88-1.68)
Parsons et al, ¹⁷ 2009	11	15	13	35	4.65 (1.23-17.67)
Psychogios et al, ¹⁸ 2021	11	19	19	39	1.45 (0.48-4.38)
Seners et al, ¹⁹ 2019	73	131	73	131	1.00 (0.61-1.63)
Total (95% CI)		415		774	1.22 (0.90-1.66)
Total events	251		430		
Heterogeneity: $\tau^2=0.02$; $\chi^2_4=4.74$ ($P=.03$); $I^2=16\%$					
Test for overall effect: $z=1.30$ ($P=.19$)					



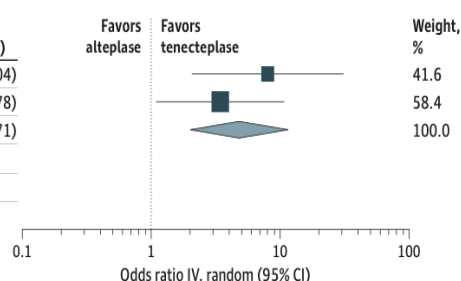
B Successful recanalization

Study or subgroup	Tenecteplase		Alteplase		Odds ratio IV, random (95% CI)
	Events	Total	Events	Total	
Alemseged et al, ¹⁶ 2021	5	19	6	91	5.06 (1.36-18.84)
Parsons et al, ¹⁷ 2009	10	15	7	35	8.00 (2.06-31.04)
Psychogios et al, ¹⁸ 2021	6	19	7	39	2.11 (0.59-7.49)
Seners et al, ¹⁹ 2019	28	131	24	131	1.21 (0.66-2.23)
Total (95% CI)		184		296	2.82 (1.12-7.10)
Total events	49		44		
Heterogeneity: $\tau^2=0.56$; $\chi^2_3=8.54$ ($P=.04$); $I^2=65\%$					
Test for overall effect: $z=2.20$ ($P=.03$)					



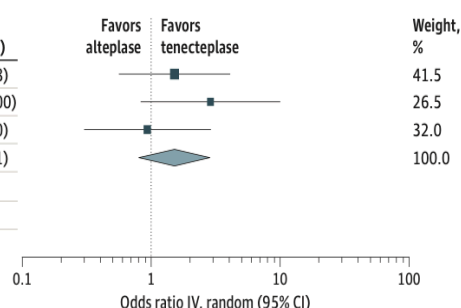
C Early neurological improvement

Study or subgroup	Tenecteplase		Alteplase		Odds ratio IV, random (95% CI)
	Events	Total	Events	Total	
Parsons et al, ¹⁷ 2009	10	15	7	35	8.00 (2.06-31.04)
Psychogios et al, ¹⁸ 2021	12	19	13	39	3.43 (1.09-10.78)
Total (95% CI)		34		74	4.88 (2.03-11.71)
Total events	22		20		
Heterogeneity: $\tau^2=0.00$; $\chi^2_1=0.88$ ($P=.35$); $I^2=0\%$					
Test for overall effect: $z=3.55$ ($P<.001$)					



D 3-mo Excellent functional outcome

Study or subgroup	Tenecteplase		Alteplase		Odds ratio IV, random (95% CI)
	Events	Total	Events	Total	
Alemseged et al, ¹⁶ 2021	9	19	34	91	1.51 (0.56-4.08)
Parsons et al, ¹⁷ 2009	9	15	12	35	2.88 (0.83-10.00)
Psychogios et al, ¹⁸ 2021	7	19	15	39	0.93 (0.30-2.90)
Total (95% CI)		53		165	1.53 (0.81-2.91)
Total events	251		61		
Heterogeneity: $\tau^2=0.00$; $\chi^2_2=1.71$ ($P=.42$); $I^2=0\%$					
Test for overall effect: $z=1.31$ ($P=.19$)					



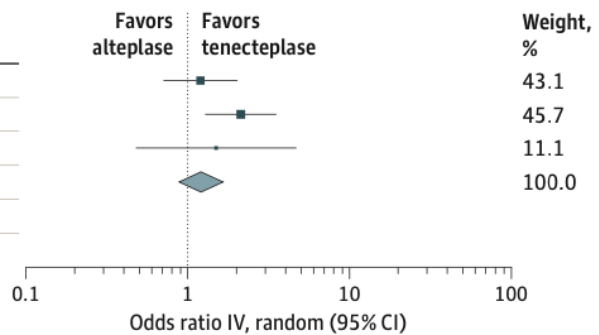
Outcomes of (A) 3-month good functional outcome (modified Rankin scale 0-2), (B) successful recanalization, (C) early neurological improvement, and (D) 3-month excellent functional outcome (modified Rankin Scale 0-1). The size of squares is proportional to

the weight of each study. Horizontal lines indicate the 95% CI of each study; diamond, the pooled estimate with 95% CI.

Πίνακας 13. Τα αποτελέσματα της σύγκρισης τενεκτεπλάσης και αλτεπλάσης στην *adjusted analysis*.

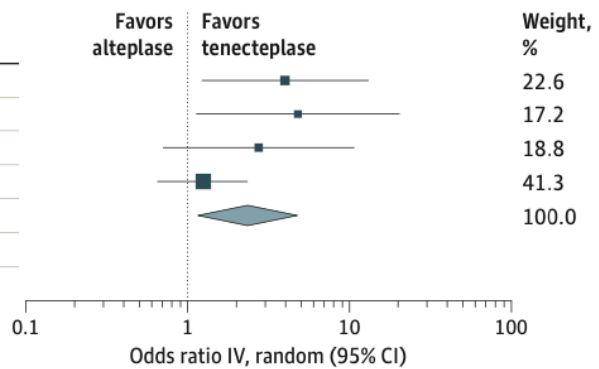
A 3-mo Good functional outcome

Study or subgroup	Log (OR)	SE	Odds ratio IV, random (95% CI)
Alemseged et al, ¹⁶ 2021	0.182	0.269	1.20 (0.71-2.03)
Mahawish et al, ²⁰ 2021	0.756	0.259	2.13 (1.28-3.54)
Psychogios et al, ¹⁸ 2021	0.405	0.583	1.50 (0.48-4.70)
Total (95% CI)			1.60 (1.08-2.37)
Heterogeneity: $\tau^2=0.02$; $\chi^2_2=2.38$ ($P=.30$); $I^2=16\%$			
Test for overall effect: $z=2.34$ ($P=.02$)			



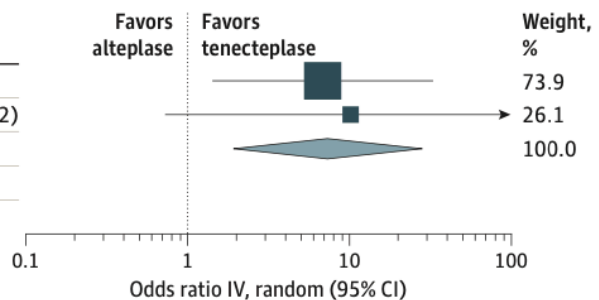
B Successful recanalization

Study or subgroup	Log (OR)	SE	Odds ratio IV, random (95% CI)
Alemseged et al, ¹⁶ 2021	1.386	0.608	4.00 (1.21-13.17)
Parsons et al, ¹⁷ 2009	1.571	0.740	4.81 (1.13-20.52)
Psychogios et al, ¹⁸ 2021	1.012	0.696	2.75 (0.70-10.76)
Seners et al, ¹⁹ 2019	0.223	0.334	1.25 (0.65-2.41)
Total (95% CI)			2.38 (1.18- 2.41)
Heterogeneity: $\tau^2=0.20$; $\chi^2_3=4.90$ ($P=.18$); $I^2=39\%$			
Test for overall effect: $z=2.41$ ($P=.02$)			



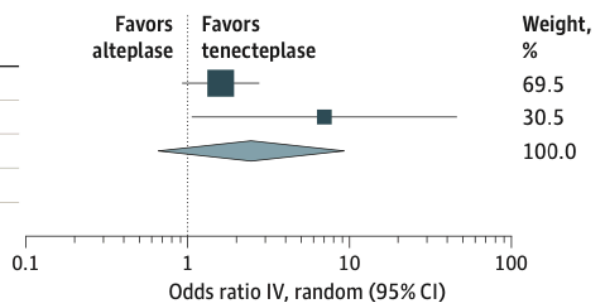
C Early neurological improvement

Study or subgroup	Log (OR)	SE	Odds ratio IV, random (95% CI)
Parsons et al, ¹⁷ 2009	1.924	0.803	6.85 (1.42-33.04)
Psychogios et al, ¹⁸ 2021	2.324	1.350	10.22 (0.72-144.02)
Total (95% CI)			7.60 (1.97-29.41)
Heterogeneity: $\tau^2=0.00$; $\chi^2_1=0.06$ ($P=.80$); $I^2=0\%$			
Test for overall effect: $z=2.94$ ($P=.003$)			



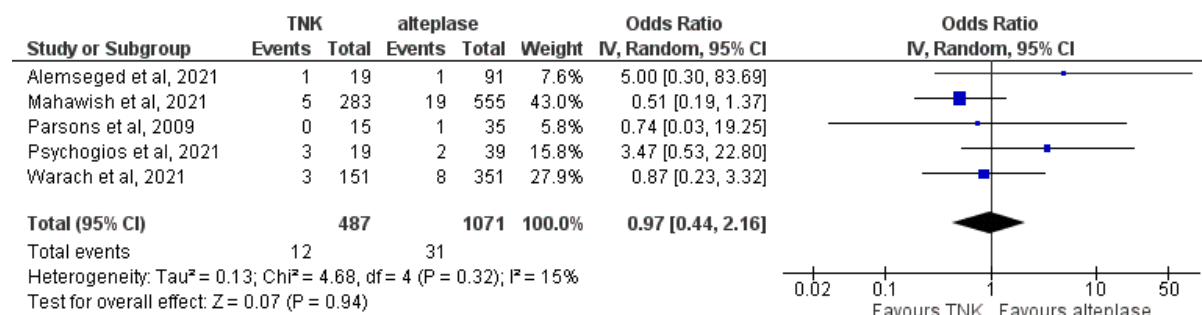
D 3-mo Excellent functional outcome

Study or subgroup	Log (OR)	SE	Odds ratio IV, random (95% CI)
Alemseged et al, ¹⁶ 2021	0.470	0.280	1.60 (0.92-2.77)
Parsons et al, ¹⁷ 2009	1.944	0.962	6.99 (1.06-46.04)
Total (95% CI)			2.51 (0.66-9.49)
Heterogeneity: $\tau^2=0.58$; $\chi^2_1=2.16$ ($P=.14$); $I^2=54\%$			
Test for overall effect: $z=1.36$ ($P=.18$)			

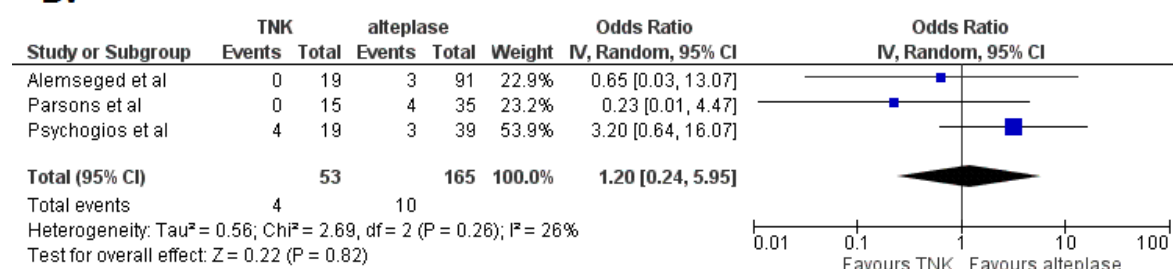


Πίνακας 14. Τα αποτελέσματα της σύγκρισης τενεκτεπλάσης και αλτεπλάσης στην *unadjusted analysis* ως προς τις (A) *sICH* – συμπτωματικές ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες και (B) οποιαδήποτε ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ως συνέπεια της θεραπείας.

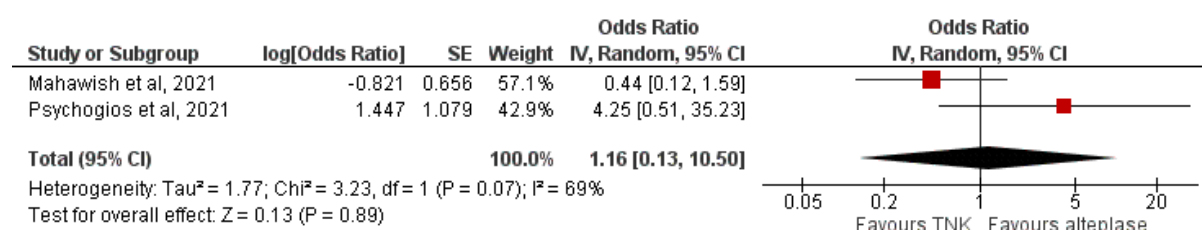
A.



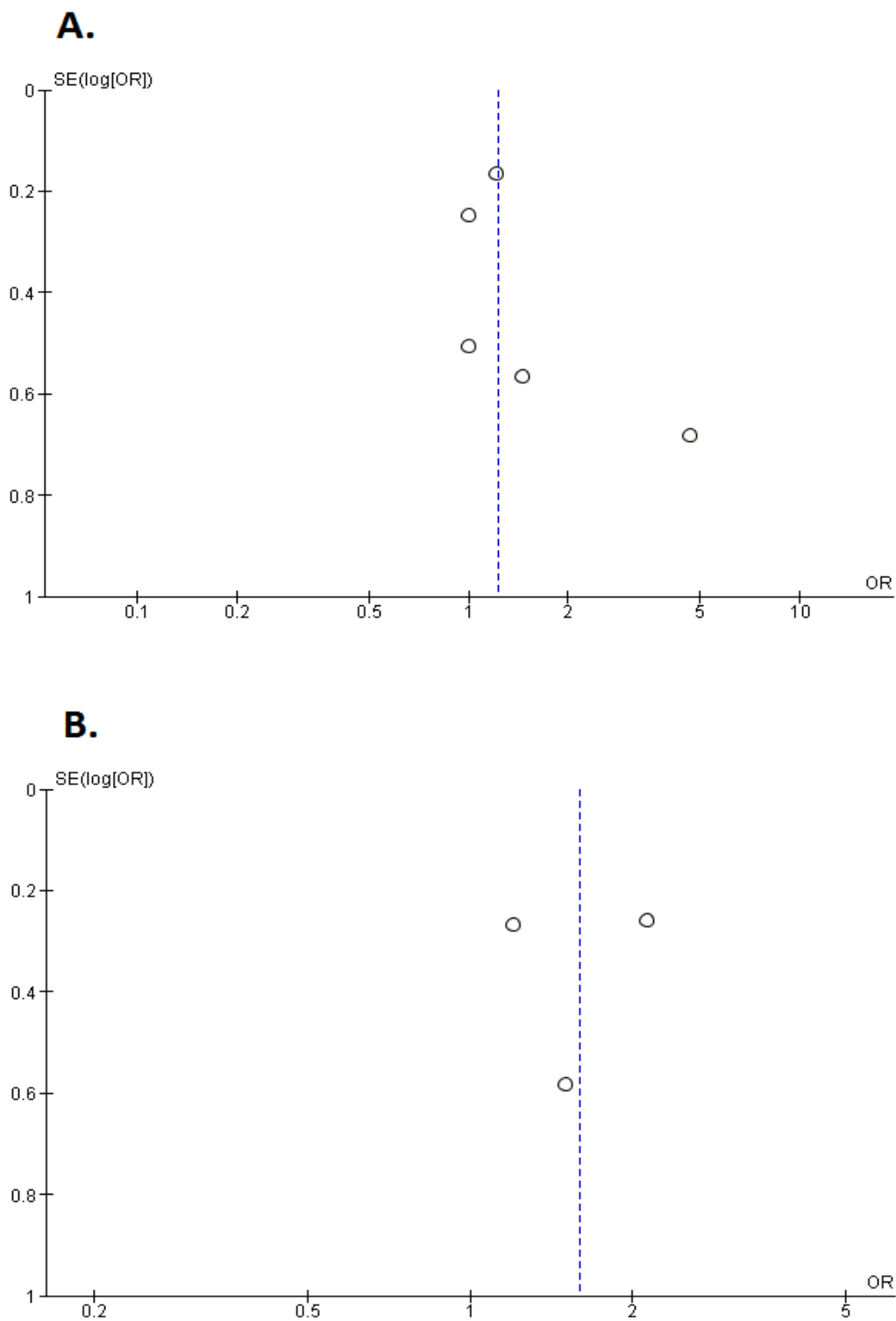
B.



Πίνακας 15. Τα αποτελέσματα της σύγκρισης τενεκτεπλάσης και αλτεπλάσης στην *adjusted analysis* ως προς τις *sICH* – συμπτωματικές ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες.



Πίνακας 16. Τα Funnel Plots των (A) unadjusted και (B) adjusted συγκρίσεων μεταξύ της τενεκτεπλάσης και της αλτεπλάσης σε σχέση με το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της καλής λειτουργικής έκβασης (mRS 0-2 στους 3 μήνες).



Περιορισμοί της μελέτης

Πρώτον, οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν ήταν μη τυχαιοποιημένες. Έτσι, παρουσιάστηκαν ανομοιογένειες στα χαρακτηριστικά των ασθενών μεταξύ των ομάδων ενδοφλέβιας τενεκτεπλάσης και ενδοφλέβιας αλτεπλάσης. Για το λόγο αυτό, αναφέρουμε επίσης τις σταθμισμένες αναλύσεις ως προς τα αποτελέσματα που μας ενδιαφέρουν. Οι περισσότερες από τις μελέτες παρείχαν σταθμισμένες συσχετίσεις για τα καταληκτικά σημεία χρησιμοποιώντας μοντέλα πολυπαραγοντικής παλινδρόμησης, με συγχυτικούς παράγοντες επιλεγμένους είτε εκ των προτέρων είτε από μονοπαραγοντικές συσχετίσεις. Σε μια μελέτη, η διαδικασία για την επιλογή των συγχυτικών παραγόντων που συμπεριλήφθηκαν στην πολυπαραγοντική ανάλυση δεν παρασχέθηκε. Μια άλλη μελέτη χρησιμοποίησε propensity score matching για την αντιμετώπιση των ανομοιογενειών ως προς τα βασικά χαρακτηριστικά, χρησιμοποιώντας a priori συγχυτές για την εκτίμηση του propensity score για κάθε ασθενή. Παρά τις διαφορές στις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για το adjustment και τη διαδικασία επιλογής συγχυτικών παραγόντων μεταξύ των μελετών που περιλήφθηκαν, καμία ένδειξη σοβαρής ετερογένειας δεν ήταν εμφανής στις adjusted αναλύσεις για τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας. Ωστόσο, ο αριθμός των μελετών που περιλαμβάνονται στις adjusted αναλύσεις είναι χαμηλός επειδή ορισμένες από τις επιλέξιμες μελέτες παρείχαν μόνο αδρές συσχετίσεις για τα καταληκτικά σημεία ενδιαφέροντος. Δεύτερον, όπως υπογραμμίστηκε στην αξιολόγησή μεροληψίας (biases), η επιλογή του συνολικού πληθυσμού και των ομάδων ελέγχου της αλτεπλάσης σε ορισμένες από τις μελέτες εγείρει ανησυχίες σχετικά με την μη επαρκή καταγραφή συγχυτικών παραγόντων λόγω των διαφορετικών χρονικών περιόδων και νοσοκομείων όπου καταγράφηκαν οι ασθενείς και οι μάρτυρες. Τρίτον, αν και σε όλες τις μελέτες χρησιμοποιήθηκε η τυπική δόση αλτεπλάσης (0,9 mg/kg), η δόση της ενδοφλέβιας τενεκτεπλάσης διέφερε τόσο εντός όσο και

μεταξύ των μελετών, κυμαινόμενη από 0,1 έως 0,4 mg/kg, με τις περισσότερες μελέτες να χρησιμοποιούν τη δόση 0,25 mg/kg δόση. Σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ λόγω απόφραξης ΜΕΑΚ, δεν τεκμηριώθηκαν σημαντικές διαφορές στα κλινικά και νευροαπεικονιστικά καταληκτικά σημεία μεταξύ των δόσεων 0,40- και 0,25 mg/kg, με εξαίρεση έναν αριθμητικά υψηλότερο κίνδυνο ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας με την υψηλή δόση των 0,4 mg /kg . Τέταρτον, δεν υπήρξε κεντρική αξιολόγηση των νευροαπεικονιστικών δεδομένων που σχετίζονται με την sICH καθώς και της επιτυχούς επανακαναλοποίησης ούτε επίσης διαδικασία «τύφλωσης» των αξιολογητών της κλινικής έκβασης για την πλειονότητα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν.

Συμπεράσματα

Αυτή η μετα-ανάλυση παρέχει υποστηρικτικά στοιχεία από μη τυχαιοποιημένες μελέτες ότι η ενδοφλέβια τενεκτεπλάση μπορεί να είναι μια θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με ΟΙΑΕΕ καθώς σχετίζεται με πιο ευνοϊκά κλινικά αποτελέσματα σε σύγκριση με την ενδοφλέβια αλτεπλάση. Πιο συγκεκριμένα , η χρήση της Τενεκτεπλάσης σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα πρώιμης νευρολογικής βελτίωσης και καλού λειτουργικού αποτελέσματος, ενώ διπλασιάζει την πιθανότητα επιτυχούς επανακαναλοποίησης σε ασθενείς με απόφραξη ΜΕΑΚ. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς την ασφάλεια της θεραπείας όπως καταγράφεται από την πιθανότητα εμφάνισης συμπτωματικής ενδοκράνιας αιμορραγίας ή οποιασδήποτε ενδοκράνιας αιμορραγίας με την χρήση της τενεκτεπλάσης συγκριτικά με την αλτεπλάση. Κατά συνέπεια η τενεκτεπλάση φαίνεται να είναι μια αποτελεσματική και ασφαλής εναλλακτική θρομβολυτική θεραπεία στο ΟΙΑΕΕ.

Αυτή η υπόθεση εργασίας θα αξιολογηθεί περαιτέρω σε συνεχιζόμενες τυχαιοποιημένες μεγάλες μελέτες που εξετάζουν τη χρησιμότητα της ενδοφλέβιας τενεκτεπλάσης για τη θεραπεία ασθενών με ΟΙΑΕΕ που εμφανίζεται εντός 4,5 ωρών ή 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων και σε ασθενείς που παρουσιάζονται μετά από 4,5 ώρες από την έναρξη του εγκεφαλικού ή με άγνωστο χρόνο έναρξης. Με βάση το συγκρίσιμο προφίλ ασφάλειας των δύο θρομβολυτικών παραγόντων, που υποστηρίζεται τόσο από τυχαιοποιημένα όσο και από μη τυχαιοποιημένα δεδομένα, η τυχαιοποίηση ασθενών στις προαναφερθείσες συνεχιζόμενες μελέτες φαίνεται να είναι ενδεδειγμένη και ασφαλής.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας, στα πλαίσια της παρούσας διδακτορικής διατριβής διενεργήθηκαν τρεις μελέτες παρατήρησης και μία συστηματική ανασκόπηση, μετά-ανάλυση της βιβλιογραφίας με στόχο την καταγραφή των νευροαπεικονιστικών χαρακτηριστικών των ασθενών που υποβάλλονται σε πολυπαραμετρική νευροαπεικόνιση κατά την οξεία φάση του ΙΑΕΕ και πριν να υποβληθούν σε θεραπείες επαναιμάτωσης, αλλά και το όφελος που προσφέρουν στους ασθενείς οι θεραπείες επαναιμάτωσης με έμφαση στην χρήση της τενεκτεπλάσης ως νεότερου θρομβολυτικού παράγοντα.

Μέσω των μελετών παρατήρησης φάνηκε πως η χρήση της ΠΝ μπορεί να προσφέρει μια αύξηση στις χορηγούμενες υπεροξείες θεραπείες έως 3.2% του συνόλου των ασθενών που προσέρχονται στα επείγοντα κατά την οξεία φάση ενός ΙΑΕΕ κατά το εκτεταμένο χρονικό παράθυρο των 4.5-9 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, και έως 50% επί του συνόλου των ασθενών που τελικά λαμβάνουν θεραπείες επαναιμάτωσης. Σε σύγκριση με την χρήση της απλής αξονικής τομογραφίας εγκεφάλου που αποτελεί την πιο διαδεδομένη έως πρόσφατα μέθοδο νευροαπεικόνισης στο ΟΙΑΕΕ, η πολυπαραμετρική νευροαπεικόνιση φαίνεται να προσφέρει επιπλέον δυνατότητες διευρύνοντας τον πληθυσμό των ασθενών που θα λάβουν ενδοφλέβια θρομβόλυση με ή χωρίς μηχανική θρομβεκτομή, ενώ ταυτόχρονα η χρήση της δεν φαίνεται να έχει σοβαρές επιπτώσεις ως προς τους χρόνους εφαρμογής των θεραπειών αυτών ούτε να επηρεάζει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους.

Όσον αφορά την μελέτη παρατήρησης καθώς και την συνοδή μετά-ανάλυση που διενεργήθηκε ως προς την χρήση της τενεκτεπλάσης συγκριτικά με την αλτεπλάση στους ασθενείς με ΟΙΑΕΕ με συγκεκριμένα νευροαπεικονιστικά χαρακτηριστικά (παρουσία

απόφραξης MEAK), φάνηκε πως αυτή παρουσιάζει την ίδια ασφάλεια ως προς την πρόκληση σοβαρών ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών επαναιμάτωσης στην δόση των 0.25mg/kg, ενώ παρουσιάζει μια τάση για αυξημένη αποτελεσματικότητα όπως φάνηκε από τα υψηλότερα ποσοστά επανακαναλοποίησης των ασθενών αλλά και τα ευνοϊκότερα λειτουργικά αποτελέσματα των ασθενών που έλαβαν τενεκτεπλάση τόσο άμεσα με την αξιολόγηση της κλίμακας NIHSS στις 24 ώρες όσο και μεσοπρόθεσμα με την αξιολόγηση της κλίμακας αναπηρίας mRS στους 3 μήνες. Οι μελέτες αυτές μπορούν να χρησιμοποιηθούν πιλοτικά κι όχι καταληκτικά ως προς την επιλογή των κατάλληλων θρομβολυτικών παραγόντων, κυρίως εξαιτίας του selection bias που είναι εγγενές σε όλες τις μελέτες παρατήρησης. Κατά συνέπεια, οφείλουν να πραγματοποιηθούν περισσότερες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, με πληθώρα δεδομένων ως προς τα χαρακτηριστικά και την παρακολούθηση των ασθενών, προς περαιτέρω επιβεβαίωση ή απόρριψη των παραπάνω αποτελεσμάτων.

ΣΤ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η ΠΝ ενσωματώνει όλη τη γνώση που αποκτήθηκε από την βασική έρευνα σχετικά με την παθοφυσιολογία του οξέος ΙΑΕΕ κατά τις τελευταίες δεκαετίες. Η τεχνολογική εξέλιξη και η αξιολόγηση των βέλτιστων παραμέτρων της ΠΝ, προσφέρει σήμερα ένα από τα πιο σημαντικά εργαλεία που διαθέτουμε στην προσπάθεια να ξεπεράσουμε τους χρονικούς περιορισμούς και να επεκτείνουμε τη χρήση των θεραπειών επαναιμάτωσης στην οξεία φάση του ΙΑΕΕ.

Στην παρούσα διατριβή αξιολογήσαμε εάν και πώς η προηγούμενη χρήση της ΠΝ και πιο συγκεκριμένα η χρήση της ΑΤΑ/ΜΤΑ με μετεπεξεργασία των πρωταρχικών δεδομένων από το λογισμικό RAPID, ανεξάρτητα από το χρόνο από την έναρξη των συμπτωμάτων, αύξησε την εφαρμογή των θεραπειών επαναιμάτωσης και επηρέασε τα αποτελέσματα των ασθενών με ΟΙΑΕΕ που έλαβαν αυτές τις θεραπείες. Παράλληλα αξιολογήσαμε το πώς επιδρούν νέες θρομβολυτικές θεραπείες την έκβαση των ασθενών.

Μεθοδολογία:

1. Η πιθανή καταλληλότητα για θεραπείες επαναιμάτωσης στο εκτεταμένο χρονικό παράθυρο αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας κριτήρια συμπερίληψης που βασίζονται στην ΠΝ. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν αρχικά σε επείγουσα ΠΝ χρησιμοποιώντας είτε ΑΤ/ΑΤΑ είτε ΜΤ/ΜΤΑ. Οι εικόνες υποβλήθηκαν σε επεξεργασία από το αυτοματοποιημένο λογισμικό RAPID.
2. Αξιολογήσαμε αναδρομικά διαδοχικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια μιας περιόδου έξι ετών. Ο πληθυσμός της μελέτης χωρίστηκε σε δύο ομάδες σύμφωνα με το πρωτόκολλο νευροαπεικόνισης που χρησιμοποιήθηκε. Τα καταληκτικά σημεία ασφαλείας περιελάμβαναν οποιαδήποτε ενδοκρανιακή αιμορραγία και

θνησιμότητα 3 μηνών. Τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν χρόνο door-to-needle, νευρολογική κατάσταση (NIHSS-score) κατά την έξοδο και λειτουργική κατάσταση σε τρεις μήνες που αξιολογήθηκαν με την κλίμακα mRS.

3. Στο δεύτερο σκέλος της μελέτης αξιολογήσαμε προοπτικά ασθενείς με ΟΙΑΕΕ λόγω απόφραξης MEAK, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ΕΘ με ή χωρίς ΜΘ σε δύο κέντρα αναφοράς ΑΕΕ. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τυπική δόση αλτεπλάσης (0,9 mg/kg) ή 0,25 mg/kg τενεκτεπλάσης. Τα καταληκτικά σημεία ως προς την ασφάλεια περιλάμβαναν ποσοστά sICH και θνητότητας. Τα καταληκτικά σημεία ως προς την αποτελεσματικότητα περιλάμβαναν αποτροπή θρομβεκτομής λόγω επιτυχούς επανακαναλοποίησης, αξιοσημείωτη νευρολογική βελτίωση στις 24 ώρες (που ορίζεται ως μείωση της κλίμακας NIHSS 8 βαθμών ή μεγαλύτερη) και λειτουργική κατάσταση κατά την έξοδο και σε 3 μήνες που αξιολογήθηκε με την κλίμακα mRS.
4. Αναζητήσαμε στις βάσεις δεδομένων MEDLINE και Scopus όλες τις μη τυχαιοποιημένες (προοπτικές ή αναδρομικές) μελέτες που συνέκριναν την χρήση της τενεκτεπλάσης σε σχέση με την αλτεπλάση. Διενεργήθηκαν μετά-αναλύσεις κατά ζεύγη με την χρήση του random effects μοντέλου.

Αποτελέσματα:

Αρχικά διαπιστώσαμε στα πλαίσια των περιγραφικών αναλύσεων ότι ένα ποσοστό 9.8% των ασθενών στην οξεία φάση του ΙΑΕΕ προσέρχονται στο χρονικό παράθυρο των 4.5-9 ωρών και από αυτούς το 30% (δηλαδή 3.2%) είναι δυνατόν να υποβληθεί σε θεραπείες επαναιμάτωσης είτε με ΕΘ στο λεγόμενο εκτεταμένο παράθυρο με βάση τα κριτήρια της μελέτης EXTEND είτε σε ΜΘ με βάση τα κριτήρια της μελέτης DEFUSE-3. Ακολούθως

επεκτείναμε την παρατήρησή μας σε ένα χρονικό διάστημα έξι ετών προ και μετά την αλλαγή του πρωτοκόλλου απεικόνισης στην οξεία φάση με την ενσωμάτωση σε αυτό της ΠΝ, διαπιστώνοντας ότι με την χρήση της ΠΝ επετεύχθη αύξηση του αριθμού των ασθενών που υποβάλλονται σε ΕΘ κατά περίπου 50% . Παρόλο που ο χρόνος από την πιθανή έναρξη των συμπτωμάτων έως την ΕΘ ήταν μεγαλύτερος στην υποομάδα των ασθενών που υπεβλήθησαν σε ΠΝ συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί, οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ως προς τον χρόνο door-to-needle, ως προς την βαρύτητα της νευρολογικής εικόνας με βάση την κλίμακα NIHSS κατά το εξιτήριο, την εμφάνιση sICH ή οποιασδήποτε ενδοκράνιας αιμορραγίας, την καλή λειτουργική έκβαση 3 μηνών (mRS-scores 0-1), την λειτουργική ανεξαρτησία 3 μηνών (mRS-scores 0-2), κατανομή του mRS-score στους 3 μήνες ή την θνητότητα στους 3 μήνες.

Στην μελέτη της σύγκρισης της τενεκτεπλάσης με την αλτεπλάση συμπεριλήφθηκαν συνολικά 58 ασθενείς. Παρατηρήσαμε ένα μη στατιστικά σημαντικό υψηλότερο ποσοστό αποτρεπόμενων θρομβεκτομών (32% έναντι 18%, $p = 0,243$) και ένα μη στατιστικά σημαντικό υψηλότερο ποσοστό sICH (16% έναντι 5%, $p = 0,201$) στην ομάδα της τενεκτεπλάσης. Το ποσοστό αξιοσημείωτης νευρολογικής βελτίωσης στις 24 ώρες ήταν υψηλότερο στην ομάδα τενεκτεπλάση (64% έναντι 33%, $p = 0,046$), αλλά το αποτέλεσμα αυτό μειώθηκε οριακά στις πολυπαραγοντικές αναλύσεις (adjusted OR 10,22, 95% CI: 0,73–142,98, $p = 0,084$) . Η mRS κατά το εξιτήριο, η mRS στους 3 μήνες και η λειτουργική ανεξαρτησία στους 3 μήνες (mRS 0-2) δεν διέφεραν ($p > 0,2$) μεταξύ των δύο ομάδων. Τα ποσοστά θνησιμότητας στους 3 μήνες (11% έναντι 18%, $p = 0,703$) ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες. Δεν προέκυψε ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ του θρομβολυτικού παράγοντα και των αποτελεσμάτων ασφάλειας ή αποτελεσματικότητας στις πολυπαραγοντικές αναλύσεις λογιστικής παλινδρόμησης. Συνδυάζοντας τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής με άλλες

πέντε μελέτες, πραγματοποιήσαμε μια μεταανάλυση που συμπεριέλαβε συνολικά 1820 ασθενείς (618 [34%] έλαβαν θεραπεία με τενεκτεπλάση). Οι ασθενείς που έλαβαν τενεκτεπλάση είχαν υψηλότερες πιθανότητες καλής λειτουργικής έκβασης στους 3 μήνες (crude odds ratio [OR], 1.22; 95% CI, 0.90-1.66; adjusted OR, 1.60, 95% CI, 1.08-2.37), επιτυχούς επανακαναλοποίησης , (crude OR, 2.82; 95% CI, 1.12-7.10; adjusted OR, 2.38; 95% CI, 1.18-4.81) και πρώιμης αξιοσημείωτης νευρολογικής βελτίωσης (crude OR, 4.88; 95% CI, 2.03-11.71; adjusted OR, 7.60; 95% CI, 1.97-29.41). Δεν καταγράφηκαν σημαντικές διαφορές ως προς τα ποσοστά άριστης λειτουργικής έκβασης 3 μηνών (βαθμολογία mRS 0-1, crude OR, 1.53; 95% CI, 0.81-2.91; adjusted OR, 2.51; 95% CI, 0.66- 9.49), sICH (crude OR, 0.97; 95% CI, 0.44-2.16; adjusted OR, 1.16; 95% CI, 0.13-10.50) ή οποιασδήποτε ενδοκράνιας αιμορραγίας (crude OR, 1.20; 95% CI, 0.24-5.95).

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, η εφαρμογή της ΠΝ σε μη επιλεγμένους ασθενείς με ΟΙΑΕΕ που λαμβάνουν θεραπεία επαναιμάτωσης με ΕΘ οδηγεί σε αύξηση των ποσοστών χορήγησης ΕΘ χωρίς καθυστέρηση του χρόνου door-to-needle και χωρίς να εγείρονται ανησυχίες για την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα των θεραπειών. Σε ό,τι αφορά τις μελέτες σε σχέση με την επιλογή του βέλτιστου θρομβολυτικού παράγοντα φαίνεται ότι η ενδοφλέβια τενεκτεπλάση μπορεί να είναι μια θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με ΟΙΑΕΕ καθώς σχετίζεται με πιο ευνοϊκά κλινικά αποτελέσματα και παρόμοια ασφάλεια σε σύγκριση με την ενδοφλέβια αλτεπλάση. Ωστόσο, αυτή η υπόθεση εργασίας θα πρέπει να αξιολογηθεί περαιτέρω σε συνεχιζόμενες τυχαιοποιημένες μεγάλες μελέτες.

ABSTRACT

Background

Advanced neuroimaging (AN) incorporates the knowledge gained from basic research on the pathophysiology of acute ischemic stroke (AIS) over the past decades. The technological evolution and the optimization of the parameters of perfusion imaging offer one of the most important tools that we have to our disposal in the effort to overcome the time limitations and expand the use of reperfusion therapies in the acute phase of IS.

In this PhD thesis, we assessed whether and how the prior use of AN and more specifically the use of CTP/MRP with post-processing of the raw data with the RAPID software, regardless of the time passed since the onset of symptoms, increased the application of reperfusion therapies and influenced the outcomes of patients with AIS who received these treatments. At the same time, we evaluated the potential impact of new thrombolytic agents on patients' outcomes.

Methodology

1. Potential eligibility for IVT in the extended time window was evaluated by using inclusion criteria from the EXTEND trial. All patients underwent baseline emergent neurovascular imaging using either computed tomography angiography/ computed tomography perfusion (CTA/CTP) or magnetic resonance angiography/magnetic resonance perfusion (MRA/MRP). Images were post processed by the automated software RAPID.

2. We retrospectively evaluated consecutive AIS patients during a six-year period. The study population was divided into two groups according to the neuroimaging protocol used prior to intravenous thrombolysis (IVT) administration (AN+ Vs AN-). Safety outcomes included any intracranial hemorrhage and 3-month mortality. Effectiveness outcomes included door-to-needle time, neurological status on discharge, and functional status at three months assessed by the modified Rankin Scale (mRS).
3. In the second part of this PhD thesis, we prospectively evaluated patients with AIS due to large vessel occlusion (LVO), treated with IVT with or without mechanical thrombectomy in two tertiary stroke centers. Patients were divided into two groups according to the thrombolytic agent used: the first group was treated with standard-dose alteplase (0.9 mg/kg) and the second with 0.25 mg/kg of tenecteplase. Safety outcomes included prevalence of symptomatic intracranial hemorrhage (sICH) and mortality. Efficacy outcomes included averted thrombectomy, major neurological improvement at 24 h (defined as decrease in baseline NIHSS score of 8 points or greater) and functional status on discharge and on 3 months assessed by modified Rankin Scale (mRS).
4. Finally, we assessed all potential eligible studies identified by searching MEDLINE and Scopus databases in order to evaluate the available evidence on the safety and efficacy of intravenous tenecteplase compared with intravenous alteplase provided by nonrandomized studies. Estimates using random-effects models were pooled.

Results

In the context of the descriptive analysis, we discovered that 9.8% of patients with IS acutely present within the time window of 4.5–9 hours, and of these, roughly one in three patients (3.2% overall) may undergo reperfusion treatments either with IVT in the so-called

extended window based on the criteria of the EXTEND study or with mechanical thrombectomy (MT) based on the criteria of the DEFUSE-3 study. We then extended our observation to a time period of six years before and after the incorporation of AN in our AIS imaging protocol, finding that the use of AN resulted in an increase in the number of patients undergoing reperfusion treatments by approximately 50%. Although the onset-to-treatment time was longer in the AN+ cohort, the two groups did not differ in door-to-needle time, discharge NIHSS-score, symptomatic ICH, any ICH, 3-month favorable functional outcome (mRS-scores of 0–1), 3-month functional independence (mRS-scores of 0–2), distribution of 3-month mRS-scores, or 3-month mortality.

In the study comparing tenecteplase to alteplase, nineteen AIS patients with LVO received tenecteplase and 39 received alteplase. We observed a non-significant higher rate of averted thrombectomies (32% *versus* 18%, $p = 0.243$) and a non-significant higher rate of sICH (16% *versus* 5%, $p = 0.201$) in the tenecteplase group. The rate of 24 h major neurological improvement was higher in the tenecteplase group (64% *versus* 33%, $p = 0.046$) but this was marginally attenuated in multivariable analyses (adjusted OR 10.22, 95% CI: 0.73–142.98; $p = 0.084$). Discharge mRS, 3-months mRS, and 3-month functional independence (mRS scores of 0–2) did not differ ($p > 0.2$) between the two groups. The rates of 3-month mortality (11% *versus* 18%, $p = 0.703$) were similar in the two groups. No independent association between thrombolytic agent and safety or efficacy outcomes emerged in the multivariable logistic regression analyses. Combining the results of this study with five other studies, we performed a meta-analysis including a total of 1820 patients (618 [34%] treated with tenecteplase). We observed that patients receiving tenecteplase had higher odds of 3-month good functional outcome (crude odds ratio [OR], 1.22; 95% CI, 0.90-1.66; adjusted OR, 1.60, 95% CI, 1.08-2.37), successful recanalization (crude OR, 2.82; 95% CI, 1.12-7.10; adjusted OR, 2.38; 95% CI, 1.18-4.81), and early neurological improvement

(crude OR, 4.88; 95% CI, 2.03-11.71; adjusted OR, 7.60; 95% CI, 1.97-29.41). No significant differences were detected in 3-month excellent functional outcome proportions (mRS score 0-1; crude OR, 1.53; 95% CI, 0.81-2.91; adjusted OR, 2.51; 95% CI, 0.66- 9.49), symptomatic intracranial hemorrhage (crude OR, 0.97; 95% CI, 0.44-2.16; adjusted OR, 1.16; 95% CI, 0.13-10.50), or parenchymal hematoma (crude OR, 1.20; 95% CI, 0.24-5.95).

Conclusions

In conclusion, the use of AN in unselected patients with AIS who are potential candidates for reperfusion therapies, increases the delivery yield of these treatments without delaying door-to-needle times or raising questions about their safety or efficacy. Regarding the choice of the optimal thrombolytic agent, our findings provide indications that intravenous tenecteplase may be an alternative treatment option for patients with AIS as it is associated with more favorable clinical outcomes and equal safety compared to intravenous alteplase. However, this hypothesis will be further evaluated in the ongoing large randomized studies.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Sacco, R. L. et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **44**, 2064–2089 (2013).

² Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al.; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009 Jun;40(6):2276-93.

³ GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021 Oct;20(10):795-820.

⁴ GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators; Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, Johnson CO, Alam T, Parmar PG, et al. . Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med*. 2018 Dec 20;379(25):2429-2437.

⁵ Dichgans M, Leys D. Vascular Cognitive Impairment. *Circ Res.* 2017 Feb 3;120(3):573-591.

⁶ Jørgensen TS, Wium-Andersen IK, Wium-Andersen M, et al. Incidence of Depression After Stroke, and Associated Risk Factors and Mortality Outcomes, in a Large Cohort of Danish Patients. *JAMA Psychiatry* 2016;73:1032-1040.

⁷ Vemmos KN, Bots ML, Tsibouris PK, Zis VP, Grobbee DE, Stranjalis GS, Stamatelopoulos S. Stroke incidence and case fatality in southern Greece: the Arcadia stroke registry. *Stroke.* 1999 Feb;30(2):363-70.

⁸ Stranjalis G, Kalamatianos T, Gatzonis S, Loufardaki M, Tzavara C, Sakas DE. The incidence of the first-ever stroke in a Mediterranean island population: the isle of Lesbos stroke study. *Neuroepidemiology.* 2014;43(3-4):206-12.

⁹ Tsivgoulis G, Patousi A, Pikilidou M, Birbilis T, Katsanos AH, Mantatzis M, et al. Stroke Incidence and Outcomes in Northeastern Greece: The Evros Stroke Registry. *Stroke.* 2018 Feb;49(2):288-295.

¹⁰ Tsivgoulis G, Katsanos AH, Patousi A, Pikilidou M, Birbilis T, Mantatzis M, et al. Stroke recurrence and mortality in northeastern Greece: the Evros Stroke Registry. *J Neurol.* 2018 Oct;265(10):2379-2387.

¹¹ Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ Res.* 2017 Feb 3;120(3):439-448.

¹² Candelise L, Gattinoni M, Bersano A, Micieli G, Sterzi R, Morabito A; PROSIT Study Group. Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. *Lancet*. 2007 Jan 27;369(9558):299-305.

¹³ Seenan P, Long M, Langhorne P. Stroke units in their natural habitat: systematic review of observational studies. *Stroke*. 2007 Jun;38(6):1886-92.

¹⁴ Langhorne P, Ramachandra S; Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organized Inpatient (Stroke Unit) Care for Stroke: Network Meta-Analysis. *Stroke*. 2020 Dec;51(12):e349-e350.

¹⁵ Grotta JC, Yamal JM, Parker SA, Rajan SS, Gonzales NR, Jones WJ, et al. Prospective, Multicenter, Controlled Trial of Mobile Stroke Units. *N Engl J Med*. 2021 Sep 9;385(11):971-981.

¹⁶ Walter S, Audebert HJ, Katsanos AH, Larsen K, Sacco S, Steiner T, Turc G, Tsivgoulis G. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on mobile stroke units for prehospital stroke management. *Eur Stroke J*. 2022 Mar;7(1):XXVII-LIX.

¹⁷ Tsivgoulis G, Safouris A, Krogias C, Arthur AS, Alexandrov AV. Endovascular reperfusion therapies for acute ischemic stroke: dissecting the evidence. *Expert Rev Neurother*. 2016;16:527-34.

¹⁸ NINDS tPA Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581–1587. 

¹⁹ Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274:1017–1025.

²⁰ 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;352:1245–1251.

²¹ Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317–1329. doi: 10.1056/NEJMoa0804656.

²² Albers GW, Clark WM, Madden KP, Hamilton SA. ATLANTIS trial: results for patients treated within 3 hours of stroke onset. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2002;33:493–495.

²³ Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al; EPITHET Investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:299–309.

²⁴ The IST-3 collaborative group. 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**: 2352–63.<sup>[L]
[SEP]</sup>

²⁵ Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384:1929–1935

²⁶ Mustanoja S, Meretoja A, Putaala J, Viitanen V, Curtze S, Atula S, et al; Helsinki Stroke Thrombolysis Registry Group. Outcome by stroke etiology in patients receiving thrombolytic treatment: descriptive subtype analysis. *Stroke*. 2011; 42:102–106

²⁷ Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al; SITS-MOST Investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke- Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007; 369:275–282

²⁸ Lindsay P, Furie KL, Davis SM, Donnan GA, Norrving B. World Stroke Organization global stroke services guidelines and action plan. *Int J Stroke*. 2014;9(suppl A100):4–13.

²⁹ Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021 Mar;6(1):I-LXII.

³⁰ Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):e46-e110

³¹ Tsivgoulis G, Kargiotis O, De Marchis G, Kohrmann M, Sandset EC, Karapanayiotides T, et al. Off-label use of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical appraisal of randomized and real-world evidence. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021 Feb 26; 14:1756286421997368.

³² Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372:11–20.

³³ Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015; 372:1009– 1018.

³⁴ Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endo-vascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372:1019– 1030.

³⁵ Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intra-venous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372:2285– 2295.

³⁶ Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372:2296– 2306.

³⁷ Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, et al; THRACE Investigators. Mechanical thrombectomy after intra-venous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016; 15:1138–1147.

³⁸ Fink JN, Kumar S, Horkan C, et al. The stroke patient who woke up: clinical and radiological features, including diffusion and perfusion MRI. *Stroke* 2002; 33:988-93.

³⁹ Mackey J, Kleindorfer D, Sucharew H, et al. Population-based study of wake-up strokes. *Neurology* 2011; 76:1662-7.

⁴⁰ Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, et al.; HERMES Collaborators. Time to Treatment with Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(12):1279-88.

⁴¹ Desai SM, Rocha M, Jovin TG, Jadhav AP. High Variability in Neuronal Loss. *Stroke*. 2019;50(1):34-37.

⁴² Rocha M, Jovin TG. Fast Versus Slow Progressors of Infarct Growth in Large Vessel Occlusion Stroke: Clinical and Research Implications. *Stroke*. 2017;48(9):2621-2627.

⁴³ Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*. 2007;27;369(9558):293-8.

⁴⁴ Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet* 2000; **355**: 1670–74.

⁴⁵ Coutts SB, Demchuk AM, Barber PA, Hu WY, Simon JE, Buchan AM, Hill MD; VISION Study Group. Interobserver variation of ASPECTS in real time. *Stroke*. 2004;35(5): e103-5.

⁴⁶ van Horn N, Kniep H, Broocks G, Meyer L, Flottmann F, Bechstein M, et al. ASPECTS Interobserver Agreement of 100 Investigators from the TENSION Study. *Clin Neuroradiol*. 2021 ;31(4):1093-1100.

-
- ⁴⁷ Prokop M, Shin HO, Schanz A, Schaefer-Prokop CM. Use of maximum intensity projections in CT angiography: a basic review. *Radiographics*. 1997 Mar-Apr;17(2):433-51.
- ⁴⁸ Addis KA, Hopper KD, Iyriboz TA, Liu Y, Wise SW, Kasales CJ, Blebea JS, Mauger DT. CT angiography: in vitro comparison of five reconstruction methods. *AJR Am J Roentgenol*. 2001 Nov;177(5):1171-6. doi: 10.2214/ajr.177.5.1771171. PMID: 11641196.
- ⁴⁹ Goyal MS, Hoff BG, Williams J, Khoury N, Wiesehan R, Heitsch L, et al. Streamlined Hyperacute Magnetic Resonance Imaging Protocol Identifies Tissue-Type Plasminogen Activator-Eligible Stroke Patients When Clinical Impression Is Stroke Mimic. *Stroke*. 2016;47(4):1012-7.
- ⁵⁰ Arvidsson J, Starck G, Lagerstrand K, Ziegelitz D, Jalnefjord O. Effects of bolus injection duration on perfusion estimates in dynamic CT and dynamic susceptibility contrast MRI. *MAGMA*. 2023 Feb;36(1):95-106.
- ⁵¹ Meier P, Zierler KL. On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. *J Appl Physiol* 1954; 6:731–744.
- ⁵² Zierler KL (1962) Theoretical basis of indicator-dilution methods for measuring flow and volume. *Circ Res* 10:393–407

⁵³ Konstas AA, Goldmakher GV, Lee TY, Lev MH. Theoretic basis and technical implementations of CT perfusion in acute ischemic stroke, part 1: Theoretic basis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Apr;30(4):662-8.

⁵⁴ Klotz E, König M. Perfusion measurements of the brain: using dynamic CT for the quantitative assessment of cerebral ischemia in acute stroke. *Eur J Radiol*. 1999 Jun;30(3):170-84.

⁵⁵ Heit JJ, Wintermark M. Perfusion Computed Tomography for the Evaluation of Acute Ischemic Stroke: Strengths and Pitfalls. *Stroke*. 2016 Apr;47(4):1153-8.

⁵⁶ Fieselmann A, Kowarschik M, Ganguly A, Hornegger J, Fahrig R. Deconvolution-based CT and MR brain perfusion measurement: theoretical model revisited and practical implementation details. *Int J Biomed Imaging* 2011;2011:467563.

⁵⁷ Bivard A, Levi C, Spratt N, Parsons M. Perfusion CT in acute stroke: a comprehensive analysis of infarct and penumbra. *Radiology* 2013;267:543–550.

⁵⁸ Boutelier T, Kudo K, Pautot F, Sasaki M. Bayesian hemodynamic parameter estimation by bolus tracking perfusion weighted imaging. *IEEE Trans Med Imaging* 2012; 31:1381–1395.

⁵⁹ Vagal A, Wintermark M, Nael K, Bivard A, Parsons M, Grossman AW, Khatri P. Automated CT perfusion imaging for acute ischemic stroke: Pearls and pitfalls for real-world use. *Neurology*. 2019 Nov 12;93(20):888-898.

⁶⁰ Kamalian S, Kamalian S, Konstas AA, Maas MB, Payabvash S, Pomerantz SR, et al. CT perfusion mean transit time maps optimally distinguish benign oligemia from true “at-risk” ischemic penumbra, but thresholds vary by postprocessing technique. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33:545–549.

⁶¹ Bivard A, Levi C, Spratt N, Parsons M. Perfusion CT in acute stroke: a comprehensive analysis of infarct and penumbra. *Radiology*. 2013;267:543–550.

⁶² Sanelli PC, Lev MH, Eastwood JD, Gonzalez RG, Lee TY. The effect of varying user-selected input parameters on quantitative values in CT perfusion maps. *Acad Radiol*. 2004;11:1085–1092.

⁶³ Wintermark M, Lau BC, Chien J, Arora S. The anterior cerebral artery is an appropriate arterial input function for perfusion-CT processing in patients with acute stroke. *Neuroradiology*. 2008;50:227–236.

⁶⁴ Tong E, Sugrue L, Wintermark M. Understanding the Neurophysiology and Quantification

of Brain Perfusion. *Top Magn Reson Imaging*. 2017 Apr;26(2):57-65.

⁶⁵ Shiroishi MS, Habibi M, Rajderkar D, et al. Perfusion and permeability MR imaging of gliomas. *Technol Cancer Res Treat*. 2011;10:59–71.

⁶⁶ Tofts PS, Kermode AG. Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts. *Magn Reson Med*. 1991;17:357–367.

⁶⁷ Zaharchuk G. Arterial spin-labeled perfusion imaging in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2014 Apr;45(4):1202-7.

⁶⁸ Jahanian H, Noll DC, Hernandez-Garcia L. B0 field inhomogeneity considerations in pseudo-continuous arterial spin labeling (pCASL): effects on tagging efficiency and correction strategy. *NMR Biomed*. 2011;24:1202–1209.

⁶⁹ Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, Turc G, Nolte CH, Jung S, et al. Risk of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke and High Cerebral Microbleed Burden: A Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2016 Jun 1;73(6):675-83.

⁷⁰ Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981;12(6):723-5.

⁷¹ Trojaborg W, Boysen G. Relation between EEG, regional cerebral blood flow and internal carotid artery pressure during carotid endarterectomy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1973;34(1):61-9.

⁷² Sundt TM Jr, Sharbrough FW, Anderson RE, Michenfelder JD. Cerebral blood flow measurements and electroencephalograms during carotid endarterectomy. *J Neurosurg*. 1974;41(3):310-20.

⁷³ Astrup J, Symon L, Branston NM, Lassen NA. Cortical evoked potential and extracellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischemia. *Stroke*. 1977;8(1):51-7.

⁷⁴ Branston NM, Strong AJ, Symon L. Extracellular potassium activity, evoked potential and tissue blood flow. Relationships during progressive ischaemia in baboon cerebral cortex. *J Neurol Sci*. 1977;32(3):305-21.

⁷⁵ Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, Marcoux FW, FitzGibbon SJ, DeGirolami U, et al. Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg*. 1981;54(6):773-82.

⁷⁶ Baron JC, Boussier MG, Comar D, Soussaline F, Castaigne P. Noninvasive tomographic study of cerebral blood flow and oxygen metabolism in vivo. Potentials, limitations, and clinical applications in cerebral ischemic disorders. *Eur Neurol*. 1981;20(3):273-84.

⁷⁷ Baron JC. Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis.* 1999;9(4):193-201

⁷⁸ Ermine CM, Bivard A, Parsons MW, Baron JC. The ischemic penumbra: From concept to reality. *Int J Stroke.* 2021;16(5):497-509.

⁷⁹ Marchal G, Beaudouin V, Rioux P, de la Sayette V, Le Doze F, Viader F, et al. Prolonged persistence of substantial volumes of potentially viable brain tissue after stroke: a correlative PET-CT study with voxel-based data analysis. *Stroke.* 1996;27(4):599-606.

⁸⁰ Heiss WD, Huber M, Fink GR, Herholz K, Pietrzyk U, Wagner R, et al. Progressive derangement of periinfarct viable tissue in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1992;12(2):193-203.

⁸¹ Warach S. Measurement of the ischemic penumbra with MRI: it's about time. *Stroke.* 2003;34(10):2533-4.

⁸² Warach S, Dashe JF, Edelman RR. Clinical outcome in ischemic stroke predicted by early diffusion-weighted and perfusion magnetic resonance imaging: a preliminary analysis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1996;16(1):53-9.

⁸³ Hjort N, Christensen S, Sølling C, Ashkanian M, Wu O, Røhl L, et al. Ischemic injury detected by diffusion imaging 11 minutes after stroke. *Ann Neurol.* 2005;58(3):462-5

⁸⁴ Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, et al. Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/ perfusion magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2000;47: 462– 469.

⁸⁵ Lakomkin N, Pan J, Stein L, Malkani B, Dhamoon M, Mocco J. Diffusion MRI Reversibility in Ischemic Stroke Following Thrombolysis: A Meta-Analysis. *J Neuroimaging*. 2020;30(4):471-476.

⁸⁶ Campbell BC, Purushotham A, Christensen S, Desmond PM, Nagakane Y, Parsons MW, et al.; EPITHET–DEFUSE Investigators. The infarct core is well represented by the acute diffusion lesion: sustained reversal is infrequent. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(1):50-6.

⁸⁷ Campbell BCV, Lansberg MG, Broderick JP, Derdeyn CP, Khatri P, Sarraj A, et al.; STAIR XI Consortium. Acute Stroke Imaging Research Roadmap IV: Imaging Selection and Outcomes in Acute Stroke Clinical Trials and Practice. *Stroke*. 2021;52(8):2723-2733.

⁸⁸ Chalela JA, Kang DW, Luby M, Ezzeddine M, Latour LL, Todd JW, et al. Early magnetic resonance imaging findings in patients receiving tissue plasminogen activator predict outcome: Insights into the pathophysiology of acute stroke in the thrombolysis era. *Ann Neurol*. 2004;55(1):105-12.

-
- ⁸⁹ Parsons MW, Barber PA, Chalk J, Darby DG, Rose S, Desmond PM, et al. Diffusion- and perfusion-weighted MRI response to thrombolysis in stroke. *Ann Neurol*. 2002;51(1):28-37.
- ⁹⁰ Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol*. 2006;60(5):508-517.
- ⁹¹ Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al; EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(4):299-309.
- ⁹² Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Davalos A, Fiebach JB, Gruber F, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2009;8(2):141-50.
- ⁹³ Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, et al. DIAS Study Group. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke*. 2005;36(1):66-73.

-
- ⁹⁴ Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, et al; DEDAS Investigators. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke*. 2006;37(5):1227-31.
- ⁹⁵ Mishra NK, Albers GW, Davis SM, Donnan GA, Furlan AJ, Hacke W, et al. Mismatch-based delayed thrombolysis: a meta-analysis. *Stroke*. 2010;41(1): e25-33.
- ⁹⁶ Albers GW, Fisher M. Improving the accuracy of perfusion imaging in acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2011;70(3):347-9.
- ⁹⁷ Tong E, Sugrue L, Wintermark M. Understanding the Neurophysiology and Quantification of Brain Perfusion. *Top Magn Reson Imaging*. 2017;26(2):57-65.
- ⁹⁸ Essig M, Shiroishi MS, Nguyen TB, Saake M, Provenzale JM, Enterline D, et al. Perfusion MRI: the five most frequently asked technical questions. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(1):24-34.
- ⁹⁹ McKinley R, Hung F, Wiest R, Liebeskind DS, Scalzo F. A Machine Learning Approach to Perfusion Imaging With Dynamic Susceptibility Contrast MR. *Front Neurol*. 2018;9:717.
- ¹⁰⁰ Dani KA, Thomas RG, Chappell FM, Shuler K, MacLeod MJ, Muir KW, et al; Translational Medicine Research Collaboration Multicentre Acute Stroke Imaging Study. Computed tomography and magnetic resonance perfusion imaging in ischemic stroke: definitions and thresholds. *Ann Neurol*. 2011;70(3):384-401.

¹⁰¹ Straka M, Albers GW, Bammer R. Real-time diffusion-perfusion mismatch analysis in acute stroke. *J Magn Reson Imaging*. 2010;32(5):1024-37.

¹⁰² Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss WD, Sobesky J. Maps of time to maximum and time to peak for mismatch definition in clinical stroke studies validated with positron emission tomography. *Stroke*. 2010;41(12):2817-21.

¹⁰³ Olivot JM, Mlynash M, Thijs VN, Kemp S, Lansberg MG, Wechsler L, et al. Optimal Tmax threshold for predicting penumbral tissue in acute stroke. *Stroke*. 2009;40(2):469-75.

¹⁰⁴ Lansberg MG, Lee J, Christensen S, Straka M, De Silva DA, Mlynash M, et al. RAPID automated patient selection for reperfusion therapy: a pooled analysis of the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET) and the Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE) Study. *Stroke*. 2011;42(6):1608-14.

¹⁰⁵ Campbell BC, Christensen S, Levi CR, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM, et al. Cerebral blood flow is the optimal CT perfusion parameter for assessing infarct core. *Stroke*. 2011;42:3435–3440.

¹⁰⁶ Kamalian S, Maas MB, Goldmacher GV, Payabvash S, Akbar A, Schaefer PW, et al. CT cerebral blood flow maps optimally correlate with admission diffusion-weighted imaging in acute stroke but thresholds vary by postprocessing platform. *Stroke*. 2011;42:1923–1928.

¹⁰⁷ Campbell BC, Christensen S, Levi CR, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM, et al. Comparison of computed tomography perfusion and magnetic resonance imaging perfusion-diffusion mismatch in ischemic stroke. *Stroke*. 2012 Oct;43(10):2648-53.

¹⁰⁸ Bivard A, Levi C, Spratt N, Parsons M. Perfusion CT in acute stroke: a comprehensive analysis of infarct and penumbra. *Radiology*. 2013;267:543-550.

¹⁰⁹ Cereda CW, Christensen S, Campbell BC, Mishra NK, Mlynash M, Levi C, et al. A benchmarking tool to evaluate computer tomography perfusion infarct core predictions against a DWI standard. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36:1780-1789.

¹¹⁰ Yu Y, Han Q, Ding X, Chen Q, Ye K, Zhang S, et al. Defining Core and Penumbra in Ischemic Stroke: A Voxel- and Volume-Based Analysis of Whole Brain CT Perfusion. *Sci Rep*. 2016;6:20932.

¹¹¹ Lin L, Bivard A, Krishnamurthy V, Levi CR, Parsons MW. Whole-Brain CT Perfusion to Quantify Acute Ischemic Penumbra and Core. *Radiology*. 2016;279:876-887.

¹¹² Mokin M, Levy EI, Saver JL, Siddiqui AH, Goyal M, Bonafé A, et al.; SWIFT PRIME

Investigators. Predictive Value of RAPID Assessed Perfusion Thresholds on Final Infarct Volume in SWIFT PRIME (Solitaire With the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment). *Stroke*. 2017;48(4):932-938.

¹¹³ Amukotuwa S, Straka M, Aksoy D, Fischbein N, Desmond P, Albers G, et al. Cerebral Blood Flow Predicts the Infarct Core: New Insights From Contemporaneous Diffusion and Perfusion Imaging. *Stroke*. 2019;50(10):2783-2789.

¹¹⁴ Kudo K, Sasaki M, Østergaard L, Christensen S, Uwano I, Suzuki M, et al. Susceptibility of Tmax to tracer delay on perfusion analysis: quantitative evaluation of various deconvolution algorithms using digital phantoms. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011;31(3):908–912.

¹¹⁵ Bivard A, Kleinig T, Miteff F, Butcher K, Lin L, Levi C, et al. Ischemic core thresholds change with time to reperfusion: A case control study. *Ann Neurol*. 2017 ;82(6) :995-1003.

¹¹⁶ Laredo C, Renú A, Tudela R, Lopez-Rueda A, Urra X, Llull L, et al. The accuracy of ischemic core perfusion thresholds varies according to time to recanalization in stroke patients treated with mechanical thrombectomy: A comprehensive whole-brain computed tomography perfusion study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020;40(5):966-977.

¹¹⁷ García-Tornel Á, Campos D, Rubiera M, Boned S, Olivé-Gadea M, Requena M, et al. Ischemic Core Overestimation on Computed Tomography Perfusion. *Stroke*.

2021;52(5):1751-1760.

¹¹⁸ Sarraj A, Campbell BCV, Christensen S, Sitton CW, Khanpara S, Riascos RF, et al; SELECT Investigators. Accuracy of CT Perfusion-Based Core Estimation of Follow-up Infarction: Effects of Time Since Last Known Well. *Neurology*. 2022;98(21): e2084-e2096.

¹¹⁹ Vagal A, Wintermark M, Nael K, Bivard A, Parsons M, Grossman AW, et al. Automated CT perfusion imaging for acute ischemic stroke: Pearls and pitfalls for real-world use. *Neurology*. 2019;93(20):888-898.

¹²⁰ Kargiotis O, Psychogios K, Safouris A, Andrikopoulou A, Eleftheriou A, Spiliopoulos S, et al. Computed Tomography Perfusion Imaging in Acute Ischemic Stroke: Accurate Interpretation Matters. *Stroke*. 2023;54(3): e104-e108.

¹²¹ Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med*. 2019;380:1795-1803.

¹²² Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, 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.

¹²³ Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, et al. 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; 10:978-986.

¹²⁴ Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendszus M, et al; EXTEND, ECASS-4, and EPITHET Investigators. Extending thrombolysis to 4·5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2019;394(10193):139-147.

¹²⁵ Thomalla G, Boutitie F, Ma H, Koga M, Ringleb P, Schwamm LH, et al; Evaluation of unknown Onset Stroke thrombolysis trials (EOS) investigators. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2020;396(10262):1574-1584.

¹²⁶ Tsivgoulis G, Katsanos AH, Malhotra K, Sarraj A, Barreto AD, Köhrmann M, et al. Thrombolysis for acute ischemic stroke in the unwitnessed or extended therapeutic time window. *Neurology*. 2020;94(12): e1241-e1248.

¹²⁷ Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, 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.

¹²⁸ Tsivgoulis G, Kargiotis O, De Marchis G, Kohrmann M, Sandset EC, Karapanayiotides T, et al. Off-label use of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical appraisal of randomized and real-world evidence. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021; 14:1756286421997368.

¹²⁹ Macha K, Hoelter P, Siedler G, Knott M, Schwab S, Doerfler A, et al. Multimodal CT or MRI for IV thrombolysis in ischemic stroke with unknown time of onset. *Neurology*. 2020 ;95(22):e2954-e2964.

¹³⁰ Magoufis G, Safouris A, Raphaeli G, Kargiotis O, Psychogios K, Krogias C, et al. Acute reperfusion therapies for acute ischemic stroke patients with unknown time of symptom onset or in extended time windows: an individualized approach. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021; 14:17562864211021182.

¹³¹ Tsivgoulis G, Katsanos AH, Sandset EC, Turc G, Nguyen TN, Bivard A, Fischer U, Khatri P. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: current status and future perspectives. *Lancet Neurol*. 2023 May;22(5):418-429.

¹³² Putaala J, Saver JL, Nour M, Kleindorfer D, McDermott M, Kaste M. Should Tenecteplase be Given in Clinical Practice for Acute Ischemic Stroke Thrombolysis? *Stroke*. 2021 Aug;52(9):3075-3080.

¹³³ Guillermin A, Yan DJ, Perrier A, Marti C. Safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Arch Med Sci*. 2016 Dec 1;12(6):1181-1187.

¹³⁴ Parsons MW, Miteff F, Bateman GA, Spratt N, Loiseleur A, Attia J, Levi CR. Acute ischemic stroke: imaging-guided tenecteplase treatment in an extended time window. *Neurology*. 2009 Mar 10;72(10):915-21.

¹³⁵ Campbell BC, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling R, et al; EXTEND-IA TNK Investigators. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2018; 378:1573–1582.

¹³⁶ Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al. Effect of Intravenous Tenecteplase Dose on Cerebral Reperfusion Before Thrombectomy in Patients With Large Vessel Occlusion Ischemic Stroke: The EXTEND-IA TNK Part 2 Randomized Clinical Trial; EXTEND-IA TNK Part 2 investigators. *JAMA*. 2020; 323:1257-65.

¹³⁷ Logallo N, Novotny V, Assmus J, Kvistad CE, Alteheld L, Rønning OM, Thommessen B, Amthor KF, Ihle-Hansen H, Kurz M, Tobro H, Kaur K, Stankiewicz M, Carlsson M, Morsund Å, Idicula T, Aamodt AH, Lund C, Næss H, Waje-Andreassen U, Thomassen L. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2017 Oct;16(10):781-788.

¹³⁸ Kvistad CE, Næss H, Helleberg BH, Idicula T, Hagberg G, Nordby LM, Jenssen KN, Tobro H, Rørholt DM, Kaur K, Eltoft A, Evensen K, Haasz J, Singaravel G, Fromm A, Thomassen L. Tenecteplase versus alteplase for the management of acute ischaemic stroke in Norway (NOR-TEST 2, part A): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2022 Jun;21(6):511-519.

¹³⁹ Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N*

Engl J Med. 2015;372(24):2285-95.

¹⁴⁰ Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. N Engl J Med. 2015;372(11):1009-18.

¹⁴¹ Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. N Engl J Med. 2015;372(11):1019-30.

¹⁴² Menon BK, d'Esterre CD, Qazi EM, Almekhlafi M, Hahn L, Demchuk AM, et al. Multiphase CT Angiography: A New Tool for the Imaging Triage of Patients with Acute Ischemic Stroke. Radiology. 2015;275(2):510-20.

¹⁴³ Evans JW, Graham BR, Pordeli P, Al-Ajlan FS, Willinsky R, Montanera WJ, et al; ESCAPE Trial Investigators. Time for a Time Window Extension: Insights from Late Presenters in the ESCAPE Trial. AJNR Am J Neuroradiol. 2018;39(1):102-106.

¹⁴⁴ Wannamaker R, Guinand T, Menon BK, Demchuk A, Goyal M, Frei D, et al. Computed Tomographic Perfusion Predicts Poor Outcomes in a Randomized Trial of Endovascular Therapy. Stroke. 2018;49(6):1426-1433.

¹⁴⁵ Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. N Engl J Med. 2018;378(1):11-21.

¹⁴⁶ Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al; DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708-718.

¹⁴⁷ Jovin TG, Nogueira RG, Lansberg MG, Demchuk AM, Martins SO, Mocco J, et al. Thrombectomy for anterior circulation stroke beyond 6 h from time last known well (AURORA): a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2022;399(10321):249-258.

¹⁴⁸ Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723-31.

¹⁴⁹ Fransen PS, Berkhemer OA, Lingsma HF, Beumer D, van den Berg LA, Yoo AJ, et al; Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke in the Netherlands Investigators. Time to Reperfusion and Treatment Effect for Acute Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2016;73(2):190-6.

¹⁵⁰ Pirson FAVA, Hinsenveld WH, Goldhoorn RB, Staals J, de Ridder IR, van Zwam WH, et al.; MR CLEAN-LATE investigators. MR CLEAN-LATE, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment of acute ischemic stroke in The Netherlands for late arrivals: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):160.

¹⁵¹ Berkhemer OA, Jansen IG, Beumer D, Fransen PS, van den Berg LA, Yoo AJ, et al.; MR CLEAN Investigators. Collateral Status on Baseline Computed Tomographic Angiography and Intra-Arterial Treatment Effect in Patients With Proximal Anterior Circulation Stroke. *Stroke*. 2016;47(3):768-76.

¹⁵² Olthuis SGH, Pirson FAV, Pinckaers FME, Hinsenveld WH, Nieboer D, Ceulemans A, et al.; MR CLEAN-LATE investigators. Endovascular treatment versus no endovascular treatment after 6-24 h in patients with ischaemic stroke and collateral flow on CT angiography (MR CLEAN-LATE) in the Netherlands: a multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023:S0140-6736(23)00575-5

¹⁵³ Dittrich TD, Sporns PB, Kriemler LF, Rudin S, Nguyen A, Zietz A, et al. Mechanical Thrombectomy Versus Best Medical Treatment in the Late Time Window in Non-DEFUSE-Non-DAWN Patients: A Multicenter Cohort Study. *Stroke*. 2023;54(3):722-730.

¹⁵⁴ Nguyen TN, Abdalkader M, Nagel S, Qureshi MM, Ribo M, Caparros F, et al. Noncontrast Computed Tomography vs Computed Tomography Perfusion or Magnetic Resonance Imaging Selection in Late Presentation of Stroke With Large-Vessel Occlusion. *JAMA Neurol*. 2022;79(1):22-31

¹⁵⁵ Miao J, Sang H, Li F, Saver JL, Lei B, Li J, et al. Effect of Imaging Selection Paradigms on Endovascular Thrombectomy Outcomes in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2023 Jun;54(6):1569-1577.

¹⁵⁶ Olivot JM, Mlynash M, Inoue M, Marks MP, Wheeler HM, Kemp S, et al; DEFUSE 2

Investigators. Hypoperfusion intensity ratio predicts infarct progression and functional outcome in the DEFUSE 2 Cohort. *Stroke*. 2014;45(4):1018-23.

¹⁵⁷ Guenego A, Fahed R, Albers GW, Kuraitis G, Sussman ES, Martin BW, et al. Hypoperfusion intensity ratio correlates with angiographic collaterals in acute ischaemic stroke with M1 occlusion. *Eur J Neurol*. 2020;27(5):864-870.

¹⁵⁸ Guenego A, Marcellus DG, Martin BW, Christensen S, Albers GW, Lansberg MG, et al. Hypoperfusion Intensity Ratio Is Correlated With Patient Eligibility for Thrombectomy. *Stroke*. 2019;50(4):917-922.

¹⁵⁹ van Horn N, Broocks G, Kabiri R, Kraemer MC, Christensen S, Mlynash M, et al. Cerebral Hypoperfusion Intensity Ratio Is Linked to Progressive Early Edema Formation. *J Clin Med*. 2022;11(9):2373.

¹⁶⁰ Mohammaden MH, Haussen DC, Pisani L, Al-Bayati AR, Perry da Camara C, Bhatt N, et al. Baseline ASPECTS and hypoperfusion intensity ratio influence the impact of first pass reperfusion on functional outcomes. *J Neurointerv Surg*. 2021;13(2):124-129.

¹⁶¹ Wu RR, Lu SS, Cao YZ, Xu XQ, Jia ZY, Zhao LB, et al. Hypoperfusion intensity ratio correlates with clinical outcome of endovascular thrombectomy in acute ischaemic stroke patients with late therapeutic window. *Clin Radiol*. 2022;77(8):570-576.

¹⁶² Seners P, Scheldeman L, Christensen S, Mlynash M, Ter Schiphorst A, Arquizan C, et al; Infarct-Growth Collaborators. Determinants of Infarct Core Growth During Inter-hospital Transfer for Thrombectomy. *Ann Neurol*. 2023 Feb 7. Epub ahead of print.

¹⁶³ Guenego A, Mlynash M, Christensen S, Kemp S, Heit JJ, Lansberg MG, et al. Hypoperfusion ratio predicts infarct growth during transfer for thrombectomy. *Ann Neurol*. 2018;84(4):616-620.

¹⁶⁴ Arenillas JF, Cortijo E, García-Bermejo P, Levy EI, Jahan R, Liebeskind D, et al. Relative cerebral blood volume is associated with collateral status and infarct growth in stroke patients in SWIFT PRIME. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(10):1839-1847.

¹⁶⁵ Parthasarathy R, Sohn SI, Jeerakathil T, Kate MP, Mishra SM, Nambiar VK, et al. A Combined Arterial and Venous Grading Scale to Predict Outcome in Anterior Circulation Ischemic Stroke. *J Neuroimaging*. 2015;25(6):969-77.

¹⁶⁶ van Horn N, Heit JJ, Kabiri R, Broocks G, Christensen S, Mlynash M, et al. Venous outflow profiles are associated with early edema progression in ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2022;17(10):1078-1084.

¹⁶⁷ MacLellan A, Mlynash M, Kemp S, Ortega-Gutierrez S, Heit JJ, Marks MP, et al; DEFUSE 3 Investigators. Perfusion Imaging Collateral Scores Predict Infarct Growth in Non-Reperfused DEFUSE 3 Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2022;31(1):106208.

¹⁶⁸ Sarraj A, Hassan AE, Grotta J, Blackburn S, Day A, Abraham M, et al; SELECT Investigators. Early Infarct Growth Rate Correlation With Endovascular Thrombectomy Clinical Outcomes: Analysis From the SELECT Study. *Stroke*. 2021;52(1):57-69.

¹⁶⁹ Lin L, Zhang H, Liu F, Chen C, Chen C, Bivard A, et al. Bridging Thrombolysis Before Endovascular Therapy in Stroke Patients With Faster Core Growth. *Neurology*. 2023 24:10. Epub ahead of print.

¹⁷⁰ Gwak DS, Choi W, Kwon JA, Shim DH, Kim YW, Hwang YH. Perfusion profile evaluated by severity-weighted multiple Tmax strata predicts early neurological deterioration in minor stroke with large vessel occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2022;42(2):329-337.

¹⁷¹ Campbell BC, Christensen S, Parsons MW, Churilov L, Desmond PM, Barber PA, et al; EPITHET and DEFUSE Investigators. Advanced imaging improves prediction of hemorrhage after stroke thrombolysis. *Ann Neurol*. 2013;73(4):510-9.

¹⁷² Campbell BC, Christensen S, Butcher KS, Gordon I, Parsons MW, Desmond PM, et al; EPITHET Investigators. Regional very low cerebral blood volume predicts hemorrhagic transformation better than diffusion-weighted imaging volume and thresholded apparent diffusion coefficient in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2010;41(1):82-8.

¹⁷³ Psychogios K, Magoufis G, Safouris A, Kargiotis O, Katsanos AH, Spiliopoulos S, et al. Eligibility for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients presenting in the 4.5-9 h window. *Neuroradiology*. 2020 Jun;62(6):733-739.

¹⁷⁴ Tsivgoulis G, Kargiotis O, Rudolf J, Komnos A, Tavernarakis A, Karapanayiotides T, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in Greece: the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke registry 15-year experience. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018 Jun 28; 11:1756286418783578.

¹⁷⁵ Tsivgoulis G, Goyal N, Mikulik R, Sharma VK, Katsanos AH, Zand R, et al. Eligibility for mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: A phase IV multi-center screening log registry. *J Neurol Sci*. 2016 Dec 15; 371:96-99.

¹⁷⁶ Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. 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 Jan;24(1):35-41.

¹⁷⁷ Leira EC, Muir KW. EXTEND Trial. *Stroke*. 2019 Sep;50(9):2637-2639.

¹⁷⁸ Psychogios K, Safouris A, Kargiotis O, Magoufis G, Andrikopoulou A, Papageorgiou E, et al. Advanced Neuroimaging Preceding Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke Patients Is Safe and Effective. *J Clin Med*. 2021 Jun 26;10(13):2819.

¹⁷⁹ Riedel CH, Jensen U, Rohr A, Ulmer S, Tietke M, Alfke K, Jansen O. Assessment of thrombus in acute stroke using ultra-thin slice nonenhanced CT reconstructions. *Stroke* 2010; 41:1659–1664.

¹⁸⁰ Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke*. 1999;30(11):2280-2284.

¹⁸¹ Psychogios K, Palaiodimou L, Katsanos AH, Magoufis G, Safouris A, Kargiotis O, et al. Real-world comparative safety and efficacy of tenecteplase *versus* alteplase in acute ischemic stroke patients with large vessel occlusion. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021 Jan 12; 14:1756286420986727.

¹⁸² Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *J Neurointerv Surg*. 2019; 11 :535-538.

¹⁸³ Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2012; 366:1099-107.

¹⁸⁴ Sharma VK, Lao AY, Malkoff MD, Alexandrov AV. Validation of transcranial Doppler with computed tomography angiography in acute cerebral ischemia. *Stroke* 2007; 38:1245-1259.

¹⁸⁵ Alexandrov AV, Sloan MA, Wong LK, Douville C, Razumovsky AY, Koroshetz WJ, et al; American Society of Neuroimaging Practice Guidelines Committee. Practice standards for transcranial Doppler ultrasound: part I – test performance. American Society of

¹⁸⁶ Huang X, Cheripelli BK, Lloyd SM, Kalladka D, Moreton FC, Siddiqui A, et al. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke (ATTEST): a phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study. *Lancet Neurol* 2015; 14: 368–376.

¹⁸⁷ Kheiri B, Osman M, Abdalla A, Haykal T, Ahmed S, Hassan M, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischemic stroke: a pairwise and network meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thromb Thrombolysis*. 2018; 46: 440-450.

¹⁸⁸ Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009 ;62: e1-e34.

¹⁸⁹ Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting: Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000; 283:2008-2012.

¹⁹⁰ Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010; 25:603–605.