

Lebdušková L.^{1,2}, Haršány J.^{1,2}, Haring J.^{3,2}, Janegová A.⁴, Klepanec A.^{1,2}

¹ Rádiologická klinika, Fakultná nemocnica Trnava

² Lekárska Fakulta Univerzita Komenského v Bratislave

³ Neurologické oddelenie, Fakultná nemocnica Trnava

⁴ Ústav patologickej anatómie LF UK a UNB, Lekárska Fakulta Univerzita Komenského v Bratislave

Histologická analýza zrazeniny pri endovaskulárnej liečbe akútnej ischemickej cievnej mozgovej príhody

Hlavné stanovisko práce

Autori článku prezentujú pohľad na problematiku histologického zloženia zrazeniny pri akútnej ischemickej cievnej mozgovej príhode.

Major Statement

The authors of the article present a view of the histological clot composition in acute ischemic stroke.

Abstrakt

Endovaskulárna liečba akútnej ischemickej cievnej mozgovej príhody (iCMP) je celosvetovo stanovenou metódou voľby. Emergentná reperfúzia akútnej iCMP je všeobecne odporúčaným angiografickým ako aj klinickým cieľom. Napriek vysokej úspešnosti, existuje stále určité množstvo pacientov, ktorí nereagujú na endovaskulárnu liečbu. Mechanizmy rezistencie nie sú doteraz úplne pochopené, pravdepodobne kvôli patogenéze a zloženiu zrazeniny, ktorej etiológia je variabilná od kardioembólie po aterosklerózu veľkých ciev. Od veľkého úspechu prvotných štúdií zameraných na vnútornú kompozíciu zrazeniny sa začali prevratné analýzy zamerané na asociáciu medzi etiológiou a histologickým zložením zrazeniny, ktoré významne ovplyvňujú výsledky endovaskulárnej liečby. Nárastom dôkazov o heterogenite zrazenín dochádza k čoraz väčšej implementácii histologických analýz intrakraniálnej zrazeniny s cieľom navrhnuť jednotnú terapeuticko-preventívnu schému v závislosti od príčiny iCMP a objasniť limitácie endovaskulárnej liečby.

Keľúčové slová: ischemická cievna mozgová príhoda, endovaskulárna liečba, mechanická trombektómia, histologické zloženie, zrazenina

Abstract

Histological clot analysis in endovascular treatment of acute ischemic stroke.

Endovascular treatment of acute ischemic stroke (iCMP) is the method of choice worldwide. Emergent reperfusion of acute iCMP is a generally recommended angiographic as well as clinical goal. Despite of high success rate, there

is still a certain number of patients who do not respond to endovascular treatment. The mechanisms of resistance are still not fully understood, probably due to the pathogenesis and composition of the clot, the etiology of which is variable from cardioembolism to atherosclerosis of large vessels. Since the great success of the initial studies focusing on the internal composition of the thrombus, groundbreaking analyses have begun focusing on the association between etiology and histological composition of the clot, which follows the results of endovascular treatment. Increasing evidence on the heterogeneity of clots leads to greater implementation of histological analyses of intracranial clots to propose a unified therapeutic-preventive scheme depending on the causes of stroke and clarify the limitations of endovascular treatment.

Key words: ischemic stroke, endovascular treatment, mechanical thrombectomy, histological composition, clot

Úvod

Akútna iCMP je bežné ochorenie, ktoré postihuje každého štvrtého človeka počas života a zostáva druhou najčastejšou príčinou úmrtia a treťou najčastejšou príčinou dlhodobej invalidity¹. Liečba iCMP pri uzávere veľkej cievy je zameraná na jej rýchlu rekanalizáciu za použitia intravenózneho trombolýzy alebo mechanickej trombektómie (MT)². Vo väčšine krajín je trombolýza prostredníctvom rekombinantného tkanivového aktívatora plazminogénu (rt-PA) využitá iba u 15 % pacientov, pričom viac ako polovica z nich nereaguje na jej podanie². Zlyhanie reperfúzie sa pripisuje faktorom ako je veľká trombová záťaž, starý trombus, umiestnenie trombu, neadekvátna dávka trombolýzy a lieková rezistencia. Vďaka svojmu preukázanému priaznivému účinku je mechanická trombektómia odporúčanou liečbou veľkých arteriálnych uzáverov v prednej aj zadnej cirkulácii. Napriek tomu, viac ako 30 % všetkých technicky úspešných MT je klasifikovaných ako márna rekanalizácia t. j. úplná reperfúzia bez dobrého klinického výsledku³. Dôvody klinicky neúspešných neurovaskulárnych intervencií nie sú úplne objasnené a mechanizmy rezistencie na endovaskulárnu liečbu sú naďalej prebieha-

júcou a diskutovanou témou. Až do roku 2015 sa o histologickom zložení trombu a jeho vnútornej organizácii vedelo veľmi málo. Pokrok v MT priniesol aj možnosť analýzy akútne extrahovaných trombov čo viedlo k tvorbe veľkého množstva štúdií zameraných na vnútorné zloženie trombu, jeho vzťahu k príčine iCMP a pred-intervenčným zobrazovaním. Pochopením tejto súvislosti možno zodpovedať etiológiu iCMP a ovplyvniť stratégiu sekundárnej prevencie vzniku akútnej ischemie⁴. Bolo naznačené, že histologické zloženie trombu zohráva úlohu pri jeho odstraňovaní z cirkulácie. Štúdie naznačujú, že tromby bohaté na fibrín sú spojené so zvýšeným počtom rekanalizačných prechodov a zvýšenou odolnosťou voči trombolýze⁵. Čím viac cievnych prechodov, tým horší výsledný funkčný výsledok pacienta. Preto efekt prvého prechodu (FPE) s dosiahnutím výbornej rekanalizácie na úrovni TICI3/TICI2c na kontrolnej angiografii pri endovaskulárnej liečbe, predstavuje hlavný technický ako aj klinický cieľ v podmienkach emergentnej reperfúzie.

Tento článok poskytuje komplexný pohľad na histologickú analýzu trombov v teréne akútnej ischemickej cievnej mozgovej príhody. Uvádzame vzťah medzi zložením trombu a jeho rádiologickými zobrazovacími charakteristikami.

Histologické aspekty trombu u akútnej ischemickej cievnej mozgovej príhody

Veľké množstvo štúdií opísalo základné charakteristiky ako je veľkosť, dĺžka, morfológia a konzistencia zrazenín. Trombus obsahuje celý rad zložiek, pričom tie základné zahŕňajú červené krvinky, biele krvinky, fibrín a krvné doštičky². Niektoré štúdie rozdeľujú tromby podľa týchto zložiek na tvrdé/biele tromby s prevahou fibrínu, mäkké/červené tromby s prevahou erytrocytov a staré tromby s obsahom kalcifikovanej zložky². Pomocou svetelného mikroskopu s použitím základného farbenia H&E možno tromby rozdeliť na: tromby bohaté na erytrocyty, fibrín-doštičkové tromby a zmiešané tromby⁵. Lepšiu diferenciáciu medzi fibrínom a doštičkami umožňuje farbenie pomocou šarlátovo modrej (Martius scarlet blue)². Použitím imuno-histochemického farbenia proti doštičkovému glykoproteínu CD42b možno spoľahlivo identifikovať oblasti bohaté na trombocyty, ktoré sú mimo toho často spojené s prítomnosťou von Willebrandovho faktora². Podľa doterajších dostupných dát bola pozorovaná veľká heterogenita akútne extrahovaných trombov. Singh a spol. vo svojom prehľade poukázali na značnú rozmanitosť histologického vzoru zrazenín čo možno pripisovať náhodným neorganizovaným silám pôsobiacim na tvorbu trombu⁷. Existuje hypotéza, že tromby s vysokým obsahom trombocytov pochádzajú z ruptúrovaného aterosklerotického plátu, zatiaľ čo tromby bohaté na fibrín a erytrocyty sú formované v srdcovom svale². Toto zistenie však nie je úplne jednoznačné, nakoľko množstvo štúdií vyvrátilo tento tradičný histologický

koncept bielych a červených zrazenín. Behrens a spol. vo svojej štúdií s väčším počtom pacientov (n = 145) dokázali, že fibrín a doštičky sú hlavné komponenty kardioembolických zrazenín zatiaľ čo tromby s prevahou červených krviniek sú nekardiálneho pôvodu⁸.

Ultraštruktúrna analýza a vnútorná organizácia zrazenín

Úspešnosť mechanickej trombektómie je výrazne ovplyvnená faktormi ako tuhosť, lepivosť, lokalizácia, veľkosť, deformovateľnosť a mechanické trenie zrazenín⁹. Tromby možno veľmi jednoducho rozdeliť do dvoch základných kategórií podľa prevládajúcej zložky na tromby s prevahou červených krviniek a fibrín-doštičkové tromby¹⁰. Charakteristická organizácia trombu pozostáva z vonkajšieho obalu vytvoreného z krvných doštičiek obklopujúce heterogénne jadro¹¹. Tromby s prevahou erytrocytov obsahujú iba tenkú fibrínovú vrstvu, vďaka čomu sú lepšie prístupné pre rt-PA trombolýzu⁵. Okrem toho, vykazujú lepšiu integráciu do aspiračného katétra a lepšiu rekanalizačný outcome⁹. Doštičkovovo-fibrínové tromby sú vysoko komplexné s hustou fibrínovou sieťou na svojom povrchu. Obsahujú von Willebrandov faktor (vWF), leukocyty, extracelulárnu DNA a neutrofilové extracelulárne pasce (NETs)¹². Tieto zrazeniny sú tuhšie a silnejšie interagujú s cievnu stenou preto sú aj označované za odolnejšie voči trombolýze a MT¹³. Prítomnosť leukocytov v zrazenine môže indukovať prozápalový a prokoagulačný stav a rovnako horšiu úspešnosť rekanalizácie^{14,8}. NETs sa vytvoria z aktivovaných neutrofilov a fungujú ako efektívne lešenie pre červené krvinky a krvné doštičky⁵. Tím, že podporujú koaguláciu a zabraňujú účinnému pôsobeniu enzýmu štiepiaceho von Willebrandov faktor sú spojené s horším výsledkom rekanalizácie a zvýšeným počtom rekanalizačných prechodov⁵. Von Willebrandov faktor, extracelulárna DNA ako aj prítomnosť kalcia sú ďalšie komponenty trombu zodpovedné za horšie výsledky endovaskulárnej liečby. Prítomnosť baktérií môže naznačovať septický zdroj ako napríklad je bakteriálna endokarditída². Hayosh a spol. publikovali prospektívnu štúdiu zameranú na meranie trombínovej aktivity v zrazeninách rozličného pôvodu. Je pozoruhodné, že v tromboch pochádzajúcich zo srdca sa zaznamenala vysoká trombínová aktivita, zatiaľ čo v tromboch pochádzajúcich z LAA bola v dôsledku vysokého arteriálneho prietoku a rýchleho vymývania trombínu, aktivita nízka¹⁵.

Etiológia CMP a zloženie trombu

Asociácia medzi histologickým zložením intrakraniálneho trombu a jeho etiológiou je doteraz neobjasnená. Vzhľadom na vysokú variabilitu v klinických nálezoch sa nedá vysloviť jednoznačný etiologicko-histologický korelát. Brinjikni a spol. vo svojej retrospektívnej analýze s väčším počtom pacientov (n = 1350) nepreukázali súvislosť medzi

zložením a etiológiou trombu⁶. Konvenčné histologické modely červených a bielych zrazenín predstavujú pomerne slepý bod, nakoľko heterogenita v klinických nálezoch je príliš vysoká a úroveň dôkazov nízka. Zdá sa, že rutinné histologické farbenie pomocou H&E nám pravdepodobne neobjasní pôvod trombu a tým pádom aj príčinu iCMP. Niektoré klinické štúdie však obrátili svoju pozornosť k analýzám na molekulárnej úrovni. Nefibrínové komponenty ako je vWF, ktorý prispieva k agregácii krvných doštičiek, sa spája so zvýšeným rizikom vzniku iCMP¹⁶. Nízka hladina enzýmu ADAMTS13, ktorá spôsobuje jeho dezintegráciu bola spojená s horším rekanalizačným výsledkom¹⁷. Aktivity vWF môže byť vyššia v plátoch lokalizovaných v aortálnom oblúku alebo karotických tepnách⁵. Rovnako NETs a extracelulárna DNA sa nachádzajú vo väčšom zastúpení v doštičkov-fibrínových tromboch kardioembolickej etiológie^{3,5}. Z etiologického hľadiska nám doterajšie dáta priniesli nekonzistentné histologické vzory a preto interpretácia predpokladanej etiológie intrakraniálnych tromboembolov by mala byť opatrná. Z tohto dôvodu by mal byť budúci výskum zameraný na imunohistochemické markery, ako je von Willebrandov faktor, ADAMTS13 alebo extracelulárna DNA, ktoré môžu priniesť vodítko v ďalšom výskume.

Zloženie trombu a zobrazovacie modality pred endovaskulárnou tromboektómou

K základnému diagnostickému manažmentu iCMP patria zobrazovacie modality ako je natívne CT, CT angiografia (CTAG) a magnetická rezonancia (MR). Základné charakteristiky trombu, ktoré už boli opísané v predchádzajúcich štúdiách zahŕňajú denzitu trombu, priepustnosť na CTAG, znak citlivosti cievy (Susceptibility Vessel Sign, SVS), alebo kvitnuci artefakt¹⁸. Na natívnom CT, takzvaný hyperdense middle cerebral artery sign (HMCAS), alebo príznak hyperdenzného trombu je asociovaný s trombami bohatými na erytrocyty, čo podľa doterajších dát signalizuje vyššiu mieru úspešnej rekanalizácie ako doštičkov-fibrínové tromby. Môže však byť zavádzajúci, pretože je nešpecifický a často krát sa spája s intrakraniálnymi kalcifikátmi vnútri tepny. Tromby, ktoré naopak sú izodenzné korelujú s vyšším obsahom doštičiek a fibrínu a vykazujú vyššiu rezistenciu na trombolýzu². Obdobne Blooming artefakt (BA, kvitnuci artefakt na MR) bol popisovaný v súvislosti s erytrocytárnymi trombami⁷. Susceptibility Vessel Sign (SVS) predstavuje hypointenzívny signál na MR vyšetrení ako znak prítomnosti trombu bohatého na erytrocyty⁴. Permeabilita trombu predstavuje schopnosť krvi prúdiť cez intraarteriálny uzáver kvantifikovaná na natívnom CT ako zvýšenie atenuácie trombu. Podľa Santos a spol. bola dokázaná spojitosť medzi zvýšenou permeabilitou trombu a zlepšeným klinickým výsledkom, koncovým mRS skóre a zvýšenou mierou rekanalizácie, ktorá bola pozorovaná u erytrocytárných trombov^{19,2}. Doštičkov-fibrínové

tromby sú vďaka komplexnej štruktúre a vyššiemu obsahu fibrínu menej priepustné. Podľa štúdie MR CLEAN boli kardioembolicke iCMP asociované s absenciou HMCAS a nižšou atenuáciou trombu čo naznačuje prevahu fibrín-doštičkových komponentov²⁰. Navyše nekardioembolicke tromby boli dlhšie, lokalizované v prednej cirkulácii, zatiaľ čo menšie tromby, ktoré sú schopné cestovať vyššie do intrakraniálneho obehu²⁰. O tom, či sú zobrazovacie charakteristiky trombu spojené s predpokladanou etiológiou iCMP je diskutabilné. Prognostická hodnota niektorých ukazovateľov ako je HMCAS alebo SVS sa v konečnom dôsledku opiera o tradičný koncept červených a bielych zrazenín, ktorých etiológia nie je spoľahlivo ucelená. Na druhú stranu, vieme, že niektoré zobrazovacie charakteristiky sú spojené s rôznou odpoveďou na EVL čo môže viesť k urýchleniu stratifikácie kandidátov na rt-PA trombolýzu alebo použitia vhodného tromboektomického zariadenia.

Zloženie trombu a klinický výsledok po endovaskulárnej tromboektómii

Použitie rt-PA trombolýzy v teréne iCMP je limitované časovým oknom do 4,5 hodín od nástupu symptómov, pričom účinnosť samotného trombololytika rýchlo klesá s narastajúcim časom²¹. Nie je prekvapením, že tromby bohaté na erytrocyty ľahšie reagujú rt-PA trombolýzou. Erytrocyty síce nemajú vplyv na fibrínovú štruktúru, ale sú schopné zväčšovať veľkosť pórov vo fibrínových sieťach a zvyšovať tak pôsobenie fibrinolytika^{7,22}. Okrem toho sú deformovateľné a ľahšie sa uvoľnia zo sieťoviny fibrínu. Fibrín-doštičkové tromby obsahujú prídavné komponenty ako sú NETs, extracelulárnu DNA a vWF, ktoré vytvárajú bariéru pre pôsobenie trombololytika. Vyššie hladiny vWF sa spájajú s rt-PA rezistenciou a vyšším NIHSS skóre². Tieto zistenia sú v súlade s prácou Prochazka a spol. ktorí potvrdili zhoršený klinický outcome a vyššie NIHSS skóre, ktoré korelovalo s nárastom plazmatického vWF²³. NETs, ktoré vznikajú dekonenzáciou jadrového chromatinu z aktivovaných neutrofilov majú okrem protektívnej imunitnej úlohy aj protrombogénne a prokoagulačné vlastnosti a sú hojne zastúpené u kardioembolickej zrazeniny^{2,22}. Ich prítomnosť nasvedčuje zhoršenému reperfuálnemu outcome v dôsledku vyššieho počtu rekanalizačných prechodov pri MT a vyšším NIHSS skóre^{24,25}. Tieto uvedené bunkové markery vrátane neutrofilov a bielych krviniek môžu spôsobiť, že trombolýza bude menej účinná vďaka ochranným bariéram, ktorú vytvárajú. Preto, cieľná liečba namierená na komponenty ako je použitie deoxyribonukleázy 1 (DNAza 1), ktorá štiepi NETs, alebo pridanie enzýmu ADAMTS13, ktorý hydrolyzuje multiméry vWF môžu v budúcnosti prispieť ako doplnok k štandardnej rt-PA trombolýze.

Mechanická tromboektómia je revolučným endovaskulárnym nástrojom na liečbu arteriálnych uzáverov v prednej i zadnej cirkulácii. Na klinický význam dosiahnutia čo najlepšej rekanalizácie poukázal Dargazanli a spol. vo

svojej doplnkovej štúdií k prevratnej ASTER trial kde demonštroval lepší výsledný funkčný outcome u pacientov s dosiahnutím TICI2c a TICI3 rekanalizácie pri porovnaní s TICI2b rekanalizáciou²⁶. Preto ESO/ESMINT usmernenia odporúčajú TICI3 ako angiografický cieľ, pokiaľ je to samozrejme bezpečne dosiahnuteľné²⁷. V súčasnosti je efekt prvého prechodu (First Pass Effect, FPE) s použitím jedného trombektomického zariadenia odporúčaným cieľom nakoľko koreluje s lepším klinickým výsledkom²⁸. Bolo naznačené, že fibrín-doštičkové tromby vyžadujú viac prechodov trombektomickým zariadením na dosiahnutie takmer kompletnej alebo kompletnej rekanalizácie⁷. Bohužiaľ, čím viac prechodov, prolongovaný procedurálny čas, alebo prídavné trombektomické zariadenie, tým horší výsledný funkčný outcome²⁹. Fibrínové tromby v dôsledku vysokej denzity pravdepodobne nebudú náchylné na fragmentáciu, ale pravdepodobnosť dosiahnutia úspešnej extrakcie je nižšia v dôsledku vyššieho odporu a hustej, kompaktnej štruktúry⁵. Tento fakt potvrdili Duffy a spol. zistením, že opakované alebo neúspešné prechody boli spojené s trombami bohatými na fibrín³⁰. Naopak, prevaha erytrocytov v tromboch je spojená s nižšou tuhosťou, vyššiu deformovateľnosťou trombu, lepšou prispôsobivosťou do aspiračného katétra a lepšou integráciou medzi vzperami stentu⁹. Pravdou je, že v dôsledku tenšej a menej organizovanej fibrínovej siete môžu byť tieto tromby náchyľnejšie na fragmentáciu počas vyberania stent retrieverom. Na validáciu tohto predpokladu sú však potrebné ďalšie štúdie zamerané na jednotlivé trombektomické zariadenia v závislosti od histologického vzoru zrazenín.

Záver

Histologické zloženie trombov je predmetom veľkého množstva prebiehajúcich štúdií. Vysoká variabilita doterajších publikovaných dát limituje možnosť individualizácie liečby a preto ďalšie štúdie zamerané na ultraštruktúrálne analýzy trombu vrátane imunohistochemických markerov predstavujú prínos v komplexnom manažmente pacienta s iCMP.

Použitá literatúra

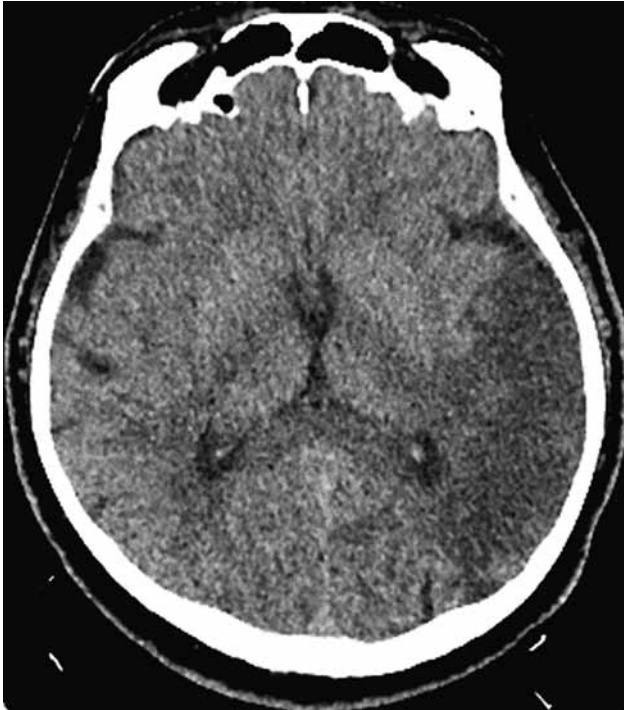
- Campbell, B. C. V., Khatri, P. Stroke. *The Lancet*. 2020; 396(10244), 129–142. doi:10.1016/s0140-6736(20)31179-x
- Patil, S., Darcourt, J., Messina, P., Bozsak, F., Cognard, Ch., Doyle, K. Characterising acute ischaemic stroke thrombi: insight from histology, imaging and emerging impedance-based technologies. *Stroke and Vascular Neurology*. 2022;7:e001038. doi:10.1136/svn-2021001038
- Nicolini E, Michele M, Falcou A, Petraglia L, Berto I, Toni D. Histological analysis of thrombi retrieved after acute ischemic stroke from large vessel occlusion: from research to clinical practice
- Brinjikji, W., Nogueira, R. G., Kivimäki, P., Layton, K. F., Delgado Almandoz, J. E., Hanel, R. A. Kallmes, D. F. Association between clot composition and stroke origin in mechanical thrombectomy patients: analysis of the Stroke Thrombolysis Registry of Imaging and Pathology. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 2021; 13(7), 594–598. doi:10.1136/neurintsurg-2020-017167
- Jolugbo, P., Ariens, R., Thrombus composition and efficacy of thrombolysis and thrombectomy in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2021; 52(3): 1131–1142.
- Huang, J, C., Bhaskar, S, M, M., Clot Morphology in Acute Ischemic Stroke Decision Making. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;23, 12373. doi: 10.3390/ijms232012373
- Singh, P., Kaur, R., Kaur, A. Clot composition and treatment approach to acute ischemic stroke: The road so far. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2013; 16(4): 494–497. doi: 10.4103/0972-2327.120433.
- Boeckh-Behrens, T., Kleine, J. F., Zimmer, C., Neff, F., Scheipl, F., Pelisek, J., Poppert, H. Thrombus Histology Suggests Cardioembolic Cause in Cryptogenic Stroke. *Stroke*, 2016; 47(7), 1864–1871. doi:10.1161/strokeaha.116.013105
- Staessens, S., Francois, O., Brinjikji, W., a spol. Studying Stroke Thrombus Composition After Thrombectomy: What Can We Learn? *Stroke*. 2021;52:3718–3727 doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034289
- Dessiles, J, P., Meglio, L, D., Desvoye, F., a spol. Composition and Organization of Acute Ischemic Stroke Thrombus: A Wealth of Information for Future Thrombolytic Strategies. *Frontiers of Neurology*. 2022; doi.org/10.3389/fneur.2022.870331.
- Alkarithi, G., Duval, C., Shi, Y, Macrae, F., L, Ariens. Thrombus Structural Composition in Cardiovascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2021; 41, 2370–2383 doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315754
- Xu, R.G., Ariens, R.A.S., Insight into the composition of stroke thrombi: heterogeneity and distinct clot areas impact treatment. *Haematologica*. 2020;105, 257–259. doi: 10.3324/haematol.2019.238816
- Fitzgerald, S., Mereuta, O.M., Doyle, K.M., Dai, D., Kadirvel, R.; Kallmes, D.F.; Brinjikji, W. Correlation of imaging and histopathology of thrombi in acute ischemic stroke with etiology and outcome. *J. Neurosurg*. Sci. 2019, 63, 292–300.
- Bi, R., Chen, S., Chen, S., Peng, Q., Jin, H.; Hu, B. The role of leukocytes in acute ischemic stroke-related thrombosis: a notable but neglected topic. *Cellular and Molecular life sciences*. 2021; 78(17-18):6251-6264. doi: 10.1007/s00018-021-03897-5.
- Itsekson Hayosh, Z., Abu Bandora, E., Shelestovich, N., Nulman, M., Bakon, M., Yaniv, G., Orion, D. (2020). In-thrombus thrombin secretion: a new diagnostic marker of atrial fibrillation in cryptogenic stroke. *Journal of NeuroInterventional Surgery, neurintsurg*. 2020; 016484. doi:10.1136/neurintsurg-2020-016484
- Wierberdink, R, G., V, S, MC., Koudstaal P, J., Hofman, A., Witteman, J,C,M., de Maat M, P, M., a spol. High von Willebrand factor levels increase the risk of stroke: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2010; 41(10):2151-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.586289.
- Bustamante, A., Ning, M., Garcia-Berrocso, T., Penalba, A., Boada, C., Simats, A., a spol. Usefulness of ADAMTS13 to predict response to recanalization therapies in acute ische-

- mic stroke. *Neurology*. 2018; 20;90(12):e995-e1004. doi: 10.1212/WNL.0000000000005162.
- 18 Cahalane, R., Boodt, N., Akyildiz, A, C., A review on the association of thrombus composition with mechanical and radiological imaging characteristics in acute ischemic stroke. *Journal in Biomechanics*. 2021; 2;129:110816. doi: 10.1016/j.jbiomech.2021.110816
- 19 Santos, E. M. M., Marquering, H. A., den Blanken, M. D., Berkhemer, O. A., Boers, A. M. M., Yoo, A. J. Thrombus Permeability Is Associated With Improved Functional Outcome and Recanalization in Patients With Ischemic Stroke. *Stroke*, 2016: STROKEAHA.115.011187. doi:10.1161/strokeaha.115.011187
- 20 Boodt, N., Compagne, K. C. J., Dutra, G. B., Samuels, N. et. al. Stroke Etiology and Thrombus Computed Tomography Characteristics in Patients with Acute Ischemic Stroke: A MR CLEAN Registry Substudy. *Stroke*. 2020; 51(6):1727-1735. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027749
- 21 Laridan, E., Denorme, F., Desender, L., François, O., Anderson, T., Deckmyn, H., De Meyer, S. F. Neutrophil extracellular traps in ischemic stroke thrombi. *Annals of Neurology*. 2017; 82(2), 223–232. doi:10.1002/ana.24993
- 22 Carr, M. E., Hardin, C. L. Fibrin has larger pores when formed in the presence of erythrocytes. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1987; 253(5), H1069–H1073. doi:10.1152/ajpheart.1987.253.5.h1
- 23 Prochazka, V., Jonszta, T., Czerny, D., a spol. The Role of von Willebrand Factor, ADAMTS13, and Cerebral Artery Thrombus Composition in Patient Outcome Following Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *Med Sci Monit*. 2018; 24: 3929–3945. doi: 10.12659/MSM.908441
- 24 Ducroux, C., Di Meglio, L., Loyau, S., Delbosch, S., a spol. Thrombus Neutrophil Extracellular Traps Content Impair tPA-Induced Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):754-757. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019896.
- 25 Novotny, J., Oberdieck, P., Titova, A., Pelisek, J., Chandraratne, S., Nicol, P. a spol. Thrombus NET content is associated with clinical outcome in stroke and myocardial infarction. *Neurology*. 2020; 2;94(22):e2346-e2360. doi: 10.1212/WNL.0000000000009532.
- 26 Dargazanli, C., Fahed, R., Blanc, R., Gory, B., Labreuche, J., Duhamel, A., Lapergue, B. Modified Thrombolysis in Cerebral Infarction 2C/Thrombolysis in Cerebral Infarction 3 Reperfusion Should Be the Aim of Mechanical Thrombectomy. *Stroke*, 2018; 49(5), 1189–1196. doi:10.1161/strokeaha.118.020700
- 27 Turc, G., Bhogal, P., Fischer, U., Khatri, P., Lobotesis, K., Mazighi, M., Schellinger, P.D., Toni, D., de Vries, J., White, P., Fiehler, J., European Stroke Organisation (ESO) – European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) guidelines on mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg*. 2019;11:535–8
- 28 Zaidat O O, Castonguay A C, Linfante I, Gupta R, Martin C O, Holloway W E, et al. First Pass Effect: A new Measure for Stroke Thrombectomy Devices. *Stroke* 2018; 49(3):660-666
- 29 Sporns, P. B., Jeibmann, A., Minnerup, J., Broocks, G., Nawabi, J., Schön, G., Hanning, U. Histological Clot Composition Is Associated With Preinterventional Clot Migration in Acute Stroke Patients. *Stroke*. 2019; 50(8):2065-2071 doi:10.1161/strokeaha.118.023314
- 30 Duffy, S., McCarthy, R., Farrell, M., Thomas, S., Brennan, P., Power, S., Gilvarry, M. Per-Pass Analysis of Thrombus Composition in Patients With Acute Ischemic Stroke Undergoing Mechanical Thrombectomy. *Stroke*. 2019; 50(5):1156-1163. doi:10.1161/strokeaha.118.023419

Korešpondenčná adresa autora

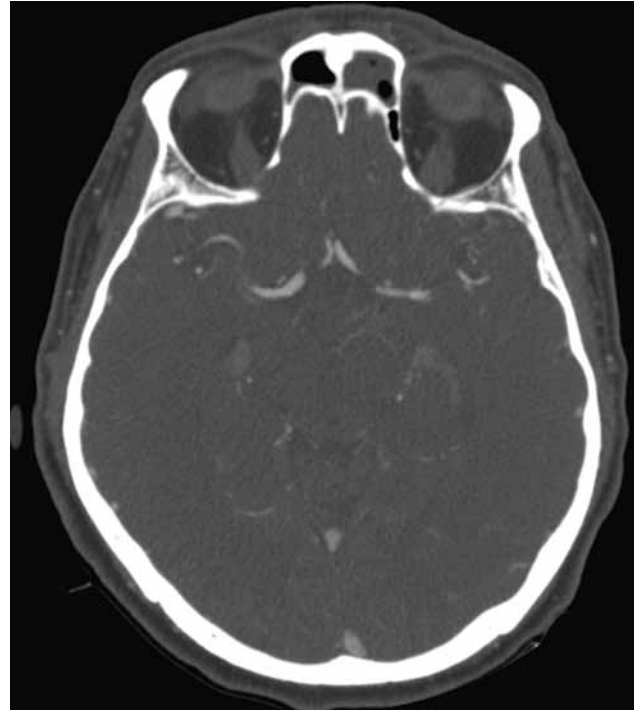
doc. MUDr. Andrej Klepanec PhD, MPH, EBIR
Rádiologická klinika Fakultná nemocnica Trnava
Andreja Žarnova 11, 917 75 Trnava,
Slovenská republika
e-mail: andrej.klepanec@fntt.sk
telefón: +421 335 938 951

Obrazová príloha



Obr. 1. Hypodenzná area – rozvinutá ischemia na kontrolnom CT po 24 hodinách (Archív Rádiologickej kliniky FN Trnava)

Fig. 1. Hypodense area – developed ischemia on control CT after 24 hours (Archive of Department of Radiology, Faculty Hospital Trnava)



Obr. 2. Tandemový uzáver M1 a M2 segmentu arteria cerebri media (Archív Rádiologickej kliniky FN Trnava)

Fig. 2. Tandem occlusion of M1 and M2 segment of MCA (Archive of Department of Radiology, Faculty Hospital Trnava)



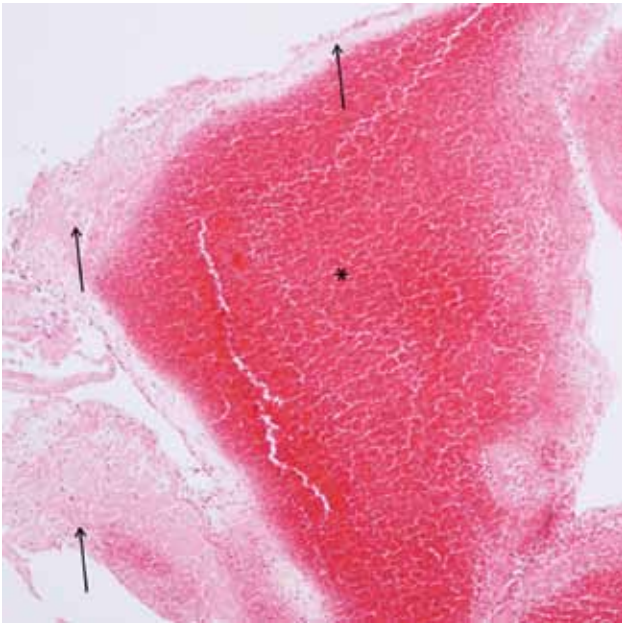
Obr. 3. Extrahovaná zrazenina počas mechanickej trombektómie (Archív Rádiologickej kliniky FN Trnava)

Fig. 3. Extracted clot after mechanical thrombectomy (Archive of Department of Radiology, Faculty Hospital Trnava)



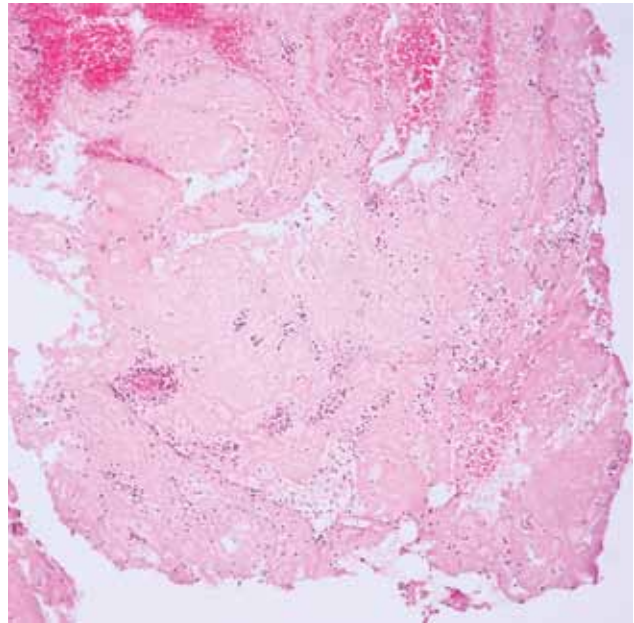
Obr. 4. Extrahovaná zrazenina počas mechanickej trombektómie (Archív Rádiologickej kliniky FN Trnava)

Fig. 4. Extracted clot after mechanical thrombectomy (Archive of Department of Radiology, Faculty Hospital Trnava)



Obr. 5. Krvná zrazenina tvorená prevažne erytrocytmi (hviezdička) s tenkou vrstvou fibrínu na povrchu s trombocytmi a leukocytmi (šípky). Prevažnosť erytrocytovej zložky svedčí pre tzv. červený trombus, HE. (Ústav patologickej anatómie LF UK a UNB, Bratislava)

Fig. 5. Blood clot formed mainly by erythrocytes (star) with a thin layer of fibrin on the surface with platelets and leukocytes (arrows). The predominance of the erythrocyte component indicates the so-called red-blood cells thrombus, HE. (Department of Pathological Anatomy of the Faculty of Medicine, UK and UNB, Bratislava)



Obr. 6. Krvná zrazenina s prevahou fibrín-doštičkovej tromby – nález svedčí pre tzv. biely trombus. (Ústav patologickej anatómie LF UK a UNB, Bratislava)

Fig. 6. Blood clot with a predominance of fibrin-platelet thrombus - the finding indicates a so-called white thrombus. (Department of Pathological Anatomy of the Faculty of Medicine, UK and UNB, Bratislava)