

<http://hdl.handle.net/1765/124987>



Summary & Samenvatting

SUMMARY

Shortly after the Multicenter Randomized Clinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands (MR CLEAN) trial had demonstrated the beneficial effect of endovascular treatment (EVT) on functional outcome in patients with acute ischemic stroke due to a large vessel occlusion (LVO). EVT was quickly implemented in current guidelines and clinical practice, resulting in a large increase in number of treated patients in the Netherlands (**Chapter 1**). Immediately after inclusion of the final patient in the MR CLEAN trial, all EVT-treated patients in the Netherlands were registered in the post-trial MR CLEAN Registry till 31 December 2018. In this prospective observational study, we collected clinical characteristics, imaging data, outcomes and complications. The availability of these data did not only give the opportunity to evaluate the efficacy and safety in clinical practice, but also to answer remaining research questions.

In the first part of this thesis, we focused on the underlying causes of ischemic stroke in patients with LVO. In **Chapter 2.1**, we presented an overview of causes of large vessel occlusion in patients with acute stroke who were included in the MR CLEAN trial. Furthermore, we investigated the prevalence and volume of calcification as marker of atherosclerosis at the extracranial carotid bifurcation in patients with an undetermined cause of ischemic stroke. We observed that large artery atherosclerosis and cardiac embolism were main causes of LVO. Other identifiable causes that showed a relatively high prevalence in our study population compared to general stroke populations were carotid dissection and carotid webs. Furthermore, we investigated the prevalence of carotid calcification in patients with an undetermined cause of ischemic stroke and identified calcifications in the carotid artery in approximately in two thirds of the patients which could not be classified. Etiologic classification remains a challenge and further research focused on the contribution of vulnerable plaque rupture in moderate carotid atherosclerosis in LVO is recommended. In **Chapter 2.2**, we focused on a relatively rare cause of ischemic stroke, namely carotid webs. We used imaging and clinical data from the MR CLEAN trial and showed that the diagnosis of these lesions in the carotid bifurcation is consistent between trained neuroradiologists. The prevalence of carotid webs was low (2.5%), compared to other studies which investigated the prevalence of carotid web in patients who were suspected of having ischemic stroke. Also, most of our patients with a carotid web were female and most had no major cardiovascular risk factors. Our observations might have implications for clinical practice, however whether patients benefit from a timely and correctly diagnosed carotid web requires further investigation. In **Chapter 2.3**, we investigated whether carotid webs increase the risk of embolic events causing ischemic stroke in the Dutch Stroke Trial (DUST) study. We observed that carotid webs in symptomatic carotid bifurcation were more prevalent in patients with non-lacunar infarctions compared to patients suffering lacunar infarction, although no

statistical significance was reached. In line with this observation, stroke severity and extent of ischemic of early ischemic change on baseline imaging were worse in patients with a carotid web compared to patients without a carotid web. Finally, in **Chapter 2.4**, we investigated the hypothesis whether carotid webs introduce recirculation zones distal to the lesion. In order to do so, we performed computational fluid dynamic simulations (CFD) using CTA data from the previously identified patients with a carotid web in the MR CLEAN trial. This computer-based simulations showed considerable recirculation zones and regional increased flow-induced frictional forces on the vessel wall which can lead to an increased risk of thromboembolic stroke. Our results provided insight into the flow patterns of carotid webs and might be helpful in defining a future therapeutic strategy. It is important that carotid webs get recognition of their significance and contribution to ischemic stroke. Several treatment strategies of carotid webs have been proposed at this moment, but this requires further research.

In the second part of this thesis, we focused on the outcome and safety of EVT in subgroups, namely patients with distally located thrombi, patients with an additional extracranial carotid artery dissection, and patients with intracranial atherosclerotic vessel disease. In **Chapter 3.1**, the efficacy and safety of EVT in patients with an ischemic stroke due to an M2 occlusion was investigated in the MR CLEAN Registry. Functional outcomes of these patients were comparable with respect to patients with an M1 occlusion which can be explained by our observation that most patients had an occlusion in the dominant M2 branch. Also, the safety profile of the treatment was not significantly different between both groups despite the common thought that smaller arteries are more prone to vascular injury during stent retrieval than larger ones. After successful EVT (recanalization), patients with ischemic stroke due to an M2 occlusion were often functionally independent at follow-up. In **Chapter 3.2**, outcomes and safety profile of EVT in patients with an intracranial occlusion and additional extracranial carotid artery dissection were investigated. These patients were compared to patients without any extracranial obstruction, and to patients with an extracranial atherosclerotic obstruction. We observed that EVT in patients with a tandem lesion due to carotid artery dissection was safe and showed comparable improvements in stroke severity at short term, but at three months follow-up more patients were functionally independent. This can be explained by the fact that patients with carotid artery dissection were younger and had less cardiovascular risk factors. Our findings indicate that carotid artery dissection should not be a contraindication for EVT in patients with acute ischemic stroke although the intervention itself may be more challenging. In addition, our study also underlines the importance of stratification for different types of extracranial carotid obstruction in future research. In **Chapter 3.3**, a post-hoc analysis of the MR CLEAN trial was performed to investigate the effect of EVT on functional outcome in patients with intracranial carotid artery calcifications (ICAC). Calcifications were frequently present, but volume

at the symptomatic side of stroke did not influence treatment effect. When stratified by ICAC pattern, the beneficial effect of EVT was still present in patients with medial calcification pattern but effect of EVT was lacking in patients with intimal calcification pattern. Although a modification of treatment effect was observed, results of our study should be considered as hypothesis generating. Further studies on the underlying pathophysiological mechanisms are required.

In the third part of this thesis, we evaluated whether follow-up infarct volume on non-contrast-CT (NCCT) can be used as an early surrogate imaging biomarker marker for clinical outcome via mediation analysis (**Chapter 4.1**). As observed by previous studies, we also found that EVT significantly results in smaller infarct volumes at follow-up compared to patients who did not receive EVT. Also, infarct volume was a significant and independent predictor for functional outcome in our study. However, using mediation analysis, only a modest part of the beneficial effect of EVT could be explained by infarct volume on follow-up imaging. Therefore, we concluded that FIV on NCCT should not be used as a surrogate marker for future early phase trials.

SAMENVATTING

Kort nadat de Multicenter Randomized Clinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands (MR CLEAN) trial aantoonde dat endovasculaire behandeling een gunstig effect had op de klinische uitkomst bij patiënten met een occlusie in een van de proximale intracerebrale vaten, werd deze behandeling snel geïmplementeerd in de richtlijnen en in de klinische praktijk, hetgeen resulteerde in een grote toename van het aantal behandelde patiënten in Nederland (**hoofdstuk 1**). Direct na de laatste inclusie in de MR CLEAN trial werden alle endovasculair behandelde patiënten in Nederland tot 31 december 2018 geregistreerd in de MR CLEAN Registry. In dit prospectieve observationele onderzoek zijn relevante klinische kenmerken, beeldvormingsgegevens, uitkomsten en eventuele complicaties van behandelde patiënten gedocumenteerd. De beschikbaarheid van deze data bood zowel de mogelijkheid om functionele uitkomsten en veiligheidsaspecten in de klinische praktijk te evalueren, maar ook om resterende onderzoeksvragen te beantwoorden.

In het eerste deel van dit proefschrift hebben we ons gericht op de onderliggende oorzaken van ischemische beroerte bij patiënten met een proximale intracranieële occlusie. In **hoofdstuk 2.1** presenteerden we een overzicht van de oorzaken van occlusie van proximale cerebrale vaten bij patiënten met een acuut herseninfarct in de MR CLEAN trial. Tevens onderzochten we de prevalentie en de mate van verkalking in de extracranieële carotis bifurcatie bij patiënten met een onduidelijke oorzaak van ischemische beroerte. We zagen dat extracranieële atherosclerose en embolieën vanuit het hart de meest voorkomende oorzaken van intracranieële occlusie waren bij patiënten die in aanmerking komen voor endovasculaire behandeling. Andere oorzaken die een relatief hoge prevalentie vertoonden in onze onderzoekspopulatie waren carotidissecties en carotis webs. Tevens zagen wij bij ongeveer twee-derde van de patiënten met een onbepaalde oorzaak van ischemische beroerte calcificaties in de carotis bifurcatie. Het blijft echter een uitdaging om de etiologische oorzaak van het herseninfarct te achterhalen; de bijdrage van kwetsbare atherosclerotische plaques in niet-significante stenose aan een proximale intracranieële occlusie dient verder onderzocht te worden. In **hoofdstuk 2.2** hebben we ons gericht op een relatief zeldzame oorzaak van ischemische beroerte, namelijk een carotis web. We gebruikten beeldvorming en klinische gegevens van de MR CLEAN trial en toonden aan dat de diagnose van deze laesies in de carotis bifurcatie consistent is tussen getrainde neuroradiologen. In vergelijking met eerdere studies vonden wij een relatief hoge prevalentie (2.5%), hetgeen mogelijk verklaard wordt door de samenstelling van onze studiepopulatie. Tevens zagen wij dat de meesten van de patiënten met een carotis web vrouwen waren zonder belangrijke cardiovasculaire risicofactoren. Onze bevindingen kunnen diagnostische implicaties hebben voor de klinische praktijk, maar of patiënten baat hebben bij een tijdig en correct gediagnosti-

ceerd carotis web vereist nader onderzoek. In **hoofdstuk 2.3** hebben we onderzocht of carotis webs het risico op embolische infarcten verhogen. In de Dutch Stroke Trial (DUST) zagen wij dat carotis webs in de symptomatische carotisbifurcatie vaker voorkomt bij patiënten met een niet-lacunair infarct dan bij patiënten met een lacunair infarct, hoewel er geen sprake was van statistische significantie. Aansluitend vonden wij dat patiënten met een carotis web over het algemeen meer neurologische uitval hadden bij presentatie en een grotere mate van vroege ischemie op beeldvorming ten opzichte van patiënten zonder een carotis web. Ten slotte hebben we in **hoofdstuk 2.4** de hypothese onderzocht of carotis webs recirculatiezones introduceren distaal van de laesie. Hierbij werd gebruik gemaakt van computationele vloeistofdynamica met behulp van CT-scans met contrast (CTA) van de eerder geïdentificeerde patiënten met een carotis web in de MR CLEAN-studie. Deze computersimulaties toonden vergrootte oppervlakten waarin recirculatie en verhoogde stromingsgeïnduceerde wrijvingskrachten op de vaatwand plaatsvonden, wat kan leiden tot een verhoogd risico op trombo-embolische beroerte. Onze resultaten gaven inzicht in de stroompatronen van carotis webs en kunnen nuttig zijn bij het bepalen van een toekomstige therapeutische strategie. Echter, momenteel is het vooral van belang dat carotis webs meer (h)erkenning krijgen in de klinische praktijk. Verschillende behandelstrategieën van carotis webs zijn op dit moment voorgesteld, maar vereisen verder onderzoek.

In het tweede deel van dit proefschrift hebben we ons gericht op de uitkomst en veiligheid van endovasculaire behandeling in een drietal subgroepen: patiënten met distaal gelegen trombi, patiënten met een extracraniële carotidissectie en patiënten met intracraniële atherosclerotische vaatziekte. In **hoofdstuk 3.1** zijn de klinische uitkomsten en veiligheid van endovasculaire behandeling bij patiënten met een ischemische beroerte als gevolg van een M2-occlusie onderzocht in de MR CLEAN Registry. De functionele uitkomsten van deze patiënten waren vergelijkbaar met die van patiënten met een M1-occlusie, wat verklaard kon worden doordat onze de meeste patiënten in onze studiepopulatie een occlusie hadden in de dominante M2-tak. Ook betreft de frequentie van procedurele complicaties was er geen significant verschil tussen beide groepen, ondanks de heersende gedachte dat kleinere slagaders meer vatbaar zijn voor vaatletsel bij het manoeuvreren van de stent. Na succesvolle endovasculaire behandeling (rekanalisatie) waren patiënten met een ischemische beroerte als gevolg van een M2-occlusie vaak functioneel onafhankelijk bij de follow-up. In **hoofdstuk 3.2** werden de uitkomsten en het veiligheidsprofiel van endovasculaire behandeling bij patiënten met een intracraniële occlusie en een additionele extracraniële carotidissectie onderzocht. Deze patiënten werden vergeleken met patiënten zonder een extracraniale obstructie én vergeleken met patiënten die een extracraniële atherosclerotische obstructie hadden. We constateerden dat endovasculaire behandeling bij patiënten met een tandemlaesie als gevolg van een carotidissectie veilig was en vergelijkbare

verbetering liet zien wat betreft ernst van de neurologische uitval op korte termijn. Na drie maanden follow-up waren meer patiënten functioneel onafhankelijk. Dit kan worden verklaard door de jongere leeftijd en minder cardiovasculaire risicofactoren in patiënten met een dissectie. Onze bevindingen geven aan dat een additionele carotisdissectie geen contra-indicatie mag zijn voor endovasculaire behandeling bij patiënten met ischemische beroerte, ondanks een mogelijk uitdagender procedure. Bovendien onderstreept onze studie ook het belang van stratificatie voor verschillende typen obstructies van de extracraniële arteria carotis in toekomstig onderzoek. In **hoofdstuk 3.3** is een post-hoc analyse van de MR CLEAN trial uitgevoerd om het klinische effect van endovasculaire behandeling te onderzoeken bij patiënten met calcificaties van de intracraniële carotis. Deze calcificaties waren in vele patiënten geobserveerd, echter het totale volume aan de symptomatische kant van het herseninfarct had geen effect op de resultaten van behandeling. Wanneer werd gestratificeerd naar calcificatiepatroon was het gunstige effect van endovasculaire behandeling nog steeds aanwezig bij patiënten met calcificatiepatroon van de tunica media, maar het effect van endovasculaire behandeling ontbrak bij patiënten met calcificatiepatroon van de tunica intima. Alhoewel een verschil van het behandelingseffect werd waargenomen, moeten de resultaten van onze studie worden beschouwd als hypothese genererend en dient verder onderzoek te worden gedaan naar de onderliggende pathofysiologische mechanismen.

In het derde deel van dit proefschrift hebben we geëvalueerd of infarctvolume op follow-up non-contrast-CT (NCCT) kan worden gebruikt als een vroege surrogaat marker voor klinische uitkomst door het uitvoeren van een mediatie analyse (**hoofdstuk 4.1**). Zoals eerder beschreven in studies door andere onderzoekers, hebben ook wij vastgesteld dat endovasculaire behandeling leidt tot kleinere infarctvolumes. Tevens was het infarctvolume ook een significante en onafhankelijke voorspeller voor functionele uitkomst. Met behulp van mediatieanalyse kon echter slechts een bescheiden deel van het gunstige effect van endovasculaire behandeling worden verklaard door infarctvolume op follow-up beeldvorming. Hierop concludeerden wij dat infarctvolume op follow-up NCCT niet gebruikt dient te worden als een surrogaat marker in toekomstige klinische onderzoeken.