

論文種別：原著

論文タイトル：

PICA involved type の破裂解離性椎骨動脈瘤に対する治療
－ Post-PICA segment のみの Target embolization －

著者名：進藤孝一郎¹⁾²⁾ 荻野達也¹⁾²⁾ 遠藤英樹¹⁾²⁾³⁾

福田衛¹⁾ 松田萌¹⁾ 山下大亮¹⁾ 山口大志¹⁾ 吉原龍之介¹⁾

森下雅博¹⁾ 立田泰之¹⁾²⁾ 櫻井卓¹⁾²⁾ 京納正法¹⁾

五嶋 大悟¹⁾ 浅野日卓¹⁾ 大里俊明¹⁾ 中村博彦¹⁾

所属施設名・部署：

中村記念病院 1)脳神経外科 2)脳血管内治療センター

中村記念南病院 3)脳神経外科

連絡著者の氏名：進藤 孝一郎

連絡著者の所属施設・部署：中村記念病院 脳神経外科、脳血管内治療センター

施設住所：〒060-8570 北海道札幌市中央区南1条西14丁目

施設電話番号：011-231-8555

連絡著者のメールアドレス：k.shindo04hmrfc@gmail.com

キーワード：Target embolization , vertebral artery dissecting aneurysm, PICA involved type, subarachnoid hemorrhage

宣言：本論文を、日本脳神経血管内治療学会機関誌JNET Journal of Neuroendovascular Therapyに投稿するにあたり、筆頭著者、共著者によって、国内外の他雑誌に掲載ないし投稿されていないことを誓約致します。

PICA involved type の破裂解離性椎骨動脈瘤に対する治療

－ Post-PICA segment のみの Target embolization －

和文要旨：

目的：破裂解離性椎骨動脈瘤 (ruptured vertebral artery dissecting aneurysm : RVADA) に対する parent artery occlusion (PAO) において、当院では破裂点を含む血管拡張部のみをコイルで閉塞する target embolization (TE) を第一選択としている。PICA involved type に主眼を置き、治療成績を評価する。

方法：2007年10月～2020年1月に当院でPAOを行った23例中、PICA involved type であった8例を対象に治療成績を評価した。Blebの所見から破裂点は全例で post-PICA segment と判断し、PICA 分岐部より遠位のみを閉塞し、PICA に抜ける VA の順行性の血流を温存した。

結果：椎骨動脈径に左右差なしが6例で、左右差のあった2例においてはいずれも優位側の解離性動脈瘤の破裂であった。解離部の形状は pearl and string が6例、fusiform が2例であった。Single catheter 2例、double catheter 6例でPAOを行い、コイル塊の全長は平均 9.1 ± 2.5 mm であった。手技は全例で達成していた。1例で complementary PICA の閉塞を認めたが、7例で完全にPICAの温存ができ、術後脳幹梗塞は0例であった。再破裂は認めなかった。4例で椎骨動脈の再開通を認め、追加塞栓を行った。全例が転帰良好 (mRS 0; 7例、mRS 2; 1例) で退院した。

結論： PICA involved type の RVADA における PICA を温存した

TE は椎骨動脈の再開通はしばしば認めるものの、post- PICA segment が破裂部位と判断される症例においては有効な治療方針と考えられた。

< 緒言 >

破裂解離性椎骨動脈瘤 (ruptured vertebral artery dissecting aneurysm : RVADA) に対する母血管閉塞 (PAO : parent artery occlusion) において、当院では破裂点を含む血管拡張部のみを short segment でコイルにて閉塞する target embolization を第一選択としている。今回 PICA involved type の RVADA に主眼を置き、その治療成績を評価する。

< 対象と方法 >

患者背景 .

2007 年 10 月～2020 年 1 月に当院で治療した RVADA 26 例において、PAO が 23 例、stent assisted coil embolization が 1 例、椎骨動脈本幹を温存した coil embolization が 1 例、直達術が 1 例で選択された。椎骨動脈の解離部により、解離部が PICA 分岐部より中枢側にある pre-PICA type、末梢側にある post-PICA type、解離部から PICA が分岐する PICA involved type、V4 に PICA を認めない PICA absence type に分類した。RVADA 26 例の内訳は、Pre-PICA type 1 例、Post-PICA type 11 例、PICA involved type 8 例、PICA absence type 6 例であった。PICA involved type は全例で PAO を選択していたが、今回、PAO を行った PICA involved type 8 例について放射

線学的画像所見、手術成績、転帰を後方視的に評価した。転帰については、当院退院時または治療後 3 カ月後の modified Rankin Scale(mRS)で評価した。

画像評価.

くも膜下出血の診断は、CT 検査で行い、RVADA の診断は脳血管造影検査にて行った。血管撮影装置は 2019 年 5 月以前が、AXION Artis dBA(SIEMENS, Germany)を使用し、その後は Artis Q BA Twin (SIEMENS, Germany)を使用した。脳血管造影検査で得られた画像 (conventional DSA および 3D Rotational Angiography)より、解離部の形状・範囲を評価し、PICA や Anterior spinal artery(ASA)との解剖学的位置関係を判断した。

PAO 後、48 時間以内に 1.5T または 3T-MRI 装置の Diffusion weighted image(DWI)および T2 weighted image(T2WI)を用いて脳幹梗塞の有無を確認し、short TE MRA にて PAO 後の血管情報を得た。さらに、当院では脳血管攣縮の有無を確認するため術後 7 日・14 日前後で、少なくとも 2 回の MRI・MRA の撮影をルーチンとしている。PAO 後 48 時間以内の MRA をコントロールとし、7~14 日後の MRA で再開通の有無を評価した。

治療.

再破裂予防のため来院後 24 時間以内に、全身麻酔下の血管内治療を行った。

血管内治療は前述の通り、破裂点を含む血管拡張部のみを short

segment でコイルにて閉塞し、かつ PICA を温存する手技を基本とした。脳血管造影検査で確認された VA 膨大部の bleb の所見から、破裂点は全例で post-PICA segment の VA に存在すると判断され、PICA 分岐部より遠位のみを閉塞し、PICA に抜ける VA の順行性の血流を温存した。

右大腿動脈に 6Fr 25cm sheath、左大腿動脈または右橈骨動脈に 4Fr 25cm sheath を挿入した。6Fr 25cm sheath からは、6Fr 95cm guiding catheter を患側 VA に誘導し、4Fr 25cm sheath からは 4Fr の診断撮影用のカテーテルを対側 VA に配置した。Guiding catheter を誘導した時点で、全身ヘパリン化を行った。

原則 double catheter method で short segment かつ tight packing を目指して PAO を行った。Framing は、解離膨大部の短径よりも大きいサイズの coil を選択し、frame 形成後は柔らかい coil で塞栓した。Pearl and string の形状については、破裂点と考えられる bleb を含む膨大部 (pearl 部分) を中心に塞栓し、fusiform の形状については、膨大部の post-PICA segment のみを塞栓し、PICA を温存した。

(Figure 1)

4Fr の診断撮影用カテーテルからの撮影で、閉塞部より末梢の患側 VA への逆流が確認された時点で PAO がおそらく完成したものと判断し、患側の guiding catheter からの撮影を行った。Post-PICA segment に抜ける血流がない場合に完全閉塞と判断した。PICA へ抜ける順行性血流を確認し、手技を終了した。ヘパリンは、natural reverse を基本としたが、術直後に脳室ドレナージなどの観血的手技を行う場合はプロタミン硫酸塩でリバースした。術後に、シロスタ

ゾール 200mg/日またはアスピリン 100mg /日の内服を開始した。

< 結果 >

患者背景を **Table 1** に示す。患者の内訳は、男性 4 例 (50%)、女性 4 例 (50%) で、平均年齢は 53.6 ± 4.2 歳 (age range, 46~60 歳) であった。入院時の状態評価は Hunt and Kosnik grade を用い、grade 3 が 4 例 (50%) で grade 4 が 1 例 (12.5%)、grade 5 が 3 例 (37.5%) であった。PAO 前に VA の発達についても評価しているが、今回の series では、対側 VA が低形成な症例はなかった。解離部の形状は、pearl and string が 6 例、fusiform が 2 例であった。術前に 2 例 (25%) 再破裂をしており、1 例は搬送中、1 例は検査中であった。

Single catheter 2 例 (25%)、double catheter 6 例 (75%) で PAO を行い、working angle における coil 塊の全長は平均で 9.1 ± 2.5 mm であった。使用した coil は、7 例 (87.5%) が bare platinum coil で、1 例 (12.5%) が hydrogel coil であった。PAO は全例で達成しており、術中の再破裂は認めなかった。1 例で anterior inferior cerebellar artery 領域に散在性の無症候性梗塞を認め、1 例で subfalcine herniation に伴う両側前大脳動脈領域の脳梗塞を認めた。PICA の本幹が extracranial より分岐している症例で complementary PICA を閉塞したが、7 例で完全に PICA の温存ができ、術後の脳幹梗塞は 0 例 (0%) であった。また、術後の再破裂は認めなかったが、4 例 (50%) で塞栓した椎骨動脈の再開通を認めた。脳血管造影検査を行い、4 例すべてで扁平化しているものの管構造を残した腔を通る

血流を認め、true-lumen の再開通と判断した。再開通時も bleb は閉塞しているものと判断されたが、再開通が確認された時点で、完全閉塞を目指し、再手術を計画した。全身麻酔下で、再開通部に micro catheter を誘導し、coil を追加し、PICA 分岐部の just distal まで詰め戻す方法で embolization を行った。再開通が確認されたのは、8~14 日目であり、再治療後の再開通を認めた症例はなかった。全例が転帰良好（mRS 0; 7 例、mRS 2; 1 例）で自宅退院した。

代表症例.

Case 1 (Figure 2). 59 歳女性。突然の後頭部痛が出現し、二日後に近医を受診した。診察中に突如意識を消失し、CT 検査を行ったところくも膜下出血を認めたため当院紹介となった。来院時 GCS 6 (E1V1M4)、Hunt and Kosnik grade V であった。脳血管造影検査では右椎骨動脈の解離性動脈 (fusiform dissecting aneurysm) を認め、bleb の所見から破裂点は VA の post-PICA segment に存在すると判断した。全身麻酔下に VA の破裂点を含む Post-PICA segment のみの target embolization を行った。塞栓術後に急性閉塞性水頭症の管理のため右脳室ドレナージ術を施行した。術後の MRI 検査では脳幹梗塞は認めなかった。1 ヶ月後に続発性水頭症に対する脳室腹腔シャント術を施行し、回復期リハビリを経て、mRS 0 で自宅退院となった。

Case 2 (Figure 3). 53 歳。右後頭部痛と嘔気が出現し、翌朝より頭部全体の痛みを認めたため、近医へ救急搬送された。頭部 CT 検査でくも膜下出血を認め、当院紹介となった。来院時、GCS

14(E4V4M6)、Hunt and Kosnik grade IIIであった。脳血管造影検査では、右VAに pearl and string signを認め、RVADAと診断した。全身麻酔下に、blebを伴う post-PICA segmentの pearl 状に膨大した部分のみを target embolizationした。水頭症の管理のため腰椎ドレーンを留置した。10日後のMRAでコイル塊近位部の血管の形状変化と右VAの再開通を認めた。脳血管造影検査を行い、true-lumenの再開通で、blebは閉塞したままであると判断した。検査に引き続き、全身麻酔下に追加の embolizationを行った。その後は、再開通および再破裂することなく経過し、mRS 0で自宅退院となった。

< 考察 >

RVADAに関しては、VAの dominancy、PICAやASAとの位置関係、解離部の形状などの複数の因子から総合的に判断し、治療法を選択するが、近年は直達術よりも血管内治療による手術戦略が増えているものと考えられる¹⁾。血管内治療としては、解離部を含む母血管閉塞である internal trapping、解離部の近位の母血管閉塞し、解離部への flow alterationを行う proximal occlusion、stent assisted coil embolization やフローダイバータ留置によるVAの血流を温存する手法 (reconstructive treatment) が選択されている。PICAの分岐を含めて行う internal trappingは、破裂予防効果が最も高いものの穿通枝梗塞の頻度が高い²⁾。Proximal occlusionは穿通枝梗塞の頻度は少ないものの解離部への血流が残存するため再破裂リスクがあり³⁾、慢性期に

balloon test occlusion を行い、根治術を行う方法が推奨されている⁴⁾。母血管を温存する reconstructive method である stent assisted coil embolization は再発が多く⁵⁾、フローダイバータ留置の成績も比較的良好と報告されているが、症例数も限られており出血性・血栓性合併症の頻度については定かではない⁶⁾など、それぞれの手技には一長一短がある。

Endo らは internal trapping において延髄外側症候群が予後不良の因子であり、塞栓範囲が 15mm 以上の長距離になると発症しやすいと報告⁷⁾している。延髄外側症候群の原因となる lateral medullary region への穿通枝は、VA から 31%、PICA から 22%、AICA から 20%、basilar artery から 16%、これら 4 つ全てから 11% と言われている⁸⁾。VA から分岐する場合は、右 VA では union から平均 7.8 mm(0~20mm)、左 VA では平均 7.0mm(1~22mm)の位置から分岐しているとの報告⁹⁾もあることから、VA の post-PICA segment の塞栓の際にも、延髄梗塞の回避のためには、short segment での塞栓を意識することは有意義と考えられる。Tashiro らにより解離膨大部のみの short segment での tight packing の再破裂予防が報告¹⁰⁾されているが、当院でも同様の手法で行っており、再破裂予防効果が期待された。

当院では術前の脳血管造影検査において、患側の PAO の可否について評価を行うため、患側の VA だけでなく、両側の内頸動脈、対側の VA も撮影し、後交通動脈と対側 VA の発達を必ず確認するようにしている。Dominant side の PAO が可能と判断する明確な基準はないが、non-dominant side の VA が union まで連続していれば、血管径に関わらず閉塞は問題ないとの報告¹¹⁾もあり、当院では対側 VA

が痕跡的でなければ balloon occlusion test(BOT)を行わず PAO を行っている。また、対側 VA が union まで連続していない場合は、BOT を行い、reconstructive treatment またはバイパス術を併用した治療を検討する必要があるものと考ええる。

実際に治療を行う際、当院では double catheter method による治療を基本方針としている。Short segment での PAO を行う場合、pearl and string 形状の場合は、比較的閉塞が得られ易いが、fusiform 形状の場合は閉塞しづらいこともある。Framing coil が決まった後は、徐々に size down した coil で filling していくが、コイルの間隙が目立つ場合は、embolization の中盤で、2本の micro catheter のうち distal にあるものから、1~2mm の size を追加し、予め distal 側を tight packing しておく事が有効と考える。このような工夫をする事で、bleb を確実に閉塞できるものと判断し、post-PICA segment の膨大部から embolization を始め、PICA の distal まで詰め戻る方法で治療した。8例すべてで VA の完全閉塞が得られ、bleb の閉塞もできていたと判断した。解離膨大部に micro catheter を挿入する際に、1本は true-lumen 内への誘導を目指し、もう 1本は破裂点を含む pseudo-lumen への誘導を意識している。しかしながら、実際には true-lumen 又は pseudo-lumen は血管造影上、必ずしも明確な区別が可能とは言い難い。True-lumen 又は pseudo-lumen 一方の embolization では、これまでも再開通している症例が報告されている¹²⁾¹³⁾。Long segment で embolization した際は、このような場合でも、再開通はし難いものと考えられるが、PICA を温存する short segment を意識した embolization の場合は、再開通に対する注意が必要である。遠位の正常血管を閉塞する事で再

開通のリスクを軽減できるものと考えらるが、再開通のリスクよりも穿通枝梗塞のリスクを避ける事を優先して遠位の正常血管の閉塞は行わなかった。完全閉塞が得られなかった場合も想定し、遠位の正常血管に到達するための対側 VA または後交通動脈経由でのアクセスルートの確保が可能かは、術前に評価する必要がある。今回の検討では再開通が多い結果であったが、再開通の可能性を念頭に経過観察を行い、再開通を認めた段階で速やかに追加塞栓術を行うことにより、再破裂させることなく、十分に対応可能と考えられた。

今回評価した 8 例はいずれも VA の post-PICA segment に破裂点があると考えられ、post-PICA segment の膨大部をコイル塞栓し、pre-PICA segment から PICA に抜ける順行性の flow を温存した。Internal trapping や proximal occlusion と異なり、解離部への entry を残した治療であり、VA の Pre-PICA segment から PICA に抜ける順行性の血流を残すことにより解離腔拡大のリスクもあると考えるが、手技終了時の患側椎骨動脈撮影では、いずれの症例でも pre-PICA segment の血流の減弱が確認された。これは、遠位の血管を分離し、flow outlet が VA より径の細い PICA に変わったことによる distal flow reduction の効果¹⁴⁾と考えられた。Distal flow reduction により、残存する解離血管壁に加わる血圧の低下や、血流方向が変更となることで解離腔の entry zone への負荷の軽減が期待できるものとする。Mizutani らは、発症からの経時的な動脈瘤の病理像で、1 週間程度から内膜による自然修復が始まり、その後全周性に広がると報告¹⁵⁾しており、また、くも膜下出血より 1 カ月経過した場合の再出血率は 10% 以下で、最も遅い例でも 41 日後であったとも報告¹⁶⁾している。当院の治療法に関し

ては、急性期に破裂点は塞栓しているものの、残存する解離部に関しては、自然治癒にも頼った戦略であるため、2 カ月程度は慎重な術後フォローアップが必要と考えている。

< 結語 >

PICA involved type の RVADA における PICA を温存した、破裂点を含む解離膨大部のみの target embolization の治療成績を報告した。しばしば亜急性期に椎骨動脈の再開通を認めるため、慎重なフォローアップは必要であるが、脳幹部穿通枝梗塞の合併リスクを軽減しうる治療法で、PICA involved type の RVADA に対する急性期治療の選択肢の一つとなりうるものと考えられた。

利益相反開示：

著者は日本脳血管内治療学会への COI 自己申告は完了しており、本論文の発表に関して、筆頭著者および共著者全員が開示すべき COI はない。

文献：

- 1) Nakamura H, Fujinaka T, Nishida T, et al. Endovascular Therapy for Ruptured Vertebral Artery Dissecting Aneurysms: Results from Nationwide, Retrospective, Multi-Center Registries in Japan (JR-NET3). *Neurol Med Chir(Tokyo)* 2019; 59: 10-18.
- 2) Satow T, Iihara K, Sakai N, et al. Endovascular Treatment for Ruptured Vertebral Artery Dissecting Aneurysms: Results from Japanese Registry of Neuroendovascular Therapy (JR-NET) 1 and 2. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2014;54 Suppl 2:98-106.
- 3) Kim BM, Shin YS, Kim SH, et al. Incidence and risk factors of recurrence after endovascular treatment of intracranial vertebrobasilar dissecting aneurysms. *Stroke* 2011;42:2425-30.
- 4) Iihara K, Sakai N, Murao K, et al. Dissecting aneurysms of the vertebral artery: a management strategy. *J Neurosurg* 2002; 97: 259-267.
- 5) Dong YC, Jai HC, Bun SK, et al. Comparison of Clinical and Radiologic Outcomes of Diverse Endovascular Treatment in Vertebral Artery Dissecting Aneurysm Involving the Origin of PICA. *World Neurosurg* 2019;121:e22-e31.
- 6) Volker M, Anastasios M, Franziska, et al. The Use of Flow Diverter in Ruptured, Dissecting Intracranial Aneurysms of the Posterior Circulation. *World neurosurg* 2018;111:e424-e433.
- 7) Endo H, Matsumoto Y, Kondo R, et al. Medullary infarction as a poor prognostic factor after internal coil trapping of a ruptured

- vertebral artery dissection. *J Neurosurg* 2013;118(1):131-9.
- 8) Krayenbühl H, Yasargil MG. The vascular diseases in the area of the vertebral artery and basilar artery: an anatomical and pathological. Clinical and neuroradiological study. Thieme, Stuttgart, 1957.
- 9) Ziya C. Akar, Manuel Dujovny, Estrella Gómez-Tortosa, et al. Microvascular anatomy of the anterior surface of the medulla oblongata and olive. *J Neurosurg* 1995 Jan;82(1):97-105.
- 10) Tashiro R, Yoshida M. Targeted Internal Trapping to Dilated Portion for Ruptured Vertebral Artery Dissection. *JNET J Neuroendovasc Ther* 2019; 13: 155-160.
- 11) Zoarski GH, Seth R. Safety of Unilateral Endovascular Occlusion of the Cervical Segment of the Vertebral Artery without Antecedent Balloon Test Occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014 May;35(5):856-61
- 12) Yon KI, Jae HS, Je HB. Antegrade Recanalization of Parent Artery after Internal Trapping of Ruptured Vertebral Artery Dissecting Aneurysm. *J Korean Neurosurg* 2012;51:301-304.
- 13) Tanabe J, Moroi J, Yoshioka S, et al. Recanalization of a ruptured vertebral artery dissecting aneurysm after occlusion of the dilated segment only. *Surg Neurol Int* 2014;5:150.
- 14) Kikuchi T, Miyamoto S, Takahashi JC, et al. Flow Reduction Treatment for Complex Giant Cerebral Aneurysm: Concept and Problems to Be Solved. *Jpn J Neurosurg(Tokyo)*2013; 22:742-748.

15) Mizutani T, Kojima H, Asamoto S: Healing process for cerebral dissecting aneurysms presenting with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2004; 54 : 342-348.

16) Mizutani T, Aruga T, Kirino T, et al: Recurrent subarachnoid hemorrhage from untreated ruptured vertebrobasilar dissecting aneurysms. *Neurosurgery* 1995; 36: 905-913.

Table 1. Summary of patient characteristics.

H&K, Hunt and Kosnik; R, right; L, left; Bil, bilateral; VA, vertebral artery; P&S, pearl and string sign; Hydro, Hydrogel-coated coil; Bare, bare platinum coil; mRS, modified Rankin Scale; co-PICA, complementary posterior inferior cerebellar artery .

Figure 1. Schema of strategy.

Target embolization of the VA on the side containing the rupture point is performed to prevent rebleeding.

If the rupture point is in the vertebral artery distal to the PICA, Target embolization is performed only on the dilatation segment distal to the VA.

Blood flow to the PICA should be preserved to prevent medullary infarction.

VA, vertebral artery; PICA, posterior inferior cerebellar artery.

Figure 2. Case 1 (patient 1 in Table1)

A: Preoperative CT scan showed subarachnoid hemorrhage mainly distributed in posterior cranial fossa.

B: Right vertebral angiography demonstrated dissecting aneurysm of the VA with PICA (arrow) involvement.

C: Target embolization of the VA dilatation segment distal to the origin of the PICA was performed.

D: Postoperative right vertebral angiography showed complete occlusion of the dilatation segment of distal to the origin of the PICA with preservation of the right PICA (arrow).

E: Postoperative diffusion-weighted image of MRI showed no ischemic lesion in the medulla oblongate.

CT, computed tomography; VA, vertebral artery; PICA, posterior inferior cerebellar artery; MRI, magnetic resonance imaging.

Figure 3. Case 2 (patient 2 in Table1)

A: Right vertebral angiography demonstrated V4 dissecting aneurysm involving the PICA, with pearl-and-string sign.

B: The 3-dimensional reconstruction digital subtraction angiography before operation.

C: Target embolization of the distal VA dilatation segment (pearl part) was performed. Postoperative right vertebral angiography showed complete occlusion of distal VA dilatation segment.

D: Postoperative left vertebral angiography showed retrograde blood flow in the post-PICA segment of VA.

E: 10 days after first operation, recanalization of the distal VA was confirmed.

F: Immediately, re-coil occlusion was performed the same procedure as the first endovascular surgery .

PICA, posterior inferior cerebellar artery; VA, vertebral artery.

Table 1. Summary of patient characteristics.

Case number	Age(years)/Sex	H&K grade	Dissecting side	Rerupture before operation	Aneurysm shape	Number of micro catheter	PICA patency	Coil	coil mass size(mm)	Rerupture after operation	Discovery of recurrence	mRS at discharge
1	46M	5	R	-	P&S	1	+	Bare	8.5	-	Day 9	0
2	53M	3	R	-	P&S	2	+	Bare	6.7	-	Day 10	0
3	59F	5	R	+	Fusiform	2	+	Bare	8.5	-	-	0
4	54F	4	L	-	P&S	1	+	Bare	5.4	-	Day 8	2
5	53M	3	L	-	P&S	2	+	Bare	8.3	-	-	0
6	51M	5	R	+	P&S	2	+	Bare	11	-	-	0
7	53F	3	L	-	fusiform	2	co-PICA occlusion	Bare	14.2	-	-	0
8	60F	3	Bil (L:rupture, R:non-rupture)	-	L:P&S, R:P&S	2	+	Hydro	9.9	-	Day 14	0

Figure 1. Schema of strategy.

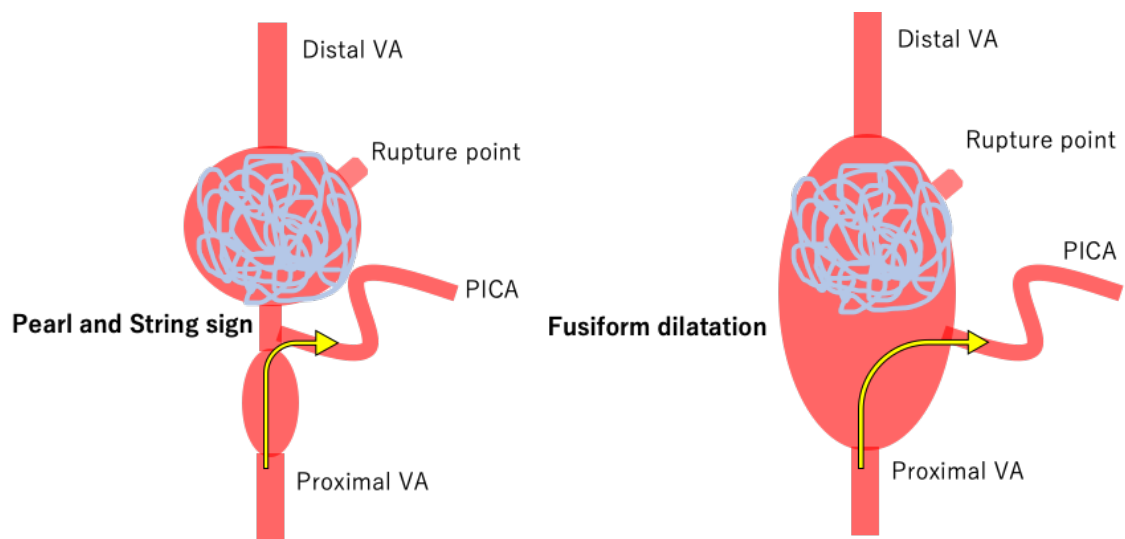


Figure 2. Case 1 (patient 1 in Table1).

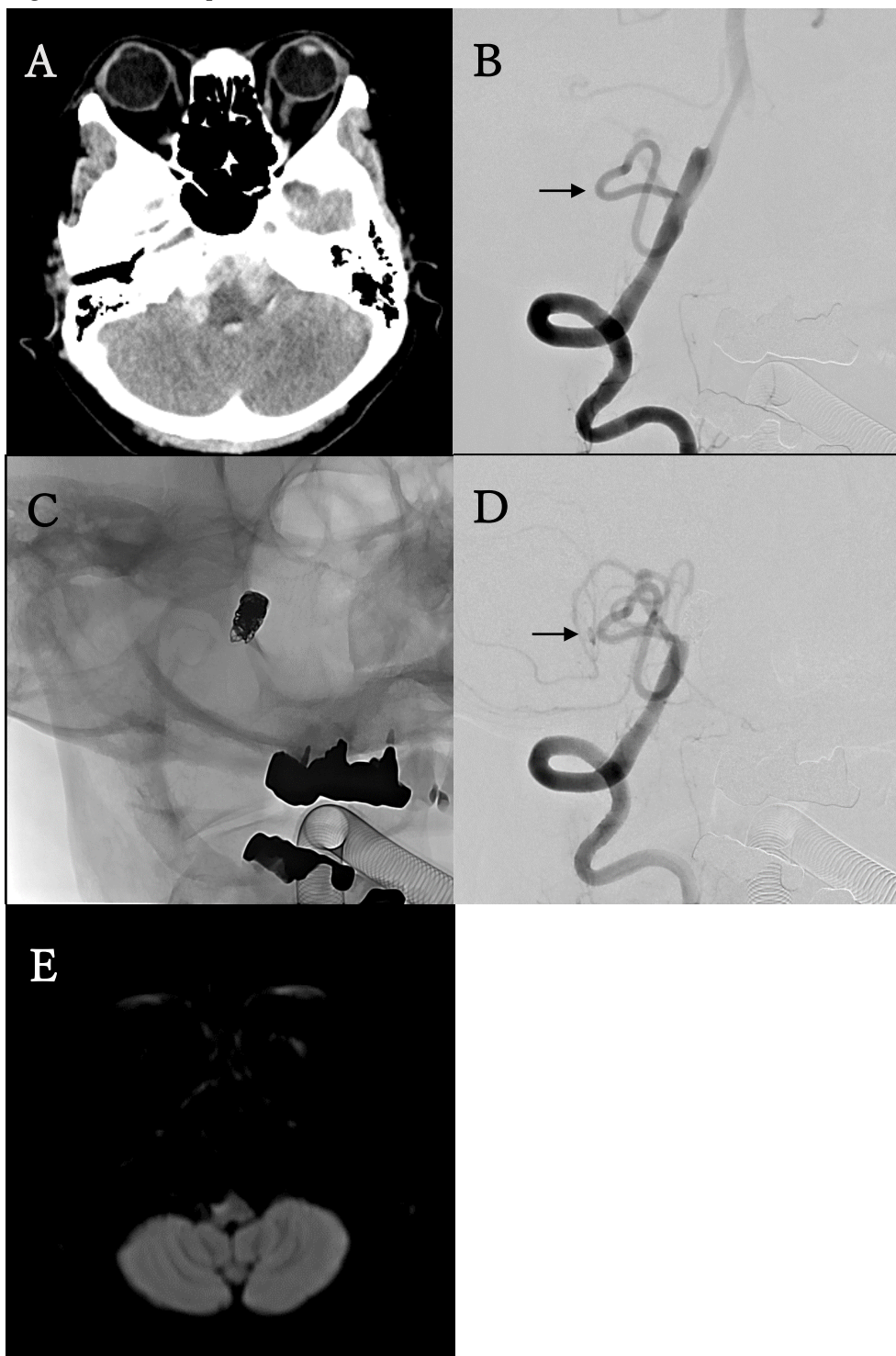


Figure 3. Case 2 (patient 2 in Table1).

