



UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET U NOVOM SADU

**ZNAČAJ PERFUZIONI KOMPJUTERIZOVANE TOMOGRAFIJE  
ENDOKRANIJUMA U PRIMENI INTRAVENSKE TROMBOLITIČKE  
TERAPIJE KOD BOLESNIKA SA AKUTNIM ISHEMIJSKIM  
MOŽDANIM UDAROM**

**Doktorska disertacija**

**Mentori:**

Prof. dr Duško Kozić

Prof. dr Nadežda Čovičković-Šternić

**Kandidat:**

Biljana Georgievski-Brkić

Novi Sad, 2015

## REČ AUTORA:

*Dragom mentoru, profesoru Dušku Koziću sam neizrecivo zahvalna, na usmeravanju tokom studija, za izbor teme, nesebičnoj pomoći i dugogodišnjoj saradnji. Njegova stručnost i znanje su značajno doprineli kvalitetu ove doktorske disertacije.*

*Dragom drugom mentoru, profesorki Nadeždi Čovičković-Šternić uz dužno poštovanje, zahvaljujem na razumevanju i dobroj saradnji tokom izrade doktorske disertacije.*

*Dragom statističaru Marku Milovanoviću zahvaljujem na fantastičnoj saradnji, realizaciji svih mojih ideja koje se odnose na statistiku i na velikom doprinosu mojoj doktorskoj disertaciji.*

*Članovima komisije: profesorki Sanji Stojanović, profesoru Milošu Lučiću, profesoru Draganu Mašuloviću, profesorki Katarini Koprivšek i profesorki Mariji Žarkov hvala na sugestijama i spremnosti da mi uvek pomognu, kad god je to bilo potrebno.*

*Docentkinji Jeleni Ostojić, članu komisije, saradniku i drugarici, hvala na nesebičnoj podršci, sjajnoj dugogodišnjoj saradnji kako u naučnom tako i u stručnom smislu.*

*Zahvaljujem se direktoru Bolnice "Sveti Sava" dr Milanu Saviću na apsolutnoj i bezrezervnoj podršci koju sam imala ne samo tokom izrade doktorske disertacije, već i u svakodnevom rutinskom kliničkom radu.*

*Hvala zaposlenima u Radiološkoj Službi bolnice "Sveti Sava" (radiolozima, tehničarima i medicinskim sestrama) na odličnoj saradnji.*

*dr Gordani Milenković i dr Aleksandri Terzić-Beljaković, mojim dragim prijateljicama i radiolozima, neizmerno hvala jer su mi uvek pomogle i imale puno razumevanja.*

*Na dugogodišnjoj uspešnoj saradnji i neprestanim konsultacijama, od srca zahvaljujem mojim kolegama neurolozima i dragim prijateljima: dr Tatjani Jaramaz Dučić, dr Marijani Vukićević, dr Petru Nikiću, dr Svetlani Đoković, dr Nataši Basurović i dr Sanji Trajković-Bezmarević.*

*Hvala glavnom radiološkom tehničaru u Radiološkoj službi Bolnice "Sveti Sava" Kadiru Salahoviću, inženjeru Infomedisa Dušku Eriću, IT bolnice "Sveti Sava" Mirku Milijanoviću i inženjerima i rukovodstvu General Electrica na tehničkoj podršci.*

*Članovima Stručnog Saveta Bolnice "Sveti Sava" takođe zahvaljujem na podršci. Sestra Bilji iz Moždane jedinice kao i Dragoljubu iz arhive i ekipi medicinskim sestrama u dispanzeru na otpustu hvala na pomoći.*

*Dragoj kumi docentkinji Jadranki Maksimović i drugarici dr Nataši Petrović hvala na sugestijama i praktičnim savetima tokom izrade disertacije.*

*Docentu dr Dejanu Beljakoviću i mom drugu inženjeru Goranu Đeriću se zahvaljujem za estetski izgled doktorske disertacije.*

*Hvala mojim dragim prijateljicama koje su bile uz mene i bodrile me u svakom trenutku: dr Magdaleni Stefanović Radović i Violeti Karanović.*

*Ogromnu zahvalnost dugujem mojoj porodici: voljenim roditeljima Mirjani i Borisu, kao i tetka Ljilji i teča Mitru na brizi, podsticaju i nepresušnoj podršci.*

*I na kraju HVALA mom suprugu Miroslavu i sinovima Milošu i Dušanu na nesebičnoj i beskranjoj ljubavi, nežnosti i razumevanju koju mi pružaju i bez kojih sve ovo ne bi imalo smisla.*

Univerzitet u Novom Sadu  
 Asocijacija centara za interdisciplinarne i  
 multidisciplinarne studije i istraživanja – ACIMSI  
 Ključna dokumentacijska informacija

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Biljana Georgievski-Brkić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Duško Kozić, Vanredni Profesor na Katedri za Radiologiju Medicinskog Fakulteta u Novom Sadu Prof. dr Nadežda Čovičković-Šternić, Redovni Profesor na Katedri za Neurologiju Medicinskog Fakulteta u Beogradu
Naslov rada: NR	ZNAČAJ PERFUZIONE KOMPJUTERIZOVANE TOMOGRAFIJE ENDOKRANIJUMA U PRIMENI INTRAVENSKE TROMBOLITIČKE TERAPIJE KOD BOLESNIKA SA AKUTNIM ISHEMIJSKIM MOŽDANIM UDAROM
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	Srpski / engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Autonomna Pokrajina Vojvodina Novi Sad
Godina: GO	2015
Izdavač: IZ	Autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Univerzitet u Novom Sadu Medicinski fakultet Hajduk Veljkova 3 21000 Novi Sad

Fizički opis rada: FO	8 poglavlja, 118 stranica, 26 slika, 10 grafikona, 48 tabela, 297 referenci, 1 prilog
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Radiologija/Neuroradiologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Moždani udar; Moždana ishemija; Perfuzioni imidžing; Trombolitička terapija; Tromboliza; Ishod terapije; Tkivni aktivator plazminogena
UDK	616.831-005.4-073-037
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu Hajduk Veljkova 3 21000 Novi Sad
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p><b>UVOD:</b> Akutni ishemijski moždani udar (AIMU) je poremećaj moždane funkcije nastao usled vaskularnih oštećenja, uzrokovane okluzijom ili embolijom krvnog suda. Za razliku od standardnog CT pregleda endokranijuma, CT perfuzija (CTP) je napredna dijagnostička procedura koja može u prvim satima od početka simptoma AIMU pružiti precizne informacije o lokalizaciji i veličini infarkta mozga, a u okviru infarkta, razlikovati srž i ishemijsku penumbra. Samim tim, CTP predstavlja svojevrsnu pomoć u selekciji pacijenata za intravensku primenu rekombinantnog tkivnog plazminogen aktivatora (rtPA).</p> <p><b>CILJ RADA:</b> Cilj istraživanja je bio da se primenom CTP ispita koliko iznosi: optimalna veličina srži, zatim minimalni i optimalan odnos penumbre i srži infarkta pogodnih za primenu rtPA, maligni profil srži infarkta koji je nepogodan za primenu rtPA i % simptomatske hemoragije kao komplikacije nakon rtPA.</p> <p><b>MATERIJAL I METODE:</b> Istraživanje je obavljeno u Specijalnoj bolnici „Sveti Sava“ u Beogradu kao petogodišnja retrospektivna studija. Studija je obuhvatila ukupno 130 pacijenata sa AIMU kod kojih je primenjena CTP. Eksperimentalnu grupu je sačinjavalo 100 pacijenata kojima je aplikovana rtPA, a kontrolnu grupu 30 pacijenata, koji nisu primili rtPA. Svim ispitanicima su načinjeni: standardni CT pregled glave i CT perfuzija odmah nakon prijema i kontrolni standardni CT pregled endokranijuma 24 h nakon prijema u bolnicu. Pregledi su obavljani sa 16-slajsonom MSCT aparatu, pri čemu je pokrivenost CTP iznosila 2 cm. „Mismatch“ postoji ukoliko je perfuzionarna lezija na CBF mapi veća od perfuzionog deficita na CBV mapi (srž infarkta).</p> <p><b>REZULTATI:</b> Rezultati studije su pokazali da pacijenti oboleli od AIMU sa mismatchom manjim od 20% nisu imali koristi od primenjene rtPA, a pacijenti sa 20% i više mismatch-om su imali ili umeren</p>

	<p>ili značajan neurološki oporavak. Optimalni mismatch, kojim se postiže visoka uspešnost nakon rtPA je iznosio &gt; 101% penumbre. Pacijenti sa površinom perfuzionog deficita na CBV mapi manjom od 1175 mm<sup>2</sup> su imali bolji neurološki oporavak, u odnosu na pacijente sa većim lezijama, a samim tim su bili pogodni za primenu rtPA. Perfuzioni deficit na CBV mapi veći od 3000 mm<sup>2</sup> (60ml) je predstavljao maligni profil infarkta, usled povećanog rizika od nastanka simptomatske hemoragije i smrtnog ishoda. Simptomatska hemoragija u eksperimentalnoj grupi je iznosila svega 3%, što predstavlja nizak procenat komplikacija nakon reperfuzione terapije.</p> <p><b>ZAKLJUČAK:</b> CT perfuzija je urgentna i brza tehnika, koja nam daje jedinstvene informacije o AIMU, pomaže u donošenju odluke o terapijskom pristupu i može poslužiti kao surogat biomarker u predikciji kliničkog ishoda.</p>
Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	15.09.2014.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije:(ime i prezime / titula / zvanje /naziv organizacije / status) KO	<p>Prof. dr Sanja Stojanović, redovni profesor na Katedri za radiologiju, Medicinski Fakultet u Novom Sadu (Predsednik komisije);</p> <p>Prof. dr Miloš Lučić, redovni profesor na Katedri za radiologiju, Medicinski Fakultet u Novom Sadu (Član komisije);</p> <p>Prof. dr Dragan Mašulović, redovni profesor na Katedri za radiologiju, Medicinski Fakultet u Beogradu (Član komisije);</p> <p>Prof. dr Marija Žarkov, redovni profesor na Katedri za neurologiju, Medicinski Fakultet u Novom Sadu (Član komisije);</p> <p>Doc. dr Jelena Ostojić, docent na Katedri za nuklearnu fiziku, Prirodno-Matematički fakultet u Novom Sadu (Član komisije).</p>

**UNIVERSITY OF NOVI SAD**  
**ACIMS**  
**KEY WORD DOCUMENTATION**

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Doctoral dissertation
Author: AU	Biljana Georgievski-Brkić
Mentor: MN	Prof. dr Duško Kozić, Associated Professor of Radiology, Medical Faculty, Novi Sad Prof. dr Nadežda Čovičković-Šternić, Full professor of Neurology, Medical Faculty, Belgrade
Title: TI	THE IMPORTANCE OF CT PERFUSION IN ADMINISTRATION OF INTRAVENOUS THROMBOLYTIC THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE
Language of text: LT	Serbian/Latin
Language of abstract: LA	Serbian/English
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Autonomuos Province of Vojvodina Novi Sad
Publication year: PY	2015
Publisher: PU	Autor's reprint

Publication place: PP	University of Novi Sad Faculty of Medicine Hajduk Veljkova 3 21000 Novi Sad
Physical description: PD	8 chapters , 118 pages, 26 pictures, 10 graphs, 48 tables, 297 references, 1 appendix
Scientific field; SF	Medicine
Scientific discipline: SD	Radiology Neuroradiology
Subject, Key words: SKW	Stroke; Brain Ischemia; Perfusion Imaging; Thrombolytic Therapy; Thrombolysis; Treatment Outcome; Tissue Plasminogen Activator
UC	616.831-005.4-073-037
Holding data: HD	Library of the Faculty of Medicine Hajduk Veljkova 3 21000 Novi Sad
Note: N	
Abstract: AB	<p><b>INTRODUCTION:</b> Acute ischemic stroke (AIS) is functional brain disorder, which is happened due to vascular damaged, caused by vessel occlusion or embolism. Unlike to noncontrast brain CT, CT perfusion (CTP) is advanced diagnostic procedure, which could give accurate information about localization and extent of AIS in the first hours of symptom onset, and also differentiate infarct cor and ischemic penumbra. Thus, CTP helps in selection patients for administration intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rtPA)</p> <p><b>AIM:</b> The aims of study were to estimate: the size of optimal infarct cor, minimal and optimal ratio between penumbra and infarct core which is suitable for rtPA, malignant profile of infarct core which is not suitable for rtPA and percentage of symptomatic intracerebral hemorrhage as complication after rtPA using CTP.</p> <p><b>MATERIAL AND METHODS:</b> The investigation was performed in Stroke hospital „Sveti Sava” in Belgrade as five years retrospective study. Study included 130 patients with AIS with performed CT perfusion. One hundred patients from experimental group were treated with rtPA and thirty patients from control group were not treated with rtPA. All patients underwent baseline noncontrast CT of brain, CT perfusion and control 24 hours follow-up noncontrast brain CT. Examinations were done on 16-slice MSCT and CTP covered an area of 20 mm of brain tissue. „Mismatch “was defined as a perfusion lesion (CBF lesion) larger than the core lesion (CBV).</p> <p><b>RESULTS:</b> Results of study showed that the patients with AIS and mismatch less than 20%, had no benefit from rtPA, but patients with <math>\geq 20\%</math> of mismatch had good or excellent clinical outcome. Optimal mismatch, which</p>



	<p>provided favorable response after rtPA, was &gt;101% of penumbra. Patients with cor perfusion lesion (CBV) less than 1175 mm<sup>2</sup>, are suitable for rtPA and had better clinical outcome, then the patients with larger lesions. Perfusion cor lesions (CBV) larger than 3000 mm<sup>2</sup> (60ml) was malignant profile, because of high risk of symptomatic intracerebral hemorrhage and mortality. Symptomatic hemorrhage in experimental group was only 3%, as a low percentage of complications after reperfusion therapy.</p> <p><b>CONCLUSION:</b> CTP is emergency and rapid technique, which provides unique information about AIS, helps with clinical decision making and could be surrogate biomarker in prediction of clinical outcome.</p>
Accepted on Scientific Board on: AS	15.09.2014.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	<p>Sanja Stojanović, PhD, MD, Full Professor of Radiology, Medical Faculty in Novi Sad (President)</p> <p>Miloš Lučić, PhD, MD, Full Professor of Radiology, Medical Faculty in Novi Sad (Member)</p> <p>Dragan Mašulović, PhD, MD, Full Professor of Radiology, Medical Faculty in Belgrade (Member)</p> <p>Marija Žarkov, PhD, MD, Full Professor of Neurology, Medical Faculty in Novi Sad (Member)</p> <p>Jelena Ostojić, PhD, Assistant Professor of Nuclear Physicist, Mathematic Faculty in Novi Sad (Member)</p>

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. DEFINICIJA AKUTNOG MOŽDANOG UDARA .....	1
1.2. PODELA .....	1
1.3. FAZE .....	1
1.4. EPIDEMIOLOGIJA .....	1
1.5. VASKULARNA ANATOMIJA .....	2
1.6. FAKTORI RIZIKA .....	4
1.7. UZROCI AIMU .....	5
1.8. PATOFIZIOLOGIJA .....	6
1.9. DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI ZA AIMU .....	8
1.9.1. Simptomatologija i neurološki nalaz .....	9
1.9.2. NIHSS skala .....	11
1.10. NEURORADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA .....	11
1.10.1. Nekontrastna multislajsna kompjuterizovana tomografija endokranijuma	12
1.10.2. MSCT angiografija vrata i glave .....	15
1.10.3. CT perfuzija endokranijuma .....	17
1.10.4. MR difuzija .....	26
1.10.5. MR perfuzija endokranijuma .....	27
1.10.6. MR angiografija glave i vrata .....	29
1.10.7. Dopler magistralnih arterija vrata .....	30
1.10.8. Transkranijalni dopler .....	31
1.10.9. Digitalna subtraktivna angiografija .....	32
1.11. TERAPIJA AIMU .....	33
<b>2. CILJEVI</b> .....	34
<b>3. HIPOTEZE</b> .....	35
<b>4. MATERIJAL I METODE</b> .....	35

<b>5. REZULTATI</b> .....	44
5.1. OPIS .....	44
5.1.1. Demografske varijable .....	44
5.1.2. Faktori rizika .....	45
5.1.3. Proteklo vreme od početka simptoma do dolaska u bolnicu .....	46
5.1.4. Karakteristike infarkta mozga .....	46
5.1.5. Leukoarajoza .....	47
5.1.6. Neurološka procena .....	48
5.1.7. Varijable ishoda .....	48
5.2. RAZLIKE IZMEĐU KONTROLNE I EKSPERIMENTALNE GRUPE U ODNOSU NA NEZAVISNE VARIJABLE .....	49
5.2.1. Demografske varijable .....	49
5.2.2. Faktori rizika .....	50
5.2.3. Proteklo vreme od početka simptoma do dolaska u bolnicu .....	50
5.2.4. Karakteristike infarkta mozga .....	51
5.2.5. Stopa preživljavanja .....	53
5.3. POVEZANOST ISHODA SA DEMOGRAFSKIM VARIJABLAMA I VARIJABLAMA RIZIKA .....	54
5.3.1. Smrtnost .....	55
5.3.2. Radiološki ishodi .....	56
5.3.3. Neurološki ishodi .....	58
5.3.4. Stepen oporavka .....	60
5.4. EFIKASNOST TROMBOLITIČKE TERAPIJE – RAZLIKE IZMEĐU EKSPERIMENTALNE I KONTROLNE GRUPE NA VARIJABLAMA ISHODA .....	62
5.4.1. Radiološki ishodi .....	62
5.4.2. Neurološki ishodi .....	63
5.4.3. Stepen oporavka .....	63
5.5. ANALIZA PRIMENE TROMBOLITIČKE TERAPIJE U ZAVISNOSTI OD PROCENTA POČETNE PENUMBRE .....	64
5.5.1. Analiza primene trombolitičke terapije u zavisnosti od procenta početne penumbre (eksperimentalna grupa) .....	64

5.5.2. Analiza primene trombolitičke terapije u zavisnosti od procenta početne penumbre (selekcionisana grupa) .....	67
<b>5.6. ANALIZA PRIMENE TROMBOLITIČKE TERAPIJE U ZAVISNOSTI OD VELIČINE SRŽI INFARKTA .....</b>	<b>68</b>
5.6.1. Predikcija neurološkog oporavka na osnovu veličine srži infarkta (selekcionisana grupa) .....	69
5.6.2. Predikcija smrtnosti na osnovu veličine srži infarkta (selekcionisana grupa) .....	70
5.6.3. Korelacija neurološkog oporavka i smrtnosti na osnovu veličine srži i procenta očuvane penumbre infarkta u zoni ACM .....	71
5.6.4. Analiza lakunarnih infarkta u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi u odnosu na umereno i značajno neurološko pogoršanje .....	73
<b>5.7. ANALIZA PROCENTA PENUMBRE NA OSNOVU MISMATCH TEORIJE I NEUROLOŠKOG ISHODA .....</b>	<b>73</b>
5.7.1. Analiza pacijenata sa procentom početne penumbre 20% i više u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi u odnosu na umereni i značajan neurološki ishod .....	73
5.7.2. Analiza pacijenata sa procentom početne penumbre manjom od 20% u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi u odnosu na umereni i značajan neurološki ishod .....	75
<b>5.8. ANALIZA VREMENA U PREDIKCIJI OPORAVKA I SMRTNOSTI .....</b>	<b>76</b>
<b>6. DISKUSIJA .....</b>	<b>77</b>
<b>7. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>91</b>
<b>8. LITERATURA .....</b>	<b>93</b>

# 1. UVOD

## 1.1. DEFINICIJA AKUTNOG MOŽDANOG UDARA

Akutni moždani udar (AMU) se definiše kao naglo nastali fokalni ili globalni poremećaj moždane funkcije, nastao usled poremećaja moždane cirkulacije ili stanja u kome protok krvi nije dovoljan da zadovolji metaboličke potrebe neurona za kiseonikom i glukozom (1). To je neurološki poremećaj, koji traje duže od 60 minuta i sem vaskularnih uzroka (vaskularnog oštećenja) ne može se otkriti drugi razlog opisanih poremećaja (2).

## 1.2. PODELA MOŽDANOG UDARA

U zavisnosti od mehanizma nastanka AMU se može klasifikovati u dve velike grupe:

1. akutni ishemijski moždani udar (AIMU) koji je posledica okluzije krvnog suda bilo trombozom ili embolijom, značajno je češći i javlja se u oko 75–80% bolesnika i
2. akutni hemoragijski moždani udar (AHMU) koji nastaje usled ruptуре krvnog suda ili vaskularne malformacije sa izlivanjem krvi u parenhim mozga ili u subarahnoidalni prostor. AHMU je javlja u 20–25% bolesnika i deli se na intracerebralnu hemoragiju (ICH) i subarahnoidalnu hemoragiju (SAH) (3).

## 1.3. FAZE MOŽDANOG UDARA

U odnosu na vremenska evolucija ishemijski moždani udar (IMU) se deli na hiperakutni (od 0–6 h), akutni (od 6 h–3 dana), subakutni (od 4 dana do 3 nedelje) i hronični (> tri nedelje).

## 1.4. EPIDEMIOLOGIJA MOŽDANOG UDARA

AMU je četvrtu uzrok smrti u SAD-u, treći uzrok smrti u razvijenim zemljama sveta, posle kardiovaskularnih i malignih bolesti, a drugi uzrok smrti u celom svetu. Poslednji statistički podaci iz 2013. godine ukazuju da u SAD-u ima oko 795.000 obolelih svake godine (oko 610.000 novoobolelih i oko 185.000 sa ponovljenim moždanim udarom), da se svakih 40 sekundi jedna osoba razboli od AMU, a svaka 4 minuta jedna umre od iste bolesti (4). Godišnja incidencija moždanog udara je najviša u zemljama istočne Evrope, niža u zapadnoj Evropi i najniža u zemljama južne Evrope (5). U 2002. godini stopa mortaliteta u

Srbiji kod žena je bila 237,8/100.000 stanovnika, a kod muškaraca 197,1/100.000 stanovnika (6).

U Srbiji, moždani udar je vodeći uzrok smrti u ženskoj populaciji (20,8% svih smrtnih ishoda) i drugi po učestalosti u muškaraca (15,5%) (7). U periodu od 1990–2006 u zemljama Zapadne Evrope, zabeleženo je opadanje stope mortaliteta, dok je u zemljama istočne Evrope zabeležen porast stope mortaliteta i to najviše u Srbiji, što iznosi 6,9 smrti /100.000 muškaraca godišnje i 9,1 smrti /100.000 žena godišnje (6).

Osim visokog stepena mortaliteta to je bolest sa značajnim socio-medicinskim posledicama, pre svega sa visokom stopom invaliditeta i može dovesti do demencije, epilepsije i depresije.

## 1.5. VASKULARNA ANATOMIJA

Mozak je najbolje prokrvljen organ u čovečijem telu, upravo zbog dvostruke vaskularne irigacije koja potiče od dva para arterija: karotidnih arterija, koje čine prednji sliv i vertebralnih arterija koje čine vertebrobazilarni ili zadnji sliv.

Prva grana aortnog luka je kratak i neparan trunkus brahiocefalikus. Na bifurkaciji trunkusa brahiocefalikusa (*truncus brachiocephalicus*), koja je najčešće lokalizovana u visini desnog sternoklavikularnog zgloba, nastaju desna zajednička karotidna arterija (*a.carotis communis l.dex*) i desna arterija subklavija (*a.subclavia l.dex*).

Leva zajednička karotidna arterija (*a.carotis communis l.sin*) i leva arterija subklavija (*a.subclavia l. sin*) imaju ishodišta direktno iz luka aorte, kao druga i treća supraaortalna grana.

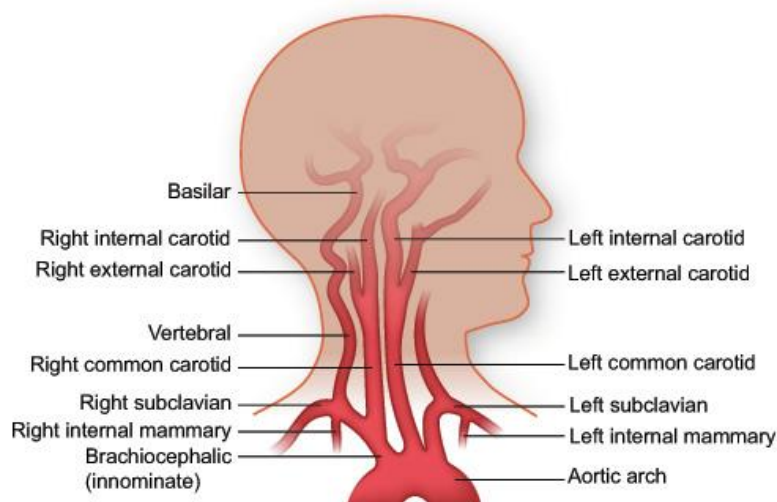
Zajednička karotidna arterija se deli na spoljašnju (*a.carotis externa*) i unutrašnju karotidnu arteriju (*a.carotis interna*) najčešće u nivou gornje margine tiroidne hrskavice ili tela trećeg odnosno četvrtog vratnog pršljena (8).

Obe unutrašnje karotidne arterije u regiji vrata ne daju grane i prostiru se lateralno od traheje i ezofagusa, a putem karotidnog kanala ulaze u prednju lobanjsku jamu. Karotidni sistem snabdeva uz optičke nerve i retinu, prednji deo moždanih hemisfera (frontalni, parijetalni i prednji deo temporalnog režnja). Intrakranijalno, unutrašnja karotidna arterija se deli na srednju (*a. cerebri media*) i prednju (*a. cerebri anterior*) moždanu arteriju.

Najveća grana je *a.cerebri media*, a njene kortikalne grane snabdevaju krvlju gotovo celu površinu kore velikog mozga.

*A.cerebri anterior* svojim kortikalnim granama snabdeva krvlju medijalnu i orbitalnu površinu frontalnog režnja.

Vertebralne arterije (*aa. vertebrales*) potiču iz *a. subclavie* i kroz poprečne otvore (*foramina transversalis*) pršljenova vratnog dela kičmenog stuba dolaze do baze lobanje, probijaju duru i na granici ponsa i produžene moždine spajaju se u bazilarnu arteriju (*a. basilaris*). Bazilarna arterija završava grananjem u desnu i levu zadnju moždanu arteriju (*a. cerebri posterior*), koje snabdevaju krvlju donju površinu temporalnog, te medijalnu i donju površinu okcipitalnog režnja (9).



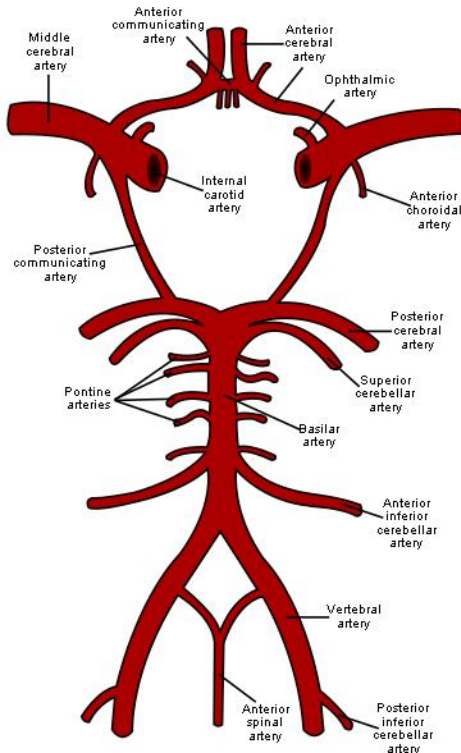
*Slika 1. Arterijski krvni sudovi vrata*

(Preuzeto sa sajta Texas Heart Insitute:

<http://www.texasheart.org/HIC/Topics/Cond/CarotidArteryDisease.cfm>)

Između arterija i arterijskih slivova postoji bogata mreža anastomoza od kojih je najznačajniji sistem *Willisovog šestougla* na bazi mozga, nazvan po Sir Thomas-u Willisu, engleskom lekaru, koji je prvi opisao funkciju i značaj ovog šestougla (*circulus arteriosus cerebri*) (10).

Willisov šestougao nastaje na mestu račvanja obe *a. carotis interne* na *a. cerebri anterior* i *a. cerebri mediu*, a desna i leva *a. cerebri anterior* su povezane jednom prednjom komunikatnom arterijom (*a. communicans anterior*) i ova povezanost čini prednju polovinu ili anteriornu cirkulaciju Willisovog šestougla. Pozadi, obe *a. cerebri posterior*, čine zadnju cirkulaciju, koja je sa karotidnim arterijama povezana preko zadnjih komunikantnih arterija obostrano (*aa. communicans posterior*) (11).



*Slika 2. Arterijski krvni sudovi glave sa prikazom Willisov-og šestougla*

(Preuzeto: The anatomy of human body, autor: Gray Henry, poglavlje: Angiology, strana 574, 2007)

## 1.6. FAKTORI RIZIKA

Faktori rizika za AIMU se dele na:

- one koje se ne mogu modifikovati,
- na dobro dokumentovane i mogu se modifikovati i
- slabo dokumentovane ili potencijalno promenljive (12).

Faktori rizika na koje ne možemo uticati su: pol (češće se javlja kod muškaraca), starost, rasa (češće kod crne populacije), etnička pripadnost, hereditet, niža telesna težina na rođenju < 2500 gr i visoka telesna težina na rođenju  $\geq$  4000 gr.

Faktori rizika na koje možemo uticati su: hipertenzija, dijabetes melitus, fibrilacija pretkomora i drugi kardiološki poremećaji, asimptomatska karotidna bolest, pušenje cigareta, dislipidemije, gojaznost, fizička neaktivnost i postmenopauzalna hormonska supstituciona terapija.

Faktori rizika koji su nešto manje dokumentovani su: metabolički poremećaji, alkoholizam, konzumiranje droge i opojnih sredstava, hiperhomocisteinemija, upotreba



oralnih kontraceptivnih sredstava, migrena, hiperkoagulacija, inflamatorni procesi, visok nivo lipoproteina A.

Smatra se da je hipertenzija jedan od najvažnijih faktora rizika, a prema proceni American National Heart, Lung, and Blood Institutes zasnovano na sledećim studijama: Atherosclerosis Risk in Communities study-ARIC, Cardiovascular Health Study-CHS, Framingham Heart Study-FHS Cohort and Offspring study, 77% novoobolelih pacijenata od AIMU je imalo povišen krvni pritisak ( $> 140/90$  mmHg) (4). Hipertoničari imaju 3–4 puta veći rizik za nastanak MU u odnosu na osobe koje ne boluju od hipertenzije (12). Pacijenti oboleli od dijabetes melitusa imaju duplo veći rizik za nastanak AIMU, a oni koji boluju od atrijalne fibrilacije, rizik za nastanak moždanog udara je pet puta veći nego kod zdrave populacije (13). Pušači imaju 2–4 puta veći rizik od nastanka moždanog udara, ukoliko je pušački staž  $>$  od 10 godina (14), a osobe čiji su roditelji bolovali od AIMU imaju tri puta veći rizik da obole od iste bolesti (15).

## 1.7. UZROCI AIMU

Uzroci AIMU su velika i heterogena grupa. Jedna od klasifikacija uzroka AIMU je nazvana po multicentričnoj kliničkoj studiji: The Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) (16). Klasifikacija po TOAST-u podrazumeva pet podtipova AIMU:

**I MAKROANGIOPATIJU** ili aterosklerotske promene koje dovode do tromboze na velikim krvnim sudovima, a to su glavne arterije koje ishranjuju mozak ili grane kortikalnih arterija koje su značajno stenozirane ( $\geq 50\%$ ) ili okludirane, a dovele su do infarkta velikog mozga u nivou korteksa i/ili subkorteksa, u moždanom stablu ili/i cerebelumu, pri čemu je dijametar infarkta  $> 15$  mm;

**II KARDIOEMBOLIZAM** – kada je embolus srčanog porekla uzrok okluzije cerebralnih arterija;

**III MIKROANGIOPATIJU** – okluziju penetrantnih (malih) krvnih sudova koje dovode do lakunarnih infarkta u moždanom stablu ili subkortikalno u velikom mozgu, a čiji je dijametar  $< 15$  mm;

**IV RETKE UZROKE AIMU** koji su neaterosklerotski i nekardiogeni:

a) inflamatorna stanja-vaskulitisi različitog porekla koji mogu biti primarni i sekundarni

1. Primarni arteritisi se dele na arteritise:

- velikih krvnih sudova: temporalni, Takayasu arteritis;
- srednjih krvnih sudova: poliarteritis nodosa, primarni granulomatozni vaskulitis (PACNS);

- malih krvnih sudova: Wegenerova granulomatoza, Churg –Strauss-ova bolest, Behçet-ova bolest.

## 2. Sekundarni arteritisi:

- sistemske bolesti vezivnog tkiva: sistemski lupus eritematosus, sklerodermija, reumatoidni arteritis, Sjögren sindrom;
- infekcije : virusne, bakterijske, spirohete, parazitarne i gljivične;
- maligne bolesti: limfomi, leukemije;
- druge sistemske bolesti: sarkoidoza, Crohn-ova bolest.

b) vaskulopatije: Moya-moya, posteriorni reverzibilni encefalopatski sindrom (PRES), subkortikalna arteriosklerotska encefalopatija (Binswanger-ova bolest), preeklampsija/eklampsija, uremijska encefalopatija, fibromuskularna displazija, bolest srpastih ćelija (Sickle cell), postiradijaciona arteriopatija, cerebralna autozomno-dominatna arteriopatija sa subkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom (CADASIL), Susac sindrom.

c) disekcije,

d) sinusne venske tromboze,

e) vazospazam kog SAH-a,

f) vazokonstrikcija (reverzibilni cerebralni vazokonstriktorni sindrom),

g) migrena,

h) primarne hematološke bolesti i poremećaji (urođene i stečene),

i) septička i masna embolija,

j) zloupotreba droge, intoksikacija lekovima, trovanje ugljen monoksidom,

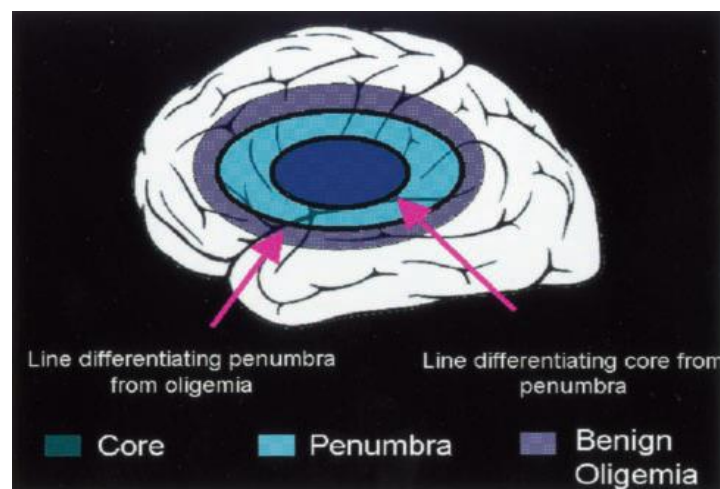
k) trudnoća i puerperijum.

**V KRIPTOGENI AIMU** – kada se je uzrok nejasan ili nepoznat ili ako postoji dva ili više prethodno navedena uzroka istovremeno, pa nije moguće odrediti koji je od tih uzroka doveo do AIMU. Učestalost kriptogenog AIMU se kreće između 20–40% slučajeva (17).

## 1.8. PATOFIZIOLOGIJA AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA

Normalan protok krvi u sivoj masi mozga – cerebral blood flow (CBF) iznosi oko 50–60 ml krvi/100g tkiva/minuti, a održava se konstantnim zahvaljujući cerebralnim

autoregulacionim mehanizmima. Kada usled okluzije neke od arterija mozga dođe do naglog smanjenja moždanog protoka – ispod 20% od normalne vrednosti, mogu se razlikovati tri zone. Prva zona ukazuje na ireverzibilne promene tkiva mozga, koja odgovara centralnom „coru” ili srži infarkta. Oko ove zone postoji druga zona „ishemijske” penumbra ili tkivo u riziku, u kojoj još uvek postoji izvestan rezidualni protok krvi (oko 20ml/100gr/min), zahvaljujući između ostalog i kolateralnom krvotoku. U ovoj oblasti neuroni su morfološki intaktni, ali funkcionalno „nemi“. Oko nje postoji treća zona, „oligemijske” penumbre, gde je protok niži od normalnog, ali bez rizika od nastanka ćelijske smrti (18, 19). U narednim satima dolazi do progresivnog pogoršanja, jer se zona centralne nekroze radijalno širi na račun penumbre usled sekundarnog neuronalnog oštećenja. Cilj svih terapijskih pokušaja u lečenju AIMU je održavanje vijabilnosti neurona ishemijske penumbre odnosno uspostavljanje reperfuzije (1).



*Slika 3. Model penumbre kod AIMU: srž infarkta, ishemijska penumbra i benigna oligemija*  
 (Preuzeto: Kidwell CS, Alger JR, Saver JL. Beyond mismatch evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging. Stroke 2003;34(11) : 2729-35)

Nekoliko dijagnostičkih tehnika je razvijeno u poslednjih par decenija u cilju vizualizacije penumbre: CT perfuzija, MR perfuzija, Pozitronska Emisiona Tomografija (PET) i Singl-Foton Emisiona Kompjuterizovana Tomografija (SPECT) (20). Neke od ovih tehnika su postale dostupne kliničarima i integrisane su u svakodnevnu kliničku praksu, a neke su dostupne isključivo u okviru istraživanja.

Studije su pokazale da na veličinu penumbre utiče više faktora. Kao što je već pomenuto, ona je na prvom mestu vremenski zavisna. S druge strane, smatra se da je njena veličina individualna za svakog pacijenta. Preživljavanje penumbre se kreće u vremenskom intervalu od > 3h–48h (21). To varira u zavisnosti od vrste i segmenta krvnog suda koji je okludiran, lokalizacije ishemijske: da li je u sivoj ili beloj masi (22) ili u anteriornoj odnosno posteriornoj cirkulaciji (23, 24, 25), od rezidualnog krvotoka u ishemijskom području, ali i

efikasnosti i potencijala kolateralnog krvotoka. Ostali faktori koji mogu uticati na penumbro su: povišen sistolni krvni pritisak, akutna hiperglikemija, visok hematokrit, starost pacijenta, temperatura, ali i primena normobaričnog kiseonika u terapiji.

Visok krvni pritisak kod pacijenata sa AIMU daje lošiji ishod i veću verovatnoću nastanka hemoragijske transformacije (26). Nagli skok i sukcesivna varijabilnost krvnog pritiska u akutnoj fazi IMU imaju negativni uticaj na perfuziju i penumbro (27).

Akutna hiperglikemija dovodi do povećane produkcije laktata i utiče na smanjeno preživljavanje "tkiva u riziku", korelira sa većim konačnim infarktom mozga i lošijim neurološkim ishodom (28). Glikemija  $> 8,8\text{mmol/l}$ , nezavisno od bilo kog drugog faktora, utiče na rekanalizaciju kod primenjene intravenske trombolitičke terapije u smislu znatno manjeg procenta uspešne rekanalizacije (29).

Sa godinama pacijenata se smanjuje procenat penumbre koji se može spasiti terapijom. Godišnje se gubi oko 0,65% penumbre i prelazi u definitivni infarkt (30).

Povećanje hemotokrita je obrnuto proporcionalno sa procentom spašene penumbre i značajno je povezana sa povećanjem definitivnog infarkta, bez obzira na primenjenu intravensku trombolitičku terapiju (31).

Pacijenti koji su imali povišenu telesnu temperaturu ( $\geq 37^{\circ}\text{C}$ ) u prvih 24 h od početka AIMU su se u manjem procentu rekanalisani nakon primenjene trombolitičke terapije, imali su veći finalni infarkt, lošiji ishod i simptomatsku hemoragičnu transformaciju (32).

## **1.9. DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI ZA AIMU**

Savremeni pristup AIMU kao urgentnog stanja zahteva brzu i pravovremenu dijagnostiku. Neophodno je dobijanje anamnestičkih podataka (auto i heteroanamneza) u okviru kojih je važno uzeti podatke o preciznom vremenu nastanka simptoma AIMU. To naravno uvek u praksi nije moguće, jer postoje pacijenti koji ne znaju kada je bolest počela ili se probude sa simptomima moždanog udara ili ne mogu da saopšte vreme početka bolesti zbog poremećaja govora ili poremećenog stanja svesti. Drugi korak je fizikalni pregled i procena neurološkog stanja pacijenta (1). Treći korak su urađene rutinske laboratorijske analize krvi: glikemija, elektroliti, testovi bubrežne i jetrine funkcije, sedimentacija eritrocita, kompletna krvna slika sa trombocitima, protrombinsko (INR) i parcijalno trombolastinsko vreme, lipidni status sa frakcijama, C-reaktivni protein. Četvrti korak je kardiološki pregled koji podrazumeva obavezan klinički pregled, merenje arterijske tenzije i elektrokardiografsko ispitivanje i eventualno ehokardiografiju i rendgenografiju srca i pluća (33).

### 1.9.1. Simptomatologija i neurološki nalaz:

AIMU karakteriše najčešće nagli početak i brz razvoj fokalnih neuroloških simptoma, a veoma se retko simptomi razvijaju sporo i postepeno. Simptomi i znaci AIMU se dele na fokalne, koji zavise od zahvaćenog krvnog suda i opšte koji su najčešće nezavisni od lokalizacije infarkta, a to su: konvulzije ili epileptički napadi, glavobolja, mučnina i povraćanje (34).

Klasifikacioni sistem za IMU se zasniva na podeli između karotidnog i vertebrobazilarnog sliva, a potom na oštećenju dubokih perforantnih i superficijalnih-kortikalnih arterija ili obe grupe kao kompletna vaskularna teritorija (35). Kliničko ispoljavanje moždanog udara zavisi od toga da li je oštećenje supratentorijalno tj. u dominantnoj ili nedominantnoj hemisferi velikog mozga ili infratentorijalno u moždanom stablu ili malom mozgu (36).

**Tabela 1.** Simptomi AIMU po vaskularnim teritorijama

<b>a.carotis interna</b>	Ekstrakranijalna i intrakranijalna okluzija je slična kliničkoj slici okluzije a.cerebri medije ili ACM i ACA zajedno, a ukoliko postoji i fetalna ACP, postoji mogućnost zahvatanja ishemijskom i ove vaskularne teritorije
<b>a.cerebri anterior</b>	Superficijalne grane: Kruralni tip hemipareze, senzorni deficit, apraksija nedominatne ruke, trankortiklana afazija, urinarna inkontinencija, akutna konfuzna stanja Perforantne arterije: umerena tranzitorna hemipareza i dizartrija, kognitivna izmenjenost, abulija, agitacija, zanemarivanje suprotne polovine prostora, hemihoreja i hemibalizam
<b>a.cerebri medija</b>	Kontralateralna hemiplegija/hemipareza-faciobrahijalna, homonimna hemianopsija i kortikalni gubitak senzibiliteta, kod zahvaćenosti dominantne hemisfere mozga (kod većine pacijenata leva) postoji afazija ((Brokina zona-motorni centar i Wernickeova zona-senzitivni centar), a kod nedominatne hemisfere (kod većine pacijenata desna): zanemarivanje suprotne polovine prostora, konstruktivna apraksija, unilateralna levostrana apraksija, viziospacijalni poremećaji, topografska dezorijentacija
<b>a.cerebri posterior</b>	Kortikalna teritorija: homonimna hemianopsija uz pošteđen makularni vid, disleksija bez agrafije, kolorna anomija, poremećaj pamćenja, topografska dezorijentacija, vidne halucinacije Centralna teritorija: talamički sindrom hipestezija, bol, intencioni tremor, umerena hemipareza; hemibalizam ili horeoatoteoza, Weberov sindrom: pareza III kranijalnog nerva i kontralateralna hemiplegija, paraliza vertikalnog pogleda, „skew“ devijacija, decerebracija, kontralateralna ataksija i posturalni tremor

<b>a.basilaris</b>	<p>Locked-in sindrom: teretplegija, facijalna diplegija, lingvalna i faringelana paraliza uz očuvanu budnost uz otvaranje i zatvaranje kapaka sa vertikalnim usmeravanje pogleda.</p> <p>Parcijalni sindrom AB: intrenuklearna oftalmoplegija, sindrom „jedan i po“, paraliza horizontalnog pogleda, paraliza abducensa, ptoza, senzorni i motorni deficit.</p> <p>Okluzija perforantnih grana AB: čista motorna hemipareza, ataksična hemipareza, čisto senzorni moždani udar, bilateralna intrenuklearna oftalmoplegija</p> <p>Sindrom vrha AB: pareza vertikalnog pogleda, konvergentni ili retraktorni nistagmus, „skew“ devijacija</p> <p>Okluzija glavnog stabla: koma, kvadriplegija, decerebraciona rigidnost, poremećaj disanja, obostrano mioze i pareze mimičke muskulature, bilateralna ptoza, intrenuklearna oftalmoplegija, somnolencija</p>
<b>a.vertebralis</b>	<p>Ektrakranijalni segment: Vrtoglavica, gubitak balansa, povraćanje</p> <p>Intrakranijalni segment: Walebergov ili lateralni medularni sindrom, bol, poremećaj senzibiliteta ispilateralne polovine lica, nistagmus, disfagija, limbička ataksija, Hornerov sindrom: ptoza, mioza, enoftalmus</p>
<b>Okluzije malih perforantnih arterija – lakunarni infarkti</b>	<p>Izolovana hemipareza, hemipareza sa hemihipestezijom, ataksična hemipareza, ataksična hemipareza sa hemihipestezijom, dizartriya, hemihoreo-hemiatetotički sindrom, u dominantnoj hemisferi-subkortikalna afazija, u nedominantnoj hemisferi: hemineglect, anozognozija i poremećaj vizuelne memorije</p>

Sigurni i česti znaci oštećenja moždanog stabla/malog mozga su: alterni sindrom, dizartriya, disfagija, diplopije, oštećenje kranijalnih nerava, bilateralne hemianopsije, intrenuklearna oftalmoplegija, vertigo, nistagmus, motorni i senzitivni gubitak u sva četiri ekstremiteta, ataksija (2).

U Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Studiji su ispitivani najčešći simptomi (glavobolja, vrtoglavica, poremećaj hoda, konvulzije) i znaci moždanog udara (hemianopsija, diplopije, poremećaj govora, hemipareze/plegije i poremećaj senzibiliteta). Rezultati ove studije su pokazali da se glavobolja i konvulzije znatno češće javljaju kod hemoragijskog moždanog udara, a poremećaj govora i senzibiliteta kod ishemijskog moždanog udara (37).

Iako su konvulzije retke kod AIMU, karakteristične su za infarkte koji su kardioembolijskog porekla. Mučnina i povraćanje se relativno ređe javljaju kod AIMU i karakteristični su za infarkte u vertebro-baziliranom slivu (2).

Da bi mogao da se prati razvoj neurološke simptomatologije , kao i da se donose odluke o primeni terapije, neophodno je neurološku simptomatologiju skorovati i u tu svrhu je za sada najpovoljnija NIHSS skala (1).

### 1.9.2. NIHSS skala

**National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)** je skala koja nam omogućava objektivnu kvantifikaciju nesposobnosti koja je uzrokovana moždanim udarom. NIHSS ima 11 stavki koje se ispituju (stanje svesti, motorika bulbusa, širina vidnog polja, mimična muskulatura, motorika gornjih i donjih ekstremiteta obostrano, ataksija, senzibilitet, govor u smislu afazije i dizartrije i fenomen neglektu). Svaka od ovih stavki se ispituje skorovanjem specifičnih sposobnosti od 0–4. Za svaku stavku, skor 0 ukazuje na normalnu funkciju za tu specifičnu sposobnost, a viši skor ukazuje na izvestan stepen oštećenja (38). Individualni skor za svaku stavku se sabira i dobijamo totalni NIHSS skor za svakog pacijenta. Maksimalno moguć skor je 42 što odgovara legalnom ishodu, a minimalni je 0 (39). NIHSS skala se danas široko primenjuje u kliničkoj praksi radi procene težine moždanog udara, prognoze ishoda i određivanja terapijskog tretmana. NIHSS skala je validna u predikciji veličine lezije, a može pomoći i u identifikovanju bolesnika koji su u velikom riziku od moždanog krvarenja prilikom primene trombolitičke terapije.

**Tabela 2.** Procena težine moždanog udara na osnovu NIHSS skale (40)

NIHSS	Težina moždanog udara
0	Nema simptoma moždanog udara
1–4	Lakši moždani udar
5–15	Srednje-težak moždani udar
16–20	Srednje-težak-do težak moždani udar
21–42	Težak moždani udar

## 1.10. NEURORADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA

Primena neuroradioloških metoda u dijagnostici AIMU, podrazumeva standardne i multimodalne preglede za vizualizaciju parenhima mozga i vaskularnih struktura.

U dijagnostici AIMU koristi se:

- Nekontrastni CT endokranijuma,
- CT angiografija ekstrakranijalnih i intrakranijalnih krvnih sudova,
- CT perfuzija endokranijuma,
- MR endokranijuma sa MR difuzijom,
- MR perfuzija endokranijuma,
- MR angiografija glave i vrata,
- Dopler magistralnih arterija vrata,
- Transkranijalni dopler,
- KranIOCervikalna digitalna subtrakciona angiografija.

### **1.10.1. NEKONTRASTNA MULTISLAJSNA KOMPJUTERIZOVANA TOMOGRAFIJA ENDOKRANIJUMA**

Uloga nekontrastne multislajsne kompjuterizovane tomografije (MSCT) endokranijuma je da se isključi bilo koji tip hemoragije (skoro 100% senzitivnosti) ili druge promene koje imitiraju tj. oponašaju sliku moždanog udara. To inicijalna dijagnostička tehnika za sve pacijente kod kojih je suspektan moždani udar. Prilikom pregleda MSCT-a pacijenata sa simptomatologijom akutnog moždanog udara treba da se rukovodimo Rowley-evim pristupom – procenom 4P (**p**arenhim, **p**ipes-krvni sudovi, **p**erfuzija i **p**enumbra) (41):

- **PROCENA PARENHIMA** – isključivanje prisustva hemoragije i detektovanje ranih znakova ishemije
- **PROCENA KRVNIH SUDOVA** – evaluacija ekstra i intrakranijalne cirkulacije radi identifikacije intravaskularnog tromba
- **PROCENA PERFUZIJE** – određivanje perfuzionih parametara: cerebral blood volume, cerebral blood flow i mean transit time
- **PROCENA PENUMBRE** – evaluacija tkiva u riziku koje će rezultirati infarktom ukoliko ne dođe do rekanalizacije arterijske okluzije

Na nekontrastnom MSCT endokranijuma možemo detektovati rane znake AIMU. U prvih dva sata od početka nastanka simptoma MSCT nalaz je normalan. U sledećih par sati na MSCT-u se mogu videti rani, ali ne uvek sigurni znaci akutnog ishemijskog moždanog udara: hiperdenzitet krvnog suda-znak „vrpce“, gubitak insularnog useka, hipoatenuacija nukleusa



lentiformisa, slabija diferencijacija sulkusa nad hemisferom velikog mozga i gubitak diferencijacije sive i bele moždane mase.

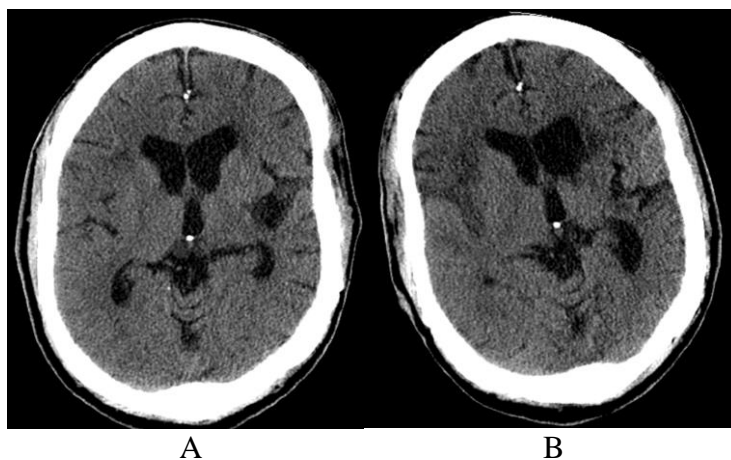
Znak „vrpce“ predstavlja hiperdenzitet u krvnom sudu kao posledica akutne tromboze (42), a najčešće je prisutan na a.cerebri mediji (ACM) i može biti vidljiv i na drugim krvnim sudovima: a.cerebri posterior (ACP), a.basilaris (AB) i a.cerebri anterior (ACA). Ovaj znak je visoko specifičan, ali niske senzitivnosti (43), jer se hiperdenzitet ACM-a može videti kod kalcifikacija (hroničnih aterosklerotskih promena), dolioektazije ili kod visokog nivoa hematokrita i policitemije.



*Slika 4. Nekontrastni MSCT endokranijuma*

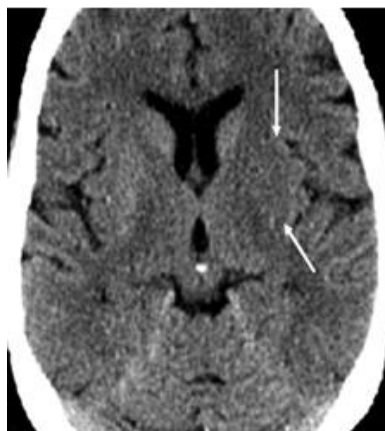
(Primer pacijenta M, 72. god., znak „vrpce“ leve ACM u M1 segmentu)

Citotoksični edem koji se javlja kod akutne ishemije obično je znak ranog i ireverzibilnog oštećenja i MSCT pregledom se vidi kao zona smanjene atenuacije. Ukoliko je ishemijom zahvaćen insularni korteks, onda je ovo znak gubitka insularne trake ili useka (44).



*Slika 5. A) Pacijent 77. godina, ženskog pola, MSCT endokranijuma: rani znak AIMU – gubitak insularne trake ili useka sa desne strane, hronični infarkt temporalno levo  
B) Kontrolni CT pregled nakon 24 h pokazuje razvijen infarkt u insulo-operkularnoj regiji desno*

Ukoliko ishemija zahvati nukleus lentiformis, u ovoj zoni će doći do hipoatenuacije u odnosu na kontralateralnu stranu (45).



*Slika 6. MSCT endokranijuma: primer hipoatenuacije nukleusa lentiformisa levo-rani znak AIMU*

U daljoj evoluciji moždanog udara, ishemija postaje jasno demarkirana od okolnog parenhima, postoji gubitak diferencijacije sive i bele moždane mase, a edem dovodi do uvećanja girusa i posledične zaravnjenosti sulkusa (46).



*Slika 7. MSCT endokranijuma-primer gubitka diferencijacije sive i bele moždane mase desne hemisfere velikog mozga i zaravnjenih sulkusa fronto-temporo-okcipitalno desno kao rani znaci AIMU*

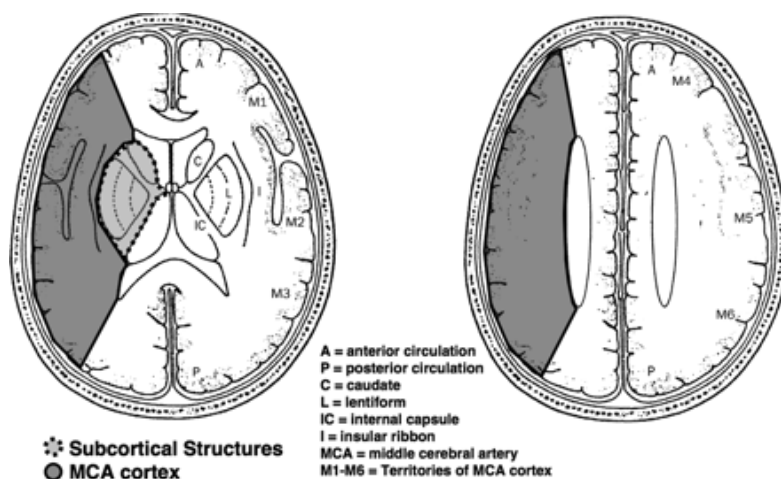
Dijagnostikovanje ovih ranih radioloških znakova AIMU na MSCT-u endokranijuma može biti teško, jer su promene često diskretne, pa su tako neki autori retrospektivnim studijama došli do zaključka da je nekontrastni MSCT endokranijuma senzitivn u 66%, a specifičan u 87% slučajeva (47).

Rezultati NINDS studije su pokazali da je nekontrastni MSCT endokranijuma senzitivn za rane znake moždanog udara u 31% slučajeva u terapijskom prozoru od 3 h, a

postoji slaba korelacija između težini moždanog udara procenjene NIHSS-om u smislu kliničkog aspekta. Senzitivnost nekontrastnog MSCT endokranijuma raste u terapijskom prozoru od 6 h i kreće se između 43–61% i značajno raste u narednim satima (48).

Za utvrđivanje kvantiteta promena zahvaćenih ishemijskom koristi se Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS). ASPECTS koristi 10-to bodovni topografski sistem, za procenu ranih znakova ishemijske, pre primene terapije kod pacijenata sa AIMU. Teritorije koje vaskularizuje ACM su podeljene na deset regija i gde svaka od njih označava po jedan bod u krajnjem rezultatu. Shodno tome, normalna ACM teritorija bez ishemijske ima ASPECTS 10 (49,50).

Za svaku regiju koja je obuhvaćena ishemijskom oduzima se po jedan bod, tako da krajnji rezultat od 0 skora govori o difuznom ishemijskom udaru koji zahvata celu ACM teritoriju. Ukoliko je ASPECTS od 8–10, kod pacijenata je indicovana intravenska trombolitička terapija. Nedostatak ovog skora je da se ne može primeniti za infarkte zadnjeg sliva.



*Slika 8. ASPECT SKOR sa 10 obeleženih regija koje se skoruju su označeni – 4 subkortikalne strukture: nukleus kaudatus, nukleus lentiformis, kaspula intrena i insula, a od kortikalnih struktura još 6 regija od M1–M6*

(Preuzeto: Kosior RK, et al. Atlas-based topographical scoring for magnetic resonance imaging of acute stroke. Stroke 2010; 41(3): 455-60)

### 1.10.2. MSCT angiografija vrata i glave

Procena stanja krvnih sudova može se vršiti MSCT angiografijom. CT angiografija podrazumeva volumetrijsku helikalnu akviziciju koja se započinje od luka aorte i obuhvata i Willisov šestougao. Pregled se obavlja aplikacijom bolusa kontrastnog sredstva u optimalnom vremenu, radi jasnog prikaza krvnih sudova (51). Ovom metodom se može identifikovati:

- mesto i stepen stenozе,
- vrsta plaka kod aterosklerotskih promena,

- okluzija ili subokluzija,
- disekcije,
- vazokonstrikcija i vazospazam,
- postojanje kolateralnog krvotoka,
- prisustvo anomalija (arterio-venske malformacije i fistule),
- prisustvo aneurizmi,
- varijeteti broja, toka, ishodišta, kalibra i odsustva krvnog suda (hipoplazije/aplazije),
- poremećaj toka krvnih sudova: Kinking, Coiling, tortuozitet, elongacija,
- pacijenti koji su kandidati za endovaskularne terapijske procedure: intraarterijsku trombolizu i mehaničku trombektomiju.

Postoji dobra korelacija između okluzije dokazane CT angiografijom sa NIHSS skorom (52).



**Slika 9.** MSCT angiografija glave i vrata:

*Primer bolesnika hospitalizovanog u Bolnici „Sveti Sava“ muškog pola, starosti 61. godinu zbog desnostrane hemipareze i senzomotorne disfazije: Okluzija desne a.carotis comunis na ishodištu, okluzija leve a.vertabralis na ishodištu, stenozna leve ACI na ishodištu dominantno lipidnim plakom od oko 50%, tandem stenozna leve ACI u kavernoiznom segmentu kalcifikovanim plakom, prisustvo kolateralnog krvotoka iz levog u desni karotidni sliv i iz zadnjeg u prednji sliv preko uz jasnu vizualizaciju desne ACM i ACA*

### 1.10.3. CT perfuzija endokranijuma

#### DEFINICIJA

CT perfuzija (CTP) je napredna, dinamička dijagnostička metoda za evaluaciju stanja moždane cirkulacije i prikazivanje hemodinamskih uslova na mikrovaskularnom nivou.

#### ISTORIJAT

1980. godine na Univerzitetu Kalifornija, u San Francisku, u SAD-u prvi put je u laboratorijskim uslovima Leon Axel primenio CT perfuziju (53).

Ken Miles-a, Hayball-a i Dixon-a sa Oxford Univerziteta su započeli praktičnu primenu CT perfuzije na modernim MSCT aparatima početkom 90-tih godina prošlog veka (54).

#### PODELA

Prema načinu izvođenja CTP se deli na inhalacionu (Xe-133) i intravensku koja zahteva obaveznu primenu jednog kontrastnog sredstva u infuziji. Infuzija podrazumeva primenu kontrastnog sredstva u kombinaciji sa fiziološkim rastvorom, pri čemu se aplikacija obavlja isključivo injektorom u bolusu. Potrebno je posedovati odgovarajući softver na MSCT aparatu za primenu CTP kako za izvođenje same procedure tako i za obradu slike (postprocesing). Kontraindikacije za CTP su kao i kod bilo koji MSCT pregled kod koje je neophodna primena jednog kontrastnog sredstva:

- Alergijske reakcije na kontrastno sredstvo
- Bubrežna insuficijencija
- Visoke vrednosti uree i kreatinina, klirens kreatinina  $\leq 30$  ml/min (55).

Zbog viskih doza zračenja, kontraindikovana je primena CTP kod osoba mlađih od 18 godina i kod trudnica.

CT perfuzijom se ne može pregledati čitav endokranijum, već se mora odabrati nivo skeniranja u zavisnosti od: 1. kliničkih simptoma-neurološkog pregleda pri prijemu i 2. postojanja ranih znakova ishemije na nativnom CT pregledu-radiološkog nalaza na nekontrastnom CT endokranijuma. Najčešće se skeniranje obavlja u nivou bazalnih ganglija, zato što su tu vizualizuju irigaciona područja sve tri arterije: cerebri anterior, medije i posterior (56). Mogućnost pokrivenosti CTP zavisi od tehničkih karakteristika MSCT aparata, a najčešće se kreće od 5mm–120mm. U pojedinim svetskim centrima, da bi se dobila što veća pokrivenost endokranijuma CT perfuzijom, vrši se skeniranje pacijenta u dva različita nivoa, upotrebom jednog ili dva bolusa kontrastnog sredstva (57).

**Tabela 3.** CTP – pokrivenost endokranijuma

MSCT aparati	Pokrivenost CTP
1 slajсни	5 mm
8 slajсни	10 mm
16 slajсни	20 mm
64 slajсни	40 mm
128-slajсни	oko 120 mm
256 slajсни i 320 slajсни	čitav endokranijum (58,59)

Perfuzioni parametri koji se najčešće kalkulišu su: Cerebral blood volume (CBV), Cerebral blood flow (CBF) i Mean transit time (MTT) (60). Ove mape se prezentuju u formi mapa u koloru i predstavljaju apsolutne perfuzione vrednosti (61, 62).

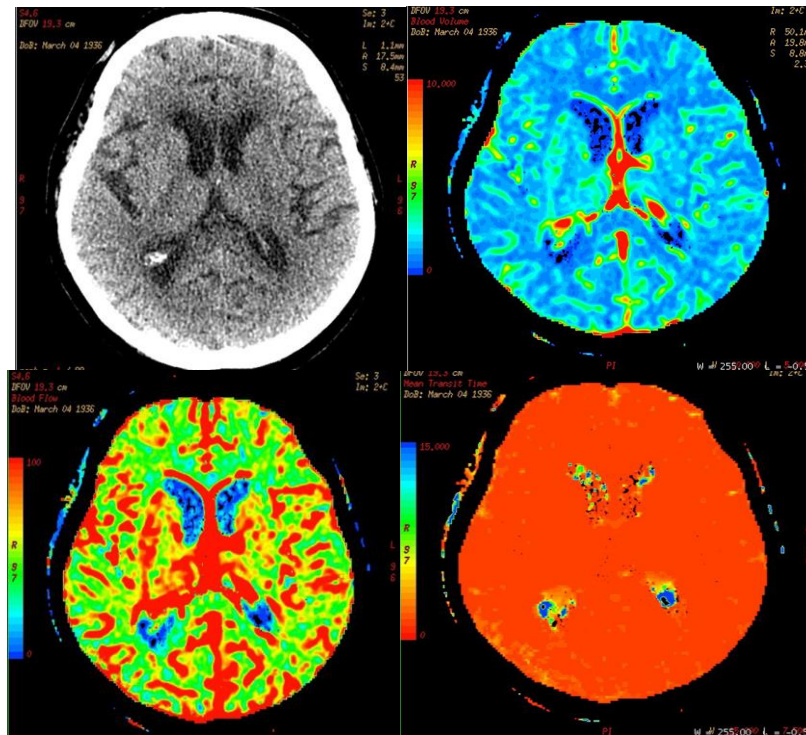
**Tabela 4.** CTP – Perfuzioni parametri

Cerebral blood volume (CBV) ml/100g	Zapremina krvi na 100 g tkiva mozga u jedinici vremena
Cerebral blood flow (CBF) ml/100 g x min	Količina krvi data određenom tkivu mozga u bilo kom vremenu
Mean transit time (MTT) (sekunde)	Prosečno vreme potrebno da krv pređe iz arterijskog u venski cerebralni krvotok

Odnos perfuzionih parametara je prikazan sledećom matematičkom jednačinom:  $MTT=CBV/CBF$  (63). Normalne vrednosti perfuzionih parametara su date u tabeli 5.

**Tabela 5.** Normalne vrednosti perfuzije u sivoj i beloj masi

	CBV	CBF	MTT
Siva masa	4 ml/100 g	60 ml/100g/min	4 s
Bela masa	2 ml/100 g	25 ml/100g/min	4,8 s



*Slika 10. Primer pacijenta sa normalnim perfuzionim parametrima:  
 a) nekontrastni CT glave – normalan nalaz, b) CBV mapa-bez perfuzionih deficita,  
 c) CBF mapa-bez perfuzionih deficita, d) MTT mapa – bez prolongacije ili elevacije perfuzije*

Dinamički, „first-pass“ pristup u kvantifikaciji CT perfuzije podrazumeva dinamsku primenu intravenskog kontrastnog sredstva, pri čemu se prati kretanje kontrastnog sredstva tokom prvog prolaza kroz moždano tkivo u okviru kapilarnog korita, serijom ponavljanih CT preseka. Na osnovu arterijskog ulaska i venskog napuštanja kontrastnog sredstva, matematički se kalkulišu CBF, CBV i MTT parametri. Kontrastno sredstvo čije se kretanje prati radi merenja perfuzionih parametara, mora biti nedifuzibilno, ne sme da se apsorbuje niti metaboliše u tkivu koje je od interesa (61). Gubitak kontrastnog sredstva, odnosno njegovo napuštanje intravaskularnog prostora i prelazak u ekstravaskularni prostor nastaje usled probijanja hematoencefalne barijere, što je najčešće dešava u slučaju tumora, infekcija ili inflamacija i zahteva drugačiji model i bazu za procenu perfuzije. Kada postoji ekstenzivno probijanje hematoencefalne barijere, kalkulacija CBV na CT je precenjena (64).

Određivanje cerebralne perfuzije CTP se zasniva na ispitivanju odnosa između arterijskog, tkivnog i venskog postkontrastnog pojačanja denziteta. Ukoliko je poznat input i output kontrastnog sredstva svakog voksela može se izračunati zapremina distribucije (volume of distribution) i stopa klirensa (flow per unit tissue volume).

Za kalkulaciju perfuzionih parametara koriste se dva tipa matematičkih modela, na osnovu koji su tehnike podeljene na nedekonvolucionu i dekonvolucionu. Nedekonvolucionarna tehnika je mnogo jednostavnija, zasnovana na uprošćenim pretpostavkama koje se odnose na

vaskularnu arhitekturu. Interpretacija ove tehnike je manje pouzdana, a u nekim situacijama nije potpuno klinički potvrđena. Dekonvoluciona tehnika je u tehničkom smislu mnogo zahtevnija i komplikovanija.

### NEDEKONVOLUCIONA TEHNIKA

Nedekonvoluciona perfuziona tehnika podrazumeva primenu Fickovog principa za dati region od interesa (ROI) unutar parenhima mozga. Očuvanje protoka se izražava sledećom jednačinom:

$$dC_t(t)/dt = CBF \cdot \{C_a(t) - C_v(t)\}$$

- $C_t(t)$  je parenhim-kontrast koncentracija naspram vremenske krive (vreme denzitet kriva – „time density curve“ TDC), merenu unutar ROI mozga
- $C_a(t)$  je arterijski TDC ili funkcija arterijskog inputa ili AIF
- $C_v(t)$  je venski TDC
- Da bi se kreirala CBF mapa, neophodan je izračunati TCD za svaki piksel
- CBV je aproksimativna regija ispod parenhim – TDC krive

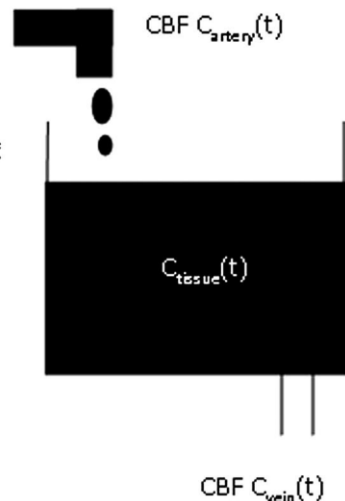
Fick Principle: Conservation of volume

- One pipe goes into the box (=artery)
- One pipe comes out of the box (=vein)
- Black box = tissue

$$Q(T) = CBF \cdot \int_0^T [C_{artery}(t) - C_{vein}(t)] dt$$

Note the assumptions!

- Single inflow
- Single outflow
- No delays (instantaneous bolus)
- No dispersion (one path)



**Slika 11.** Fick-ov princip-primer „crne kutije“ koja označava moždano tkivo, sa ulazom koji predstavlja arterijski krvni sud i izlazom koji je označen kao venski krvni sud

(Preuzeto: Konstas AA, et al. Theoretic basis and technical implementations of CT perfusion in acute ischemic stroke, part 1: theoretic basis. American Journal of Neuroradiology 2009; 30(4): 662-8)



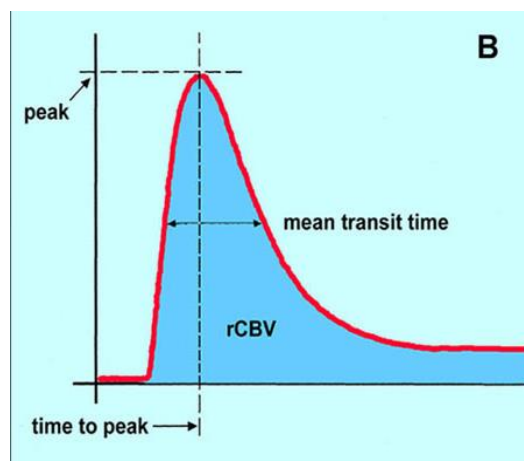
## DEKONVOLUCIONA TEHNIKA

Dekonvoluciona tehnika podrazumeva direktnu kalkulaciju CBF parametra. Primenljiva i u slučajevima kada je aplikacija kontrastnog sredstva spora. Ova tehnika se ogleda u nesposobnosti da se isporuči kompletan bolus kontrastnog sredstva u arterijsko irigaciono područje od interesa (65). Ukoliko se aplikuje iz perifernih vena bolus kontrastnog sredstva, će imati zakašnjenje i disperziju pre nego što uđe u cerebralni krvotok, a dekonvolucija će težiti da koriguje tu realnost, zasnovanu na formuli (66):

$$C_t(t) = CBF \cdot \{C_a(t) \cdot R(t)\}$$

- $C_t(t)$  – koncentracija kontrastnog sredstva u tkivu;
- $R(t)$  – frakcija kontrastnog sredstva koja je još uvek prisutna u vokselu od interesa u vremenu  $t$  u situaciji trenutne količine aplikovanog bolusa;
- $C_a(t)$  ili AIF – koncentracija kontrastnog sredstva u arteriji u vokselu od interesa u vremenu  $t$ .

Tkivni i arterijski TDCs mogu biti direktno određeni iz CTP imidžinga. CBF vrednosti se direktno dobijaju kao proporcionalnost maksimalne visine funkcionalne krive, dok se CBV reflektuje kao regija ispod funkcionalne krive. Kada su CBF i CBV poznate, MTT se kalkuliše koristeći centralni zapreminski princip.



*Slika 12. Funkcionalna kriva Time-density, na X osi je vreme, na y osi je denzitet u Hausfildovim jedinicama, gde je denzitet u funkciji vremena. CBV označava regiju ispod funkcionalne krive*

(Preuzeto: <http://emedicine.medscape.com/article/420186-overview#showall>)

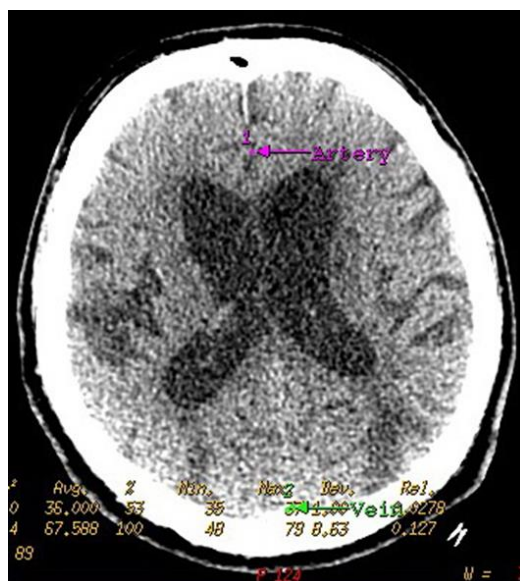
Matematički, dekonvoluciona tehnika arterijskog ulaska i tkivne krive se može postići različitim principima, uključujući i Fourier-ovu transformaciju. Kreiranje preciznih kvantitativnih mapa CBF, CBV i MTT korišćenjem dekonvolucione tehnike je bila validna (proverena) u velikom broju studija (67, 68, 69, 70, 71, 72, 73).

### POSTPROCESING CTP

Izvorni ili sirovi snimci moraju biti obrađeni. Takođe se uklanjaju artefakti koji su nastali usled pomeranja glave pacijenta.

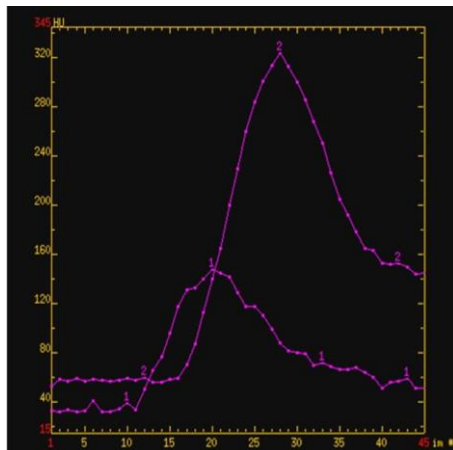
Sledeći inputi moraju biti određeni:

- arterijski input ROI: to je mali ROI (2X2 ili 4X4 piksela) koji se postavlja u centralni deo velikog intrakranijalnog arterijskog krvnog suda, ortogonalno ili perpendikularno na ravan imidžinga, pri čemu se moraju obavezno izbeći koštane strukture, da bi se smanjio „dilucioni efekat“ koji bi se dobio u datom vokselu kao prosečna vrednost različitih denziteta koji zauzimaju volumen. Time se postiže maksimalni pik kontrastnog intenziteta. ROI se najčešće postavlja u projekciji A2 segmenta a.cerebri anterior, kontralateralno od strane moždanog udara (74, 75),
- venski outflow ROI, je sa sličnim karakteristikama i najčešće se postavlja u sinus sagitalis superior (76, 77),
- „baseline“ je ravan deo arterijskog aspekta krive TDC ili plato, koji traje 4–6s,
- postkontrastni „cutt off“ je segment krive koji se zove rep.



*Slika 13. Arterijski ROI postavljen u nivou A2 segmenta leve ACA, kontralateralno od ishemijske u razvoju koja je u zoni irigacije desne ACM; venski ROI postavljen u nivou sinusa sagitalisa superiora*

Potencijalne zamke prilikom kalkulacije CBF mape mogu nastati usled pomeranja pacijenta i parcijalnog volumnog efekta (prilikom određivanja ROI), što može dovesti do potcenjivanja AIF-a. Korišćenjem image-coregistration softvera za korekciju pokreta pacijenta i pažljivim odabirom ROI-a možemo značajno smanjiti greške.



*Slika 14. Time-density kriva (TDC) ili vreme-denzitet kriva za arterije je manja kriva obeležena brojem 1, dok je za vene veća kriva obeležen rednim brojem 2. Svaka od ovih kriva ima: plato, skok, pad krive i rep*

## KLINIČKA APLIKACIJA

CT perfuzija ima sledeće indikacije:

- Određivanje lokalizacije i veličine infarkta
- Određivanje srži (ireverzibilnog) i penumbre (reverzibilnog) dela infarkta (78, 79, 80)
- Selektovanje pacijenata koji će imati koristi od intravenske i intraarterijske trombolitičke terapije i mehaničke trombektomije
- Dijagnostikovanje spontane reperfuzije i imitatora moždanog udara
- Proširenje terapijskog prozora > 4,5 h (81, 82, 83)
- Primena trombolitičke terapije kod pacijenata sa nepoznatim vremenom početka nastanka AIMU ( na primer: pacijenti koji su se probudili sa AIMU – „wake up“ stroke) (84)

Imitatori moždanog udara su različite bolesti i stanja, čija klinička slika odgovara simptomatologiji moždanog udara. To su svi nevaskularni poremećaji koja simuliraju moždani udar. Javljaju se u oko 15–20% slučajeva (85). Nativni CT pregled je kod imitatora moždanog udara u više od 75% pacijenata uredan (86). Važnost CT perfuzije jeste da se

naprednom dijagnostikom dokaže moždani udar upravo zbog primene adekvatne terapije (87).

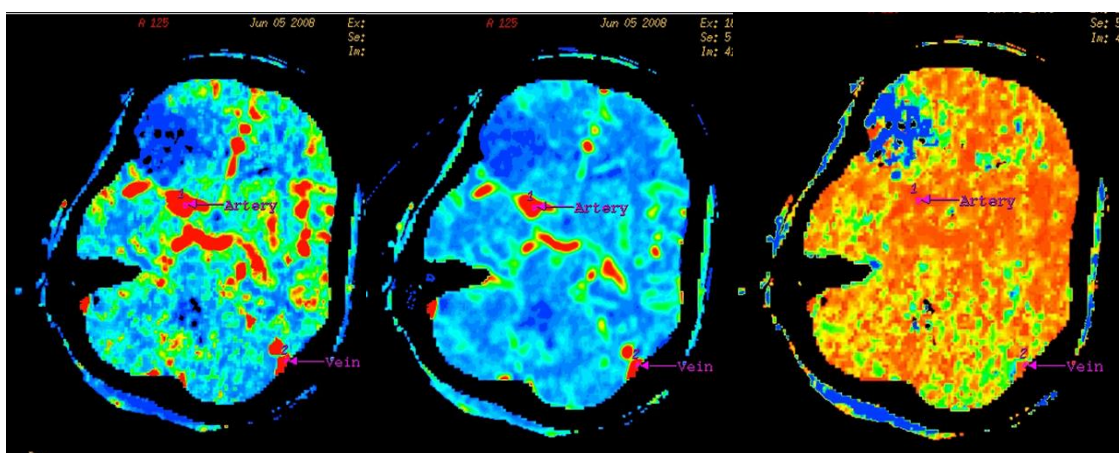
Imitatori moždanog udara su:

- različite neurološke bolesti: epilepsija sa Todovom paralizom demijelinizacione bolesti, Belova paraliza, komplikovana migrena,
- kardiološke bolesti: sinkopa, hipertenzivna encefalopatija,
- toksičko-metaboličke bolesti: hipoglikemija, hiperglikemija, hepatička encefalopatija,
- infektivne bolesti: virusni encefalitis, tuberkulozni meningoencefalitis, apsces mozga,
- psihijatrijske bolesti: konverzivni poremećaji, demencija,
- bolesti unutrašnjeg uha : labirintitis, vestibularni neuronitis,
- lezije kičmene moždine.

Perfuzioni deficit na CBV mapi predstavlja srž infarkta, odnosno zonu u kojoj su neuroni mrtvi (88, 89, 90). Penumbra je okolno tkivo oko srži, koje je u stanju hipoperfuzije, ali se može spasiti, jer su neuroni još uvek vijabilni (91, 92). Ukrštanjem CBF i CBV mape ispituje se da li postoji zona penumbre na CTP (93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100). Ukoliko je perfuzioni deficit veći u smislu zapremine ili površine na CBF mapi u odnosu na CBV mapu, znači da postoji zona penumbre, u anglosaksonskoj literaturi se naziva „mismatch“. Ukoliko je veličina perfuzionih deficita ista na CBF i CBV mapi, onda nema zone penumbre. Neke studije koriste mismatch između MTT/CBV, ali je dokazano da MTT ne reflektuje uvek penumbri, precenjuje infarkt zbog postojanja kolateralne cirkulacije, registruje zonu autoregulacionih mehanizama i zonu oligemije (101, 102). Ukoliko se ukrštanjem mapa utvrdi da postoji zona penumbre postavlja se pitanje koliko treba da bude minimalna penumbra da bi pacijenti imali koristi od primenjene trombolitičke terapije. Većina studija je pokazala da ukoliko je za 20% veća CBF mapa od CBV ili odnos CBF/CBV  $>1,2:1,0$  (103, 104, 105) to je onda ciljani mismatch pogodan za primenu terapije. Druge studije pokazale da je dovoljno da odnos CBF/CBV bude samo  $> 1,0:1,0$  (106, 107), da bi bolesnici mogli da prime terapiju.

**Tabela 6.** Tumačenje perfuzionih parametara

	CBV	CBF	MTT
Nema infarkta u pregledanoj regiji	Normalan	Normalan	Normalan
Tkivo sa penumbrom	Normalan-blago redukovano	Redukovan	Produžen
Ireverzibilno oštećenje tkiva	Izrazito redukovano	Izrazito redukovano	Izrazito produženo



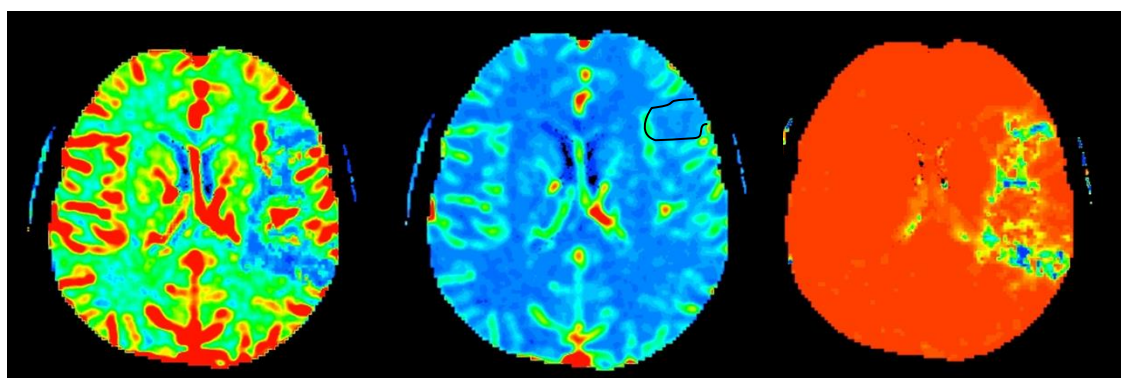
CBF

CBV

MTT

*Slika 15.* Primer bolesnice sa lakšom levostranom hemiprezom, starosti 64. godine, sa vidljivim izraženim perfuzionim deficitom fronto-bazalno desno u CBF i CBV mapi, dok je MTT izrazito produženo u istoj regiji.

Deficiti su identični u CBF i CBV mapi, tako da ukrštanjem ovih mapa se ne uočava zona penumbre



CBF

CBV

MTT

*Slika 16.* Primer bolesnice sa teškom desnostranom hemiprezom i senzo-motornom afazijom, starosti 56. godina, sa vidljivim većim perfuzionim deficitom fronto-temporo-parijetalno desno kortiko-subkortikalno u CBF mapi, MTT produženo u istoj regiji, sa postojanjem manjeg perfuzionog deficita frontalno levo. Ukrštanjem CBF i CBV mape postoji velika zona penumbre

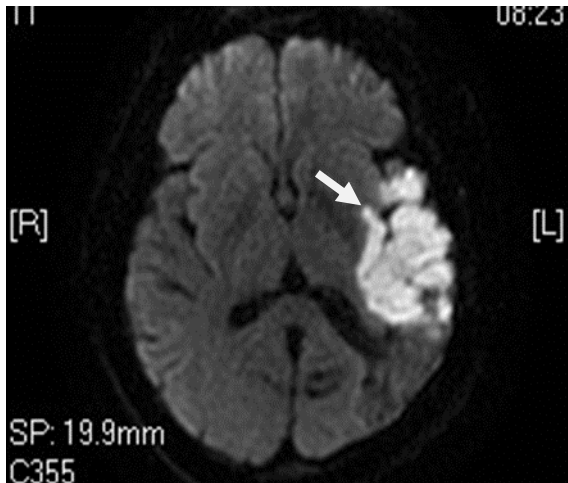
Koriste se vizualizacioni model i kompjuterski modeli za određivanje srži infarkta i tkiva u riziku, odnosno penumbre (108). Kod vizualizacionog modela neuroradiolog sam procenjuje gde je granica između perfuzionih deficita i zdravog okolnog tkiva mozga. Najnovije studije su pokazale da se kompjuterskim modelima može izračunati granična vrednost ili prag perfuzionih parametara za ireverzibilno i reverzibilno oštećenje tkiva mozga. Tako na primer, tkivo kod kojeg su vrednosti CBV < 2,5 ml/100gr označava srž infarkta, a da relativan MTT iznad 145% od normalne kontralateralne hemisfere (ili > 7s) označava tkivo u riziku. Penumbra može biti procenjena između ova dva praga (109). Koristeći ovu metodologiju CTP parametri veoma dobro koreliraju sa ostalim perfuzionim metodama i dobar su prediktor finalnog infarkta i kliničkog oporavka. Regionalni CBF < 34% ukazuje na ishemiju u odnosu na korelirajuću simetričnu kontralateralnu regiju bez ishemije (110).

CTP u komparaciji sa nekontrastnim MSCT endokranijuma pokazuje značajniju preciznost u detekciji AIMU (75–86% naspram 66,2%). MTT mapa (77,6%) je senzitivnija od nekontrastnog MSCT (69,2%), a CBV i CBF pokazuju značajniju specifičnost (90–92%) u odnosu na nekontrastni MSCT (65%). U pogledu veličine infarkta CTP pokazuje značajnu senzitivnost (94,4%), za razliku od nekontrastnog MSCT (42,9%). U detekciji ishemije perfuzione mape su pokazale senzitivnost od 68,2%, specifičnost od 92,3% i tačnost 88,1%, dok u smislu određivanja veličine infarkta senzitivnost CTP mapa je iznosila 72,2%, specifičnost 91,8% i tačnost 87,9% (111).

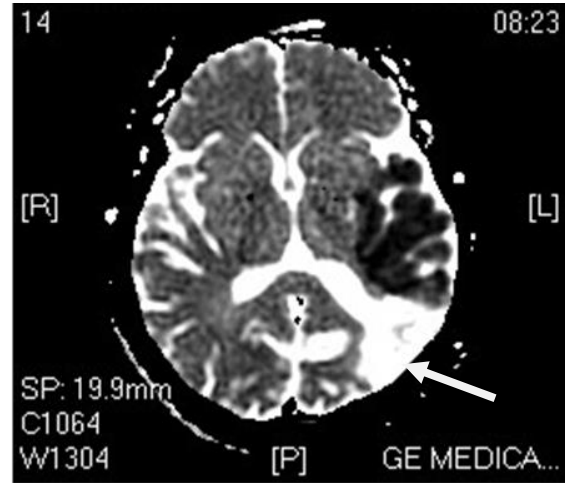
Nedostaci CTP su: što ne eksploriše čitav endokranijum, mada novije generacije MSCT aparata obezbeđuje perfuziju čitavog endokranijuma (256 i 320 slajsnih aparati), ali one su još uvek u manjoj meri dostupne u svetu, pacijent se izlaže dodatnom zračenju ( $\geq 2$  Gy), manje je senzitivna za infarkte zadnje lobanjske jame i lakunarne infarkte, obavezna je intravenska aplikacija jednog kontrastnog sredstva koja može izazvati alergijske reakcije i nefrotoksičnost (112).

#### **1.10.4. MR difuzija**

MR pregledom endokranijuma se može dijagnostikovati infarkt u hiperakutnoj fazi i to difuzijom (DWI), koja ima izrazito visoku senzitivnost (88–100%) i specifičnost (86–100%) (113, 114). To je sekvenca može prikazati ishemiju već u prvih nekoliko minuta od početka nastajanja simptoma. U hiperakutnoj fazi infarkta difuzija je restriktivna. To znači da je infarkt hiperintenzan na DWI, hipointenzan na ADC mapi, dok se na T2W sekvenci ne vizualizuje jer je izointenzan.



DWI mapa



ADC mapa

*Slika 17. Primer: Bolesnik star 56. godina, drugi put hospitalizovan u bolnici „Sveti Sava“ zbog senzorni afazije i srednje teške desnostrane hemipareze.*

*Prva hospitalizacija pre tri godine zbog desnostrane diskretne pareze i desnostrane homonimne hemianopsije.*

*Na DWI i ADC mapi vidi se akutni infarkt sa restriktivnom difuzijom u Wernikeovoj zoni sa zahvatanjem insulo-operkularne regije levo-obebežen belom strelicom na DWI mapi,*

*a temporo-okcipitalno levo hronični infarkt uz retrakciju okcipitalnog roga leve bočne komore-obebežen belom strelicom na ADC mapi*

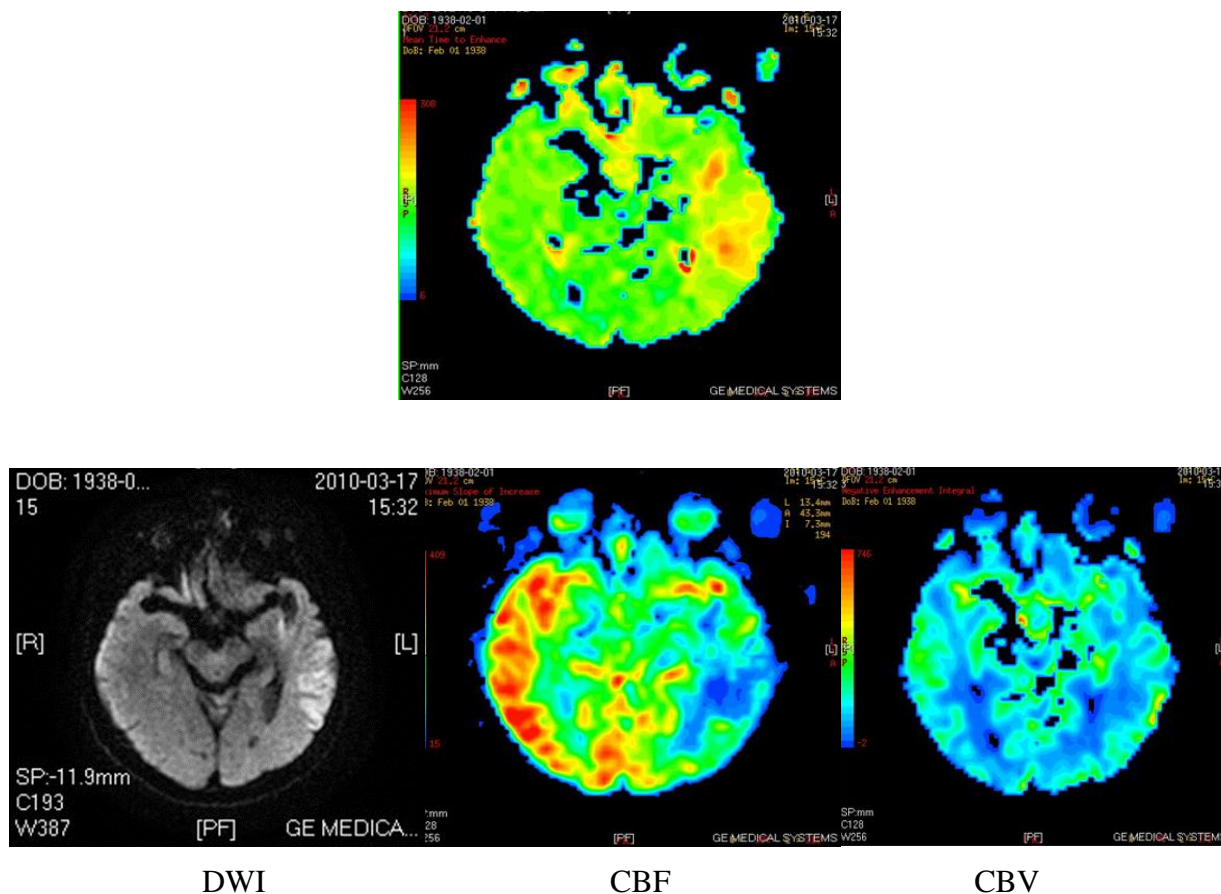
DWI prikazuje veličinu i lokalizaciju infarkta, što je veoma važno zbog eventualne primene trombolitičke terapije, jer ovakav terapija može dovesti do reperfuzije i redukcije veličine infarkta. DWI predstavlja srž infarkta. Kod pacijenata koji su kandidati za trombolitičku terapiju za određivanje penumbre koristi se ukrštanje (mismatch) između DWI mape i perfuzije (PWI) (115).

### 1.10.5. MR perfuzija endokranijuma

MR perfuzija (PWI) kao i CTP vizualizuje hemodinamske uslove na mikro-vaskularnom nivou i ima iste indikacije kao i CTP-a.

PWI tehnike se dele: na one koje koriste egzogeno kontrastno sredstvo, kod kojih je neophodna intravenska aplikacija paramagnetnog kontrastnog sredstva i tehnike koje koriste endogena kontrastna sredstva-nekontrastne tehnike (116). Tehnike kod kojih se primenjuje intravenska kontrastno sredstvo, se dele na tehnike koje koriste T1 efekte-Relaxivity T1 i one koje koriste T2 efekte – Dynamic Susceptibility Contrast imaging (117). Nekontrastne tehnike su: Arterial spin labeling (ASL) i Blood oxygen level depend (BOLD) (118). Tehnike kod kojih je obavezna primena intravenskog kontrastnog sredstva imaju prednost u odnosu na nekontrastne tehnike jer poseduju: bolju rezoluciju, manje artefakata i pregled kraće traje (119). Nekontrastne tehnike imaju prednost jer postoji mogućnost njihovog ponavljanja bez rizika po pacijenta.

PWI obezbeđuje perfuziju čitavog endokranijuma, a za svaki presek se kalkulišu iste mape kao i kod CT perfuzije: CBV, CBV i MTT. Potom se vrši ukrštanje mape DWI sa PWI mapama (mismatch) i određuje se da li ima penumbre ili ne. Ukoliko je infarkt na DWI iste veličine kao i perfuzioni deficit na CBF ili MTT onda ne postoji zona penumbre. Ako je perfuzioni deficit na CBF ili MTT veći od infarkta na DWI, penumbra postoji (120, 121, 122).



*Slika 18. Primer MR difuzije i MR perfuzije endokranijuma bolesnice stare 72. godine, hospitalizovane u bolnici „Sveti Sava“ zbog desnostrane hemipareze.*

*Na DWI mapi vidi se srž infarkta temporalno levo, dok je perfuzioni deficit veći na perfuziji u odnosu na difuziju i zahvata pored temporalnog i okcipitalnu regiju.*

*Ukrštanjem DWI/PWI mapa postoji zona penumbre*

Prednosti CTP u odnosu na PWI : brža i dostupnija metoda, niža cena pregleda, bolji monitoring pacijenata, bolja prostorna rezolucija, a primenljiva kod pacijenata sa pejsmejkerom ili drugim kontraindikacijama za MR pregled (123, 124).

Prednosti PWI u odnosu na CTP su: eksploracija čitavog endokranijuma, nema zračenja, manja verovatnoća pojave alergijske reakcije primenom paramagnetnog kontrastnog sredstva u odnosu na jodno kontrastno sredstvo, postoji mogućnost izbora nekontrastnih tehnika, bolja detekcija lakunarnih infarkta i infarkta zadnje lobanjske jame.



Mane PWI u odnosu na CTP: lošija prostorna rezolucija, češće kontraindikacije za MR pregled, otežan monitoring pacijenata koji su životno ugroženi, manje dostupna metoda, nedovoljno edukovan kadar, skuplja metoda, postoji rizik od pojave nefrogene sistemske fibroze zbog primene paramagnetnog kontrastnog sredstva-gadolinijuma kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom (125).

### 1.10.6. MR angiografija glave i vrata

MR angiografije su grupe tehnika koje se baziraju na upotrebi snažnog magnetnog polja i radiofrekventnih talasa. Princip nastanka je zasnovan na razlici intenziteta signala između prirodnog toka krvi i stacionarnog tkiva. Supresijom stacionarnog tkiva i potenciranjem na visokom signalu toka krvi mogu se dobiti informacije o vaskularnim strukturama. Ove tehnike su neinvazivne i mogu biti: nekontrastne i kontrastne (126). Nekontrastne tehnike se dele na tehnike "svetle" i „tamne“ krvi. Najčešće primenjivane su tehnike svetle krvi: 3D ili 2D „time of flight“ (TOF) i 2D i 3D phase contrast (PC).

Za prikaz intrakranijalnih arterijskih krvnih sudova najčešće nije neophodna intravenska aplikacija kontrastnog sredstva, dok se za prikaz ekstrakranijalnih krvnih sudova preporučuje primena kontrastnog sredstva.



*Slika 19. MR angiografija vrata sa iv aplikacijom kontrastnog sredstva – 3DT1FSPGR i MR angiografija glave – 3D TOF sekvenca. Primeri normalnog nalaza bez patologije*

Indikacije za MR angiografiju glave i vrata su iste kao i za CT angiografiju glave i vrata (127). Kontraindikacije su kao i za bilo koji pregled na MR aparatu: prisustvo pejsmejkera, metalna strana tela i implantati, neurostimulatori, agitiranost i klaustrofobija (128). Intravenska aplikacija kontrastnog sredstva je kontraindikovana kod pacijenata obolelih od bubrežne insuficijencije.

MR angiografija u odnosu na CT angiografija ima sledeće prednosti: ne zahteva uvek aplikaciju kontrastnog sredstva, pacijent se ne izlaže zračenju, može se ponavljati nekoliko puta, a da nema štetnih efekata ili posledica po zdravlje pacijenta, kavernozi segmenti i segment na bazi lobanje se bolje vizualizuju, a ukoliko je neophodna iv aplikacija kontrastnog sredstva alergijske reakcije su izuzetno retke.

Nedostaci su kompromitacija pregleda usled sporog ili vrtložnog protoka i prisustva raspadnih produkata krvi koji kompromituju interpretaciju nalaza, nedovoljno dobro prikazane distalne grane intrakranijalnih krvnih sudova, nemogućnost vizualizacije kalcifikovanih i ulcerisanih plakova (129).

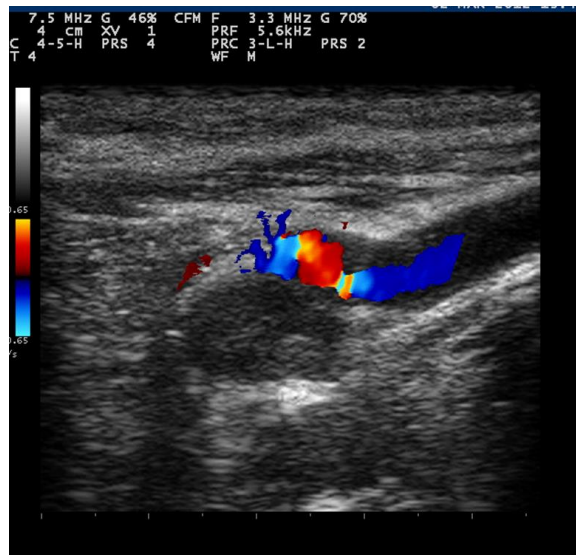
### **1.10.7. Dopler magistralnih arterija vrata**

Dopler Magistralnih arterija vrata (MAV) predstavlja kombinaciju B-mod ultrasonografskog snimanja i primenu pulsno-doplera uz spektralnu analizu (130). To je ultrazvučna metoda koja prikazuje morfologiju lezije i hemodinamske karakteristike, pri čemu je senzitivnost ove metode 90–98%, a specifičnost 88–94% (131). Hemodinamske karakteristike koje mogu da se odrede su: smer protoka, brzine protoka i izgled pulsno-talasa.

Na osnovu ovih parametara procenjuje se stepen stenoze i indikuje se dalja dijagnostika zbog sumnje na proksimalnu ili distalnu (intrakranijalnu) leziju.

Prednosti doplera MAV u odnosu na druge angiološke metode su: neinvazivnost, pristupačnost, niska cena pregleda, prikazuje morfologiju plaka, daje mogućnosti praćenja i ponavljanja procedure, daje podatke o hemodinamici, indikuje dalje dijagnostičke procedure (CTA, MRA, DSA).

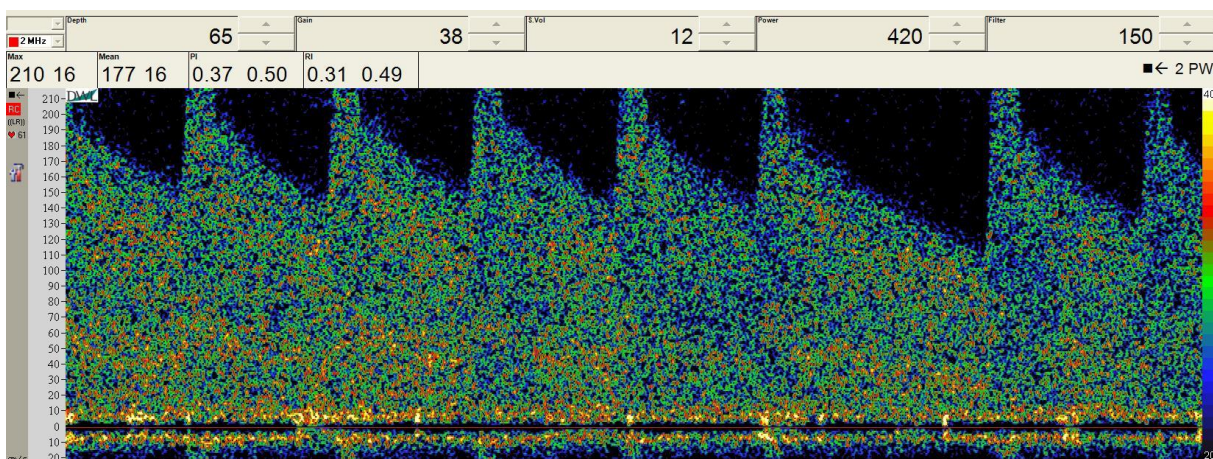
Nedostaci ultrazvučne dijagnostike MAV su: nemogućnost registrovanja protoka kod stenoza od 95–99% (pseudokluzija), kalcifikovan plak koji zbog akustičke senke otežava procenu stenoze, otežana detekcija manjih hipoehogenih plakova, otežana eksploracija kod visoko postavljene karotidne bifurkacije, manja senzitivnost za vertebralne arterije.

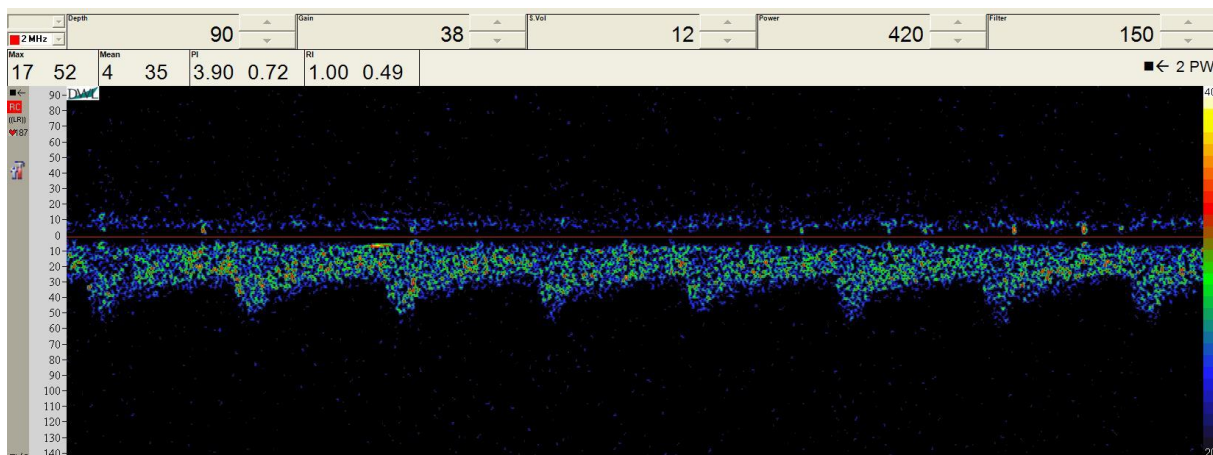


*Slika 20. Dopler MAV: Primer bolesnika starosti 66. godina, sa srednje teškom levostranom hemiparezom, a na dopleru se vidi subokluzija desne ACI na ishodištu*

### 1.10.8. Transkranijalni dopler

Transkranijalna dopler ultrasonografija (TCD) omogućava procenu intrakranijalne cirkulacije u području Willisovog šestougla i velikih krvnih arterija. Ovom metodom se uspešno identifikuju hemodinamski značajne stenoze i okluzije, pouzdano procenjuje nastanak tromboembolijskih promena i razvoj arterijskog spazma. Pruža nam važne informacije o intrakranijalnom krvotoku, kolateralnom protoku i postojanju tranzitornih mikroembolijskih signala u pojedinim arterijama. Intermitentni TCD služi za praćenje efekata trombolitičke terapije i evidentiranje rekanalizacije tromba (132).

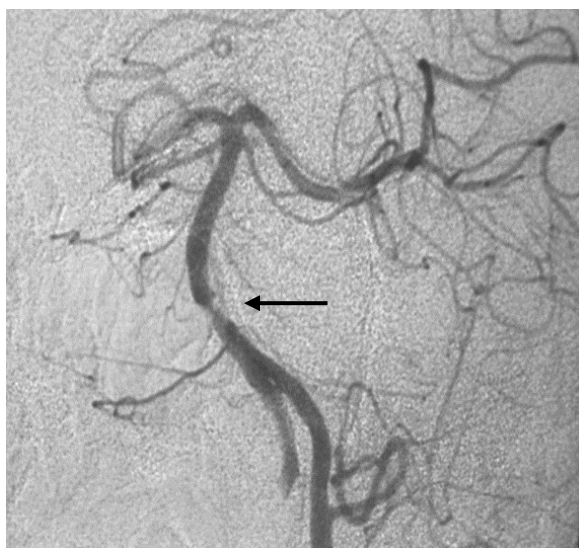




*Slika 21. Bolesnica starosti 56. god., primljena u Bolnicu "Sveti Sava" zbog oduzetosti desne polovine tela i nemogućnosti govora. TCD je pokazao subokluziju paraselarnog karotidnog sifona levo uz propagaciju na terminalnu ACI. Iza stenozе postoji pad protoka u supraklinoidnom segmentu leve ACI*

### 1.10.9. Digitalna subtrakciona angiografija

Digitalna subtrakciona angiografija (DSA) je invazivna radiološka procedura koja se bazira na primeni X zraka, prikazuje vaskularno stablo glave i vrata, pri čemu se tokom pregleda otklanjaju nepotrebne i neželjene informacije u pozadini (kost i parenhim). Neophodna je primena jednog kontrastnog sredstva, pri čemu pristup može biti iz prepone, ruke, direktnom punkcijom karotidne arterije u vratu, uz korišćenje sajli i katetera. Može biti dijagnostička i terapijska: intraarterijsku tromboliza, mehanička trombektomija, primena penumbra sistema, endovaskularna tromboaspiracija (133).



*Slika 22. Cerebralna digitalna subtrakciona angiografija. Primer pacijenta, ženskog pola, starosti 69. godina sa visokostepenom stenozom arterije basilaris*

## 1.11. TERAPIJA AIMU

Specifičnu terapiju AIMU predstavlja primena:

1. intravenske trombolitičke terapije
2. rane antitrombotične terapije
3. lečenja povišenog intrakranijalnog pritiska
4. prevencija i menadžment komplikacija (1)

Trombolitička terapija predstavlja primenu rekombinantnog tkivnog plazminogen aktivatora (rtPA), proteina koji učestvuje u razgradnji tromba. To je enzim, serin proteaza koji je izolovan iz endotelijanih ćelija zida krvnog suda i ima veoma važnu ulogu u procesu fibinolize, jer kao katalizator konvertuje plazminogen u plazmin. Njegova najvažnija indikacija je hiperakutni ishemijski moždani udar. Na osnovu rezultata NINDS studije iz 1995. godine (134), U.S. Food and Drug Administration (FDA) je 1996. godine odobrila primenu rtPA (135). RtPA se može aplikovati sistemski-intravenskom primenom i intraarterijski-kateterizacijom. Terapijski prozor za primenu intravenske trombolitičke terapije je u početku bio 3 h, a potom je proširen na 4,5 h od početka nastanka simptoma moždanog udara (136). Intravenski rtPA se primenjuje u dozi od 0,9 mg/kgTT, maksimalno 90Mg, a 10% od ukupne doze u bolusu u prvih sat vremena.

Inkluzioni kriterijumi za primenu trombolitičke terapije su (1):

- terapijski prozor < 4,5 h
- stabilan neurološki deficit
- NIHSS skor od 4–25
- nepostojanje znakova intrakranijalnog krvarenja na nekontrastnom CT endokranijuma
- normalan koagulaconi status
- krvni pritisak (sistolni <185mmHg , a dijastolni <110 mm)
- glikemija od 2,7–22 mmol/l
- broj trombocita < 100 000 /mm<sup>3</sup>

Kontraindikacije za primenu rtPA su:

- bilo koji oblik krvarenja na nekontrastnom CT endokranijuma
- sumnja na SAH i pored negativnog CT nalaza

- broj trombocita  $< 100\ 000 /\text{mm}^3$
- nestabilni neurološki deficit
- konvulzije kao inicijalni simptom
- korišćenje heparina u prethodnih 48 h ili produženo parcijalno tromboplastinsko vreme
- terapija antikoagulantnim sredstvima ili protorombinsko vreme  $> 15$  sek (INR  $> 1,7$ )
- bilo koja hirurška intervencija u poslednje 2 nedelje
- akutno unutrašnje krvarenje (gastrointestinalno ili urinarno ili hemoptizije...)
- u poslednja tri meseca bilo koja intrakranijalna hirurška intervencija, trauma glave, moždani udar ili infarkt miokarda
- u anamnezi postojanje ranije intrakranijalne hemoragije
- postojanje arterio-venske malformacije ili aneurizme
- sistolni arterijski pritisak iznad 180mmHg i dijastolni pritisak iznad 110 mmHg
- glikemija ispod 2,7mmol/L i iznad 22,2 mmol/l
- lumbalna punkcija u poslednjih 7 dana

## 2. CILJEVI RADA

1. Odrediti perfuzionom kompjuterizovanom tomografijom minimalnu i najpogodniju veličinu penumbre (izraženu u procentima), za primenu intravenske trombolitičke terapije kod bolesnika sa akutnim ishemijskim moždanim udarom.
2. Odrediti perfuzionim kompjuterizovanom tomografijom endokranijuma površinu infarkta, pogodnu za primenu intravenske trombolitičke terapije kod bolesnika sa akutnim ishemijskim moždanim udarom.
3. Utvrditi i uporediti finalnu veličinu infarkta mozga kod bolesnika sa akutnim ishemijskim moždanim udarom koji su primili intravensku trombolitičku terapiju u odnosu na bolesnike koji je nisu primili.
4. Uporediti vreme proteklo od početka nastanka simptoma akutnog ishemijskog moždanog udara do dolaska bolesnika u bolnicu sa neurološkim oporavkom i smrtnim ishodom.

### 3. HIPOTEZE

1. Minimalna veličina penumbre za primenu intravenske trombolitičke terapije kod bolesnika sa akutnim ishemijskim je oko 20%, a najpogodnija je oko 100%.
2. Površina infarkta na perfuzionoj kompjuterizovanoj tomografiji, < 3000 mm<sup>2</sup> (merena na Cerebral blood volume mapi) je pogodna za primenu intravenske trombolitičke terapije kod bolesnika sa akutnim ishemijskim moždanim udarom.
3. Bolesnici sa akutnim ishemijskim moždanim udarom koji su primili intravensku trombolitičku terapiju imaju značajno manju finalnu veličinu infarkta mozga.
4. Bolesnici sa akutnim ishemijskim moždanim udarom koji su se ranije javili u bolnicu i primili intravensku trombolitičku terapiju imaju bolji neurološki ishod u smislu oporavka i manju smrtnost.

### 4. MATERIJAL I METODE

Ovo je vrsta retrospektivne kliničko-opservacione studije koja sadrži eksperimentalnu i kontrolnu grupu pacijenata. Uzorak istraživanja su činili pacijenti hospitalizovani u Specijalnoj bolnici „Sveti Sava“, koji su bili kandidati za primenu intravenske trombolitičke terapije zbog AIMU, u periodu od septembra 2007. do januara 2013. godine.

Eksperimentalnu grupu je činilo 100 pacijenata kod kojih je:

- primenjena CT perfuzija endokranijuma;
- dokazan akutni ishemijski moždani udar i
- aplikovana i primljena puna doza intravenske trombolitičke terapiju (rtPA).

Kontrolnu grupu je sačinjavalo 30 pacijenata, kod kojih je:

- primenjena CT perfuzija endokranijuma;
- dokazan akutni ishemijski moždani udar, ali
- nije aplikovana intravenska trombolitička terapija.

Uzorak je slučajan i uključuje pacijente oba pola, različitih uzrasta, kod kojih je CT perfuzijom glave dokazan akutni moždani udar, a potom potvrđen na kontrolnom standardnom nekontrastnom CT glave nakon 24 sata. Bolesnici koji su ranije imali ishemijski moždani udar (po anamnestičkim podacima moždani udar stariji od 3 meseca, a po

radiološkim kriterijuma na CT pregledu demarkiran hronični infarkt), mogli su biti uključiti u uzorak.

Bolesnici nisu bili uključeni u uzorak ukoliko:

- i na CT perfuziji i na kontrolnom CT pregledu nakon 24 h nije dokazan AIMU, iako je primenjena i.v trombolitička terapija;
- nisu primili punu dozu rtPA i
- postoje artefakti na CT perfuziji, pa su mape nevalidne za interpretaciju.

Iz istorija bolesti prikupljeni su podaci o pacijentima koji se odnose na:

- pol i starost;
- vreme proteklo od početka moždanog udara do dolaska u bolnicu;
- postojanje faktora rizika za moždani udar: hipertenzija, dijabetes melitus, kardiološka i hematološka oboljenja, hiperholesterolemija, hiperlipidemija, kao i pozitivna porodična anamneza na moždani udar, pušenje, alkoholizam, narkomanija;
- ulazni NIHSS skor 1 koji je dobijen neposredno pre primene trombolitičke terapije u eksperimentalnoj, odnosno pre CT perfuzije kod kontrolne grupe;
- NIHSS skor 2 pri otpustu iz bolnici kako za kontrolnu tako i za eksperimentalnu grupu pacijenata, koji ukazuje na oporavak, stacionaran neurološki nalaz, pogoršanje stanja pacijenta ili smrt.

Vršena su sledeća merenja:

- površina perfuzionog deficita na svakoj mapi (CBV, CBF i MTT) izražena u mm<sup>2</sup>, pri čemu je CBV determinisan kao srž infarkta (93);
- površina penumbre, procenjena ukrštanjem CBF/CBV mape, koja je potom izražena u procentima;  $CBF-CBV/CBV \times 100$  (137);
- postojanje ili ne leukoarajoze na standardnom nekontrastnom CT pregledu pre učinjene CT perfuzije; ukoliko postoji leukorajoza vršice se njeno stepenovanje u III kategorije (lakša, umerena i izražena) (138), po novoj modifikovanoj Fazekasovoj skali koja je dizajnirana za procenu bele mase na CT-u i na MR-u endokranijuma i naziva se "age-related white matter changes" (ARWMC). O je kodiran nalaz bez postojanja leukoarajoze, 1 sa postojanjem fokalnih lezija, 2 sa početnim konfluiranjem lezija i 3 sa difuznim konfluentnim lezijama sa i bez obuhvatanja „U“ fiber vlakna;
- površina infarkta na kontrolnom CT pregledu glave nakon 24 h, izražena u mm<sup>2</sup>.



Izračunate su sledeće varijable ishoda lečenja:

### 1. Stopa preživljavanja odnosno smrtnosti

### 2. Neurološki kriterijum ishoda će biti procenjivani kao:

- **Kontinuirna varijabla neurološkog ishoda** koja predstavlja razliku u skor u testa NIHSS tako što od NIHSS1 pri prijemu u bolnicu oduzmemo NIHSS2 pri otpustu iz bolnice. Smrtni ishod je posebno kategorisan zbog velikog odstupanja razlike između NHSS1 i NHSS2 od ostalih skorova što može da ugrozi linearni odnos ove varijable sa drugim varijablama.
- **Kategorička varijabla neurološkog ishoda** u okviru koje su determinisane sledeće kategorije:
  - ❖ Nema poboljšanja – NIHSS je ostao isti ili se nedovoljno poboljšao  $< 4$  (139).
  - ❖ Umereno kliničko ili neurološko poboljšanje kada se NIHSS skor poboljšao za  $\geq 4$  poena (140, 141, 142).
  - ❖ Značajno kliničko ili neurološko poboljšanje koje dovodi do povoljnog kliničkog ishoda  $\geq 8$  poena poboljšanja u NIHSS skor u (143).
  - ❖ Umereno neurološko pogoršanje – NIHSS skor se pogoršao, jer se povećao od 1–7 poena.
  - ❖ Značajno neurološko pogoršanje – NIHSS skor se pogoršao za 8 i više poena.

### 3. Radiološki kriterijumi:

- Površina očuvane penumbre: CBF–CTk izražena u  $\text{mm}^2$ .
- Procenat očuvane penumbre: površina očuvane penumbre merena na kontrolnom CT pregledu nakon 24 h izračunata u % u odnosu na početnu penumbri pri prijemu:  $\{(CBF-CTk)/(CBF-CBV)\} \times 100$ . Ukoliko je konačno oštećenje veće od početnog, odnosno ako je došlo do šire lezije nego što je penumbra, procenat konačne penumbre je kodiran je kao 0 (144).

### 4. Udružen neurološki i radiološki oporavak:

Umereni oporavak postoji ukoliko je:

- došlo do poboljšanja NIHSS skora za 4 i više poena i
- postoji očuvana penumbra od 20-80% u odnosu na početnu penumbri (97)

Značajni oporavak podrazumeva:

- neurološko poboljšanje u smislu NIHSS od 8 poena i više i
- procenat očuvane penumbre od 80% i više (97)

Takođe se određivao:

Uzrok moždanog udara na osnovu TOAST klasifikacije, tako da su pacijenti biti podeljeni u pet podtipova AIMU (145):

1. Pacijenti koji su selektovani u prvi podtip TOAST-a su pacijenti sa makro-angiopatijom, odnosno aterosklerozom. Kod ovih pacijenta uzrok moždanog udara je krvni sud koji je značajno stenoziran ili okludiran. Tokom hospitalizacije primenjene su odgovarajuće različite i u tom trenutku dostupne i pogodne dijagnostičke angiološke procedura za procenu vaskularnog stanja krvnih sudova glave i vrata (CT angiografija glave i vrata ili MR angiografija glave i vrata ili Dopler MAV i TCD ili DSA). Svi pacijenti su imali obavezno urađen barem jedan, a kod nekih i više pomenutih dijagnostičkih modaliteta za procenu stanja krvnih sudova i glave i vrata.
2. Irigaciono područje kome pripada infarkt, odnosno teritorijalna pripadnost infarkta: ACI, ACM, ACP, ACA, AB, ili AV na osnovu lokalizacije infarkta na nekontrastrnom CT endokranijuma i naravno upotrebom pomenutog vaskularnog imidžinga.
3. Pacijenti selektovani u drugi podtip TOAST-a su pacijenti kod kojih je kardioembolizacija bila uzrok moždanog udara, a to su bile najčešće sledeće kardiološke bolesti : fibrilacija pretkomora, prisustvo tromba u srcu, srčane mane, endokraditis, kardiomiopatije. Kod ovih pacijenata su ove bolesti verifikovane sa internističke strane kardiološkim dijagnostičkim procedurama: EKG-om, ehokardiografijom srca, rendgenografijama srca i pluća.
4. Kod pacijenta koji su pripadali retkim uzrocima moždanog udara (TOAST 4), bio je urađena set proširenih laboratorijskih analize, u smislu specifičnih imunoloških, seroloških i hematoloških analiza u zavisnosti od pojedinačnog slučaja.
5. Prisustvo, odnosno odsustvo intracerebralne hemoragije, kao moguće komplikacije, je analizirana na kontrolnom CT pregledu glave učinjenom nakon 24 h. Skorovanje je vršeno po European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS I) skali koja razlikuje petehijalnu hemoragiju (HI) i parenhimsku hemoragiju (PH), a svaka podvrsta se delila na tip 1 ili tip 2 (146). Kod petehijalne hemoragije ne postoji kompresivni efekat, za razliku od parenhimske hemoragije. Tip 1 HI ukazuje na manje petehije, a tip 2 HI na konfluentne petehije. PH tip 1 ukazuje na krvarenje koje obuhvata < od 30% infarkta i daje umereni kompresivni efekat, dok PH tip 2 obuhvata > 30% zahvaćenog infarkta i daje značajni kompresivni efekat. Petehijalna hemoragija tip 1 ili 2 ili parenhimska hemoragija tip 1 su asimptomatske, a parenhimska hemoragija tip 2 je simptomatska hemoragija.

## 4.1. NEKONTRASTNI MSCT PREGLED ENDOKRANIJUMA

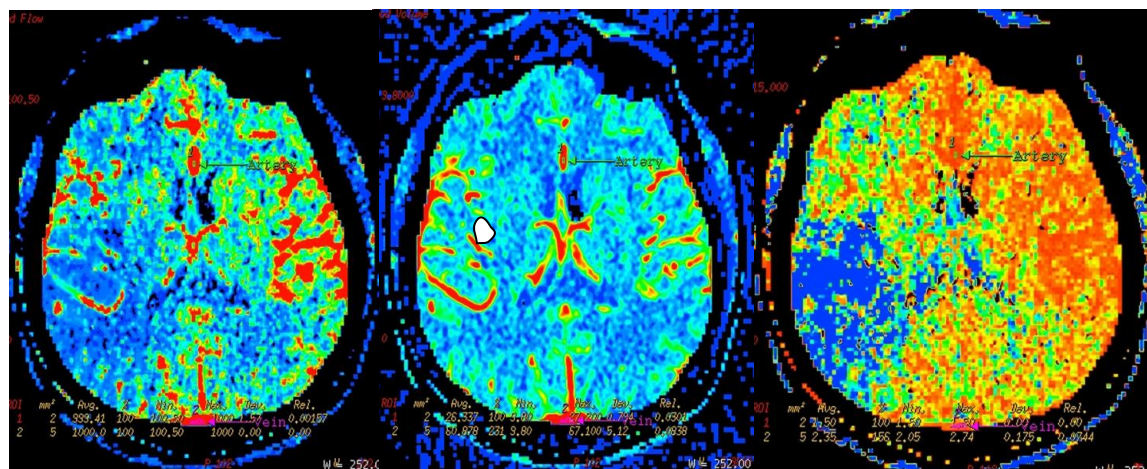
Svakom pacijentu je prvo urađen nekontrastni MSCT pregled endokranijuma, preseccima od 2,5 mm kroz ceo endokranijum od baze lobanje do verteksa, a isključeno je postojanje bilo kojeg oblik hemoragije i jasno izdiferenciranog infarkta mozga. Potom se pacijent priprema za CT perfuziju tako što se urade hitne laboratorijske analize: urea i kreatinin zbog intravenske primene kontrastnog sredstva, popuni informacioni pristanak za aplikaciju kontrastnog sredstva i uzimaju podaci o postojanju alergije na lekove i hranu.

## 4.2. PROTOKOL ZA CT PERFUZIJU

Primenjena dijagnostička metoda je CT perfuzija endokranijuma na 16-MSCT aparatu, model: Bright speed, proizvođač: General Electric Medical systems. To je dekonvoluciona tehnika, uz aplikaciju 40 ml jednog nejonskog kontrastnog sredstva (Ultravist 370 ili Visipaque-izoosmolarno 350) u 25 ml fiziološkog rastvora. Ova infuzija se primenjuje isključivo pomoću injektora, brzinom od 4-5ml/s. Pacijentima se plasira braunila u kubitalnoj veni, širine od 18–20 gauge. Skeniranje je vršeno odloženo i iznosilo je 4 s. Zbog softverskih ograničenja na MSCT aparatu, nije bilo moguće obaviti perfuziju čitavog endokranijuma. Korišćeni su sledeći CT parametri: zakošenje gentryja 0, debljina preseka 5 mm, 80 kV, 200 mA, vreme rotacije 1s, FOV 22 cm, matriks 512 X 512 piksela. Nivo skeniranja se određivao u zavisnosti od kliničke slike i neurološkog statusa. Taj nivo je najčešće bio u regiji bazalnih ganglija, ali se obavljao kako u regiji zadnje lobanjske jame, tako i iznad nivoa bazalnih ganglija. CT perfuzijom se eksplorisalo ukupno 2 cm mozga (dobijaju se 4 preseka od po 5 mm) u trajanju od 45 s. Dobijeno je 356 sirovih snimaka koje su zahtevali postprocesing. Bilo je moguće automatski ili ručno obrađivati mape, smanjivati manje artefakte zbog pomeranja pacijenta, postaviti arterijski input na kontralateralnu ACA u odnosu na moždani udar i venski ROI u projekciji sinusa sagitalisa superiora.

Postprocesingom su dobijene po 3 mape u koloru za svaki presek (CBV, CBF i MTT), što znači da je ukupno generisano 12 perfuzionih mapa mozga. Postprocesing mapa, analiza mapa i sva merenja su vršena na radnoj stanici Advantage Workstation 4.3, GE Medical Systems) sa softverom za perfuziju (Perfusion 3 I 4, GE Medical Systems). Merene su površine infarkta na CBV, CBF i MTT mapi za svaki presek, pri čemu se uzimala prosečna površina infarkta za sva četiri preseka, izražena u mm<sup>2</sup>. Takođe su sa kontrolnog standardnog nekontrastnog CT pregledu nakon 24 h, vršena merenja finalne površine infarkta u mm<sup>2</sup>, na radnoj stanici, na istim preseccima, gde je rađena CT perfuzija izražena u prosečnim vrednostima. Ova merenja su vršena kako kod pacijenata u eksperimentalnoj tako i u

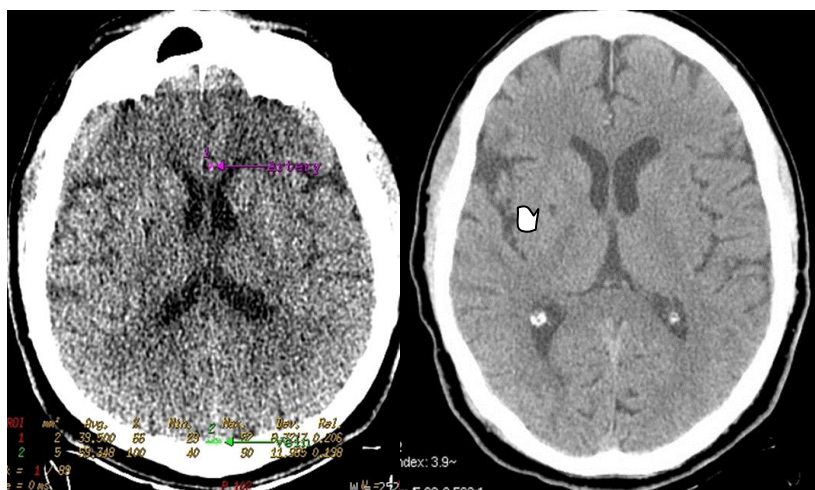
kontrolnoj grupi. Odstupanja CTK od CBV u smislu manje površine do 5% posmatrana je kao greška merenja (ručno crtanje), a preko 5% kao oporavak (147).



CBF

CBV

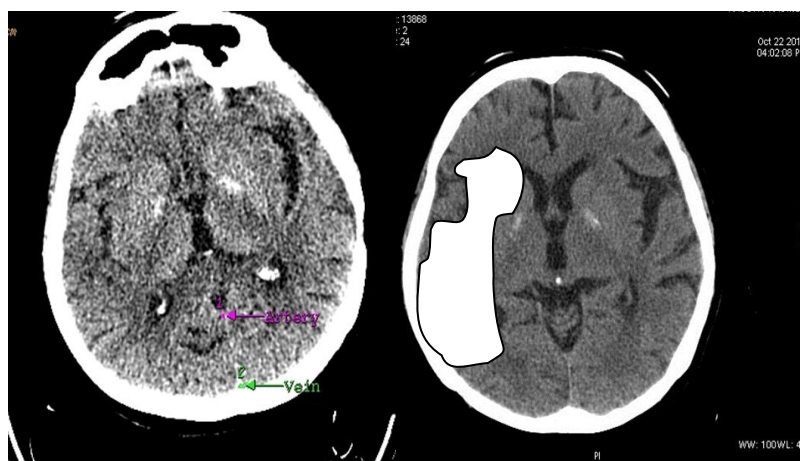
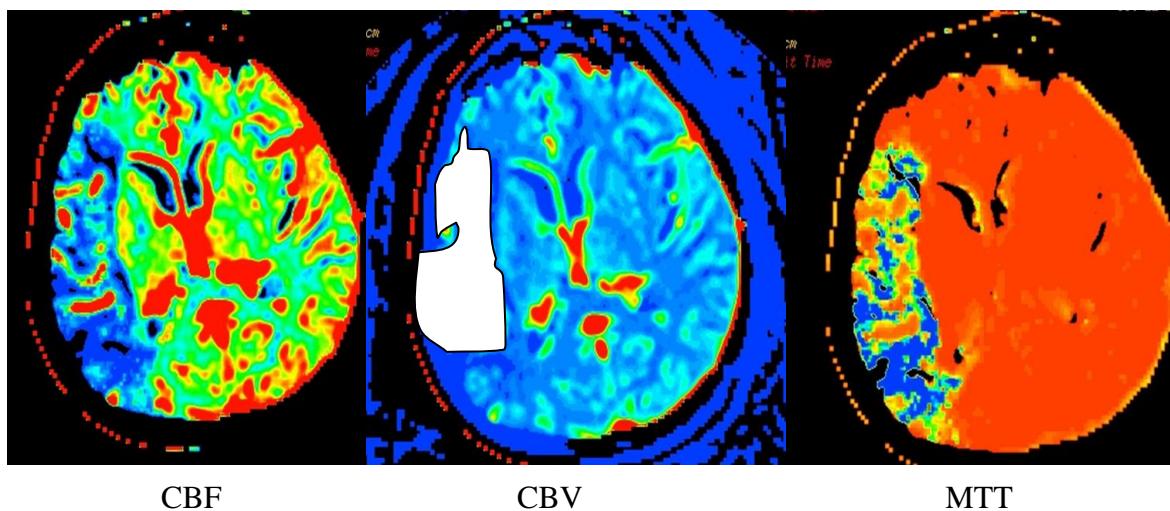
MTT



Inicijalni nativni CT

Kontrolni CT nakon 24 h

**Slika 23.** Primer bolesnika muškog pola, starog 57. godina sa NIHSS ulaznim skorom 15, u CBF mapi uočavamo perfuzioni deficit temporo-parijetalno desno, mali u CBV regiji u nivou insule desno. Ovakav nalaz ukazuje na veliki mismatch, dokazano postojanje penumbre. Bolesnik je primio rtPA, nakon čega dolazi do povlačenja neurološkog deficita, kontrolni NIHSS skor je 4, a na kontrolnom CT pregledu nakon 24 h konačni mali infarkt u insularnoj regiji, u potpunoj korelaciji sa CBV mapom po veličini i lokalizaciji uz očuvanu penumburu od 100%

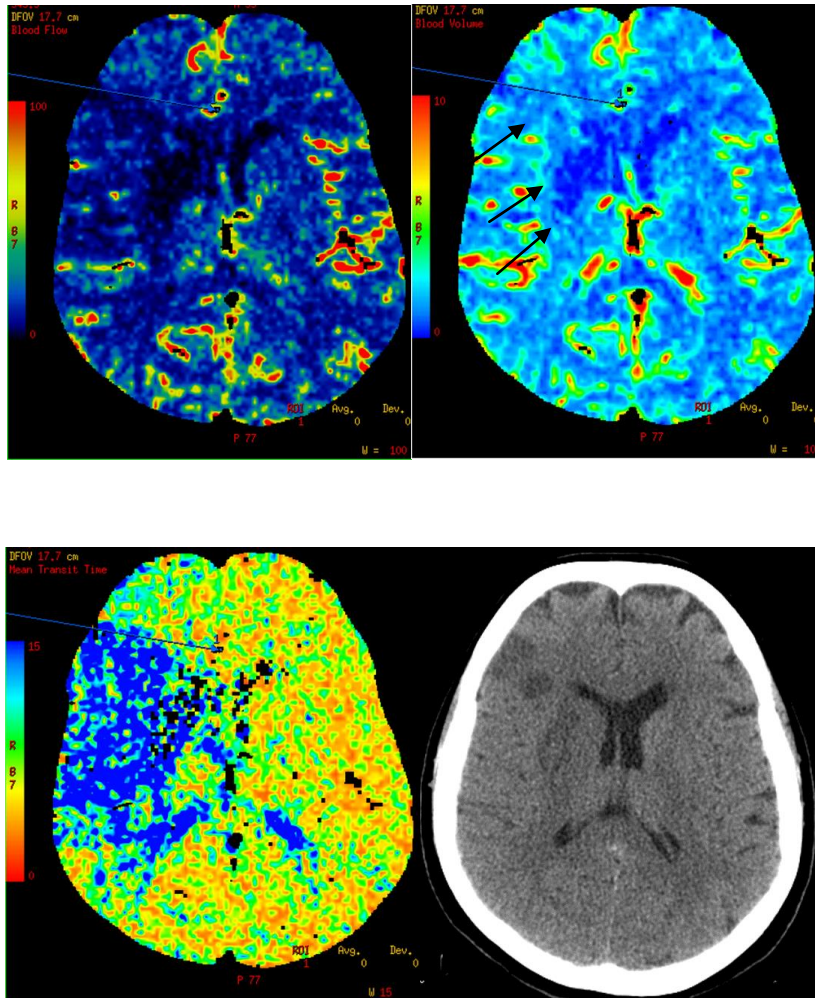


Inicijalni nativni CT      Kontrolni CT nakon 24 h

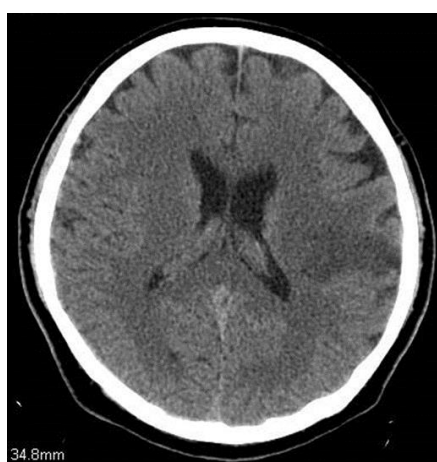
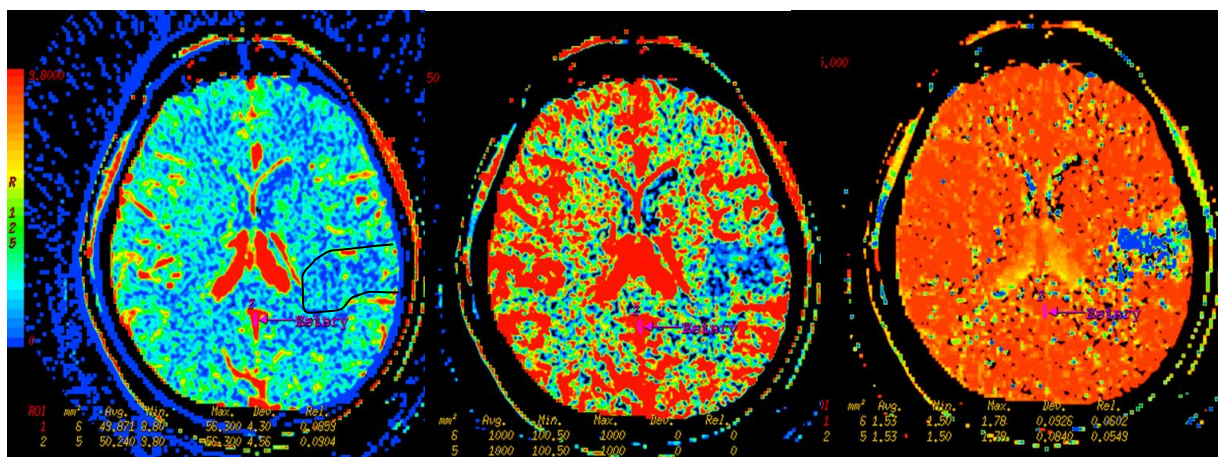
*Slika 24. Primer bolesnice starosti 72. godine sa ulaznim NIHSS skorom 19, velikim perfuzionom deficitom u CBF i CBV mapi fronto-temporo-okcipitalno desno kortiko-subkortikalno bez zahvatanja bazalnih ganglija, bez postojanja mismatch-a i bez znakova penumbre.*

*Pacijent nije primio rtPA, te pripada kontrolnoj grupi.*

*Kontrolni NIHSS skor je stacionaran, na kontrolnom CT pregledu nakon 24 h vidi se jasno razvijen kompletan infarkt na mestu ranije opisanog perfuzionog deficita-potpuna korelacija lokalizacije i veličine deficita sa perfuzionim deficitom u zoni irigacije a.cerebri medije desno*



*Slika 25. Bolesnica starosti 54. godine, sa ulaznim NIHSS skorom od 12 poena. Na CBF mapi vidi se perfuzioni deficit u nivou bazalnih ganglija, dominantno kortikalnoj zoni temporalne regije i manjim delom i u frontalnoj regiji, manji perfuzioni deficit u CBV mapi koji obuhvata bazalne ganglije i manji deo frontalne regije kortiko-subkortikalno desno. Mismatch postoji. Primenjena rtPA, dolazi do povlačenja neurološkog deficita, a kontrolni NIHSS skor je 5. Na kontrolnom CT pregledu nakon 24 h zona procenjene penumbre je u potpunosti spašena terapijom, tako da je konačni infarkt u korelaciji sa CBV mapom u smislu lokalizacije i veličine lezije*



*Slika 26. Pacijent starosti 62. godine, hospitalizovan zbog senzomotorne disfazije i lakše hemipareze, ulazni NIHSS skor 8 pri prijemu. Na perfuzionim mapama vidi se perfuzioni deficit temporoparijetalno levo koji je identične veličine u CBF i CBV mapi, bez postojanja mismatcha. Pacijent je primio rtPA, ne dolazi do poboljšanja neurološkog deficita, izlazni NIHSS 8, a na kontrolnom CT pregledu nakon 24 h vidi se definitivni infarkt temporo-parijetalno levo, koji odgovara perfuzionim deficitima u CBF/CBV mapi u smislu lokalizacije i veličine infarkta*

### 4.3. STATISTIČKE ANALIZE

Prikupljanje podataka se vršilo na osnovu bolničkog informacionog sistema Specijalne bolnice „Sveti Sava“ (Infomedis). Radiološka merenja su vršena na radnoj stanici GE MSCT aparata. Statistička obrada je vršena programom SPSS, grafička prezentacija programom Microsoft PowerPoint, a kompletan rad obrađen u tekst procesoru Microsoft Word for Windows. Dobijeni podaci su obrađeni i prikazani tabelarno i grafički.

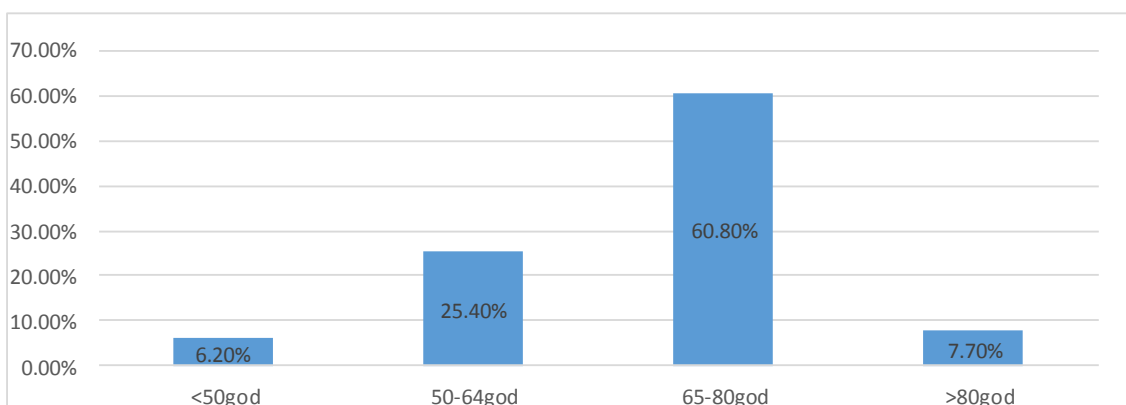
Statističke analize koje su korišćene:  $\chi^2$ -kvadrat test, Unvarijanta analiza varijanse (ANOVA), Multivarijatna analiza varijanse (MANOVA), Klaster analiza, Logistička regresija, Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) analiza.

## 5. REZULTATI

### 5.1. OPIS

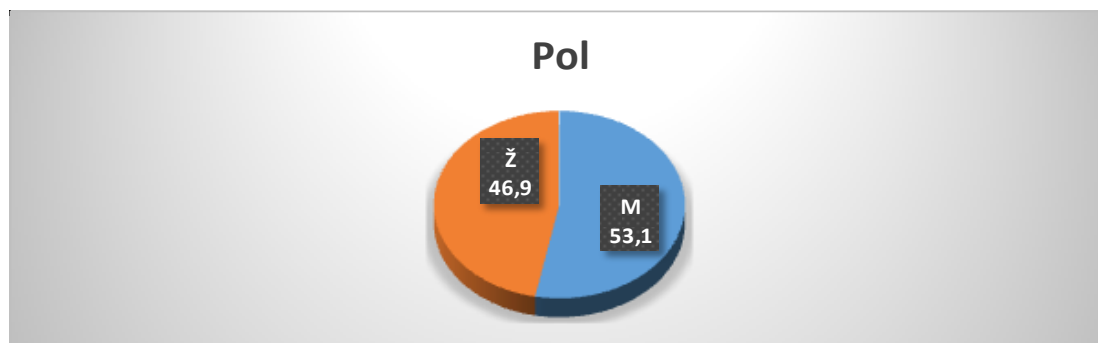
#### 5.1.1. Demografske varijable

Prosečna starost pacijenata bila je 68. godina ( $\bar{X}=68,2 \pm 10,46$  god) i kreće se od 32. godine do 87. godina. Najveći broj pacijenata je bio u starosnoj dobi od 65-80 godina, njih 60,8%.



*Grafikon 1. Struktura ispitanika po starosnim grupama na čitavom uzorku*

Na čitavom uzorku N=130 bilo je 53,1% muškog i 46,9% ženskog pola.



*Grafikon 2. Učestalost po polu na čitavom uzorku*



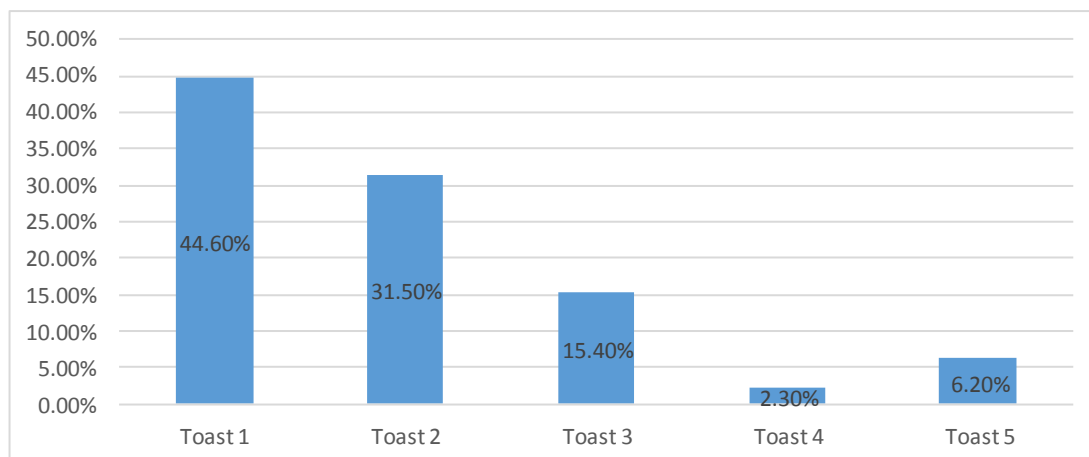
### 5.1.2. Faktori rizika

Od analiziranih faktora rizika, hipertenzija je bila je najzastupljenija u 86,2%, potom kardiološke bolesti u 65,4%, zatim dislipidemije u 40,8%, pušenje u 26,9% i dijabetes melitus u 20% slučajeva (Tabela 7).

**Tabela 7.** Zastupljenost faktora rizika AIMU na čitavom uzorku (N=130)

Faktori rizika	Da		Ne	
	N	%	N	%
Hipertenzija	112	86,2	18	13,8
Kardiološka oboljenja	85	65,4	45	34,6
Dijabetes melitus	26	20,0	104	80,0
Povišen holesterol i trigliceridi (dislipidemije)	53	40,8	77	59,2
Hereditet	19	14,6	111	85,4
Hematološki poremećaji	3	2,3	127	97,7
Pušenje	35	26,9	95	73,1
Alkoholizam	14	10,8	116	89,2
Narkomanija	1	0,01	129	99,9

Na čitavom uzorku N=130, kod najvećeg broja pacijenata uzrok AIMU je bila ateroskleroza velikih krvnih sudova u 44,6%, kardioembolizacija u 31,5%, lakunarni infarkti u 15,4%, retki uzroci AIMU u 2,3% i kriptogeni AIMU u 6,2% slučajeva (Grafikon 3).

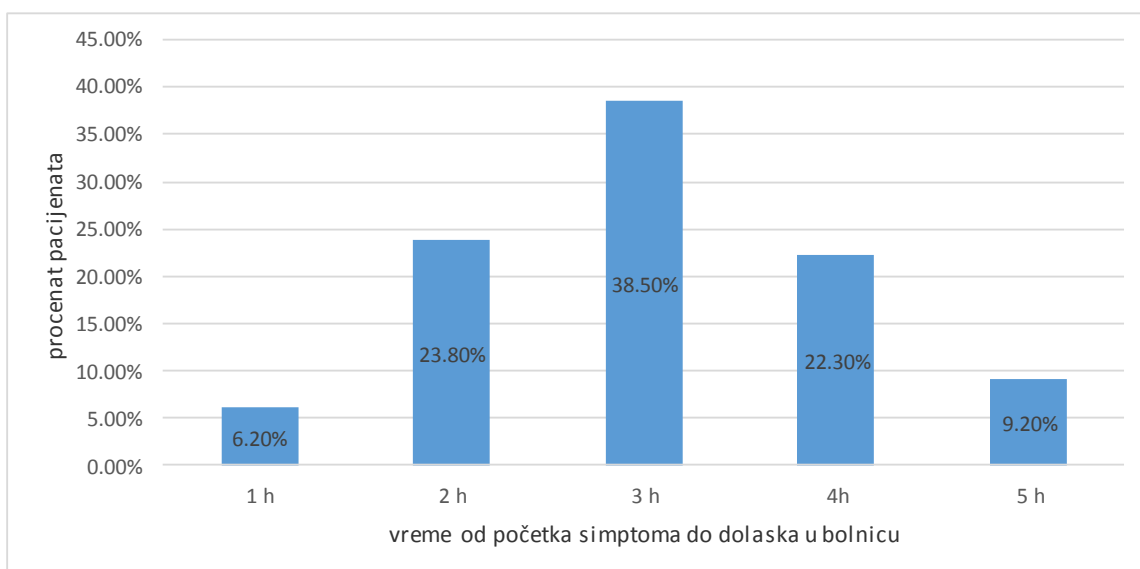


**Grafikon 3.** Učestalost uzroka AIMU po TOAST klasifikaciji na čitavom uzorku

### 5.1.3. Protoklo vreme od početka simptoma do dolaska u bolnicu

Prosečno vreme proteklo od početka pojave simptoma AIMU do prijema u bolnicu je iznosilo oko 155,39 ±55,62 minuta ili oko 2,5 h.

Najveći broj pacijenata se javljao u bolnicu u trećem satu, njih 38,5%, dok se najmanje pacijenata javilo u prvom satu, samo 6,2% slučajeva (Grafikon 4).



*Grafikon 4. Prosečno vreme od početka AIMU do prijema u bolnicu za čitav uzorak*

### 5.1.4. Karakteristike infarkta mozga

U karakteristike infarkte mozga ubrajamo: lokalizaciju-teritorijalna pripadnost infarkta, perfuzione parametre: CBF, CBV i MTT, veličinu penumbre i % procenat penumbre.

#### Lokalizacija infarkta

Infarkti u zoni irigacije ACM su bili najzastupljeniji kod 74,6% pacijenata, potom u zoni irigacije ACI-11,5%, zatim u irigacionom području arterije AB kod 7,7% pacijenata (Tabela 8).

**Tabela 8.** Teritorijalna pripadnost infarkta na čitavom uzorku

Krvi sud	N	%
ACM	97	74,6
ACI	15	11,5
AB	10	7,7

ACP	6	4,6
AV	1	0,8
ACA	1	0,8

Infarkti prednjeg sliva obuhvataju 86,9% (N=113) svih infarkta, a zadnjeg sliv 13,1% infarkta (N=17).

### Perfuzioni parametri

Perfuzioni deficit na CBV mapi su najmanje površine, potom slede defeciti na CBF mapi, a najveći defeciti su na MTT mapi (Tabela 9).

**Tabela 9.** Prosečne vrednosti površina perfuzionih defecita (mm<sup>2</sup>) na perfuzionim parametrima (CBV, CBF i MTT) pri prijemu u bolnicu na čitavom uzorku (N=130)

Perfuzioni defeciti (mm <sup>2</sup> ) na perfuzionim parametrima	$\bar{X}$	SD	Min	Max	p
CBV	870,41	800,37	26	4550	<0,001
CBF	1526,00	1040,30	43	4871	
MTT	2085,88	1338,72	44	6085	

Postoji visoko statistički značajna razlika između perfuzionih defecita na CBV i CBF mapi, CBV i MTT mapi i CBF i MTT mapi (p<0,001).

Prosečna veličina penumbre kod pacijenata na čitavom uzorku iznosi 655,59 ± 738,86 mm<sup>2</sup> i kreće se od 0 mm<sup>2</sup> do 3819 mm<sup>2</sup>.

Prosečan procenat penumbre na čitavom uzorku iznosi 147,08 ± 239,81%, pri čemu se procenat penumbre kreće od 0% do 1709%.

### **5.1.5. Leukoarajoza**

Samo 6 pacijenata (6%) u eksperimentalnoj grupi je imalo leukoarajozu, tako da je nemoguće zbog niskog procenta doneti zaključak kako leukoarajoza utiče na neurološki ishod. U kontrolnoj grupi 9 pacijenata (30%) je imalo u izvesnoj meri prisutnu leukoarajozu na CT pregledu.

### 5.1.6. Neurološka procena

Prosečna vrednost ulaznog NIHSS skora (NIHSS 1) pri prijemu iznosi  $13,90 \pm 5,54$  poena, pri čemu se skor kreće od 2 do 25 poena.

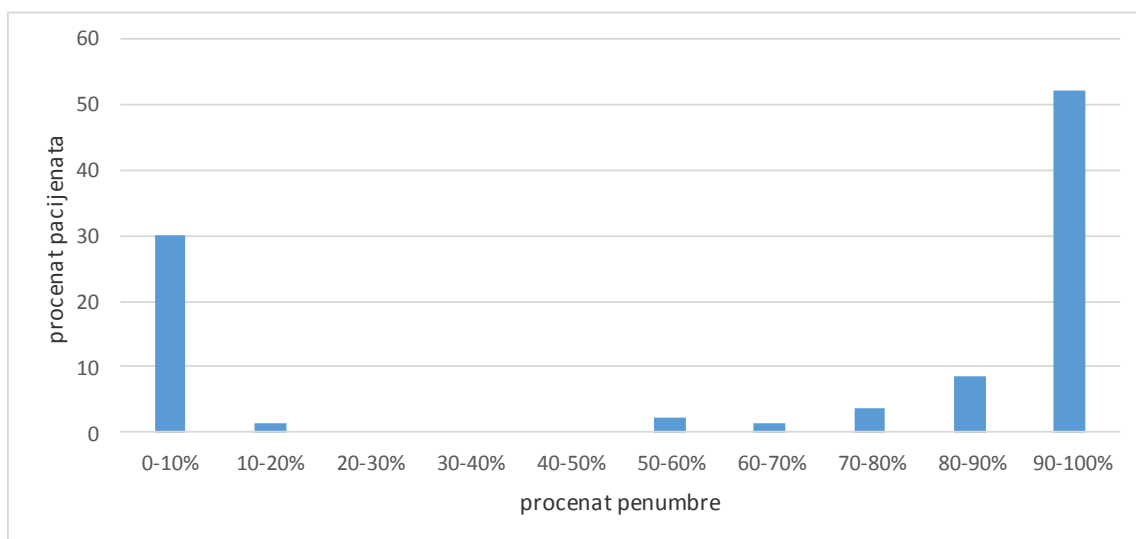
### 5.1.7. Varijable ishoda

#### Veličina infarkta na kontrolnom skeneru

Prosečna konačna površina infarkta na kontrolnom CT pregledu nakon 24 h (CTk) iznosi  $1039 \pm 1035,24 \text{ mm}^2$  i kreće se od  $29 \text{ mm}^2$  do  $5832 \text{ mm}^2$ .

#### Procenat očuvane penumbre

Procenat očuvane penumbre u proseku iznosi 66% na čitavom uzorku ( $\bar{X} = 65,73 \pm 46,55\%$ ). Od ukupnog broja pacijenata, 52,3% pacijenata je sačuvalo penumbriu od 90–100%, a 1,5% pacijenata između 10–20% penumbre (Grafikon 5).



**Grafikon 5.** Procenat očuvane penumbre na čitavom uzorku

#### Površina očuvane penumbre

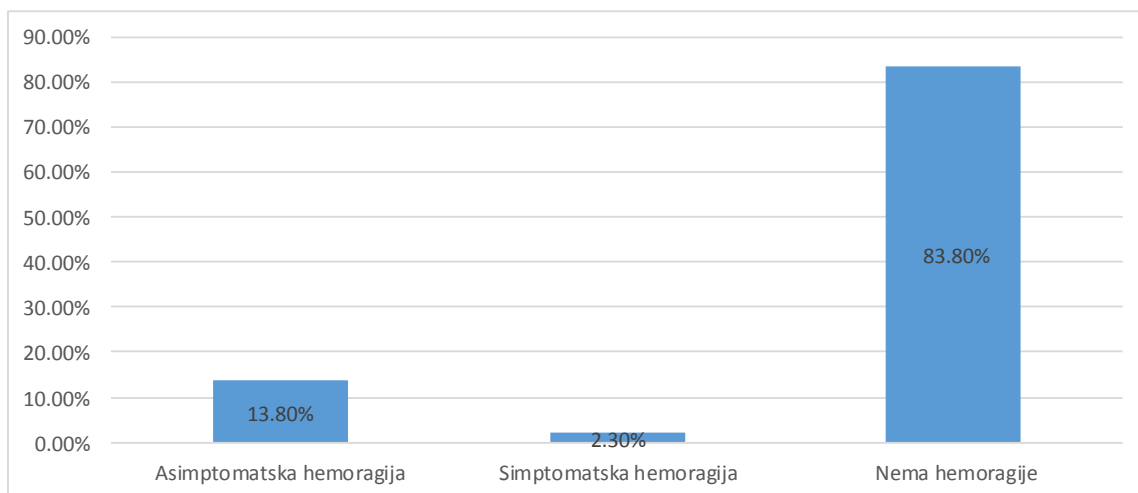
Površina očuvane penumbre na čitavom uzorku u proseku iznosi  $486,82 \pm 850,39 \text{ mm}^2$ .

#### Smrtnost

Od ukupno 130 pacijenata, u bolnici je preminuo 21 (16,2%). Pacijenti koji su preminuli su bili nešto stariji (72,14 godine u odnosu na preživjele 67,45 godine) sa graničnom statističkom značajnošću ( $p=0,06$ ).

### Intrakranijalno krvarenje

Na čitavom uzorku od 130 pacijenata, bilo je 13,8% slučajeva asimptomatskog krvarenja i 2,3% simptomatskog krvarenja na kontrolnom CT pregledu nakon 24 h (Grafikon 6).



**Grafikon 6.** Procenat Intracerebralnog krvarenje na kontrolnom CT pregledu na čitavom uzorku

### Neurološka procena

Prosečan skor na NIHSS testu preživelih pacijenata na otpustu (NIHSS 2) iznosi  $6,23 \pm 4,42$ , a skor se kreće od 0 do 20 poena.

Prosečna razlika između početnog i krajnjeg NIHSS-a (NIHSS1 – NIHSS2) iznosi  $7,12 \pm 5,44$  poena kod pacijenata koji su preživeli.

### Neurološki oporavak

Na čitavom uzorku do umerenog neurološkog poboljšanja došlo je kod 58,5% (N=76), a do značajnog poboljšanja došlo je kod 35,4% pacijenata (N=46).

## **5.2. RAZLIKE IZMEĐU KONTROLNE I EKSPERIMENTALNE GRUPE U ODNOSU NA NEZAVISNE VARIJABLE**

### **5.2.1. Demografske varijable**

Ne postoji statistički značajna razlika u starosti i polu između eksperimentalne kontrolne grupe pacijenata ( $p > 0.05$ ).

### 5.2.2. Faktori rizika

Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti sledećih faktora rizika između eksperimentalne i kontrolne grupe: hipertenzije ( $p=0,485$ ), dislipidemija ( $p=0,277$ ) i alkoholizama ( $p=0,868$ ).

Postoji statistički značajna razlika u učestalosti dijabetes melitusa ( $p<0,05$ ) u eksperimentalnoj u odnosu na kontrolnu grupu, a visoko statistički značajna razlika kardioloških oboljenja i pušenja ( $p<0,001$ ) u kontrolnoj u odnosu na eksperimentalnu grupu (Tabela 10).

**Tabela 10.** Procenat signifikantnih faktora rizika u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi

Faktori rizika	Eksperimentalna grupa (N=100)		Kontrolna grupa (N=30)		p
	N	%	N	%	
Kardiološka oboljenja					<0,001
Ima	34	34,0	25	83,3	
Nema	66	66,0	5	16,7	
Dijabetes melitus					<0,05
Ima	78	78,0	18	60,0	
Nema	22	22,0	12	40,0	
Pušenje					<0,001
Da	26	26,0	19	63,3	
Ne	74	74,0	11	36,7	

Ne postoji statistički značajna razlika između eksperimentalne i kontrolne grupe u odnosu na TOAST klasifikaciju ( $p=0,717$ ).

### 5.2.3. Proteklo vreme od početka simptoma do dolaska u bolnicu

Postoji statistički značajna razlika u odnosu na vreme proteklo od početka simptoma do dolaska u bolnicu između eksperimentalne i kontrolne grupe ( $p<0,05$ ). Od početka simptoma do dolaska u bolnicu najviše pacijenata iz kontrolne grupe je došlo tokom drugog sata (30,3%), a najviše pacijenata iz eksperimentalne grupe tokom trećeg sata (44%) (Tabela 11).

**Tabela 11.** Procenat dolaska pacijenta u bolnicu po satima u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi

Sati	Eksperimentalna grupa (N=100)		Kontrolna grupa (N=30)		p
	N	%	N	%	
1 h	4	4,0	4	13,3	<0,05
2 h	22	22,0	9	30,3	
3 h	44	44,0	6	20,0	
4 h	23	23,0	6	20,0	
5 h	7	7,0	5	16,7	

#### 5.2.4. Karakteristike infarkta mozga

Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti odgovornog krvni suda za nastanak infarkta ( $p=0,84$ ), niti krvnog sliva ( $p=0,76$ ) između pacijenata u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi.

Univarijantna analiza varijanse nije pokazala statistički značajnu razliku u veličini perfuzionih deficita na perfuzionim parametrima između eksperimentalne i kontrolne grupe ( $p>0,05$ ) (Tabela 12).

**Tabela 12.** Površine perfuzionih deficita ( $\text{mm}^2$ ) na perfuzionim mapama (CBF, CBV i MTT) u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi

Perfuzioni deficiti ( $\text{mm}^2$ ) na mapama	Eksperimentalna grupa (N=100)		Kontrolna grupa (N=30)		p
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
CBV	812,73	768,12	1062,67	886,38	0,13
CBF	1579,45	1040,33	1347,83	1037,61	0,29
MTT	2173,05	1349,15	1795,30	1282,49	0,18

Na osnovu univarijantne analize varijanse možemo da zaključimo da ne postoji statistički značajna razlika između eksperimentalne i kontrolne grupe u procentu penumbre ( $p>0,05$ ), ali postoji statistički značajna razlika u veličini penumbre ( $p<0,05$ ) (Tabela 13).

**Tabela 13.** Veličina i procenat penumbre u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi

Penumbra	Eksperimentalna grupa (N=100)		Kontrolna grupa (N=30)		p
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
Procenat penumbre (%)	168,61	255,84	75,32	159,55	0,061
Veličina penumbre (mm <sup>2</sup> )	766,72	763,65	285,17	433,32	0,001

Primenjujući grupe po teoriji mismatcha postoji visoko statistička značajna razlika između eksperimentalne i kontrolne grupa po procentu penumbre ( $p < 0,001$ ) (Tabela 14).

**Tabela 14.** Procenat penumbre po grupama (na osnovu teorije ciljanog „mismatcha“) u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi

Procenti penumbre po teoriji ciljanog „mismatcha“	Eksperimentalna grupa (N=100)		Kontrolna grupa (N=30)		p
	N	%	N	%	
0–20%	15	15,0	16	53,3	<0,001
21–100%	41	41,0	7	23,3	
101 i više %	44	44,0	7	23,3	
Ukupno:	100	100,0	30	100,0	

Simptomatsku hemoragiju je u eksperimentalnoj grupi imalo samo 3%, dok je kontrolnoj grupi imalo 0% pacijenata (Tabela 15).

**Tabela 15.** Zastupljenost podtipova hemoragije u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi

Podtipovi hemoragije	Ukupno		Eksperimentalna grupa		Kontrolna grupa	
	N	%	N	%	N	%
Nema hemoragije	109	83,8	82	75,2	27	90,0
Petehijalna hemoragija tip 1	5	3,8	5	5,0	0	0,0



Petehijalna hemoragija tip 2	11	8,5	8	8,0	3	10,0
Parenhimska hemoragija tip 1	2	1,5	2	2,0	0	0,0
Parenhimska hemoragija tip 2	3	2,3	3	3,0	0	0,0
Ukupno:	130	100,0	100	100,0	30	0,0

### 5.2.5. Stopa preživljavanja

U eksperimentalnoj grupi je preživelo 88 (88%) pacijenata, a u kontrolnoj grupi 21 (70%) pacijenata. Između kontrolne i eksperimentalne grupe postoji statistički značajna razlika u stopi preživljavanja pacijenata ( $p < 0,05$ ) (Tabela 16).

**Tabela 16.** Procenat preživljavanja pacijenata u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi

Preživljavanje pacijenata	Eksperimentalna grupa (N=100)		Kontrolna grupa (N=30)		p
	N	%	N	%	
DA	88	88,0	21	70,0	<0,05
NE	12	12,0	9	30,0	

Između kontrolne i eksperimentalne grupe postoji statistički razlika u odnosu na početni NIHSS ( $p < 0,05$ ), pri čemu je nivo funkcionisanja pacijenata u kontrolnoj grupi nešto bolji ( $\bar{X} = 11,7 \pm 6,65$  poena), u odnosu na funkcionisanje pacijenata u eksperimentalnoj grupi ( $\bar{X} = 14,56 \pm 5,01$  poena). Razlika u početnom NIHSS postoji i kada se posmatraju klinički definisane kategorije funkcionisanja, pri čemu je u kontrolnoj grupi više pacijenata sa manjim oštećenjima i manje pacijenata sa teškim oštećenjima u funkcionisanju ( $p < 0,001$ ) (Tabela 17).

**Tabela 17.** Procenat kategorisanih težina AIMU u eksperimentalnoj kontrolnoj grupi

Težina AIMU po kategorijama	Eksperimentalna grupa		Kontrolna grupa		p
	N	%	N	%	
Lakši	0	0,0	5	16,7	<0,001
Srednje težak	54	54,0	13	43,3	
Srednje težak do težak	35	35,0	10	33,3	
Težak	11	11,0	2	6,7	
Ukupno:	100	100,0	30	100,0	

### **5.3. POVEZANOST ISHODA SA DEMOGRAFSKIM VARIJABLAMA I VARIJABLAMA RIZIKA**

Ispitivana je povezanost demografskih varijabli i varijabli rizika sa svakim od sledećih ishoda:

1. Smrtnost
2. Radiološki ishod
  - a. Procenat očuvane penumbre
  - b. Površina očuvane penumbre
  - c. Konačna veličina infarkta na kontrolnom skeneru (CTk)
3. Neurološki ishod (promena u NIHSS skor)
4. Step en oporavka
  - a. Umereno poboljšanje
  - b. Značajno poboljšanje

### 5.3.1. Smrtnost

Ne postoji statistički značajna razlika po polu ( $p=0,94$ ), kao ni po uzrastu ( $p=0,11$ ), u odnosu na smrtni ishod.

Ne postoji statistički značajna razlika sledećih faktora rizika: hipertenzije ( $p=0,531$ ), kardioloških oboljenja ( $p=0,799$ ), dijabetes melitusa ( $p=0,783$ ), dislipidemija ( $p=0,970$ ), pušenja ( $p=0,062$ ) i alkoholizma ( $p=0,960$ ) u odnosu na smrtni ishod.

Ne postoji statistički značajna razlika uzroka po TOAST klasifikaciji u odnosu na smrtni ishod ( $p=0,156$ ), ali su frekvencije po kategorijama neujednačene. U tri kategorije frekvencija iznosi manje od 5, a eta-kvadrat iznosi 0,23, što ukazuje na visoku povezanost, pa su razlike ipak prikazane. Ove razlike treba razmatrati kao tendencije.

Postoji veća učestalost smrtnih ishoda u grupi pacijenata sa uzrokom TOAST 5 (25,0%) i TOAST 1 (22,4%), dok u grupama 3 i 4 nije zabeležen nijedan smrtni ishod (Tabela 18).

**Tabela 18.** Podtipovi TOAST-a i smrtni ishod na čitavom uzorku

TOAST	Preživeli		Nisu preživeli		Ukupno (N=130)	
	N	%	N	%	N	%
1	45	77,6	13	22,4	58	100,0
2	35	85,4	6	14,6	41	100,0
3	20	100,0	0	0,0	20	100,0
4	3	100,0	0	0,0	3	100,0
5	6	75,0	2	25,0	8	100,0

Kada se posmatra ceo uzorak, postoji visoko statistički značajna razlika između procenta smrtnosti u odnosu na krvni sud,  $\chi^2(5, N=130)=25,39$ , ( $p<0,001$ ). Dok procenat smrtnosti na celom uzorku iznosi 16,2%, stopa smernosti je najveća kod krvnih sudova ACI (60,0%) i kod AB (20,0%). Kod krvnih sudova ACP, AV, ACA praktično nema smrtnog ishoda (Tabela 19).

**Tabela 19.** Krvni sud i smrtni ishod na čitavom uzorku (N=130)

Krvni sud	Preživeli		Nisu preživeli		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
ACM	87	89,7	10	10,3	97	100,0
ACI	6	40,0	9	60,0	15	100,0
AB	8	80,0	2	20,0	10	100,0
ACP	6	100,0	0	0,0	6	100,0
AV	1	100,0	0	0,0	1	100,0
ACA	1	100,0	0	0,0	1	100,0

Procenat smrtnosti kod infarkta ACI je visoka i u eksperimentalnoj grupi (54,5%) i u kontrolnoj grupi (75,0%). Kako je u kontrolnoj grupi, samo 4 pacijenata imalo ovu vrstu infarkta, ovi podaci ukazuju da je stopa smrtnosti bez obzira na davanje terapije visoka. U kontrolnoj grupi nije bilo smrtnih ishoda sa AB, tako da je procenat smrtnosti za eksperimentalnu grupu za AB takođe 20%.

### 5.3.2. Radiološki ishodi

Ne postoji statistički značajna razlika po uzrastu u odnosu na procenat očuvane penumbre ( $p=0,40$ ), površinu očuvane penumbre ( $p=0,92$ ), konačnu veličinu infarkta ( $p=0,93$ ).

Ne postoji statistički značajna razlika po polu u odnosu na procenat očuvane penumbre ( $p=1,00$ ), površinu očuvane penumbre ( $p=0,43$ ), niti na konačnu veličinu infarkta ( $p=0,81$ ).

Ne postoji statistički značajna razlika pacijenata obolelih od hipertenzije u odnosu na procenat očuvane penumbre ( $p=1,00$ ), na površinu očuvane penumbre ( $p=0,91$ ), niti na konačnu veličinu infarkta ( $p=0,68$ ).

Ne postoji statistički značajna razlika pacijenata sa kardiološkim oboljenja u odnosu na površinu očuvane penumbre ( $p=0,23$ ), niti na konačnu veličinu infarkta ( $p=0,55$ ). Ipak, razlika postoji u odnosu na procenat očuvane penumbre ( $p<0,05$ ), pri čemu je veći procenat očuvane penumbre kod pacijenata sa kardiološkim oboljenjima ( $\bar{X}=74,68\pm 54,94\%$ ), u odnosu na pacijente bez istih ( $\bar{X}=54,95\pm 51,27\%$ ).

Ne postoji statistički značajna razlika dijabetesa u odnosu na konačnu veličinu infarkta ( $p=0,40$ ). Ipak, statistički značajna razlika postoji u odnosu na procenat očuvane penumbre ( $p<0,05$ ), pri čemu je nešto veći procenat očuvane penumbre kod pacijenata bez dijabetesa

( $\bar{X}=71,05\pm 45,81\%$ ), u odnosu na pacijente obolele od dijabetesa ( $\bar{X}=50,68\pm 45,96\%$ ). Statistički značajna razlika postoji i u odnosu na površinu očuvane penumbre ( $p<0,05$ ), pri čemu je površina očuvane penumbre nešto veća kod pacijenata bez dijabetesa ( $\bar{X}=577,62\pm 875,27\text{mm}^2$ ), u odnosu na pacijente obolele od dijabetesa ( $\bar{X}=230,44\pm 727,86\text{mm}^2$ ).

Ne postoji statistički značajna razlika pacijenata obolelih od dislipidemije u odnosu na procenat očuvane penumbre ( $p=0,53$ ), na površinu očuvane penumbre ( $p=0,26$ ), na konačnu veličinu infarktu ( $p=0,59$ ).

Postoji statistički značajna razlika pušenja u odnosu na sve radiološke ishode ( $p<0,05$ ), pri čemu nepušači imaju bolje radiološke ishode od pušača (Tabela 20).

**Tabela 20.** Pušenje i radiološki parametri ishoda

Radiološki parametri ishoda	Nepušači		Pušači		p
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
Procenat očuvane penumbre (%)	73,43	41,93	51,18	51,62	0,009
Površina očuvane penumbre ( $\text{mm}^2$ )	612,99	815,72	248,49	872,36	0,019
CTk ( $\text{mm}^2$ )	898,84	891,18	1304,29	1231,24	0,033

Ne postoji statistički značajna razlika alkoholizama u odnosu na procenat očuvane penumbre ( $p=0,70$ ), površinu očuvane penumbre ( $p=0,84$ ).

Statistički značajna razlika postoji kada se posmatraju rezultati konačne površine infarkta, pri čemu alkoholičari imaju veći konačni infarkt ( $\bar{X}=1688,17\pm 1640,93\text{mm}^2$ ), u odnosu na osobe koje nisu alkoholičari ( $\bar{X}=973,19\pm 938,56\text{mm}^2$ ), ( $p<0,05$ ).

Ne postoji statistički značajna razlika uzroka po TOAST-u u odnosu na procenat očuvane penumbre ( $p=0,89$ ). Ipak, statistički značajna razlika uzroka po TOAST-u postoji u odnosu na površinu očuvane penumbre ( $p<0,05$ ) i u odnosu na površinu konačnog infarkta ( $p<0,05$ ). Površina očuvane penumbre je najveća kod TOAST-a 5, a najmanja kod TOAST-a 3. Nešto je veća površina konačnog infarkta u kategorijama TOAST 1 i TOAST 2 u odnosu na ostale podtipove, a najmanja u okviru TOAST 3 (Tabela 21).

**Tabela 21.** Uzroci po TOAST-u, površina očuvane penumbre i konačna veličine infarkta

TOAST	Površina očuvane penumbre (mm <sup>2</sup> )		CTK (mm <sup>2</sup> )		p
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
TOAST 1	503,64	851,56	1364,76	1196,71	<0,05
TOAST 2	470,44	819,00	1068,73	875,45	
TOAST 3	67,60	107,53	140,15	49,61	
TOAST 4	788,00	1064,74	553,67	253,66	
TOAST 5	1383,88	1330,13	957,00	618,73	

### 5.3.3. Neurološki ishodi

U ovom delu analize kao varijablu kojom se meri neurološki ishod korišćena je razlika između početnog i krajnjeg NIHSS. Analiza je izvedena i kada se razlika posmatra kao kontinuirana varijabla i u odnosu na kategoričku varijablu razlika, u skladu sa najčešćom podelom razlike u NIHSS u savremenim istraživanjima. Iz analize varijanse su isključeni pacijenti koji su preminuli zbog izraženog diskontinuiteta u distribuciji razlike NIHSS, dok je prilikom analize gde je NIHSS korišćen kao kategorička varijabla za analizu uzet ceo uzorak.

Nema statistički značajne razlike u neurološkom ishodu kao kontinuirane varijable u odnosu na uzrast (p=0,28) i pol (p=0,62).

Nema statistički značajne razlike u neurološkom ishodu kao kontinuirane varijable u odnosu na sledeće faktore rizika: hipertenziju (p=0,90), dijabetes melitus (p=0,08), dislipidemije (p=0,44), pušenje (p=0,32) i alkoholizam (p=0,86).

Postoji statistički značajna razlika u neurološkom ishodu u odnosu na pacijente sa kardiološkim oboljenjima (p=0,04). Bolji je neurološki oporavak kod pacijenata sa kardiološkim oboljenjima ( $\bar{X}=7,86\pm 5,16$  poena), u odnosu na pacijente bez kardioloških oboljenja ( $\bar{X}=6,26\pm 5,70$  poena). Postoji statistički značajna razlika u neurološkom ishodu u odnosu na pušenje (p=0,032).

Nema statistički značajne razlike neurološkog ishoda posmatranog kao kategorička varijabla u odnosu na starost (p=0,38), pol (p=0,62), hipertenzijom (p=0,61), kardiološkim oboljenjima (p=0,38), dijabetesom (p=0,09), dislipidemijama, (p=0,17) i alkoholizmom (p=0,85).

Značajno neurološko poboljšanje je češće kod nepušača u odnosu na pušače (Tabela 22).

**Tabela 22.** Procentualno učešće kategorisanih neuroloških ishoda u odnosu na pušački status

NEUROLOŠKI ISHOD	Nepušači		Pušači	
	N	%	N	%
Značajno pogoršanje	12	14,1	11	47,8
Umereno pogoršanje	1	1,2	0	0,0
Nema promene	12	14,1	7	15,6
Umereno poboljšanje	19	22,4	18	40,0
Značajno poboljšanje	41	48,2	9	20,0

Nema statistički značajne razlike u neurološkom ishodu kao kontinuirane varijable u odnosu na uzrok po TOAST-u ( $p=0,604$ ).

Postoji statistički značajna razlika uzroka po TOAST-u u odnosu na neurološki ishod kao kategoričke varijable ( $p<0,05$ ).

Značajno neurološko poboljšanje se javlja u 75% pacijenata sa nepoznatim uzrokom, a kod retkih uzroka nema pacijenata sa značajnim poboljšanjem (Tabela 23).

**Tabela 23.** Uzroci po TOAST-u i kategorisan neurološki ishod na čitavom uzorku N=130

Neurološki ishod	TOAST 1		TOAST 2		TOAST 3		TOAST 4		TOAST 5	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Značajno pogoršanje	14	24,1	6	14,6	1	5,0	0	0,0	2	25,0
Umereno pogoršanje	0	0,0	0	0,0	1	5,0	0	0,0	0	0,0
Nema promene	6	31,6	5	12,2	7	35,0	1	33,3	0	0,0
Umereno poboljšanje	14	37,8	13	31,7	8	40,0	2	66,7	0	0,0
Značajno poboljšanje	24	48,0	17	41,5	3	15,0	0	0,0	6	75,0

### 5.3.4. Stepen oporavka

Umereni oporavak je definisan kao umereno ukoliko je:

- došlo do poboljšanja NIHSS skora za 4 i više poena i
- postoji očuvana penumbra od 20–80% u odnosu na početnu penumbra

#### Analiza u odnosu na umereni oporavak

Ne postoji statistički značajna razlika po uzrastu ( $p=0,336$ ) i polu ( $p=0,404$ ) u odnosu na umereni oporavak.

Ne postoji statistički značajna razlika sledećih faktora rizika: hipertenzije ( $p=0,447$ ), dislipidemija ( $p=0,311$ ), alkoholizma ( $p=0,992$ ) u odnosu na umereni oporavak.

Statistički značajna razlika postoji kod pušača ( $p=0,047$ ) i dijabetičara ( $0,048$ ) u odnosu na umereni oporavak ( $p<0,05$ ), dok granična statistička značajnost postoji kod pacijenata obolelih od kardioloških oboljenja ( $p=0,05$ ).

Umereni oporavak je učestaliji kod pacijenata koji ne boluju od dijabetes melitusa u odnosu na dijabetičare, kod pacijenata koji su nepušači u odnosu na pušače i pacijenata sa kardiološkim oboljenjima u odnosu na grupu bez kardioloških oboljenja (Tabela 24).

**Tabela 24.** Signifikanti faktori rizika i umereni oporavak na čitavom uzorku N=130

FAKTORI RIZIKA	Nema poboljšanja		Umereno poboljšanje	
	N	%	N	%
Kardiološka oboljenja				
Ima	24	33,8	47	66,2
Nema	30	50,8	29	49,2
Dijabetes melitus				
Ima	19	55,9	15	44,1
Nema	35	36,5	61	63,5
Pušenje				
Da	24	53,3	21	46,7
Ne	30	35,3	55	64,7



Ne postoji statistički značajna razlika uzroka po TOAST-u ( $p=0,691$ ) u odnosu na umereni oporavak.

Analiza u odnosu na značajni oporavak

Značajni oporavak podrazumeva:

- neurološko poboljšanje u smilsu NIHSS od 8 poena i više i
- procenat očuvane penumbre od 80% i više

Ne postoji statistički značajna razlika uzrasta ( $p=0,898$ ) i pola ( $p=0,879$ ) u odnosu na značajni oporavak.

Ne postoji statistički značajna razlika sledećih faktora rizika: kardioloških oboljenjima ( $p=0,289$ ), dislipidemija ( $p=0,908$ ), alkoholizma ( $p=0,876$ ) u odnosu na značajno neurološko poboljšanje ( $p>0,05$ ), a statistički značajna razlika postoji kod pušača u odnosu na značajan oporavak ( $p=0,008$ ).

Postoji granična statistička značajnost hipertenzije ( $p=0,054$ ) i dijabetes melitusa ( $0,093$ ) u odnosu na značajan oporavak.

Značajan oporavak je učestalije u grupi pacijenata bez hipertenzije u odnosu na pacijente sa hipertenzijom, u grupi nepušača u odnosu na pušače i grupi pacijenata bez dijabetesa u odnosu na dijabetičare (Tabela 25).

**Tabela 25.** Signifikantni faktori rizika i značajan oporavak na čitavom uzorku  $N=130$

FAKTORI RIZIKA	Nema poboljšanja		Značajno poboljšanje	
	N	%	N	%
Hipertenzija				
Ima	76	67,9	36	32,1
Nema	8	44,4	10	55,6
Dijabetes melitus				
Ima	26	76,5	8	23,5
Nema	58	60,4	38	39,6
Pušenje				
Da	36	80,0	9	20,0
Ne	48	56,6	37	43,5

Postoji statistički značajna razlika uzroka po TOAST-u u odnosu na značajan oporavak ( $p < 0,05$ ) (Tabela 26).

**Tabela 26.** TOAST i značajan oporavak na čitavom uzorku N=130

TOAST	Nema poboljšanja		Značajno poboljšanje		p
	N	%	N	%	
1	36	62,1	22	37,9	<0,05
2	24	58,5	17	41,5	
3	18	90,0	2	10,0	
4	3	100,00	0	0,0	
5	3	37,5	5	62,5	

U podgrupi pacijenata TOAST 5 u najvećem procentu (62,5%) je došlo do značajnog oporavka, a najmanje u grupi TOAST 4 i 3.

#### **5.4. EFIKASNOST TROMBOLITIČKE TERAPIJE – RAZLIKE IZMEĐU EKSPERIMENTALNE I KONTROLNE GRUPE NA VARIJABLAMA ISHODA**

##### **5.4.1. Radiološki ishodi**

Postoji visoko statistički značajna razlika između pacijenata u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi u odnosu na procenat očuvane penumbre i površinu očuvane penumbre ( $p < 0,001$ ), takođe postoji statistički visoko značajna razlika u odnosu na konačnu površinu infarkta ( $p < 0,001$ ) (Tabela 27).

**Tabela 27.** Radiološki parametri ishoda u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi

Radiološki parametri ishoda	Eksperimentalna grupa (N=100)		Kontrolna grupa (N=30)		p
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
Procenat očuvane penumbre (%)	84,53	35,35	3,07	9,53	0,000

Površina očuvane penumbre (mm <sup>2</sup> )	698,51	820,74	-218,83	497,59	0,000
CTk (mm <sup>2</sup> )	880,94	892,95	1566,67	1292,72	0,000

### 5.4.2. Neurološki ishodi

Na osnovu analize varijanse može se zaključiti da je značajno veći neurološki oporavak kod pacijenata koji su primili trombolitičku terapiju ( $\bar{X}=8,44\pm 4,61$  poena), u odnosu na one koji nisu primili terapiju ( $\bar{X}=1,62\pm 5,31$  poena), ( $p<0,05$ ). Ukoliko se posmatra razlika između ovih grupa u odnosu na oporavak (kategorička varijabla koja razlikuje različite kvalitete oporavka), uključujući i pacijente koji su umrli, vidimo da razlika između ovih grupa visoko statistički značajna ( $p<0,001$ ) (Tabela 28).

**Tabela 28.** Kategorički neurološki ishod u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi

Neurološki ishod po kategorijama	Eksperimentalna grupa (N=100)		Kontrolna grupa (N=30)		p
	N	%	N	%	
Značajno pogoršanje	12	12,0	11	36,7	<0,001
Umereno pogoršanje	0	0,0	1	3,3	
Nema promene	9	9,0	10	33,3	
Umereno poboljšanje	30	30,0	7	23,3	
Značajno poboljšanje	49	49,0	1	3,3	

### 5.4.3. Stepen oporavka

#### Analize u odnosu na umeren i značajan oporavak

Postoji visoko statistički značajna razlika između kontrolne i eksperimentalne grupe u odnosu na umeren oporavak ( $p<0,001$ ) (Tabela 29) i na značajan oporavak ( $p<0,001$ ) (Tabela 30).

**Tabela 29.** Umereni oporavak po grupama

Umereni oporavak	Eksperimentalna grupa		Kontrolna grupa		p
	N	%	N	%	
Nema	24	44,4	30	55,6	<0,001
Ima	76	100,0	0	0,0	

**Tabela 30.** Značajan oporavak po grupama

Značajan oporavak	Eksperimentalna grupa (N=100)		Kontrolna grupa (N=30)		p
	N	%	N	%	
Nema	54	64,3	30	35,7	<0,001
Ima	46	100,0	0	0,0	

## 5.5. ANALIZA PRIMENE TROMBOLITIČKE TERAPIJE U ZAVISNOSTI OD PROCENTA POČETNE PENUMBRE

### 5.5.1. Analiza primene trombolitičke terapije u zavisnosti od procenta početne penumbre (eksperimentalna grupa)

Nezavisne varijable: kategorije procenata početne penumbre na osnovu teorije mismatcha u eksperimentalnoj grupi (od 0–20%, od 20–100% i  $\geq 101\%$  početne penumbre). Ova podela je analizirana pomoću sledećih statističkih metoda: multivarijantne analize varijanse (MANOVA), univarijantne analize varijanse (ANOVA),  $\chi^2$  testa, logističke regresione analize (LRA), Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) analiza.

Zavisne varijable ili varijable ishoda su: procenat očuvane penumbre, površina očuvane penumbre i neurološki ishod.

Na osnovu multivarijantne analize varijanse (MANOVA), postoji visoko statistički značajna razlika između svih grupa nezavisnih varijabli, u odnosu na varijable ishoda, *Wilks' A* iznosi 0,30,  $F(6,190)=26,35$ , ( $p<0,001$ ).

Na osnovu univarijantnih analiza varijanse (ANOVA), postoji visoko statistički značajna razlika između grupa nezavisnih varijabli u odnosu na svaku od navedenih zavisnih varijabli ishoda ( $p < 0,001$ ) (Tabela 31).

**Tabela 31.** Kategorije početne penumbre u odnosu na ishode

Ishodi	0–20% početne penumbre		21–100% početne penumbre		≥101% početne penumbre		p
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
Procenat očuvane penumbre (%)	25,54	39,12	93,97	25,69	95,82	18,33	0,000
Površina očuvane penumbre(mm <sup>2</sup> )	-251,80	404,75	382,32	316,96	1317,11	775,99	0,000
Neurološki ishod	-8,00	14,73	5,37	11,11	7,84	8,24	0,000

Na osnovu Bonferroni post-hoc testa postoji visoko statistički značajna razlika grupe sa početnom penumbru manjom od 20% u odnosu na ostale dve kategorisane grupe početne penumbre (od 20–100% i ≥101%) na svim ishodima, dok statistički značajna razlika postoji kod pacijenata sa penumbrom od 20–100% i onih sa ≥101%, samo u odnosu na površinu očuvane penumbre ( $p < 0,001$ ).

Postoji visoko statistički značajna razlika u neurološkom ishodu kod pacijenata sa različitim procentualnim kategorijama početne penumbre, ( $p < 0,001$ ) (Tabela 32).

**Tabela 32.** Kategorije procenta penumbre i kategorije neurološkog ishoda

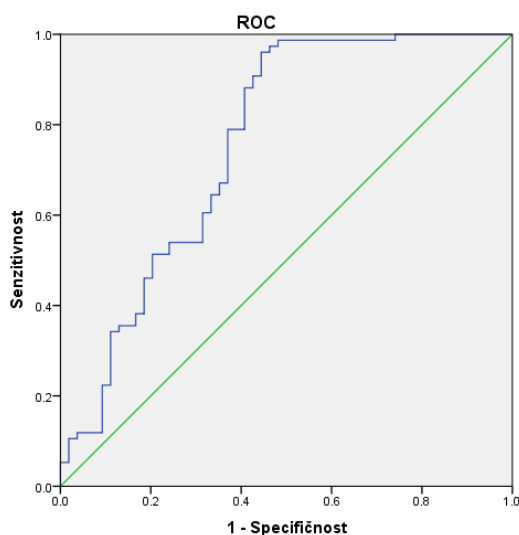
Neurološki ishod	Značajno pogoršanje		Nema promene		Umereno poboljšanje		Značajno poboljšanje		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Do 20% penumbre	7	46,7	3	20,0	3	20,0	2	13,3	<0,001
20–100% penumbre	3	7,3	3	7,3	14	34,1	21	51,2	
≥101% penumbre	2	4,5	3	6,8	13	29,5	26	59,1	
UKUPNO:	12	12,0	9	9,0	30	30,0	49	49,0	

Izračunata je optimalna prelomna tačka („cut off“ point) za R1 – umereni oporavak i R2 – značajan oporavak.

Predikcija za R1 je visoko statistički značajna (AUC 0,73,  $p < 0,001$ ), dok predikcija za R2 nije značajna ( $p > 0,05$ ), pri čemu je optimalna tačka preseka oko 80%. Ipak, na ovoj vrednosti i senzitivnost i specifičnost su relativno niske, te nije jasno kakva bi bila klinička značajnost ovog rezultata. Mnogo je značajnije razmotriti tačke u kojima se postiže visoka specifičnost, odnosno visoka senzitivnost. Na 20% penumbre, senzitivnost iznosi čak 0,97, što ukazuje da ispod ovog praga, praktično ne dolazi do neurološkog oporavka. Isto tako, na vrednosti penumbre većoj od 100%, specifičnost je zadovoljavajuća, uz relativno nisku senzitivnost u odnosu na tačku preloma od 101%, ukazuje da je uspešnost primenjene terapije relativno visoka iznad ove tačke preseka (Tabela 33) i (Grafikon 7).

**Tabela 33.** Predikcija R1 ili umereni oporavak na osnovu procenta penumbre u eksperimentalnoj grupi i odnos senzitivnosti i specifičnosti

Procenat početne penumbre	Senzitivnost	Specifičnost
19,45%	0,97	0,54
76,88%	0,67	0,61
101,10%	0,51	0,79



**Grafikon 7.** Predikcija umerenog oporavka na osnovu procenta penumbre u čitavoj eksperimentalnoj grupi ( $N=100$ )

### 5.5.2. Analiza primene trombolitičke terapije u zavisnosti od procenta početne penumbre (selekcionisana grupa)

Da bi se postigla optimalna senzitivnost i povećala specifičnost predikcije penumbre izvršena je homogenizacija uzorka, odnosno selekcija pacijenata, tako što su isključeni iz uzorka svi pacijenti sa krvnim sudovima koji dovode do visokog procenta smrtnosti (ACI i AB) bez obzira na primenjenu terapiju, kao i pacijenti koji su imali male infarkte (TOAST 3 – lakunarni infarkti). Na taj način je selektovana grupa od 71 pacijenta. Sve naredne analize urađene su na ovom uzorku (Tabela 34).

**Tabela 34.** Kategorije početnog procenta penumbre u selekcionisanoj grupi

Procenat penumbre po teoriji mismatcha	Selekcionisana grupa	
	N	%
0–20% početne penumbre	9	12,7
21–100% početne penumbre	27	38,0
≥ 101% početne penumbre	35	49,3
UKUPNO:	71	100,0

Na osnovu multivarijantne analize varijanse (MANOVA), postoji visoko statistički značajna razlika kategorisanih početnih procenata penumbre u odnosu na date ishode (površina i procenat očuvane penumbre i neurološki ishod) ( $p < 0,001$ ).

Na osnovu univarijantnih analiza varijanse (ANOVA), možemo da zaključimo da razlika između ovih grupa postoji na svakoj od navedenih zavisnih varijabli (Tabela 35).

**Tabela 35.** Kategorije procenta početne penumbre sa različitim ishodima u selekcionisanoj grupi

Ishodi	0–20% početne penumbre		21–100% početne penumbre		≥101% početne penumbre		p
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
Procenat očuvane penumbre (%)	17,11	35,60	96,50	25,27	97,52	10,91	0,000
Površina očuvane penumbre (mm <sup>2</sup> )	-333,33	462,97	462,30	275,30	1388,83	635,64	0,000
Neurološki ishod	-0,44	11,95	8,11	8,08	8,83	6,81	0,000

Na osnovu Bonferroni post-hoc testa postoji visoko statistički značajna razlika između grupe koja ima početnu penumbra manju od 20% u odnosu na ostale dve kategorije početne penumbre sa svim ishodima, dok visoko statistički značajna razlika između pacijenata sa penumbrom od 20–100% i onih sa 100% i više, postoji samo u pogledu površine očuvane penumbre ( $p < 0,001$ ).

Na osnovu hi-kvadrat testa, postoji visoko statistički značajna razlika u neurološkom oporavku kod pacijenata sa različitim procentom početne penumbre ( $p < 0,001$ ). Ipak, zbog malih frekvencija u velikom broju ćelija, ovu analizu treba uzeti sa rezervom (Tabela 36).

**Tabela 36.** Kategorisani procenti penumbre i kategorisani neurološki ishod

Neurološki ishod	Značajno pogoršanje		Nema promene		Umereno poboljšanje		Značajno poboljšanje		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Kategorije početne penumbre									
0–20%	2	22,2	2	22,2	3	33,3	2	22,2	<0,001
21–100%	1	3,7	0	0,0	8	29,6	18	66,7	
≥101%	1	2,9	1	2,9	10	28,6	23	65,7	
UKUPNO:	12	12,0	9	9,0	30	30,0	49	49,0	

## 5.6. ANALIZA PRIMENE TROMBOLITIČKE TERAPIJE U ZAVISNOSTI OD VELIČINE SRŽI INFARKTA

U našoj studiji postoji samo tri pacijenta sa površinom srži infarkta na CBV mapi preko 3000 mm<sup>2</sup> koji pripadaju eksperimentalnoj grupi, tako da nisu mogle biti ispitane statističke značajnosti zbog niskog procentom pacijenata sa velikom srži infarkta.

Površina srži infarkta od 3000 mm<sup>2</sup> na CBV mapi, se može pretvoriti u zapreminski ekvivalent, tako što se pomnoži površina sa debljinom preseka na CT perfuziji koja na našem CT iznosi 20 mm: 3000 mm<sup>2</sup> x 20 mm = 60 000 mm<sup>3</sup> = 60 ml. To je neophodno da bi se vršila komparacija sa drugim studijama.

Nije moguće dobiti adekvatan ROC na celoj eksperimentalnoj grupi (N=100) jer površina pod ROC krivom iznosi samo 0,66.



Najbolja prelomna tačka za srž infarkta iznosi 1050 mm<sup>2</sup>, pri čemu je senzitivnost 0,58, a specifičnost 0,84. Do neurološkog poboljšanja dolazi samo kod 46,2% pacijenata koji imaju srž infarkta manju od 1050 mm<sup>2</sup>, tako da ova prelomna tačka ne može biti prediktor ishoda.

Da bi se postigla optimalna senzitivnost i specifičnost predikcije veličine srži infarkta za primenu terapije, izvršena je homogenizacija uzorka, odnosno selekcija pacijenata, tako što su opet isključeni iz uzorka svi pacijenti sa okluzijama krvnih sudova koji dovode do visokog procenta smrtnosti (ACI i AB) i pacijenti koji su imali male infarkte (TOAST 3 – lakunarni infarkti). Tako je ponovo dobijena grupa od ukupno N=71 pacijenata, te su dalje analize urađene na ovom uzorku.

### 5.6.1. Predikcija neurološkog oporavka na osnovu veličine srži infarkta (selekcionisana grupa)

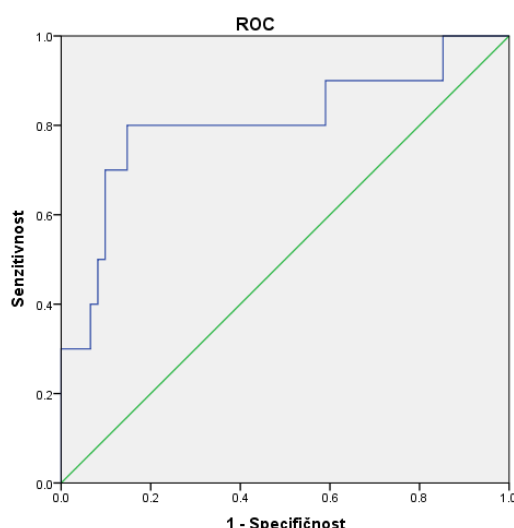
Površina perfuzionog deficita na CBV mapi predstavlja srž infarkta izraženu u mm<sup>2</sup>.

R1 – umereni oporavak i

R2 – značajan oporavak

Predikcija za R1 je visoko statistički značajna (AUC 0,807, p<0,001), dok predikcija za R2 nije značajna (p> 0,05).

Najoptimalniji presek za srž infarkta i umereni oporavak iznosi 1175 mm<sup>2</sup> je pri čemu je postignuta senzitivnost od 0,80, a specifičnost od 0,85 – distribucija CBV-a pravi presek na 76,1%. (Grafikon 8).



**Grafikon 8.** Predikcija neurološkog oporavka na osnovu veličine srži infarkta (CBV-a) u selekcionisanoj grupi (N=71)

Pacijenti koji su imali površinu srži infarkta manju od 1175 mm<sup>2</sup>, u 96,3% slučajeva su imali umereni oporavak (Tabela 37).

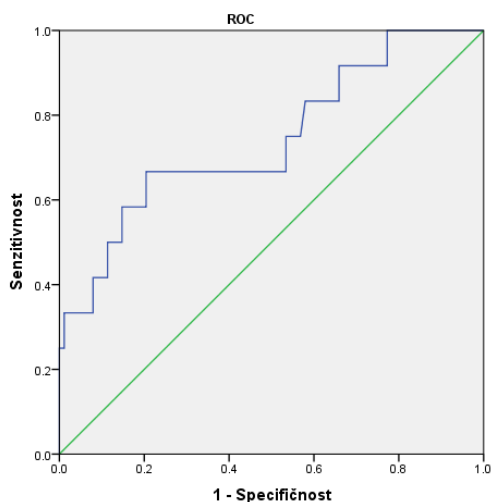
**Tabela 37.** Predikcija umerenog oporavka na osnovu srži infarkta na CBV mapi u selekcionisanoj grupi (N=71)

Srž infarkta na CBV mapi (mm <sup>2</sup> )	Nema poboljšanja		Umereno poboljšanje	
	N	%	N	%
<1175	2	3,7	52	96,3
≥1175	8	47,1	9	52,9
Ukupno:	10	14,1	61	85,9

Ako se površina 1175 mm<sup>2</sup> pretvara u zapreminski ekvivalent, onda se ona množi sa debljinom preseka od 20 mm na CT perfuziji: 1175 mm<sup>2</sup> x 20 mm = 23 500 mm<sup>3</sup> = 23,5ml. Time je omogućena lakša komparacija sa rezultatima drugih studija, u kojima su u većini slučajeva vrednosti izražene u mililitrima, odnosno cm<sup>3</sup>.

### 5.6.2. Predikcija smrtnosti na osnovu veličine srži infarkta (selekcionisana grupa)

Predikcija smrtnog ishoda je statistički značajna (AUC 0,742, p<0,05), u odnosu na srž infarkta ispod i iznad tačke preseka. Najoptimalnija tačka preseka za površinu srži infarkta iznosi 1448 mm<sup>2</sup>, pri čemu je senzitivnost 0,75, specifičnost 0,87, a distribucija CBV-a pravi presek na 84,5% (Grafikon 9).



**Grafikon 9.** Predikcija smrtnog ishoda na osnovu srži infarkta (CBV-a) u selekcionisanoj grupi (N=71)

Pacijenti koji su imali srž infarkta manju od 1448 mm<sup>2</sup> u selekcionisanoj grupi, u 98,3% slučajeva su preživeli. Pacijenti koji su imali srž infarkta veću od > 1448 mm<sup>2</sup> su imali skoro 14,7 puta veći rizik od smrtnog ishoda (Tabela 38).

**Tabela 38.** Predikcija smrtnog ishoda na osnovu površine srži infarkta na CBV mapi u selekcionisanoj grupi N=71

Srž infarkta na CBV mapi (mm <sup>2</sup> )	Preživelo		Nije preživelo	
	N	%	N	%
<1448	58	98,3	1	1,7
≥1448	9	75,0	3	25,0
Ukupno:	67	94,4	4	5,6

Površina od 1448 mm<sup>2</sup> se može pretvoriti u zapreminski ekvivalent, ukoliko se pomnoži sa debljinom preseka od 20 mm na CT perfuziji: 1444 mm<sup>2</sup> x 20 mm = 28 900 mm<sup>3</sup> = 28,9 ml. To je potrebno da bi rezultati mogli biti komparirani sa rezultatima drugih studija u kojima su u većini slučajeva vrednosti izražene u ml.

### 5.6.3. Korelacija neurološkog oporavka i smrtnosti na osnovu veličine srži infarkta i procenta očuvane penumbre u zoni ACM

Izdvojena je podgrupa pacijenata sa najučestalijim infarktomb u zoni irigacije ACM na čitavom uzorku (pacijenti iz eksperimentalne i kontrolne grupe), a bilo ih je ukupno N=97.

Ispitivana je korelacija između vremena dolaska u bolnicu, srži infarkta i procenta očuvane penumbre sa neurološkim oporavkom i smrtnim ishodom (Tabela 39). Neurološki ishod je analiziran kao razlika između NIHSS skora pri prijemu u bolnicu i na otpustu kao kontinuirana varijabla.

**Tabela 39.** Korelacija vremena dolaska u bolnicu, srži infarkta, procenata očuvane penumbre u odnosu na neurološki oporavak i smrtnim ishodom

Vreme sa radiološkim parametrima i neurološki ishodi	Neurološki ishod	Smrtni ishod
Vreme dolaska u bolnicu	-0,12	0,13
CBV	-0,39*	0,46**
Procenat očuvane penumbre	0,59**	-0,32*

\*p<0,05; \*\*p<0,001

Postoji visoko statistički značajna korelacija između procenta očuvane penumbre i neurološkog ishoda ( $r=0,59$ ,  $p<0,001$ ), ali i između CBV i smrtnog ishoda ( $r=0,46$ ,  $p<0,001$ ).

Statistički značajna korelacija postoji između CBV i neurološkog ishoda ( $r=-0,39$ ,  $p<0,05$ ), ali i između procenta očuvane penumbre i smrtnog ishoda ( $r=-0,32$ ,  $p<0,05$ ).

Ne postoji statistički značajna korelacija između vremena dolaska u bolnicu i neurološkog ishoda ( $r=-0,12$ ,  $p>0,05$ ), kao i između vremena i smrtnog ishoda ( $r=0,13$ ,  $p>0,05$ ).

Kako je cilj terapije neurološki oporavak, detaljnije smo ispitali prediktivnu moć dva radiološka parametra (CBV-srži infarkta i procenata očuvane penumbre) pomoću hijerarhijske regresije (Tabele 40 i 41).

**Tabela 40.** Povezanost CVB sa neurološkim oporavkom bez i sa poznavanjem procenta očuvane penumbre

Radiološki parametri	$\beta$	t	$R^2$	$\Delta R^2$
Korak 1			0,15**	
CBV	-0,39	-4,17**		
Korak 2			0,32**	0,17**
CBV	-0,23	-2,56*		
Procenat očuvane penumbre	0,45	4,95**		

Statistička značajnost: \* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,001$

**Tabela 41.** Povezanost procenta očuvane penumbre sa neurološkim oporavkom bez i sa poznavanjem CBV-a

Radiološki parametri	$\beta$	t	$R^2$	$\Delta R^2$
Korak 1			0,28**	
Procenat očuvane penumbre	-0,53	6,11**		
Korak 2			0,32**	0,05*
CBV	-0,23	-2,56*		
Procenat očuvane penumbre	0,45	4,95**		

\* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,001$

#### 5.6.4. Analiza lakunarnih infarkta u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi u odnosu na umereno i značajno neurološko poboljšanje

Ukupan broj lakunarnih infarkta na čitavom uzorku bio je N=20.

Iako je mali uzorak, na osnovu hi-kvadrat testa, postoji statistički značajna razlika između eksperimentalne i kontrolne grupe kod pacijenata sa lakunarnim infarktima u odnosu na umereno neurološko poboljšanje ( $p < 0,05$ ). U eksperimentalnoj grupi pacijenti sa lakunarnim infarktima nakon primene rtPA su imali umereno poboljšanje u 71,4% slučajeva, a nijedan pacijenat u kontrolnoj grupi nije imao poboljšanje (Tabela 42).

**Tabela 42.** Lakunarni infarkti (N=20) i umereno neurološko poboljšanje

Umereno neurološko poboljšanje	Nema		Ima		Ukupno		p
	N	%	N	%	N	%	
Eksperimentalna grupa	4	28,6	10	71,4	14	100,0	<0,05
Kontrolna grupa	6	100,0	0	0,0	6	100,0	

Ipak, statistički značajna razlika ne postoji između eksperimentalne i kontrolne grupe pacijenata sa lakunarnim infarktima u odnosu na značajno neurološko poboljšanje ( $p = 0,329$ ).

### 5.7. ANALIZA PROCENTA PENUMBRE NA OSNOVU MISMATCH TEORIJE I NEUROLOŠKOG ISHODA

#### 5.7.1. Analiza pacijenata sa procentom početne penumbre 20% i više u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi u odnosu na umereno i značajno neurološko poboljšanje

Postoji visoko statistički značajna razlika između eksperimentalne i kontrolne grupe pacijenata koji su imali 20% i više početne penumbre u odnosu na umereni neurološko poboljšanje ( $p < 0,001$ ). U eksperimentalnoj grupi pacijenti sa 20% i više mismatcha imaju umereno poboljšanje u 87,1% slučajeva, dok u kontrolnoj grupi nema umerenog poboljšanja (Tabela 43).

**Tabela 43.** Pacijenti sa 20% i više početne penumbre u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi i umereno neurološko poboljšanje

Umereno neurološko poboljšanje	Eksperimentalna grupa		Kontrolna grupa		p
	N	%	N	%	
Nema	11	12,9	14	100,0	<0,001
Ima	74	87,1	0	0,0	
Ukupno:	85	100,0	14	100,0	

Postoji visoko statistički značajna razlika između eksperimentalne i kontrolne grupe pacijenata koji su imali 20% i više početne penumbre u odnosu na značajno neurološko poboljšanje ( $p < 0,001$ ). U eksperimentalnoj grupi pacijenti sa 20 i više% penumbre imaju značajno poboljšanje u 52,9% slučajeva, dok u kontrolnoj grupi nema ni jednog pacijenta sa značajnim poboljšanjem (Tabela 44).

**Tabela 44.** Pacijenti sa 20% i više početne penumbre u eksperimentalnoj grupi i značajno neurološko poboljšanje

Značajno neurološko poboljšanje	Eksperimentalna grupa		Kontrolna grupa		p
	N	%	N	%	
Nema	40	47,1	14	100,0	<0,001
Ima	45	52,9	0	0,0	
Ukupno:	85	100,0	14	100,0	

Visoka statistički značajna razlika između ovih grupa identifikovana je i na osnovu multivarijantne analize varijanse ( $p < 0,001$ ).

Razlike na pojedinačnim dimenzijama ispitane su pomoću univarijantne analize varijanse. Postoji visoko statistički značajna razlika između eksperimentalne i kontrolne grupe pacijenata koji su imali 20% i više početne penumbre u odnosu na procenat očuvane penumbre, površinu očuvane penumbre i neurološki ishod ( $p < 0,001$ ) (Tabela 45).

**Tabela 45.** Pacijenata sa  $\geq 20\%$  početne penumbre u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi i procenat očuvane penumbre, površina penumbre i neurološki ishod

Ishodi	Eksperimentalna grupa		Kontrolna grupa		p	$\eta^2$
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD		
Procenat očuvane penumbre	94,93	22,07	2,22	4,19	0,000	0,72
Površina očuvane penumbre	866,21	759,52	-167,14	360,36	0,000	0,20
Neurološki ishod	6,65	9,76	-6,14	12,54	0,000	0,16

### 5.7.2. Analiza pacijenata sa procentom početne penumbre manjom od 20% u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi u odnosu na umereno i značajano neurološko poboljšanje

Ne postoji statistički značajna razlika između eksperimentalne i kontrolne grupe pacijenata koji su imali manje od 20% početne penumbre, u odnosu na umereno neurološko poboljšanje ( $p=0,131$ ). U eksperimentalnoj grupi 86, 7% pacijenata nije imalo poboljšanje nakon rtPA, a u kontrolnoj grupi ni jedan pacijent (Tabela 46).

**Tabela 46.** Pacijenti sa  $< 20\%$  penumbre u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi i umereno neurološko poboljšanja

Umereno neurološko poboljšanje	Eksperimentalna grupa		Kontrolna grupa		p
	N	%	N	%	
Nema	13	86,7	16	100,0	$>0,05$
Ima	2	13,3	0	0,0	
Ukupno:	15	100,0	16	100,0	

Ne postoji statistički značajna razlika između eksperimentalne i kontrolne grupe pacijenata koji su imali manje od 20% početne penumbre, u odnosu na značajno neurološko poboljšanje pacijenata ( $p=0,294$ ). U eksperimentalnoj grupi 93,3% pacijenata sa  $< 20\%$  penumbre nije imalo poboljšanje nakon rtPA, a u kontrolnoj grupi 100% (Tabela 47).

**Tabela 47.** Pacijenti sa < 20% početne penumbre i eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi i značajno neurološko poboljšanje

Značajno neurološko poboljšanje	Eksperimentalna grupa		Kontrolna grupa		p
	N	%	N	%	
Nema	14	93,3	16	100,0	>0,05
Ima	1	6,7	0	0,0	
Ukupno:	15	100,0	16	100,0	

Razlika između ovih grupa se ne može identifikovati na osnovu multivarijantne analize varijanse ( $p>0,05$ ). Zato su razlike na pojedinačnim dimenzijama ispitane pomoću univarijantne analize varijanse. Ne postoji statistički značajna razlika između eksperimentalne i kontrolne grupe pacijenata koji su imali manje od 20% početne penumbre u odnosu na površinu očuvane penumbre i neurološki ishod ( $p>0,05$ ), dok postoji izvesna razlika u procentu očuvane penumbre (Tabela 48).

**Tabela 48.** Pacijenata sa < 20% početne penumbre u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi i procenat očuvane penumbre, površina očuvane penumbre i neurološki ishod

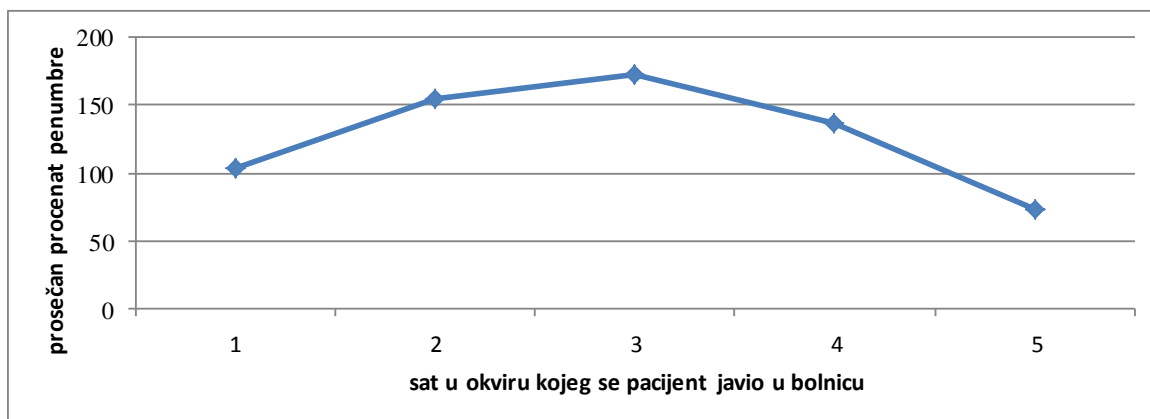
Ishodi	Eksperimentalna grupa		Kontrolna grupa		p	$\eta^2$
	M	SD	M	SD		
Procenat očuvane penumbre	25,54	39,12	3,82	12,62	0,044	0,13
Površina očuvane penumbre	-251,80	404,75	-264,06	601,22	0,948	0,00
Neurološki ishod	-8,00	14,74	-7,06	15,26	0,863	0,00

## 5.8. ANALIZA VREMENA U PREDIKCIJI OPORAVKA I SMRTNOSTI

Povezanost proteklog vremena i penumbre analizirana je po satima dolaska u bolnicu.

Na osnovu analize varijanse, ne postoji statistički značajna razlika početnog procenta penumbre u odnosu na vreme dolaska u bolnicu ( $p=0,73$ ) (Grafikon 10).





*Grafikon 10. Vreme dolaska u bolnicu i prosečan procenat penumbre*

Pomoću multivarijantne analize varijanse nije moguće identifikovati razliku u stepenu oporavka pacijenata u zavisnosti od proteklog vremena ( $p>0,05$ ). Razliku nije moguće uočiti ni pomoću univarijantne analize varijanse posmatrano na indikatorima oporavka pojedinačno ( $p>0,05$ ).

## 6. DISKUSIJA

AIMU je bolest koja karakteriše stariju populaciju, a prema podacima 2/3 svih moždanih udara se javlja iznad 65.godine života (148). Prosečna starost ispitanika u našoj studiji je iznosila 68. godina, a najveći procenat (60,8%) se nalazio u starosnoj grupi od 65–80 godina.

Podaci iz istraživanja pokazuju da se odnos učestalosti AIMU kod muškaraca i žena kreće od 1,20-1,29:1 (149). Rezultati naše studije koreliraju sa ovim podacima, jer je nešto veća zastupljenost bila pacijenata muškog (53,1%) u odnosu na ženski (46,9%) pol.

Najznačajniji faktor rizika za nastanak AIMU je arterijska hipertenzija (150). U EPITHEM studiji učestalost arterijske hipertenzije je iznosila oko 86,2% (143), što je veoma slično sa našim rezultatima (87%). Ostali faktori rizika u našem istraživanju su bili zastupljeni sledećim redosledom: kardiološka oboljenja 65,4%, dislipidemije 40,8%, pušenje u 26,9% i dijabetes melitus u 20%.

U većini studija u starijoj populaciji pacijenata, kardioembolizam je bio najčešći uzrok AIMU (151, 152, 153). U manjem broju studija ateroskleroza je bila najučestaliji uzrok (154), što korelira sa rezultatima naše studije. Ateroskleroza je uzrok u 44,6% slučajeva, dok

je na drugom mestu kardioembolizam (31,50%). Razlika u učestalosti uzroka AIMU između naše i ostalih studija postoji najverovatnije usled sledećih razloga:

- geografske, odnosno demografske specifičnosti;
- kardioembolizam kao uzrok ne bude odmah dijagnostikivan, odnosno zahteva detaljnije ispitivanje van neuroloških klinika i u prvom trenutku ovi pacijenti budu veoma često selektovani u grupu kriptogenih AIMU ( TOAST 5).

Prosečno vreme od početka nastanka simptoma do dolaska u bolnicu je iznosilo oko 2,5 sati, što se ne razlikuje u odnosu na druge studije (155, 156), ali su se pacijenti iz kontrolne grupe nešto ranije javljali nego pacijenti iz eksperimentalne grupe.

Tri četvrtine moždanih udara (74,6%) u našoj studiji je bilo u zoni irigacije a.cerebri medije, kao najčešće lokalizacije infarkta (157). Multicentrična studija 12 evropskih i australijskih centara na 4519 pacijenata (158), studija Sarikaya i sar (159), studija Saraj-a i sar (160) su ispitivale razliku u ishodu između infarkta anteriorne i posteriorne cirkulacije nakon primenjene rtPA. Prema njihovim rezultatima, infarkti anteriorne cirkulacije su bili zastupljeni od 87–89% slučajeva, a posteriorne cirkulacije od 11–13%, što je u potpunosti u skladu sa rezultatima našeg istraživanja (anteriorni sliv zastupljen u 86,9%, dok je posteriorni sliv u 13,1% slučajeva).

Veličina perfuzionih parametara na čitavom uzroku je ukazala da su najmanje površine perfuzionih deficita na CBV mapi, nešto veće na CBF mapi i najveće na MTT mapi baš kao i u drugim perfuzionim studijama (161,110).

U planu je bilo da se analizira leukoarajoza kao nezavisni faktor koji utiče na ishod moždanog udara (162) i kao takav nakon trombolize može da dvostruko poveća rizik za nastanak hemoragije nakon rtPA (163). S obzirom na činjenicu da je leukoarajoza bila zastupljena u 6% slučajeva u eksperimentalnoj grupi, to je bio nizak procenat za statističku obradu. Pacijenti u našoj studiji su bili dobro selekcionisani na osnovu radiološkog kriterijuma leukoarajoze, pa je uglavnom odlučeno da se takvim pacijentima ne aplikuje rtPA (izuzetak samo 6 pacijenata/100).

Prosečna vrednost NIHSS skora pri prijemu na čitavom uzorku je bila 13,90 poena, što odgovara kategoriji srednje-teškog moždanog udara. U sličnim studijama, kod kojih je primenjena rtPA početni NIHSS se kretao od 13-15 (164, 92), u NINDS studiji u proseku 14 (151) i EPITHET studiji takođe 14 poena (143).

Ne postoji statistički značajna razlika u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi u odnosu na starost, pol, učestalost odgovornog krvnog suda, pripadnost krvnom slivu, uzrocima moždanog udara i sledećih faktora rizika: postojanje hipertenzije, dislipidemija, alkoholizma, veličini perfuzionih deficita na perfuzionim parametrima, što je dobar pokazatelj da su ispitivane grupe kompatibilne, a samim tim i uporedive.

Statistički značajna razlika između eksperimentalne i kontrolne grupe postoji u odnosu na: vreme javljanja u bolnicu, pojedine faktore rizika: dijabetes, kardiološka oboljenja i pušenje, veličinu penumbre, procenat početne penumbre po teoriji ciljanog mismatcha i prosečan NIHSS skor pri prijemu.

Pacijenti iz kontrolne grupe su se ranije javljali u bolnicu i to u drugom satu (30,3%), dok su pacijenti iz eksperimentalne grupe se češće javljali u trećem satu (44%).

Prosečan početni NIHSS skor u eksperimentalnoj grupi je bio 14,56, dok je u kontrolnoj grupi bio 11,7 poena, što znači da su pacijenti u eksperimentalnoj grupi pri prijemu imali nešto veći NIHSS skor, odnosno ozbiljniji neurološki deficit. To je posledica selekcije pacijenata, jer se pacijentima sa niskim NIHSS skorom do 4 ne primenjuje rtPA, a oni kao takvi spadaju u kategoriju lakših moždanih udara. Zato je u kontrolnoj grupi koja nije primila alteplazu bilo više pacijenata sa lakšim moždanim udarom (16,7%). Težih moždanih udara je u manjem procentu bilo i u kontrolnoj (6,7%) u odnosu na eksperimentalnu grupu (11%).

Dijabetes melitus kao faktor rizika je bio zastupljeniji u eksperimentalnoj grupi, a kardiološka oboljena i pušenje u kontrolnoj grupi.

Postoji razlika između eksperimentalne i kontrolne grupe na osnovu početnog procenta penumbre na bazi teorije mismatcha. Neke studije su koristile različite obrasce ili modele mismatcha: apsolutni CBF/CBV (93), apsolutni CBV/MTT (165), relativni MTT/TTP (time to peak parametar) (166), relativni CBF/MTT (167), a u našoj studiji je korišćen apsolutni mismatch CBF/CBV. CBV parametar predstavlja ireverzibilno oštećenje tkiva, indikator je srži infarkta i kao takav je korišćen u velikom broju studija (88, 89, 90). Volumen ili površina koja pokazuje redukciju perfuzije na CBV korelira sa finalnim infarktoma na kontrolnom CTk, ukoliko postoji rekanalizacija krvnog suda (168). Na CT perfuziji CBV visoko korelira sa DWI mapom i široko je u upotrebi u aproksimaciji srži infarkta (124).

U našoj studiji MTT parametar nije korišćen u mismatchu jer su studije pokazale da MTT precenjuje veličinu infarkta, tj. registruje benignu oligemiju (169). Wardle i sar (161) su u studiji u Engleskoj pokazali da se vizualizacioni naspram kompjuterskog modela međusobno ne razlikuju u preciznosti i tačnosti u proceni srži infarkta i penumbre. I kod softverskih modela postoji mogućnost greške u proceni tkiva u riziku i srži infarkta, te se sve onda opet mora svesti na vizualizacionu kontrolu parametara. Vizuelna procena u evaluaciji perfuzionog imaging je veoma jednostavna, može se veći uzorak analizirati za kraće vreme i može biti generalizovana u odnosu na kompjuterski model postprocesinga. Revijalni članak o CT perfuziji o AIMU iz 2013. godine daje meta analizu o tačnosti CT perfuzije (170). Vizualizacioni metod procene srži i penumbre koristilo je 13 studija, dok su samo dve studije koristile „threshold“ ili kompjuterski model. Postojala je približno ista senzitivnost i specifičnost oba pristupa u dijagnostičkoj preciznosti. Problem kompjuterskih modela u

proceni patološkog od normalnog tkiva mozga je što ne postoje standardi u postprocesingu kompjuterskog modela, multipli perfuzioni parametri mogu da se kalkulišu na različitim vrstama softvera različitih proizvođača, ali još uvek ne postoji jedinstveni konsenzus koji su parametri i njihov međusobni relativni mismatch najvalidniji za primenu terapije (171). Manji broj studija smatra da je vizualni pristup mismatcha neprecizan (172).

U eksperimentalnoj grupi je u 85% slučajeva postojao mismatch veći od 20% (ciljana penumbra po teoriji mismatcha), dok je u kontrolnoj grupi postojao samo u 46,6%. To znači da je u eksperimentalnoj grupi najveći broj pacijenata selektovan za primenu trombolitičke terapije, između ostalih kriterijuma i na osnovu kriterijuma postojanja ciljane penumbre. Više od polovine pacijenata u kontrolnoj grupi nije imao ciljanu penumbriu. Deo pacijenata iz kontrolne grupe koji su imali ciljanu penumbriu odnosno mismatch, nisu primili rtPA zbog neispunjenja neuroloških kriterijuma za primenu iste (nestabilan neurološki deficit, nizak ili suviše visok NIHSS skor) ili prisustva drugih bolesti i stanja koje nisu povezane sa AIMU, a predstavljaju kontraindikacije za primenu rtPA (prisustvo hematurije, rektoragije, metroragije, ne dobijanje saglasnosti od strane rodbine za primenu rtPa, niske vrednosti trombocita, prisustvo subkutanog hematoma na poglavini kao posledica pada u trenutku nastanka moždanog udara...).

U mnogim studijama smrtni ishod je bio češći u eksperimentalnoj nego u kontrolnoj grupi nakon primenjene alteplaze ili je učestalost smrtnog ishoda bila slična u obe grupe. Studije kod kojih je primenjena rtPA, a koje nisu vođene perfuzionim imidžingom su imale sledeće rezultate smrtnog ishoda u eksperimentalnoj u odnosu na placebo grupe: studija Clarka 18,3% : 4,2% (173), u Klivlend studiji 15,7% : 5,1% (140), u NINDS studiji 12,8% : 15,7% (151). U studijama vođenim perfuzionim imidžingom smrtnost se kreće od 26,6% u eksperimentalnoj grupi u terapijskom prozoru do 6h (174), 14,5% u studiji Obaha i sar (175) vođenom CT perfuzijom za primenu alteplaze i 12% u studiji Parsonsa i sar (176), u kojoj su pacijenti selektovani na osnovu DWI/PWI imidžinga. Ovi rezultati najviše koreliraju sa rezultatima našeg istraživanja (mortalitet 12% u eksperimentalnoj grupi) i svrstavaju se u studije sa nižim procentom rane smrtnosti (do mesec dana) uz statistički značajnije preživljavanje u eksperimentalnoj u odnosu na kontrolnu grupu, što je posledica dobre selekcije pacijenata za primenu alteplaze.

U našem istraživanju pacijenti koji su preminuli su bili stariji (prosečna starost 72, 14 godina), u odnosu na pacijente koji su preživeli (prosečna starost 67, 45 godina). Slične studije pokazuje da su pacijenti oboleli od moždanog udara, a stariji od 72 godina, su imali veći rizik od mortaliteta ukoliko su lečeni intravenskom trombolitičkom terapijom ili endovaskularnim procedurama, za razliku od pacijenta koji su imali 72 ili manje godina (177). Starost pacijenta (>70 godine) negativno utiče na kratkoročno preživljavanje (prvih mesec dana bolesti), ali i dugoročno preživljavanje (nakon tri meseca i godinu dana od početka bolesti) te predstavlja nezavisan prediktor mortaliteta u većini publikovanih radova

(178, 179). Starije osobe češće imaju komorbiditete, moždani udar je težeg stepena i postoji predispozicija za razvoj različitih komplikacija, što doprinosi lošijem ishodu AIMU (180, 181).

NINDS I PROACT studije ukazuje da su veliki infarkti odgovorni za nastanak hemoragije nakon reperfuzione terapije (182, 183). Na nekontrastnom MSCT endokranijuma to je hipodenzitet koji zahvata više od 1/3 teritorije ACM ili ASPECT skor manji od 7 (184). Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE) studija je potvrdila statistički značajan porast rizika od simptomatske hemoragije kod pacijenata sa velikom površinom odnosno zapreminom infarkta (185, 186). Ukoliko je dokazana velika srž infarkta bilo kojim dijagnostičkim modalitetom (nativni CT, CTP, SPECT, DWI, Xenon CTP), onda se srž infarkta smatra visoko specifičnim prediktorom lošeg neurološkog ishoda. Veliki volumen srži u smislu hipoatenuacije na nativnom CT reflektuje vazogeni edem i predstavlja kontraindikaciju za primenu intravenske rtPA i endovaskularnih tretmana. Definicija velike srži, prema ECASS studiji, predstavlja 1/3 ili više od volumena teritorije a.cerebri medije ili aproksimativno 70–100ml infarkta, što predstavlja grubu korelaciju sa ASPECT skorom manjim od 7 (187, 188).

Inouse i sar (189) su prikazali u svojoj studiji na osnovu CT perfuzije, da srž infarkta veća od 53ml predstavlja maligni profil koji je kontraindikacija za primenu rtPa, a ukoliko ovakav pacijent primi terapiju, ima tendenciju ka lošijem ishodu. Druge studije su pokazale da ni jedan infarkt koji je veći od 70ml viđen naprednim tehnikama, nije doveo do pozitivnog neurološkog ishoda (186, 188, 190).

MR endokranijuma sa DWI-om ukazuje da infarkti čija je zapremina veća od 70ml, predstavljaju maligni profil za primenu reperfuzione terapije (191, 192).

Souza i sar (193) smatraju da određivanje veličine ishemijske lezije CTP-om i DWI-om ne mora biti suviše precizno, ali da je neophodno ovima metodama definisati šta su to velike i male lezije za primenu rtPA (Najveći broj studija definiše te lezije u odnosu na „cut off point“ 70 ml, ispod 70 ml su manji a iznad su veliki infarkti). Preliminarni rezultati multicentričnih studija predlažu da se perfuzioni imidžing koristi za selekciju pacijenata koji su kandidati i za endovaskularne procedure i iznad 8h od početka bolesti (194). U svom radu Wu i sar su došli do zaključka nakon CT perfuzije, da ukoliko je srž infarkta veća od 30cm<sup>2</sup>, pacijenti imaju loš ishod (195).

Na osnovu prethodnih istraživanja u našoj studiji postavljena je hipoteza da ukoliko je srž infarkta na CBV mapi manja od 3000 mm<sup>2</sup> onda je pogodna za primenu rtPA, suprotno tome da pacijenti koji imaju CBV veći od 3000 mm<sup>2</sup> predstavljaju nepogodne infarkte za primenu intravenske trombolitičke terapije. U našoj studiji bilo je ukupno tri pacijenta iz eksperimentalne i jedan iz kontrolne grupe sa površinom srži infarkta većom od 3000 mm<sup>2</sup> (60ml). S obzirom da je to mali broj pacijenata, statističke analize nisu mogle biti urađene.

Sva četiri pacijenata su imala neki oblik intracerebralne hemoragije kao komplikaciju i svi pacijenti su umrli su tokom hospitalizacije. U eksperimentalnoj grupi kod 2 pacijenta se razvila simptomatska hemoragija, kod druga dva pacijenta – jednog iz eksperimentalne i jednog iz kontrolne grupe je bila prisutna asimptomatska hemoragija po petehijalnom tipu 2. Ovakvo nizak procenat velikih infarkta je prisutan u našoj studiji zbog dobre selekcije pacijenata za primenu rtPA, pri čemu su se neurolozi vodili činjenicama da pacijentima sa velikim infarktima ne treba primeniti rtPA. Ukoliko je ASPECT skor bio niži od 7 na inicijalnom nekontrastnom CT pregled, u većini slučajeva se odustajalo od primene trombolitičke terapije, pa se takvim pacijentima i uglavnom nije primenjivala CT perfuzija, a pacijent se nije izlagao nepotrebnom zračenju niti aplikaciji jednog kontrastnog sredstva. Ovi kriterijumi su najvećem broju slučajeva poštovani tokom praktičnog rada. Sa druge strane, naša studija je bila limitirana merenjima koja su izražena u površinama ( $\text{mm}^2$ ), a ne u zapreminskim vrednostima. Zbog tehničkih ograničenja MSCT aparata, veliki infarkti ne mogu biti u celini pregledani perfuzijom (u našoj studiji pokrivenost endokranijuma CT perfuzijom je iznosila 20 mm). U tu svrhu, za procenu malignih profila infarkta je mnogo bolje primeniti PWI sa DWI jer se može eksplorisati čitav endokranijum. Ipak, rezultati podržavaju hipotezu da pacijenti koji su imali površinu CBV manju od  $3000 \text{ mm}^2$  su pogodni, a CBV veću od  $3000 \text{ mm}^2$  nisu pogodan za primenu rtPA zbog velikog rizika od nastanka simptomatske hemoragije kao uzroka smrtnog ishoda.

Simptomatska intracerebralna hemoragija je najozbiljnija komplikacija kod akutnog ishemijskog moždanog udara, a javlja se 10 puta češće (182, 136) kod pacijenata koji su primili intravensku trombolitičku terapiju, u odnosu na pacijente koje nisu imali ovu vrstu terapije. Takođe, simptomatsko krvarenje povećava rizik od smrtnosti za oko 10 puta (196), a sa radiološkog aspekta može se smatrati surogat markerom ishoda kod bolesnika kojima je moždani udar lečen intravenskom primenom rtPA (197, 198). Postoji jedinstveni konsenzus da se smanji učestalost simptomatske hemoragije primenom perfuzionih metoda, određivanjem pacijenata koji će imati nizak i visok rizik od simptomatske hemoragije i proširivanjem terapijskog prozora za primenu reperfuzione terapije. Ovakav rezultat su pokazala studija Lin-a i sar (199) koja su se bazirala na MR perfuzionom imidžingu i mismatchu. Da bi se minimizirale komplikacije nakon rtPA, ovu terapiju moraju primiti samo pacijenti koji će imati koristi od nje, zato je neophodna evaluacija hemodinamskog stanja mozga pre primene trombolitičke terapije. Svojom brzinom i dostupnošću, skener u odnosu na druge dijagnostičke modalitete, ima mogućnost primene multimodalnog protokola za AIMU, u smislu primene naprednih tehnika: CTP I CTA nakon nekontrastnog standardnog imidžinga. U odnosu na MR imidžing CTP štedi vreme, a u odnosu na CTP Xenon, CTP dinamska perfuzija je široko rasprostranjena i dostupna u svetu (168).

U prospektivnim studijama i meta analizama procenat simptomatske intracerebralne hemoragije se kreće od 6,4%–15,7% kod pacijenata koji su primili rtPA, a 0–3,4% kod

pacijenata koji su bili kontrolna (placebo) grupa (181, 140, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207). U poređenju sa studijama u kojima su pacijenti selektovani za primenu trombolitičke terapije na osnovu nativnog CT glave bez primene perfuzionih metoda, simptomatska hemoragija se znatno češće javljala (u NINDS studiji u 6,4% i PROACT studiji u 10% slučajeva) (182, 183).

Studije u kojima su pacijenti primili rtPa, a selekcija je vršena na osnovu perfuzionog imidžing, simptomatsko krvarenje se kreće od 3,6% (208), zatim u studiji Obach-a i sar oko 6,4% (175) i u EPITHET studiji 7,6% (143).

U eksperimentalnoj grupi kod naših pacijenata koji su selektovani za primenu rtPA, na osnovu CT perfuzije, simptomatsko krvarenje nakon primenjene terapije je iznosilo 3%, dok se u kontrolnoj grupi javilo u 0% slučajeva, što znači da je pojava simptomatske intracerebralne hemoragije u našoj studiji bila veoma retka (samo 3 slučaja). Ovaj procenat se smatra niskim, jer kao što je i prethodno objašnjeno, to je posledica dobre selekcija pacijenata na osnovu perfuzionog imidžinga za intravensku primenu trombolitičke terapije.

U našoj studiji smrtnost je povezana sa okluzijama velikih krvnih sudova: ACI i AB. Rekanalizacija nakon rtPA na velikim krvnim sudovima je udružena sa lošijim ishodom i mortalitetom kod teških oblika moždanog udara. (209, 210, 211, 212, 213, 214). Što je veći krvni sud, veličina tromba koji dovodi do okluzije ili visoko stepene stenozе je veća, a rekanalizacija je manje uspešna (215, 216, 217, 218, 219). Ukoliko je rekanalizacija manje uspešna, onda je smrtnost veća i neurološki ishod lošiji. Mortalitet kod okluzija ACI u studijama se kreće od 26% do 41,5% (220, 221, 222, 223). Naši rezultati nisu u skladu sa postojećim rezultatima, jer je smrtnost nešto veća kod ACI (54,6%). Visok procenat smrtnog ishoda je zbog toga što infarkti, kod kojih je bio odgovaran krvni sud ACI, su imali veću srž. Okluzija distalne ACI dovodi u rizik preko 200ml regije mozga za nastanak infarkta. Kolika će se srž razviti nakon tromboze ACI, pre svega zavisi od statusa kolaterala. Međusobno inverzno zavisni parametri u toku razvoja ishemije su srž i penumbra (224). Dobro razvijene kolaterale daju malu srž, veliku penumbru i veliki mismatch. Obrnuto, ukoliko su slabo razvijene kolaterale, onda je srž mnogo veća, penumbra manja i mismatch manji. S obzirom na činjenicu da kod svakog pacijenta nije urađena CT angiografija, moguće je da pacijenti koji su imali veće srži infarkta kod simptomatske ACI, nisu imali dobro razvijene kolaterale.

Uspešna rekanalizacija kod velikih krvnih sudova se postiže u najviše 20% slučajeva (216, 217, 218). Rekanalizacija je najmanje uspešna na ACI upravo zbog najvećeg dijametra krvnog suda, a samim tim i najvećeg tromba. U ekstrakranijalnom segmentu ACI rekanalizacija se može postići u 6%, a u intrakranijalnom segmentu (terminalni deo ACI) u 8% slučajeva, a ukoliko se i dogodi rekanalizacija samo 18% pacijenata pokazuje neurološko poboljšanje (225). Bathi i sar su dobili rezultate da se uspešna rekanalizacija i ekstra i intrakranijalne ACI postiže kod samo 17% pacijenata (216). Pacijenti sa okluzijama velikih

krvnih sudova, kao što je terminalni deo ACI, slabo daju odgovor na rtPA, te bi ova grupa pacijenata trebala da bude ciljna grupa za mehaničku trombektomiju (226, 227).

Akutna tromboembolija bazilarne arterije se javlja u oko 10% svih moždanih udara (228). Naši rezultati su u skladu sa dostupnim izvorima (7,7% na čitavom uzorku AIMU je u irigacionom području AB). Mortalitet kod tromboembolizma AB je visok i kreće se od 70–80% nakon terapije (229, 230). Ukoliko se nakon primene rtPA, dogodi uspešna rekanalizacija, preživljavanja se kreće od 50–75%, a ukoliko perzistira okluzija usled neuspešne rekanalizacije ili terapija nije uopšte primenjena, preživljavanje se postiže od 0–10% slučajeva (231, 232). Neke studije su pokazale da pacijenti bez i sa minimalnom rekanalizacijom AB završavaju letalno u 60% slučajeva (233). Shchonewille i sar su u doneli zaključak da je oko 36% pacijenata koji su lečeni rtPA, nakon 30 dana završili letalno, a da je zaostao težak neurološki deficit bez poboljšanja u oko 68% slučajeva nakon primenjene rtPA (234). U studiji Sairanen i sar, smrtnost nakon rtPA je iznosila 41,4% što je u korelaciji sa drugim studijama (233). Većina ovih studija nisu selekcionisane na osnovu perfuzionih metoda, jer se CT perfuzija zadnjeg sliva veoma retko koristi u istraživanju, te nema odgovarajućih studija za poređenje. U našoj studiji mortalitet je bio nešto niži (20%) kod infarkta AB u eksperimentalnoj grupi, što se može objasniti malim uzrokom, te je dalje ispitivanje u tom smislu neophodno.

Postoji statistički značajna razlika očuvanosti penumbre (i u procentima i u površini) i bolji neurološki ishod (umeren i značajan) kod pacijenata koji nisu bili dijabetičari u odnosu na dijabetičare, što je u korelaciji sa većinom studija. Dijabetičari imaju teže oblike moždanog udara (235), ranu progresiju infarkta i teže simptome (236, 237). Hiperglikemija dovodi do ateroskleroze na perforantnim granama, arteriolama, ali i na velikim krvnim sudovima, delujući kako na mikroangiopatskom, tako i makroangiopatskom nivou. Nastaju okluzije perforantnih grana, nemogućnost razvoja kolateralne cirkulacije i narušavanje autoregulacije. U stanjima hiperglikemije dolazi do povećane produkcije laktata, koja negativno utiče na penumbru i dovodi do njenog gubitka (235). Hiperglikemija smanjuje uspešnost rekanalizacije i povećava verovatnoću hemoragijske transformacije nakon primenjene rtPA (238, 239).

U našoj studiji pušači su imali manji konačni infarkt od nepušača, manje očuvanu penumbru i lošiji neurološki ishod. Ako se obrati pažnja na distribuciju pacijenata po grupama vidi se da je veliki broj pacijenata u kontrolnoj grupi imao faktor rizika pušenje. Pošto su pušači bili zastupljeniji u grupi koja nije primili alteplazu, postoji mogućnost da su zbog toga imali lošije radiološke i neurološke ishode. Ali, to se ne sme pripisati isključivo neprimenjenoj terapiji. Postoje studije kod kojih su pušači imali znatno lošije ishode u odnosu na nepušače, uprkos primenjenoj terapiji (240). U studiji Man-a i sar su primenjene endovaskularne procedure u terapiji AIMU. Pušenje je bilo povezano sa aterosklerozom na velikim krvnim sudovima, sa lošijim neurološkim ishodom i većim konačnim infarktom.



Poznato je da pušenje dovodi do oštećenja zida krvnog suda i poremećaja na nivou mikrocirkulaciji usled ubrzanog oštećenja endotela (241, 242).

Pacijenti sa faktorima rizika koji su pripadali grupi kardioloških oboljenja su pacijenti kod kojih je najčešće kardiogeni embolizmom uzrok AIMU. Ovi bolesnici su imali znatno veće očuvanje penumbre i bolji neurološki ishod (umereno neurološko poboljšanje) nego pacijenti bez kardioloških rizika. Poznato je na osnovu kliničkih i eksperimentalnih studija da ukoliko se kardiogeni embolizam leči alteplazom, javlja se brza rekanalizacija koja posledično dovodi do neurološkog poboljšanja i manjeg konačnog infarkta (243, 244). Brza rekanalizacija dovodi do kompletne restitucije protoka, dok postepena i spora rekanalizacija dovodi do proksimalne fragmentacije tromba koji se razloži, dovodi do naknadne distalnije embolizacije i kontinuirane migracije tromba (245). Kardioembolijski tromb je uniforman i bogat fibrinom, tako da alteplaza deluje na tromb veoma penetrantno i homogeno, brzo i kompletno ga razbija što predstavlja obrazac brze rekanalizacije (246). Sa druge strane, druga vrsta tromba je dobro organizovan (aterosklerotski), dominantno sastavljen od trombocita, manje je pogodan za rtPA i njegovo liziranje je ograničeno. To dovodi do neuniformnog razmekšavanja i degradacije tromba, tako da se delimično lizirani tromb u izvesnom smislu „načet“, postaje manji i kao takav migrira ka distalnijem delu krvnog suda (247). To se opisuje kao postepena i spora rekanalizacije, koja je najčešće udružena sa manjim procentom neurološkog oporavka i lošijim dugoročnim funkcionalnim ishodom u odnosu na brzu rekanalizaciju. Ovim mehanizmom se može objasniti zašto u našoj studiji pacijenti iz grupe TOAST 2 (41,5%) češće imaju značajniji neurološki oporavak od pacijenata iz grupe TOAST 1 ili aterosklerozom velikih krvnih sudova (37%). Takođe ovom teorijom se može objasniti zašto je najveći broj pacijenata sa nepoznatim AIMU-TOAST 5 u našoj studiji imao najveću površinu očuvane penumbre, manji konačni infarkt i značajno neurološko poboljšanje u grupi kriptogenih AIMU. Pretpostavlja se da pacijenti u grupi TOAST 5 su pacijenti koji imaju okultna, neprepoznata kardiološka stanja koja su izvor embolusa i u značajnom procentu je kardioembolizacija moguć uzrok AIMU (248, 249). Neke publikacije daju podatke da više od polovine pacijenata sa kriptogenim AIMU imaju neprepoznat kardioembolizam kao uzrok (250). S druge strane, u našoj studiji pacijenti sa kardiovaskularnim rizicima su bili značajno prisutni i u kontrolnoj grupi, tako da postoji mogućnost da je došlo do spontane rekanalizacije krvnog suda (251) u grupi koja nije primila terapiju.

Rezultati naše studije pokazuju da su alkoholičari imali veći konačni infarkt od pacijenata koji nisu alkoholičari. Postoji nekoliko teorija koje pokušavaju da objasne patofiziologiju nastanka infarkta kod dugogodišnjih alkoholičara. Jedna od teorija je da neurointoksikacija alkoholom dovodi do hiperglikemije koja izaziva aterosklerozu, ali je ova teorija odbačena. Pojava slobodnih radikala, ali i teorija vazospazama mogu da igraju ulogu u nastanku infarkta kod alkoholičara. Smatra se da etanol u akutnoj fazi najverovatnije utiče na stvaranje veće srži infarkta, a samim tim i većeg konačnog infarkta (252).

Postoji granična statistička značajnost za hipertenziju kao faktor rizika u odnosu na značajno neurološko poboljšanje. Naime, značajno neurološko poboljšanje se javljalo češće kod pacijenata koji nisu bolovali od hipertenzije. Hipertenzija dovodi do ateroskleroze i indukuje kompleks patoloških promena na arterijama i arteriolama (253, 254). Kliničke i epidemiološke studije su pokazale da hipertenzija ima značajnu ulogu u razvoju ateroskleroze na velikim krvnim sudovima (TOAST 1) i nastanka teritorijalnih infarkta, ali utiče i na patogenezu infarkta na malim krvnim sudovima (lakunarni infarkti) (TOAST 3) (255).

Samim tim ako hipertenzije češće dovodi do TOAST 1, onda pacijenti sa makroangiopatijom imaju teže infarkte i teži neurološki deficit, a uprkos primeni terapije i manji procenat rekanalizacije na velikim krvnim sudovima, u odnosu na pacijente sa kardiogenim etiopatogenezom, koje smo objasnili u prethodnim izlaganjima.

Lakunarni infarkti (TOAST 3) čine od oko 19%–25% svih infarkta i ne moraju uvek biti benignih karakteristika (256, 257). Nešto niži procenat lakunarnih lezija je bio u našoj studiji 15,4% , zato što je CTP kao dijagnostička procedura manje senzitivna za lakunarne infarkte, a MRI je metoda izbora (258). U studiji Fuentes i sar pacijenti sa lakunarnim infarktima, su imali najmanji rani neurološki oporavak u smislu redukcije NIHSS nakon rtPA, u odnosu na druge pod tipove moždanog udara, ali je zato rizik od lošeg funkcionalnog ishoda bio najniži (259). Ovi rezultati su u skladu sa našim, jer u grupi pacijenata sa lakunarnim infarkta u malom procentu postojalo značajno neurološko poboljšanje nakon primenjene rtPA. Okluzije penetrantnih arterija dovode do ishemijskog područje koje je male površine/zapremine. Penetrantne arterije nemaju dobro razvijenu kolateralnu cirkulaciju, koja je karakteristična za velike krvne sudove. Ukoliko nema kolaterala, dolazi do brže progresije penumbre u definitivnu ishemiju i postojanje malog – rezidualnog mismatcha, koji je jako teško proceniti imidžingom (260). Sa druge strane zbog male srži infarkta, postoji korelacija sa povoljnim dugoročnim funkcionalnim ishodom. To znači da je kod pacijenata sa lakunarnim infarktima neophodna brza rekanalizacija, koja se ređe dešava, jer se ovi pacijenti kasnije javljaju lekaru nego pacijenti sa težim neurološkim deficitima. Pošto ovi pacijenti imaju niži ulazni NIHSS skor, onda je niži i stepen mortaliteta i ne javlja se simptomatska intrakranijalna hemoragija nakon trombolize (261, 262). To je u potpunoj korelaciji sa rezultatima naše studije (mortalitet 0% i simptomatska hemoragija 0%). Forester i sar su na osnovu PWI/DWI mismatcha dokazali da postoji evolucija lakunarnih lezija: porast u veličini, reverzibilnost, kod pojedinih i stacionarna veličina koje podržavaju odluku o primeni trombolitičke terapije (263). I naši rezultati sugerišu da bi trebalo pacijentima sa lakunarnim infarktima primeniti rtPA. Postojalo je statistički značajno umereno neurološko poboljšanje kod pacijenata sa lakunarnim infarktima koji su primili rtPA, u odnosu na pacijente koji nisu dobili terapiju.

Informacije koje se mogu dobiti na osnovu CT perfuzije su jedinstvene i ne možemo ih dobiti na osnovu kliničkih podataka, nativnog CT pregleda i CT angiografije (264). Buffalo

Stroke Groupe je donela zaključak da analizom CTP i selekcijom pacijenata na osnovu iste u terapiji rTPA, van vremenskog prozora je bezbedno, efektivno i dovodi do poboljšanja kliničkog ishoda pacijenta (265). Ovi pacijenti nisu komparirani sa kontrolnom grupom koja je lečena rtPa i bez penumbra imaging. Drugi autori studija, na primer Hasan i sar su došli do zaključka da ne postoji korist od CTP u smislu boljeg funkcionalnih ishoda, ranog neurološkog poboljšanja, manjeg procenta intrakranijalne hemoragije i intrahospitalnog mortaliteta (266). U našoj studiji CTP je doprinela umerenom i značajnom neurološkom poboljšanju, niskom procentu hemoragije i nižem procentu smrtnosti nakon primenjene rtPA. Zhu i sar su pokazali da CTP daje jedinstvene informacije o penumbri, da su ti podaci klinički relevantni u smislu predikcije kliničkog ishoda, što je u korelaciji sa rezultatima našeg istraživanja (267). CTP je bila nezavisni prediktor funkcionalnog ishoda, pored drugih prediktora kao što je starost pacijenta, NIHSS i lokalizacija okluzije. Penumbra je sinonim pozitivnog ishoda ukoliko postoji rekanalizacija krvnog suda, a ukoliko nema rekanalizacije, dolazi do lošeg ishoda (268). Tong i sar (269) i Wardlaw i sar (161) su objavili studije u kojoj je NIHSS skor visoko korelira sa volumenom lezije na PWI, ali u izvesnoj meri i sa DWI lezijom. Kod velikog broja pacijenata koji su imali mismatch, NIHSS skor je visoko korelirao sa perfuzionim deficitom, mnogo značajnije nego sa srži infarkta (270,271,272). Zato se smatra da je NIHSS skor surogat marker za veličinu perfuzionih deficita kod infarkta prednjeg sliva. Neke studije su pokazale da postoji ipak i relativno dobra korelacija i između NIHSS skora i srži infarkta (267). Sve pomenute studije su se odnosile na infarkte u prednjem slivu. U našoj studiji na kontrolnom CT pregledu je meren procenat očuvane penumbre kao radiološki parametar pozitivnog ishoda i indirektnog indikatora rekanalizacije. Procenat očuvane penumbre visoko statistički korelira sa NIHSS promenama, jer što je veći procenat penumbre očuvan, to je neurološko poboljšanje bilo izraženije, veće preživljavanje i manja smrtnost. Takođe je u manjoj meri postojala i povezanost između srži infarkta i NIHSS skora. Sve ovo se odnosi na infarkte prednjeg sliva, tačnije infarkte u irigacionom području ACM. U našoj studiji je upravo i iz tog razloga nastala selekcionisana grupa koja je sačinjena tako što su iz čitavog uzorka izostavljeni pacijenti sa infarktima moždanog stabla (AB) i lakunarnim infarktima. Korelacija NIHSS skora sa volumenom/površinom infarkta posteriorne cirkulacije je izrazito slaba, tako da veličina infarkta ne korelira sa kliničkim ishodom (273, 274). Sa druge strane lakunarni infarkti imaju malu srž, malu penumbri i mali mismatch. Oni nastaju najčešće u odsustvu okluzije krvnog sud, često su bez velike kliničke značajnosti (275), jer daju umereno neurološko, ali veoma retko i značajno neurološko poboljšanje.

Najveći broj studija za procenu primene rtPA kod AIMU je zasnovan na penumbra MRI imidžingu, a vrlo mali broj studija na CT perfuziji. U svim tim studijama penumbra imidžing je uglavnom korišćen radi proširenja terapijskog prozora. Ove metode se retko

koriste u svakodnevnoj, rutinskoj kliničkoj praksi u okviru terapijskog prozora, za donošenje odluke o terapijskom pristupu.

U EPITHET studiji (276) i DIFUSE 1 i 2 studijama (186,277) su postavljene hipoteze da ukoliko postoji ciljani MR mismatch onda će pacijenti i van terapijskog prozora (3-6 sati nakon početka simptoma) pozitivno odgovoriti na primenjenu trombolitičku terapiju. Korišćen je ciljan MR perfuzioni mismatch od 20% i više. EPITHET studija je uključila 101 pacijenta sa AIMU uz postojanje kontrolne grupe, dok je DIFUSE studija imala 74 pacijenata, bez kontrolne grupe. Pretpostavilo se da će porast infarkta na kontrolnom pregledu smanjiti primenom rtPA, kod pacijenata koji imaju mismatchom, zbog povećanja reperfuzije (176). Suprotno tome, neuspešna reperfuzija će dovesti do velikog porasta infarkta u odnosu na srž i do lošijeg neurološkog ishoda. Registrovano je 86% pacijenata sa ciljanim mismatchom u EPIHET (u našem istraživanju je bilo 85% u eksperimentalnoj grupi), što pokazuje sličnost sa našom studijom, dok je manji broj pacijenata sa ciljanim mismatch-om postojao u DIFUSE studiji (54%). Pacijenti koji su imali ciljani mismatch i ranu reperfuziju imali su povoljan klinički ishod. Pacijenti bez mismatcha nisu imali koristi od rane reperfuzije.

Za razliku od EPITHET studije (143), DIFUSE 2 studija (278) nije uključivala pacijente sa malignim profilom srži infarkta, koji je podrazumevao DWI ili PWI veći od 100 ml. U EPITHET studiji kod pacijenta koji su imali mismatch, ustanovljeno je statistički značajno poboljšanje u smislu kliničkog ishoda i snažan trend ka smanjenju veličine infarkta nakon primenjene rtPa (279). Pacijenti u terapijskom prozoru dužem od 4,5h, u EPIHETE studiji su imali manje konačne infarkte i bolji neurološki ishod (143). Rezultati DIFUSE 2 studije pokazuju da su pacijenti sa ciljanim mismatchom, a bez prisustva malignog profila srži infarkta, imali kliničko i radiološko poboljšanje, što je povezano sa ranom rekanalizacijom nakon rtPA. Meta analiza obe studije EPITHET I DEFUSE (227) je pokazala da će koristi od reperfuzije imati samo oni pacijenti sa ciljanim mismatchom.

Baš kao i EPITHET i DIFUSE studije, DIAS 1 (104) i DEDAS studije (105) su takođe podržale mismatch teoriju, ali je u okviru ovih studija umesto alteplaze primenjen novi fibrinolitik dezmotoplaza. Sve ove studije su uglavnom koristile MRI perfuzioni imidžing ili kombinaciju MR i CTP imidžinga. Parsons i sar (280, 281) su u studiji za tenekteplazu (genetski modifikovan tkivni plazmin aktivator) jedini koristili CT perfuzioni imidžing sa CT angiografijom. Ishodi su bili pozitivni u smislu poboljšanja NIHSS skora i procenata reperfuzije nakon 24 h. U EXTEND studiji za primenu rtPA van terapijskog prozora, najveći broj pacijenata je selektovano na osnovu CTP-a, ali ova studija nije još uvek završena (282).

Važni parametri za procenu kliničkog ishoda kod mismatch pacijenata predstavljaju reperfuzija i porast u veličini konačnog infarkta. Reperfuzija korelira sa kliničkim poboljšanjem i obrnuto je proporcionalna sa porastom veličine infarkta na kontrolnom

imidžingu nakon primenjene trombolitičke terapije (283, 284). Ovi parametri predstavljaju validne biomarkere u proceni efikasnosti terapije (276, 226).

Svi ovi rezultati koreliraju sa rezultatima naše studije pri čemu je *u potpunosti dokazana hipoteza da je minimalna veličina penumbre 20% od koje pacijenti imaju koristi nakon primenjene alteplaze, te da pacijenti koji imaju ciljani mismatch imaju bolje neurološke i radiološke ishode, u odnosu na pacijente bez ciljanog mismatcha*. Nasuprot tome, postoje studije čiji su autori doneli zaključke da mismatch ne identifikuje grupu pacijenata koji će imati koristi od rtPA (DIASA 2) (285) ili mehaničke trombektomije ( MR RESCUE) (286).

Veliki mismatch volumen (>100%) je udružen sa veoma povoljnim odgovorom nakon reperfuzije (287, 288). Kakuda i sar (289) definišu optimalni mismatch kao onaj koji je veći od 160%, a dovodi do odličnog terapijskog odgovora. U DIFUSE 2 (278) studiji ovaj procenat se kreće od 80–160%, što znači da naši rezultati (mismatch veći od 101%), koreliraju sa rezultatima drugih studija, jer je uspešnost primenjene terapije relativno visoka u takvim slučajevima.

EPITHET studija (190) kao i studija Bivarda i sar (97) su ukazale da pacijenti koji imaju srž infarkta veću od 25 ml retko imaju dobar odgovor na primenjenu trombolitičku terapiju, bez obzira što postoji ciljani mismatch. Ovi pacijenti imaju lošiji ishod i u manjem procentu kliničko poboljšanje. U EPITHET studiji kao što je ranije rečeno, korišćen je MR penumbra imidžing, a Bivard i saradnici su koristili CT perfuziju sa kompjuterskim modelom u proceni srži infarkta i penumbre. Ovi rezultati su u korelaciji sa našim istraživanjem, jer pacijenti koji su imali srž infarkta manju od 1175 mm<sup>2</sup> (23,5 ml) su imali povoljan ishod, odnosno neurološko poboljšanje u 96,3% slučajeva. Pacijenti koji su imali srž infarkta veću od 1175 mm<sup>2</sup> u 52,9% su imali umereni oporavak, što znači da 47,1% pacijenata nije imalo poboljšanje uprkos primenjenoj terapiji. Utvrđeno je visoko statistički značajna razlika u neurološkom oporavku pacijenata koji su imali srž infarkta manju od 1175 mm<sup>2</sup> (23,5 ml) u odnosu na pacijente koji su imali srž infarkta veću od 1175 mm<sup>2</sup> (23,5 ml). To znači da je površina srži infarkta za primenu alteplaze manja od 1175 mm<sup>2</sup> optimalna za primenu rtPA jer dovodi do umerenog neurološkog poboljšanja i daje nam odgovor na postavljenu hipotezu koja je površina srži pogodna za primenu intravenske trombolitičke terapije.

U našoj studiji postojala je visoko statistički značajna korelacija između površine perfuzionog deficita na CBV i smrtnog ishoda. Što je veća površina CBV, neurološki ishod je bio lošiji, bez obzira na procenat početne penumbre. Pacijenti koji su imali srž infarkta manju od 1448 mm<sup>2</sup> (28,9 ml) u selekcionisanoj grupi, u 98,3% slučajeva su preživeli. Pacijenti koji su imali srž infarkta veću od > 1448 mm<sup>2</sup> ili > 28,9 ml su imali skoro 14,7 puta veći rizik od smrtnog ishoda.

Vreme od početka nastanka simptoma ne daje podatke o rasprostranjenosti i zapremini infarkta. CTP može da proceni težinu infarkta i daje prognozu akutne ishemije. Nije ustanovljena statistički značajna razlika u parametrima abnormalne perfuzije između pacijenata koji su primili terapiju ranije, u odnosu na one koji su kasnije primili terapiju (290).

Ultrabrza tromboliza u terapijskom prozoru kraćem od 90 minuta, je bila nezavisno udružena sa odličnim ishodom kod pacijenata sa srednje teškim oblikom AIMU (NIHSS od 7–12), ali ne i kod pacijenata sa lakšim i teškim oblikom AIMU (291). Objašnjenje za to je da se NIHSS>10 češće javlja kod proksimalnih arterijskih okluzija, a da je ređe udružen sa odličnim ishodom pacijentan (292, 293, 294). Ipak, ultrabrzi tretman nije doveo do smanjene učestalosti mortaliteta, samo je pokazao nižu učestalost intracerebralne simptomatske hemoragije (291).

Selekcija pacijenta na osnovu naprednog imidžinga mnogo više utiče na dobar ishod nakon rtPA, nego vreme koje je potrebno da se primeni terapija. Mortalitet, simptomatska hemoragija i neurološki ishod pacijenata koji su primili rtPA u prva tri sata i posle 3 h su slični kod pacijenata koji su selektovani na osnovu MR imidžinga (295, 296). To korelira sa rezultatima naše studije jer vreme dolaska u bolnicu nije prediktor neurološkog poboljšanja niti smrtnog ishoda. Veći procenat penumbre su na primer imali pacijenti koji su došli u bolnicu u trećem satu, u odnosu na pacijente koji su došli u prvom satu, a ni stepen oporavka nije bio bolji kod pacijenata koji su se raniji javili u bolnicu.

Suprotno tome, postoje studije koje su pokazale da su pacijenti koji su se ranije javili u bolnicu i ranije primili alteplazu imali bolje neurološke ishode od pacijenta koji su kasnije tretirani alteplazom (297). To su studije koje nisu koristile penumbra imidžing u selekciji pacijenata, pa nisu pogodne za komparaciju sa našim istraživanjem.

Naša studija je limitirana sledećim činjenicama:

- Dizajnirana je kao retrospektivna, a svakako su u naučnom smislu superiornije prospektivne randomizirane studije.
- Korišćen je vizualizacioni pristup procene penumbre i srži infarkta u odnosu na okolno zdravo tkivo. Nije postojala mogućnost primene kompjuterskog modela, niti identifikacija relativnih graničnih vrednosti perfuzionih parametara, odnosno njihova kvantifikacija.
- Nije bilo moguće kod svakog pacijenta realizovati CT angiografiju pre primenjene trombolitičke terapije, čime bi se prikazao status krvnih sudova i prisustvo kolaterala. Takođe nije mogla biti načinjena ni CT angiografija posle primenjene terapije kod svakog pacijenta, tako da nedostaju informacije o nepostojanju/postojanju rekanalizacije krvnog suda i u kom stepenu, ukoliko je utvrđena.

- Nije korišćena skala za procenu funkcionalnog ishoda bolesnika (najčešće primenjena modifikovana Rankin skala) 30. i 90. dana od početka bolesti, tako da su u studiji analizirani samo rani ili kratkoročni neurološki ishodi do mesec dana.
- Pacijenti nisu selektovani za primenu rtPA van terapijskog prozora (više od 4,5 h od početka simptoma) na osnovu ciljanog mismatcha i malignog profila srži infarkta. U tom smislu, potrebno je pružiti mogućnost davanja terapije i nakon 4,5 sati, ukoliko su zadovoljeni kriterijum na osnovu CT perfuzije.
- Nemogućnost veće pokrivenosti endokranijuma ili čitavog endokranijuma perfuzionim CT-om je bilo tehničko ograničenje.

## 7. ZAKLJUČCI

1. Postoji tendencija da je starost nezavisni prediktor smrtnog ishoda kod bolesnika obolelih od AIMU.
2. Infarkti mozga nastali na terenu okluzije velikih krvnih sudova (ACI I AB) su prediktor smrtnosti, nezavisno od primenjene trombolitičke terapije.
3. Infarkti malih krvnih sudova (lakunarni) mozga su prediktor preživljavanja.
4. Primena intravenske trombolitičke terapije, na osnovu CT perfuzionog imidžinga dovodi do niskog procenta simptomatske intracerebralne hemoragije.
5. Pacijenti selekcionisani perfuzionim CT imidžingom za primenu intravenske trombolitičke terapije imaju manje konačne infarkte mozga.
6. Kod pacijenata sa kardiovaskularnim faktorima rizika veći je procenat očuvane penumbre nezavisno od primenjene intravenske trombolitičke terapije.
7. Kod dijabetičara i pušača manji je procenat i površina očuvane penumbre nezavisno od primenjene trombolitičke terapije.
8. Konačna veličina infarkta mozga je veća kod pušača i alkoholičara nezavisno od primenjene trombolitičke terapije.
9. Najmanje je očuvana penumbra kod lakunarnih infarkta mozga.
10. Kod pacijenata obolelih od AIMU sa prisutnim kardiovaskularnim faktorima rizika bolji je neurološki i radiološki oporavak i u eksperimentalnoj i u kontrolnoj grupi.

11. Značajno neurološko poboljšanje pacijenata sa AIMU se češće javlja kod nepušača i pacijenata sa nepoznatim uzrokom AIMU.
12. Umereni oporavak bolesnika sa AIMU se češće javlja kod nepušača i kod pacijenata koji nisu oboleli od dijabetes melitusa.
13. Značajni oporavak kod pacijenata sa AIMU se češće javlja kod onih pacijenata koji nisu oboleli od hipertenzije i dijabetes melitusa i kod nepušača.
14. Pacijenti sa kriptogenim moždanim udarom imaju umereno neurološko poboljšanje i najviše očuvanu površinu penumbre.
15. Pacijenti oboleli od AIMU sa mismatchom manjim od 20% nemaju koristi od trombolitičke terapije.
16. Pacijenti sa 20% i više penumbre imaju umeren i značajan neurološki i radiološki oporavak.
17. Optimalni mismatch kojim se postiže visoka uspešnost nakon primenjene trombolitičke terapije je > 101%.
18. Perfuzioni deficit na CBV mapi veći od 3000 mm<sup>2</sup> (60ml) predstavlja maligni profil infarkta usled povećanog rizika od nastanka hemoragije i smrtnog ishoda.
19. Pacijenti sa mismatchom od 20–100% i u kategoriji preko 100% penumbre imaju sličan neurološki oporavak.
20. U selekcionisanoj grupi pacijenti sa površinom perfuzionog deficita na CBV mapi manjom od 1175 mm<sup>2</sup> imaju bolji neurološki oporavak.
21. U selekcionisanoj grupi pacijenti sa površinom perfuzionog deficita na CBV mapi većom od 1448 mm<sup>2</sup> imaju 14,7 puta veći rizik od smrtnog ishoda.
22. Perfuzioni deficit na CBV mapi (srž infarkta) je prediktor smrtnog ishoda kod infarkta u zoni irigacije ACM.
23. Procenat očuvane penumbre je prediktor neurološkog oporavka kod infarkta u zoni irigacije ACM.
24. Vreme nije prediktor neurološkog oporavka i smrtnog ishoda.



## 8. LITERATURA

1. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje ishemijskog moždanog udara. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije, 2012.
2. Živković M, Šternić N, Kostić V. Ishemička bolest mozga. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 2000.
3. Mohr JP, Wolf PA, Grotta JC, et al. Stroke: Pathophysiology, diagnosis, and management. 5th edition. Philadelphia, PA, Saunders/Elsevier, 2011.
4. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2014 Jan 21;129(3):e28-e292.
5. The European Registers of Stroke (EROS) Investigators. Incidence of Stroke in Europe at the Beginning of the 21st Century. *Stroke* 2009;40:1557-63.
6. Redon J, Olsen MH, Cooper RS, Zurriaga O, Martinez-Beneito MA, Laurent S et al. Stroke mortality and trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia. *Eur Heart J* 2011;32(11):1424-31.
7. Atanackovic Markovic Z, Bjegovic V, Jankovic S, et al. The Burden of Disease and Injury in Serbia. Ministry of Health of Republic of Serbia, Belgrade, 2003.
8. Pellegrin A, Rozzanigo UM, Cetrulo M, Magri E, Falzone A, et al. Vascular anatomy of the head and neck region, pictorial assay. ECR 2013. DOI: 10.1594/ecr2013/C-0414
9. Johnson MH, Thorisson HM, Diluna ML. Vascular anatomy: the head, neck, and skull base. *Neurosurg Clin N Am* 2009 Jul;20(3):239-58.
10. Setti SR, Xavier A, Manjila S, Smerdon U, Parker B, Hadwan S, et al. The legendary contributions of Thomas Willis (1621–1675): the arterial circle and beyond. *Journal of Neurosurgery* 2008 ;109(4):765-75.
11. Cipolla MJ. The Cerebral Circulation. Chapter 2. Anatomy and Ultrastructure San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2009.
12. Gorelick PB. Burden of stroke and risks factors. In: Bornstein NM, editor. Stroke: Practical Guide for Clinicians. Basel: Karger; 2009. p. 9-23.

13. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(4): e18-e209.
14. Shah RS, Cole JW. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8:917–32.
15. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S et al. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council for High Blood Pressure Research, Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:517–84.
16. Adams HP, Bendixen, BH, Kappelle, LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. 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;24(1):35-41.
17. Finsterer J. Management of cryptogenic stroke. *Acta Neurol Belg* 2010; 110(2):135-47.
18. Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis* 2001;11(1):2-8.
19. Astrup J, Symon L, Branston NM, Lassen N. Thresholds of cerebral ischemia. In: Schmiedek P, ed. *Microsurgery for Stroke*. Berlin, Germany: Springer; 1976: 16–21.
20. Markus HS. Cerebral perfusion and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:353–61.
21. Kumar MG et al. Penumbra, the basis of neuroimaging in acute stroke treatment: Current evidence. *Journal of the Neurological Sciences* 2010;288:13–24.
22. Falcao AL, Reutens DC, Markus R, Koga M, Read SJ, Tochon-Danguy H, et al. The resistance to ischemia of white and gray matter after stroke. *Ann Neurol* 2004;56 (5):695–701.
23. Ebinger M, De Silva DA, Christensen S, Parsons MW, Markus R, Donnan GA, et al. Imaging the penumbra — strategies to detect tissue at risk after ischemic stroke. *J Clin Neurosci* 2009;16(2):178–87.
24. Hossmann KA. Cerebral ischemia: models, methods and outcomes. *Neuropharmacology*, 2008;55(3):257–70.

25. Montavont A, Nighoghossian N, Derex L, Hermier M, Honnorat J, Philippeau F, et al. Intravenous r-TPA in vertebrobasilar acute infarcts. *Neurology* 2004;62(10):1854–6.
26. Tikhonoff V, Zhang H, Richart T, Staessen JA. Blood pressure as a prognostic factor after acute stroke. *Lancet Neurol.* 2009;8:938 –48.
27. Yong M, Diener HC, Kaste M, Mau J. Characteristics of blood pressure profiles as predictors of long-term outcome after acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36: 2619–25.
28. Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003;34(9):2208–14.
29. Ribo M, Molina C, Montaner J, Rubiera M, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, et al. Acute hyperglycemia state is associated with lower tPA-induced recanalization rates in stroke patients. *Stroke* 2005;36(8):1705–9.
30. Ay H, Koroshetz WJ, Vangel M, Benner T, Melinosky C, Zhu M, et al. Conversion of ischemic brain tissue into infarction increases with age. *Stroke* 2005;36(12):2632–6.
31. Allport LE, Parsons MW, Butcher KS, MacGregor L, Desmond PM, Tress BM, et al. Elevated hematocrit is associated with reduced reperfusion and tissue survival in acute stroke. *Neurology* 2005;65(9):1382–7.
32. Millan M, Grau L, Castellanos M, Rodríguez-Yáñez, M, Arenillas JF, Nombela F, et al. Body temperature and response to thrombolytic therapy in acute ischaemic stroke. *European Journal of Neurology.* 2008;15(12):1384-9.
33. Adams HP, et al. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation* 2007;115(20): e478-e534.
34. Kostić V. *Neurologija za studente medicine.* Medicinski fakultet Beograd, 2007.
35. Banford J, Sabdercock P, Dennis M. Classification and natural history of clinical subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521-6.
36. Lević Z. *Osnovi savremene neurologije, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva,* Beograd 2000.

37. Rathore SS, Hinn, AR, Cooper LS, Tyroler HA, Rosamond WD. Characterization of incident stroke signs and symptoms findings from the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke* 2002;33(11): 2718-21.
38. National Institute of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Stroke Scale. [http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH\\_Stroke\\_Scale.pdf](http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale.pdf)
39. NIH Stroke Scale Training, Part 2. Basic Instruction. Department of Health and Human Services, National Institute of Neurological Disorders and Stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Version 2.0.
40. Ver Hage. The NIH stroke scale: a window into neurological status. *Nurse.Com Nursing Spectrum (Greater Chicago)* [serial online]. 2011;24(15):44-9.
41. Rowley HA. The four Ps of acute stroke imaging: parenchyma, pipes, perfusion, and penumbra. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:599–601.
42. Barber PA, Demchuk AM, Hudon ME, et al. Hyperdense sylvian fissure MCA “dot” sign: a CT marker of acute ischemia. *Stroke* 2001;32:84-8.
43. Leys D, Pruvo JP, Godefroy O, Rondepierre P, Leclerc X. Prevalence and significance of hyper-dense middle cerebral artery in acute stroke. *Stroke* 1992;23:317–24.
44. Truwit CL, Barkovich AJ, Gean-Marton A, et al. Loss of the insular ribbon: another early CT sign of acute middle cerebral artery infarction. *Radiology* 1990; 176:801-6
45. Tomura N, Uemura K, Inugami A, et al. Early CT finding in cerebral infarction: obscuration of the lentiform nucleus. *Radiology* 1988;168:463-7.
46. Moulin T, Cattin F, Crepin-Leblond T, et al. Early CT signs in acute middle cerebral artery infarction: predictive value for subsequent infarct locations and outcome. *Neurology* 1996;47(2): 366–75.
47. Wardlaw JM, Mielke O. Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment systematic review. *Radiology* 2005;235:444-53.
48. Mulins ME, Lev Mh, Scchlinghouth D. et al. Influence of the availability of clinical history on the noncontrast CT detection of acute stroke. *AJNR* 2002;179(1):223-8.
49. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, et al. 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;355:1670-4.

50. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1534-42.
51. Katz DA, Marks MP, Napel SA, Bracci PM, Roberts SL. Circle of Willis: evaluation with spiral CT angiography, MR angiography, and conventional angiography. *Radiology* 1995;195(2):445-9.
52. Roberts HC, Dillon WP, Furlan AJ, Wechsler LR, Rowley HA, Fischbein NJ, et al. Computed tomographic findings in patients undergoing intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke due to middle cerebral artery occlusion: results from the PROACT II trial. *Stroke* 2002;33(6):1557-65.
53. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis. *Radiology* 1980 Dec;137(3):679-86.
54. Miles KA, Hayball M, Dixon AK. Colour perfusion imaging: a new application of computed tomography. *Lancet* 1991; 337(8742):643-5.
55. Wardlaw JM, Muir KW, Macleod MJ, Weir C, McVerry F, Carpenter T, Shuler K, Thomas R, Acheampong P, Dani K, Murray A. Clinical relevance and practical implications of trials of perfusion and angiographic imaging in patients with acute ischaemic stroke: a multicentre cohort imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(9): 1001-7.
56. Mangla R, Ekholm S, Jahromi BS, Almast J, Mangla M, Westesson PL. CT perfusion in acute stroke: know the mimics, potential pitfalls, artifacts, and technical errors. *Emerg Radiol*. 2014 Feb;21(1):49-65.
57. Wintermark M, Smith WS, Ko NU, Quist M, Schnyder P, Dillon WP. Dynamic perfusion ct: Optimizing the temporal resolution and contrast volume for calculation of perfusion ct parameters in stroke patients. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25:720-29.
58. Murayama, Kazuhiro, et al. Whole-Brain Perfusion CT Performed with a Prototype 256-Detector Row CT System: Initial Experience 1. *Radiology* 2009;250(1): 202-11.
59. Salomon EJ, Barfett J, Willems PW, Geibprasert S, Bacigaluppi S, Krings T. Dynamic CT angiography and CT perfusion employing a 320-detector row CT: protocol and current clinical applications. *Clin Neuroradiol* 2009; 19:187-96.
60. Harrigan MR, Leonardo J, Gibbons KJ, Guterman LR, Hopkins LN. CT perfusion cerebral blood flow imaging in neurological critical care. *Neurocrit Care*. 2005;2(3):352-66.

61. Konstas AA, Goldmakher GV, Lee TY, et al: Theoretic basis and technical implementations of CT perfusion in acute ischemic stroke, part 1: theoretic basis. *Am J Neuroradiol* 2009;30:662-8.
62. Konstas AA, Goldmakher GV, Lee TY, et al: Theoretic basis and technical implementations of CT perfusion in acute ischemic stroke, part 2: technical implementations. *Am J Neuroradiol* 2009;30:885-92.
63. Meier P, Zierler KL. On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. *J Appl Physiol* 1954;6:731-44.
64. Roberts HC, Roberts TP, Brasch RC, et al. Quantitative measurement of microvascular permeability in human brain tumors achieved using dynamic contrast-enhanced MR imaging: correlation with histologic grade. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21:891-9.
65. Latchaw RE, Yonas H, Hunter GJ, et al. Guidelines and recommendations perfusion imaging in cerebral ischemia: a scientific statement for healthcare professionals by the writing group on perfusion imaging, from the Council on Cardiovascular Radiology of the American Heart Association. *Stroke* 2003;34:1084-104.
66. Calamante F, Gadian DG, Connelly A. Delay and dispersion effects in dynamic susceptibility contrast MRI: simulations using singular value decomposition. *Magn Reson Med* 2000;44:466-73.
67. Cenic A, Nabavi DG, Craen RA, et al. Dynamic CT measurement of cerebral blood flow: a validation study. *AJNR Am J Neuroradiol* .1999;20:63-73.
68. Nabavi DG, Cenic A, Craen RA, et al. CT assessment of cerebral perfusion: experimental validation and initial clinical experience. *Radiology* 1999;213: 141-49.
69. Wirestam R, Andersson L, Ostergaard L, et al. Assessment of regional cerebral blood flow by dynamic susceptibility contrast MRI using different deconvolution techniques. *Magn Reson Med* 2000;43:691-700.
70. Cenic A, Nabavi DG, Craen RA, et al. A CT method to measure hemodynamics in brain tumors: validation and application of cerebral blood flow maps. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21:462-70.
71. Nabavi DG, Cenic A, Dool J, et al. Quantitative assessment of cerebral hemodynamics using CT: stability, accuracy, and precision studies in dogs. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23:506-15.

72. Nabavi DG, Cenic A, Henderson S, et al. Perfusion mapping using computed tomography allows accurate prediction of cerebral infarction in experimental brain ischemia. *Stroke* 2001;32:175–83.
73. Wintermark M, Thiran JP, Maeder P, et al. Simultaneous measurement of regional cerebral blood flow by perfusion CT and stable xenon CT: a validation study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:905–14.
74. Eastwood JD, Lev MH, Provenzale JM. Perfusion CT with iodinated contrast material *AJR Am J Roentgenol*. 2003;180(1):3-12.
75. 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.
76. Wintermark M, Maeder P, Thiran JP, Schnyder P, Meuli R. Quantitative assessment of regional cerebral blood flows by perfusion CT studies at low injection rates: a critical review of the underlying theoretical models. *Eur Radiol* 2001;11:1220–30.
77. Van der Schaaf I, Vonken EJ, Waaijer A, Velthuis B, Quist M, Van Osch T. Influence of partial volume on venous output and arterial input function. *AJNR* 2006; 27:46–50.
78. Mukherjee S, Raghavan P, Phillips CD. Computed tomography perfusion: acute stroke and beyond. *Semin Roentgenol*. 2010;45(2):116-25.
79. Huang AP, Tsai JC, Kuo LT, Lee CW, Lai HS, Tsai LK, Huang SJ, Chen CM, Chen YS, Chuang HY, Wintermark M. Clinical application of perfusion computed tomography in neurosurgery. *J Neurosurg*. 2014 Feb;120(2):473-88.
80. Bivard A, Longting L, Marks MP. Review of stroke thrombolytics. *J Stroke* 2013;15:90-8.
81. Furlan M, Marchal G, Viader F, Derlon JM, Baron JC. Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. *Ann Neurol*. 1996;40:216 –26.
82. Marchal G, Beaudouin V, Rioux P, de-la Sayette V, Le Doze F, Viader F, Derlon JM, Baron JC. Prolonged persistence of substantial volumes of potentially viable brain tissue after stroke: a correlative PET-CT study with voxel-based data analysis. *Stroke*. 1996;27:599–606.
83. Baird AE, Benfield A, Schlaug G, Siewert B, Lovblad KO, Edelman RR, Warach S. Enlargement of human cerebral ischemic lesion volumes measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 1997;41:581–9.

84. Hellier KD, Hampton JL, Guadagno JV, Higgins NP, Antoun NM, Day DJ, et al. Perfusion CT helps decision making for thrombolysis when there is no clear time of onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(3):417-9.
85. Royter V, Paletz L, Waters MF. Stroke vs. status epilepticus. A case report utilizing CT perfusion. *J Neurol Sci* 2008;266:174-6.
86. Peter J, et al. Distinguishing Between Stroke and Mimic at the Bedside The Brain Attack Study *Stroke* 2006;37:769-75.
87. Hedna VS, Shukla PP, Waters MF. Seizure Mimicking Stroke: Role of CT Perfusion. *J Clin Imaging Sci* 2012;2(32):1-3.
88. Lev MH, Segal AZ, Farkas J, et al. Utility of perfusion weighted CT imaging in acute middle cerebral artery stroke treated with intraarterial thrombolysis: prediction of final infarct volume and clinical outcome. *Stroke* 2001;32:2021–8.
89. Campbell B, et al. Cerebral blood flow is the optimal CT perfusion parameter for assessing infarct core. *Stroke* 2011;42(12): 3435-40.
90. Sandhu GS1, Sunshine JL. Advanced neuroimaging to guide acute stroke therapy. *Curr Cardiol Rep.* 2012 Dec;14(6):741-53.
91. Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, et al. Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke. *Stroke* 2006;37:979–85.
92. Lui YW, Tang ER, Allmendinger AM, Spektor V Evaluation of CT perfusion in the setting of cerebral ischemia: patterns and pitfalls. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010; 31(9):1552-63.
93. Kanekar S, Zacharia T, Roller R. Imaging of Stroke: Part 2, Pathophysiology at the Molecular and Cellular Levels and Corresponding Imaging Changes. *AJR* 2012; 198:63–74.
94. Baumgartner C, Gautsch K, Bohm C, Felber S. Functional cluster analysis of CT perfusion maps: a new tool for diagnosis of acute stroke? *J Digit Imaging.* 2005;18:219–26.
95. Wechsler LR. Imaging evaluation of acute ischemic stroke. *Stroke.*2011;42:S12–5.
96. Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, et al. American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Stroke Council, and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke* 2009;40:3646–78.



97. Bivard A, Spratt N, Levi C, Parsons M. Perfusion computer tomography: imaging and clinical validation in acute ischaemic stroke. *Brain* 2011;134:3408-16.
98. Bivard A, Levi C, Spratt N, Parsons M. Perfusion CT in acute stroke: a comprehensive analysis of infarct and penumbra. *Radiology* 2013;267:543-50.
99. Sobesky J, Zaro Weber O, Lehnhardt FG, et al. Does the mismatch match the penumbra? Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in early ischemic stroke. *Stroke*.2005;36:980–5.
100. Arakawa S, Wright PM, Koga M, et al. Ischemic thresholds for gray and white matter: a diffusion and perfusion magnetic resonance study. *Stroke*. 2006;37: 1211–6.
101. Gonzales RG, et al. *Acute Ischemic Stroke: Imaging and Intervention*. 2nd ed. New York: Springer; 2011.
102. Knox MT, Kavanagh EC. CT Perfusion Imaging in the Assessment of Stroke. *American Journal of Roentgenology* 2012;199(3): 417-417.
103. Butcher KS, Parsons M, MacGregor L, Barber PA, Chalk J, et al. EPITHET Investigators. Refining the perfusion–diffusion mismatch hypothesis. *Stroke* 2005;36:1153–9.
104. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, et al. DIAS Study Group. The desmoteplase in acute ischemic stroke trial (DIAS): a phase 2 MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005;36:66–73.
105. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rami Y, 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;37:1227–31.
106. Darby DG, Barber PA, Gerraty RP, Desmond PM, Yang Q, et al. Pathophysiological topography of acute ischemia by combined diffusion-weighted and perfusion MRI. *Stroke* 1999;30:2043–52.
107. Neumann-Haefelin T, Wittsack HJ, Wenserski F, Siebler M, Seitz RJ, et al. Diffusion- and perfusion-weighted MRI. The DWI/PWI mismatch region in acute stroke. *Stroke* 1999;30:1591–7.
108. Biesbroek JM, Niesten JM, Dankbaar JW, Biessels GJ, Velthuis BK, Reitsma JB, van der Schaaf IC. Diagnostic accuracy of CT perfusion imaging for detecting acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(6):493-501.

109. Soares BP, Dankbaar JW, Bredno J, et al. Automated versus manual post-processing of perfusion-CT data in patients with acute cerebral ischemia: influence on interobserver variability. *Neuroradiology* 2009; 51(7):445–51.
110. Wintermark M, Reichhart M, Thiran JP, Maeder P, Chalaron M, Schnyder P, et al. Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol.* 2002;51:417-32.
111. Wintermark M, Fischbein NJ, Smith WS, Ko NU, Quist M, et al. Accuracy of dynamic perfusion CT with deconvolution in detecting acute hemispheric stroke. *American journal of neuroradiology* 2005;26(1):104-12.
112. Campbell BC, Weir L, Desmond PM, Tu HT, Hand PJ, Yan B, et al. CT perfusion improves diagnostic accuracy and confidence in acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:613-8.
113. González RG, Schaefer PW, Buonanno FS, Schwamm LH, Budzik RF, Rordorf G, Wang B, Sorensen AG, Koroshetz WJ Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology.* 1999 Jan; 210(1):155-62.
114. Lövblad KO, Laubach HJ, Baird AE, Curtin F, Schlaug G, Edelman RR, Warach S. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19(6):1061-6.
115. Grossman R, Yousem D. *Neuroradiology: The Requisites.* 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2010.
116. Sorensen G, Reimer P. *Cerebral MR perfusion Imaging. Principles and Current Application.* Thieme 2000. Stuttgart. New York. in part I. Technical consideration p.26-27.
117. Rosen B, et al. Perfusion imaging with MR contrast agents. *Magn Reson Med* 1990;14:249-66.
118. Detre J, et al. Measurement of regional cerebral blood flow in rat using intracarotid H<sub>2</sub>O and <sup>2</sup>H NMR imaging. *Magn Reson Med* 1990; 14:389-95.
119. Essig M, Shiroishi MS, Nguyen TB, et al. Perfusion MRI: The Five Most Frequently Asked Technical Questions. *AJR American journal of roentgenology* 2013;200(1):24-34.
120. Barber PA, Darby DG, Desmond PM, Yang Q, Gerraty RP, Jolley D, Donnan GA, Tress BM, Davis SM. Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion- and diffusion-weighted MRI. *Neurology.* 1998;51:418–46.

121. Sorensen AG, Copen WA, Ostergaard L, Buonanno FS, Gonzalez RG, Rordorf G, Rosen BR, Schwamm LH, Weisskoff RM, Koroshetz WJ. Hyperacute stroke: simultaneous measurement of relative cerebral blood volume, relative cerebral blood flow, and mean tissue transit time. *Radiology*. 1999;210:519–27.
122. Prosser J, et al. Clinical-diffusion mismatch predicts the putative penumbra with high specificity. *Stroke* 2005;36.8:1700-4.
123. Schaefer PV, Barak ER, Kamalian S, Gharai LR. Quantitative Assessment of Core/Penumbra Mismatch in Acute Stroke CT and MR Perfusion Imaging Are Strongly Correlated When Sufficient Brain Volume Is Imaged. *Stroke* 2008;39:2986-92.
124. Schramm P, Schellinger PD, Klotz E, et al. Comparison of perfusion computed tomography and computed tomography angiography source images with perfusion-weighted imaging and diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke of less than 6 hours' duration. *Stroke* 2004;35:1652–8.
125. Aksoy FG, Lee MH. Dynamic contrast-enhanced brain perfusion imaging: Technique and clinical applications. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2000;21(6):462-77.
126. Wheaton AJ, Miyazaki M. Non-Contrast Enhanced MR Angiography: Physical Principles. *Journal of magnetic resonance imaging* 2012;36:286–304.
127. Heiserman JE, Drayer BP, Keller PJ, Fram EK. Intracranial vascular stenosis and occlusion: evaluation with three-dimensional time-of-flight MR angiography. *Radiology* 1992;185:667–73.
128. Singer OC, et al. Practical limitations of acute stroke MRI due to patient-related problems. *Neurology* 2004;62(10):1848-9.
129. Özsarlak O, Van Goethem JW, Maes M, Parisel PM. MR angiography of the intracranial vessels: technical aspects and clinical applications. *Neuroradiology* 2004;46(12):955-72.
130. Grant EG., et al. Carotid Artery Stenosis: Gray-Scale and Doppler US Diagnosis—Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference 1. *Radiology* 2003;229(2):340-6.
131. Afshin SJ, et al. Sensitivity and specificity of color duplex ultrasound measurement in the estimation of internal carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of vascular surgery* 2005;41(6):962-72.
132. Alexandrov AV. Yield of Transcranial Doppler in Acute Cerebral Ischemia. *Stroke* 1999;30:1604-9.

133. Willinsky AR, Evaluation of Cerebral Vessels. *Diseases of the Brain, Head & Neck, Spine* 2012;15:21-6.
134. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 1995; 333:1581-8.
135. Zivin JA. Acute stroke therapy with tissue plasminogen activator (tPA) since it was approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA). *Ann Neurol* 2009 Jul;66(1):6-10.
136. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-29.
137. Shang T, Yavagal DR. Application of acute stroke imaging. Selecting patients for revascularization therapy. *Neurology* 2012;79 (13):86-94.
138. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* 2001;32(6):1318-22.
139. Saposnik G, Young B, Silver B, Di Legge S, Webster F, et al. Lack of improvement in patients with acute stroke after treatment with thrombolytic therapy: predictors and association with outcome. *JAMA*. 2004;292(15):1839-44.
140. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g) : results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. *Stroke*. 2000;31(4):811-6.
141. NINDS t-PA Stroke Study Group. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke subgroup analysis of the NINDS t-PA stroke trial. *Stroke* 1997; 28(11): 2119-25.
142. Wityk RJ, Pessin MS, Kaplan RF, Caplan LR. Serial assessment of acute stroke using the NIH Stroke Scale. *Stroke*. 1994;25 (2):362-5.
143. Picanço MR, Christensen S, Campbell BC, Churilov L, Parsons MW, Desmond PM, Barber PA, Levi CR, Bladin CF, Donnan GA, Davis SM; EPITHET Investigators . Reperfusion after 4.5 hours reduces infarct growth and improves clinical outcomes. *Int J Stroke*. 2014 Apr; 9(3):266-9.
144. Silvennoinen HM., et al. CT perfusion identifies increased salvage of tissue in patients receiving intravenous recombinant tissue plasminogen activator within

- 3 hours of stroke onset. *American Journal of Neuroradiology* 2008;29(6): 1118-23.
145. Ezzeddine MA, et al. CT angiography with whole brain perfused blood volume imaging added clinical value in the assessment of acute stroke. *Stroke* 2002; 33(4):959-66.
146. 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;30:2280–4.
147. Muir KW, Halbert HM, Baird TA, McCormick M, Teasdale E. Visual evaluation of perfusion computed tomography in acute stroke accurately estimates infarct volume and tissue viability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(3):334-9.
148. Longstreth WT, et al. Frequency and predictors of stroke death in 5,888 participants in the Cardiovascular Health Study. *Neurology* 2001;56(3):368-75.
149. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology a systematic review. *Stroke* 2009;40(4):1082-90.
150. Pohjasvaara T, et al. Comparison of stroke features and disability in daily life in patients with ischemic stroke aged 55 to 70 and 71 to 85 years. *Stroke* 1997;28(4):729-35.
151. TNiONDa, Stroke. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA stroke study group. *The New England Journal of Medicine* 1995;333(24):1581-7.
152. Petty GW, et al. Ischemic stroke subtypes. A population-based study of incidence and risk factors. *Stroke* 1999;30(12): 2513-6.
153. Grau AJ, et al. Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke The German Stroke Data Bank. *Stroke* 2001;32(11):2559-66.
154. Yannick B, et al. Ischaemic stroke subtypes and associated risk factors: a French population based study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2008; 79(12):1344-8.
155. Koennecke HC, et al. Intravenous tPA for ischemic stroke team performance over time, safety, and efficacy in a single-center, 2-year experience. *Stroke* 2001;32(5): 1074-8.

156. Grotta JC, et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator therapy for ischemic stroke: Houston experience 1996 to 2000. *Archives of neurology* 2001;58(12):2009-13.
157. Hossmann KA, et al. *Neuropathology and pathophysiology of stroke*. 2010: p.1-27.
158. Strbian D, Seiffge DJ, Breuer L, Numminen H, Michel P, Meretoja A, et al. Validation of the DRAGON score in 12 stroke centers in anterior and posterior circulation. *Stroke*. 2013 Oct;44(10):2718-21.
159. Sarikaya H, et al. Outcomes of intravenous thrombolysis in posterior versus anterior circulation stroke. *Stroke* 2011;42(9):2498-502.
160. Sarraj A, Medrek S, Albright K, Martin-Schild S, Bibars W, Vahidy F, Grotta JC, Savitz SI. Posterior circulation stroke is associated with prolonged door-to-needle time. *Int J Stroke*. 2013 Mar.
161. Wardlaw JM, et al. Imaging perfusion deficits, arterial patency and thrombolysis safety and efficacy in acute ischaemic stroke. An observational study of the effect of advanced imaging methods in The Third International Stroke Trial (IST-3), a randomised controlled trial. *Efficacy Mech Eval* 2014;1(1):1-116.
162. Arsava EM, et al. Severity of leukoaraiosis correlates with clinical outcome after ischemic stroke. *Neurology* 2009;72(16):1403-10.
163. Whiteley WN, et al. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke* 2012;43(11):2904-9.
164. Eilaghi A, et al. Reperfusion is a stronger predictor of good clinical outcome than recanalization in ischemic stroke. *Radiology* 2013;269(1): 240-8.
165. Allmendinger AM, Tang ER, Lui YW, Spektor V. Imaging of stroke. Part 1. Perfusion CT—overview of imaging technique, interpretation pearls, and common pitfalls. *AJR* 2012;198:52–62.
166. Kudo K, Sasaki M, Yamada K, et al. Differences in CT perfusion maps generated by different commercial software: quantitative analysis by using identical source data of acute stroke patients. *Radiology* 2010;254:200–9.
167. Dang-Zhen BAO, Huang Yi-Ning, and Zhang Zhong-Xin. The value of 64-slice spiral CT perfusion imaging and CT angiography in acute ischemic stroke. *Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases* 2007;1:10.
168. Donnan GA, et al. *The ischemic penumbra*. CRC Press, 2007.

169. Kheradmand A, Fisher M, and Paydarfar D. Ischemic stroke in evolution: predictive value of perfusion computed tomography. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2014;23(5):836-43.
170. Biesbroek JM, et al. Diagnostic accuracy of CT perfusion imaging for detecting acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovascular diseases* 2012;35(6):493-501.
171. Fahmi F, Marquering HA, Streekstra GJ, et al. Differences in CT perfusion summary maps for patients with acute ischemic stroke generated by 2 software packages. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33:2074-80.
172. Campbell BCV, Christensen S, Foster SJ, Desmond PM, Parsons MW, et al. Visual assessment of perfusion-diffusion mismatch is inadequate to select patients for thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 2010; 29: 592-6.
173. Katzan IL, Firlan AJ, Lloyd LE, Frank JI, Harper DL, Hinchey JA, et al. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: the Cleveland area experience. *J Am Med Assoc.* 2000;283:1151-8.
174. Ogata T et al. The Effects of Alteplase 3 to 6 Hours After Stroke in the EPITHET-DEFUSE Combined Dataset Post Hoc Case-Control Study. *Stroke* 2013;44 (1): 87-93.
175. Obach V, Oleaga L, Urra X, Macho, J, Amaro S, et al. Multimodal CT-Assisted Thrombolysis in Patients With Acute Stroke A Cohort Study. *Stroke* 2011;42(4)1129-31.
176. Parsons MW, Barber PA, Chalk J, Darby DG, Rose S, Desmond PM, Gerraty RP, Tress BM, Wright PM, Donnan GA, Davis SM. Diffusion and perfusion-weighted MRI response to thrombolysis in stroke. *Ann Neurol.* 2002;51:28-37.
177. Chen RL, et al. Ischemic stroke in the elderly: an overview of evidence. *Nature Reviews Neurology* 2010;6(5): 256-65.
178. Singer OC, et al. Age dependency of successful recanalization in anterior circulation stroke: the ENDOSTROKE study. *Cerebrovasc Dis* 2013; 36(5-6): 437-45.
179. Olsen TS. Stroke recurrence and prognosis after stroke. In: Fisher M (Ed). *Handbook of Clinical Neurology*. BV: Elsevier 2009; 92:406-21.
180. Counsell C, Dennis M. Systematic review of prognostic models in patients with acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:159-70.

181. Kammergaard LP, Jorgensen HS, Reith J, et al. Short- and long-term prognosis for very old stroke patients. The Copenhagen Stroke Study. *Age and Ageing* 2004;33:149–54.
182. The NINDS rt-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous tPA therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:2109–18.
183. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al., for the PROACT Investigators. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II Study. *JAMA* 1999;282:2003–11.
184. Demaerschalk BM, Silver B, Wong E, Merino JG, Tamayo A, Hachinski V. ASPECT scoring to estimate 1/3 middle cerebral artery territory infarction. *Can J Neurol Sci* 2006;33:200–4.
185. Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, et al., DEFUSE Investigators. Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke* 2007;38:2275–8.
186. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, et al., for the DEFUSE Investigators. 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;60:508–17.
187. Schellinger PD, Bryan RN, Caplan LR, Detre JA, Edelman RR, Jaigobin C, et al. The role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010 Jul;75(2):177-85.
188. Yoo AJ, Verduzco LA, Schaefer PW, Hirsch JA, Rabinov JD, González RG. MRI-based selection for intra-arterial stroke therapy: value of pretreatment diffusion-weighted imaging lesion volume in selecting patients with acute stroke who will benefit from early recanalization. *Stroke*. 2009 Jun;40(6):2046-54.
189. Inoue M, et al. Patients with the malignant profile within 3 hours of symptom onset have very poor outcomes after intravenous tissue-type plasminogen activator therapy. *Stroke* 2012;43(9):2494-6.
190. Parsons MW, Christensen S, McElduff P, Levi CR, Butcher KS, De Silva DA, et al. Pretreatment diffusion- and perfusion-MR lesion volumes have a crucial influence on clinical response to stroke thrombolysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010;30:1214–25.



191. Thomalla G et al. Outcome and Symptomatic Bleeding Complications of Intravenous Thrombolysis Within 6 Hours in MRI-Selected Stroke Patients Comparison of a German Multicenter Study With the Pooled Data of ATLANTIS, ECASS, and NINDS tPA Trials. *Stroke* 2006;37(3):852-8.
192. Edgell RC, Vora NA. Neuroimaging markers of hemorrhagic risk with stroke reperfusion therapy. *Neurology* 2012;79;100-4.
193. Souza LC, Lev MH, Franceschi AM, Hi J, Gonzalez RG, Schaefer PW. Thresholded CTP maps can accurately determine infarct core when DWI is unavailable, and have similar specificity in identifying patients unlikely to benefit from thrombolysis [abstr]. In: Radiological Society of North America Scientific Assembly and Annual Meeting Program. Oak Brook, Ill: Radiological Society of North America, 2011; 84.
194. Jovin TG, Liebeskind DS, Gupta R, et al. Imaging-based endovascular therapy for acute ischemic stroke due to proximal intracranial anterior circulation occlusion treated beyond 8 hours from time last seen well: retrospective multicenter analysis of 237 consecutive patients. *Stroke* 2011;42(8):2206–11.
195. Wu Tzu-Ching, et al. CTP infarct core may predict poor outcome in stroke patients treated with IV t-PA. *Journal of the neurological sciences* 2014;340(1):165-9.
196. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke* 2001;32:1330–5.
197. Wolpert SM, Bruckmann H, Greenlee R, et al. Neuroradiologic evaluation of patients with acute stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator: the rt-PA Acute Stroke Study Group. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011 32:41–8.
198. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017–25.
199. Lin YH, Lou M, Zhu RY, Yan YQ, Zhen ZC, Ding MP. Multi-mode MRI-based intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) reduces hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients. [Article in Chinese] *Zhejiang Da Xue Bao Yi Xue Ban*. 2012;41(6):665-71.
200. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, et al. Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study Investigators. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe

- Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST). *Stroke*. 2008;39:3316-22.
201. Lees KR, Bluhmki E, Von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke. *Lancet* 2010; 375:1695-9.
  202. 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). *Lancet*. 1998;352:1245-51.
  203. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study. *J Am Med Assoc*. 1999;282:2019–26.
  204. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment. *Lancet*. 2004;363:768–74.
  205. Mazya M, Egidio JA, Ford GA, Lees KR, Mikulik R, Toni D, et al. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase Safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke*. 2012;43:1524–31.
  206. Menon BK, Saver JL, Prabhakaran S, Reeves M, Liang L, Olson DM, et al. Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator. *Stroke*. 2012;43:2293–9.
  207. Strbian D, Engelter S, Michel P, Meretoja A, Sekoranja L, Ahlhelm FJ, et al. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: the SEDAN score. *Ann Neurol*. 2012;71:634–41.
  208. Burton KR, et al. Perfusion CT for Selecting Patients with Acute Ischemic Stroke for Intravenous Thrombolytic Therapy. *Radiology* 2014;274(1):103-14.
  209. Zhu W, Churilov L, Campbell BC, Lin M, Liu X, Davis SM, Yan B. Does large vessel occlusion affect clinical outcome in stroke with mild neurologic deficits after intravenous thrombolysis? *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(10):2888-93.
  210. Demchuk AM, Tanne D, Hill MD, et al, for the Multicentre tPA Stroke Survey Group. Predictors of good outcome after intravenous tPA for acute ischemic stroke. *Neurology* 2001;57:474–80.

211. Sekoranja L, Loulidi J, Yilmaz H, et al. Intravenous versus Combined (intravenous and intra-arterial) thrombolysis in acute ischemic stroke: a transcranial color-coded duplex sonography-guided pilot study. *Stroke* 2006;37:1805–9.
212. Tomsick T, Brott T, Barsan W, et al. Prognostic value of the hyperdense middle cerebral artery sign and stroke scale score before ultraearly thrombolytic therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:79–85.
213. Agarwal P, Kumar S, Hariharan S, et al. Hyperdense middle cerebral artery sign: can it be used to select intra-arterial versus intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke? *Cerebrovasc Dis* 2004;17:182–90.
214. Wolpert SM, Bruckmann H, Greenlee R, et al. Neuroradiologic evaluation of patients with acute stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator: the rt-PA Acute Stroke Study Group. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993;14:3–13.
215. Nedeltchev K, Schwegler B, Haefeli T, et al. Outcome of stroke with mild or rapidly improving symptoms. *Stroke* 2007;38:2531-5.
216. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke* 2010;41:2254-8.
217. Liu X, Zhang S, Liu M, et al. Chinese guidelines for endovascular management of ischemic cerebrovascular diseases. *Intervent Neurol* 2012;1:171-84.
218. Mori M, Naganuma M, Okada Y, et al. Early neurological deterioration within 24 hours after intravenous rt-PA therapy for stroke patients: the Stroke Acute Management with Urgent Risk Factor Assessment and Improvement rt-PA Registry. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:140-6.
219. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* 2007;38:948-54.
220. Christou I, et al. Intravenous tissue plasminogen activator and flow improvement in acute ischemic stroke patients with internal carotid artery occlusion. *Journal of Neuroimaging* 2002;12(2):119-23.
221. Jansen O, Von Kummer R, Forsting M, Hacke W, Sartor K. Thrombolytic therapy in acute occlusion of the intracranial internal carotid artery bifurcation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:1977-86.

222. Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, et al. Thrombolysis in Brain Ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke* 2001;32:89-93.
223. Arnold M, et al. Intra-arterial thrombolysis in 24 consecutive patients with internal carotid artery T occlusions. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2003. 74(6):739-42.
224. Hakimelahi R, Yoo AJ, He J, Schwamm LH, Lev MH, Schaefer PW, et al. Rapid identification of a major diffusion/perfusion mismatch in distal internal carotid artery or middle cerebral artery ischemic stroke. *BMC Neurology* 2012;132(12):739-42.
225. Del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A, Alberts MJ, Zivin JA, Wechsler L, Busse O, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol*. 1992;32:78–86.
226. Davis S, Donnan GA. Time Is Penumbra: Imaging, Selection and Outcome. *Cerebrovascular Diseases* 2014;38(1):59-72.
227. 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;42:1608–14.
228. Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, Atula S, Arto V, Curtze S, et al. Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. *Stroke*. 2010;41:1450–8.
229. Lindsberg PJ, Mattle HP. Therapy of basilar artery occlusion: asystematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke* 2006;37:922–8.
230. Arnold M, Nedeltchev K, Schroth G, et al. Clinical and radiological predictors of recanalization and outcome in 40 patients with acute basilar artery occlusion treated with intra-arterial thrombolysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:857–62.
231. Brandt T, Von Kummer R, Muller Kuppens M, Hacke W. Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion: variables affecting recanalization and outcome. *Stroke*. 1996;27:875–81.

232. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Brückmann H, Del Zoppo G. Intraarterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke*. 1988;19:1216–22.
233. Sairanen T, Strbian D, Soenne L MD, Silvennoinen H, Salonen O, Arto V, et al. for the Helsinki Stroke Thrombolysis Registry (HSTR) Group. Intravenous Thrombolysis of Basilar Artery Occlusion Predictors of Recanalization and Outcome *Stroke*. 2011;42:2175-79.
234. Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, Rueckert CM, Weimar C, et al. on behalf of the BASICS study group. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *Lancet Neurol* 2009;8:724–30.
235. Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program. *Stroke* 1994; 25:951–7.
236. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol* 2002;52:20–8.
237. Ribo M, Molina CA, Delgado P, Rubiera M, Delgado-Mederos R, Rovira A, Munuera J, Alvarez-Sabin J. Hyperglycemia during ischemia rapidly accelerates brain damage in stroke patients treated with tPA. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27:1616–22.
238. Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW, Linda Chi T, Hu W, Wein TH, Hardy RJ, Grotta JC, Buchan AM. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:34–9.
239. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, Brott TG, Lin Y, Tilley BC, Lyden PD, Broderick JP, Kwiatkowski TG, Fineberg SE. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 2002;59:669–74.
240. Man S, et al. Predictors of Infarct Growth after Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2015;24(2):401-7.
241. Leone A, Landini L. Vascular pathology from smoking: look at the microcirculation!. *Curr Vasc Pharmacol* 2013; 11:524-30.

242. Rai AT, Jhadhav Y, Domico J, et al. Procedural predictors of outcome in patients undergoing endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:1332-9.
243. Wang CX, Todd KG, Yang Y, Gordon T, Shuaib A. Patency of cerebral microvessels after focal embolic stroke in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001;21:413–21.
244. Mori E, Tabuchi M, Yoshida T, Yamadori A. Intracarotid urokinase with thromboembolic occlusion of the middle cerebral artery. *Stroke.* 1998; 19: 802–12.
245. Molina CA, et al. Differential pattern of tissue plasminogen activator–induced proximal middle cerebral artery recanalization among stroke subtypes. *Stroke* 2004;35(2):486-90.
246. Molina CA, et al. Time Course of Tissue Plasminogen Activator–Induced Recanalization in Acute Cardioembolic Stroke A Case-Control Study. *Stroke* 2001;32(12):2821-7.
247. Alexandrov AV, Burgin SW, Demchuk AM, El-Mitwalli A, Grotta JC. Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy: sonographic classification and short-term improvement. *Circulation.* 2001;103:2897–902.
248. Eljovich L, et al. Intermittent atrial fibrillation may account for a large proportion of otherwise cryptogenic stroke: a study of 30-day cardiac event monitors. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2009;18(3):185-9.
249. Tayal AH, et al. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. *Neurology* 2008;71(2):1696-701.
250. Force MP, Larrue MV. Prevalence of atrial septal abnormalities in older patients with cryptogenic ischemic stroke or transient ischemic attack. *Clinical neurology and neurosurgery* 2008;110(8):779-83.
251. Rha JH, JL Saver. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome a meta-analysis. *Stroke* 2007; 38(3):967-73.
252. Zhao YJ, et al. Acute ethanol effects on focal cerebral ischemia in fasted rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1998; 22(3):717-22.
253. Graham DI. Hypoxia and vascular disorders. In: Hume Adams J, Corsellis JAN, Duchen LW, eds. *Greenfield's Neuropathology*. 5th ed. New York, NY: Oxford University Press; 1992:153-268.

254. Baumbach GL, Heistad DD. Remodeling of cerebral arterioles in chronic hypertension. *Hypertension*. 1989;3:968-72.
255. Lodder J, Bamford JM, Sandercock PAG, Jones LN, Warlow CP. Are hypertension or cardiac embolism likely causes of lacunar infarction? *Stroke*. 1990;21:375-81.
256. Bamford J, Sandercock P, Jones L, Warlow C. The natural history of lacunar infarction: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1987;18:545–51.
257. Shobha N, Fang J, et al. Do lacunar strokes benefit from thrombolysis? Evidence from the Registry of the Canadian Stroke Network. *International Journal of Stroke* 2013;8 (100):45–9.
258. Hana T, et al. Sensitivity of CT perfusion for the diagnosis of cerebral infarction. *The Journal of Medical Investigation* 2014;61(1.2):41-5.
259. Fuentes B, et al. Efficacy of intravenous thrombolysis according to stroke subtypes: the Madrid Stroke Network data. *European Journal of Neurology* 2012;19:1568–74.
260. Bang Oh Young, et al. Characteristics of patients with target magnetic resonance mismatch profile: data from two geographically and racially distinct populations. *Cerebrovascular Diseases* 2010;22(1): 87.
261. Mustanoja S, et al. Outcome by Stroke Etiology in Patients Receiving Thrombolytic Treatment Descriptive Subtype Analysis. *Stroke*. 2011;42(1): 102-6.
262. Lee SJ, et al. Safety of intravenous fibrinolysis in imaging-confirmed single penetrator artery infarcts. *Stroke* 2010;41(11):2587-91.
263. Förster A, Kerl HU, Wenz H, Brockmann MA, Nölte I, et al. Diffusion and Perfusion-Weighted Imaging in Acute Lacunar Infarction: Is There a Mismatch? *PLoS ONE* 2013;8(10): e77428.
264. Wintermark M, et al. Imaging recommendations for acute stroke and transient ischemic attack patients: a joint statement by the American Society of Neuroradiology, the American College of Radiology, and the Society of NeuroInterventional Surgery. *American Journal of Neuroradiology* 2013;34(11):117-7.
265. Kan PT, Snyder KV, Yashar P, Siddiqui AH, Hopkins LN, Levy EI. Utility of CT perfusion scanning in patient selection for acute stroke intervention: experience at University at Buffalo Neurosurgery-Millard Fillmore Gates Circle Hospital. *Neurosurg Focus*. 2011;30:E4.

266. Hassan AE, Zacharatos H, Rodriguez GJ, Vazquez G, Miley JT, Tummala RP, et al. A comparison of Computed Tomography perfusion-guided and time-guided endovascular treatments for patients with acute ischemic Stroke. *Stroke*. 2010;41:1673–8.
267. Zhu G, Michel P, Aghaebrahim A, Patrie JT, Xin W, et al. Computed Tomography Workup of Patients Suspected of Acute Ischemic Stroke: Perfusion Computed Tomography Adds Value Compared With Clinical Evaluation Noncontrast Computed Tomography, and Computed Tomography Angiogram in Terms of Predicting Outcome. *Stroke*. 2013;44:1049-55.
268. Warach S, Al-Rawi Y, Furlan AJ, Fiebach JB, Wintermark M, Lindstén A, et al. Refinement of the magnetic resonance diffusion-perfusion mismatch concept for thrombolytic patient selection: insights from the desmoteplase in acute stroke trials. *Stroke*. 2012;43:2313–8.
269. Tong DC, et al. Correlation of perfusion-and diffusion-weighted MRI with NIHSS score in acute (< 6.5 hour) ischemic stroke. *Neurology* 1998;50(4): 864-9.
270. Barber PA, Darby DG, Desmond PM, Yang Q, Gerraty RP, et al. Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion- and diffusion-weighted MRI. *Neurology*. 1998;51:418–26.
271. Mitsias PD, Jacobs MA, Hammoud R, Pasnoor M, Santhakumar S, et al. Multiparametric MRI isodense ischemic lesion analysis: correlation with the clinical neurological deficit and single-parameter mri techniques. *Stroke*. 2002;33:2839–44.
272. Shih LC, Saver JL, Alger JR, Starkman S, Leary MC, et al. Perfusion-weighted magnetic resonance imaging thresholds identifying core, irreversibly infarcted tissue. *Stroke*. 2003;34:1425–30.
273. Linfante I, Llinas RH, Schlaug G, Chaves C, Warach S, Caplan LR. Diffusion-weighted imaging and National Institutes of Health Stroke Scale in the acute phase of posterior-circulation stroke. *Arch Neurol*. 2001;58:621–8.
274. Engelter ST, Wetzel SG, Radue EW, Rausch M, Steck AJ, Lyrer PA. The clinical significance of diffusion-weighted MR imaging in infratentorial strokes. *Neurology*. 2004;62:574 –80.
275. Barber PA, Davis SM, Darby DG, Desmond PM, Gerraty RP, Yang Q, et al. Absent middle cerebral artery flow predicts the presence and evolution of the ischemic penumbra. *Neurology* 1999;52:1125–32.



276. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, et al. 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.
277. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, Bammer R, et al; DEFUSE Investigators: 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;60:508–17.
278. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, et al. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2012;11:860–7.
279. Nagakane Y, Christensen S, Brekenfeld C, Ma H, Churilov L, Parsons MW, et al. EPITHET: positive result after reanalysis using baseline diffusion weighted imaging/perfusion-weighted imaging co-registration. *Stroke* 2011;42:59–64.
280. Parsons MW, Miteff F, Bateman GA, Spratt N, Loisele A, Attia J, Levi CR. Acute ischemic stroke: imaging-guided tenecteplase treatment in an extended time window. *Neurology* 2009;72:915–21.
281. Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, O'Brien B, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2012;366:1099–107.
282. Ma H, Parsons MW, Christensen S, Campbell BCV, Churilov L, Connelly A, et al. A multicentre, randomized, double blinded, placebo controlled phase III study to investigate EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND). *Int J Stroke* 2012;7:74–80.
283. Campbell BCV, Tu HT, Christensen S, Desmond PM, Levi CR, Bladin CF, et al. Assessing response to stroke thrombolysis: validation of 24 hour multimodal magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2012;69:46–50.
284. Ebinger M, Christensen S, De Silva DA, Parsons MW, Levi CR, et al. Expediting MRI-based proof-of-concept stroke trials using an earlier imaging end point. *Stroke* 2009;40:1353–8.
285. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Davalos A, Fiebach JB, Gruber F, Kaste M, 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;8:141–50.

286. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:914–23.
287. Sztrihai LK, et al. Determinants of mismatch in acute ischaemic stroke. *Journal of the Neurological Sciences* 2013;334:10–3.
288. Lin K, Rapalino O, Lee B, Do KG, Sussmann AR, Law M, et al. Correlation of volumetric mismatch and mismatch of Alberta Stroke Program Early CT Scores on CT perfusion maps. *Neuroradiology* 2009;51:17–23.
289. Kakuda W, et al. Optimal definition for PWI/DWI mismatch in acute ischemic stroke patients. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2008;28(5): 887-91.
290. Ma QF, et al. Relationship between computed tomography perfusion imaging and prognosis in hyperacute cerebral infarction. *Zhonghua yi xue za zhi* 2011;91(47): 3337-40.
291. Strbian D, Ringleb P, Michel P, et al. Ultra-Early Intravenous Stroke Thrombolysis Do All Patients Benefit Similarly? *Stroke*. 2013;44:2913-6.
292. Olavarría VV, Delgado I, Hoppe A, Brunser A, Cárcamo D, Díaz-Tapia V, et al. Validity of the NIHSS in predicting arterial occlusion in cerebral infarction is time-dependent. *Neurology*. 2011;76:62–8.
293. Nakajima M, Kimura K, Ogata T, Takada T, Uchino M, Minematsu K. Relationships between angiographic findings and National Institutes of Health Stroke Scale Score in cases of hyperacute carotid ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25:238–41.
294. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L, et al. NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36:2121–5.
295. Köhrmann M, et al. MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study. *The Lancet Neurology* 2006; 5(8):661-7.
296. Schellinger PD, et al. MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows an analysis of 1210 patients. *Stroke* 2007;38(10): 2640-5.
297. ATLANTIS. The Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *The Lancet* 2004;363(9411): 768-74.

# **PRILOG 1**

## **OZNAKE I SKRAĆENICE KORIŠĆENE U TEKSTU POREĐANE PO HRONOLOGIJI:**

AIMU:	Akutni ishemijski moždani udar
IMU:	Ishemijski moždani udar
AHMU:	Akutni hemoragijski moždani udar
ICH:	Intracerebralna hemoragija
SAH:	Subarahnoidalna hemoragija
TOAST:	The Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
PACNS:	Primarni granulomatozni vaskulitis
PRES:	Posteriorni reverzibilni encefalopatski sindrom
CADASIL:	Cerebralna autozomno-dominatna arteriopatija sa subkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom
CT:	Kompjuterizovana tomografija
MSCT:	Multislajsna kompjuterizovana tomografija
CTP:	Perfuziona kompjuterizovana tomografija
i.v.:	Intravenski
MR:	Magnetna rezonanca
PET:	Pozitronska Emisiona Tomografija
SPECT.:	Singl-Foton Emisiona Kompjuterizovana Tomografija
NIHSS:	National Institutes of Health Stroke Scale
ACM:	arteria cerebri medija
ACP:	arteria cerebri posterior
AB:	arteria basilaris
ACA:	arteria cerebri anterior
ACI:	arteria carotis interna
ACC:	arteria carotis communis
AV:	arteria vertebralis
ASPECTS:	Alberta Stroke Program Early CT Score

CBV:	Cerebral blood volume
CBF:	Cerebral blood flow
MTT:	Mean transit time
ROI:	Region of interest
TDC:	Time density curve
DWI:	Diffusion weighted imaging
ADC:	Apparent diffusion coefficient
PWI:	Perfusion weighted imaging
ASL:	Arterial spin labeling
BOLD:	Blood oxygen level depend
T1W:	T1 weighted tomografija
T2W:	T2 weighted tomografija
2D:	Dvodimenzionalno
3D:	Trodimenzionalno
TOF:	Time of flight
PC:	Phase contrast
Dopler MAV:	Dopler magistralnih arterija vrata
CTA:	Kompjuterizovanom tomografijom angiografija
MRA:	Magnetno rezonantna angiografija
TCD:	Transkranijalna dopler ultrasonografija
DSA:	Digitalna subtrakciona angiografija
INR:	Protrombinsko vreme
rtPA:	Rekombinantni tkivni plazminogen aktivator
FDA:	Food and Drug Administration
ARWMC:	Age-related white matter changes
ECASS:	European Cooperative Acute Stroke Study
HI:	Haemorrhagic infarct (petechial haemorrhage)
PH:	Parenchymal haemorrhage
FOV:	Field of view
ANOVA:	Unvarijanta analiza varijanse

MANOVA: Multipla analiza varijanse

LRA: Logistička regresiona analiza

ROC: Receiver Operating Characteristic Curve

DEFUSE: Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution