



UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET



Aleksandra Z. Aracki-Trenkić

**ULOGA NEKONTRASTNE MAGNETNO-REZONANTNE
PERFUZIJE U DIJAGNOSTICI, TERAPIJI I PROGNOZI
KLINIČKOG ISHODA AKUTNOG ISHEMIJSKOG
MOŽDANOG UDARA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Niš, 2020.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



Aleksandra Z. Aracki-Trenkić

**THE ROLE OF NON-CONTRAST MAGNETIC
RESONANCE PERFUSION IN DIAGNOSTICS, THERAPY
AND CLINICAL OUTCOME PROGNOSIS
OF ACUTE ISCHEMIC STROKE**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2020.

La thèse du doctorat nommé « Le rôle de la perfusion sans injection d'un produit de contraste de l'imagerie par résonance magnétique dans le diagnostique, la thérapie et le pronostic du résultat clinique d'un Accident vasculaire cérébral ischémique aigu » représente le résultat d'une collaboration dévouée et de l'aide du Service de Neuroradiologie de l'hôpital Pitié Salpêtrière à Paris et du Centre clinique à Niš, réalisée grâce à la bourse ESOR de la doctorante Aleksandra Aracki-Trenkić.

A ce titre, j'aimerais tout d'abord exprimer mes plus sincères remerciements à mon mentor professeur docteur Dragan Stojanov de Niš et surtout à la mentore respectée Dr Nadya Pyatigorskaya de Paris pour leur grand dévouement, pour leur confiance qu'ils m'ont accordée, pour leur soutien et l'aide précieuse dans toutes les étapes de l'élaboration de cette thèse. La thèse a débuté à Paris sous la direction du professeure Dr Pyatigorskaya, en tant que porteuse de l'idée et de la méthodologie de travail.

Je tiens à remercier également Pr Didier Dormont, le responsable du service de Neuroradiologie, ainsi que tous les membres de son équipe à Paris qui m'ont permis de me perfectionner dans le domaine de neuroradiologue dans l'hôpital prestigieux Pitié Salpêtrière, où j'ai pu réaliser des relations professionnelles ainsi que des relations amicales pour toute la vie.

Je remercie tout particulièrement ma famille, mon mari Milan, ma fille Iva et mon fils Dušan pour leur soutien, leur compréhension et leurs encouragements pour ce travail.

Doktorska disertacija pod nazivom „Uloga nekontrastne megnetno-rezonantne perfuzije u dijagnostici, terapiji i prognozi kliničkog ishoda akutnog ishemijskog moždanog udara“ predstavlja rezultat nesebične saradnje i pomoći Departmana za Neuroradiologiju bolnice Pitie Salpetriere u Parizu i KC Niš, ostvarene zahvaljujući ESOR stipendiji doktoranda Aleksandre Aracki-Trenkić.

Tim povodom zahvaljujem se mentoru prof. dr Draganu Stojanovu, iz Niša, a posebno ko mentoru, uvaženoj prof. dr Nadya Pyatigorskaya, iz Pariza, na ukazanom poverenju, velikoj posvećenosti, neprocenjivoj i nesebičnoj pomoći u svim fazama izrade disertacije. Disertacija je započeta u Parizu, pod rukovodstvom prof. dr Pyatigorskaya, kao nosioca ideje i metodologije rada.

Srdačno se zahvaljujem i prof. dr Didier Dormont, rukovodiocu Departmana za Neuroradiologiju, kao i celom njegovom timu iz Pariza, koji mi je omogućio da se usavršavam u oblasti neuroradiologije u prestižnoj bolnici Pitie Salpetriere i ostvarim kako profesionalne, tako i drage prijateljske odnose za čitav život.

Posebnu zahvalnost dugujem porodici, suprugu Milanu, ćerki Ivi i sinu Dušanu zbog podrške, razumevanja i podsticanja na rad.

Podaci o doktorskoj disertaciji

Mentor:

Prof. dr Dragan Stojanov
Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

Naslov:

Uloga nekontrastne magnetno-rezonantne perfuzije u dijagnostici, terapiji i prognozi kliničkog ishoda akutnog ishemijskog moždanog udara

Rezime:

Akutni ishemijski moždani udar (AIMU) predstavlja urgentno stanje u kome dolazi do prestanka cirkulacije kroz jedan ili više cerebralnih krvnih sudova. Otkriće i primena u kliničkoj praksi naprednih magnetno-rezonantnih (MRI) tehnika značajno je poboljšalo dijagno-stičku tačnost u ranoj detekciji AIMU, a uvođenje arterial spin labeling (ASL) perfuzione, nekontrastne sekvence, predstavlja važnu prekretnicu u neuroradiologiji.

Osnovni cilj istraživanja bio je pokazati da je MRI metoda izbora u ranoj dijagnostici AIMU, koja pored preciznih dijagnostičkih, pruža uvid i u prognostičke parametre. Shodno opštem cilju ispitivali smo uticaj specifičnog nalaza ASL sekvence na funkcionalni ishod AIMU, a u korelaciji sa nalazom ostalih sekvenci protokola.

Istraživanje je organizovano po metodi prospektivne kliničke studije preseka i obavljeno je u Centru za radiologiju, Kliničkog centra u Nišu i Departmanu za neuroradiologiju, Univerzitetske bolnice Pitie Salpetriere u Parizu. Studijom je obuhvaćeno 205 bolesnika oba pola, starijih od 18 godina, koji su ispunjavali kliničke kriterijume za dijagnozu AIMU prednje lobanjske jame. Svi bolesnici su pregledani na MRI aparatima GE jačine polja 3T, koristeći protokol za ishemije.

Rezultati studije su pokazali da je MRI izuzetno efikasan u detekciji rane hiperakutne i akutne ishemijske lezije. ASL perfuziona sekvenca omogućava detekciju povoljnih prediktora ishoda AIMU, pre svega viših apsolutnih vrednosti cerebralnog protoka (aCBF),

prisustvo arterijskih tranzitornih artefakta i luksorne perfuzije. Korelacijom nalaza ASL i senkvence sa efektom suscibiliteta (SWAN), postiže se značajna sigurnost u detekciji mesta okluzije, uz mogućnost procene etiološkog tipa AIMU. Multivarijantna logistička regresiona analiza je izdvojila kao najznačajnije prediktore povoljnog funkcionalnog ishoda zahvaćenost teritorije na difuzionoj sekvenci i aCBF vrednosti.

U dijagnostici AIMU, MRI sa savremenim naprednim sekvencama, osim ranog postavljanja dijagnoze omogućava i predikciju funkcionalnog ishoda, što utiče na izbor adekvatne terapije.

Naučna oblast:	Medicina
Naučna disciplina:	Radiologija/Neuroradiologija
Ključne reči:	Magnetno-rezonantni imidžing, akutni ishemijski moždani udar, arterijsko obeležavanje spinova, funkcionalni ishod
UDK:	537.635:616.831-005.1-073(043.3)
CERIF klasifikacija:	B 725 Dijagnostika
Tip licence Kreativne zajednice:	CC BY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral
Supervisor:

Dragan Stojanov, MD, PhD
Faculty of Medicine, University of Niš

Title:

The role of non-contrast magnetic resonance perfusion in diagnostics, therapy and clinical outcome prognosis of acute ischemic stroke

Abstract:

Acute ischemic stroke (AIS) is an emergency condition causing the interruption of blood flow through one or more cerebral blood vessels. The discovery and application of advanced magnetic-resonance (MRI) techniques in clinical practice has significantly improved diagnostic accuracy in early detection of AIS, whereas the introduction of noncontrast arterial spin labeling (ASL) perfusion sequence is a significant milestone in neuroradiology.

This research aimed to demonstrate MRI as the method of choice in early diagnostics of AIS that provides insight into diagnostic and prognostic parameters. We examined the influence of a specific ASL sequence findings on the AIS functional outcome, in correlation with other protocol sequences findings.

The research was conducted as a prospective cross-sectional study at the Department of Radiology, Clinical Center Nis and the Department of Neuroradiology, University Hospital Pitié-Salpêtrière, Paris.

The study included 205 patients of both sexes (aged ≥ 18 years) fulfilling clinical criteria for the diagnosis of AIS of the anterior cerebral circulation. All patients were examined on GE MRI scanners (field strength of 3T), using an ischemia protocol.

Results showed high efficiency of MRI in the detection of early hyperacute and acute ischemic lesions. The ASL perfusion sequence allows the detection of favorable AIS outcome predictors, primarily higher absolute cerebral blood flow (aCBF) values, the presence of arterial transient artifacts, and luxury perfusion. Significant certainty

in the detection of the occlusion site is achieved through the correlation of ASL and susceptibility weighted angiography (SWAN) sequence findings with the possibility of assessing the etiological type of AIS. A multivariate logistic regression analysis found the most significant predictors of favorable functional outcome were the involvement of the territory on the diffusion sequence and aCBF values.

In addition to early diagnosis of AIS, MRI with modern advanced sequences enables functional outcome prediction, thus influencing the choice of adequate therapy.

Scientific Field:

Medicine

Scientific Discipline:

Radiology/Neuroradiology

Key Words:

Magnetic resonance imaging, acute ischemic stroke, arterial spin labeling, functional outcome

UDC:

537.635:616.831-005.1-073(043.3)

CERIF Classification:

B 725 Diagnostics

Creative Commons License Type:

CC BY-NC-ND

SADRŽAJ

1. UVOD	16
1.1. DEFINICIJA AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA	16
1.2. EPIDEMIOLOGIJA	17
1.3. ETIOLOGIJA	19
1.4. PATOFIZIOLOGIJA	20
1.4.1. Vreme je mozak	22
1.5. PODELA IMU.....	22
1.6. ANATOMIJA INTRAKRANIJALNIH KRVNIH SUDOVA.....	22
1.7. KLINIČKA SLIKA AIMU	26
1.7.1. Procena neurološkog statusa – NIHSS skala	28
1.7.2. Procena funkcionalnog deficita – mRS skala	30
1.8. NEURORADIOLOŠKI PRISTUP U AIMU	31
1.8.1. MSCT DIJAGNOSTIKA.....	33
1.8.1.1. Nekontrastni CT (NCCT)	33
1.8.1.2. MSCT angiografija (CTA)	36
1.8.1.3. CT perfuzija (CTP)	37
1.8.2. OSNOVE MRI DIJAGNOSTIKE	39
1.9. SAVREMENI DIJAGNOSTIČKI PRISTUP U AIMU	40
1.9.1. MR PROTOKOL – primena i značaj	41
1.9.1.2. MR DIFUZIJA (DWI)	42
1.9.1.1. MR PERFUZIJA (PWI).....	45
1.9.1.2.1. Kontrastne perfuzione tehnike	45
1.9.1.2.2. Nekontrastna perfuziona tehnika	47
1.9.1.3. MRI Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sekvenca.....	57
1.9.1.4. MRI Susceptibility-weighted angiography (SWAN) sekvenca.....	59
1.9.1.5. MR angiografija (MRA)	60
1.10. PREDIKTIVNI MRI FAKTORI ISHODA AIMU	61
1.11. TERAPIJA.....	62
1.11.1. Neurološka terapija.....	62
1.11.2. Interventnoradiološka terapija	63

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	65
3. MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA	66
3.1. KARAKTERISTIKE ISPITANIKA	66
3.1.1. Kriterijumi za uključivanje bolesnika u istraživanje	66
3.1.2. Kriterijumi za isključivanje bolesnika iz istraživanja	66
3.2. METODE PREGLEDA.....	67
3.2.1. Kliničko neurološke metode – određivanje neurološkog statusa	67
3.2.2. Radiološke metode.....	68
3.3. MAGNETNO REZONANTNI IMIDŽING ENDOKRANIJUMA	69
3.4. EVALUIRANI NEURORADIOLOŠKI PARAMETRI	70
3.5. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA	72
4. REZULTATI	73
4.1. DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA	73
4.1.1. Opšte demografske karakteristike ispitanika	73
4.1.2. Demografske karakteristike ispitanika po grupama.....	74
4.2. ZASTUPLJENOST ISPITANIKA PREMA INICIJALNOM NEUROLOŠKOM DEFICITU NA OSNOVU NIHSS SKALE	74
4.2.1. Opšta zastupljenost ispitanika prema inicijalnom neurološkom deficitu na osnovu NIHSS skale	74
4.2.2. Zastupljenost ispitanika prema inicijalnom neurološkom deficitu na osnovu NIHSS skale po grupama	75
4.3. ZASTUPLJENOST ISPITANIKA NA OSNOVU FUNKCIONALNOG ISHODA AIMU	75
4.3.1. Opšta zastupljenost ispitanika na osnovu funkcionalnog ishoda AIMU	75
4.3.2. Zastupljenost ispitanika na osnovu funkcionalnog ishoda moždanog udara po grupama.....	76
4.4. UTICAJ NEUROLOŠKOG DEFICITA NA FUNKCIONALNI ISHOD AIMU	76
4.4.1. Uticaj inicijalnog neurološkog deficita na funkcionalni ishod AIMU.....	76
4.4.2. Uticaj promene neurološkog deficita na funkcionalni ishod AIMU.....	78

4.5.	VREDNOSTI NEUROLOŠKIH I RADIOLOŠKIH VARIJABLI ISPITANIKA ...	80
4.6.	UTICAJ NEUROLOŠKIH I RADIOLOŠKIH PARAMETARA NA FUNKCIONALNI ISHOD AIMU	81
4.6.1.	Raspodela neuroloških i radioloških varijabli na osnovu funkcionalnog ishoda AIMU	81
4.6.2.	Univarijantna logistička regresiona analiza uticaja neuroloških i radioloških parametara na funkcionalni ishod AIMU	81
4.6.3.	Multivarijantna logistička regresiona analiza uticaja neuroloških i radioloških parametara na funkcionalni ishod AIMU	82
4.7.	RASPODELA aCBF VREDNOSTI ZDRAVE VELIKOMOŽDANE HEMISPHERE NA OSNOVU UZRASNIH GRUPA.....	83
4.8.	DIJAGNOSTIČKE KARAKTERISTIKE aCBF VREDNOSTI U PROCENI POVOLJNOG FUNKCIONALNOG ISHODA AIMU	84
4.9.	DIJAGNOSTIČKE KARAKTERISTIKE rCBF VREDNOSTI U PROCENI POVOLJNOG FUNKCIONALNOG ISHODA AIMU	85
4.10.	UTICAJ PRISUSTVA ATA NA NEUROLOŠKI STATUS I FUNKCIONALNI ISHOD ISPITANIKA	87
4.10.1.	Uticaj prisustva ATA na neurološki deficit ispitanika	87
4.10.2.	Korelacija FLAIR i ASL sekvence MR imidžinga u detekciji kolaterala.....	88
4.10.3.	Uticaj prisustva ATA (ASL) i VH (FLAIR) na funkcionalni ishod ispitanika	89
4.11.	UTICAJ PRISUSTVA LUKSORNE PERFUZIJE NA NEUROLOŠKI STATUS I FUNKCIONALNI ISHOD ISPITANIKA	90
4.11.1.	Uticaj prisustva luksorne perfuzije na neurološki deficit ispitanika	90
4.11.2.	Uticaj prisustva luksorne perfuzije na funkcionalni ishod ispitanika	93
4.12.	KORELACIJA RADIOLOŠKIH VARIJABLI U DETEKCIJI VASKULARNOG SUPSTRATA ISPITANIKA.....	94
4.12.1.	Raspodela nalaza TOF-MRA i SWAN sekvence	94
4.12.2.	Korelacija TOF-MRA i SWAN nalaza.....	95
4.12.3.	Raspodela nalaza ABS ispitanika	95
4.12.4.	Korelacija 3D TOF-MRA i ABS nalaza.....	96
4.12.5.	Zastupljenost vrste moždanog udara prema TOAST klasifikaciji.....	96
4.12.5.1.	Korelacija radioloških i neuroloških varijabli u sklopu detekcije mesta oštećenog protoka.....	97

4.13. FLAIR SEKVENCA U PROCENI TEMPORALNE EVOLUCIJE IMU	97
4.14. LEUKOARAIKOZA U PREDIKCIJI FUNKCIONALNOG ISHODA AIMU	98
4.15. MIKROKRVARENJA U PREDIKCIJI FUNKCIONALNOG ISHODA AIMU ..	100
4.16. RASPODELA NEUROLOŠKIH I RADIOLOŠKIH VARIJABLI KOD ISPITANIKA SA TANDEM LEZIJAMA	101
4.17. UTICAJ SVIH ISPITIVANIH RADIOLOŠKIH I NEUROLOŠKIH VARIJABLI U PREDIKCIJI FUNKCIONALNOG ISHODA AIMU ISPITANIKA	102
4.18. ZNAČAJ POTENCIJALNO REVERZIBILNOG TKIVA U PREDIKCIJI ISHODA AIMU	105
4.19. MR IMIDŽING U TERAPIJI AIMU	106
4.19.1. Raspodela ispitanika prema primenjenoj terapiji.....	106
4.19.2. Efekat MT na osnovu neuroloških varijabli	106
4.19.3. Efekat IVT na osnovu neuroloških varijabli.....	107
4.19.4. Komparacija ishoda AIMU na osnovu primenjene IVT i MT.....	108
5. DISKUSIJA	109
6. ZAKLJUČCI	128
7. LITERATURA	131
BIOGRAFIJA AUTORA	162

LISTA KORIŠĆENIH SKRAĆENICA

AMU	–akutni moždani udar
SZO	–Svetska Zdravstvena Organizacije
AIMU	–akutni ishemijski moždani udar
AHMU	–akutni hemoragijski moždani udar
IMU	–ishemijski moždani udar
TOAST	–The trial of Org 10172 in acute Stroke Treatment
NINDS	–The National Institute of Neurological Disorders and Stroke
OCSF	–The Oxfordshire Community Stroke Project
CBF	–cerebralni krvni protok
ICA dex/sin.	–unutrašnja karotidna arterija desna/leva
VA dex/sin.	–vertebralna arterija desna/leva
BA	–bazilarna arterija
CCA dex/sin.	–zajednička karotidna arterija desna/leva
ACA	–prednja cerebralna arterija
MCA	–srednja cerebralna arterija
AChA	–prednja horoidalna arterija
AHA/ASA	–Američko udruženje za infarktke
FAST	– protokol (face, arm, speech, time)
BE- FAST	–protokol FAST + provera ravnoteže i očiju
NIHSS	–National Institutes of Health Stroke Scale
NINDS -rtPA	–National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue-type plasminogen activator
UK-TIA	–The United Kingdom transient ischaemic attack aspirin trial
mRS	–modifikovana Rankin skala
MSCT	–multislajsna kompjuterizovana tomografija
MRI	–magnetno rezonantni imidžing
TCD	–transkranijalni dopler
CDFI	–kolor doplera
DSA	–digitalna subtrakciona angiografija
FDCT	–flet-panel tompjuterizovano tomografski detektori
4P	–parenchyma, pipes, perfusion, penumbra
NCCT	–nekontrastna kompjuterizovana tomografija

ICH	–intracerebralno krvarenje
CTA	–CT angiografija
CTP	–CT perfuzija
ECASS	–European Cooperative Acute Stroke Study trial
ASPECTS	–The Alberta Stroke Program Early CT Score
HU	–Hausfildove jedinice
CBV	–cerebralni volumen krvi
MTT	–srednje prolazno vreme
T	–Tesla
RF	–radiofrekventni puls
AAN	–Američka Akademija za Neurologiju
LA	–leukoaraijoza
THRACE	–Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke
DWI	–diffusion-weighted imaging
PWI	–perfusion-weighted imaging
SWAN	–susceptibility weighted angiography
ASL	–arterial spin labeling/ artrijsko obeležavanje spinova
FLAIR	–fluid-attenuated inversion recovery
3D TOF-MRA	–3 dimensional time-of-flight MR angiography
GRE	–gradijent eho
ADC	–apparent diffusion coefficient mapa
RAPID	–Rapid Processing of Perfusion and Diffusion
DSC	–Dynamic Susceptibility Contrast/ Perfuzioni imaging sa dinamskim kontrastom susceptibilnosti
DCE	–Dynamic Contrast Enhanced/ Perfuzioni imidžing sa dinamskim kontrastom
SNR	–odnos signala i šuma
PASL	–pulsna ASL
CASL	–kontinuirana ASL
pCASL	–pseudokontinuirana ASL
Mt	–magnetizacioni transfer
SAR	–depozicija energije u tkivu
ATT	–arterijsko tranzitorno vreme
PLD	–post labelling delay

FSE	–fast spin eho
TL	–vreme labelinga
ATA	–arterijski tranzit artefakti
ABS	–arterial bright signal
LuxPerf	–luksorna perfuzija
CCD	–cerebelarna kontralateralna dijašiza
TE	–eho vreme
CMBs	–zone cerebralnih mikrokrvarenja
PC	–phase contrast
CE	–contrast enhancement
aCBF	–apsolutni krvi cerebralni protok
rtPA	–rekombinovani tkivni plazminogen aktivator
MT	–mehanička trombektomija
MR CLEAN	–Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands
DEFUSE	–The Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke
DAWN	–DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo
ASTER	–The Contact Aspiration vs Stent Retriever for Successful Revascularization
iNIHSS	–ulazni, inicijalni NIHSS skor
dNIHSS	–izlazni NIHSS skor
TR	–vreme repeticije
λ	–koeficijent particije
ε	–efikasnost
ROI	–region od interesa
Δ NIHSS	–odnos iNIHSS i dNIHSS skora
IVT	–intravenska tromboliza
SWIFT PRIME	–Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment
EXTEND IA	–Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits — Intra-Arterial

- ESCAPE –The Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times
- REVASCAT –Randomized Trial of Revascularization With Solitaire FR Device Versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting Within Eight Hours of Symptom Onset
- IMS 3 –the Interventional Management of Stroke 3
- LSGS –Leuven Stroke Genetics Study
- H₂¹⁵O PET –H₂¹⁵O positron emission tomography
- SPECT –Single photon emission computed tomography
- WAKE- UP –Efficacy and Safety of MRI-Based Thrombolysis in Wake-Up Stroke
- EPITHET –Effects of Alteplase Beyond 3 H After Stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial
- DIAS-2 –Intravenous Desmoteplase in Patients With Acute Ischaemic Stroke Selected by MRI Perfusion-Diffusion Weighted Imaging or Perfusion CT

1. UVOD

Akutni moždani udar (AMU) prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije (SZO) predstavlja naglo nastali fokalni ili globalni poremećaj moždane funkcije, koji nastaje usled poremećaja moždane cirkulacije, kada dotok krvi nije dovoljan kako bi zadovoljio metaboličke potrebe moždanih ćelija za glukozom i kiseonikom (1). U zavisnosti od patofiziologije procesa koji je u osnovi bolesti, AMU se može podeliti na ishemijski i hemoragijski. U osnovi akutnog ishemijskog moždanog udara (AIMU), koji čini 75-80% svih moždanih udara je okluzija krvnog suda, dok akutni hemoragijski moždani udar (AHMU), na koji otpada 20-25%, nastaje kao posledica rupture krvnog suda i izlivanja krvi u moždani parenhim (Slika 1) (2).



Slika 1. Ishemijski i hemoragijski moždani udar

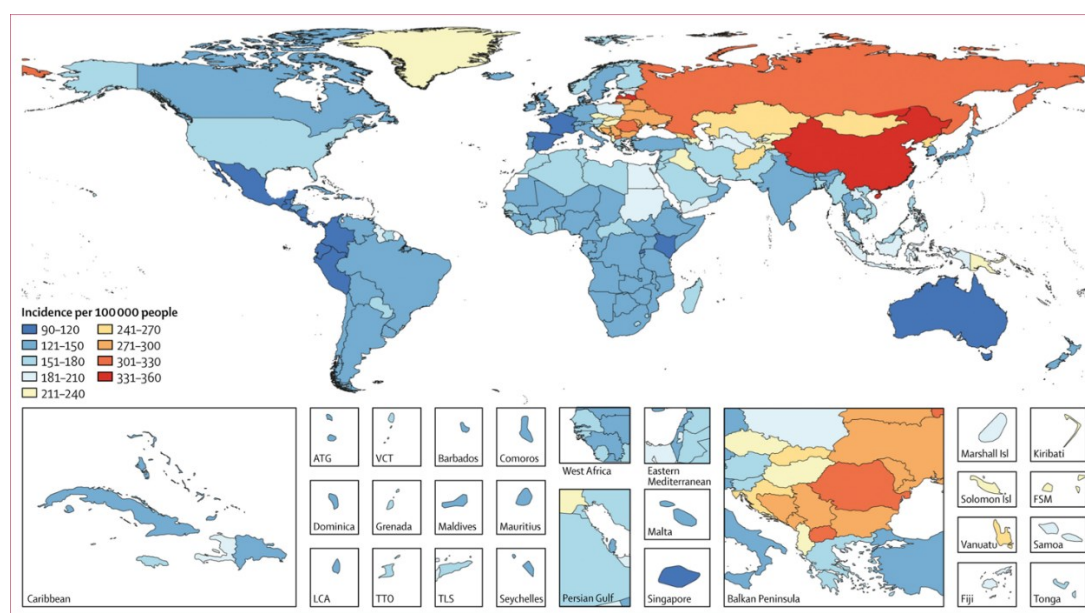
Preuzeto: <https://strokeshieldfoundation.org/our-research-focus/ischemic-versus-hemorrhagic-stroke-types/>

1.1. DEFINICIJA AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA

AIMU je urgentno stanje u kome dolazi do prestanka cirkulacije kroz jedan ili više cerebralnih krvnih sudova, što za posledicu ima odumiranje moždanih ćelija, odnosno razvoj infarkta mozga. AIMU predstavlja treći uzrok smrtnosti nakon srčanih i malignih bolesti, a glavni uzrok invaliditeta, potom demencije i epilepsije u starijih pacijenata, što ga čini i velikim socio-ekonomskim problemom, obzirom na visoke troškove lečenja i rehabilitacije (3,4).

1.2. EPIDEMIOLOGIJA

Prvi epidemiološki podaci o AIMU poznati su od sredine prošlog veka, kada su Frammingham studija 1948. god. i Rochester Epidemiology studija 1962. godine ukazale na incidencu, faktore rizika, prevenciju i ishod bolesti (5,6). Bazirano na skorije objavljenim studijama s početka 21. veka incidenca AIMU u Evropi se kretala između 95 i 290 / 100.000 bolesnika godišnje i to sa većom incidencom u istočnim zemljama, a manjom u južnim. Epidemiološki podaci su zasnovani na osnovu populacionih registra, koji su dugotrajni i skupi, što limitira dostupne podatke. Prateći rast incidence moždanog udara zadnjih godina, a obzirom i na povećanje broja starije populacije, kao i loših životnih navika, u Evropi se procenjuje porast broja obolelih za 80% do 2025. godine, što može prouzrokovati značajne socio-ekonomske probleme državama (Slika 2) (7).



Slika 2. Incidenca AIMU država prema uzrastu, za oba pola, 2016

Preuzeto: GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):439-458. (8)

Prema podacima registra iz 2015. godine u Srbiji incidenca AIMU iznosi 24101 slučaj u godinu dana, ili 172,1 bolesnik na 100000 stanovnika, prilagođeno uzrastu i polu. Prevalenca AIMU se kreće oko 106001 bolesnika, ili 792,7 na 100000 stanovnika, dok je broj smrtnih slučajeva 21861, odnosno 149,2 na 100000 stanovnika. Najveća stopa smrtnosti je u prvih mesec dana bolesti. U Srbiji ne postoji zvanična nacionalna strategija u borbi protiv

ovog urgentnog stanja, a dobijeni epidemiološki podaci se zasnivaju na pojedinačnim registrima bolnica (8,9).

Nasuprot Srbije u Francuskoj incidenca bolesti na 100000 stanovnika iznosi 46,7 bolesnika, prevalenca 349/100000, dok je smrtnost 31,5/100000. Podaci ove zemlje su bazirani na nekoliko lokalnih registra- Dijon, Brest i Lille. U Francuskoj su dobro razvijeni nacionalni program prevencije AIMU, telemedicina (od 2009. godine), udruženje pacijenata (France-AVC), kao i stručno udruženje (France Stroke Society), uz javne kampanje Ministarstva zdravlja, što značajno utiče na smanjenje smrtnosti. Takođe razvijene su i nacionalne kliničke smernice u lečenju AIMU (Slika 3) (8,9).

	FRANCE	SERBIA
HEALTH CARE SYSTEM	National health insurance (national insurance contributions) covers all medical expenditure. The National Stroke Plan gave additional funding for patients treated in a stroke unit [1]. Regional health agencies have a supervisory role with special responsibility for coordination between medical and social services [2]. Telemedicine is well developed in several French regions [3].	National Health Service, free at point of use [4]. There is no national stroke strategy [5].
STROKE EPIDEMIOLOGY / STATISTICS	Population: 63,601,002 Incidence estimate (GBD 2015) [6]: 57,04 strokes/year, 46,7 strokes per 100,000 inhabitants annually age- and sex-adjusted Prevalence estimate (GBD 2015) [6]: 366,129 strokes, 349.0 per 100,000 inhabitants age- and sex-adjusted Case fatality of ischaemic stroke [7]: 8.5 per 100 discharges, adults aged 45 or older, age- and sex-adjusted Mortality (GBD 2015) [8]: 47,671 deaths due to stroke/year, 31.5 deaths per 100,000 inhabitants annually age- and sex-adjusted There are several local registries (Dijon, Brest, and Lille). Healthcare cost of stroke: total € 1,973.2 million, € 30 per capita [9]	Population: 7,498,001 Incidence estimate (GBD 2015): 24,101 strokes/year, 7.21 strokes per 100,000 inhabitants annually age- and sex-adjusted [10] Prevalence estimate (GBD 2015): 106,001 strokes, 792.7 per 100,000 inhabitants age- and sex-adjusted [11] Mortality (GBD 2015): 21,861 deaths due to stroke/year, 149.2 deaths per 100,000 inhabitants annually age- and sex-adjusted [12] Registries: National Stroke Thrombolysis Register, Nis Stroke Registry (hospital-based)
RISK FACTORS / PREVENTION	Indicator 1: There is a national stroke prevention strategy/ programme and public campaigns for prevention are currently being undertaken [13]. Estimated prevalence of high blood pressure: 27.5%, high cholesterol: 62%, smoking: 28.9%, raised glucose: 8.4%, atrial fibrillation: 600,000 to 1 million [14]. Indicator 2: Data not found Indicator 3: Use of oral anticoagulants in AF-patients: 90.0% (PREFER-AF study) [15]. Use of oral anticoagulants in stroke patients: 91% post-stroke in AF patients in 2004-6 (Dijon, EROS) [16]. Indicator 8: Several hospitals have introduced TIA outpatient clinics for urgent assessment [69, 76]	Indicator 1: Public prevention campaigns cover risk factor knowledge and promotion of a healthy lifestyle [17]. Estimated prevalence of high blood pressure: 34.5%, high cholesterol 49.8%, smoking: 42.3%, raised glucose: 8.6% [18]. Indicator 2: No data found Indicator 3: Use of oral anticoagulants in AF-patients: 79.0% (BALKAN-AF survey, [19]) Indicator 4: Dedicated TIA clinics with immediate or same day evaluation of patients by a stroke specialist exist [20].
		EMERGENCY RESPONSE Indicator 4: The Serbian Stroke Organization has launched a Serbian version of a FAST public health campaign on stroke awareness ("HITNO") [21]. Indicator 5: No data found
		ACUTE CARE ORGANISATION & DELIVERY There is no national stroke strategy in Serbia, so pathways of stroke care differ between hospitals and regions. National clinical guidelines for acute care have been developed [22]. Indicator 6: In Serbia, there are currently 20 stroke units and over 100 General Hospitals and Neurology Clinics providing acute stroke treatments. There are no hyperacute stroke units in Serbia [23]. 40% of stroke patients are currently being treated in stroke units [24]. There is no stroke telemedicine system in operation [13, 42]

Slika 3. Epidemiologija AIMU

Preuzeto: <http://www.strokeeurope.eu> -The_Burden_of_Stroke_in_Europe_Report

GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):439-458.

GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015.

Lancet Neurol. 2017;16:877–97. (8,9)

Globalno, u svetu, sa incidencom od oko 17 miliona obolelih, AIMU je drugi uzrok smrtnosti, nakon bolesti koronarnih arterija, dok je u Sjedinjenim Američkim Državama, prema najnovijim podacima, na petom mestu po smrtnosti, sa incidencom oko 795000 ljudi. AIMU, pored zdravstvenog predstavlja veliko ekonomsko opterećenje za državu, koje se ogleda kroz pružanje zdravstvenih usluga, povećanu potrošnju lekova, troškove rehabilitacije, ali i gubitak radne sposobnosti, uz preživljavanje samo uz pomoć negovatelja. Procenjuje se da ovi troškovi ukupno iznose oko 33,9 biliona dolara (10).

Navedeni podaci ukazuju na dalju potrebu kontrole faktora rizika, rano prepoznavanje prvih simptoma, primenu adekvatnih dijagnostičkih metoda i pravovremenu reperfuzionu terapiju (11).

1.3. ETIOLOGIJA

U osnovi AIMU je više različitih etiopatogenetskih poremećaja, što ovu bolest čini jako heterogenom. Na osnovu vrste poremećaja koja dovodi do moždanog udara, razlikuje se nekoliko podtipova bolesti. Najčešće korišćena etiološka klasifikacija, je stvorena za potrebe multicentrične kliničke studije The trial of Org 10172 in acute Stroke Treatment (TOAST), 1993. godine, koja se bavila ispitivanjem efikasnosti primene niskomolekularnog heparinida. Na osnovu TOAST klasifikacije razlikuje se pet etioloških podtipova AIMU, i to su (12):

1. Makroangiopatski ili aterotrombotični ishemijski moždani udar (IMU)
2. Kardioembolijski IMU
3. Mikroangiopatski ili lakunarni IMU
4. Ishemijski moždani udar poznatog, ređeg uzroka
5. Kriptogeni IMU, nepoznatog uzroka

U osnovi aterotrombotičnog IMU su aterosklerotične promene magistralnih krvnih sudova vrata i njihovih intrakranijalnih grana, koje dovode do signifikantnih stenozantnih ili okluzivnih lezija, što za posledicu ima razvoj infarkta odgovarajućeg irigacionog područja mozga supra- i infratentorijalno. Osnovni mehanizam ove vrste poremećaja je lokalna tromboza krvnog suda, sa posledičnom embolizacijom trombotičnog materijala distalno. Tipičan klinički nalaz ukazuje na oštećenje korteksa (afazija, neglect, motorni poremećaji), ili disfunkciju moždanog stabla i cerebeluma. Radiološki detektovane lezije većeg dijametara od 1,5 cm lokalizovane kortikalno, subkortikalno, ili cerebelarno i u moždanom stablu imaju potencijalno aterosklerotično poreklo (12).

Osnova kardioembolijskog IMU je embolizacija intrakranijalnih arterija najčešće intrakardijalnim trombovima. Srčani poremećaji koji mogu dovesti do embolizma se dele na one sa visokim i srednjim rizikom. Najčešća rizična stanja za razvoj IMU srčanog porekla su ugrađena veštačka valvula, mitralna stenoza sa atrijalnom fibrilacijom, skoriji infarkt miokarda, infektivni endokarditis, itd. (12).

Okluzijom penetrantnih krvnih sudova nastaju lakunarni infarkti, koji su manjeg promera do 1,5 cm, a tipično zahvataju moždano stablo, bazalne ganglije, ili subkorteks

supratentorijalno. Kod ovih pacijenata se obično ne javlja kortikalna disfunkcija, a radiološki nalaz može biti i negativan (12).

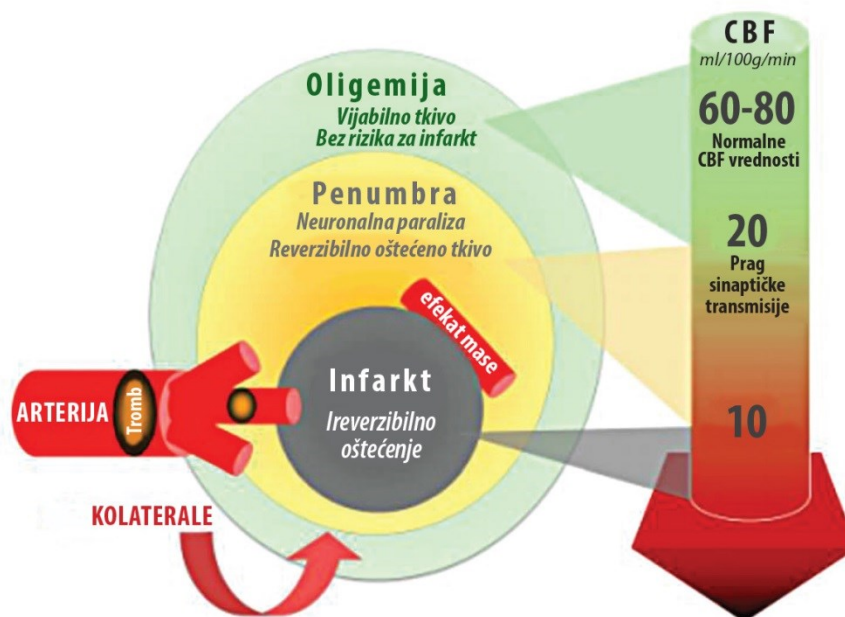
Etiološki podtip IMU poznatog, ređeg uzroka obuhvata neaterosklerotične i nekar-diogene poremećaje, kao što su neaterosklerotična vaskulopatija, arteritisi, disekcije, venske tromboze, hematološki poremećaji, hiperkoagulabilna stanja, septička embolija, kao i trudnoća i puerperijum (12).

U nekim slučajevima nije moguće odrediti etiologiju procesa koji je doveo do nastanka IMU i tada se govori o kriptogenom inzultu. Takođe, istovremeno se mogu detektovati dva ili više etiološka činioca, bez mogućnosti diferencijacije koji je od njih uzročnik nastanka simptoma. U osnovi ovog tipa IMU su najčešće koagulopatije, vaskulopatije i kardioembolizam (13).

Osim TOAST klasifikacije, koja je u širokoj upotrebi, razvijeno je još nekoliko klasifikacionih sistema porekla „The National Institute of Neurological Disorders and Stroke“ (NINDS) i „The Oxfordshire Community Stroke Project“ (OCSP). Kliničkim, laboratorijskim ili dijagnostičkim metodama jako je bitno utvrditi etiologiju procesa koji je doveo do nastanka IMU, a u cilju izbora adekvatne terapije i procene ishoda bolesti (14).

1.4. PATOFIZIOLOGIJA

Procenjuje se da 18 do 20% cirkulišuće krvi odlazi u mozak. Na cerebralni krvni protok (CBF) kroz mozak utiče nekoliko promenljivih parametara koji uključuju srednji arterijski pritisak, otpor i viskoznost krvi. Usled autoregulacionih mehanizama, koji podrazumevaju vazodilataciju i vazokonstrukciju posredovane neuronalnom kontrolnom simpatikusa i parasimpatikusa, alteraciom pH vrednosti i nivoa CO₂, CBF ostaje konstantan uprkos izmenama u sistemskom krvotoku (15). Normalne srednje vrednosti CBF iznose oko 55 ml/100g moždanog tkiva/min. U ishemiji dolazi do nedostatka kiseonika i glukoze, što dovodi do promene intracelularnog metabolizma i konačno do smrti ćelije. Kritične vrednosti koje dovode do ishemije tkiva iznose oko 23 ml/100g/min. U slučaju brze reperfuzije funkcionalni deficit je reverzibilnih karakteristika. Kada vrednosti CBF padnu ispod 12 ml/100g/min dolazi do ireverzibilnog funkcionalnog i strukturnog oštećenja. Na vrednosti CBF utiču mnogi faktori, kao što je i hipotermija (15,16) (Slika 4).



Slika 4. Patofiziologija AIMU

Preuzeto: El-Koussy M, et al. Imaging of acute ischemic stroke. *Eur Neurol.* 2014;72(5-6):309-16. (22)

Padom perfuzionih vrednosti ispod 20% od normalne vrednosti, okluzijom jednog od velikih krvnih sudova mozga može se razlikovati nekoliko koncentričnih parenhimskih zona- ishemijska srž, potencionalno reverzibilno tkivo- penumbra i oligemijska zona (17). U svojim studijama Marchal et al, Furlan et al. i Heiss et al. izneli su vrednosti CBF na osnovu kojih je ishemično tkivo podeljeno u prethodno pomenute grupe (18-20).

Redukcijom protoka usled stenozе ili okluzije krvnog suda dolazi do inhibicije sinteze proteina u nervnim ćelijama, uz iscrpljivanje rezervi energije, što je praćeno depolarizacijom membrane i vanćelijskim oslobađanjem kalijuma, uslovljavajući iriverzibilno oštećenje tkiva. Ovako oštećeno tkivo predstavlja ishemijsku srž. Oko ove zone nalazi se tkivo koje je u riziku od ishemiје, odnosno penumbra. Za razliku od ishemijske srži okolna zona penumbre je hipoperfundovana, ali nije funkcionalno mrtva, zahvaljujući kolateralnom krvnom protoku (21). U slučaju dugotrajne, permanentne okluzije krvnog suda, dolazi do rasta ishemijske srži i progresivne zamene penumbre, dok u slučaju rekanalizacije penumbra se može spasiti od infarkta (22). Oko zone penumbre nalazi se oligemijska zona, koja pokazuje narušene vrednosti CBF, ali bez rizika za razvoj ishemijske lezije (17).

1.4.1. Vreme je mozak

Veličina ishemijske penumbre zavisi od vremena. Vremenom, postepeno se mehanizmi kolateralne cirkulacije iscrpljuju, a potencijalno reverzibilno tkivo odumire. Penumbra predstavlja metu za primenu terapije. Opstanak penumbre zavisi od pacijenta do pacijenta i može varirati između 3 i 48 sati (23). Cilj terapijskih procedura je održavanje vijabilnosti neurona zone penumbre (Slika 5).



Slika 5. Vreme je mozak

Preuzeto: <https://myfusimotors.com/2019/03/24/rethinking-the-stroke-rule-time-is-brain/>

1.5. PODELA IMU

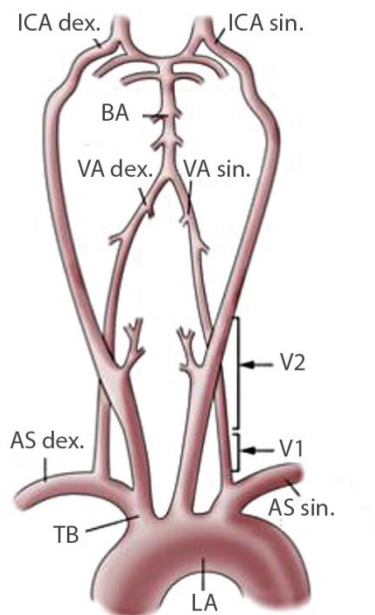
IMU se može podeliti i na osnovu vremena nastanka simptoma u nekoliko grupa i to su hiperakutni, akutni, subakutni, kao i hronični IMU. Rani hiperakutni stadijum obuhvata period od 0 do 6 sati, akutni od 6 do 72 sata, a subakutni i hronični su nakon sedamdeset drugog sata (24,25). Posebna grupa IMU su „wake up stroke“ infarkti kod kojih je nepoznato tačno vreme nastaka, jer se prvi simptomi javljaju u snu, sa incidencom javljanja između 15 i 25 % (u Francuskoj 33%) (26,27).

1.6. ANATOMIJA INTRAKRANIJALNIH KRVNIH SUDOVA

Iako mozak čini samo 2% mase čitavog tela, on koristi skoro 50% zaliha glukoze. To ga čini organom koji troši najviše energije u telu. Shodno tome jasno je da je mozak jedan od najvažnijih perfundovanih organa u telu. Tu perfuziju omogućavaju dva glavna izvora krvi,

odnosno prednja i zadnja cirkulacija. Prednja cirkulacija potiče iz para karotidnih arterija, dok zadnja iz para vertebralnih arterija. Nakon ulaska u kranijum pomenute arterije se granaju i snabdevaju krvlju duboke i površne delove mozga. Narušavanje protoka kroz ekstra- i intrakranijalni deo ovih arterija, dovodi do razvoja cerebrovaskularnih bolesti, od kojih je najčešći IMU (28,29).

Karotidne i vertebralne arterije predstavljaju supraaortalne grane luka aorte (Slika 6).



Slika 6. Supraaortalne grane

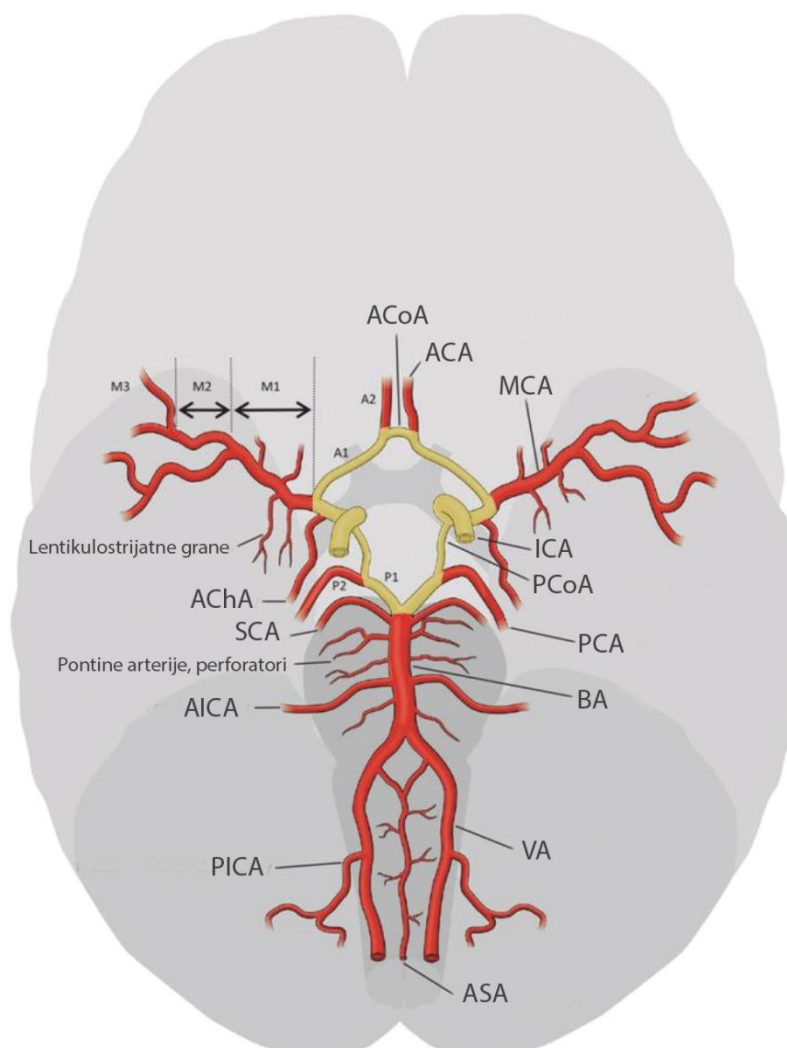
(LA- luk aorte; TB- truncus brachiocephalicus; ICA dex. – desna unutrašnja karotidna arterija; ICA sin. – leva unutrašnja karotidna arterija; VA dex. – desna vertebralna arterija; VA sin. – leva vertebralna arterija; BA – bazilarna arterija; AS dex. – desna arterija subklavija, AS sin. – leva arterija subklavija)

Peuzeto: <https://radiologykey.com/ultrasound-assessment-of-the-vertebral-arteries/>

Prva i najveća grana luka aorte je kratki trunkus brahiocefalikus, koji se račva na arteriju subklaviju (AS) i desnu zajedničku karotidnu arteriju (CCA dex.). Sledeća grana luka aorte je leva zajednička karotidna arterija (CCA sin.), dok je treća grana leva arterija subklavija.

U nivou III-IV cervikalnog pršljena CCA se dele na spoljašnju i unutrašnju karotidnu arteriju (ICA). Obostrano CCA sa svojim granama čine prednju cerebralnu cirkulaciju. Najznačajnije grane ICA kojih ima dosta su prednja cerebralna arterija (ACA), srednja cerebralna arterija (MCA) i prednja horoidalna arterija (AChA) (Slika 7, 8a). Prednja cirkulacija snabdeva krvlju veliki deo supratentorijalnog dela mozga, uključujući frontalni, temporalni i parijetalni

režanj, kao i delove dijencefalona i unutrašnje kapsule (30). Udeo prednje cirkulacije ukupnom cerebralnom protoku iznosi 72% na osnovu fazno kontrastne magnetne rezonance (31).



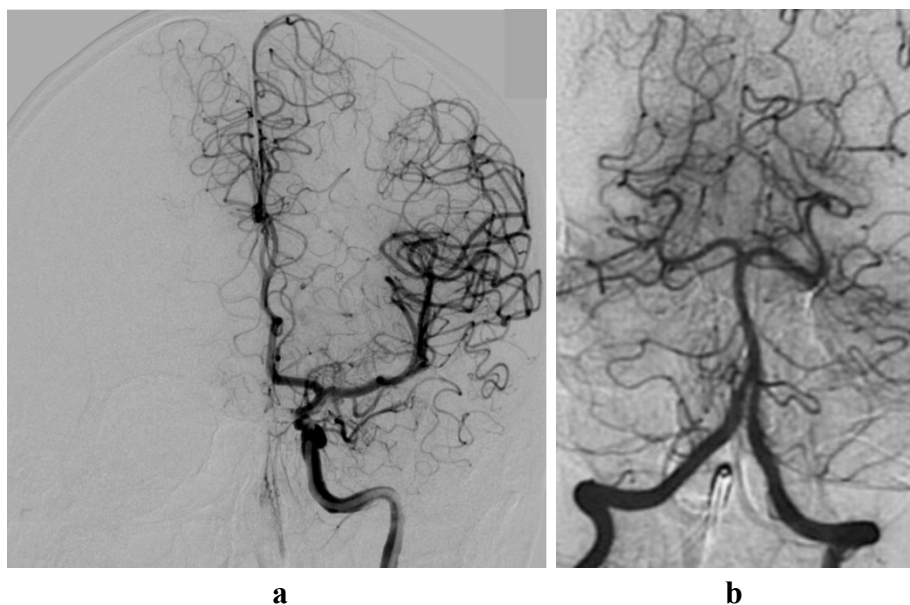
Slika 7. Intrakranijalni krvni sudovi (ICA – unutrašnja karotidna arterija; VA– vertebralna arterija; ACA – prednja cerebralna arterija; MCA – srednja cerebralna arterija; PCA – zadnja cerebralna arterija sa svojim granama, BA – bazilarna arterija, AChA – prednja horoidalna arterija, VA – vertebralna arterija, ACoA – prednja komunikantna arterija, PCoA – zadnja komunikantna arterija, ASA – prednja spinalna arterija, PICA – zadnja donja cerebelarna arterija, AICA – prednja donja cerebelarna arterija, SCA – gornja cerebelarna arterija. Preuzeto: www.strokecenter.ch - The Stroke Guidelines of the University Hospital of Bern, 2017.

ACA primarno snabdeva krvlju medijalni deo mozga duž falksa uključujući delove frontalnog i superomedijalni deo parijetalnog režnja (32).

MCA je najveća i najkompleksnija grana unutrašnje karotidne arterije, koja snabdeva krvlju najveći deo moždanog parenhima i predstavlja najčešće mesto okluzije (32).

AChA je grana supraklinoidnog segmenta ICA. Iako izuzetno tanka arterija vaskularizuje značajne strukture u mozgu, kao što su posterioarne dve trećine unutrašnje kapsule, medijalni deo globus palidusa, rep nukleus kaudatusa, piriformni korteks, amigdala, lateralni deo talamusa. Okluzijom AChA dolazi do razvoja teškog deficita bez obzira što se radi o arteriji jako malog promera (33).

Jedna trećina perfuzije mozga ostvaruje se preko vertebrobasilarnog sliva. VA dex/sin. su grane arterije subklavije. U nivou korpusa C2 ulaze u kranijum, a na granici ponsa i medule oblongate se spajaju i grade bazilarnu arteriju (BA). BA se završava bifurkacijom na levu i desnu posteriornu cerebralnu arteriju (PCA). Irigaciono područje vertebrobasilarnog sliva su donji deo temporalnog režnja, okcipitalni režanj, talamusi, moždano stablo i cerebelum (Slika 8b) (34).



Slika 8. Digitalna subtrakciona angiografija:

a) prednjeg cerebralnog sliva; b) zadnjeg cerebralnog sliva

Između slivova eksterne i interne karotidne arterije, kao i između prednjeg i zadnjeg sliva postoji bogata mreža anastomoza. Najvažnija anastomoza na ventralnoj površini mozga je Vilisov prsten koji povezuje sva četiri cerebralna sliva preko prednje i zadnje komunikantne arterije (35).

Zone spoja irigacionih područja velikih krvnih sudova predstavljaju regije slabije perfuzije, koje su podložne ishemijskim lezijama, takozvanim „watershed“ infarktima. Dele se na kortikalne i unutrašnje „border zone“, između MCA/ACA i MCA/PCA (36).

1.7. KLINIČKA SLIKA AIMU

Simptomi AIMU pretsavljaju veliku heterogenu grupu i nekada se mogu i pogrešno protumačiti. U moru brojnih simptoma najznačajni su anamnestički i heteroanamnestički dodaci o preciznom vremenu nastanka simptoma. Nekada je nemoguće odrediti tačno vreme, što dodatno komplikuje protokole lečenja. Ovi simptomi se javljaju naglo i dele sa na fokalne i opšte. Fokalni simptomi zavise od involviranog krvnog suda, dok opšti ne zavise od lokalizacije infarkta i najčešće su to mučnina i povraćanje (37).

Klinička slika kod AIMU zavisi od toga koja je vaskularna teritorija zahvaćena, supra- ili infratentorijalno, da li su zahvaćene duboke grane, superficijalne, ili kompletna teritorija i da li je zahvaćena dominantna ili nedominantna hemisfera mozga. Na intenzitet i obim simptoma utiče vreme njihovog trajanja i kapacitet autoregulacije samih krvnih sudova (1).

Najčešća klinička simptomatologija infarkta leve, dominantne hemisfere, koji involvira duboku i kortikalnu vaskularnu teritoriju obuhvata: afaziju, desnostranu hemiparezu ili plegiju, desnostrani gubitak senzibiliteta, desnostranu homonimnu hemianopsiju, poremećaj konjugovanog pogleda udesno, sa devijacijom glave i bulbusa ulevo (1).

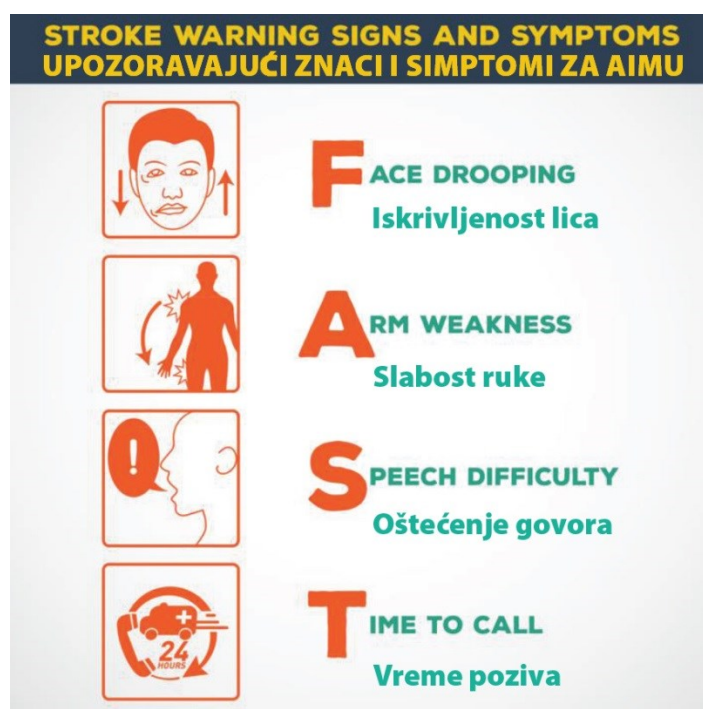
Klinička slika desne, nedominantne hemisfere, koji involvira duboku i kortikalnu vaskularnu teritoriju obuhvata: levostranu hemiparezu ili plegiju, levostrani gubitak senzibiliteta, levostrani prostorni neglect, levostranu homonimnu hemianopsiju, poremećaj konjugovanog pogleda ulevo, sa devijacijom glave i bulbusa udesno (1).

Klinička slika subkortikalnih hemisfernih infarkta i infarkta moždanog stabla se prezentuje: čistom motornom, ili čistom senzitivnom hemiparezom ili plegijom, dizartrijom, ataksičnom hemiparezom, bez poremećaja kognitivnih funkcija, govora i vida (1).

Infarkti moždanog stabla se prezentuju: motornim ili senzitivnim gubitkom u sva četiri ekstremiteta, alternim sindromom, poremećajem konjugovanog pogleda, nistagmusom, ataksijom, dizartrijom, disfagijom (1).

Karakteristično za infarkte malog mozga su: ipsilateralna ataksija ekstremiteta i ataksija hoda i stajanja (1).

Prepoznavanje ovih simptoma od strane pacijenata je izuzetno bitno kako bi im pravovremeno bila pružena adekvatna medicinska nega, jer prema najnovijim podacima 80% pacijenata ukoliko se javi na vreme može biti spašeno. Razvijeno je nekoliko skrining metoda koje bi pomogle stanovništvu da sami prepoznaju simptome AIMU i na taj način olakšaju i ubrzaju dijagnostički i terapijski postupak. Najznačajnija, najprimenjivana i najobjavljivana metoda je usvojena od strane Američkog udruženja za infarkte (AHA/ASA) i zove se FAST (face, arm, speech, time). FAST podrazumeva četiri glavna znaka, koje bi bolesnici trebali da prepoznaju – opuštanost jedne strane lica, slabost jedne ruke, oštećenost govora i vreme do poziva hitne medicinske pomoći (Slika 9) (38).



Slika 9. Znaci i simptomi AIMU

Preuzeto: <https://www.ormc.org/blog/recommended-stories/recognizing-responding-to-stroke>

Zahvaljujući upotrebi FAST pravila identifikovano je 69-90% pacijenata sa AIMU, ali je propušteno oko 40% AIMU posteriorne lobanjske jame. Zbog toga je razvijen novi sistem BE-FAST, koji pored gore navedenih znakova i simptoma, uključuje i proveru ravnoteže i očiju. Korišćenjem novog BE-FAST povećana je senzitivnost ranog otkrivanja bolesnika sa AIMU na preko 95% (38).

1.7.1. Procena neurološkog statusa – NIHSS skala

Neurološku simptomatologiju je neophodno skorovati, kako bi se pratio razvoj simptoma, što je značajno pri izboru daljih dijagnostičkih i terapijskih procedura (1).

Sva klinička istraživanja u vaskularnoj neurologiji, koja se odnose na prevenciju, akutni tretman, oporavak i ishod terapije zahtevaju procenu težine AIMU, te je National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) skala postala zlatni standard, nakon upsešnog kliničkog istraživanja u akutnoj terapiji IMU- National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue-type plasminogen activator (NINDS r-tPA) (39).

NIHSS skala je pouzdana, brza i pokazuje pouzdanost u različitim društvenim grupama.

Sastoji se od više stavki koje gradiraju bolesnikov neurološki status, uključujući nivo svesti, pokrete bulbusa, vidno polje, motorno i senzorno oštećenje, ataksiju, govor, spoznaju i nepažnju, pri čemu niži rezultati koreliraju sa boljom prognozom. Iako postoje i druge skale, NIHSS je najčešće korišćena skala za procenu neurološkog deficita pacijenata sa AIMU (1,40,41,42).

Ispitivanjem pomenutih stavki, kroz skorovanje specifičnih sposobnosti od 0 do 4, a potom i sabiranjem individualnih skorova dobija se podatak o težini funkcionalnog deficita (Tabela 1) (1,43). Minimalna vrednost NIHSS je 0 a maksimalna je 42 poena. NIHSS skor određuje težinu AIMU. Ako je skor između 1 i 4 radi se o lakšem AIMU, dok skor od 5 do 15 ukazuje na srednje težak AIMU. Od 16 do 20 radi se o srednje teškom do teškom AIMU, a vrednosti od 21 do 42 koreliraju sa teškim AIMU (Tabela 2) (43,44).

Razvijena je i modifikovana NIHSS skala, koja je pojednostavljena verzija prvobitne skale, sa sličnom unutrašnjom strukturom (39).

Pored svega navedenog pozitivnog, obe skale ipak, nisu idealne, jer ne omogućavaju pouzdano otkrivanje pacijenata sa infarktima zadnje lobanjske jame, te mnoga klinička istraživanja iz tih razloga i uključuju samo infarcte prednje cerebralne cirkulacije (45).

Tabela 1. NIHSS skala (1)

1.a Stanje svesti (skorovati „3“ kada ne postoje reakcije na bol osim automatizma)	0 – budan 1 – somnolentan, budi se na laku stimulaciju 2 – sopor 3 – koma
1.b Stanje svesti – pitanja (koji je mesec; koliko je star; ne pružati verbalnu ili neverbalnu pomoć) (kod kome, sopora ili afazije bez razumevanja skorovati „2“; kod intubacije, teške dizartrije, govorne barijere, ali bez afazije skorovati „1“)	0 – tačno odgovara 1 – na 1 tačno odgovara 2 – netačno odgovara
1.c Stanje svesti – nalozi (otvaranje/zatvaranje očiju, otvaranje/zatvaranje šake) (ukoliko postoji amputacija, drugi razlozi fizičke nemogućnosti izvođenja naloga, dati drugu jednostavnu radnju; kod kome skorovati „3“)	0 – tačno izvršava 1 – jedan tačno izvršava 2 – netačno izvršava oba naloga
2. Pokreti bulbusa (kod besvesnog stanja uočiti refleksne pokrete očiju) (kod izolovanih lezija III, IV, VI skorovati „1“)	0 – normalni 1 – paraliza pogleda 2 – paraliza i devijacija pogleda
3. Širina vidnog polja (kada nema saradnje, proveriti sa naglim upadom prsta u vidno polje; kod kome skorovati „3“; kod postojanja neglektu skorovati „1“)	0 – normalno 1 – parcijalna hemianopsija 2 – potpuna hemianopsija 3 – slepilo
4. Mimična motorika (kod potpune unilateralne centralne lezije skorovati „2“; kod kome, bilateralne centralne lezije, kod uni- i bilateralne periferne paralize skorovati „3“)	0 – normalna 1 – minimalna pareza 2 – parcijalna pareza 3 – kompletna paraliza
5.a Motorika – počinje se sa neparetičnom stranom – leva ruka (test tonjenja – kod sedećih bolesnika podići ekstenziranu ruku za 90°, a kod ležećih bolesnika za 45° od kreveta; glasno ili prstima brojati sekunde) (kod kome skorovati „4“; kod amputacije i slično skorovati „0“)	0 – bez tonjenja posle 10 s 1 – pronacija i tonjenje u 10 s, ali ne dotiče krevet 2 – ruka tone do kreveta, ali moguć otpor 3 – ruka pada, nema otpora, minimalan pokret 4 – bez pokreta
5.b Motorika – desna ruka (test tonjenja – kao kod leve ruke)	0 – bez tonjenja posle 10 s 1 – pronacija i tonjenje u 10 s, ali ne dotiče krevet 2 – ruka tone do kreveta, ali moguć otpor 3 – ruka pada, nema otpora, minimalan pokret 4 – bez pokreta
6.a Motorika – počinje se sa neparetičnom stranom – leva noga (test tonjenja – podignuti ekstenziranu nogu za 30° od kreveta; glasno ili prstima brojati sekunde) (kod kome skorovati „4“; kod amputacije i slično skorovati „0“)	0 – bez tonjenja posle 5 s 1 – tonjenje unutar 5–10 s, noga ne dotiče krevet 2 – noga tone, ali moguć otpor 3 – noga pada, nema otpora, minimalni pokret 4 – bez pokreta
6.b Motorika – desna noga (test tonjenja – kao kod leve noge)	0 – bez tonjenja posle 5 s 1 – tonjenje unutar 5–10 s, noga ne dotiče krevet 2 – noga tone, ali moguć otpor 3 – noga pada, nema otpora, minimalni pokret 4 – bez pokreta
7. Ataksija ekstremiteta (test prst–nos–prst i peta–koleno, skoruju se obe strane) (kod hemipareze postojanje ataksije se ocenjuje kada je izraženija nego što je postojeća slabost; kod amputacije, hemiplegije i kome skorovati „0“)	0 – ne postoji 1 – postoji na ruci ili nozi 2 – i na ruci i na nozi Zahvaćen ekstremitet: – leva ruka – desna ruka – leva noga – desna noga
8. Senzibilitet (ako bolesnik ne saraduje, ocenjuje se reakcija na bol; ako postoji senzitivna polineuropatija, ne ocenjuje se) (kod sopora ili afazije skoruje se „0“ ili „1“, kod lezija moždanog stabla, kvadriplegije i kome skorovati „2“)	0 – normalan 1 – lakši ispad, spontana utrnulost 2 – teži ispad, postoji hipestezija
9. Govor (ocenjuje se spontani govor, razumevanje naloga, imenovanje predmeta i čitanje; ako postoji neka slika u sobi, da je opiše; ako je intubiran i slično, traži se da piše) (kod kome skorovati „3“)	0 – nema afazije 1 – blaga do umerena disfazija (oskudeva u rečima, složenije naloge ne razume) 2 – teška disfazija (fragmentovan govor, znatno otežana komunikacija i razumevanje) 3 – globalna afazija, mutističnost
10. Dizartrija (kod intubacije ili slično skorovati „0“, kod mutizma ili kome skorovati „3“)	0 – ne postoji 1 – blaga do umerena 2 – teška (govor nerazumljiv)
11. Fenomen neglektu (istovremeno vizuelna, auditivna ili taktilna stimulacija sa obe strane) (kod kome skorovati „2“)	0 – ne postoji 1 – parcijalni neglekt (audit., vizuel., taktil. ili telesni) 2 – potpuni neglekt za sve modalitete

Tabela 2. Težina neurološkog oštećenja (44)

NIHSS	Težina neurološkog oštećenja
0	Nema neurološkog oštećenja
1-4	Lakši AIMU
5-15	Srednje-težak AIMU
16-20	Srednje težak – težak AIMU
21-42	Težak AIMU

1.7.2. Procena funkcionalnog deficita – mRS skala

S obzirom na to da IMU predstavlja jedan od glavih uzroka invaliditeta, za sve vrste studija jako je bitna precizna kvantifikacija funkcionalnog ishoda bolesnika. U Glazgovu 1957. godine Rankin je uveo skalu za merenje invaliditeta i zavisnosti u svakodnevnom životu, kod pacijenata koji su doživeli IMU (46). Skala je osamdesetih godina dvadesetog veka modifikovana za potrebe The United Kingdom transient ischaemic attack aspirin trial (UK-TIA) studije (47).

Oporavak nakon IMU podrazumeva nekoliko različitih oblasti. Internacionalna klasifikacija funkcionalnosti, invalidnosti i zdravlja, SZO je predložila klasifikacioni sistem, koji opisuje oporavak na polju fizičkog oštećenja, funkcionalnih aktivnosti (invalidnost) i socijalne participacije (hendikep) (48).

Studija Quinn et al. (49) je potvrdila da je modifikovana Rankin skala (mRS) najčešće korišćena mera funkcionalnog ishoda u istraživanjima vezanim za IMU. Skala je numerička i kreće se od 0 do 6, gradirajući funkcionalnost bolesnika od savršene do smrti.

Po utvrđenoj metodologiji većina naučnih radova zasniva se na online i telefonski, intervjuom prikupljenim podacima, dok je analiza podataka dihotomna. Granica za mali AIMU praćen dobrim oporavkom nakon 90 dana je mRS manji od 3, a veliki AIMU praćen lošim oporavkom je mRS veći od 3, dok gradus 6 odgovara smrtnom ishodu (Tabela 3) (47,48,49,50).

Tabela 3. Težina funkcionalnog deficita (47,51)**mRS Težina funkcionalnog deficita**

-
- | | |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0 | Nema simptoma bolesti |
| 1 | Blagi neurološki ispad. Obavlja sve aktivnosti kao i pre moždanog udara |
| 2 | Blaga nesposobnost, nije u stanju obaviti neke aktivnosti. U celosti je pokretan bez tuđe pomoći |
| 3 | Potrebna je pomoć u nekim aktivnostima. Pokretan bez tuđe pomoći |
| 4 | Hod uz pomoć druge osobe. Potrebna je pomoć u obavljanju dnevnih aktivnost |
| 5 | Nepokretan, inkontinentan. Potrebna je nega druge osobe |
| 6 | Smrt |
-

1.8. NEURORADIOLOŠKI PRISTUP U AIMU

Nakon prepoznavanja simptoma i postavljanja sumnje na AIMU od strane lekara neophodna je primena adekvatne dijagnostičke procedure u cilju pravovremenog odabira dalje terapije. Primena radioloških dijagnostičkih modaliteta, pre svega, zavisi od dostupnosti aparata, a najčešće primenjivani su multislajсна kompjuterizovana tomografija (MSCT) i magnetno rezonantni imidžing (MRI) (Slika 10).

**a****b****Slika 10.** GE Healthcare aparati: a) MRI; b) MSCTPreuzeto: <https://www.gehealthcare.com/>

Postoje i drugi dijagnostički modaliteti, ali se ređe primenjuju jer ne omogućavaju dovoljno podataka. Jedan od njih je transkranijalni dopler (TCD), koji je prvi put pomenut u

literaturi 1982. godine od strane Aaslid. Ograničenja TCD su to što se oslanja na indirektne parametre za indentifikaciju krvnih sudova, potom loša prostorna rezolucija, nemogućnost vizuelizacije anatomskih orijentira i pogrešna klasifikacija fizioloških, anatomskih varijacija krvnih sudova (52).

Dobre strane TCD kao i kolor doplera (CDFI) magistralnih krvnih sudova vrata su što su ove metode ekonomične, sigurne, lako primenjive, ponovljive i brze. CDFI omogućava dokazivanje, odnosno otkrivanje uzroka cerebrovaskularne insuficijencije u ekstrakranijalnom sistemu karotinih i vertebralnih arterija (52,53).

Jedan od, u skorije vreme, sve češće korišćenih modaliteta jeste digitalna subtraktivna angiografija (DSA). Novi aparati u angiosali, osim klasičnog DSA prikaza, omogućavaju uz pomoć flet-panel kompjuterizovano tomografskih detektora (FDCT) i prikaz parenhima mozga, što omogućava skraćenje vremena do punkcije, odnosno primene terapije, ali primena ovog vida dijagnostike je još uvek kontraverzna (Slika 11) (54,55).



Slika 11. Angio sala

Preuzeto: <https://www.siemens-healthineers.com>

Uloga dijagnostičkih procedura pored detekcije AIMU je i isključivanje bilo kog tipa hemoragije ili drugih promena koje se klinički prezentuju kao AIMU. Osnova u evaluaciji radiološkog nalaza podrazumeva primenu Rowley-ovih pravila, odnosno procenu 4P- parenhima (parenchyma), krvnih sudova (pipes), perfuzije (perfusion) i penumbre (penumbra) (56).

Prvi zadatak u evaluaciji parenhima mozga jeste odrediti da li se radi o hemoragijskom ili ishemijskom moždanom udaru, a potom i registrovanju veličine zahvaćene terito-

rije na dobijenim tomogramima u trenutku pregleda. Obzirom da se radi o vaskularnoj bolesti, drugi korak podrazumeva procenu stanja krvnih sudova. Treće P označava ukupni cerebralni protok krvi kroz određeno vaskularno korito mozga u datom trenutku, što zavisi od stanja kolaterala i autoregulacije. I na kraju najznačajnije P, koje obuhvata sve ostale je detekcija penumbre, tkiva koje je u ishemiji, ali nije definitivno mrtvo (56).

MSCT je i dalje najrasprostranjenija i najjeftinija tehnika pregleda u detekciji AIMU, međutim MRI se sve češće koristi poboljšavajući dijagnostičku tačnost pregleda i omogućavajući predikciju ishoda bolesnika (57).

1.8.1. MSCT DIJAGNOSTIKA

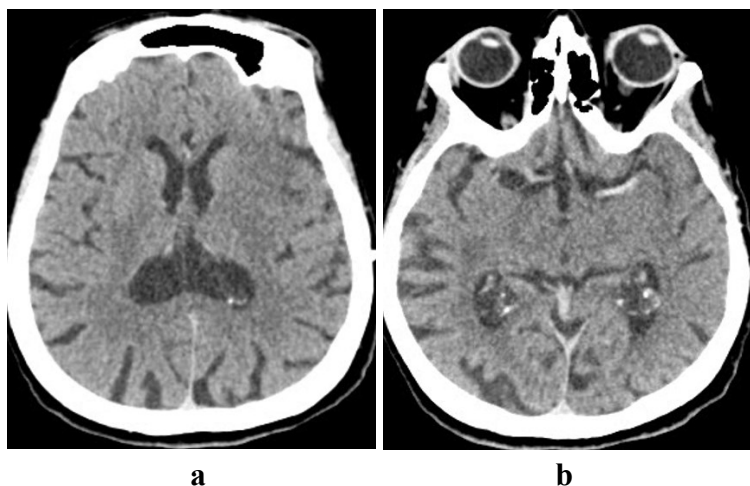
Trenutno je nekontrastna kompjuterizovana tomografija (NCCT) i dalje najrasprostranjenija i najjeftinija tehnika snimanja od onih koje su široko dostupne. Veoma je senzitivna u detekciji akutnog intracerebralnog krvarenja (ICH), ali nije dovoljno senzitivna u detekciji akutne ishemijske lezije u prvim satima. Analiza NINDS-rtPA studije je pokazala senzitivnost od 31% za detekciju ranih znakova ishemije u okviru prva 3 sata od nastanka simptoma (58).

Uvođenjem multi-modalnog CT pregleda značajno je promenjen terapijski pristup AIMU, jer ova vrsta pregleda detaljno daje uvid, pored stanja parenhima i u status krvnih sudova, kao i kolateralnu perfuziju uz detekciju tkiva koje je u riziku od ishemije (59).

Multi-modalni CT pregled uključuje NCCT i CT angiografiju (CTA), a za njihovo izvođenje je potrebno manje od 10 minuta, što je dovoljno da se isključi ICH, otkrije potencijalna arterijska okluzija i dobije uvid u stanje kolateralne cirkulacije. Treća etapa pregleda podrazumeva CT perfuzioni pregled (CTP), koji omogućava detekciju i lokalizaciju srži infarkta i tkiva koje je u riziku od ishemije, kao i procenu stepena kolateralne cirkulacije (60–62).

1.8.1.1. Nekontrastni CT (NCCT)

Uloga NCCT pregleda endokranijuma je u detekciji ranih znaka ishemije, neposredno, odnosno par sati nakon početka simptoma. Rani znaci AIMU obuhvataju hiperdenzitet krvnog suda, „dot“ znak, gubitak insularnog korteksa, hipoatenuaciju lentiformnih jedara, suženje sulkusa velikomoždane hemisfere, uz gubitak diferencijacije sive i bele moždane mase (Slika 12) (63).



Slika 12. Rani CT znaci AIMU leve velikomoždane hemisfere:
a) hipoatenuacija lentiformnih jedara; b) hiperdenzitet krvnog suda

Znak hiperdenznog krvnog suda, nastaje kao posledica akutne tromboze, jer se tromb na NCCT prezentuje kao izrazito hiperatenuacioni (63). Ovaj znak se najčešće može videti u MCA, ali se takođe neretko detektuje i u drugim intrakranijalnim krvnim sudovima (BA, ACA i PCA). Ovaj znak je visoko specifičan, ali ne i senzitivnan, jer unilateralni hiperdenzitet arterije mogu dati i kalcifikati u sklopu aterosklerotičih promena. Obostrani hiperdenzitet arterije se može videti kod visokog nivoa hematokrita i kod nekih stanja kao što je policitemija (64).

„Dot“ znak, ili znak tačkastog hiperdenziteta u regiji Silvijeve fisure predstavlja prisustvo tromboemboligenog materijala u distalnim granama MCA, što može uticati na ishod trombolitičke terapije i odluke o primeni daljih terapijskih procedura. Prisustvo ovog znaka korelira sa težim neurološkim oštećenjem (NIHSS 15), dok je funkcionalni ishod kod ovih bolesnika generalno dobar, sa 64% nezavisnosti nakon 3 meseca. Takođe, dokazano je da bolesnici sa ovim znakom, bez prisustva okluzije glavne grane krvnog suda, reaguju bolje na trombolitičku terapiju (65,66).

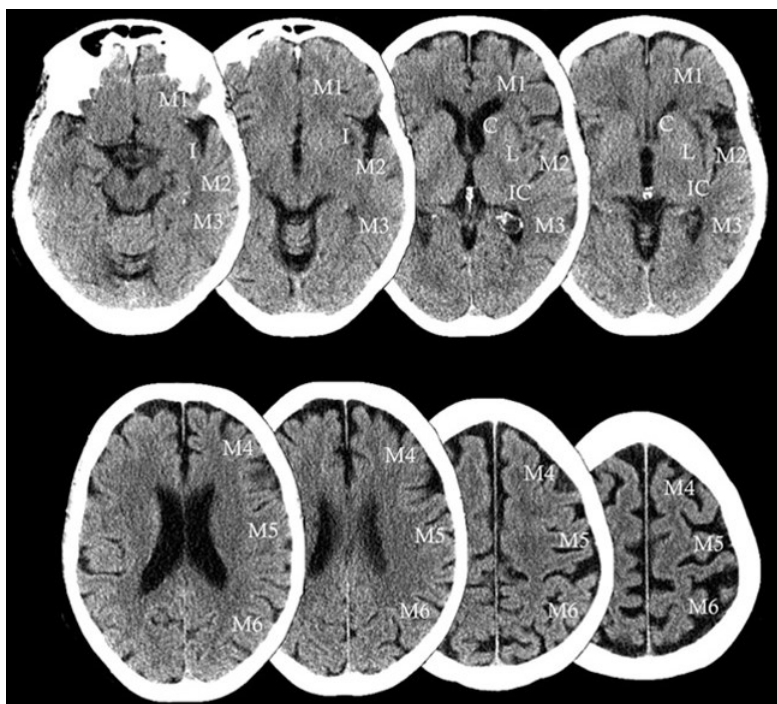
Gubitak insularnog korteksa i „zamućenje“ lentikularnih jedara nastaje kao posledica razvoja citotoksičnog edema i ukazuje na ireverzibilno oštećenje mozga, a može se detektovati nakon 2 sata od razvoja simptoma. Tokom daljeg razvoja procesa dolazi do jasne demarkacije hipoatenuacionog parenhima određene regije, sa posledičnim uvećanjem girusa usled postojanja citotoksičnog i vazogenog edema, što je praćeno suženjem i brisanjem sulkusa (63,67).

Lev sa saradnicima (68) je u svojoj studiji pokazao da senzitivnost NCCT u detekciji ranih znaka AIMU uz promenu standardnih postavki prozora, se može povećati sa 57% na 71%, bez gubitka specifičnosti.

U cilju primene adekvatne terapije, NCCT pregledom je bitno utvrditi kvantitet promena, odnosno veličinu regije involvirane citotoksičnim edemom.

Prvi pokušaji kvantifikacije bili su na osnovu kliničke studije The European Cooperative Acute Stroke Study trial (ECASS), koja je dala kriterijum isključenja bolesnika za primenu trombolitičke terapije involviranost više od jedne trećine irigacionog područja MCA. Međutim, rezultati narednih studija su pokazali slabu korelaciju sa ovim rezultatima, najverovatnije zbog varijabilnosti u nivou aksijalnih tomograma, što je ukazalo na potrebu za razvoj novih kvantifikacionih sistema (69,70).

The Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) je kvantifikacioni sistem predložen 2001. godine u cilju procene akutne ishemijske lezije na NCCT, pomoću topografskog sistema za skorovanje u deset tačaka. Prema ovom sistemu irigaciono područje MCA je podeljeno u deset zona, od kojih svaka učestvuje sa jednim bodom u ukupnom rezultatu. Normalna teritorija MCA se sastoji od 10 zona. Za svaku involviranu zonu, ukupan skor se smanjuje za jedan bod (Slika 13) (71).



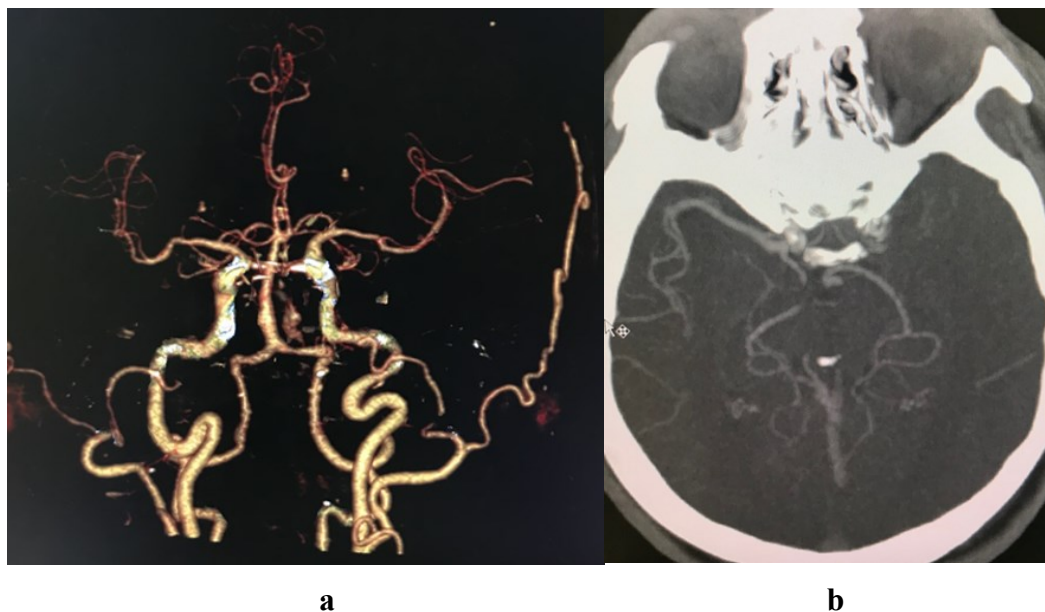
Slika 13. ASPECT skor: M1- frontalni operkulum; M2- anteriorni temporalni lobus; M3- posteriorni temporalni lobus; M4- superiorno u odnosu na M1; M5- superiorno u odnosu na M2; M6- superiorno u odnosu na M3; L- lentiformna jedra; C- nukleus kaudatus; IC- kapsula interna; I- insularni korteks

M1-6 + kaudatus + lentikularna jedra + insula + kapsula interna = 10 boda

Preuzeto: <http://www.neurovascularmedicine.com/>

1.8.1.2. MSCT angiografija (CTA)

CT angiografski pregled je deo multi-modalnog CT pregleda kod bolesnika sa sumnjom na AIMU i izvodi se nakon NCCT pregleda, aplikacijom bolusa kontrastnog sredstva u optimalnom vremenu. CTA je široko dostupna tehnika za procenu stanja ekstra- i intrakranijalne cirkulacije. Njena uloga leži u detekciji mesta tromboze, odnosno okluzije ili stenozе krvnog suda (Slika 14) (72).



Slika 14. CT angiografija: a) 3D prikaz intrakranijalnih krvnih sudova- uredan nalaz;
b) 2D prikaz intrakranijalnih krvnih sudova- okluzija MCA sin.

Sims R, sa sar. (73) je u svojoj studiji pokazao postojanje korelacije između inicijalnog NIHSS skora i lokalizacije mesta okluzije, u smislu periferno registrovane okluzije i nižeg NIHSS skora, nasuprot višeg inicijalnog NIHSS skora i proksimalne okluzije krvnog suda.

Pored jednofazne CTA, sve više je u upotrebi dinamički CT angiografski pregled. Dinamička CTA se sve više koristi u cilju vizuelizacije kolateralnih leptomeningealnih krvnih sudova u AIMU. Ova vrsta pregleda pruža vremenski različiti prikaz krvnih sudova, kroz arterijsku, parenhimsku i vensku fazu, što omogućava procenu ne samo obima, već i brzine punjenja kolaterala (74,75). Dinamička CTA koristi četvorostepeni sistem za gradiranje kolateralne cirkulacije, koji se koristi i u jednofaznom pregledu po Tan. i sar (76), ali primenjen na 4 odvojene regije mozga (77).

1.8.1.3. CT perfuzija (CTP)

CTP predstavlja obavezni deo multi-modalnog CT pregleda, koji nam daje uvid u stanje cerebralne cirkulacije i hemodinamskih karakteristika moždanog parenhima.

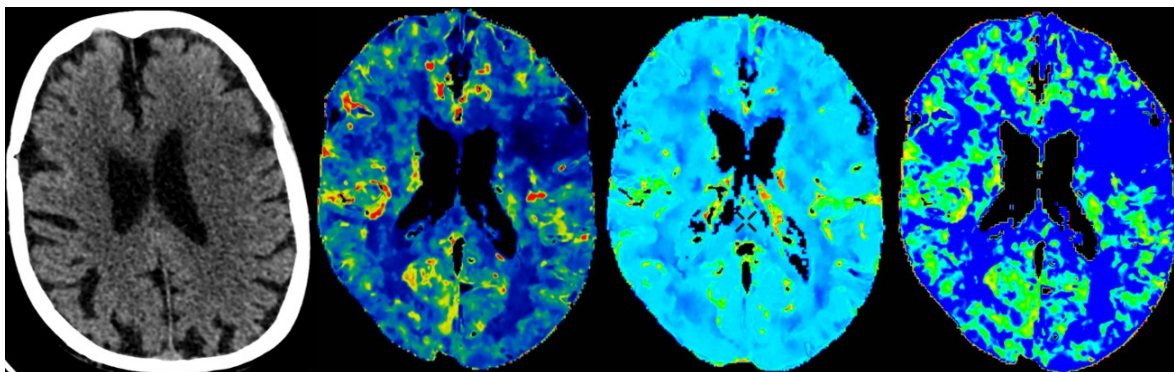
Danas u upotrebi je intravenska CTP, koja se zasniva na primeni jednog kontrastnog sredstva u bolusu. Za izvođenje ove vrste pregleda neophodna je softverska podrška aparata, za robusni postprocesing dobijenih parametara.

Prema AHA/ASA smernicama u prvih 6 sati indikovana je primena CTP ako je nalaz na NCCT i CTA nedovoljno konkluzivan, dok je CTP obavezna nakon 6 sati od nastanka simptoma. Ovo je zasnovano na osnovu rezultata dve skorašnje studije koje su pokazale benefit endovaskularnog tretmana u proširenom terapijskom prozoru između 6 i 24 sata kod pacijenata selektovanih na osnovu CTP (25,78,79).

Najčešće korišćeni CT aparati tehnički ne mogu regijom skeniranja pokriti čitav endokranijum, već u zavisnosti od širine CT detektora pokrivenost duž z-ose varira između 4 i 16 cm. Kod bolesnika sa okluzijom velikog krvnog suda prednje lobanjske jame, skeniranje se vrši u nivou bazalnih ganglija, što omogućava vizuelizaciju irigacionih područja prednjeg i zadnjeg sliva mozga. Ukoliko je potrebna veća CTP pokrivenost, a tehnička svojstva aparata to ne dozvoljavaju, moguće je skeniranje bolesnika u dva različita nivoa. Moderni CT aparati (preko 256-slajsnji i „dual source energy“) sa velikim brojem reda detektora omogućavaju skeniranje cele regije endokranijuma (80).

Perfuzioni softverski paketi pružaju dve vrste podataka- perfuzione mape i segmentaciju sa volumetrijskom analizom ishemijske srži i penumbre (81).

CTP podrazumeva ponavljane akvizicije tokom prolaza kontrastnog sredstva u trajanju od oko jednog minuta u zavisnosti od tehničkih karakteristika samog aparata. Tokom prolaska kontrasta dolazi do relativnog porasta pika, a potom i pada denziteta mereno u Hausfildovim jedinicama (HU), što uslovljava formiranje atenuaciono-vremenske krive. Ove krive se izračunavaju za funkciju arterijskog ulaska i venskog napuštanja kontrastnog sredstva za svaki voksel i matematički se kalkulišu kolorno kodirane mape: cerebralni volumen krvi (CBV), cerebralni krvni protok (CBF) i srednje prolazno vreme (MTT) (Slika 15) (82).



Slika 15. MSCT pregled pacijenta sa znacima AIMU: a) NCCT: gubitak diferencijacije sive i bele mase u regiji vaskularizacije MCA sin.; b) CTP: snižene CBF, normalne CBV, povišene MTT vrednosti – ukazuju na AIMU.

Dual energy CT, Pitie Salpetriere, Paris, France

CBV se definiše kao zapremina krvi na 100 g tkiva mozga u jedinici vremena (ml/100g).

CBF se definiše kao količina krvi data određenom tkivu mozga u nekom vremenu (ml/100g/min).

MTT se definiše kao prosečno vreme potrebno da krv pređe iz arterijskog u venski cerebralni krvotok (s) (82).

Pri interpretaciji nalaza CTP najpre je potrebno izjasniti se da li postoji zona hipoperfuzije određene vaskularne teritorije, a potom se izjasniti o ekstenziji infarktne srži i penumbre. U slučaju postojanja zone hipoperfuzije, MTT je uvek produženo. Potom se evaluira CBF mapa, koja je u ishemijskim redukovanim vrednostima i to tako da značajno snižene vrednosti predstavljaju infarktno tkivo. Zatim se vrši komparacija CBF i CBV mape. Zone sa redukovanim vrednostima obe mape odgovaraju ishemijskoj srži, dok regije sa normalnim ili povišenim CBV, uz snižene vrednosti CBF predstavljaju penumbra, odnosno zonu za reperfuzionu terapiju (Tabela 4) (82,83).

Tabela 4. Perfuzioni parametri (82)

<i>Parametri</i>	<i>Srž</i>	<i>Penumbra</i>
<i>MTT</i>	↑	↑
<i>CBF</i>	↓	↓
<i>CBV</i>	↓	↔ ili ↑

1.8.2. OSNOVE MRI DIJAGNOSTIKE

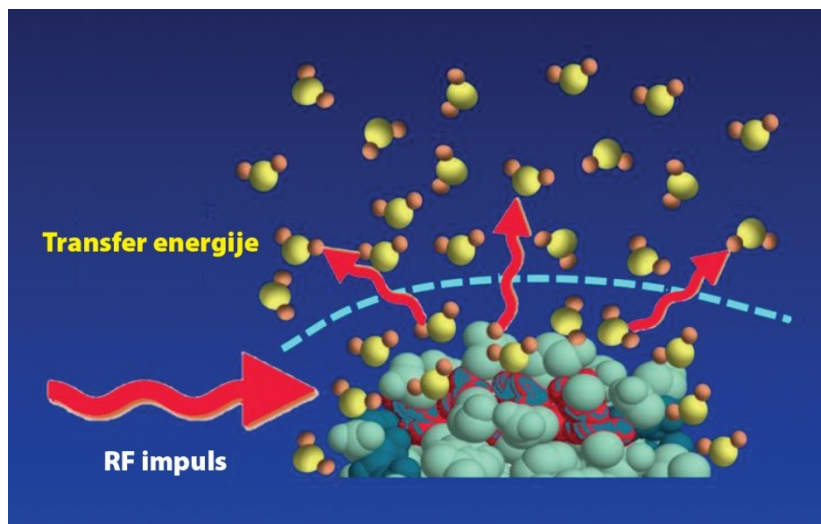
MRI predstavlja naprednu imidžing tehniku koja nam daje uvid u stanje parenhima i ekstra- i intrakranijalnih krvnih sudova, bez primene jonizujućeg zračenja i bez primene kontrastnog sredstva. Zahvaljujući ovim osobinama ovaj vid dijagnostike je moguće primeniti kod mlađih od 18 godina i kod trudnica nakon 3. trimestra, kod kojih nije moguće uraditi CTP iz razloga visokih doza zračenja.

Kada je MRI uveden u kliničku upotrebu pregledi su jako dugo trajali, te nije bilo moguće bolesnike sa sumnjom na AIMU pregledati ovom metodom, što zbog artefakata usled nemogućnosti adekvatne saradnje sa bolesnikom, što zbog prolongiranja vremena do primene reperfuzione terapije. Usavršavanjem mašina i pojavom magnetih rezonanci jačeg magnetnog polja od 1,5 i 3 Tesla (T), pa i više, razvijeni su brzi softveri i programi, koji omogućavaju nastanak slike visoke rezolucije i za manje od jednog minuta po sekvenci, što je dovelo do implementacije magnetne rezonance u dijagnostici urgentnih stanja, kao što je AIMU.

Osnova fizike nastanka slike:

Bazični princip nastanka signala je interakcija između magnetnog momenta vodonikovog atoma i energije elektromagnetnog pulsa u radiofrekventnom pulsu (RF). Kada se pacijent postavi u jako magnetno polje, ono indukuje longitudinalnu magnetizaciju tela. Tada se aplikuje RF impuls koji dovodi do nagiba magnetizacije u ravan perpendikularnu na eksterno magnetno polje i ta magnetizacija se naziva transferzalna magnetizacija. Signal koji dolazi iz tela tada postaje merljiv. Nakon prestanka RF impulsa, magnetizacija u nagibu, vraća se postepeno u stanje prvobitne orijentacije. Obzirom da kretanje magnetizacije indukuje elektricitet, signal postaje merljiv. Proces vraćanja magnetizacije u prvobitnu orijentaciju se zove relaksacija. Postoje dva tipa relaksacije, T1 i T2 i to su parametri koji utiču na izgled slike. U zavisnosti od dužine relaksacionog vremena dobija se različiti signal. Kombinovanjem različitih energija i trajanja RF impulsa možemo menjati izgled slike. Tako nastaju T1 ili T2 opterećene slike. Zahvaljujući gradijentima magnetnog polja moguća je lokalizacija mesta svakog signala koji dolazi iz pacijenta (Slika 16) (84).

Pored ovih klasičnih postoje i brojne napredne MR sekvence i tehnike.



Slika 16. Magnetizacija- RF impuls dovodi do saturacije molekula vode

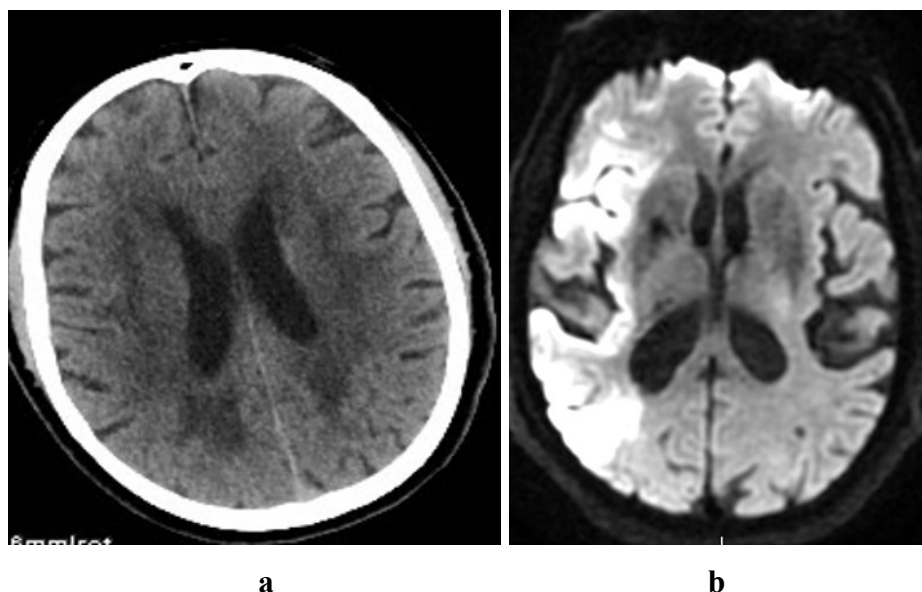
Preuzeto: <http://mriquestions.com>

1.9. SAVREMENI DIJAGNOSTIČKI PRISTUP U AIMU

Američka Akademija za Neurologiju (AAN) 2010. godine je donošenjem novih smernica, na osnovu analize relevantne literature, pretraživanjem baze podataka, napravila veliki pomak u dijagnostici AIMU. Na osnovu tadašnjih smernica pokazana je superiornost MRI u odnosu na NCCT u dijagnostici AIMU u prvih 12 sati od početka simptoma. Na osnovu preporuka A nivoa senzitivnost MRI u detekciji AIMU iznosi 77% naspram 16% za CT. Ovim istraživanjem pokazano je i da volumen lezije na MRI sekvenci može predstavljati prediktor težine simptoma AIMU i da može korelirati sa konačnim ishodom. Schellinger et al.(85) su dali nove smernice na osnovu kojih su MRI predložili kao prvi dijagnostički modalitet u dijagnostici AIMU, osim u slučajevima kada aparat nije dostupan. Nakon primene terapije kod bolesnika koji su dijagnostikovani CT-om, takođe preporučuju kontrolni MRI pregled u cilju prikupljanja dodatnih podataka (85). Najnovije smernice AHA/ASA predlažu CT ili MRI kao prvi dijagnostički modalitet u zavisnosti od dostupnosti, ali bez predominacije (25).

Prednosti MRI dijagnostike u odnosu na CT su višestruke. Kod bolesnika sa leukoaraiozom (LA), često se na NCCT-u ne mogu diferencirati rani znaci akutne ishemijske lezije, jer ostaju zamaskirani periventrikularnim hipodenzitetima (Slika 17). Ograničena regija pokrivenosti CTP-om može uticati na to da se lezija ne detektuje. MRI je senzitivniji u detekciji malih lezija za razliku od CT-a. Multimodalni CT pregled podrazumeva jonizujuće zračenje i primenu jednog kontrastnog sredstva, za razliku od MRI pregleda. S druge strane

mane MRI dijagnostike se ogledaju u ceni izvođenja pregleda, slabijoj dostupnosti aparata i kontraindikacijama za izvođenje (pejs-mejker, klaustrofobija, feromagnetni implantanti) (86).



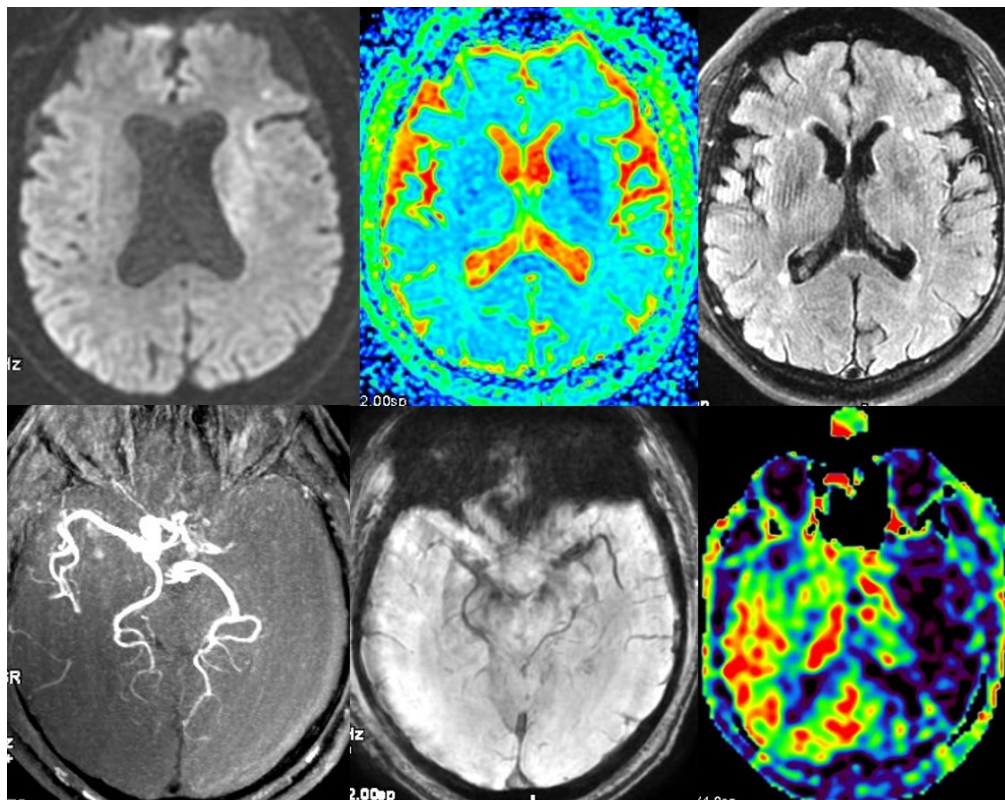
Slika 17. Pacijent muškog pola, starosti 60 godina, sa levostranom hemiparezom i NIHSS skorom 21; 4,5 sati od razvoja simptoma: a) NCCT znaci leukoaraioze, bez demarkacije AIMU; b) MRI ukazuje na postojanje citotoksičnog edema u irigacionom području MCA dex.

Rezultati Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE) kliničke studije su pokazali da evaluacija bolesnika pre primene terapije CT ili MRI dijagnostikom koristeći savremene protokole se izvodi istom brzinom, bez odlaganja primene terapije (87,88).

1.9.1. MR PROTOKOL – primena i značaj

Otkriće i primena u kliničkoj praksi novih naprednih MRI tehnika značajno je poboljšala dijagnostičku tačnost u ranoj detekciji AIMU. Razvoj neuroradiologije donosi nove sekvence, poput diffusion-weighted imaging (DWI), perfusion-weighted imaging (PWI), susceptibility weighted angiography (SWAN), koje zajedno sa standardnim sekvencama pokazuju visoku senzitivnost u detekciji ishemijskog tkiva, tkiva u riziku od ishemije, okluzije krvnog suda, lokalizacije i identifikacije tromba, kao i detekciji krvarenja. Uvođenje arterial spin labeling (ASL) perfuzione sekvence kao standard u MRI protokole predstavlja važnu prekretnicu u neuroradiologiji.

Većina savremenih objavljenih MRI protokola kod bolesnika sa sumnjom na AIMU obuhvata nekoliko sekvenci i to su: DWI, fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), 3D time-of-flight angiography (3D TOF MRA), T2 weighted gradient echo – GRE i ASL u trajanju od 6 do 15 minuta u zavisnosti od parametara sekvenci, a u kontekstu opšteg stanja pacijenta (Slika 18) (89–91).



Slika 18. Sekvence MRI protokola za ishemije:

DWI sa ADC mapom, FLAIR; 3D TOF MRA; SWAN; ASL

Pacijent, muškog pola, 58 godina starosti, sa desnostranom hemiparezom i NHSS skorom 19:

a) DWI – restrikcija difuzije levo u korona radijati i regiji bazalnih ganglija;

b) niske vrednosti ADC mape; c) nema demarkacije lezije na FLAIR-u;

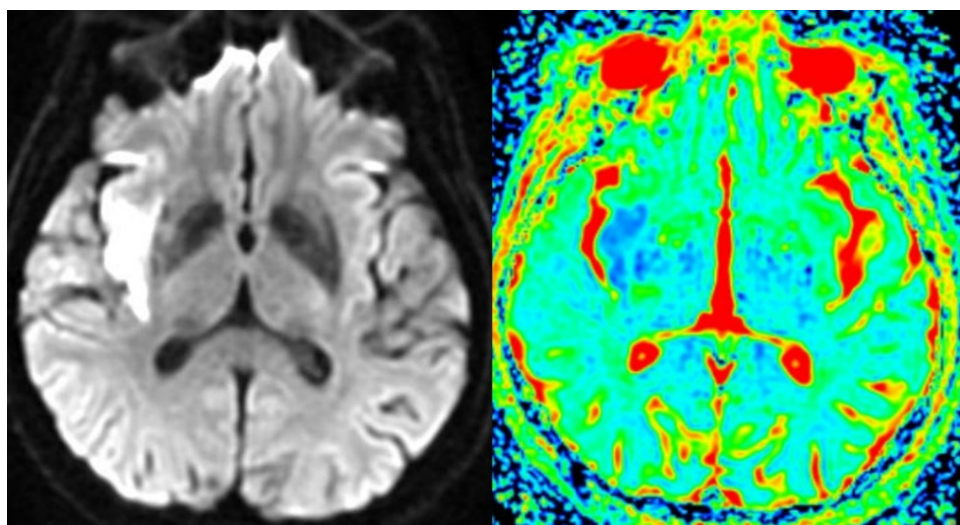
MRA pokazuje okluziju leve ICA i MCA; SWAN detektuje prisustvo tromba u MCA levo;

pad CBF vrednosti leve velikomoždane hemisfere na ASL perfuzionoj sekvenci.

1.9.1.2. MR DIFUZIJA (DWI)

DWI je najpouzdanija sekvenca za rano otkrivanje ishemijske lezije, za procenu srži infarkta i diferencijaciju AIMU u odnosu na druga stanja slične kliničke prezentacije, sa senzitivnošću od 88 do 100% i specifičnošću od 86 do 100% (92–94). Nekoliko minuta nakon nastanka ishemije, srž tkiva pokazuje gubitak protoka krvi i postaje trajno oštećena.

DWI detektuje smanjenje difuzije vode, već nakon 11 minuta od pojave simptoma, sa razvojem citotoksičnog edema (Slika 19) (95).



Slika 19. AIMU desno insularno: a) DWI prezentuje citotoksični edem, kao hiperintenzitet; b) praćen niskim vrednostima na ADC mapi

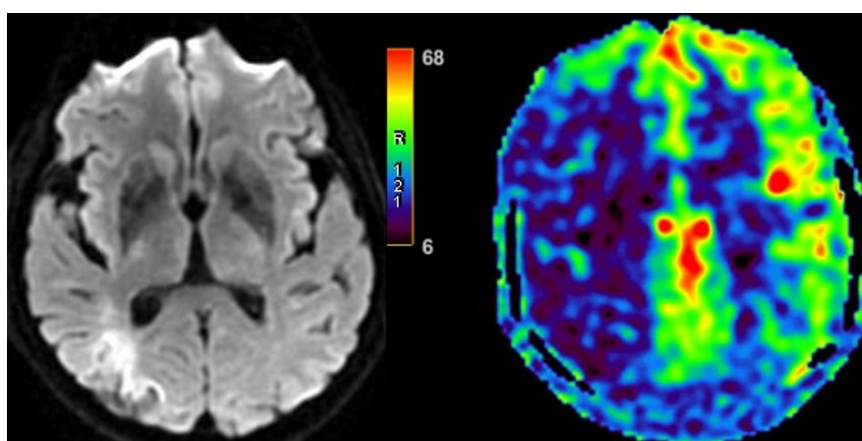
Nivo otežanosti difuzije je određen b-vrednostima, parametrom koji zavisi od dužine i širine polja aplikovanih gradijenata u pulsnoj sekvenci (96). U bolesnika sa akutnim inzultom, zona restrikcije difuzije se prezentuje kao hiperintenzna, naspram hiposignalne pozadine, predstavljajući kombinaciju abnormalne difuzije i intrinzičnog T2 efekta (97–101). Međutim i u subakutnoj, pa i hroničnoj fazi zona infarkta se može prezentovati DWI hiperintenzitetom, bez obzira što se restrikcija difuzije smanjuje, a na račun prolongiranog T2 efekta, što se naziva „T2 shine through“ efekat (102). Sekvenca koja meri stopu difuzije i nezavisna je od T2 efekta naziva se „apparent diffusion coefficient“ (ADC) sekvenca ili mapa. Zone sa visokom difuzibilnošću imaju visoke vrednosti ADC mape i prezentuju se hiperintenzitetom. S druge strane u ranoj hiperakutnoj fazi ishemije ADC vrednosti naglo padaju, da bi potom polako počele da rastu, do nivoa pseudonormalizacije vrednosti u roku od oko 17 dana (103,104).

U kombinaciji sa ADC mapom, difuzioni imidžing može ukazati na težinu, reverzibilnost i temporalnu evoluciju cerebralne ishemijske lezije. Uloga ADC mape u proceni starosti lezije zasnovana je na komparaciji sa difuzionim imidžingom (Tabela 5) (105). Tkivo sa višim vrednostima ADC mape ima veću verovatnoću reverzibilnosti (106,107). U zadnje vreme većina studija primenjuje ASPECT skor na DWI imidžingu u cilju procene težine oštećenja, odnosno u cilju procene ishoda nakon AIMU (108–111).

Tabela 5. Temporalna evolucija signala DWI sekvence nakon infarkta mozga (92)

Sekvenca	Hiperakutni (0-6 sati)	Akutni (6-24 sati)	Rani subakutni (1-7 dana)	Kasni subakutni	Hronični
Patofiziologija	Citotoksični edem	Citotoksični edem	Citotoksični edem sa početnim vazogenim edemom	Citotoksični i vazogeni edem	Vazogeni edem, glijoza, gubitak moždane mase
DWI	Hiperintenzitet	Hiperintenzitet	Hiperintenzitet, giralni hipointenziteti porekla petehijalnih hemoragija	Hiperintenzitet (porekla T2 komponente)	Izointenzitet do hipointenziteta
ADC	Hipointenzitet	Hipointenzitet	Hipointenzitet	Izointenzitet	Hiperintenzitet

Ishemijska penumbra bazirana na MRI dijagnostici definisana je kao regija neusklađenosti, odnosno, „mismatch“-a između hipoperfuzionog područja na PWI sekvenci i područja restrikcije difuzije na DWI sekvenci. Vizuelna procena DWI/PWI „mismatch“-a, nije dovoljno pouzdana, da bi se mogla koristiti u studijama i svakodnevnoj praksi, te su u nekim centrima dostupni softveri za ultra brzu automatizovanu procenu, kao što je Rapid Processing of Perfusion and Diffusion (RAPID) softver, dok drugi koriste polukvantitativni program primenom ASPECT skale (Slika 20) (112–117).



Slika 20. Ukrštanje DWI i ASL mape omogućava procenu penumbre

1.9.1.1. MR PERFUZIJA (PWI)

MRI omogućava vizuelizaciju perfuzije tkiva, odnosno merenje isporuke krvi na kapilarnom nivou u jedinicama mililitara na 100 grama tkiva u minuti.

Sve perfuzione MR tehnike se zasnivaju na beleženju promene intenziteta signala tokom prolaska endogenog ili egzogenog obeleživača odnosno kontrastnog sredstva. Na osnovu korišćenog obeleživača postoje dve grupe PWI tehnika. U prvu grupu tehnika, koje podrazumevaju primenu intravenskog paramagnetnog kontrastnog sredstva, spadaju tehnike koje se zasnivaju na T1 i T2 efektima- Dynamic Susceptibility Contrast (DSC) i Dynamic Contrast Enhanced (DCE). Drugu grupu PWI tehnika čini nekontrastna perfuzija, koja se zasniva na korišćenju endogenog kontrastnog sredstva, odnosno koja koristi arterijsko obeležavanje spinova – ASL (Tabela 6). Za razliku od CTP koja obuhvata deo tkiva u regiji bazalnih ganglija, PWI omogućava perfuziju cele regije endokranijuma, bez primene jonizujućeg zračenja (118,119).

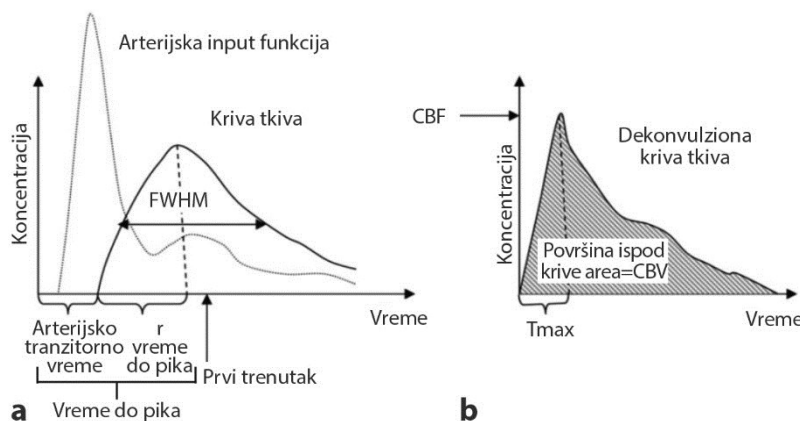
Tabela 6. Osnovni parametri perfuzionih MR sekvenci (119)

Sekvence	T1- Weighted (DCE)	T2*- Weighted (DSC)	ASL
	SPGR/MP RAGE/FLASH/FFE	GRE Echo-Planar Imaging	GRE Echo-Planar Imaging
Temporalna rezolucija	3-6 s	1-2 s	3-5 s
Vreme akvizicije	3-5 min	2 min	3-5 min
Prostorna rezolucija	1-mm in-plane × 5-mm slice	2-mm in-plane × 5-mm slices	3-mm in-plane × 5-mm slices
Parametri	k^{trans} , IAUC	CBV, CBF, MTT	CBF

1.9.1.2.1. Kontrastne perfuzione tehnike

Perfuzioni imidžing sa dinamskim kontrastom (DCE) poznat još i pod nazivom „permeability“ MRI se najčešće koristi u dijagnostici glioma. Osnova ove tehnike je akvizicija serije T1 slika pre, tokom i nakon administracije kontrastnog sredstva, što rezultuje signal intenzitet – vremenskom krivom koja ukazuje na sastav tkiva, permeabilnost krvnih sudova i ekstracelularni-ekstravaskularni prostor. DCE za razliku od konvencionalnog kontrastnog MRI ukazuje na kontrastnu kinetiku tkiva na mikrovaskularnom nivou. Najčešće izračunavan parametar je k -trans, koji se različito interpretira u zavisnosti od permeabilnosti tkiva i protoka (120–124).

Perfuzioni imaging sa dinamskim kontrastom susceptibilnosti (DSC) predstavlja najčešće primenjivanu PWI tehniku. DSC se zasniva na praćenju bolusa kontrastnog sredstva pri prolasku kroz mikrocirkulaciju, gde dovodi do pada intenziteta signala usled T2* efekta, odnosno susceptibiliti efekta, uz očuvanu krvno-moždanu barijeru, tako da kontrastno sredstvo ostaje unutar krvnih sudova. Vaskulatura mozga zauzima mali procenat ukupne zapremine mozga te se tokom praćenja kontrastnog sredstva pri prolasku kroz mikrocirkulaciju stvara velika razlika u susceptibilnosti koja dovodi do gubitka signala u okolnom tkivu. Smanjenje signala u svakom od voksela u datom preseku predstavlja se vremenskom krivom iz koje se matematičkom obradom dobijaju relativni parametri koji opisuju perfuziju i koji zavise od izbora arterijskog „inputa“. Na osnovu dobijenih vrednosti generišu se mape njihove distribucije, tako što se svakom vokselu u preseku pridružuje odgovarajuća vrednost ovih parametara (Slika 21) (119,125).



Slika 21. Princip DSC perfuzije: a) koncentraciona kriva tkiva; b) dekonvolucija krive

Preuzeto: Østergaard L. Principles of cerebral perfusion imaging by bolus tracking.

J Magn Reson Imaging. 2005;22:710–717. (125)

Osnovna uloga DSC perfuzije jeste u detekciji srži infarkta i penumbre, kao i određivanju zahvaćenosti teritorije, a u cilju selektovanja pacijenata za odgovarajući tretman, što smanjuje potencijalne komplikacije. Kada su CBF i CBV parametri sniženi, usled iscrpljenja autoregulacionih mehanizama, tkivo je nepovratno oštećeno, odnosno radi se o srži infarkta. U zoni penumbre vrednosti CBF su snižene, posledično usled smanjenja dotoka krvi, dok su vrednosti CBV normalne ili povišene usled postojanja kolateralne cirkulacije porekla okolnih vaskularnih teritorija, kao i uz pomoć autoregulacionih mehanizama, odnosno vazodilatacije. Na taj način nervne ćelije održavaju nivo kiseonika i glukoze potreban za život, ali ne i za normalno funkcionisanje. Visoke vrednosti MTT javljaju se usled sporog protoka kroz kolateralne krvne sudove. Oko ove dve zone, nalazi se zona benigne

oligemije, koja pokazuje potpuni oporavak, čak i nakon kasnije revaskularizacije (126). Održavanje penumbre je definisano ukrštanjem DWI i PWI mapa. Studija Schlaug i sar. (127) je pokazala da „mismatch“ sa najmanje 20% odstupanja između manje lezije na DWI i veće na PWI definiše zonu penumbre.

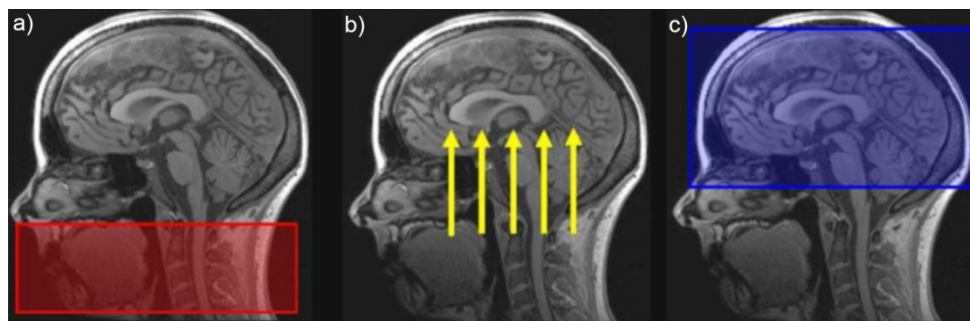
Prednosti DSC tehnike podrazumevaju primenu standardnih sekvenci, visok odnos signala i šuma i vreme izvođenja. Ograničenja ove tehnike se odnose na venski pristup, senzitivnost na strukture i lezije koje sadrže jako magnetno polje (krv), relativne vrednosti parametara, nemogućnost diferencijacije benigne oligemije, neadekvatno merenje usled narušene krvno-moždane barijere, artefakte porekla kostiju i metala, nemogućnost čestog ponavljanja, što limitira praćenje bolesnika (128).

1.9.1.2.2. Nekontrastna perfuziona tehnika

Arterijsko obeležavanje spinova – ASL predstavlja novu, perspektivnu perfuzionu tehniku, koja ne zahteva korišćenje kontrastnog sredstva. ASL prati molekule vode iz krvi iz arterijskog kompartmenta čitavim putem do kapilarnog tkivnog korita, koristeći ih kao slobodno difundibilne obeleživače (129,130).

Osnovni princip nastanka slike se sastoji iz tri faze (Slika 22):

1. Faza obeležavanja (labeling) – invertovanja i saturacije dolazećih spinova krvi, odnosno obeležavanje protona
2. Faza nakon obeležavanja (post labeling) – akvizicija nakon vremena potrebnog da obeležena krv stigne do tkiva
3. Faza čitanja (reading) – subtrakcija obeležene i neobeležene slike (131).



Slika 22. Princip nastanka slike: a) obeležavanje; b) transfer nakon obeležavanja; c) akvizicija i čitanje

Preuzeto: Ferré JC, Bannier E, Raoult H, Mineur G, Carsin-Nicol B, Gauvrit JY. Arterial spin labeling (ASL) perfusion: techniques and clinical use. *Diagn Interv Imaging*. 2013 Dec;94(12):1211-23. (131)

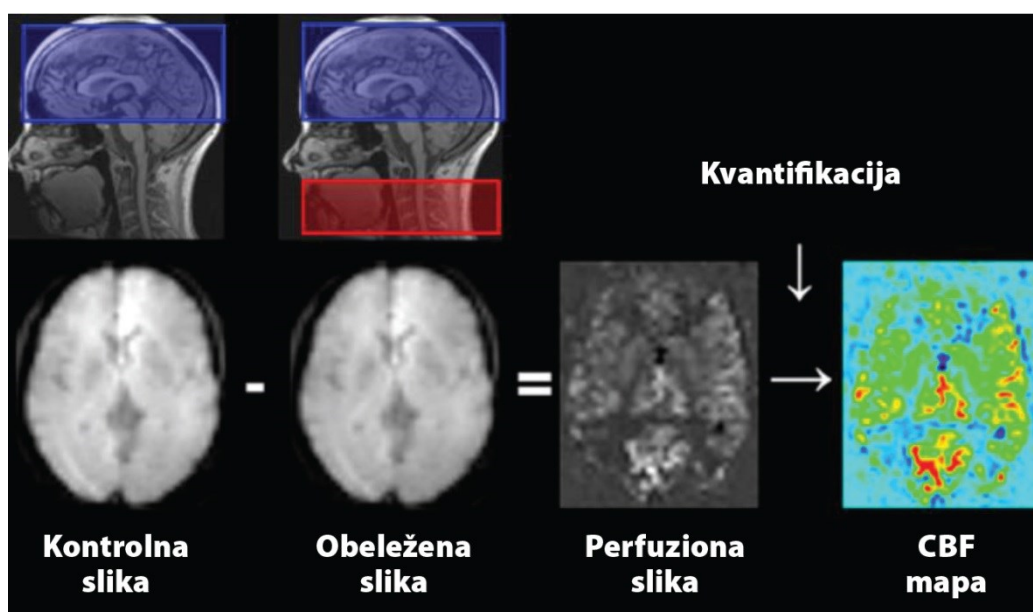
Obeležavanje spinova se vrši primenom invertujućeg pulsa- RF impulsa (180 stepeni) duž gradijenta polja na protone arterijske krvi u preseku koji se nalazi u ravni ispod onog u kome se vrši merenje, odnosno ispod cerebeluma.

Selektovani protoni migriraju putem arterijske krvi u moždano tkivo prolazeći kroz kapilarni u ekstravaskularni kompartment.

Nakon određenog vremena potrebnog da selektovani protoni perfunduju u tkivo, vrši se akvizicija koristeći brze imidžing tehnike, a nastala slika sadrži signal porekla invertovanih protona i protona stacionarnog tkiva.

Potom, vrši se još jedna, kontrolna akvizicija, ali bez selektovanja protona, dok su protoni regiona od interesa u ekvilibrijumu i potpuno relaksirani.

Subtrakcijom selektovane i kontrolne akvizicije vrši se supresija stacionarnog tkiva i omogućava se dobijanje perfuzione slike (Slika 23) (131).



Slika 23. Princip arterijskog obeležavanja spinova

Preuzeto: Ferré JC, Bannier E, Raoult H, Mineur G, Carsin-Nicol B, Gauvrit JY. Arterial spin labeling (ASL) perfusion: techniques and clinical use. *Diagn Interv Imaging*. 2013 Dec;94(12):1211-23. (131)

Razlika u dobijenim signalima iznosi svega nekoliko procenata, pa je potrebno pojačati odnos signala i šuma (SNR), što se postiže multiplim ciklusima akvizicije kontrolnih i obeleženih slika, a što rezultira sekvencom u trajanju od oko 4 minuta (129,131).

U zavisnosti od tehnike obeležavanja spinova protona i akvizicije postoji nekoliko vrsta ASL perfuzije i osnovne su:

PASL – pulsana ASL

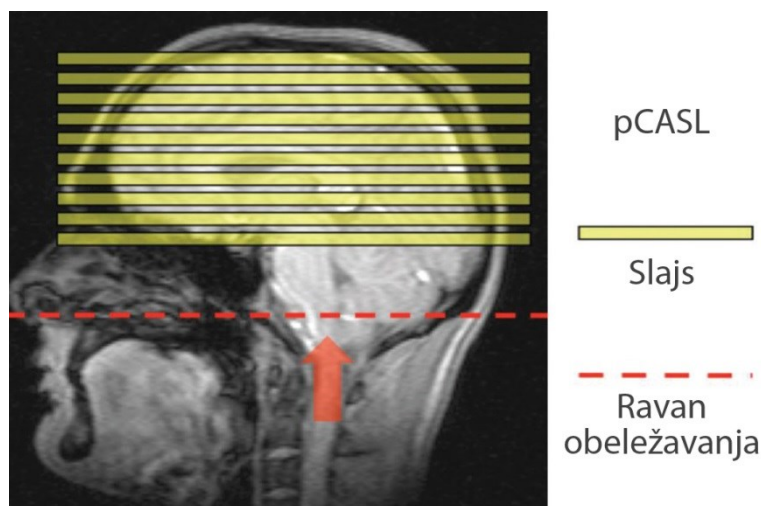
CASL – kontinuirana ASL

pCASL – pseudokontinuirana ASL

CASL se zasniva na selektovanju, odnosno obeležavanju protona kontinuirano u trajanju oko 2-4 sekunde, kroz jedan presek na nivou vrata, a magnetizacija se vrši kontinuiranom pulsnom radiofrekvencijom, dok je gradijent magnetnog polja u smeru protoka. Prednost CASL je viši perfuzioni kontrast u odnosu na ostale ASL tehnike. Glavni nedostaci ove metode su značajan efekat magnetizacionog transfera (Mt) i visok nivo depozicije energije u tkivu (SAR) (132–136).

PASL je metoda koja selektovanje protona vrši korišćenjem kratkog RF pulsa, kada se veliki presek invertuje duž arterija vrata tokom veoma kratke faze obeležavanja. Ova tehnika pruža višu efikasnost labelinga, a niži SNR (137).

Kao kompromis između ove dve tehnike, koristeći njihove prednosti stvorena je pCASL tehnika, koja se karakteriše visokim SNR i dobrom efikasnošću obeležavanja protona krvi, manjim Mt i manjim SAR, bez primene dodatnog hardvera (Slika 24) (138).



Slika 24. ASL obeležavanje spinova: pCASL – kontinuirano invertovanje spinova prilikom prolaska kroz ravan obeležavanja

Preuzeto: Haller S, Zaharchuk G, Thomas DL, Lovblad KO, Barkhof F, Golay X. Arterial Spin Labeling Perfusion of the Brain: Emerging Clinical Applications. Radiology. 2016 Nov;281(2):337-56. (133)

Više fizičkih i fizioloških parametara utiče na kvalitet ASL perfuzione slike i oni moraju biti tačno selektovani. Tu spadaju efikasnost labelinga, T1 vreme i relaksaciono vreme arterijske krvi (1–2s), vreme transporta krvi kroz krvne sudove i tkivo (arterijsko tranzitorno vreme – ATT 1500–1800 ms) i efekat Mt (129).

Osnovni uslov adekvatne akvizicije je usklađivanje „post labelling delay“ (PLD), vremena koje prođe od invertovanja spinova do akvizicije. Optimalno PLD je kompromis između T1(1-2s) arterijske krvi i arterijskog tranzitnog vremena ATT (1500–1800 ms). Ukoliko je PLD isuviše kratko krv neće imati vremena da stigne do tkiva, a ukoliko je dugo, u trenutku snimanja obeležena krv biće već isprana (139).

3D ultra brze sekvence akvizicije se koriste kako bi poboljšale akviziciju u smislu povećanja SNR, redukcije artefakata pokreta i kraćeg vremena snimanja (139).

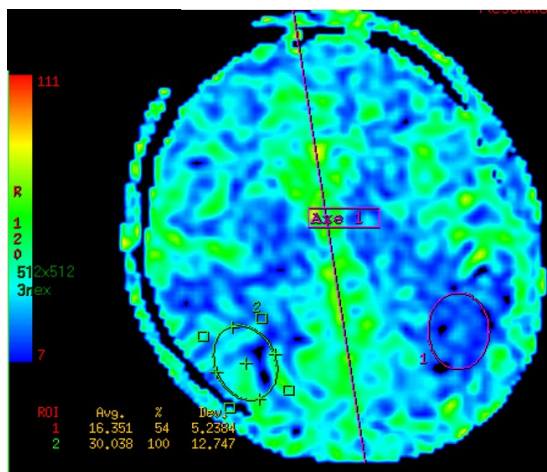
Upotreba jakog magnetnog polja, takođe, poboljšava kvalitet slike i to na dva načina:

- sa jačim magnetnim poljem jači je i signal što pojačava SNR
- produženjem T1 vremena tkiva, a na taj način i vremena obeležnosti ili labeling protona, pojačava se perfuzioni signal (140,141).

Labeling ravan, odnosno oblast obeležavanja protona krvi mora biti adekvatno pozicionirana kako bi se izbegli pogresni rezultati. Ovo obeležavanje se vrši u regiji vrata gde su arterije vrata relativno prave i perpendikularne na oblast. Pre pozicioniranja oblasti obeležavanja najpre se načini nisko rezolutivni MR kako bi postojao tačan uvid u anatomiju arterijskog sistema. Postoje i druge metode koje se koriste za proveru referentnih tačaka. Ravan labelinga se može postaviti 8 do 9 cm inferiorno od antero-posteriorne komisurne linije ili otprilike 1 cm ispod donje ivice cerebeluma. Ukoliko se lepo ne pozicionira može doći do pojave artefakata u donjim partijama cerebeluma usled direktne saturacije RF impulsom. Jako je bitno da ravan labeling ne uključuje bilo koje izvore susceptibiliti efekta, vazduh ili kost ili dentalna punjenja i metalne hirurške materijale, da ne bi došlo do pogrešne interpretacije nalaza (129).

Prema smernicama „A consensus of the ISMRM Perfusion Study Group and the European Consortium for ASL in Dementia“ preporuka je koristiti pCASL, sa „background“ supresijom i 3D fast-spin-echo (FSE) sekvencom, vremenom labelinga (TL) od 1500–1800 ms, PLD od 2000 ms, sa jačim magnetnim poljem (139).

Dok DSC koristi intravaskularni obeleživač- kontrastno sredstvo i omogućava procenu kompletnog vaskularnog prostora uz kalkulaciju CBV, ASL koristi protone krvi kao slobone difuzibilne obeleživače, tako da procena kompletnog vaskularnog prostora nije moguća, kao ni kalkulacija CBV. Osnovna prednost ASL sekvence u odnosu na DSC je mogućnost apsolutne kvantifikacije cerebralnog protoka (Slika 25). Kvantifikacija CBF omogućava upotrebu praga ili referentnih vrednosti u cilju objektivnije diferencijacije penumbre i srži infarkta, što sam proces čini manje zavisnim od interpretatora (129,131).



Slika 25. ASL – određivanje CBF vrednosti

U cilju kvantifikacije CBF, koristi se matematički model, koji opisuje vezu između koncentracije obeleženih protona u arterijama i tkivu (Slika 26) (142):

$$CBF = \frac{6000 \cdot \lambda \cdot (SI_{control} - SI_{label}) \cdot e^{\frac{PLD}{T_{1,blood}}}}{2 \cdot \alpha \cdot T_{1,blood} \cdot SI_{PD} \cdot (1 - e^{-\frac{\tau}{T_{1,blood}}})} [ml/100g/min]$$

Slika 26. Formula za izračunavanje CBF vrednosti svakog vokselu:

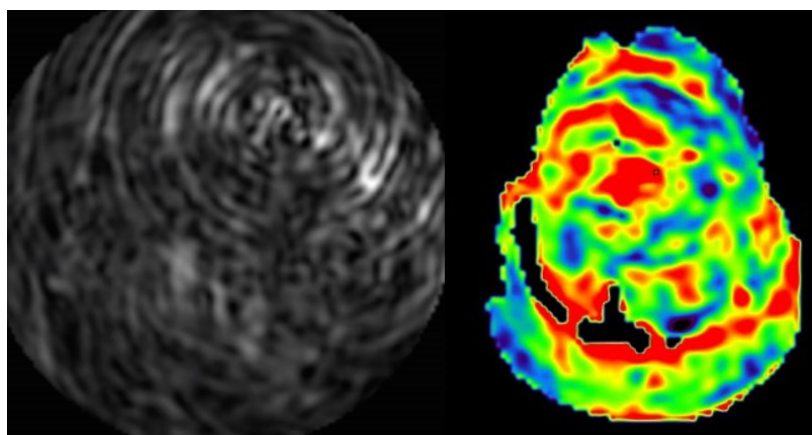
gde λ predstavlja koeficijent u ml po gramu, α efikasnost labelinga, M_C kontrolni, M_I labelovan intenzitet signala i M_{PD} intenzitet signala proton denzitetne slike. Faktor konverzije jedinica iz ml/g/s u ml/100g/min je dat brojem 6000

Preuzeto: Alsop DC, Detre JA, Golay X, Günther M, Hendrikse J, Hernandez-Garcia L, et al. Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia. Magn Reson Med. 2015 Jan;73(1):102-16. (139)

Kvantitativna analiza može poboljšati procenu „mismatch“-a u poređenju sa vizuelnom inspekcijom, pružajući više informacija od relativne kvantifikacije.

Objavljeno je više studija koje su pokazale dobru korelaciju između DSC i ASL u detekciji parenhimske hipoperfuzije u AIMU (143–146). Studija Niibo i sar. (147) ističe da prag CBF od 20 ml/100g/min za „mismatch“ pokazuje 100% slaganje sa „mismatch“-om baziranim na osnovu DSC koristeći $MTT \geq 10$ sec. Prema istraživanju Bivard i sar. (144) pokazano je da najbolji relativni prag (threshold) ASL CBF mape za identifikaciju kritične perfuzije iznosi oko 40% od kontralateralne vrednosti.

Kao i sve MRI sekvence i ASL je sklona mnogobrojnim artefaktima koji mogu da utiču na dijagnostičku tačnost, pogotovu zato što se radi o subtrakcionoj tehnici (Slika 27). Dok neki artefakti smanjuju kvalitet studije, postoje artefakti koji su od dijagnostičke važnosti jer omogućavaju precizno postavljanje dijagnoze, i predstavljaju bitne prognostičke faktore. Pojedini artefakti koji smanjuju kvalitet slike se mogu izbeći, podešavanjem parametara, dok se drugi mogu neutralisati posebnim gradijentima, što omogućava apsolutnu kvantifikaciju CBF, ali tada se gube dijagnostička i prognostička vrednost (148).



Slika 27. Artefakti ASL perfuzione sekvence kao posledica pokreta pacijenta

ASL artefakti se mogu podeliti prema tome da li pripadaju (148):

- periodu magnetnog obeležavanja,
- vremenu između obeležavanja i akvizicije i
- nastaju za vreme akvizicije.

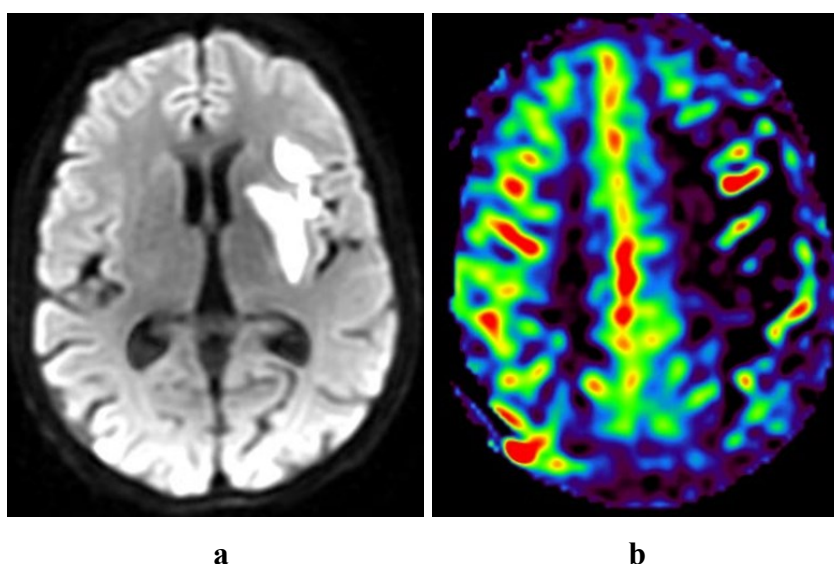
Tokom magnetnog obeležavanja spinova može doći do neefektivnog labelinga usled tortuoziteta krvnih sudova i usled postojanja efekata susceptibilnosti u zoni obeležavanja. Tortuozna arterija više puta prolazi kroz ravan obeležavanja, dovodeći do multiple inverzije spinova protona, što rezultuje slabom efikasnošću obeležavanja. S druge strane susceptibiliti efekat (porekla metalnog hirurškog materijala, dentalna proteza...) u ravni obeležavanja

dovodi do defaziranja protona uslovljavajući gubitak signala. Ovu vrstu artefakata je moguće izbeći pozicioniranjem ravni iznad tog nivoa. Kao najčešći artefakti tokom akvizicije mogu se javiti visoki spiralni signali i zamućenje, koji nastaju kao posledica pokreta pacijenta (148).

Artefakti nastali između obeležavanja i akvizicije, odnosno tokom tranzita protona krvi predstavljaju bitne prognostične faktore. Tokom transporta, od ravni obeležavanja do volumena akvizicije, obeleženi spinovi propadaju sa T1 relaksacionim vremenom krvi. Kod proksimalne okluzije krvnog suda, dolazi do usporenog ATT, što dovodi do smanjenja CBF vrednosti i pojačanja ASL signala u arterijama, uslovljavajući nastanak specifičnih artefakata (148).

Arterijski tranzit artefakti – ATA

Kada tranzitno vreme krvi od ravni obeležavanja do regije akvizicije- ATT prevazilazi kombinaciju TL i PLD vremena, akvizicija se vrši isuviše rano za detekciju parenhimske perfuzije odnosno CBF vrednosti, jer obeleženi spinovi zaostaju u intraarterijskom kompartmentu i vide se kao linearni ili serpentinozni visoki ASL signal u CSF cisternama ili kortikalnim sulkusima, što predstavlja „arterijske tranzit artefakte“ (Slika 28). Posledično parenhimski CBF distalno od ATA je arteficialno nizak, jer obeležena krv još nije stigla u kapilarno korito parenhima i nije došlo do izmene sa tkivom (149,150).

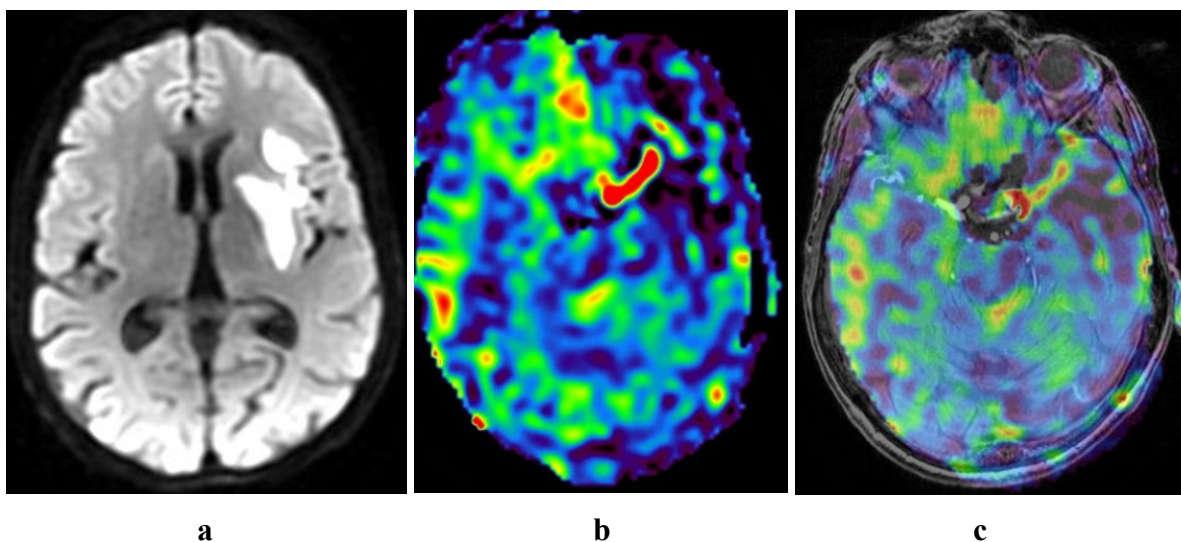


Slika 28. Pacijentkinja, stara 69 godina, unutar prvih 6 sati od nastanka simptoma (afazija i desnostrana hemipareza), sa NIHSS skorom 11: a) DWI – citotoksični edem levo insularno; b) ASL – pad perfuzionih vrednosti leve velikomozdane hemisfere sa perifernim ATA

Visok ASL signal krvnih sudova, kada se javi, može biti lokalizovan proksimalno i distalno od mesta okluzije. Distalna lokacija se može pripisati kasnijem punjenju distalnog segmenta preko kolaterala ili usled subtotalne okluzije koja značajno narušava protok, ali ostavljajući minimalni distalni protok obeležene krvi. U zavisnosti od TL i PLD parametara ATA se mogu videti po periferiji ishemičnog područja, predstavljajući obeleženu krv koja još nije stigla do kapilarnog korita za vreme akvizicije (151–154).

Arterial bright signal – ABS

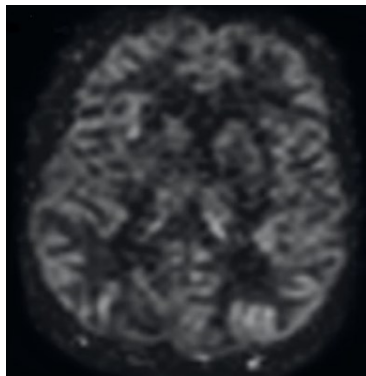
Za razliku od ostalih perfuzionih tehnika koje ne mogu detektovati postojanje okluzije, ASL omogućava identifikaciju i lokalizaciju tromba, prezentovanjem „arterial bright signal“ (ABS) na mestu okluzije (Slika 29). U pacijenata sa AIMU ASL perfuziona sekvenca prezentuje tromb i okluziju krvnog suda kao ABS proksimalno od hipoperfuzione zone u projekciji arterije. Tačna lokalizacija ABS se lako može potvrditi subtrakcijom ASL i 3D TOF MRA ili SWAN sekvence. Značajno je da ABS ne zavisi od kompozicije tromba, kao što je slučaj sa trombom na GRE sekvencama, već od usporenog ATT, odnosno od hemodinamskih promena. ABS se, takođe može javiti i bez okluzije, usled stagnacije protoka uzvodno od stenoze (148,155,156).



Slika 29. Pacijentkinja, stara 69 godina, unutar prvih 6 sati od nastanka simptoma (afazija i desnostrana hemipareza), sa NIHSS skorom 11: a) DWI – citotoksični edem levo insularno; b) ASL – ABS u projekciji leve MCA; c) fuzija 3D TOF MRA i ASL sekvence- ukazuje na ABS završnog segmenta ICA, kao i M1 segmenta MCA sin., uz odsustvo signala protoka na MRA

„Border zone“ znak

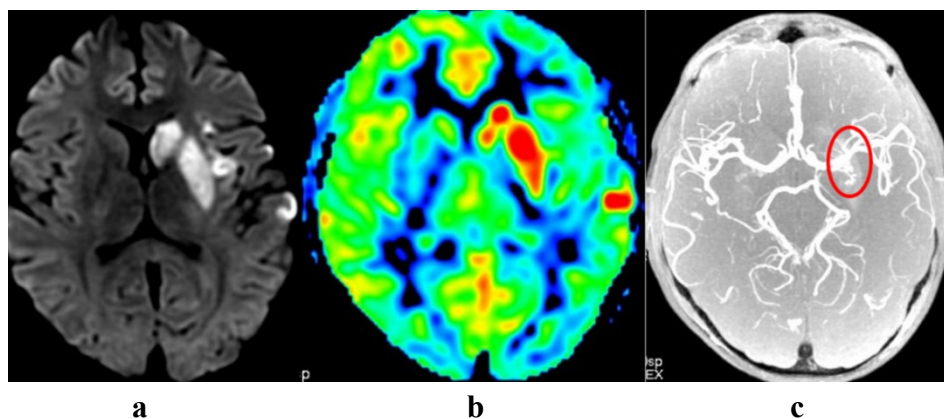
„Border zone“ znak predstavlja slabije perfundovane granične arterijske zone sa okolnim ATA (Slika 30). Ovaj artefakt otežava interpretaciju fokalnih CBF deficita bele mase (157).



Slika 30. ASL sekvenca: uredne perfuzione CBF vrednosti, sa ATA uz robove bočnih komora usled sporijeg protoka graničnih vaskularnih zona

Luksorna perfuzija – LuxPerf

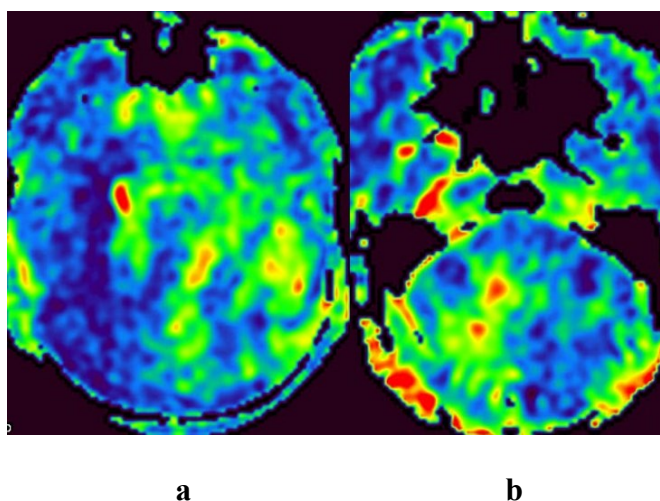
Reperfuzija akutnih ishemičnih lezija je česta bilo spontana ili kao posledica uspešnog intravenskog ili endovaskularnog tretmana. U slučaju reperfuzije viđa se povišen CBF u samom ishemičnom tkivu i taj fenomen se naziva „luksuzna perfuzija“ (LuxPerf) (Slika 31). U praksi je ponekad teško razlikovati visok ASL signal porekla odloženog ATT i porekla parenhimske hiperperfuzije. Tačan biofizički mehanizam u osnovi ovog fenomena nije poznat i može biti povezan sa poremećajem permeabiliteta krvno-moždane barijere (148,158).



Slika 31. MRI pregled pacijentkinje, stare 33 godine, sa desnostranom hemiparezom i NIHSS skorom 12: a) DWI – pokazuje akutnu ishemijsku leziju dubokih grana MCA levo, kao i nekoliko punktifomnih ishemijskih zona kortikalno; b) ASL – prezentuje hiperperfuziju, odnosno povišene CBF vrednosti ishemijske regije; c) 3D TOF MRA ukazuje na rekanalizaciju, uz bogatu kolateralnu mrežu u regiji lentikularnih jedara

Cerebelarna kontralateralna dijašiza (CCD)

Dijašiza se odnosi na sekundarnu neuronalnu depresiju u udaljenoj zoni mozga, uzrokovanu gubitkom konekcije sa oštećenom regijom. CCD se definiše kao smanjenje prokrvljenosti i metabolizma kontralateralno u odnosu na oštećenu supratentorijalnu regiju. Ovaj fenomen se može videti kontralateralno, ali i ipsilateralno u odnosu na ishemično područje, što zavisi od pogođenih vlakana i starosti lezije, ali se najčešće javlja u kontralateralnoj cerebelarnoj hemisferi kao rezultat alteracije (ekscitacije ili inhibicije) kortikopontocerebelarnih vlakana (Slika 32) (159).



Slika 32. ASL: a) hipoperfuzija desne velikomoždane hemisfere, sa ABS;
b) posledično kontralateralno cerebelarno snižene CBF vrednosti

ASL i druge sekvence protokola

ASL perfuziona sekvenca se ne evaluira sama za sebe, već je potrebna komparacija sa ostalim sekvencama protokola za ishemije. Ukoliko postoji značajna asimetrija ASL mape važno je uporediti promene sa ostalim sekvencama u cilju isključenja normalnih varijacija ili patoloških vaskularnih šantova, koji mogu biti razlog narušavanja mape.

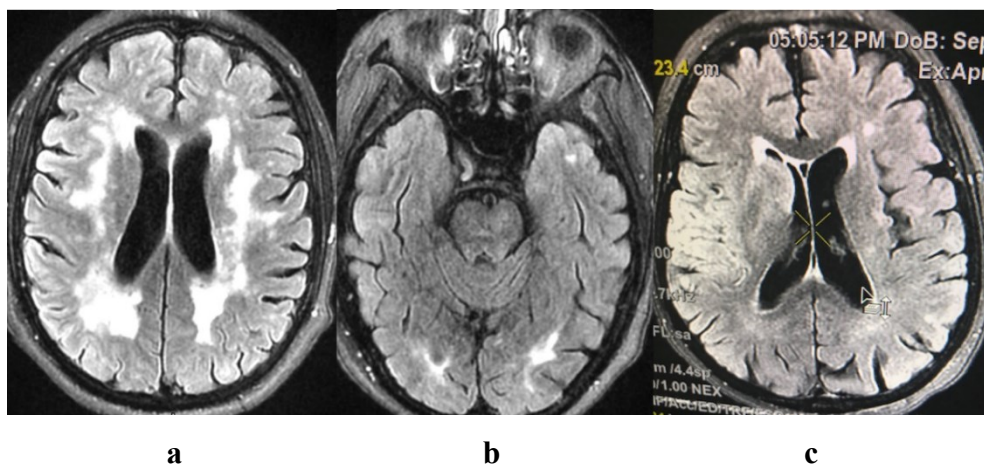
Prednosti ASL u odnosu na DSC perfuziju (160–162):

- nekontrastna metoda (pacijenti sa narušenom bubrežnom funkcijom, nefrogena sistemska fibroza)
- neinvazivnost – bez venskog pristupa (posebno kod pacijenata nakon hemioterapije i pedijatrijska populacija)
- ponovljivost metode (dok je uporeba Gd limitirana dozom)
- bolja temporalna rezolucija

- određivanje apsolutnih kvantitativnih vrednosti CBF – za razliku od DSC MRI perfuzije gde se dobijaju relativne vrednosti (nema direktne linearne korelacije između koncentracije kontrasta i signalnih promena, pre svega zbog parcijalnog volumen efekta)
- preciznije određivanje „mismatch“-a, diferenciranjem benigne oligemije od penumbre
- ASL perfuzija je relativno insenzitivna na permeabilnost koja dovodi do problema kod DSC perfuzije i izračunavanja CBV (kod ASL endogeni obeleživač je difundibilan)
- uz adekvatne parametre koji prate preporuke, ASL je insenzitivna na endokranijalne promene susceptibilnosti, kao rezultat hirurških intervencija i hemoragije
- ASL je, gotovo u potpunosti, operator nezavisna metoda
- kvantifikacija perfuzije koristeći ASL metodu ne zahteva selektovanje arterijske input funkcije.

1.9.1.3. MRI Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sekvenca

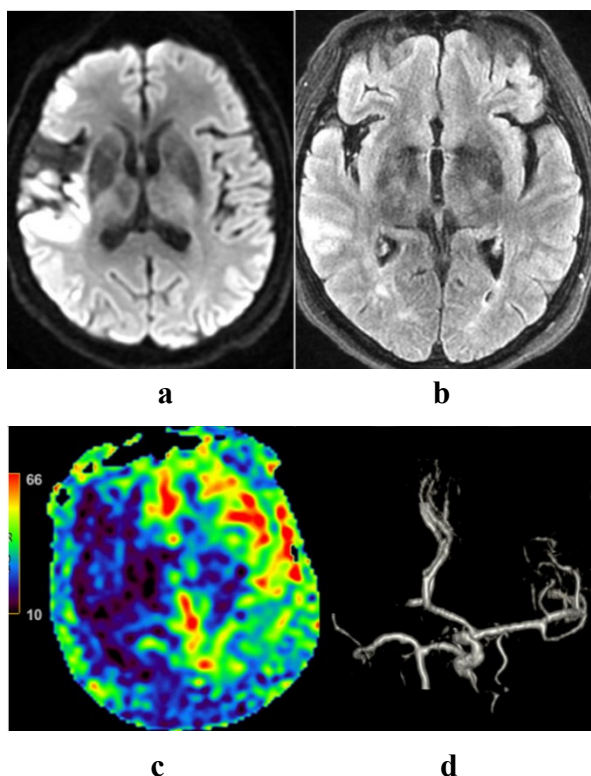
FLAIR sekvenca se karakteriše jakim T2 efektom i supresijom signala porekla cerebro-spinalne tečnosti, što je čini jako senzitivnom u detekciji abnormalnih signala, pre svega u kortikalnoj regiji i periventrikularno. Kao deo MRI protokola u bolesnika sa AIMU ima višestruku ulogu i to u detekciji starosti infarkta, prisustvu LA, detekciji tromboziranog krvnog suda (Slika 33) (163,164).



Slika 33. FLAIR sekvenca: a) periventrikularni hiperintenziteti u prilog LA; b) hiperintenzitet u nivou sifona ICA dex.u prilog tromboze krvnog suda; c) perilezioni linearni, vaskularni hiperintenziteti u prilog kolateralnih leptomeningealnih krvnih sudova

Aoki i sar. (165) u svojoj studiji, koja je obuhvatila 333 pacijenata, isključujući lakunarne infarkte i infarkte zadnje lobanjske jame, pokazali su da negativna FLAIR sekvenca, uz restrikciju difuzije ima prediktivnu vrednost od 77% u prva 3 sata od početka

simptoma, 96% u prva 4,5 sata i 100% u prvih 6 sati. Na FLAIR sekvenci zona infarkta se prezentuje kao hiperintenzna lezija u prvih 3 do 8 sati (Slika 34) (166).



Slika 34. Pacijentkinja, stara 63 godine, 7 sati nakon početka simptoma, sa NIHSS skorom 24: a) DWI- ishemijska lezija irigacionog područja MCA dex.; b) FLAIR- lezija nije u potpunosti demarkirana u odnosu na DWI; c) hipoperfuzija čitavog vaskularnog korita MCA dex.; d) 3D TOF MRA – okluzija ICA i MCA dex.

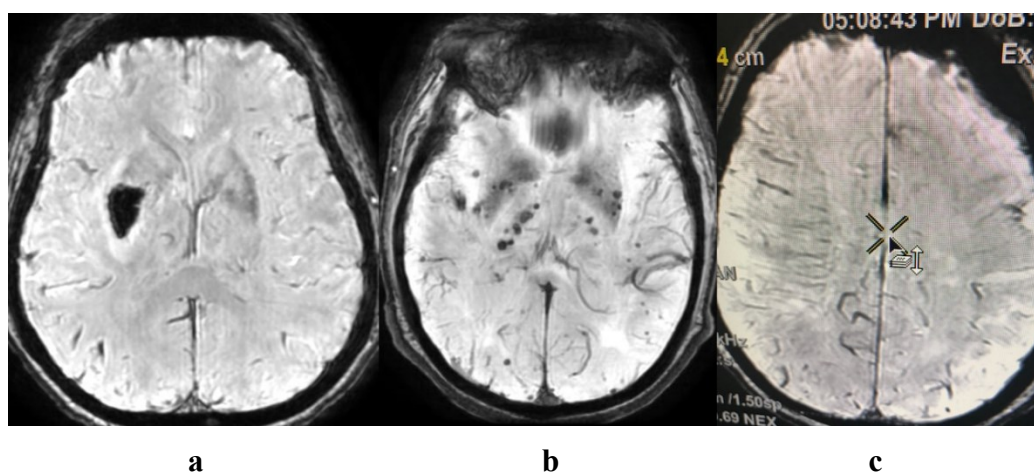
FLAIR sekvenca je, takođe, visoko senzitivna u detekciji subarahnoidne hemoragije i tromboze venskih sinusa (167,168). Ova sekvenca omogućava uvid u stanje krvnih sudova. U bolesnika sa AIMU omogućava detekciju gubitka signala unutar krvnog suda, što upućuje na okluziju, a samim tim i indentifikaciju bolesnika sa težim kliničkim ishodom (169). Vaskularni hiperintenziteti (VH) u subarahnoidnom prostoru na FLAIR-u se javljaju usled gubitka „flow void“-a, kao posledica usporenog protoka. VH se mogu često javljati u bolesnika sa okluzijom velikog krvnog suda, bez detekcije na kontrolnim tomogramima nakon rekanalizacije, što upućuje da se radi o leptomeningealnim kolateralama, odnosno usporenom i retrogradnom protoku (170–173). Ovi podaci su još uvek kontraverzni i razlikuju se od studije do studije, što zahteva dalja istraživanja (174). FLAIR sekvenca omogućava detekciju pojedinačnih i slivenih hipersignalnih promena periventrikularne, duboke i subkortikalne bele mase, koje nastaju kao posledica hroničnih cerebralnih ishemijskih i hipoperfuzijskih, uslovljene cerebralnom mikroangio-

patijom, ali i normalnim starenjem mozga. Prisustvo pomenutih promena, odnosno LA, prema do sada objavljenim radovima, pre svega, može korelirati sa lošijim funkcionalnim ishodom nakon AIMU, kao posledica narušenog konektiviteta ćelija mozga (175).

1.9.1.4. MRI Susceptibility-weighted angiography (SWAN) sekvenca

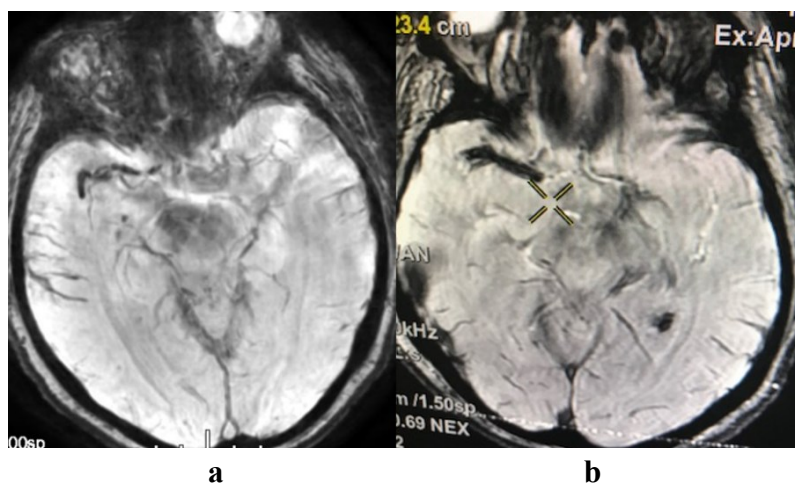
SWAN kao deo MRI protokola za ishemije predstavlja naprednu GRE sekvencu, koja koristi dugo vreme ehoa (TE) u cilju iskorišćenja potpune prednosti efekta magnetne susceptibilnosti, a u kombinaciji sa kratkim TE, uz „time of flight“ efekat (176).

SWAN pokazuje veću senzitivnost u detekciji hemoragične transformacije u odnosu na NCCT, što ovu sekvencu čini bitnim delom MRI protokola (Slika 35) (177–180). Kao posledica prisustva makrofaga sa sadržajem hemosiderina u perivaskularnim prostorima, na SWAN sekvenci detektuju se ovalne milimetarske hiposignalne zone cerebralnih mikrokrvarenja (CMBs), koje predstavljaju bitan marker u proceni težine bolesti (Slika 35) (179,180).



Slika 35. SWAN sekvenca: a) hemoragična transformacija u regiji bazalnih ganglija; b) difuzne multiple zone mikrokrvarenja; c) „brush sign“ desno u irigacionom području MCA

Omogućavajući preciznu lokalizaciju tromba i uvid u njegovu strukturu, ova sekvenca pruža bitne prediktivne faktore postterapijskog ishoda. Na osnovu prezentacije intraarterijskog signala na GRE sekvenci, koji se naziva susceptibiliti znak i koji pokazuje značajan paramagnetni efekat, mogu se razlikovati kardioembolijski od fibrinskih tromba (Slika 36). Trombi dominantno sačinjeni od raspadnih produkata krvi pokazuju jak susceptibiliti efekat, za razliku od fibrinskih (181–183).



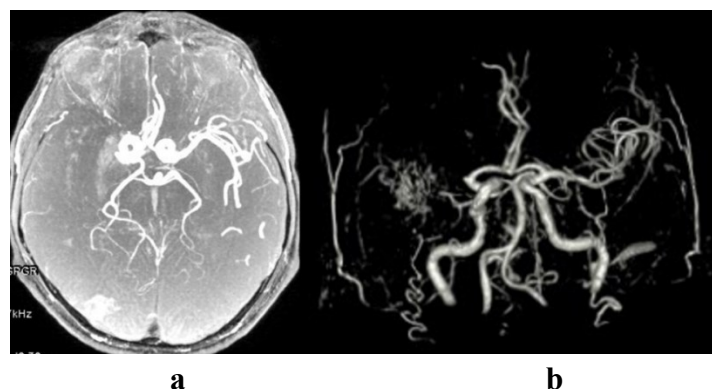
Slika 36. SWAN sekvenca prezentuje trombotične mase unutar desne MCA:
a) aterosklerotičnog i b) kardioembolijskog tipa

Prema nekim autorima u detekciji mesta okluzije SWAN pokazuje bolju specifičnost i senzitivnost u odnosu na druge GRE sekvence i TOF MRA (184,185,186). Prednost SWAN-a se, takođe, ogleda u detekciji malih distalnih trombova, koje je moguće razlikovati u odnosu na hipointenzne venske strukture (187).

SWAN omogućava detekciju deoksihemoglobina u periencefaličnim venama. Tokom faze akutne ishemije smanjenje količine kiseonika usled okluzije krvnog suda se prezentuje kao hipointenzitet kortikalnih i dubokih vena, dajući sliku „brush“ znaka-multiplih hiposignalnih, prominentnih dubokih medularnih vena (Slika 35) (188–190).

1.9.1.5.MRI angiografija (MRA)

MRA predstavlja grupu tehnika vaskularnog imidžinga, koje nam omogućavaju evaluaciju ekstra- i intrakranijalnih krvnih sudova, u cilju procene vaskularne funkcije, omogućavajući uvid u stepen stenozе, mesto okluzije, kao i uvid u kolateralnu cirkulaciju (191) (Slika 37).

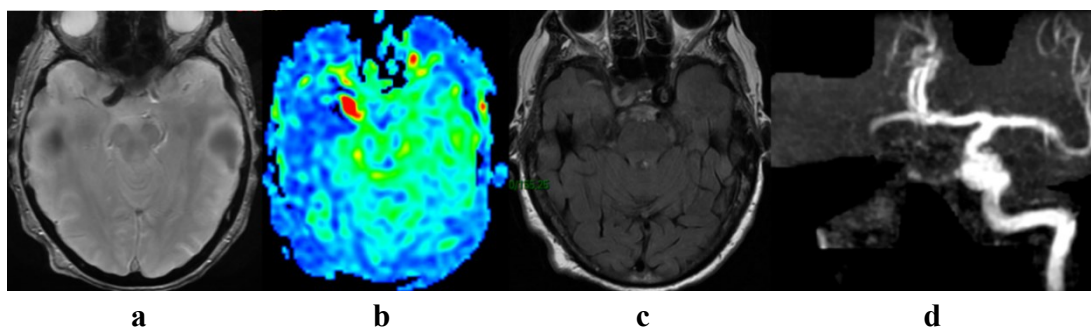


Slika 37. a) 2D i b) 3D TOFMRA detektuju okluziju M1 segmenta desne MCA od ishodišta

Osnovne MRI tehnike podrazumevaju 2D i 3D TOF i phase contrast (PC) imidžing, i ne zahtevaju primenu kontrastnog sredstva. Kod starijih pacijenata i pacijenata gde je neophodna procena stanja ekstrakranijalnih krvnih sudova snimanje se vrši contrast enhancement (CE-MRA) tehnikom koja podrazumeva upotrebu paramagnetnog kontrastnog sredstva (191).

TOF MRA je gradijent eho sekvenca, koja detektuje vaskularni protok višestrukim ponavljanim aplikovanjem RF talasa na tkivo, što je praćeno defaziranjem protona. Stacionarno tkivo pokazuje dobru saturaciju usled multiplih RF impulsa, uslovljavajući nizak okolni signal, nasuprot visokom signalu u krvnim sudovima (191).

Korelacija 3D TOF MRA i ostalih sekvenci u evaluaciji stanja krvnih sudova je data na Slici 38.



Slika 38. Pacijentkinja, stara 86 godina, sa levostranim gubitkom senzibiliteta, NIHSS skorom 5 i dijagnostički potvrđenom okluzijom desne ICA i MCA:

- a) SWAN – susceptibiliti znak; b) ASL – ABS; c) FLAIR – hipersignal krvnog suda;
d) 3D TOF MRA – bez signalnog prikaza desne ICA i MCA

1.10. PREDIKTIVNI MRI FAKTORI ISHODA AIMU

Prednosti pregleda bolesnika u AIMU na MRI se pre svega ogledaju u neinvazivnosti i odsustvu jonizujućeg zračenja, dok dužina izvođenja i multimodalne CT i MRI dijagnostike se značajno ne razlikuje. Nasuprot pregleda na CT-u, MRI omogućava pored detekcije ishemijske i uvid u prediktivne faktore ishoda bolesnika, analizom različitih parametara, a na osnovu studija objavljenih u poslednjih desetak godina, čiji su rezultati jako kontraverzni.

MRI ASL tehnika omogućava uvid u apsolutne vrednosti zdravog i afektiranog parenhima (aCBF), što nije moguće na CTP, a što nam daje uvid u mogući ishod (143).

Detekcija susceptibiliti znaka krvnog suda korelira sa nižim procentom rekanalizacije nakon intravenske fibrinolize, naročito za proksimalne okluzije, potom za trombe duže od 20 mm, iregularnih margina, koji prevazilaze konture krvnog suda (108, 192–196).

Prisustvo „brush“ znaka u AIMU se karakteriše blažom kliničkom prezentacijom, manjim volumenom ishemijske srži i ekstenzivnijom penumbrom, uz bolji kolateralni status (189). Bez primene terapije ekstenzivnost venskih krvnih sudova korelira sa konačnim infarktom i samim tim težinom funkcionalne zavisnosti bolesnika. S druge strane kod bolesnika lečenih trombolitičkom terapijom, pojava ovog znaka je povezana sa višim rizikom od hemoragične transformacije i posledično lošijim ishodom terapije (190).

Nakon rane rekanalizacije može doći do pojave hiperperfuzije unutar ishemijskog područja, što takođe utiče na konačni ishod lečenja. Podaci o ishodu su još uvek različiti, mada većina studija upućuje da se radi o boljem ishodu, bez obzira na prisustvo hemoragične transformacije ili ne (197).

Prisustvo kolaterala na ASL sekvenci-ATA upućuje na bolji shod nakon AIMU (198).

1.11. TERAPIJA

Lečenje bolesnika sa AIMU predstavlja prvi stepen hitnosti, gde je osnovni cilj sačuvati vijabilno moždano tkivo. Kako bi imali bolje rezultate lečenja neophodna je bolja prevencija, a pre svega, edukacija stanovništva (1). AIMU predstavlja oboljenje koje zahteva multidisciplinarni pristup, gde neuroradiolog ima višesruku ulogu. Osim u detekciji i evaluaciji lezije, on ima značajnu ulogu i u lečenju.

1.11.1. Neurološka terapija

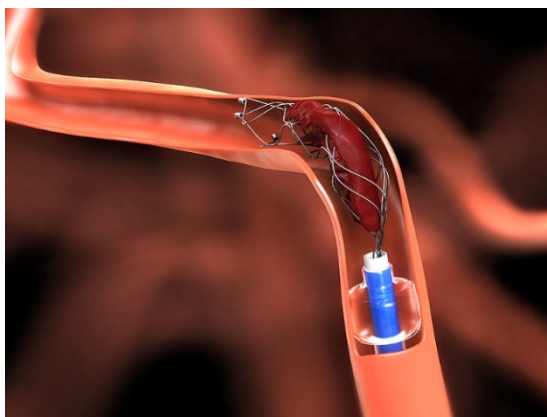
Prva linija u lečenju AIMU je intravenska primena trombolitičke terapije, odnosno rekombinovanog tkivnog plazminogen aktivatora (rtPA), koji predstavlja protein, odnosno enzim, koji ima ulogu u konverziji plazminogena u plazmin i samim tim u procesu fibrinolize. Prva studija koja je potvrdila povoljan ishod kod bolesnika u prva 3 sata od nastanka simptoma je bila NINDS studija, objavljena 1995. godine, nakon čega je 1996. godine FDA u SAD-u registrovala lek za lečenje AIMU, što se kasnije desilo i u Evropoj uniji (199–201). Na osnovu NINDS studije terapijski prozor je u početku bio 3 sata, dok je kasnije na osnovu ECASS III studije potvrđena efikasnost u periodu od 4,5 sati (202).

S obzirom na to da trombolitička terapija nosi veliki rizik od fatalnog ishoda jasno su definisani inkluzioni i ekskluzioni kriterijumi za njenu primenu. Jedan od najbitnijih inkluzivnih kriterijuma se dobija neuroradiološkom dijagnostikom i to je odsustvo krvarenja (1).

Kod bolesnika koji ne zadovoljavaju rigorozne kriterijume za primenu IV trombolize, kao alternativna terapija se može primeniti intraarterijska tromboliza u prvih 6 sati od početka simptoma, kada se radi o infarktu prednje moždane cirkulacije (203). S druge strane kod bolesnika u prvih 3 sata od nastanka simptoma i detekciji okluzije velikog krvnog suda, uz postojanje PWI/DWI „mismatch“-a, intraarterijska fibrinoliza se preporučuje kao prva linija lečenja (204,205). U slučaju okluzije krvnih sudova zadnje lobanjske jame, terapijski prozor za primenu trombolitičke terapije je značajno duži i kreće se do 24 sati (206).

1.11.2. Interventnoradiološka terapija

U bolesnika sa okluzijom velikih krvnih sudova rana rekanalizacija nakon primena intravenske rtPA je retko prisutna (207). Okluzija završnog dela karotidne arterije pokazuje rekanalizaciju, u svega, manje od 10 % nakon trombolize, što dovodi do lošeg konačnog ishoda. Veliki broj studija je pokazao da endovaskularna procedura mehaničke trombektomije (MT) predstavlja sigurnu metodu koja dovodi do rekanalizacije do 87% bolesnika (208). Razvojem novih metoda i unapređenjem postojećeg materijala za izvođenje procedure uspeh lečenja ovom metodom je značajno povećan (Slika 39).



Slika 39. Ekstrakcija tromba stentretriverom

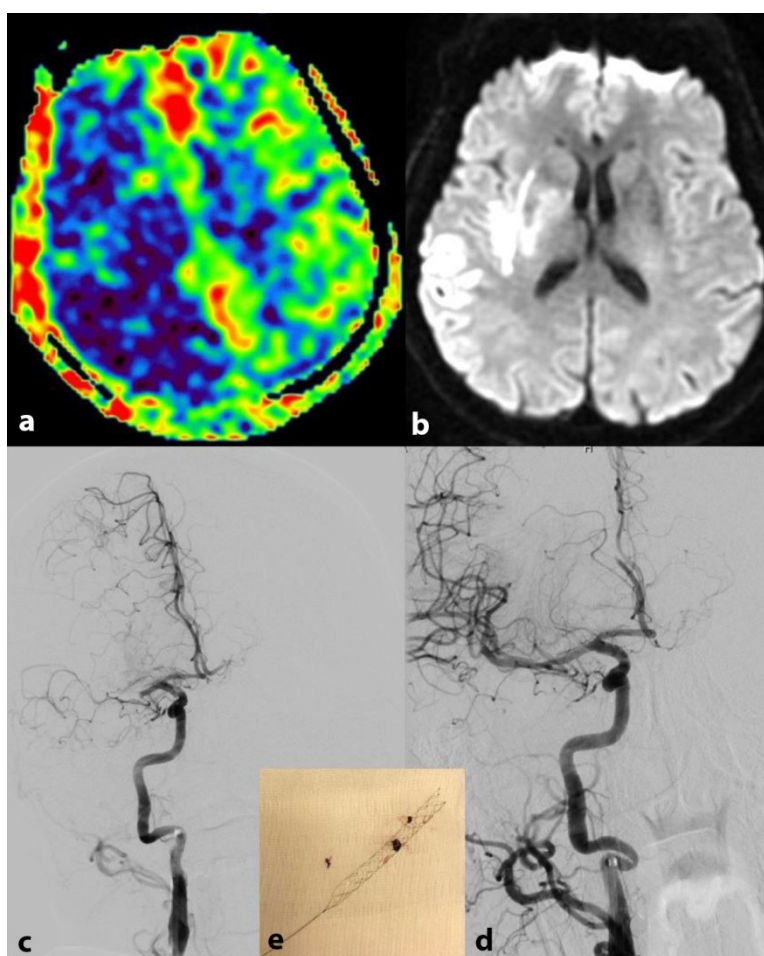
Preuzeto: Clinical benefit of clot retrieval now proven up to 24 hours after major ischemic stroke.

<https://www.safestroke.eu/2017/06/14/clinical-benefit-clot-retrieval-now-proven-24-hours-major-ischemic-stroke/>

Prva studija koja je iznela značajne rezultate u korist rekanalizacije mehaničkom trombektomijom u bolesnika sa AIMU, u prvih 6 sati, je bila Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands (MR CLEAN) studija (209). Revoluciju metode dovele su The Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke (DEFUSE) i DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention

with Trevo (DAWN) studije, na osnovu čijih je rezultata terapijski prozor za primenu MT pomeren do 16, odnosno 24 sata od nastanka inzulta (210,211).

Danas postoji više različitih tehnika MT, koje je moguće kombinovati, a osnovne su aspiraciona i tehnika primene stent retrievera. Koja će tehnika dovesti do pozitivnog ishoda, pre svega, zavisi od samog sastava, veličine, kao i lokalizacije tromba. Na osnovu jednog od skorijih kliničkih istraživanja, The Contact Aspiration vs Stent Retriever for Successful Revascularization (ASTER) studiji, primena aspiracione trombektomije kao prve linije terapije je opravdana kao samostalna, ali i u kombinaciji sa stent retrieverom, intermedijarnim kateterom, a uz primenu balon okluzivnog gajding katetera, što pretsavlja tzv. „pinning“ tehniku (Slika 40) (212).



Slika 40. Pacijentkinja, 71 godinu stara, 8 sati od početka simptoma sa NIHSS skorom 18: a i b) restriktivna DWI lezija desno u irigacionom području MCA, uz postojanje ASL/DWI „mismatch“-a; c) inicijalna DSA- okluzija desne MCA neposredno nakon ishodišta; d) potpuna rekanalizacija nakon mehaničke ekstrakcije tromba; e) stentretriver sa ekstrahovanim trombom

Komplikacije endovaskularnih procedura obuhvataju one vezane za vaskularni pristup, primenu jednog kontrastnog sredstva i povredu krvnih sudova vaskularnim instrumentima (213).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Osnovni cilj ovog istraživanja bio je pokazati da je MR imidžing primarni dijagnostički modalitet, to jest metoda izbora u ranoj dijagnostici AIMU, koji pored preciznih dijagnostičkih, pruža uvid i u prognostičke parametre. Shodno opštem cilju istraživanja, definisani su sledeći konkretni zadaci:

1. Prikaz učestalosti i distribucije AIMU
2. Ispitati uticaj težine inicijalnog neurološkog deficita na definitivni funkcionalni ishod bolesnika
3. Pokazati efikasnost MRI u detekciji ishemijske lezije u AIMU, uz izdvajanje i HAIMU, uz međusobnu korelaciju parametara obe grupe
4. Odrediti aCBF vrednosti zdrave strane velikomoždane hemisfere u korelaciji sa životnom dobi ispitanika
5. Prikazati aCBF vrednosti penumbre i ispitati kako utiču na funkcionalni ishod AIMU, kao i njihovu korelaciju sa neurološkim deficitom
6. Procena funkcionalnog ishoda AIMU na osnovu rCBF vrednosti potencijalno reverzibilno oštećenog tkiva
7. Utvrditi da li postoji razlika u funkcionalnom ishodu AIMU kod bolesnika sa arterijskim tranzit artefaktima – ATA i luksornom perfuzijom – LuxPerf na ASL sekvenci
8. Procena senzitivnosti ASL perfuzione sekvence u detekciji mesta okluzije
9. Utvrditi mogućnost MRI u proceni diferencijacije kardioembolijskog i aterotrombotičnog tipa AIMU
10. Ispitati uticaj varijabli ostalih sekvenci protokola na funkcionalni ishod AIMU
11. Ispitati validnost DWI/ASL „mismatch“-a u prognozi funkcionalnog ishoda AIMU
12. Multivarijantna logistička regresiona analiza radioloških i neuroloških varijabli u predikciji ishoda AIMU
13. Uticaj primenjene terapije na ishod AIMU

3. MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA

Istraživanje je organizovano po metodi prospektivne kliničke studije preseka. Ispitivanje je obavljeno u Centru za radiologiju, Kliničkog centra u Nišu i Departmanu za neuroradiologiju, Univerzitetske bolnice Pitie Salpetriere u Parizu. Svih 205 ispitanika je pre uključivanja u istraživanje bilo informisano o ciljevima istraživanja i potpisali su informisani pristanak za učešće u istraživanju. Etički komitet medicinskog fakulteta u Nišu (rešenje br. 12-1250/2) i Etički odbor CPP- Ile-de-France VI Bolničkog centra Pitie Salperiere dali su saglasnost za sprovođenje ovog istraživanja.

3.1. KARAKTERISTIKE ISPITANIKA

Studijom je obuhvaćeno 205 bolesnika oba pola, starijih od 18 godina, kod kojih je postavljena sumnja, odnosno koji su ispunjavali kliničke kriterijume za dijagnozu AIMU prednje lobanjske jame. Pregledi su obavljani kao hitni, a nakon sagledavanja bolesnika od strane neurologa, koji je vršio procenu kliničkog stanja na osnovu anamnestičkih podataka i neuroloških testova. Na osnovu dužine trajanja simptoma do pregleda na MRI bolesnici su bili podeljeni u dve grupe:

1. Hiperakutnu – pregledi su vršeni unutar 6 sati od nastanka simptoma,
2. Akutnu – pregledi su vršeni u prvih 24 sati od nastanka simptoma.

3.1.1. Kriterijumi za uključivanje bolesnika u istraživanje bili su:

- klinička sumnja na AIMU,
- izvršen MRI pregled najkasnije 24 sata od nastanka simptoma,
- urađen MRI pregled endokranijuma po protokolu za ishemije,
- neuroradiološki dijagnostikovan AIMU prednje lobanjeske jame.

3.1.2. Kriterijumi za isključivanje bolesnika iz istraživanja bili su:

- detekcija hemoragijskog moždanog udara,
- detekcija AIMU zadnje lobanjske jame,
- detekcija drugih stanja, imitatora AIMU (PRES, venski infarkti...),
- u slučaju da neuroradiološkom metodom nije dokazan AIMU,
- postojanje artefakata uslovljenih ne saradnjom bolesnika, koji su onemogućavali adekvatnu eksploraciju načinjenih sekvenci,

- tehnički nekorektno načinjeni pregledi,
- apsolutne kontraindikacije za pregled magnetnom rezonancom (pace-maker, metalni implantati...).

3.2. METODE PREGLEDA

Kod svih bolesnika primenjene su kliničko-neurološke i neuroradiološke metode.

3.2.1. Kliničko neurološke metode – određivanje neurološkog statusa

Dijagnoza AIMU je postavljena na osnovu anamnestičkih podataka i postojanju fokalnog neurološkog deficita na osnovu neurološkog pregleda.

Pacijenti su na prijemu kompletno ispitani u smislu uzimanja deteljnih anamnestičkih podataka i kompletnog neurološkog pregled sa skorovanjem neurološkog deficita, koji su beleženi u istoriju bolesti.

Iz istorija bolesti prikupljeni su kliničko-neurološki podaci o bolesnicima:

- demografske karakteristike bolesnika,
- vreme proteklo od početka simptoma AIMU,
- ulazni NIHSS skor (iNIHSS), određen pre nego što je bolesnik upućen na MRI pregled,
- izlazni NIHSS skor (dNIHSS), određen pri otpustu iz bolnice,
- uzrok moždanog udara na osnovu TOAST klasifikacije.

Korišćena je skala nacionalnog instituta za neurološke poremećaje i moždani udar - NIHSS, prema kojoj smo definisali četiri stepena neurološkog deficita:

- 0–4 blag,
- 5–15 umeren,
- 16–20 umereno težak i
- preko 20 težak neurološki deficit.

Stepen funkcionalne zavisnosti i invaliditeta procenjen je nakon tri meseca primenom mRS, koja gradira težinu onesposobljenosti i invaliditeta, od 0 – nema simptoma, do 5 – teška onesposobljenost koja zahteva neprekidnu negu i 6 – smrtni ishod. Korišćena je dihotomna distribucija bolesnika:

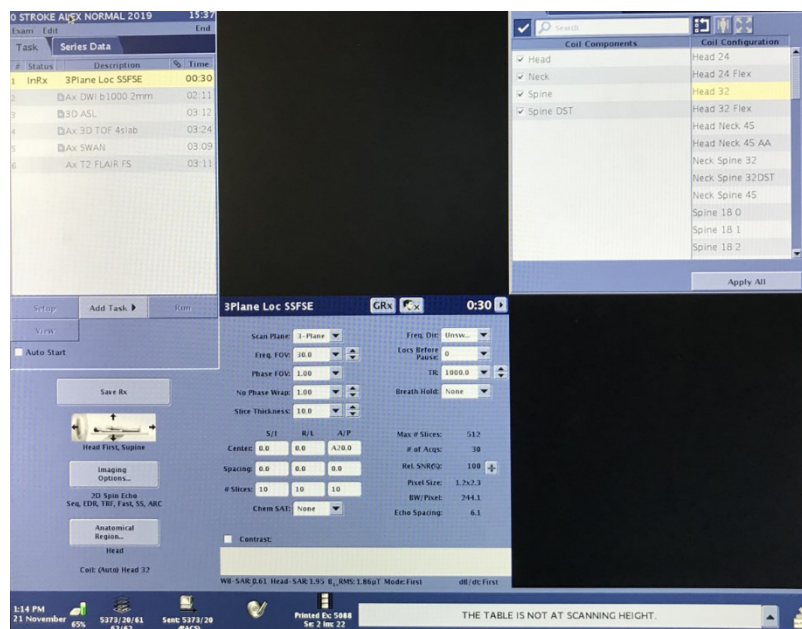
- sa dobrim funkcionalnim ishodom mRS 0–2,
- sa lošim funkcionalnim ishodom mRS 3–5 i smrti ishod 6.

Na osnovu uzroka moždanog udara pacijenti su bili podeljeni u tri grupe:

- bolesnici koji pripadaju prvom TOAST podtipu, gde je glavni uzrok moždanog udara ateroskleroza,
- bolesnici koji pripadaju drugom TOAST podtipu, gde je glavni etiološki činilac kardioembolizam,
- svi ostali bolesnici sa multifaktorijalnim ili nejasnim etiološkim faktorima.

3.2.2. Radiološke metode

Radiološki pregled je podrazumevao načinjen MRI pregled endokranijuma po protokolu za ishemije (Slika 41).



Slika 41. Protokol MRI pregleda

3.3. MAGNETNO REZONANTNI IMIDŽING ENDOKRANIJUMA

Svi bolesnici su pregledani na MRI aparatima GE (General Electrics) jačine polja 3T i to SIGNA PIONEER i HD23, koristeći protokol za ishemije u trajanju od petnaestak minuta. Ovaj protokol podrazumeva primenu 5 sekvenci u aksijalnim ravnima, standardizovanih parametara: DWI, ASL, SWAN, FLAIR i 3DTOF-MRA. Polje skeniranja obuhvatalo je regiju endokranijuma, od nivoa ispod cerebeluma put kranijalno. Korišćeni su sledeći parametri sekvenci:

DWI (diffusion weighted imaging) : vrednosti b-value od 1,000 s/mm², vreme repeticije (TR) od 8924,0 ms, veličina piksela 2.0×2.0 mm², debljina preseka 2.0 mm, bez razmaka između preseka, koristeći Freq. FOV od 25.6 i Phase FOV od 1.00, dok je vreme akvizicije iznosilo 2:23 min.

ASL (arterial spin labeling) : korišćen je 3D pCASL model sekvence sa sledećim parametrima: aksijalna ravan, 34 ili 36x2 preseka, NEX 3, bandwidth 62.5 kHz, post label delay-om od 2025.0 ms, TR od 4861.0 ms, vreme ehoa (TE) od 10.8 ms, rezolucija vokselu 3.49*3.49*4 mm, matriks 128x128, freq. FOV od 25.6, debljina preseka od 4 mm, dok je vreme akvizicije iznosilo 3:12 min.

Post-procesing pCASL sekvence, uz korekciju u cilju redukcije artefakata, kao i kalkulacija CBF vrednosti je vršen na GE-AW radnoj stanici (ADW4.7, GE Healthcare) upotrebom READY view post-procesing „tool“-a i sledećeg kvantifikacionog algoritma:

$$CBF = 6000 \cdot \lambda \frac{\left(1 - e^{-\frac{ST}{T1t}}\right) e^{-\frac{PLD}{T1b}}}{2\epsilon T1b \left(1 - e^{-\frac{LT}{T1b}}\right)} \left(\frac{PW}{SF_{PW}PD}\right)$$

gde, T1 krvi (T1b) iznosi 1,6s, T1 tkiva (T1t) 1,2s, koeficijent particije (I) od 0.9, efikasnost labelinga (e) 0.6, vreme saturacije PD(ST) od 2s, vreme labelinga (LT) 1.5s, post labelin kašnjenje (PLD) 2025 ms. Parcijalna saturacija referentnog imidžinga (PD) je korigovana sa T1t od 1.2s (tipično za sivu masu). ST je saturaciono vreme i iznosi 2s. Koficijent particije (λ) je setovan tako da pokriva čitavu regiju mozga i iznosi 0.9. Efikasnost (ε) je kombinacija inverzne efikasnosti (0.8) i pozadinske supresije (0.75) i iznosi 0.6. PLD iznosi 2025 ms. PW je perfuziono opterećenje. Sppw je faktor skale perfuzije. NEXpw je broj ekscitacija PW imidžinga. Vrednosti CBF du date u jedinicama ml/100g/min.

SWAN (susceptibility weighted angiography) : Freq. FOV 24.0, Phase FOV 0.80, debljina preseka 2.4 mm, veličine piksela $0.9 \times 0.9 \text{ mm}^2$, sa minimalnim TR i TE od 6.0 ms, dok je vreme akvizicije iznosilo 3:09 min.

FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) : Freq. FOV 24.0, Phase FOV 0.80, debljina preseka 4.5 mm, sa razmakom od 0,4 mm, TR 10000.0 ms, TE 135.0 ms, veličina piksela $0.8 \times 0.9 \text{ mm}^2$, sa saturacijom masti, dužine trajanja od 3:11 min.

3D TOF MRA (time of flight MR angiography) : Freq. FOV od 24.0, Phase FOV od 0.75, debljina preseka 1.4 mm, overlap od 7, minimalni TR, koristeći 4 slab-a, veličine piksela $0.6 \times 1.1 \text{ mm}^2$, sa supresijom masti i magnetizacionim transferom, u trajanju od 3:24 min.

3.4. EVALUIRANI NEURORADIOLOŠKI PARAMETRI

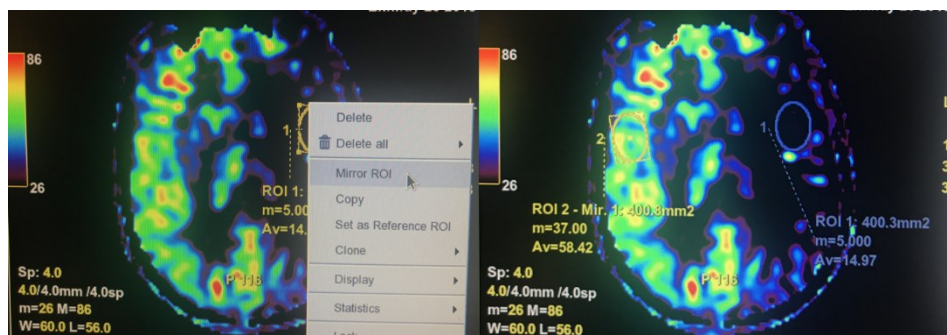
- lokalizacija irigacionog područja zahvaćenog infarktom
- aCBF vrednosti zdrave i bolesne strane velikomoždane hemisfere na ASL sekvenci
- rCBF vrednosti perfuzionog deficita na ASL sekvenci
- zahvaćenost perfuzionog deficita i srži infarkta određen ASPECT skorom
- ekstenzija ishemijske lezije na FLAIR sekvenci, određena ASPECT skorom
- DWI/ASL „mismatch“
- postojanje ATA na ASL sekvenci
- postojanje LuxPerf na ASL sekvenci uz dihotomni prikaz, kao lokalne i difuzne
- postojanje ABS na ASL sekvenci
- postojanje SWAN susceptibiliti znaka unutar krvnog suda
- postojanje LA, uz stepenovanje na osnovu Fazekas skale (0-III) na FLAIR sekvenci
- postojanje VH, tranzitornih artefakta na FLAIR sekvenci, sa stepenovanjem (0-2)
- postojanje CMBs zona, definisane kao pojedinačne i multiple

Lokalizacija irigacionog područja i strana zahvaćene teritorije vršene su vizuelnim pristupom uz korišćenje dobro poznatih anatomskih okvira.

aCBF vrednosti na perfuzionoj ASL sekvenci vršene su postavljanjem regiona od interesa (ROI) na ishemijsku leziju, bez potrebe za dodatnim postprocesingom.

rCBF na perfuzionoj ASL sekvenci su vršene postavljanjem linije simetrije kroz anteroposteriornu ravan i postavljanjem ROI na leziju. Automatskim odabirom softverske mo-

gućnosti simetričnog merenja iste površine dobijane su vrednosti kontralateralne zdrave strane. Određivanjem odnosa izmerenih varijabli dobijane su rCBF vrednosti, koje su predstavljene procentualno (Slika 42).



Slika 42. Simetrično određivanje aCBF vrednosti

Teritorijalna zahvaćenost perfuzionog deficita (na ASL), ishemijske srži (na DWI), kao i ishemijske lezije na FLAIR sekvenci vršena je primenom ASPECT skora, koji podrazumeva skorovanje pomoću topografskog sistema u deset tačaka. Prema ovom sistemu irigaciono područje MCA je podeljeno u 10 zona, a zahvaćenost svake zone podrazumeva oduzimanje po jednog boda.

Perfuziono-difuzioni „mismatch“ je određivan ukrštanjem prethodno izračunatih ASPECT skorova.

Vizuelnom inspekcijom utvrđivano je prisustvo ATA, ABS i LuxPerf direktno na kompjuterski generisanoj ASL sekvenci, bez potrebe za dodatnim postprocesingom.

Vizuelnom inspekcijom utvrđivano je prisustvo SWAN susceptibiliti znaka unutar arterijskog krvnog suda.

Utvrdjivanje postojanja LA je vršeno na FLAIR sekvenci, detekcijom periventrikularnog i subkortikalnog hipersignala. Skorovanje LA je vršeno primenom Fazekas skale, dizajnirane za procenu bele mase endokranijuma. Na osnovu Fazekas skale LA je gradirana u 4 stadijuma: 0 – odsustvo, 1 – postojanje solitarnih fokalnih lezija, 2 – mestimično konfluentne lezije, 3 – difuzne konfluentne lezije.

Detektovanje VH vršeno je na FLAIR sekvenci registrovanjem linealnih serpentinovanih hipersignala perileziona i njihovim gradiranjem u tri stadijuma od odsustva, minimalnih do prominentnih.

Određivanje CMBs zona vršeno je na SWAN sekvenci vizuelnim pristupom, detekcijom punktifomnih solitarnih i multiplih susceptibiliti zona.

3.5. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Prikupljeni podaci statistički su obrađeni programom *SPSS 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences Program – ver. 15.0)*. Dobijeni rezultati su predstavljeni tabelarno i grafički.

Kontinualne varijable u istraživanju prikazane su srednjim vrednostima (X), standardnim devijacijama (SD) i medijanama (Me), a kvalitativna obeležja apsolutnim brojevima (N) i procentualno (%).

Ispitivanje normalnosti distribucije kontinualnih varijabli testirano je, u zavisnosti od veličine uzorka, Kolmogorov-Smirnov (Kolmogorov-Smirnov test) ili Šapiro-Vilk testom (Shapiro-Wilk test).

Poređenje srednjih vrednosti između dve nezavisne grupe ispitanika vršeno je Studentovim t testom nezavisnih uzoraka ili, kada distribucija vrednosti odstupa od normalne raspodele, Man-Vitni U testom (Mann-Whitney U test). Poređenje srednjih vrednosti numeričkih obeležja između tri grupe vršeno je analizom varijanse (ANOVA) i sledstvenom Post Hok analizom, a u slučaju odstupanja raspodele varijable od normalne Kruskal-Volis testom (Kruskal-Wallis test).

Poređenje srednjih vrednosti unutar grupa, na prijemu i nakon toga vršeno je t testom uparenih uzoraka (paired samples t test) ili, kada distribucija vrednosti odstupa od normalne raspodele, Vilkoksonovim testom ranga (Wilcoxon Signed Ranks Test).

Poređenje učestalosti atributivnih parametara između grupa vršeno je Mantel-Hencelovim Hi kvadrat testom (Mantel-Haenszel Chi square test) ili Fišerovim testom egzaktne verovatnoće nulte hipoteze (Fisher exact test) ako je neka od očekivanih frekvencija obeležja niža od pet.

Određivanje dijagnostičkih karakteristika ispitivanih parametara u proceni ishoda moždanog udara vršeno je ROC analizom (Receiver Operating Characteristic). Računati su: površina ispod krive (area under the curve – AUC), senzitivnost, specifičnost, prediktivna vrednost pozitivnog testa ($PV+$), prediktivna vrednost negativnog testa ($PV-$) i efikasnost (sveukupna tačnost) metode. Određivane su granične vrednost ispitivanih dijagnostičkih parametara (cut off value) pri kojima su zbir senzitivnosti i specifičnosti metode najveći.

Značajnost uticaja nezavisnih prediktorskih varijabli na dihotomnu zavisnu varijablu utvrđivana je na osnovu univarijantne i multivarijantne logističke regresione analize. Pri ovome su utvrđivane vrednosti odnosa verovatnoća (Odds ratio – OR), njegovog 95% intervala poverenja (95% Confidence interval – CI).

Kao prag statističke značajnosti korišćen je nivo greške procene manji od 5% ($p < 0,05$).

4. REZULTATI

Istraživanje je obavljeno u Centru za radiologiju, Kliničkog centra u Nišu i Departmanu za neuroradiologiju, Univerzitetske bolnice Pitie Salpetriere u Parizu.

4.1. DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA

4.1.1. Opšte demografske karakteristike ispitanika

Ispitivanjem je obuhvaćeno 205 ispitanika sa ishemijskim moždanim udarom, akutne i hiperakutne temporalne evolucije. Prosečna starost ispitanika 66.12 ± 15.59 godina sa medijanom od 67.92 godine, pri čemu je 107 (52.68%) muškog, a 97 (47.32%) ispitanika ženskog pola. AIMU leve velikomoždane hemisfere ustanovljen je kod 112 (54.63%), a desne kod 93 (45.37%) ispitanika. Moždani udar sa postojanjem tandem lezije dijagnostikovao je kod 29 (14.15%) ispitanika (Tabela 7). aCBF vrednosti se nisu značajno razlikovale kod ispitanika muškog i ženskog pola (Tabela 8).

Tabela 7. Demografske karakteristike svih ispitanika

(vrednosti parametara su date kao $X \pm SD$ (Me),
a kategorijske varijable apsolutnim brojevima i procentualno)

Starost		66.05 ± 15.59	(67.92)
Pol	Ženski	97	47.32%
	Muški	108	52.68%
Hemisfera	Leva	112	54.63%
	Desna	93	45.37%
Tandem lezije		29	14.15%

Tabela 8. Vrednosti aCBF prema polu ispitanika

(vrednosti parametara su date kao $X \pm SD$ (Me))

	Ženski pol		Muški pol	
aCBF (ml/100g/min)	28.73 ± 18.15	(21.32)	30.32 ± 21.29	(21.83)

4.1.2. Demografske karakteristike ispitanika po grupama

Grupe ispitanika sa HAIMU i AIMU nisu se statistički značajno razlikovela po starosti, polu i zastupljenosti ispitanika sa tandem lezijama. Zastupljenost strana velikomoždanih hemisfera pogođenih moždanim udarom statistički se značajno razlikuje između HAIMU i AIMU grupe ($p < 0.05$) – Tabela 9.

Tabela 9. Demografske karakteristike ispitanika sa HAIMU i AIMU

(vrednosti parametara su date kao $X \pm SD$ (Me), a kategorijske varijable apsolutnim brojevima i procentualno)

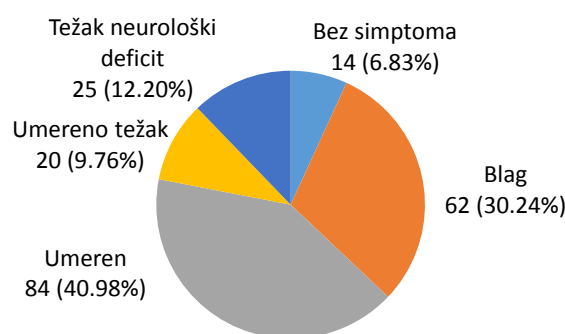
		HAIMU		AIMU	
Starost		67.39 \pm 15.48	(69.58)	65.31 \pm 15.66	(67.01)
Pol	Ženski	34	46.58%	63	47.73%
	Muški	39	53.42%	69	52.27%
Hemisfera *	Leva	33	45.21%	79	59.85%
	Desna	40	54.79%	53	40.15%
Tandem lezije		14	19.18%	15	11.36%

* – $p < 0.05$ (Studentov t-test nezavisnih uzoraka)

4.2. ZASTUPLJENOST ISPITANIKA PREMA INICIJALNOM NEUROLOŠKOM DEFICITU NA OSNOVU NIHSS SKALE

4.2.1. Opšta zastupljenost ispitanika prema inicijalnom neurološkom deficit na osnovu NIHSS skale

Brojčana i procentualna zastupljenost ispitanika po jačini moždanog udara, na osnovu neurološkog deficita u celom uzorku, na osnovu NIHSS skale data je Grafikonom 1. Najmanje je ispitanika bez simptoma (14, 5.83%), a najviše koji na osnovu NIHSS skale imaju AIMU srednjeg intenziteta (84, 40.98%).



Grafikon 1. Neurološka simptomatologija moždanog udara na osnovu NIHSS skora na prijemu

4.2.2. Zastupljenost ispitanika prema inicijalnom neurološkom deficitu na osnovu NIHSS skale po grupama

Na osnovu podataka u Tabeli 10, primenom hi kvadrat testa, utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u težini neurološkog deficita HAIMU i AIMU ispitanika.

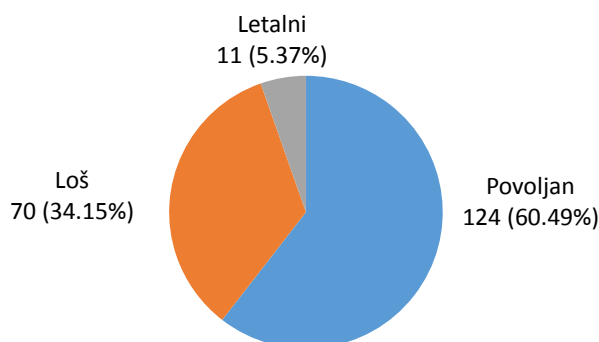
Tabela 10. Neurološka simptomatologija moždanog udara na osnovu iNIHSS kod HAIMU i AIMU ispitanika (vrednosti kategorijske varijable date su apsolutnim brojevima i procentualno)

iNIHSS	HAIMU		AIMU	
Bez simptoma	7	9.59%	7	5.30%
Blag	22	30.14%	40	30.30%
Umeren	27	36.99%	57	43.18%
Umereno težak	7	9.59%	13	9.85%
Težak	10	13.70%	15	11.36%
Ukupno	73	100.00%	132	100.00%

4.3. ZASTUPLJENOST ISPITANIKA NA OSNOVU FUNKCIONALNOG ISHODA AIMU

4.3.1. Opšta zastupljenost ispitanika na osnovu funkcionalnog ishoda AIMU

Na osnovu vrednosti mRS-a najveći broj svih ispitanika, 124 (60.49%), imao je dobar funkcionalni ishod, nešto više od trećine, 70 (34.15%) je sa lošim, dok je najmanje ispitanika sa letalnim ishodom – 11 (5.37%).



Grafikon 2. Funkcionalni ishod moždanog udara na osnovu mRS

4.3.2. Zastupljenost ispitanika na osnovu funkcionalnog ishoda moždanog udara po grupama

Zatupljenost HAIMU i AIMU ispitanika po ishodu moždanog udara definisanog po mRS skali nije se statistički razlikovala (Tabela 11).

Tabela 11. Funkcionalni ishod moždanog udara na osnovu mRS kod HAIMU i AIMU ispitanika (vrednosti kategorijske varijable date su apsolutnim brojevima i procentualno)

mRS	HAIMU		AIMU	
Povoljan ishod (mRS 0-2)	47	64.38%	77	58.33%
Loš ishod (mRS 3-5)	20	27.40%	50	37.88%
Letalni ishod (mRS 6)	6	8.22%	5	3.79%
Ukupno	73	100.00%	132	100.00%

4.4. UTICAJ NEUROLOŠKOG DEFICITA NA FUNKCIONALNI ISHOD AIMU

4.4.1. Uticaj inicijalnog neurološkog deficit na funkcionalni ishod AIMU

S ozirom na to da je broj ispitanika sa letalnim ishodom mali, radi statističke validnosti, u daljem istraživanju smo udružili grupe ispitanika sa lošim i letalnim ishodom u jedinstvenu grupu ispitanika sa neželjenim funkcionalnim ishodom.

Podaci u Tabeli 12 i rezultati hi kvadrat testa, pri posmatranju iNIHSS kao kategorijske, kao i rezultat Mann-Whitney testa pri posmatranju iNIHSS kao kontinualne varijable evidentno dokazuju da iNIHSS statistički značajno određuje funkcionalni ishod moždanog udara, određen pomoću mRS skale, odnosno da je odsustvo ili slabije prisustvo neurološkog deficita ispitanika na prijemu statistički značajno povezano sa povoljnim funkcionalnim ishodom moždanog udara, kao i statistički značajno veće vrednosti iNIHSS u grupi ispitanika sa neželjenim funkcionalnim ishodom ($p < 0.001$). Sa Grafikona 3 je evidentno da u ispitivanom uzorku potpuno odsustvo simptoma na prijemu definitivno vodi ka povoljnom ishodu, a da povećanje prisustva simptoma uvećava šansu za loš ishod.

Tabela 12. Funkcionalni ishod AIMU, na osnovu mRS,

u odnosu na težinu neurološkog deficita na osnovu iNIHSS skora

(vrednosti parametara su date kao $X \pm SD$ (Me), a kategorijske varijable apsolutnim brojevima i procentualno)

iNIHSS	Povoljan (mRS 0-2)		Neželjeni (mRS 3-6) ^{***}	
Bez simptoma	14	11.29%	0	0.00%
Blag	52	41.94%	10	12.35%
Umeren	51	41.13%	33	40.74%
Umereno težak	5	4.03%	15	18.52%
Težak	2	1.61%	23	28.40%
Ukupno	124	100.00%	81	100.00%
	Povoljan (mRS 0-2)		Neželjeni (mRS 3-6)	
iNIHSS	5.66 ±5.22	(4.00)	14.91 ±8.06 ^{***}	(15.00)

^{***} – p<0.001 (Pearson chi square test, Mann-Whitney Test)

Treba napomenuti da su poređenjem vrednosti NIHSS na otpustu i prijemu (Wilcoxon Signed Ranks Test) ostvarena statistički značajna sniženja i za povoljan i za neželjeni ishod AIMU (<0.001) – Tabela 13.

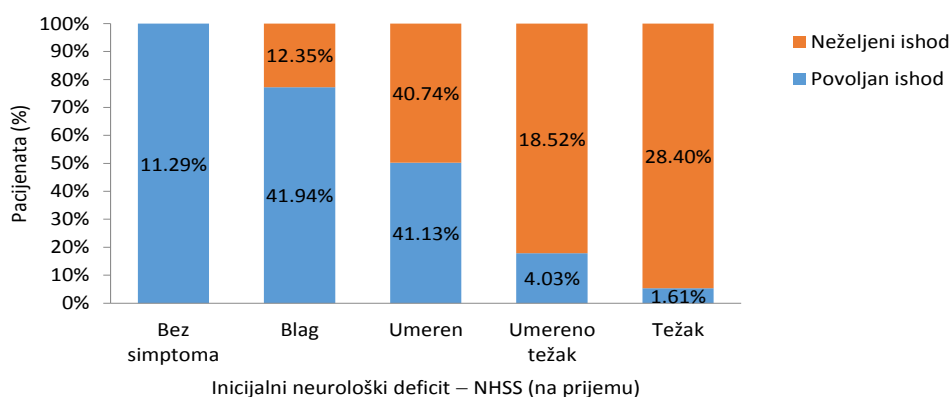
Tabela 13. Vrednosti NIHSS na prijemu i otpustu

kod ispitanika sa povoljnim i neželjenim funkcionalnim ishodom AIMU

(vrednosti parametara su date kao $X \pm SD$ (Me))

NIHSS	Povoljan (mRS 0-2)		Neželjeni (mRS 3-6)	
iNIHSS	5.66 ±5.22 ^{***}	(4.00)	14.91 ±8.06 ^{***}	(15.00)
dNIHSS	2.38 ±2.43	(2.00)	11.73 ±7.60 ^{***}	(10.00)

^{***} – p<0.001 (Wilcoxon Signed Ranks Test)



Grafikon 3. Funkcionalni ishod AIMU, na osnovu mRS, u odnosu na inicijalni neurološki deficit, definisan na osnovu iNIHSS skora.

Univarijantom logističkom regresionom analizom utvrđeno je da svako povećanje iNIHSS za 1 dovodi do značajnog porasta odnosa verovatnoća za neželjeni i povoljan funkcionalni ishod AIMU i to za 21.8% (15.2% do 28.7%; $p < 0.001$) – Tabela 14.

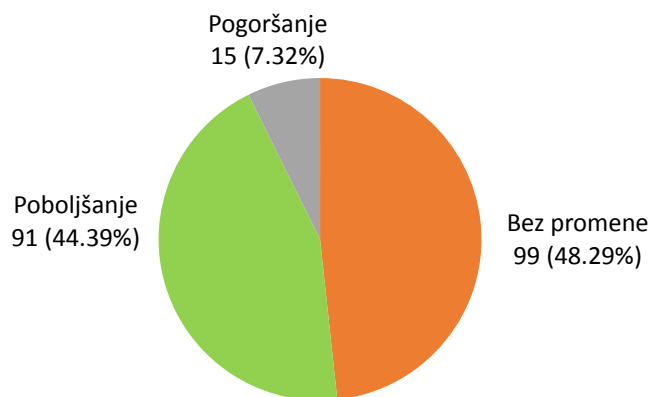
Tabela 14. Procena uticaja vrednosti iNIHSS skora na neželjeni funkcionalni ishod moždanog udara definisan mRS – rezultati univarijantne logističke regresione analize

Faktor	OR	95% CI OR		p
		Lower	Upper	
iNIHSS	1.218	1.152	1.287	0.0000***

*** – $p < 0.001$

4.4.2. Uticaj promene neurološkog deficita na funkcionalni ishod AIMU

Poređenjem NIHSS, odnosno neurološkog statusa ispitanika na otpustu sa statusom na prijemu (Δ NIHSS) utvrđeno je da je do kvalitativnih promena došlo kod 106 (51.71%) svih ispitanika. Do poboljšanja neurološkog statusa došlo je kod 91 (44.39%), do pogoršanja kod 15 (7.32%), a sa nepromenjenim neurološkim statusom bilo je nešto manje od polovine ispitanika – 99 (48.29%) (Grafikon 4).



Grafikon 4. Promene neurološkog statusa svih ispitanika u odnosu na vrednost NIHSS skora

Vrednosti razlike NIHSS, kao kontinualne varijable na otpustu u odnosu na vrednost na prijemu se nisu statistički značajno razlikovale u grupama sa povoljnim i neželjenim funkcionalnim ishodom (Tabela 15).

Međutim, promena neurološkog statusa definisana NIHSS-om pokazala je da se raspodela promena statistički značajno razlikuje ($p < 0.05$) između ispitanika sa povoljnim i neželjenim funkcionalnim ishodom AIMU, što je prvenstveno posledica većeg prisustva pogoršanja neuroloških simptoma u grupi ispitanika sa neželjenim ishodom ($p < 0.01$) – Tabela 15.

Tabela 15. Funkcionalni ishod AIMU, na osnovu mRS, u odnosu na kvalitativne i kvantitativne promene NIHSS na otpustu i prijemu ispitanika (Δ NIHSS) (vrednosti parametara su date kao $X \pm SD$ (Me), a kategorijske varijable apsolutnim brojevima i procentualno)

Δ NIHSS	Povoljan (mRS 0–2)		Neželjeni (mRS 3–6)*	
Bez promene	61	49.19%	38	46.91%
Poboljšanje	59	47.58%	32	39.51%
Pogoršanje	4	3.23%	11	13.58% **
Ukupno	124	100.00%	81	100.00%
	Povoljan (mRS 0–2)		Neželjeni (mRS 3–6)	
Δ NIHSS	3.28 \pm 4.18	(2.00)	3.19 \pm 6.03	(3.00)

* – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$ (Pearson chi square test)

Univarijantnom logističkom regresionom analizom utvrđeno je da pogoršanje neurološkog statusa, definisano NIHSS-om u odnosu na prijem dovodi do značajnog porasta odnosa verovatnoća za neželjeni i povoljan ishod AIMU i to za 4.71 put (1.446 do 15.369; $p < 0.05$) – Tabela 16.

Tabela 16. Procena uticaja pogoršanja neurološkog statusa u odnosu na prijem (iNIHSS) na neželjeni funkcionalni ishod moždanog udara definisan mRS – rezultati univarijantne logističke regresione analize

Faktor	OR	95% CI for OR		p
		Lower	Upper	
Pogoršanje iNIHSS	4.714	1.446	15.369	0.0101*

* – $p < 0.05$

4.5. VREDNOSTI NEUROLOŠKIH I RADIOLOŠKIH VARIJABLI ISPITANIKA

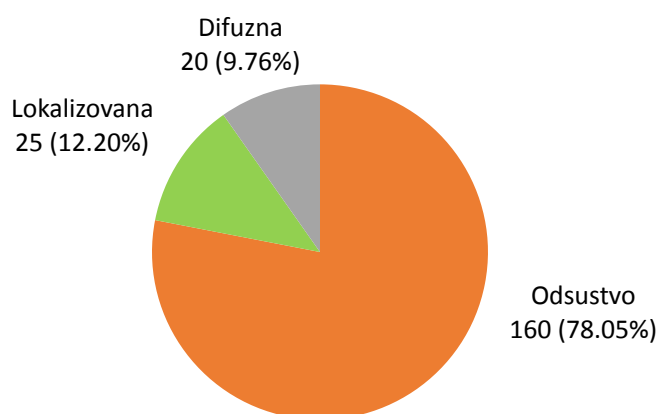
Vrednost iNIHSS skora, DWI ASPECT score, aCBF, prisustvo ATA i LuxPerf u celom uzorku dati su u Tabeli 17. Prosečna vrednost iNIHSS skora bila je 9.32 ± 7.90 sa medijanom od 8.00, vrednost DWI ASPECT skora je 7.38 ± 2.05 uz medijanu 8.00, a vrednost aCBF 29.62 ± 19.83 i medijane 21.51. ATA su prisutni kod 120 (58.54%) svih ispitanika, dok je LuxPerf kod 45 (21.95%) ispitanika.

Prisustvo modaliteta LuxPerf dato je na Grafikonu 5.

Tabela 17. Demografske karakteristike svih ispitanika

(vrednosti parametara su date kao $X \pm SD$ (Me), a kategorijske varijable apsolutnim brojevima i procentualno)

iNIHSS	9.32 ± 7.90	(8.00)
DWI ASPECT skor	7.38 ± 2.05	(8.00)
aCBF (ml/100g/min)	29.62 ± 19.83	(21.51)
ATA	120	58.54%
LuxPerf	45	21.95%



Grafikon 5. Prisustvo modaliteta LuxPerf u celom uzorku

4.6. UTICAJ NEUROLOŠKIH I RADIOLOŠKIH PARAMETARA NA FUNKCIONALNI ISHOD AIMU

4.6.1. Raspodela neuroloških i radioloških varijabli na osnovu funkcionalnog ishoda AIMU

Poređenjem vrednosti ispitivanih parametara u Tabeli 10, utvrđeno je da je kod ispitanika sa povoljnim ishodom moždanog udara vrednost iNIHSS statistički značajno niža, dok su vrednost DWI ASPECT score i aCBF vrednost statistički značajno više ($p < 0.001$). Statistički je značajno veće prisustvo ATA ($p < 0.001$) i LuxPerf ($p < 0.01$) kod ispitanika sa dobrim u odnosu na one sa neželjenim funkcionalnim ishodom (Tabela 18). Takođe se razlikuje i raspodela modaliteta LuxPerf između ispitanika sa dobrim i neželjenim ishodom ($p < 0.01$).

Tabela 18. Vrednosti iNIHSS skora, DWI ASPECT skora, aCBF vrednosti, prisustvo ATA i LuxPerf kod povoljnog i neželjenog funkcionalnog ishoda AIMU (vrednosti parametara su date kao $X \pm SD$ (Me), a kategorijske varijable apsolutnim brojevima i procentualno)

Parametar	Povoljan (mRS 0-2) (n=124)		Neželjeni (mRS 3-6)* (n=81)	
iNIHSS	5.66 ± 5.22	(4.00)	14.91 ± 8.06***	(15.00)
DWI ASPECT	8.16 ± 1.19***	(9.00)	6.17 ± 2.46	(7.00)
aCBF (ml/100g/min)	36.35 ± 21.38***	(26.62)	19.32 ± 11.10	(16.32)
ATA	91 73.39%***		29 35.80%	
LuxPerf	36 29.03%**		9 11.11%	
LuxPerf**				
Otsustvo	88 70.97%		72 88.89%	
Lokalizovana	22 17.74%		3 3.70%	
Difuzna	14 11.29%		6 7.41%	

** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$ (Mann-Whitney Test, Pearson chi square test)

4.6.2. Univarijantna logistička regresiona analiza uticaja neuroloških i radioloških parametara na funkcionalni ishod AIMU

Univarijantnom logističkom regresionom analizom utvrđeno je da jedinični porast vrednosti iNIHSS skora dovodi do značajnog smanjenja odnosa verovatnoća za dobar i neželjeni ishod moždanog udara za 17.9% (13.2% do 22.3%; $p < 0.001$). S druge strane,

jedinični porast DWI ASPECT skora statistički značajno povećava odnos verovatnoća za povoljan i neželjeni ishod za 88.8% (52.6% do 233.3%; $p<0.001$), a to čini i jedinično povećanje aCBF vrednosti, ali za 12.4% (7.4% do 17.6%; $p<0.001$). Prisustvo ATA povećava odnos verovatnoća za povoljan i neželjeni ishod 4.85 puta (2.547 do 8,884 puta, $p<0.001$), što čini i prisustvo LuxPerf, ali za 3.273 puta (1.479 do 7.241 puta, $p<0.01$) – Tabela 19.

Tabela 19. Procena uticaja vrednosti iNIHSS skora, DWI ASPECT skora, aCBF vrednosti i prisustva ATA i LuxPerf na povoljan funkcionalni ishod moždanog udara definisan mRS-om

– rezultati univarijantne logističke regresione analize

Faktor	OR	95% CI for OR		p
		Lower	Upper	
iNIHSS	0.821	0.777	0.868	***0.0000
DWI ASPECT	1.888	1.526	2.334	***0.0000
aCBF (ml/100g/min)	1.124	1.074	1.176	***0.0000
ATA	4.850	2.647	8.884	***0.0000
LuxPerf	3.273	1.479	7.241	**0.0034

** – $p<0.01$, *** – $p<0.001$

4.6.3. Multivarijantna logistička regresiona analiza uticaja neuroloških i radioloških parametara na funkcionalni ishod AIMU

Značajne prediktorske varijable iz univarijantne analize uvrštene su u model multivarijantne logističke regresije. I u modelu multivarijantne logističke regresione analize kao statistički značajni parametri od interesa za promenu odnosa verovatnoća povoljnog i neželjenog ishoda potvrđeni su svi izuzev LuxPerf. Ponovo na porast odnosa verovatnoća povoljnog i neželjenog ishoda najviše utiče porast ATA, na način koji je već opisan u univarijantnoj analizi ($p<0.001$). Na porast odnosa verovatnoća statistički značajno utiču i porast DWI ASPECT skora ($p<0.05$) i aCBF vrednosti ($p<0.001$), a na smanjenje odnosa verovatnoća utiče porast iNIHSS ($p<0.001$). Ovaj model uz konstantu regresije uslovljava 62.3% promena odnosa verovatnoće za nastanak povoljnog i neželjenog ishoda moždanog udara (Tabela 20).

Tabela 20. Procena uticaja faktora od interesa na povoljan ishod AIMU definisan mRS-om – rezultati multivarijantne logističke regresione analize

Faktor	OR	95% CI for OR		p
		Lower	Upper	
iNIHSS	0.885	0.827	0.946	***0.0003
DWI ASPECT	1.487	1.093	2.024	*0.0116
aCBF (ml/100g/min)	1.071	1.032	1.113	***0.0003
ATA	7.363	3.034	17.871	***0.0000
Konstanta	0.013			**0.0041

* – p<0.05, ** – p<0.01, *** – p<0.001* – p<0,05, R² = 0,623

4.7. RASPODELA aCBF VREDNOSTI ZDRAVE VELIKOMOŽDANE HEMISPHERE NA OSNOVU UZRASNIH GRUPA

Vrednosti perfuzije – aCBF uredne velikomoždane hemisfere statistički značajno zavise od pripadnosti ispitanika uzrasnim grupama datim u narednoj tabeli (p<0.001). Najveća vrednost perfuzije uredne strane je u najmlađoj grupi i statistički je veća u odnosu na grupu ispitanika od 40–80 godina (p<0.01), kao i od najstarije grupe (p<0.001), čija je vrednost perfuzije uredne strane mozga statistički značajno manja no u grupi ispitanika od 40-80 godina (p<0.001) (Tabela 21).

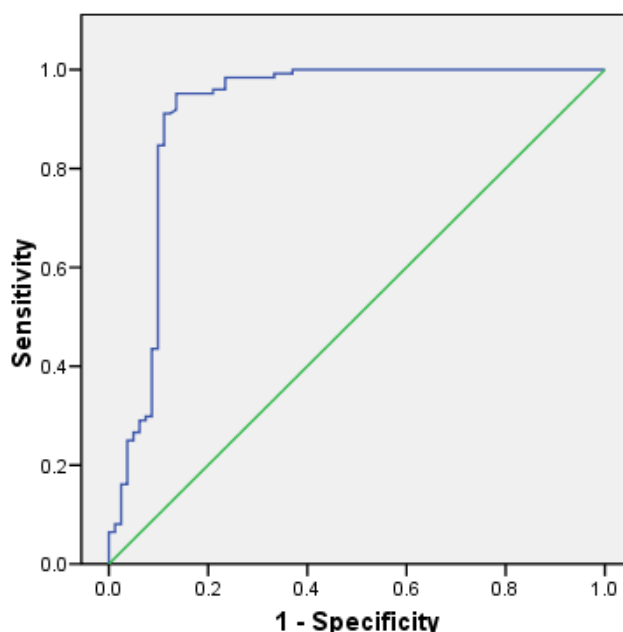
Tabela 21. Vrednosti perfuzije uredne hemisfere mozga po uzrasnim grupama ispitanika (vrednosti parametara su date kao X±SD (Me))

Parametar	Uzrasna grupa		
	<40 godina (n=12)	40–80 godina (n=154)	>80 godina (n=39)
aCBF vrednosti uredne hemisfere (ml/100g/min)	46.99±10.18 ^{b***} (48.05)	40.91±4.81 ^{c***} (40.62)	33.86±5.20 (32.84)

*** – p<0.001 (Kruskal-Wallis Test, Mann-Whitney Test); b – vs 40-48 years, c – vs >80 years

4.8. DIJAGNOSTIČKE KARAKTERISTIKE aCBF VREDNOSTI U PROCENI POVOLJNOG FUNKCIONALNOG ISHODA AIMU

U Tabeli 18 potvrđeno je da su aCBF vrednosti statistički značajno više u ispitanika sa povoljnim, no kod neželjenog funkcionalnog ishoda AIMU ($p < 0.001$). Radi utvrđivanja dijagnostičkih karakteristika vrednosti parametra aCBF u proceni očekivanog povoljnog ishoda AIMU generisana je ROC kriva u formi dijagrama koji prikazuje odnos osetljivosti i specifičnosti pri različitim nivoima odlučivanja (Grafikon 6). Izgled krive ukazuje na dobre dijagnostičke karakteristike aCBF vrednosti u proceni povoljnog funkcionalnog ishoda AIMU. Površina ispod krive iznosi 0.914 sa standardnom greškom procene od samo 0.026, tako da je statistička značajnost vrlo visoka ($p < 0.001$), a uzak 95% interval poverenja (0.862 do 0.965) ukazuje na veliku pouzdanost u zaključivanju.



Grafikon 6. ROC kriva za procenu dijagnostičkih karakteristika aCBF vrednosti u proceni povoljnog funkcionalnog ishoda AIMU

ROC analiza definiše senzitivnost i specifičnost za svaku vrednost aCBF (Tabela 22). Kada se kao presek (cut off) izabere vrednost aCBF od 19.140 zbir senzitivnosti i specifičnosti je najveći, odnosno senzitivnost iznosi 95.2%, a specifičnost je 86.4%. Prediktivna vrednost pozitivnog testa je pri ovoj cut off vrednosti 91.47%, prediktivna vrednost negativnog testa je 80.46%, a tačnost (efikasnost) metode ili procenat korektnih nalaza iznosi 91.71%. To praktično znači da 91.47% ispitanika sa aCBF većim od 19.14 ml/100g/min

imaju povoljan funkcionalni ishod AIMU, dok 80.46% ispitanika koji imaju manju aCBF vrednost od 19.14 ml/100g/min imaju neželjeni ishod AIMU.

Tabela 22. Koordinate ROC krive parametra aCBF vrednosti za utvrđivanje povoljnog funkcionalnog ishoda AIMU

aCBF (ml/100g/min)	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	Senzitivnost + specifičnost
...
18.585	0.952	0.815	1.766
18.660	0.952	0.827	1.779
18.795	0.952	0.840	1.791
18.940	0.952	0.852	1.803
19.140	0.952	0.864	1.816
19.350	0.935	0.864	1.800
19.405	0.927	0.864	1.792
19.465	0.919	0.864	1.784
...

4.9. DIJAGNOSTIČKE KARAKTERISTIKE rCBF VREDNOSTI U PROCENI POVOLJNOG FUNKCIONALNOG ISHODA AIMU

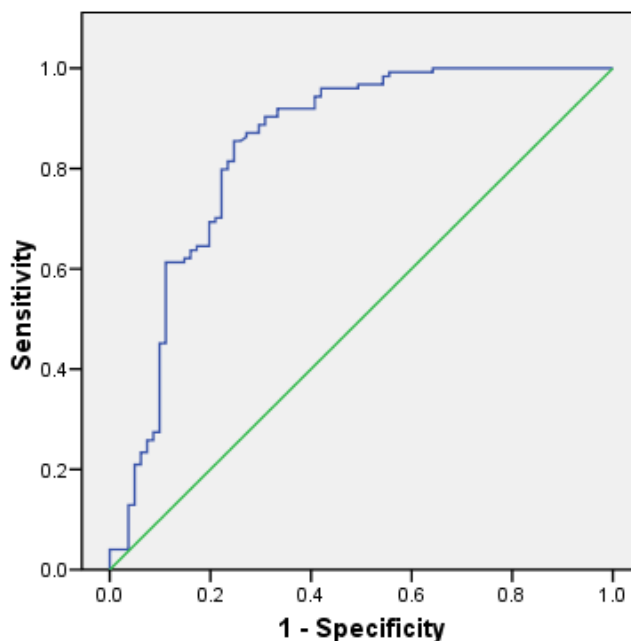
Utvrđeno je da je kod ispitanika sa povoljnim funkcionalnim ishodom AIMU srednja vrednost rCBF (procenat odnosa aCBF vrednosti pogođene i zdave strane) parametra statistički značajno viša u odnosu na ispitanike sa neželjenim funkcionalnim ishodom ($p < 0.001$) – Tabela 23.

Tabela 23. Procenat vrednosti rCBF kod povoljnog i neželjenog funkcionalnog ishoda AIMU (vrednosti parametara su date kao $X \pm SD$ (Me))

Parametar	Povoljan (mRS 0-2)	Neželjeni (mRS 3-6)
rCBF (%)	$86.58 \pm 46.45^{***}$ (65.45)	53.41 ± 32.06 (44.22)

*** – $p < 0.001$ (Mann-Whitney Test)

Radi utvrđivanja dijagnostičkih karakteristika rCBF vrednosti u proceni očekivanog povoljnog funkcionalnog ishoda AIMU dobijena je odgovarajuća ROC kriva (Grafikon 7). Izgled krive ukazuje na dobre dijagnostičke karakteristike rCBF parametra u proceni povoljnog funkcionalnog ishoda moždanog udara. Površina ispod krive iznosi 0.842 sa standardnom greškom procene od samo 0.031, tako da je statistička značajnost vrlo visoka ($p < 0.001$), pri čemu uzak 95% interval poverenja (0.781 do 0.904) ukazuje na veliku pouzdanost u zaključivanju.



Grafikon 7. ROC kriva za procenu dijagnostičkih karakteristika rCBF vrednosti u proceni povoljnog funkcionalnog ishoda AIMU

ROC analizom definisane su senzitivnost i specifičnost za svaku rCBF vrednost (Tabela 24). Kao presek (cut off) pri kome je zbir senzitivnosti i specifičnosti najveći, dobijena je rCBF vrednost od 49.70%. Tada je senzitivnost 85.5, dok je specifičnost 75.3%. Prediktivna vrednost pozitivnog testa je pri ovoj cut off vrednosti 84.13%, prediktivna vrednost negativnog testa je 61.62%, a tačnost (efikasnost) metode ili procenat korektnih nalaza iznosi 81.46%. To praktično znači da 84.13% ispitanika sa rCBF većim od 49.70 % imaju povoljan funkcionalni ishod AIMU, dok 61.62% ispitanika koji imaju manju vrednost ispitivanog parametra od 49.70 % ima neželjeni funkcionalni ishod AIMU.

Tabela 24. Koordinate ROC krive rCBF parametra za utvrđivanje povoljnog funkcionalnog ishoda AIMU

rCBF (%)	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	Senzitivnost + specifičnost
...
48.835	0.871	0.728	1.599
48.995	0.863	0.728	1.591
49.365	0.855	0.741	1.596
49.700	0.855	0.753	1.608
49.825	0.847	0.753	1.600
50.120	0.839	0.753	1.592
50.350	0.831	0.753	1.584
50.730	0.823	0.753	1.576
...

4.10. UTICAJ PRISUSTVA ATA NA NEUROLOŠKI STATUS I FUNKCIONALNI ISHOD ISPITANIKA

4.10.1. Uticaj prisustva ATA na neurološki deficit ispitanika

Vrednosti razlike NIHSS (Δ NIHSS) kao kontinualne varijable na otpustu u odnosu na vrednost na prijemu se nisu statistički značajno razlikovale u grupama sa i bez prisustva ATA, s tim da je vrednost razlika viša u grupi ispitanika sa ATA (Tabela 25).

Promena neurološkog statusa definisana NIHSS-om (Δ NIHSS) kao kategorijskom varijablom pokazala je da se raspodela promena takođe statistički značajno ne razlikuje iako je zastupljenost poboljšanog neurološkog statusa na otpustu značajno viša kod pacijenata sa prisustvom ATA (48.33%) no kod onih bez ATA (38.82%) – Tabela 17. Ni univarijantnom logističkom regresijom nije dobijena značajna uslovljenost poboljšanja ishoda na otpustu u odnosu na prijem na osnovu Δ NIHSS skora u zavisnosti od prisustva ATA.

Tabela 25. Kvalitativne i kvantitativne promene Δ NIHSS na otpustu u odnosu na prijem u odnosu na prisustvo ATA

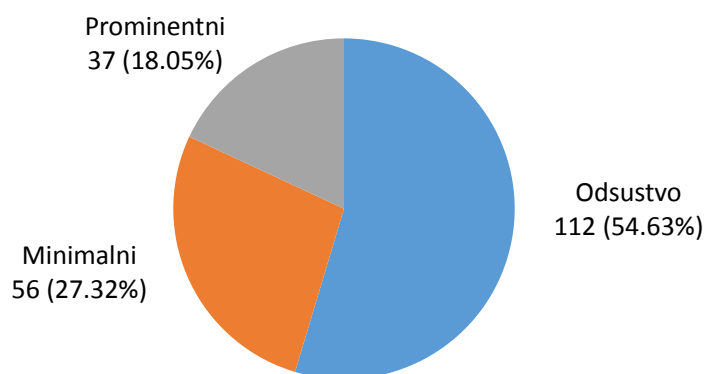
(vrednosti parametara su date kao $X \pm SD$ (Me), a kategorijske varijable apsolutnim brojevima i procentualno)

Δ NIHSS	Prisustvo ATA		Odsustvo ATA	
Bez promene	57	47.50%	42	49.41%
Poboljšanje	58	48.33%	33	38.82%
Pogoršanje	5	4.17%	10	11.76%
Ukupno	120	100.00%	85	100.00%
	Prisustvo ATA		Odsustvo ATA	
Δ NIHSS	3.69 \pm 4.39	(2.00)	2.61 \pm 5.68	(2.00)

(Mann-Whitney Test, Pearson chi square test)

4.10.2. Korelacija FLAIR i ASL sekvence MR imidžinga u detekciji kolateralala

Nalaz tranzitornih artefakta, odnosno vaskulanih hiperintenziteta-VH, na FLAIR sekvenci u detekciji kolateralala kod svih ispitanika dat je Grafikonom 8. Prisustvo VH utvrđeno je kod 93 (45.37%) ispitanika.



Grafikon 8. Zastupljenost nalaza VH na FLAIR sekvenci

Raspodela parametra VH na FLAIR sekvenci u detekciji kolateralala statistički se značajno razlikuje u odnosu na prisustvo ATA ($p < 0.001$), s tim da je detekcija kolateralala značajno zastupljenija kod ispitanika sa ATA ($p < 0.001$) (Tabela 26).

Tabela 26. VH – FLAR tranzitorni artefakti u odnosu na ATA u detekciji kolateralala
(vrednosti parametara su date kao $X \pm SD$ (Me), a kategorijske varijable apsolutnim brojevima i procentualno)

VH (FLAIR)	Prisustvo ATA ^{***}		Odsustvo ATA	
Odsutni	43	35.83%	69	81.18%
Minimalni	44	36.67%	12	14.12%
Prominentni	33	27.50%	4	4.71%
Ukupno	120	100.00%	85	100.00%

* – $p < 0.05$ (Mann-Whitney Test), *** – $p < 0.001$ (Pearson chi square test)

Univarijantnom logističkom regresionom analizom utvrđeno je da prisustvo ATA dovodi do značajnog povećanja odnosa verovatnoća za detekciju i odsustvo VH na FLAIR sekvenci, za 7.722 puta (3.993 do 14.934 puta; $p < 0.001$) – Tabela 27.

Tabela 27. Procena uticaja ATA (ASL) na VH (FLAIR) u detekciji kolateralala –
rezultati univarijantne logističke regresione analize

Faktor	OR	95% CI for OR		p
		Lower	Upper	
ATA	7.722	3.993	14.934	***0.0000

*** – $p < 0.001$

4.10.3. Uticaj prisustva ATA (ASL) i VH (FLAIR) na funkcionalni ishod ispitanika

Povoljan funkcionalni ishod AIMU statistički je zastupljeniji u prisustvu ATA ($p < 0.001$), kao i u prisustvu VH ($p < 0.01$), što znači da su oba parametra značajni u predviđanju povoljnog funkcionalnog ishoda AIMU, ali je prisustvo ATA od većeg značaja (Tabela 28).

Tabela 28. Funkcionalni ishod moždanog udara u odnosu na prisustvo ATA
(kategorijske varijable date su apsolutnim brojevima i procentualno)

		Neželjeni (mRS 3–6)		Povoljan (mRS 3–6)	
ATA ^{***}	Odsustvo (n=85)	52	61.18%	33	38.82%
	Prisustvo (n=120)	29	24.17%	91	75.83%
VH ^{**}	Odsustvo (n=112)	55	49.11%	57	50.89%
	Prisustvo (n=93)	26	27.96%	67	72.04%

** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$ (Pearson chi square test)

Univarijantnom logističkom i linearnom regresionom analizom je utvrđen statistički značajan uticaj ATA i VH na povoljan funkcionalni ishod AIMU. Prisustvo ATA dovodi do značajnog porasta odnosa verovatnoća za povoljan i neželjeni ishod AIMU i to za 4.945 puta (2.703 do 9.047; $p < 0.001$), a prisustvo VH na FLAIR-u za 2.487 puta (1.385 do 4.464; $p < 0.01$). Ovo govori u prilog većem uticaju prisustva ATA na povoljan ishod AIMU (Tabela 29).

Tabela 29. Procena uticaja prisustva ATA i VH na povoljan ishod AIMU – rezultati univarijantne logističke regresione analize.

Faktor	OR	95% CI for OR		p
		Lower	Upper	
ATA	4.945	2.703	9.047	0.0000***
VH	2.487	1.385	4.464	0.0023**

** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$

4.11. UTICAJ PRISUSTVA LUKSORNE PERFUZIJE NA NEUROLOŠKI STATUS I FUNKCIONALNI ISHOD ISPITANIKA

4.11.1. Uticaj prisustva luksorne perfuzije na neurološki deficit ispitanika

U prvom delu Tabele 30 date su promene statusa neurološkog stanja ispitanika, poređenjem statusa na osnovu NIHSS na prijemu i otpustu, u zavisnosti od modaliteta LuxPerf. Na osnovu tabele kontigencije 3x3 nije utvrđena razlika raspodele ispitanika po promeni neurološkog statusa za različite modalitete LuxPerf. Ovo znači da promene neurološkog statusa definisane kvalitativnim promenama na osnovu NIHSS ne zavise od LuxPerf.

U drugom delu Tabele 30 date su vrednosti Δ NIHSS, kao kontinualne varijable – razlike NIHSS na otpustu u odnosu na vrednost na prijemu. Kruskal Wallis-ovim testom utvrđeno je da su vrednosti ovih promena statistički značajno zavisile od modaliteta LuxPerf ($p < 0.05$). To je posledica statistički značajno više vrednosti promene Δ NIHSS u grupi sa lokalizovanom LuxPerf u odnosu na difuznu (< 0.05) i odsustvo (< 0.01) (Tabela 30).

Tabela 30. Kvalitativne i kvantitativne promene Δ NIHSS na otpustu u odnosu na prijem u odnosu na modalitete LuxPerf

(vrednosti parametara su date kao $X \pm SD$ (Me), a kategorijske varijable apsolutnim brojevima i procentualno)

Δ NIHSS	LuxPerf					
	Odsustvo		Lokalizovana		Difuzna	
Bez promene	78	48.75%	9	36.00%	12	60.00%
Poboljšanje	68	42.50%	16	64.00%	7	35.00%
Pogoršanje	14	8.75%	0	0.00%	1	5.00%
Ukupno	160	100.00%	25	100.00%	20	100.00%
	***		***		**	
Δ NIHSS *	2.92 \pm 5.09 (2.00)		5.60 \pm 4.43 ^{a***b*} (4.00)		2.90 \pm 4.02 (2.00)	

* – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$ (Kruskal Wallis Test, Mann-Whitney test)

a – vs None Lux Perf, b – vs Diffused

Poređenjem vrednosti NIHSS na otpustu i prijemu (Wilcoxon Signed Ranks Test) ostvarena su statistički značajna sniženja za odsustvo i lokalizovanu (< 0.001), kao i za difuznu LexPerf (< 0.01) – Tabela 31.

Tabela 31. Vrednosti NIHSS na otpustu u odnosu na prijem u odnosu na modalitete LuxPerf (vrednosti parametara su date kao $X \pm SD$ (Me))

NIHSS	LuxPerf					
	Odsustvo		Lokalizovana		Difuzna	
iNIHSS	9.64 \pm 8.34 ^{***} (7.00)		10.08 \pm 6.27 ^{***} (9.00)		5.80 \pm 4.91 ^{**} (3.50)	
dNIHSS	6.72 \pm 7.38 (4.00)		4.48 \pm 4.68 (4.00)		2.90 \pm 2.49 (2.00)	

** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$ (Wilcoxon Signed Ranks Test)

Grupisanjem lokalizovanog i difuznog modaliteta u jednu grupu, sa prisutnom LuxPerf nasparam modaliteta koji znači odsustvo LuxPerf dobijaju se podaci dati u Tabeli 32. Poređenjem statusa na osnovu NIHSS na prijemu i otpustu, nije utvrđena razlika raspodele ispitanika po promeni neurološkog statusa u odnosu na prisustvo LexPerf, te promene neurološkog statusa definisane kvalitativnim promenama na osnovu NIHSS ne zavise od LuxPerf.

Mann-Whitney testom je utvrđeno da je vrednost promena NIHSS statistički značajno viša kod ispitanika sa LuxPerf (<0.05). Poređenjem vrednosti NIHSS na otpustu i prijemu (Wilcoxon Signed Ranks Test) ostvarena su statistički značajna sniženja i za ispitanike sa i bez LuxPerf (<0.001) Tabela 33.

Tabela 32. Kvalitativne i kvantitativne promene NIHSS na otpustu u odnosu na prijem u odnosu na prisustvo LuxPerf

(vrednosti parametara su date kao $X \pm SD$ (Me), a kategorijske varijable apsolutnim brojevima i procentualno)

Δ NIHSS	LuxPerf			
	Odsustvo		Prisustvo	
Bez promene	78	48.75%	21	60.00%
Poboljšanje	68	42.50%	23	37.14%
Pogoršanje	14	8.75%	1	2.86%
Ukupno	160	100.00%	45	100.00%
	LuxPerf			
	Odsustvo		Prisustvo	
Δ NIHSS	2.92 ± 5.09	(2.00)	$4.40 \pm 4.42^*$	(4.00)

* – $p < 0.05$ (Mann-Whitney test)

Tabela 33. Vrednosti NIHSS na otpustu u odnosu na prijem u odnosu na prisustvo LuxPerf

(vrednosti parametara su date kao $X \pm SD$ (Me), a kategorijske varijable apsolutnim brojevima i procentualno)

NIHSS	LuxPerf			
	Odsustvo		Prisustvo	
iNIHSS	$9.64 \pm 8.34^{***}$	(7.00)	$8.18 \pm 6.04^{***}$	(8.00)
dNIHSS	6.72 ± 7.38	(4.00)	3.78 ± 3.91	(2.00)

– $p < 0.001$ (Wilcoxon Signed Ranks Test)

Univarijantnom logističkom i linearnom regresionom analizom nije utvrđen statistički značajan uticaj LuxPerf na poboljšanje neurološkog statusa na otpustu u odnosu na prijem praćenjem NIHSS statusa (Tabela 34).

Tabela 34. Procena uticaja LuxPerf na poboljšanje neurološkog statusa na ishodu u odnosu na prijem – rezultati univarijantne logističke regresione analize

Faktor	OR	95% CI for OR		p
		Lower	Upper	
LuxPerf	1.414	0.729	2.746	0.3055

4.11.2.Uticaj prisustva luksorne perfuzije na funkcionalni ishod ispitanika

Na osnovu podataka u Tabeli 35, primenom Perason chi square testa na osnovu vrednosti mRS skora utvrđeno je da je povoljan funkcionalni ishod AIMU statistički češći pri postojanju, no pri odsustvu LuxPerf ($p < 0.05$).

Tabela 35. Zastupljenost Lux Perf kod povoljnog i neželjenog funkcionalnog ishoda AIMU (vrednosti parametara su date kao $X \pm SD$ (Me), a kategorijske varijable apsolutnim brojevima i procentualno)

Parametar		Povoljan (mRS 0-2)		Neželjeni (mRS 3-6)*	
LuxPerf*	Prisustvo (n=45)	36	80.00%	9	20.00%
	Odsustvo (n=160)	88	55.00%	72	45.00%

** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$ (Mann-Whitney Test, Pearson chi square test)

Univarijantnom logističkom regresionom analizom utvrđeno je da prisustvo LuxPerf dovodi do značajnog porasta odnosa verovatnoća za povoljan i neželjeni funkcionalni ishod AIMU i to za 3.273 puta (1.479 do 7.241; $p < 0.01$) – Tabela 36.

Tabela 36. Procena uticaja LuxPerf na povoljan funkcionalni ishod AIMU – rezultati univarijantne logističke regresione analize

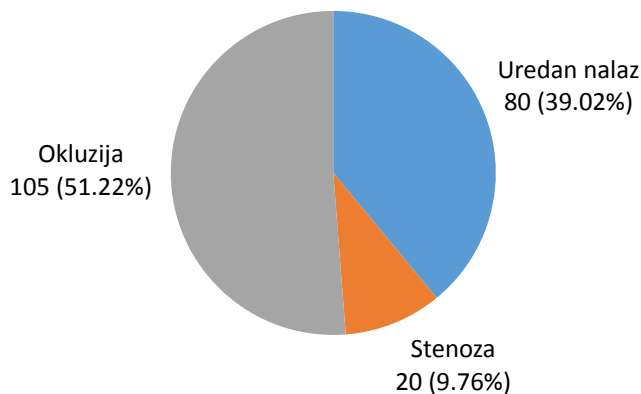
Faktor	OR	95% CI za OR		p
		Lower	Upper	
LuxPerf	3.273	1.479	7.241	**0.0034

** – $p < 0.01$

4.12. KORELACIJA RADIOLOŠKIH VARIJABLI U DETEKCIJI VASKULARNOG SUPSTRATA ISPITANIKA

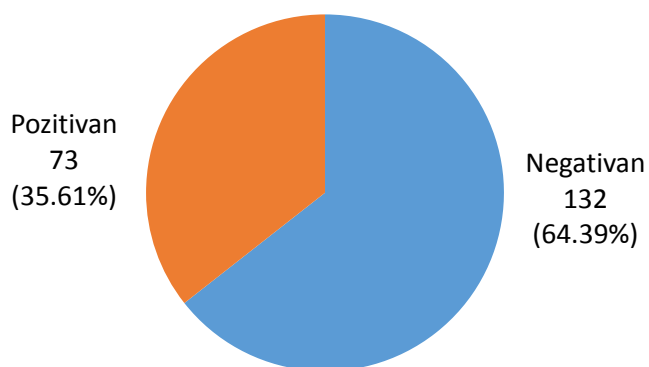
4.12.1. Raspodela nalaza TOF-MRA i SWAN sekvence

Na grafikonu 9 data je raspodela nalaza u smislu detekcije lezije (okluzije ili stenoze) na 3D TOF-MRA sekvenci. Pozitivan nalaz, odnosno prisustvo stenoze ili okluzije, utvrđen je kod 125 (71.98%) ispitanika.



Grafikon 9. Zastupljenost nalaza 3D TOF-MRA sekvence

Raspodela nalaza u smislu detekcije tromba na SWAN sekvenci data je na Grafikonu 11. Pozitivan nalaz, odnosno prisustvo tromba na SWAN sekvenci utvrđen je kod 73 (35.61%) svih ispitanika.



Grafikon 10. Zastupljenost nalaza SWAN sekvence

4.12.2. Korelacija TOF-MRA i SWAN nalaza

U Tabeli 37 data je raspodela nalaza na 3D TOF-MRA sekvenci u odnosu na detekciju tromba na SWAN sekvenci. Evidentno je potpuno slaganje negativnih nalaza, ali i bolje slaganje pozitivnog SWAN nalaza- detekcija tromba sa nalazom okluzije, no sa nalazom stenozе na TOF-MRA. Stoga je utvrđena statistički značajna razlika nalaza tromba na SWAN sekvenci i nalaza okluzije ili stenozе na TOF-MRA sekvenci, na nivou od $p < 0.001$. Taj nivo značajnosti ostaje i pri grupisanju TOF-MRA nalaza okluzije i stenozе u jedinstveni pozitivni nalaz, gde je uočljivo neslaganje pozitivnih nalaza, koje je zastupljeno kod 52 (41.60%) ispitanika.

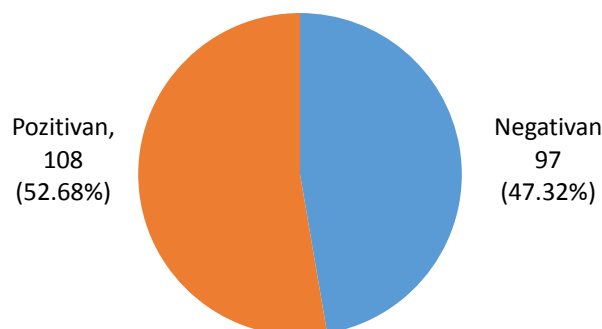
Tabela 37. Korelacija TOF-MRA nalaza u odnosu na detekciju tromba na SWAN sekvenci (kategorijske varijable date su apsolutnim brojevima i procentualno)

SWAN tromb	3D TOF-MRA nalaz					
	Negativan		Stenoza		Okluzija	
Prisustvo	0	0.00%	4	20.00%	69	65.71%
Odsustvo	80	100.00%	16	80.00%	36	34.29%
3D TOF-MRA pozitivan nalaz (stenoza i okluzija)						
SWAN tromb	Odsustvo		Prisustvo			
Prisustvo	0	0.00%	73	58.40%		
Odsustvo	80	100.00%	52	41.60%		
Ukupno	80	100.00%	125	100.00%		

*** – $p < 0.001$ (Pearson chi square test)

4.12.3. Raspodela nalaza ABS ispitanika

Pozitivan nalaz ABS utvrđen je kod 108 (52.68%) ispitanika.



Grafikon 11. Zastupljenost nalaza ABS sekvence

4.12.4. Korelacija 3D TOF-MRA i ABS nalaza

U Tabeli 38 data je raspodela 3D TOF-MRA nalaza u odnosu na nalaz ABS-a. Evidentno je 95% slaganje negativnih nalaza, i ujednačenija raspodela pozitivnih nalaza ABS u odnosu na nalaze stenoze i okluzije na 3D TOF-MRA. Stoga je utvrđena statistički značajna razlika nalaza ABS i 3D TOF-MRA nalaza, na nivou od $p < 0.001$. Taj nivo značajnosti ostaje i pri grupisanju nalaza stenoze i okluzije u jedinstveni pozitivni 3D TOF-MRA nalaz, ali je s obzirom na 83.20% slaganja pozitivnih nalaza bolja je saglasnost ABS, no SWAN trombnalaza sa pozitivnim 3D TOF-MRA nalazom.

Tabela 38. Korelacija 3D TOF-MRA nalaza u odnosu na ABS

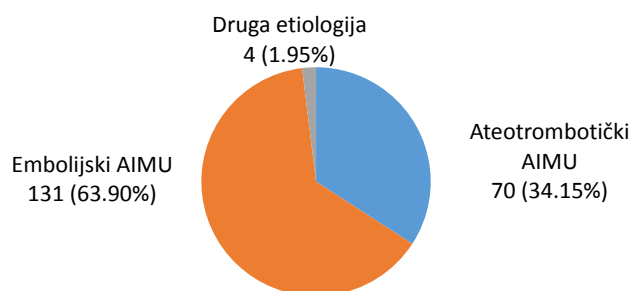
(kategorijske varijable date su apsolutnim brojevima i procentualno)

ABS	3D TOF-MRA nalaz					
	Negativan		Stenoza		Okluzija	
Prisustvo	4	5.00%	15	75.00%	89	84.76%
Odsustvo	76	95.00%	5	25.00%	16	15.24%
3D TOF-MRA pozitivan nalaz (stenoza i okluzija)						
ABS	Odsustvo		Prisustvo			
Prisustvo	4	5.00%	104	83.20%		
Odsustvo	76	95.00%	21	16.80%		
Ukupno	80	100.00%	20	100.00%		

*** – $p < 0.001$ (Pearson chi square test)

4.12.5. Zastupljenost vrste moždanog udara prema TOAST klasifikaciji

Na grafikonu 12 data je raspodela vrste moždanog udara (embolijski, trombotički, drugi uzrok). Najbrojniji je embolijski AIMU, zastupljen kod 131 (63.90%), trombotički kod 70 (34.15%), a 4 moždana udara su druge etiologije.



Grafikon 12. Zastupljenost vrsta moždanog udara prema TOAST klasifikaciji

4.12.5.1. Korelacija radioloških i neuroloških varijabli u sklopu detekcije mesta oštećenog protoka

U Tabeli 39 data je raspodela vrste moždanog udara u odnosu na prisustvo ABS-a i detekciju SWAN tromba. U okviru nalaza ABS i tromba na SWAN sekvenci statistički značajno je veće prisustvo njihovih pozitivnih nalaza kod embolijskog, no kod trombotičnog AIMU ($p < 0.001$). Poređenjem zastupljenosti pozitivnih nalaza ABS i SWAN tromba utvrđeno je statistički značajno više prisustvo pozitivnih nalaza SWAN tromba, no pozitivnih nalaza ABS, kako kod embolijskog ($p < 0.01$), tako i kod trombotičnih ($p < 0.001$) AIMU. Ovo govori u prilog većoj osetljivosti detekcije tromba na SWAN sekvenci u odnosu na ABS.

Tabela 39. Vrsta AIMU u odnosu na nalaze ABS i SWAN tromba
(kategorijske varijable date su apsolutnim brojevima i procentualno)

		Vrsta AIMU					
		Trombotični		Embolijski		Drugi	
ABS	Prisustvo	9	12.86%	63	48.09% ^{a***}	1	25.00%
	Odsustvo	61	87.14%	68	51.91%	3	75.00%
SWAN tromb	Prisustvo	21	30.00% ^{b***}	86	65.65% ^{a***,b**}	1	25.00%
	Odsustvo	49	70.00%	45	34.35%	3	75.00%

** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$, a – vs Thrombotic, b – vs ABS (Pearson chi square test)

4.13. FLAIR SEKVENCA U PROCENI TEMPORALNE EVOLUCIJE IMU

FLAIR je negativan ukoliko ASPECT skor =10, a ukoliko je ASPECT skor <10 FLAIR je pozitivan. U grupi ispitanika sa AIMU FLAIR je isključivo pozitivan, dok je u grupi sa HAIMU prisutno i postojanje negativnog FLAIR-a, koji je u ovom slučaju i statistički značajno zastupljeniji od pozitivnog ($p < 0.001$) (Tabela 40). Na osnovu navedenog i podataka u Tabeli 22,

Tabela 40. Prisustvo negativne i pozitivne FLAIR sekvence kod ispitanika sa HAIMU i AIMU
(kategorijske varijable date su apsolutnim brojevima i procentualno)

		HAIMU		AIMU	
		FLAIR ^{***}	Negativan	59	80.82% ^{***}
	Pozitivan	14	19.18%	132	11.36%
Ukupno		73	100.00%	132	100.00%

*** – $p < 0.001$ (Pearson chi square test)

postoji statistički značajna razlika u prisustvu negativnog i pozitivnog FLAIR-a između HAIMU i AIMU grupe ispitanika ($p < 0.001$).

U grupi ispitanika sa HAIMU je nešto viša vrednost DWI ASPECT skora, kod kojih je negativan FLAIR, ali ne i statistički značajno viša u odnosu na ispitanike sa pozitivnom FLAIR sekvencom (Tabela 41).

Tabela 41. Vrednosti DWI ASPECT skora kod pozitivne i negativne FLAIR sekvence u grupi ispitanika sa HAIMU

(vrednosti parametara su date kao $X \pm SD$ (Me))

	Negativan FLAIR	Pozitivan FLAIR
DWI ASPECT skor	8.05 \pm 1.93 (9.00)	7.64 \pm 1.32 (7.00)

(Mann-Whitney Test)

U grupi ispitanikasa HAIMU postoji veoma slaba pozitivna korelacija DWI I FLAIR vrednosti ASPECT skora ($\rho = 0.21$) koja statistički nije značajna, ali u grupi ispitanika sa AIMU korelacija ova dva parametra je pozitivna, veoma visoka ($\rho = 0.91$) i statistički veoma značajna ($p < 0.001$) – Tabela 42.

Tabela 42. Korelacije DWI i FLAIR ASPECT skora u grupi ispitanika sa HAIMU i AIMU

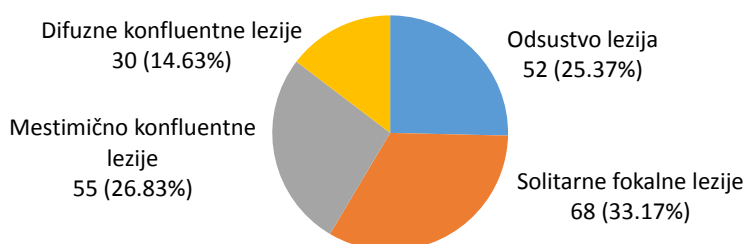
(date su vrednosti Spearmanovog koeficijenta korelacije ρ)

HAIMU	AIMU
0.21	0.91***

*** – $p < 0.001$

4.14. LEUKOARAILOZA U PREDIKCIJI FUNKCIONALNOG ISHODA AIMU

Na grafikonu 13 data je raspodela modaliteta LA. Najbrojniji modalitet su pojedinačne lezije, registrovan kod 68 (33.17%) ispitanika. Od ukupnog broja ispitanika, kod nešto voše od četvrtine (25.37%) nije registrovana LA.



Grafikon 13. Zastupljenost modaliteta LA prema Fazekas skali

U Tabeli 43 dati su ishodi AIMU i aCBF vrednosti u odnosu na modalitete LA. Evidentno je da je zastupljenost lošijeg funkcionalnog ishoda u porastu sa modalitetima LA što ukazuje da LA korelira sa lošijim funkcionalnim ishodom. Svođenjem tabele kontigencije na tip 2×2, utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti povoljnih i neželjenih ishoda u prisustvu i odsustvu LA ($p < 0.05$), pri čemu je povoljan ishod statistički povezan sa odsustvom LA. Kruskal-Wallis Testom utvrđeno je da aCBF vrednosti statistički značajno zavise od modaliteta LA ($p < 0.05$), odnosno da se aCBF vrednosti smanjuju ako je LA izraženija. Vrednost aCBF u prisustvu LA statistički je značajno niža, no u njenom odsustvu ($p < 0.01$).

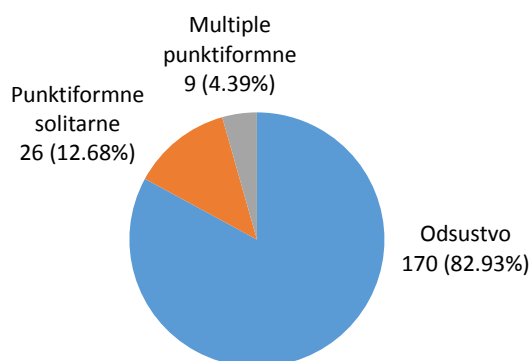
Tabela 43. Funkcionalni ishod AIMU i aCBF vrednosti u odnosu na prisustvo LA (vrednosti parametara su date kao $X \pm SD$ (Me), a kategorijske varijable apsolutnim brojevima i procentualno)

		Leukoaraioza							
		0 (n=52)		1 (n=68)		2 (n=55)		3 (n=30)	
Funkcionalni ishod									
Povoljan (mRS 0-2)		39	75.00%	42	61.76%	27	49.09%	16	53.33%
Neželjeni (mRS 3-6)		13	25.00%	26	38.24%	28	50.91%	14	46.67%
Loš (mRS 3-5)		11	21.15%	21	30.88%	25	45.45%	13	43.33%
Letalni (mRS 6)		2	3.85%	5	7.35%	3	5.45%	1	3.33%
Funkcionalni ishod*		LA (odsustvo)				LA (prisustvo)			
Povoljan (mRS 0-2)		39	75.00%					85	55.56%
Neželjeni (mRS 3-6)		13	25.00%					68	44.44%
		LA (Fazekas)							
		0		1		2		3	
aCBF*		36.07±23.50		30.21±22.88		25.04±13.12		25.50±11.55	
(ml/100g/min)		(26.22)		(21.17)		(19.59)		(20.48)	
		LA (odsustvo)				LA (prisustvo)			
aCBF		36.07±23.50** (26.22)				27.43±17.99 (21.03)			
(ml/100g/min)									

** – $p < 0.01$ (Pearson chi square test, Mann-Whitney Test) * – $p < 0.05$ (Kruskal-Wallis Test)

4.15. MIKROKRVARENJA U PREDIKCIJI FUNKCIONALNOG ISHODA AIMU

Na grafikonu 14 data je raspodela zastupljenosti CMBs. Svega 35 (17.07%) ispitanika imalo je mikrokrvarenja, pri čemu se samo kod 9 (4.39%) ispitanika radilo o multiplim CMBs.



Grafikon 14. Zastupljenost CMBs

Tabela 44. Funkcionalni ishod AIMU i aCBF vrednosti u odnosu na prisustvo CMBs (vrednosti parametara su date kao $X \pm SD$ (Me), a kategorijske varijable apsolutnim brojevima i procentualno)

	Mikrokrvarenja					
	Odsustvo (n=170)		Nekoliko (n=26)		Multipla (n=9)	
Funkcionalni ishod						
Povoljan (mRS 0–2)	106	62.35%	14	53.85%	4	44.44%
Neželjeni (mRS 3–6)	64	37.65%	12	46.15%	5	55.56%
Loš (mRS 3–5)	55	32.35%	10	38.46%	5	55.56%
Letalni (mRS 6)	9	5.29%	2	7.69%	0	0.00%
Funkcionalni ishod						
	CBMs prisustvo			CBMs odsustvo		
Povoljan (mRS 0–2)	106	62.35%	18	51.43%		
Neželjeni (mRS 3–6)	64	37.65%	17	48.57%		
CBMs						
	Odsustvo		Nekoliko		Multipla	
aCBF (ml/100g/min)	29.68±20.34 (21.50)		29.08±18.42 (22.16)		30.12±15.27 (24.50)	
CBMs prisustvo						
aCBF (ml/100g/min)	29.68±20.34 (21.50)		29.35±17.45 (22.82)			

Kako je broj multiplih CMBs mali, u Tabeli 44 dati su ishodi AIMU i aCBF vrednosti u odnosu na tip, ali i samo prisustvo CMBs. Na osnovu podataka u tabeli, iako je zastupljenost ispitanika sa neželjenim ishodom viša kod ispitanika sa no bez CMBs, nije utvrđena statistički značajna razlika. Takođe, aCBF vrednosti su veoma slične i kod ispitanika sa malim brojem i multiplim krvarenjima i kod ispitanika gde postoje i ne postoje, pa nije u potpunosti, odnosno statistički značajno potvrđena hipoteza da su CMBs povezana sa lošijim ishodom i nižim aCBF vrednostima.

4.16. RASPODELA NEUROLOŠKIH I RADIOLOŠKIH VARIJABLI KOD ISPITANIKA SA TANDEM LEZIJAMA

Kao što je navedeno u Tabeli 1, 29 (14.15%) ispitanika ima AIMU po tipu tandem lezija. Zastupljenost funkcionalnog ishoda AIMU, definisan parametrom mRS, vrednosti aCBF i ASPECT skor poremećaja perfuzije na ASL sekvenci dati su u Tabeli 45. Kod ispitanika sa tandem lezijama i lezijama koje zahvataju dva vaskularna korita statistički su zastupljeniji neželjeni no povoljan funkcionalni ishod ($p < 0.001$), što je potvrđeno i statistički značajno drugačijom raspodelom ishoda ($p < 0.001$), pri kojoj su zastupljeniji i loš i smrtonosan ishod. Takođe, kod ispitanika sa zahvaćenošću dve vaskularne teritorije niže su vrednosti aCBF, kao i ASL ASPECT skora ($p < 0.001$).

Tabela 45. Funkcionalni ishod AIMU, aCBF vrednost i ASL ASPECT skor u odnosu na zastupljenost vaskularnih teritorija

(vrednosti parametara su date kao $X \pm SD$ (Me), a kategorijske varijable apsolutnim brojevima i procentualno)

		Jedna vaskularna zona (n=124)		Dve vaskularne zone (n=81)	
Funkcionalni ishod ^{***}	Povoljan (mRS 0-2)	116	65.91%	8	27.59%
	Neželjeni (mRS 3-6)	60	34.09%	21	72.41% ^{***}
	Loš (mRS 3-5)	54	30.68%	16	55.17%
	Letalni (mRS 6)	6	3.41%	5	17.24%
aCBF (ml/100g/min)	30.89 \pm 20.26 ^{***} (22.79)		21.90 \pm 15.10 (17.36)		
ASL ASPECT skor	5.12 \pm 3.63 ^{***} (6.00)		2.34 \pm 3.25 (0.00)		

^{***} – $p < 0.001$ (Pearson chi square test, Mann-Whitney Test)

4.17. UTICAJ SVIH ISPITIVANIH RADIOLOŠKIH I NEUROLOŠKIH VARIJABLI U PREDIKCIJI FUNKCIONALNOG ISHODA AIMU ISPITANIKA

U Tabeli 46 date su, u odnosu na funkcionalni ishod AIMU, vrednosti DWI i ASL ASPECT skora, aCBF, rCBF vrednosti, starosti ispitanika, kao i zastupljenost ispitanika po starosnim grupama, polu, po nepostojanju pada perfuzije (ASL ASPECT skor = 10), negativnoj difuziji (DWI ASPECT skor =10) i pogođenoj hemisferi moždanog udara.

Na osnovu podataka u Tabeli 46 i odgovarajućih statističkih testova utvrđeno je da su vrednosti DWI i ASL ASPECT skora, rCBF, kao i aCBF vrednosti statistički značajno povezane sa ishodom AIMU (Kruskal-Wallis Test), a Mann-Whitney testom je utvrđeno da su ovi parametri statistički značajno viših vrednosti kod povoljnog no kod neželjenog funkcionalnog ishoda ($p < 0.001$).

Starost ispitanika, kao kontinualna varijabla takođe je statistički značajno povezana sa ishodom AIMU ($p < 0.01$, ANOVA), a ispitanici sa neželjenim ishodom statistički su značajno stariji od ispitanika sa povoljnim ishodom, što je utvrđeno Studentovim t-testom nezavisnih uzoraka ($p < 0.001$). Podelom ispitanika po starosnim grupama dobija se raspodela prema ishodima koja je prikazana u tabeli. Zbog malog broja ispitanika mladih od 40 godina, izvršeno je njihovo udruživanje sa ispitanicima starosne grupe od 41-80 godina. Poređenjem sa starosnom grupom od preko 80 godina, χ^2 testom utvrđeno je da je zastupljenost ispitanika starijih od 80 godina statistički značajno viša kod neželjenih (27.16%) no kod povoljnog (15.32%) funkcionalnog ishoda AIMU ($p < 0.05$).

Polna struktura nije bitno uticala na ishod moždanog udara.

Sa ishodom AIMU statistički je značajno povezan i pad perfuzije ($p < 0.05$), što je utvrđeno Kruskal-Wallis testom. Kod neželjenih ishoda Mann-Whitney testom utvrđeno je statistički značajno više ispitanika sa padom perfuzije (ASL ASPECT skor < 10) ($p < 0.01$).

Negativna difuzija je generalno zastupljena kod malog broja ispitanika, kod 7 (5.65%) ispitanika sa povoljnim funkcionalnim ishodom, odnosno kod 3 (3.70%) ispitanika sa neželjenim ishodom, dok je slična zastupljenost moždanog udara leve i desne velikomoždane hemisfere, sa blago višim procentom zahvaćenosti leve strane, a ishod moždanog udara ne zavisi značajno od ova dva parametra.

Tabela 46. Vrednost ispitivanih parametara i zastupljenost ispitanika po navedenim karakteristikama u odnosu na funkcionalni ishod AIMU

(vrednosti parametara su date kao $X \pm SD$ (Me), a kategorijske varijable apsolutnim brojevima i procentualno)

Parametar	Funkcionalni ishod			
	Povoljan (mRS 0-2) (n=124)	Neželjeni (mRS 3-6) (n=81)	Loš (mRS 3-5) (n=70)	Letalni (mRS 6) (n=11)
ASPECT score DWI ***	8.16±1.19 *** (9.00)	6.17±2.46 (7.00)	6.39±2.28 (7.00)	4.82±3.2 (5.0)
ASPECT score ASL ***	6.18±3.28 *** (7.00)	2.51±3.18 (0.00)	2.81±3.24 (0.50)	0.55±1.81 (0.00)
aCBF *** (ml/100g/min)	36.35±21.38 *** (26.62)	19.32±11.10 (16.32)	20.22±11.69 (16.81)	13.64±1.33 (13.87)
rCBF *** (%)	86.58±46.44 *** (65.45)	53.41±32.06 (44.22)	70.73±14.53 (71.71)	69.11±20.88 (70.62)
Starost **	63.14±15.08 (64.68)	70.51±15.39 (71.53) ***	70.73±14.53 (71.71)	69.11±20.88 (70.62)
Starosna grupa	<40 god. 9 (7.26%) 40-80 god. 96 (77.42%) >80 god. 19 (15.32%)	3 (3.70%) 56 (69.14%) 22 (27.16%) *	2 (2.86%) 50 (71.43%) 18 (25.71%)	1 (9.09%) 6 (54.55%) 4 (36.36%)
Pol	Ženski 58 (46.77%) Muški 66 (53.23%)	39 (48.15%) 42 (51.85%)	32 (45.71%) 38 (54.29%)	7 (63.64%) 4 (36.36%)
Pad perfuzije * (ASPECT _{ASL} <10)	Ne 10 (8.06%) Da 114 (91.94%)	0 (0.00%) 81 (100.00%) **	0 (0.00%) 70 (100.00%)	0 (0.00%) 11 (100.00%)
Negativna difuzija (ASPECT _{DWI} =10)	Ne 117 (94.35%) Da 7 (5.65%)	78 (96.30%) 3 (3.70%)	68 (91.14%) 2 (2.86%)	10 (90.91%) 1 (9.09%)
Hemisfera infarkta	Leva 70 (56.45%) Desna 54 (43.55%)	42 (51.85%) 39 (48.15%)	37 (52.86%) 33 (47.14%)	5 (45.45%) 6 (54.55%)

* – p<0.05, ** – p<0.01, *** – p<0.001

(Kruskal-Wallis Test, Mann-Whitney Test, Independent Samples Student t-test, Pearson chi square test)

Univarijantnom logističkom regresijom utvrđeno je da jedinični porast DWI ASPECT skora dovodi do statistički značajnog smanjenja odnosa verovatnoća za neželjeni i povoljan ishod AIMU za 47% (34.5 do 57.2%; $p < 0.001$). Jedinični porast ASL ASPECT skora dovodi do statistički značajnog smanjenja spomenutog odnosa verovatnoća za 26.1% (19 do 32.5%; $p < 0.001$). Jedinični porast aCBF vrednosti dovodi do statistički značajnog smanjenja odnosa verovatnoća za neželjeni i povoljan ishod moždanog udara za 11% (6.9 do 15%; $p < 0.001$), a rCBF vrednosti 3% (1.7 do 4.2%; $p < 0.001$). Istom analizom utvrđeno je da porast starosti za godinu dana povećava odnos verotnoća za neželjen i povoljan ishod za 3.4% (1,3 do 5.5%; $p < 0.01$). Pripadnost ispitanika starosnoj grupi od preko 80 godina nije se pokazala kao statistički značajan faktor od interesa za ishod AIMU ($p = 0.0580$), kao ni pol ispitanika. Univarijantna logistička regresija nije pokazala kao statistički značajne parametre na ishod moždanog udara pad perfuzije, negativnu difuziju i stranu zahvaćenu moždanim udarom (Tabela 47).

Tabela 47. Procena uticaja faktora od interesa na neželjeni ishod AIMU – rezultati univarijantne logističke regresione analize

Faktor	OR	95% CI for OR		p
		Lower	Upper	
DWI ASPECT skor	0.530	0.428	0.655	*** 0.0000
ASL ASPECT skor	0.739	0.675	0.810	*** 0.0000
aCBF (ml/100g/min)	0.890	0.850	0.931	*** 0.0000
rCBF (%)	0.970	0.958	0.983	*** 0.0000
Starost	1.034	1.013	1.055	** 0.0012
Starosna grupa >80 godina	1.939	0.978	3.845	0.0580
Pol- ženski	0.946	0.540	1.658	0.8473
Pad perfuzije ($ASPECT_{ASL} < 10$)	$1.15 \cdot 10^9$	7.856	0.000	0.9987
Negativna difuzija ($ASPECT_{DWI} = 10$)	0.643	0.161	2.562	0.5311
Infarkt leve hemisfere	1.204	0.686	2.112	0.5180

** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$

Uvrštavanjem varijabli koje su se u univarijantnoj logističkoj regresiji pokazale kao statistički značajni faktori od interesa za promene odnosa verovatnoća za neželjeni i povoljan ishod AIMU formiran je polazni model za sprovođenje multivarijantne logističke regresije. Korišćenjem Backward Conditional metoda dobijen je model koji objašnjava 55.1% varijabilneta odnosa verovatnoća neželjenog i povoljnog funkcionalnog ishoda AIMU. Uz konstantu, ovaj model čine DWI ASPECT skor, aCBF i rCBF vrednosti. Na smanjenje odnosa verovatnoća neželjenog/povoljnog odnosa utiču povećanje DWI ASPECT skora i porast aCBF vrednosti, dok na povećanje odnosa verovatnoća utiče rCBF (Tabela 48).

Tabela 48. Procena uticaja faktora od interesa na neželjeni ishod AIMU – rezultati multivarijantne logističke regresione analize

Faktor	OR	95% CI for OR		p
		Lower	Upper	
DWI ASPECT skor	0.553	0.425	0.718	***0.0000
aCBF (ml/100g/min)	0.717	0.626	0.822	***0.0000
rCBF (%)	1.099	1.049	1.153	***0.0001
Konstanta	104.450			***0.0001

*** – $p < 0.001$, $R^2 = 0.551$

4.18. ZNAČAJ POTENCIJALNO REVERZIBILNOG TKIVA U PREDIKCIJI ISHODA AIMU

Multivarijantnom binarnom logističkom regresijom nad modelom u koji su bezuslovno uvršteni parametri mismatch DWI/ASL ASPECT score i aCBF vrednosti, oba parametra su potvrđena kao statistički značajni faktori od uticaja na promenu odnosa verovatnoća za neželjeni i povoljan ishod AIMU. Model koji čine ova dva parametra i konstanta regresije objašnjava 38.4% varijabilnosti odnosa verovatnoća za neželjeni i povoljan ishod moždanog udara (Tabela 49). U ovom modelu porast i jednog i drugog parametra statistički značajno smanjuju odnos verovatnoća za neželjeni i povoljan ishod.

Tabela 49. Procena uticaja faktora od interesa na neželjeni funkcionalni ishod AIMU – rezultati multivarijantne logističke regresione analize nad modelom u koji su uvršteni mismatch DWI/ASL ASPECT skor i aCBF vrednosti

Faktor	OR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Mismatch DWI/ASL ASPECT score	0.353	0.202	0.616	***0.0002
aCBF (ml/100g/min)	0.556	0.458	0.675	***0.0000
Konstanta	36.699			0.0000

*** – $p < 0.001$, $R^2 = 0.384$

4.19. MR IMIDŽING U TERAPIJI AIMU

4.19.1. Raspodela ispitanika prema primenjenoj terapiji

Kod najvećeg procenta ispitanika je primenjena intravenska tromboliza (IVT), rtPA, dok je endovaskularni tretman – MT primenjen kod svega 5,85% ispitanika, a 3,41% ispitanika je sa kombinovanom terapijom (Tabela 50).

Tabela 50. Procentualna zastupljenost tipova terapije

Terapija*	n	%
MT	12	5.85%
IVT	159	77.56%
Druga	41	20.00%

* – kod 7 (3.41%) pacijenata primenjen je i MT i IVT

4.19.2. Efekat MT na osnovu neuroloških varijabli

Funkcionalni ishod kod ispitanika koji su na MT u odnosu na iNIHSS, kao i vrednosti inicijalnog i izlaznog NIHSS date su u Tabeli 51. Evidentno je da je i za povoljan i za nepovoljan ishod na osnovu iNIHSS prisutan neurološki deficit koji ukazuje na umeren ka teškom ili samo na težak moždani udar. Vrednosti NIHSS na otpustu su niže no na prijemu i kod povoljnog i kod nepovoljnog ishoda moždanog udara, no bez statistički značajne razlike. Evidentno je da je ovo smanjenje znatno izraženije kod pacijenata sa povoljnim ishodom moždanog udara.

Tabela 51. Funkcionalni ishod AIMU, na osnovu mRS, u odnosu na težinu neurološkog deficita na osnovu iNIHSS skora za ispitanike kod kojih je primenjena MT

(vrednosti parametara su date kao $X \pm SD$ (Me), a kategorijske varijable apsolutnim brojevima i procentualno)

iNIHSS	Povoljan (mRS 0–2)		Neželjeni (mRS 3–6)	
Umereno težak (16–20)	2	66.67%	1	50.00%
Težak (>20)	1	33.33%	1	55.00%
Ukupno	3	100.00%	2	100.00%
iNIHSS	Povoljan (mRS 0–2)		Neželjeni (mRS 3–6)	
iNIHSS	19.33 ±4.16	(18.00)	21.50 ±6.36	(21.50)
dNIHSS	5.67 ±0.58	(6.00)	16.00 ±8.48	(16.00)

*** – $p < 0.001$ (Wilcoxon Signed Ranks Test)

4.19.3. Efekat IVT na osnovu neuroloških varijabli

Funkcionalni ishod kod ispitanika koji su na IVT u odnosu na iNIHSS, kao i vrednosti inicijalnog i izlaznog NIHSS date su u tabelama 52 i 53. Evidentno je da je i za povoljan i za nepovoljan ishod na osnovu NIHSS na prijemu prisutan neurološki deficit koji ukazuje na umeren ka teškom ili samo na težak moždani udar. Vrednosti NIHSS na otpustu su niže no na prijemu, i kod povoljnog i kod nepovoljnog ishoda moždanog udara, no bez statistički značaj-

Tabela 52. Funkcionalni ishod moždanog udara, na osnovu mRS, u odnosu na težinu neurološkog deficita na osnovu iNIHSS skora kod ispitanika sa primenjenom IVT

(vrednosti parametara su date kao $X \pm SD$ (Me), a kategorijske varijable apsolutnim brojevima i procentualno)

iNIHSS	Povoljan (mRS 0-2)		Neželjeni (mRS 3-6)***	
Bez simptoma	14	15.73%	0	0.00%
Blag	47	52.81%	10	15.87%
Umeren	28	31.46%	31	49.21%
Umereno težak	0	0.00%	8	12.70%
Težak	0	0.00%	14	22.22%
Ukupno	89	100.00%	63	100.00%
iNIHSS	Povoljan (mRS 0-2)		Neželjeni (mRS 3-6)	
iNIHSS	3.93 ±3.83	(3.00)	13.41 ±8.29***	(13.00)

*** – $p < 0.001$ (Pearson chi square test, Mann-Whitney Test)

ne razlike. Evidentno je da je ovo smanjenje znatno izraženije kod pacijenata sa povoljnim ishodom moždanog udara.

Podaci u Tabeli 52 i rezultati hi kvadrat testa, pri posmatranju iNIHSS kao kategorijske, kao i rezultat Mann-Whitney testa pri posmatranju iNIHSS kao kontinualne varijable evidentno dokazuju da iNIHSS statistički značajno određuje funkcionalni ishod AIMU, definisan mRS skalom, odnosno da je odsustvo ili slabije prisustvo neurološkog deficita ispitanika na prijemu statistički značajno povezano sa povoljnim funkcionalnim ishodom AIMU, kao i statistički značajno veće vrednosti iNIHSS u grupi ispitanika sa neželjenim funkcionalnim ishodom ($p < 0.001$).

Poređenjem vrednosti NIHSS na otpustu i prijemu (Wilcoxon Signed Ranks Test) ostvarena su statistički značajna sniženja i za povoljan ($p < 0.001$) i za neželjeni ishod moždanog udara, ali sa nižim nivoom statističke značajnosti ($p < 0.01$) – Tabela 53.

Tabela 53. Vrednosti NIHSS na prijemu i otpustu kod ispitanika sa povoljnim i neželjenim funkcionalnim ishodom AIMU kod ispitanika sa primenjenom IVT

(vrednosti parametara su date kao $X \pm SD$ (Me))

NIHSS	Povoljan (mRS 0-2)	Neželjeni (mRS 3-6)
iNIHSS	$3.93 \pm 3.83^{***}$ (3.00)	13.41 ± 8.29 (13.00)
dNIHSS	1.91 ± 2.30 (1.00)	$11.21 \pm 8.09^{**}$ (10.00)

*** – $p < 0.001$ (Wilcoxon Signed Ranks Test)

4.19.4. Komparacija ishoda AIMU na osnovu primenjene IVT i MT

Poređenjem vrednosti razlika NIHSS na prijemu i otpustu – Δ NIHSS (inicijalni-otpust), Mann-Whitney Testom je utvrđeno je da je razlika Δ NIHSS statistički značajno viša u grupi ispitanika sa MT u odnosu na ostale koji su na IVT ($p < 0.01$) – Tabela 54.

Tabela 54. Vrednosti Δ NIHSS u odnosu na primenjenu terapiju

(vrednosti parametara su date kao $X \pm SD$ (Me))

	MT	IVT
Δ NIHSS	$10.40 \pm 5.41^{**}$ (10.00)	2.10 ± 4.37 (1.00)

** – $p < 0.001$ (Mann-Whitney Test)

5. DISKUSIJA

Pregled aktuelne literature pokazao je da se u ranoj dijagnostici AIMU magnetno-rezonantni imidžing, sa savremenim naprednim sekvencama, primenjuje sve češće, jer osim ranog postavljanja dijagnoze omogućava i predikciju funkcionalnog ishoda, kao i izbor adekvatne terapije (214–216).

Učestalost AIMU određenog područja je uslovljena, pre svega, polnom pripadnošću i starosnom distribucijom, s tim da značajno raste u periodu između četvrte i osme decenije (7). Prema dostupnim podacima populacionih studija Evropskih zemalja incidenca IMU kod muškog pola je 1,2 do 2 puta viša nego kod žena (217–223). Appelros sa sar. (224) je analizirao epidemiološke studije Zapadno evropskih država i takođe pokazao veću učestalost IMU kod muškaraca. Prosečna starost muškaraca koji su doživeli prvi IMU je iznosila 68.6 godina, dok kod žena 72,9 godina (224). U našoj studiji prosečna starost ispitanika je iznosila 66.12 ± 15.59 godina sa medijanom od 67.92 godine, pri čemu je 107 (52.68%) ispitanika muškog, a 97 (47.32%) ispitanika ženskog pola, što korelira sa prethodno navedenim podacima.

Pacijenti sa tandem lezijama, kao simultanim lezijama ekstra- i intrakranijalnih krvnih sudova, bili su isključeni iz nekih trajala kao što su Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment (SWIFT PRIME) i Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits — Intra-Arterial (EXTEND IA) (225,226). Incidenca tandem lezija u The Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times (ESCAPE) trajalu iznosila je 17% od ukupnog broja bolesnika, MR CLEAN-u 32,3%, dok u Randomized Trial of Revascularization With Solitaire FR Device Versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting Within Eight Hours of Symptom Onset (REVASCAT) trajalu 18,6% (227–229). Naši rezultati pokazali su incidencu tandem lezija od 14,15% u odnosu na ukupan broj ispitanika, što značajno ne odstupa od incidence navedenih velikih trajala, a uslovljena je verovatno razlikom u broju uključenih ispitanika.

aCBF vrednosti zdrave velikomoždane hemisfere u našoj studiji se nisu značajno razlikovale u odnosu na pol ispitanika, sa nesignifikantno višim aCBF vrednostima kod ženskog pola. U studiji Soni i sar. takođe je pokazana ne signifikantno viša vrednost aCBF kod žena, dok su i Parkes i sar. utvrdili signifikantno više vrednosti aCBF kod žena (230,231).

Istraživanje je obuhvatilo 205 ispitanika, koji su bili podeljeni u dve grupe, na osnovu vremena proteklog od nastanka neurološkog deficita, do primarne MRI dijagnostike, sa zahvatanjem irigacionog područja leve ili desne MCA, uz uključivanje i tandem lezija. Studija je pokazala predominaciju infarka leve velikomoždane hemisfere.

Između HAIMU i AIMU grupa nije nađena statistički značajna razlika u odnosu na starost, pol, zastupljenost tandem lezija, težinu inicijalnog neurološkog deficita i funkcionalni ishod AIMU, što ukazuje na kompatibilnost ispitivanih grupa i što uslovljava dalju grupnu analizu podataka.

Zastupljenost ispitanika na osnovu neurološkog deficita na prijemu je najveća bila u grupi ispitanika sa NIHSS-om srednjeg intenziteta (NIHSS 5-15) (40,98%). Naši rezultati koreliraju sa rezultatima drugih studija u smislu vrednosti inicijalnog NIHSS. Tako u NINDS studiji, gde je primenjivana fibrinolitička terapija, srednje vrednosti iNIHSS iznose 14, dok su srednje vrednosti iNIHSS u DAWN studiji, koja je ispitivala efikasnost mehaničke trombektomije iznosile 17 (232,233).

Na osnovu funkcionalnog ishoda, koji je određivan dihotomnom podelom na dobar, odnosno povoljan i neželjeni, naša studija je pokazala da je najveći broj ispitanika, njih 60,49% imao dobar ishod, odnosno vrednosti mRS su se kretale od 0 do 2. Sa letalnim ishodom je bilo najmanje ispitanika, svega njih 5,37%. Rangaraju S. i sar. (234) su istraživali funkcionalni ishod nakon 3 meseca od AIMU u okviru the Interventional Management of Stroke 3 (IMS3) studije, na osnovu dihotomne podele mRS na dobar i loš ishod, kod pacijenata koji su primili intravensku terapiju, ili endovaskularni tretman. Rezultati naše studije koreliraju sa njihovim u smislu broja ispitanika sa dobrim funkcionalnim ishodom nakon 3 meseca, koji je u IMS3 studiji iznosio 60,3% (234). Rezultati prospektivne Leuven Stroke Genetics Study (LSGS) studije su pokazali dobar funkcionalni ishod AIMU kod 76% ispitanika (235). Preliminarna studija Centralnog Nepala, u predikciji AIMU, kod pacijenata koji nisu primili intravensku trombolitičku terapiju, je pokazala da 51,8%, nakon 3 meseca, je potpuno nezavisno, odnosno mRS je ≤ 2 , 19,6% je zavisno od tuđe pomoći, gde je mRS između 3–5, dok je sa smrtnim ishodom 28,6% bolesnika, tj. mRS 6 (236). U našoj studiji registrovano je značajno manje smrtnih ishoda, verovatno kao posledica ne primene intravenske ili endovaskularne terapije u studiji Centralnog Nepala. Reznik i sar. (237) koristeći podatke REDCap registara takođe su vršili procenu funkcionalnog ishoda nakon AIMU, utvrdivši nešto niži procenat povoljnog funkcionalnog ishoda (41%) u odnosu na podatke naše studije.

Pri posmatranju NIHSS kao kontinuirane i kategorijske varijable rezultati naše studije su pokazali da iNIHSS statistički značajno određuje funkcionalni ishod moždanog udara, definisan mRS skalom, što znači da je prisustvo slabijeg neurološkog deficita ispitanika na prijemu statistički značajno povezano sa povoljnim funkcionalnim ishodom AIMU, kao i obrnuto. U grupi sa lakšim AIMU značajno je više ispitanika sa povoljnim funkcionalnim ishodom (41,94% naspram 12,35%), za razliku od teškog i umereno teškog AIMU, gde dominira neželjeni ishod (28,40% naspram 1,615%; 18,52% naspram 4,03%). Naše istraživanje je pokazalo srednje vrednosti iNIHSS kod povoljnog funkcionalnog ishoda od $5,66 \pm 5,22$, a kod neželjenog $14,91 \pm 8,06$. Univarijantom logističkom regresionom analizom pokazali smo i da svako povećanje iNIHSS za 1 poen dovodi do značajnog porasta odnosa verovatnoća za neželjeni i povoljan funkcionalni ishod moždanog udara i to za 21.8% (15.2% do 28.7%; $p < 0.001$). Pored toga što smo dokazali da inicijalne vrednosti NIHSS predstavljaju značajan prediktor funkcionalnog ishoda ispitanika nakon AIMU, rezultati studije su ukazali i na značaj vrednosti dNIHSS skora na otpustu iz bolnice, kao bitnog prediktora kasnijeg funkcionalnog ishoda. U slučaju i povoljnog i neželjenog funkcionalnog ishoda pokazano je sniženje vrednosti NIHSS tokom hospitalizacije. Međutim, promena neurološkog statusa definisana Δ NIHSS-om pokazala je da se raspodela promena statistički značajno razlikuje ($p < 0.05$) između ispitanika sa povoljnim i neželjenim funkcionalnim ishodom moždanog udara, što je prvenstveno posledica većeg prisustva pogoršanja neuroloških simptoma u grupi ispitanika sa neželjenim ishodom ($p < 0.01$). S druge strane univarijantnom logističkom regresionom analizom utvrđeno je da pogoršanje neurološkog statusa, definisano NIHSS-om u odnosu na prijem dovodi do značajnog porasta odnosa verovatnoća za neželjeni i povoljan ishod AIMU i to za 4.71 puta.

U studiji Schlegel i sar. (238) najveći broj ispitanika (81%) je otpušten na kućno lečenje sa iNIHSS vrednostima ≤ 5 . Najveći broj bolesnika (48%) sa skorom između 6-13 je zahtevao akutnu rehabilitaciju, dok oni sa iNIHSS vrednostima > 13 , njih 50% specijalnu neegu, što korelira sa našim podacima u smislu signifikantne povezanosti iNIHSS skora i funkcionalnog ishoda AIMU. Pomenuti autori logističkim regresionim modelom ukazuju da povećanje za 1 poen iNIHSS, smanjuje šansu za kućno lečenje za 21% (odds ratio [OR], 0.79; 95% CI, 0.70 to 0.89, $P < 0.001$), dok povećava za 39% mogućnost potrebe specijalne nege (OR, 1.39; 95% CI, 1.13 to 1.72, $P = 0.002$), što je takođe u korelaciji sa nalazima naše studije (238).

Sablot i sar. (239) su u svojoj studiji determinisali rane kliničke parametre u predikciji kasnijeg funkcionalnog ishoda i dali referentne vrednosti neurološkog oštećenja, koje definiše stadijume ishoda. Prema njihovim rezultatima vrednosti iNIHSS-a < 5 i > 22 predstavljaju „cut-off“ u predikciji povoljnog i neželjenog funkcionalnog ishoda (239). Rezultati pomenute studije ne odstupaju značajno od rezultata našeg istraživanja, s tim da smo mi dali srednje vrednosti koje određuju konačni ishod.

Rezultati studije Mao i sar. (240) su pokazali iste rezultate kao i naša studija u smislu niskih iNIHSS vrednosti koje koreliraju sa povoljnim funkcionalnim ishodom, ali i obrnuto (6.1 ± 5.69 naspram 14.01 ± 9.07 , $P < .001$).

Shrestha i sar. (236) su multiplom logističkom regresionom analizom dokazali da je iNIHSS skor dobar prediktor lošeg funkcionalnog ishoda nakon tri meseca od AIMU. Oni su ukazali da porast iNIHSS skora za 1 poen povećava odnos za neželjeni ishod za 1,55 puta. Takođe rezultati studije Jain i sar. (241) ukazuju na slične rezultate, da porast iNIHSS za 1 poen povećava šansu za loš ili smrtni ishod za 2,3 do 3 puta. Rezultati navedenih studija koreliraju sa rezultatima naše studije.

Reznik i sar. (237) su ukazali na značaj vrednosti NIHSS skora na otpustu, nakon AIMU, kao boljeg prediktora funkcionalnog oporavka u odnosu na iNIHSS, a kao posledica primenjenih terapija koje su značajno promenjene u poslednjih godina. Poseban značaj u praćenju dNIHSS skora je utvrđen u ispitanika kod kojih je primenjena endovaskularna terapija (237).

Rezultati naše studije odgovaraju rezultatima gore navedinuh studija i nedvosmisleno ukazuju na značaj određivanja na prijemu, kao i praćenja tokom hospitalizacije NIHSS skora u cilju predikcije funkcionalnog ishoda bolesnika nakon AIMU bez obzira na vrstu primenjene terapije.

U našoj studiji prosečna vrednost DWI ASPECT skora je bila 7.38 ± 2.05 uz medijanu 8.00, a vrednost perfuzije pogođene regije na ASL sekvenci- aCBF 29.62 ± 19.83 ml/100g/min i medijane 21.51. ATA su bili prisutni kod 120 (58.54%) ispitanika, dok je LuxPerf detektovana kod 45 (21.95%) ispitanika.

Lassalle i sar. (117) su retrospektivno analizirajući podatke prospektivnog registra, ispitivali tačnost primene ASPECT skora u registrovanju ishemijske lezije i penumbre na difuzionim i perfuzionim MRI sekvencama. U njihovoj studiji srednje vrednosti DWI ASPECT

skora na prijemu su iznosile 7 (6–8), što korelira sa našim rezultatima. Pretraživanjem dostupne literature utvrdili smo da je jako je malo objavljenih radova koji se bave praćenjem aCBF vrednosti u cilju predikcije ishoda AIMU, obzirom da se radi o novoj tehnici, koja je od skoro u široj upotrebi u kliničkoj praksi. Harston i sar. (242) su se bavili određivanjem aCBF vrednosti ishemijskih lezija detektovanih korišćenjem savremenih MRI protokola, na ASL perfuzionoj sekvenci u različitim vremenskim intervalima, a u cilju praćenja ishoda nakon mesec dana. Oni su registrovali srednje aCBF vrednosti ishemijske srži od 17 ± 23 ml/100g/min, dok su vrednosti zone snižene perfuzije u smislu penumbre, odnosno tkiva u riziku od ishemije iznosile od 21 ± 26 do 25 ± 35 ml/100g/min. U svom istraživanju de Havenon i sar. (198) su ispitivali korelaciju kolateralnog statusa detektovanog ASL perfuzionom sekvencom sa funkcionalnim ishodom nakon AIMU. Samo 19 pacijenata je zadovoljilo inkluzione kriterijume studije, pri čemu je njihova srednja vrednosti iNIHSS skora bila 10,6, dok su kod 65,8% ispitanika detektovani ATA na ASL sekvenci, što korelira sa našim rezultatima (198).

Bivard i sar. (243) su u svom istraživanju detektovali 48% ispitanika sa zonama hiperperfuzije, odnosno LuxPerf, koje su korelirali sa funkcionalnim ishodom u cilju definisanja predikcije ovog modaliteta. U našem istraživanju je detektovano manje pacijenata sa nalazom LuxPerf, svega 21,95%.

Na osnovu brojnih studija koje analiziraju prediktore ishoda AIMU, u našoj studiji smo ispitivali dobro poznate faktore- NIHSS skor i DWI ASPECT skor, a njima dodali i prediktore koje detektujemo na ASL perfuzionoj sekvenci, kako bi dobili preciznije rezultate i kako bi posebno ispitali validnost perfuzionih vrednosti. Na osnovu demografskih karakteristika pacijenata i prosečnih vrednosti ispitivanih parametara, koji u potpunosti koreliraju sa velikim studijama širom sveta, rezultate naše studije je moguće korelirati sa drugim. Iako NIHSS važi za jedan od najznačajnijih prediktora ishoda nakon AIMU, njegova uloga je dosta kontraverzna u smislu bolje senzitivnosti inicijalnih vrednosti, ili prateći njegovu promenu tokom hospitalizacije odnosno vrednosti na otpustu. Prve objavljene studije bile su bazirane na primeni IVT terapije, ili samo antikoagulantne terapije što je omogućavalo jednostavniju predikciju ishoda. Sa sve češćom primenom endovaskularne terapije, kao samostalne ili u kombinaciji sa trombolitičkom terapijom, dolazi do promene mnogih stavova, odnosno i očekivanih vrednosti ranije utvrđenih prediktornih faktora (202,232,244–246). Zato postaje izuzetno bitno uz neurološke, korelacija i radioloških faktora pre svega DWI ASPECT skora

u cilju procene funkcionalnog ishoda AIMU, a sa savremenim razvojem naprednih MRI sekvenci i ASL perfuzionih parametara.

Pomenute faktore analizirali smo podelom u dve grupe, na osnovu povoljnog (mRS 0-2) i neželjenog (mRS 3-6) funkcionalnog ishoda nakon 3 meseca. Naši rezultati pokazuju da su iNIHSS, DWI ASPECT skor, aCBF vrednosti, prisustvo ATA i LuxPerf značajni prediktori ishoda nakon AIMU. Pojedinačnom analizom parametara pokazali smo da je vrednost iNIHSS skora (5.66 ± 5.22 naspram 14.91 ± 8.06) statistički značajno niža u grupi ispitanika sa dobrim funkcionalnim ishodom, dok su vrednosti DWI ASPECT skora značajno više (8.16 ± 1.19 naspram 6.17 ± 2.46). Kao povoljan prediktorni faktor ishoda izdvojile su se i više aCBF vrednosti na ASL perfuzinoj sekvenci, kao i prisustvo ATA i LuxPerf. Dobijeni rezultati su potvrđeni i univarijantnom logističkom regresionom analizom za sve ispitivane parametre. Značajne prediktorske varijable iz univarijantne analize uvrstili smo u model multivarijantne logističke regresije. U modelu multivarijantne logističke regresije analize kao statistički značajni parametri od interesa za promenu odnosa verovatnoća povoljnog i neželjenog funkcionalnog ishoda potvrđeni su svi izuzev LuxPerf.

Neke od prethodno objavljenih studija u potpunosti koreliraju sa našim rezultatima, neke parcijalno, dok su neke studije dale drugačije rezultate (237,238,247-249). Ipak najviše je onih studija koje koreliraju sa našim rezultatima u smislu iNIHSS kao povoljnog prognostičkog faktora. Rezultati istraživanja Mao i sar.(240) u potpunosti koreliraju sa postavljenom hipotezom i rezultatima naše studije. U grupi ispitanika sa povoljnim funkcionalnim ishodom vrednosti iNIHSS skora su bile značajno niže, nego u grupi sa neželjenim ishodom (6.1 ± 5.69 naspram 14.01 ± 9.07 , $P < .001$), što takođe govori u prilog iNIHSS kao dobrog prognostičkog faktora i „threshold“ vrednosti koje ne odstupaju od naših. Dalje ispitujući pragove ranog neurološkog deficita u cilju predikcije ishoda i gradacije njegove težine Sablot i sar. (239) su u svojoj studiji dobili rezultate koji koreliraju sa našim u smislu dobrog funkcionalnog ishoda, s tim da se „threshold“ pragovi neželjenog ishoda značajno razlikuju. U zaključku svoje studije autori navode da iNIHSS jeste dobar rani prediktorni faktor, tako da vrednosti skora ispod 5 i iznad 22 su „cut-off“ za dobar i neželjeni ishod. Što se tiče intermedijarnih vrednosti pokazali su da NIHSS nije dovoljno konkluzivan prediktor (239). Uzevši u obzir endovaskularni tretman kao standard u lečenju bolesnika sa AIMU, Reznika i sar. (237) su u svojoj studiji koja je uključila 1037 ispitanika iz REDCap baze projekta poboljšanja institucionalnog kvaliteta Vanderbilt Univerziteta u Nešvilu, imali 48% ispitanika sa

primenjenom IV tPA terapijom, a 28% sa endovaskularnim tretmanom i nešto drugačije rezultatima u odnosu na naše. Oni su pokazali da iNIHSS skor pokazuje slabu korelaciju, u odnosu na NIHSS skor nakon 24 sata i na otpustu u predikciji funkcionalnog ishoda nakon 3 meseca (237). Razlog ovog odstupanja najverovatnije leži u procentu zastupljenosti endovaskularnog tretmana kod ispitanika u našoj studiji, koji je dosta niži, jer se drugi parametri ispitivane populacije nisu značajno razlikovali.

ASPECT skor je korisna i lako primenjiva alatka za standardizaciju u evaluaciji zahvaćenosti moždanog parenhima ishemijskom lezijom, kao i za pomoć u proceni prognoze AIMU, bez obzira da li se primenjuje u CT ili MRI dijagnostici. Usled visoke senzitivnosti DWI sekvence u detekciji ishemijske lezije, dolazi do neslaganja u definiciji kolika je potrebna da bude zahvaćenost tkiva da bi se registrovala kao jedna regija, odnosno jedan poen skora, što objašnjava dobar deo varijacija ponuđenih „cut-off“ vrednosti između studija. Zvanične instrukcije još ne postoje (250). Takođe, postoje i neke sudije, koje nisu pokazale značajnu korelaciju između vrednosti DWI ASPECT skora i funkcionalnog ishoda (251–254). Kao najčešći razlog negativne korelacije navodi se široka i raznolika grupa ispitanika studija u smislu postojanja velikog broja pacijenata sa okluzijom malih krvnih sudova, infratentorijalnom lokalizacijom ili niskim stepenom neurološkog deficita (255).

Studija Tei i sar. (256) je obuhvatila veliku grupu pacijenata, koji su bili dijagnostikovani između 3 i 24 sata od nastanka simptoma i čija je srednja vrednost iNIHSS skora bila $5,7 \pm 3,3$ u grupi sa povoljnim ishodom i $14,2 \pm 6,0$ u grupi sa neželjenim ishodom, dok su vrednosti DWI ASPECT skora iznosile $8,4 \pm 1,0$ (dobar ishod) i $6,0 \pm 2,4$ (neželjeni ishod), što korelira sa podacima naše studije. Zaključak njihove studije, koji korelira sa našim, jeste da je DWI ASPECT skor nezavisni prediktor funkcionalnog ishoda, pri čemu 80% pacijenata sa ASPECT ≥ 8 i samo 28,8% sa ASPECT ≤ 7 ima dobar ishod, dok ASPECT ≤ 3 uključuje isključivo neželjeni ishod (256).

Naši rezultati su pokazali pozitivnu korelaciju i sa studijom Kimura i sar. (108) u prognostičkoj značajnosti DWI ASPECT skora, a nakon aplikacije rtPA. Njihova studija je utvrdila da ispitanici sa ASPECT skorom između 6 i 10 imaju dobar ishod u 68,3 %, a neželjeni u svega 4,9 %, dok je grupa sa ASPECT skorom ≤ 5 , dobar ishod pokazala u svega 25 %, naspram 75 % neželjenog ishoda (108).

Rezultati studije na osnovu SAMURAI rtPA Registra (257) govore u prilog povoljnog prediktornog efekta DWI ASPECT skora u pacijenata sa AIMU kod kojih je primenjena

fibrinolitička terapija, što potvrđuju i rezultati naše studije. Nezu *et al.* (257) je ukazao na značaj primene DWI ASPECT skora u selekciji pacijenata za primenu rt-PA, ali ne kao jedinog parametra. Na osnovu ove studije izdvojene su i prediktivne „cut-off“ vrednosti za povoljan ($ASPECT \geq 7$) i smrtni ($ASPECT \leq 4$) ishod (257).

U našoj studiji pokazali smo mogućnost ASL-a u detekciji aCBF vrednosti i to kako pogođene, tako i zdrave velikomoždane hemisfere, kod pacijenata sa AIMU i dokazali postojanje razlike između starosnih grupa. Vršena su merenja vrednosti perfuzije sive i bele mase zajedno, jer lezije lokalizovane kortikosubkortikalno nije moguće precizno izdvojiti postavljanjem ROI. Dokazali smo da mlađi pacijenti imaju više aCBF vrednosti i da se one tokom starenja proporcijalno snižavaju. Najveći broj pacijenata bio je starosne grupe od 40 do 80 godina, a prosečne vrednosti aCBF zdrave hemisfere su iznosile $40,91 \pm 4,81$ ml/100g/min. U ranijim istraživanjima korišćene su različite tehnike u cilju dokazivanja CBF vrednosti mozga, kao što su DSC MRI, $H_2^{15}O$ pozitron emission tomography ($H_2^{15}O$ PET), Xenon 133 i Single photon emission computed tomography (SPECT), a u skorije vreme postoje i studije na osnovu ASL sekvence (258). Prvo merenje perfuzionih vrednosti datira iz davne 1945. godine, kada su Kety *et al.* (259) koristeći „nitrous oxide“ i Fick's formulu detektovali srednje vrednosti aCBF od 54 ± 12 ml/100 g/min, u zdravih muškaraca, što korelira i sa kasnijim merenjima. U našoj studiji ispitanici mlađi od 40 godina imali su aCBF vrednosti kontralateralno od $46,99 \pm 10,18$ ml/100g/min, što se značajno ne razlikuje od ostalih autora. Kod mlađih osoba registruju se značajno više vrednosti cerebralne perfuzije, što pokazuje i naša studija, a za šta postoji više objašnjenja. Najpre, tokom rasta i razvoja dolazi do stvaranja velikog broja neurona, sinapsi i dendrita i maksimum se dostiže do sredine druge decenije života (260). S druge strane, sa starenjem dolazi do gubitka moždanih ćelija, a posledično i do smanjenja cerebralnog metabolizma (261). S druge strane, Chen *et al.* (262) su u svojoj studiji, koja takođe pokazuje korelaciju sniženja aCBF vrednosti sa starošću, na račun atrofije sive mase, ukazali da atrofija nije jedini zaslužni mehanizam, već mereći vrednosti različitih regija ukazali na to da aCBF zavisi i od metaboličkih potreba tkiva u mirovanju, što pokazuje značaj upotrebe ASL sekvence u cerebrovaskularnim poremećajima. Ambarki *et al.* (263) su vršili komparaciju aCBF vrednosti različitih starosnih grupa koristeći ASL i PC MRI metod i ukazali na značajno više aCBF vrednosti kod mlađih osoba, uz veći procenat razlike vrednosti perfuzije između grupa na ASL sekvenci u poređenju sa PC MRI. Naši rezultati pokazuju značajno smanjenje vrednosti perfuzije, kao što su pokazali i Bhagat *et al.* (264) u svojoj studiji u korelaciji sa godinama starosti.

Dihotomnom podelom ispitanika, nakon 90 dana, utvrdili smo srednje aCBF vrednosti od $36,35 \pm 21,38$ ml/100g/min, koje odgovaraju povoljnom i $19,32 \pm 11,10$ ml/100g/min neželjenom funkcionalnom ishodu. Ispitivanje je pokazalo da pacijenti sa nižim iNIHSS skorom, višim vrednostima DWI ASPECT skora i višim aCBF vrednostima imaju i bolji funkcionalni ishod.

Najveći broj publikovanih studija je ukazao na vrednosti CBF tkiva u riziku od ishemije, ali pretraživanjem dostupne literature, nisu nađene precizne apsolutne i relativne „cut-off“ CBF vrednosti bazirane na ASL perfuzionoj sekvenci koje bi ukazivale na predikciju ishoda u bolesnika sa AIMU.

Generisana ROC kriva ukazuje na dobre dijagnostičke karakteristike aCBF vrednosti u proceni povoljnog ishoda AIMU, sa visokom statističkom značajnošću i velikom pouzdanošću u zaključivanju ($p < 0.001$). Na osnovu „cut off“ aCBF vrednosti od 19.140 ml/100g/min zbir senzitivnosti i specifičnosti je najveći. To znači da je studija pokazala da 91.47% ispitanika sa ASL aCBF vrednostima većim od 19.14 ml/100g/min ima dobar ishod AIMU, dok 80.46% ispitanika koji imaju manju vrednost ASL od 19.14 ml/100g/min ima neželjeni ishod moždanog udara.

Studija Niibo i sar. (147) je pokazala slične rezultate za „threshold“ od CBF < 20 ml/100g/min u AIMU u detekciji tkiva u riziku od ishemije, uz 100% korelaciju sa DSC-MTT većim od 10s.

Obzirom na prethodno opisane razlike u aCBF vrednostima starosnih grupa, ispitali smo značaj i rCBF vrednosti u predikciji funkcionalnog ishoda kod AIMU. rCBF vrednosti smo predstavili procentualno, kao odnos vrednosti afektovane i zdrave strane mozga. Rezultati studije su pokazali da su i rCBF vrednosti značajno niže kod bolesnika sa neželjenim funkcionalnim ishodom ($p < 0.001$). Generisanjem ROC krive i određivanjem „cut off“ vrednosti odnosa pogođene i zdrave strane od 49.70% dobili smo najveću senzitivnost i specifičnost. 84.13% ispitanika sa odnosom CBF vrednosti zdrave i pogođene strane velikomozdane hemisfere na ASL perfuzionoj sekvenci većim od 49.70% ima povoljan ishod AIMU, dok 61.62% ispitanika koji ima manju vrednost ispitivanog parametra od 49.70% ima neželjeni ishod AIMU.

U svojoj studiji Bivard i sar. (143) komparirajući sa kontrastnom CT i MR perfuzijom pokazali su tačnost ASL u detekciji ishemijske lezije. Prema njihovim rezultatima CBF vrednosti pogođene strane $< 40\%$ predstavljaju prag za detekciju tkiva u riziku od ishemije.

Na osnovu detektovanih vrednosti aCBF kontralateralne strane kod bolesnika sa AIMU, Thamm i sar. (265) su otkrili u svojoj studiji da postoji korelacija sa konačnim funkcionalnim ishodom i da se mogu koristiti u trijaži pacijenata u smislu izbora dalje terapije.

Pored određivanja CBF vrednosti ASL sekvenca omogućava detekciju i drugih parametara koji nam omogućavaju predikciju funkcionalnog ishoda. Kolaterali, održavaju potencijalno reverzibilno oštećeno tkivo i njihovo prisustvo shodno tome korelira sa dobrim funkcionalnim ishodom (266). Kolaterali se mogu detektovati na ASL sekvenci kao zakrivljena, serpentinozna, linearna hiperignalna područja koja se javljaju na periferiji hipoperfundovanih zona (267).

Rezultati naše studije su pokazali da veće prisustvo ATA kod pacijenata dovodi do boljeg funkcionalnog ishoda. U grupi sa povoljnim funkcionalnim ishodom 73,39 % ispitanika je imalo ATA, dok u grupi sa neželjenim ishodom njih 35,80 %. Pacijenti sa neželjenim ishodom kod kojih su detektovani ATA su imali začajan pad NIHSS vrednosti na otpustu, ali obzirom na veliki inicijalni neurološki deficit nije došlo do razvoja povoljnog funkcionalnog ishoda. Univarijantnom logističkom regresionom analizom utvrđeno je da prisustvo ATA povećava odnos verovatnoće za povoljan i neželjeni ishod 4.85 puta, što se potvrđuje i multivarijantnom logističkom regresionom analizom.

U studiji de Havenon i sar. (198) srednja vrednosti NIHSS skora je iznosila 10,6, a ATA na ASL sekvenci su detektovani kod 65,8% ispitanika, što je nešto niže nego u našoj studiji, ali treba uzeti u obzir da se radi o manjem uzorku ispitanika. Njihovi rezultati, kao i rezultati naše studije pokazuju nedvosmisleno da prisustvo ATA snažno određuje dobar funkcionalni ishod. U njihovom istraživanju detektovano je i značajno sniženje NIHSS skora na otpustu iz bolnice.

S druge strane Kohno i sar. (268) u svojoj studiji nisu uspeli da potvrde postavljenu hipotezu o povezanosti prisustva ATA i dobrog funkcionalnog ishoda, kao ni o poboljšanju neurološkog statusa na otpustu, što je suprotno od rezultata naše studije. Od 103 bolesnika ATA su detektovani kod 80,6% sa kardioembolijskim infarktom i 45,2% kod aterotrombotičkog, ali bez statističke značajnosti u predikciji ishoda (268).

Kao deo protokola za ishemije standardno smo radili i FLAIR sekvencu u aksijalnim tomogramima, koja je nakon toga evaluirana sama za sebe, ali i u korelaciji sa drugim sekvencama protokola. Bazirano na prethodnim studijama bavili smo se evaluacijom distalnih hipersignala, tranzitornih artefakata odnosno VH. U našem uzorku pomenuta varijabla je detektovana kod 45,37% ispitanika i od toga kod 18,05% radilo se o prominentnim, kod 27,32% o minimalnim tranzitornim FLAIR artefaktima, koji kod 54,63% ispitanika nisu detektovani.

Klinička primena tranzitornih FLAIR artefakta je kontraverzna. Tačan mehanizam nastanka tranzitornih artefakta na FLAIR sekvenci, nije poznat, ali se smatra da najverovatnije nastaju kao posledica stacionarnog i sporog antegradnog protoka ili retrogradnog kolateralnog protoka (269–271). U studiji koja je obuhvatila 111 pacijenata, čiji je iNIHSS skor bio 8, detektovano je 46 % ispitanika sa prominentnim HV i 27 % sa diskretnim HV (172). Lee sa sar. (172) je potvrdio hipotezu koja korelira sa hipotezom naše studije i dokazao da detekcija distalnih VH na FLAIR sekvenci korelira sa manjim volumenom ishemijske lezije i nižim NIHSS skorom. Objavljeno je svega nekoliko studija, koje nisu pokazale korelaciju između VH na FLAIR sekvenci i funkcionalnog ishoda, ili su čak upućivale na neželjeni ishod (272,273).

Korelacijom ATA i FLAIR-VH utvrdili smo da je zastupljenost FLAIR-VH statistički značajno veća u pacijenata kod kojih su registrovani ATA. Univarijantna logistička regresiona analiza je takođe potvrdila rezultate, pokazujući da prisustvo ATA, dovodi do značajnog povećanja odnosa za detekciju FLAIR-VH za 7,722 puta.

Baveći se izučavanjem svih potencijalnih znakova, koji bi mogli da dovedu do pozitivnog funkcionalnog ishoda, ispitali smo i ATA i FLAIR-VH. Rezultati naše studije su pokazali da su ATA i FLAIR-VH statistički značajno zastupljeniji kod ispitanika sa povoljnim funkcionalnim ishodom, što znači da su oba parametra pozitivni prediktori u ishodu AIMU. Korelaciju smo ispitali i univarijantnom logističkom i linearnom regresionom analizom koje su pokazale da se radi o dobrim prognostičkim faktorima ishoda AIMU, s tim da je snažniji uticaj prisustva ATA no FLAIR-VH (4,945; $p < 0.001$, naspram 2,487; $p < 0.01$).

Pregledom dostupne literature, do sada, nije nađena ni jedna studija koja se bavila ispitivanjem pomenute korelacije u sklopu AIMU i predikciji ishoda, što govori u prilog značajnosti naših rezultata.

Studija Kronenburga i sar. (274) obuhvatila je pacijente sa Moja-Moja bolešću, kod kojih je ispitivana težina bolesti na osnovu prisustva leptomeningealnih kolaterala, kroz korelaciju ASL perfuzione i FLAIR sekvence. U ovoj studiji je vršena korelacija ATA i FLAIR-VH nalaza, što je razlika od naše studije gde se ispituje ishod AIMU, ispitivana je težina Moja-Moja bolesti, pa je komparacija rezultata moguća. Rezultati studije su jasno pokazali detekciju ATA kao kolateralnog leptomeningealnog protoka ($p < 0,01$) na osnovu DSA. U 53 % ispitanika sa ATA, detektovani su FLAIR-VH. S druge strane regije u kojima nisu detektovani FLAIR-VH, nisu imali ni ATA. Konačni rezultati Kronenburga i sar. (274) nisu pokazali signifikantnu povezanost ove dve varijable ($p = 0,33$). Naše istraživanje pokazuje suprotne rezultate, što predstavlja dobru osnovu za dalje proučavanje i rešavanje kontradikcije.

Prema hipotezi našeg istraživanja ispitivana je LuxPerf u kontekstu funkcionalnog ishoda nakon AIMU. Naši rezultati dokazuju da je LuxPerf značajan prediktor povoljnog ishoda AIMU nakon tri meseca, koji na osnovu univarijantne logističke regresione analize dovodi do porasta odnosa za povoljan funkcionalni ishod za 3,273 puta, dok na osnovu Perason chi square testa prisustvo modaliteta korelira sa povoljnim funkcionalnim ishodom ($p < 0,05$). Dokazali smo da promene neurološkog statusa definisane kvalitativnim promenama na osnovu NIHSS ne zavise od LuxPerf. Ni univarijantnom logističkom i linearnom regresionom analizom nije utvrđen statistički značajan uticaj LuxPerf na poboljšanje neurološkog statusa na otpustu u odnosu na prijem praćenjem NIHSS skora, s tim da je poređenjem vrednosti Δ NIHSS na otpustu i prijemu ostvareno statistički značajno sniženje vrednosti skora, bez obzira da li se radi o lokalizovanoj ili difuznoj LuxPerf. Naša studija ukazuje na to da je LuxPerf dobar prognostički faktor nakon tri meseca, dok na prijemu i tokom hospitalizacije ne pokazuje prognostički potencijal.

Pregledom literature se dolazi do različitih i kontradiktornih rezultata uticaja LuxPerf u predikciji ishoda AIMU.

Ispitujući ASL sekvencu u komparaciji sa PWI u definisanju hipo- i hiperperfundovanih lezija u prvih 24 sata nakon IMU, Bivard i sar. (243) su u svojoj studiji pokazali da pacijenti sa uspešnom reperfuzijom u prvih 24 sata pokazuju hiperperfuziju na ASL-u, a klinički značajno bolji ishod na osnovu mRS u odnosu na grupu ispitanika sa hipoperfuzijom, nakon tri meseca, što korelira sa našim rezultatima. Međutim, za razliku od naše u njihovoj studiji postoji signifikantno značajna korelacija i između NIHSS skora na prijemu i otpustu u

smislu pozitivnog prediktivnog uticaja (243). Campbell sa sar. (275) je zaključio da detekcija hiperperfuzije, naročito kada se radi o odgovoru na primenu IVT, predstavlja bolji marker uspešne reperfuzije tkiva, prediktora kasnijeg funkcionalnog ishoda i kliničkog oporavka. Postoje i studije čiji rezultati ne odgovaraju našim, gde autori dokazuju povezanost zona ASL hiperperfuzije sa većim rizikom za nastanak hemoragične transformacije, a samim tim i nepovoljniji funkcionalni ishod (276,277).

Kako razlog nastanka IMU leži u vaskularnoj etiologiji, na 3D TOF-MRA sekvenci u našoj grupi ispitanika okluzivne i stenoantne lezije su detektovane kod 71,98 %, dok je na SWAN sekvenci pad signala, koji odgovara trombu, detektovan u 35,61% ispitanika. Pokazali smo da kod pacijenata sa prohodnim krvnim sudovima nema detekcije pada signala na SWAN-u, dok kod onih sa okluzijom postoji slaganje nalaza tromba na SWAN sekvenci i okluzije na 3D TOF-MRA. ABS je detektovan kod 52,68 % ispitanika. Kod ispitanika sa ABS postoji slaganje nalaza sa 3D TOF MRA u 83,20 %, čime smo dokazali da je bolja saglasnost ABS na ASL sekvenci u odnosu na SWAN sekvencu u detekciji okluzije ili stenoze intrakranijalnih krvnih sudova, u komparaciji sa referentnom 3D TOF-MRA.

Na osnovu TOAST klasifikacije u našoj studiji 63,90 % ispitanika je imalo AIMU embolijskog, a 34,15 % trombotičkog tipa. Kod ispitanika sa embolijskim AIMU statistički značajno je veće prisustvo ABS i pada signala na SWAN-u, u odnosu na AIMU aterotrombotičnog tipa ($p < 0.001$), s tim da je pozitivan nalaz na SWAN-u bio značajno zastupljeniji.

Obzirom da se ABS javlja kao posledica hemodinamskih poremećaja i da na njega ne utiče sastav tromba, što su pokazale prethodne studije (148,155,156), kod ispitanika sa pozitivnim nalazom na 3D TOF-MRA sekvenci u smislu stenoze ili okluzije pokazali smo da je značajno zastupljeniji nalaz ABS u odnosu na pad signala na SWAN sekvenci, koji zavisi od samog sastava tromba, jer nisu sve lezije uzrokovane trombom, koji se može detektovati, nego i postojanjem stenoza. Kod ispitanika sa AIMU nastalim svežim trombom kardioembolijskog tipa dokazali smo da je MRI dijagnostika senzitivnija u detekciji mesta okluzije krvnog suda u odnosu na aterotrombotički inzult, kao posledica susceptibiliti efekta (181–183), koji pokazuju raspadni produkti krvi i u tom slučaju pad signala na SWAN sekvenci je senzitivniji znak u odnosu na ABS.

MR angiografijom u studiji Yoo i sar. (155) koja je obuhvatila 117 ispitanika, detektovana je okluzija intrakranijalnih krvnih sudova u 30% bolesnika, sa značajnom predominacijom ABS i SWI pada signala u ispitanika sa okluzijom. Rezultati ove studije koreliraju sa našim u

smislu veće senzitivnosti ABS u detekciji okluzije u odnosu na pad signala na SWI. Takođe, kod ispitanika sa negativnom MRA, dokazano je da je ABS od pomoći za identifikaciju mesta periferne okluzije, značajno više u odnosu na SWI, gde detekcija mesta okluzije, pre svega, zavisi od sastava tromba (155). Rezultati studije Tada i sar. (156) u smislu veće senzitivnosti ABS u odnosu na pad signala na SWI u detekciji mesta okluzije (88% naspram 50%; $p < 0.05$), odgovaraju našim. Koja će vrsta reperfuzione terapije biti primenjena (intravenska, endovaskularna ili kombinovana) pre svega zavisi od etiologije samog infarkta, što utiče na bolji funkcionalni ishod (278). Horie i sar (279) su u svojoj studiji imali 42,3 % ispitanika sa kardioembolizmom i 23 % sa aterosklerozom, a rezultati su pokazali da pad signala na SWAN sekvenci je češće detektovan kod ispitanika sa kardioembolizmom (80%), što odgovara našim rezultatima, s tim da je u našoj studiji registrovano prisustvo SWAN pada signala i kod trombotičnog AIMU, ali u manjem procentu ($p < 0.01$ naspram $p < 0.001$). Na osnovu rezultata prethodnih, kao i naše studije, kombinovanjem nalaza ASL i SWAN sekvence, postiže se značajna sigurnost u detekciji mesta okluzije, odnosno stenozе.

Analizom ASPECT skora DWI i FLAIR sekvence u grupi ispitanika sa HAIMU i AIMU, dokazali smo da pacijenti 6 sati nakon početnih simptoma imaju demarkiranu leziju na obe sekvence, s tim da je lezija na DWI nešto veća u odnosu na ispitanike HAIMU. U prvih 6 sati značajna je zastupljenost ispitanika kod kojih na FLAIR sekvenci još uvek nije detektovana lezija ($p < 0.001$). Studija Aoki i sar. (165) je postavila tri glavna zaključka, i to su da je DWI sekvenca visoko senzitivna u detekciji hiperakutne ishemijske lezije, zatim da FLAIR sekvenca vremenom postaje pozitivna, prateći promene na DWI i na kraju da se negativan FLAIR i pozitivna DWI mogu koristiti za procenu vremena nastanka inzulta, što odgovara i našim rezultatima. Tačno vreme početka detekcije lezije na FLAIR sekvenci se razlikuje od studije do studije (166,280,281). Ovaj period se kreće od 3 do 6 sati i zavisi od volumena ishemijske lezije, lokalizacije i neurološkog deficita (165). Thomalla i sar. (282) su u Efficacy and Safety of MRI-Based Thrombolysis in Wake-Up Stroke (WAKE-UP) multicentričnoj, randomiziranoj, duplo-slepoj, placebo-kontrolisanoj kliničkoj studiji, koja je uključila pacijente sa nepoznatim vremenom nastanka simptoma, pokazali da bolesnici sa AIMU i nepoznatim vremenom početka simptoma mogu biti selektovani za primenu rtPA na osnovu neslaganja između DWI i FLAIR sekvence, uz bolji funkcionalni ishod nakon 90 dana, ali i veće prisustvo intrakranijalne hemoragije. Za razliku od prethodnih studija Jakubicek i sar. (283) su u proceni vremena nastanka inzulta koristili modifikovano neslaganje DWI i FLAIR sekvence, u smislu parcijalno pozitivnog FLAIR-a i dokazali da je primena IVT moguća, bez značajne pojave simptomatske

hemoragije. Naši, kao i rezultati pomenutih studija su saglasni i ukazuju na značaj FLAIR sekvence u proceni vremena nastanka AIMU, a time omogućavaju pravovremenu primenu adekvatne terapije.

LA je detektovana kod oko tri četvrtine ispitanika, od kojih je najveći broj njih 33,17 % imalo pojedinačne lezije- Fazekas gradus 1. Pokazali smo da postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti povoljnog i neželjenog funkcionalnog ishoda u prisustvu i odsustvu hroničnih mikrovsakularnih promena bele mase ($p < 0.05$), pri čemu je dobar ishod statistički povezan sa odsustvom LA. Takođe dokazali smo i da aCBF vrednosti statistički značajno zavise od prisustva LA ($p < 0.05$), i to da su aCBF vrednosti niže ako je LA izraženija.

U najvećem broju studija prevalenca LA iznosi od 44 do 86,4 % (284,285). Naši rezultati su saglasni sa rezultatima studije Liou i sar. (286) koja je obuhvatila 219 ispitanika, od kojih je 40,6 % sa detektovanom LA i srednjom vrednošću iNIHSS skora od 4,5 u smislu inverzne korelacije povoljnog funkcionalnog ishoda i prisustva FLAIR hiperintenziteta bele mase. Za razliku od naše studije rezultati Schiemanck i sar. (287) su pokazali da nalaz FLAIR hiperintenziteta, odnosno prisustvo LA ne utiče, odnosno ne može predvideti funkcionalni ishod nakon AIMU. Wen i sar. (288) su, takođe, dokazali da prisustvo LA dovodi do nižih vrednosti CBF moždanog parenhima.

Naša studija korelira sa većinom studija drugih autora i govori u prilog značaja LA u predikciji funkcionalnog ishoda nakon AIMU.

Kao deo MRI protokola za ishemije je SWAN sekvenca, koja omogućava detekciju CMBs, koje se ne mogu videti na konvencionalnim sekvencima. U našoj studiji mikrokrvarenja su detektovana kod 17,07 % ispitanika, s tim da je njihova multipla distribucija detektovana kod samo 4,39 % ispitanika. Postavljena hipoteza naše studije na osnovu koje su zastupljenost neželjenog funkcionalnog ishoda, kao i niže aCBF vrednosti zavisne u odnosu na prisustvo CMBs nije u potpunosti potvrđena, najverovatnije kao posledica, slabe zastupljenosti ovog modaliteta kod ispitanika. Pokazali smo da je zastupljenost neželjenog ishoda viša kod ispitanika sa, no bez mikrokrvarenja, ali bez postojanja statistički značajne razlike. Takođe nismo dokazali ni da su aCBF vrednosti niže u ispitanika sa mikrokrvarenjima.

Choi i sar. (289) su ispitivali uticaj CMBs na funkcionalni ishod AIMU, pri čemu, nisu dokazali pozitivnu korelaciju. Meta-analiza Charidimou i sar. (290) jasno je pokazala da je nezavisno prisustvo CMBs povezano sa povećanim rizikom od nastanka intrakranijalnog krvarenja, a samim tim i lošijim funkcionalnim ishodom. Rezultati ove analize su pokazali da

prisustvo više od 5 mikrokrvarenja duplira rizik, dok prisustvo više od 10 dovodi do četvo-rostrukog povećanja odnosa za neželjeni funkcionalni ishod (290).

U našoj studiji 14,15% ispitanika je dijagnostikivano sa tandem lezijama. Naši rezultati jasno pokazuju da su kod ove grupe ispitanika aCBF vrednosti, kao i vrednosti ASPECT skora značajno niže ($p < 0.001$), što uslovljava lošiji funkcionalni ishod, koji uključuje i letalni ishod.

Rubiera i sar. (291) su, takođe, pokazali da pacijenti sa tandem lezijama imaju izraženiju simptomatologiju, a da svega 20% njih pokazuje povoljan funkcionalni ishod nakon primene IVT, što se slaže sa našim rezultatima. Da pacijenti sa tandem lezijama imaju teži i duži klinički oporavak potvrdili su i Kwak i sar. (292).

Pored nezavisnog i pojedinačnog uticaja faktora ili grupe srodnih radioloških i neuroloških faktora ispitivali smo i uticaj svih ispitivanih varijabli na ishod AIMU. Kao najznačajnije izdvojili smo DWI i ASL ASPECT skor, aCBF i rCBF vrednosti, starost ispitanika, uz grupisanje zastupljenosti prema starosnim grupama, pol ispitanika, hemisferu moždanog udara i postojanje urednog nalaza ASL i DWI sekvence, bez pada ASPECT skora. Pokazali smo da su vrednosti DWI i ASL ASPECT skora, rCBF, kao i aCBF statistički značajno povezane sa ishodom AIMU na način da su više vrednosti ovih parametra statistički značajno povezane sa povoljnim funkcionalnim ishodom ($p < 0.001$). Dokazali smo da je starost bolesnika takođe bitan faktor koji utiče na ishod nakon AIMU, s tim da su statistički značajno stariji ispitanici povezani sa lošijim funkcionalnim ishodom. Podelom po starosnim grupama dokazali smo da je kod ispitanika starijih od 80 godina statistički značajno zastupljeniji neželjeni funkcionalni ishod ($p < 0.05$). Nismo dokazali da je polna distribucija bitna, odnosno da utiče na funkcionalni ishod ispitanika nakon AIMU. Očekivano, pokazali smo da je postojanje pada perfuzije loš parameter u proceni ishoda AIMU. U našoj studiji detektovali smo 5,65 % ispitanika koji su imali negativnu difuziju, a detektovanu leziju na ASL sekvenci, što govori u prilog hiperakutnosti i visoke senzitivnosti perfuzione sekvence. Međutim, obzirom na mali procenat zastupljenosti ovakvog modela nismo dokazali povezanost sa povoljnim funkcionalnim ishodom. Ni zastupljenost strane velikomoždane hemisphere se nije pokazala kao statistički značajan parameter u predikciji ishoda AIMU.

Univarijantnom logističkom regresionom analizom, utvrdili smo da jedinični porast DWI ASPECT skora dovodi do smanjenja odnosa za neželjeni ishod za 47 % ($p < 0.001$), dok jedinični porast ASL ASPECT skora za 26,1 % ($p < 0.001$), što znači da ima DWI ima nešto jači uticaj. aCBF vrednosti, takođe, pokazuju značajan uticaj, ali slabiji nego prethodni parametri i povećanje

ove varijable dovodi do smanjenja odnosa za neželjeni ishod za 11 % ($p < 0.001$), dok rCBF vrednosti pokazuju povoljan ali najslabiji uticaj ($p < 0.001$), kao i porast starosti za godinu dana ($p < 0.01$). Ostali ispitivani parametri se nisu pokazali kao statistički značajni prediktori ishoda AIMU.

Uvrštavanjem varijabli koje su se u univarijantnoj logističkoj regresiji pokazale kao statistički značajni faktori od interesa za promene odnosa verovatnoća za neželjeni i dobar ishod moždanog udara formirali smo model multivarijantne logističke regresije, koga čine DWI ASPECT skor, aCBF i rCBF vrednosti. Pokazali smo da na smanjenje odnosa verovatnoća lošeg i dobrog ishoda utiču povećanje DWI ASPECT skora i porast aCBF vrednosti, s tim da je uticaj poslednjeg značajno manji u odnosu na prethodna dva. S obzirom na to da je i u univarijantnoj analizi uticaj rCBF mali, ali suprotnog dejstva no u ovom modelu, vrednost ovog parametra treba veoma oprezno razmatrati.

Multivarijantnom binarnom logističkom regresijom nad modelom u koji su bezuslovno uvršteni parametri "mismatch" DWI/ASL ASPECT skora i aCBF vrednosti pokazali smo da su oba parametra statistički značajna u predikciji ishoda AIMU. To znači da je prisustvo penumbre i zone oligemije, odnosno potencijalno reverzibilnog i reverzibilnog tkiva, koje se definiše kao zona neslaganja odnosno "mismatch"-a između lezija na DWI i ASL sekvenci od signifikantnog značaja u predikciji funkcionalnog ishoda. Rezultati naše studije govore da što je veća zona penumbre, veće je tkivo koje se može spasiti pravovremenim aplikovanjem odgovarajuće terapije, a samim tim i funkcionalni ishod AIMU je bolji, što korelira sa rezultatima ostalih studija. Sam koncept penumbre je izuzetno važan i podrazumeva deo tkiva koji pokazuje aCBF vrednosti između 12 i 22 ml/100g/min unutar DWI/ASL neslaganja (293). Prema Sims i sar. (294) penumbra se definiše kao deficit koji obuhvata 120 % veličine DWI lezije. Kako "mismatch" predstavlja stvarnu penumbra Farr i sar. (293) su ukazali da se radi o tkivu u riziku od ishemije, koje se može spasiti reperfuzionom terapijom, što odgovara našim rezultatima. Dalje, i drugi autori su pokazali da veći "mismatch" pokazuje bolji odgovor na IVT primenom rtPA unutar vremenskog prozora od 3 sata (125,295). Ipak selekcija pacijenata na osnovu difuziono-perfuzionog neslaganja može biti i kontraverzna (296,297). Za razliku od DEFUSE i Effects of Alteplase Beyond 3 H After Stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET) studije koje su pokazale da pacijenti sa "mismatch"-om daju bolji odgovor na primenjenu trombolitičku terapiju, Intravenous Desmoteplase in Patients With Acute Ischaemic Stroke Selected by MRI Perfusion-Diffusion Weighted Imaging or Perfusion CT (DIAS-2) studija nije dokazala benefit u pacijenata selektovanih za trombolitičku terapiju na

osnovu postojanja “mismatch”-a (113,298–300). Treba uzeti u obzir da je neslaganje u DIAS-3 studiji definisano kao volumen perfuzionog deficita veći 20 % od DWI lezije i da je određivano vizuelnom inspekcijom, za razliku od druge dve studije gde je određivano volumetrijskom analizom (113, 298–300). Definitivni konsenzus oko toga koji je najbolji način za određivanje neslaganja, odnosno “mismatch”-a, ne postoji, što predstavlja problem u korelaciji studija (301).

Od ukupnog broja ispitanika, IVT je primenjena kod većeg dela ispitanika naše studije, njih 77,56 %, dok je endovaskularni tretman primenjen kod samo 5,85 %, što objašnjava jaku korelaciju naših rezultata i rezultata velikih kliničkih studija koje su ispitivale uticaj rtPA. Analizom MRI sekvenci protokola za ishemiju pokazali smo da je pregled dovoljno senzitivna i da omogućava detekciju preporučenih kriterijuma koji pomažu u odabiru terapije. Tako ispitanici kod kojih je detektovana negativna FLAIR sekvenca, DWI-ASPECT skor ≥ 7 , bez obzira na vreme nastanka simptoma, uz odsustvo hemoragije su kandidati za IVT (302–304). S druge strane, svi ispitanici kod kojih postoji DWI-ASL neslaganje, bez obzira na nalaz FLAIR sekvence, uz odsustvo hemoragije su kandidati za endovaskularni tretman (302,305). Naravno, pored navedenih radioloških kriterijuma treba zadovoljiti i neurološke parametre u cilju smanjenja potencijalnih komplikacija.

Poređenjem neurološkog statusa na prijemu i otpustu dokazali smo da primena endovaskularnog tretmana, odnosno MT dovodi do značajnije promene NIHSS skora u smislu značajnijeg poboljšanja simptomatologije u onosu na primenu IVT.

Trenutno, od strane proizvođača, u kliničkoj praksi dostupna ASL sekvenca zahteva izuzetno iskustvo od strane radiologa, kako ne bi došlo do pogrešne interpretacije nalaza iz sledećeg razloga:

ASL sekvenca je senzitivna u detekciji vaskularne patologije (na pr. proksimalnih ICA lezija) koje dovode do kasnijeg dotoka krvi u regiju od interesa. Tokom akvizicije iz tog razloga dolazi do podcenjivanja vrednosti perfuzije, odnosno detekcije nižih aCBF vrednosti od realnih, usled relaksacije protona krvi, koji nisu stigli da difunduju u tkivo od interesa (306).

Tako su Hendrikse i sar. (307) pokazali u svojoj studiji, da ATT može biti produženo usled kolateralnog protoka kod pacijenata sa proksimalnom opstrukcijom ICA. Posledično, usporen kolateralni protok dovodi do sniženja ASL signala tkiva, kada se koristi jedinstveno vreme inverzije, što dovodi do značajne redukcije aCBF vrednosti. Korišćenjem višestrukih PLD vremena može se postići relativna insenzitivnost u kašnjenju protoka krvi, kada se dobijaju

tačnije aCBF vrednosti, ali uz gubitak arterijskih tranzitornih artefakta, bez budućih predikcionih parametara.

Cilj naše studije bio je evaluirati ASL sekvencu i njen svakodnevni praktični značaj u predikciji ishoda AIMU, tako da smo koristili sekvencu sa jedinstvenim PLD vremenom, koja je široko dostupna od strane proizvođača, sa svojim prednostima i manama. Primena ASL sekvence sa multiplim PLD vrednostima još uvek je u razvoju i ne koristi se u svakodnevnoj praksi, te nije moguće ispitati njenu validnost.

Prednost ovako korišćene sekvence je u detekciji transit artefakata i usporenog protoka, što ima značaja u predikciji funkcionalnog ishoda AIMU.

Kao negativna strana ove sekvence je prethodno objašnjeno- detekcija nižih vrednosti aCBF kod pacijenata sa proksimalim okluzijama. Međutim, udeo ovih pacijenata u našoj studiji je jako mali, svega 14%, a korišćeno PLD vreme je setovano na 2025 ms, što je duže od najčešće primenjivanog i omogućava difuzibilnost protona obeležene krvi u tkivo i kod pacijenata sa jako sporim protokom kroz kolateralne krvne sudove, što je uticalo da naši rezultati ne budu narušeni. U našoj studiji vrednosti aCBF i kod pacijenata sa tandem okluzijama su korelirali sa neurološki određenim funkcionalnim ishodom.

Obzirom na gore navedene prednosti i mane trenutno dostupne ASL sekvence, može se zaključiti da se pacijenti sa tandem lezijama moraju oprezno interpretirati, kako bi se izbeglo pogrešno tumačenje nalaza, a optimalno setovanje same sekvence je od primarnog značaja u cilju prikupljanja validnih podataka, naravno uz iskustveno interpretatora.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu detaljno isplanirane metodologije i postavljenih ciljeva, rezultati sprovedenog naučno-istraživačkog rada su rezultovali konkretnim i klinički primenjivim zaključcima:

- Učestalost AIMU je uslovljena starosnom i polnom distribucijom bolesnika
 - tako da značajno raste s godinama,
 - uz veću incidencu oboljevanja muškog pola.
- Teži neurološki deficit uslovljava lošiji funkcionalni ishod bolesnika
 - vrednosti inicijalnog, kao i NIHSS skora na otpustu statistički značajno određuju definitivni funkcionalni ishod AIMU definisan mRS skalom nakon tri meseca od inzulta,
 - veći pad vrednosti NIHSS skora tokom hospitalizacije ukazuje na povoljniji funkcionalni ishod.
- MRI je izuzetno efikasan u detekciji rane hiperakutne i akutne ishemijske lezije:
 - više vrednosti ASPECT skora na difuzionoj sekvenci koreliraju sa povoljnim funkcionalnim ishodom i češće se javljaju u hiperakutnoj fazi bolesti, kada je FLAIR sekvenca negativna.
 - FLAIR omogućava procenu vremena nastanka infarkta, s tim da se demarkacija lezije javlja u akutnoj fazi, što omogućava pravovremenu primenu adekvatne terapije, kod bolesnika sa nejasnim anamnestičkim podacima o početku bolesti.
- Tandem lezije ukazuju na lošiji funkcionalni ishod, koji uključuje i letalni ishod:
 - niže aCBF vrednosti,
 - kao i niže vrednosti ASPECT skora na difuzionoj sekvenci.
- Apsolutne CBF vrednosti nisu uslovljene polnom distribucijom, ali je značajna razlika vrednosti između starosnih grupa,
 - u smislu sniženja aCBF vrednosti sa starenjem.
- ASL perfuziona sekvenca omogućava detekciju povoljnih prediktora ishoda AIMU, a to su: više vrednosti aCBF, prisustvo ATA i LuxPerf.
- Apsolutne CBF vrednosti penumbre od 19,14 ml/100g/min predstavljaju graničnu, „cutt of“ vrednost za povoljan ishod,
 - više aCBF vrednosti u odnosu na „cutt of“ uslovljavaju povoljan funkcionalni ishod i predstavljaju dobar prediktorni faktor.

- Relativne CBF vrednosti potencijalno reverzibilno oštećenog tkiva veće od 49,7% kontralateralne zdrave hemisfere mozga upućuju na povoljan funkcionalni ishod i predstavljaju dobar prediktor ishoda AIMU
- Veće prisustvo ATA kod pacijenata dovodi do boljeg funkcionalnog ishoda
- Detekcija distalnih VH na FLAIR sekvenci korelira sa manjim volumenom ishemijske lezije i nižim iNIHSS skorom,
 - uz veću zastupljenost u bolesnika kod kojih su registrovani ATA
- Luksorna perfuzija je značajan prediktor povoljnog ishoda AIMU definisanog mRS-om nakon tri meseca
 - dok promena neurološkog statusa definisana kvalitativnim promenama na osnovu NIHSS, tokom hospitalizacije, ne zavisi od LuxPerf, što znači da ne ukazuje na rani oporavak.
- Kombinovanjem nalaza ASL i SWAN sekvence, postiže se značajna sigurnost u detekciji mesta okluzije/stenoze
 - u komparaciji sa referentnom 3D TOF-MRA bolja je saglasnost ABS u odnosu na susceptibiliti efekat SWAN sekvence u detekciji okluzije ili stenoze intrakranijalnih krvnih sudova;
 - kod embolijskog tipa AIMU statistički značajno je veće prisustvo ABS i susceptibiliti efekta na SWAN-u, u odnosu na AIMU aterotrombotičnog tipa, sa značajno većom zastupljenošću pozitivnog SWAN nalaza.
 - kod ispitanika sa AIMU nastalim svežim trombom kardioembolijskog tipa, MRI dijagnostika je senzitivnija u detekciji mesta okluzije krvnog suda u odnosu na aterotrombotički inzult
- Povoljan ishod AIMU značajno je povezan sa odsustvom LA,
 - pri čemu su aCBF vrednosti značajno uslovljene stepenom LA, na način, da su niže ako je stepen LA izraženiji.
- Prisustvo mikrokrvarenja predstavlja loš prediktivni faktor ishoda AIMU, ali bez postojanja statističke značajnosti, verovatno kao posledica slabije distribucije modaliteta unutar ispitane populacije
 - takođe aCBF vrednosti nisu povezane sa prisustvom i stepenom CMBs.

- Prisustvo penumbre, odnosno potencijalno reverzibilnog tkiva, koje se definiše kao zona neslaganja odnosno “mismatch”-a između lezija na DWI i ASL sekvenci od signifikantnog je značaja u predikciji funkcionalnog ishoda:
 - veća zona penumbre uslovljava bolji funkcionalni ishod AIMU.
- Multivarijantna logistička regresiona analiza je izdvojila kao najznačajnije prediktore povoljnog funkcionalnog ishoda zahvaćenost teritorije na difuzionoj sekvenci i aCBF vrednosti, dok je uticaj rCBF vrednosti značajno manji u odnosu na prethodno navedene.
- Primena endovaskularnog tretmana, odnosno MT dovodi do značajnije promene neurološkog statusa u smislu značajnijeg poboljšanja simptomatologije u odnosu na primenu IVT.

7. LITERATURA

1. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje ishemijskog moždanog udara. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije; 2012.
2. Mohr JP, Wolf PA, Grotta JC, et al. Stroke: Pathophysiology, diagnosis, and management. 5th edition. Philadelphia: PA, Saunders/Elsevier; 2011.
3. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2005 Nov 19;366(9499):1773-83. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67702-1.
4. Rajsic S, Gothe H, Borba HH, Sroczynski G, Vujicic J, Toell T, et al. Economic burden of stroke: a systematic review on post-stroke care. *Eur J Health Econ*. 2019 Feb;20(1):107-134. doi: 10.1007/s10198-018-0984-0.
5. Romero JR and Wolf PA. Epidemiology of Stroke: legacy of the Framingham Heart Study. *Glob Heart*. 2013 Mar 1;8(1):67-75. doi: 10.1016/j.gheart.2012.12.007.
6. Whisnant JP, Mulder DW. Leonard T. Kurland: 1921-2001. *Ann Neurol*. 2002 May; 51(5):663. doi: 10.1002/ana.10183.
7. Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med*. 2016 Dec;45(12 Pt 2):e391-e398. doi:10.1016/j.lpm.2016.10.003.
8. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 May;18(5):439-58. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1.
9. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol*. 2017 Nov;16(11):877-97. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30299-5.
10. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Mar 7;135(10):e146-e603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485.

11. Menken M, Munsat TL, Toole JF. The global burden of disease study: implications for neurology. *ArchNeurol*. 2000 Mar;57 (3):418-20. doi: 10.1001/archneur.57.3.418.
12. Adams Jr 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 Jan;24:35-41. doi: 10.1161/01.str.24.1.35.
13. Finsterer J. Management of cryptogenic stroke. *Acta Neurol Belg*. 2010 Jun; 110(2):135-47.
14. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of Stroke Subtypes. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(5):493-501. doi: 10.1159/000210432.
15. Milikan CH, McDowell F, Easton JD. Stroke. Cerebral Blood Flow and Metabolism. Philadelphia: Lea and Febiger; 1987, chap 3, pp 27-32.
16. Victor M, Ropper AH. Adams and Vectors' Principles of Neurology. 8 ed. New York: McGraw-Hill; 2005. pp 660-747.
17. Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis*. 2001;11(1):2-8. doi: 10.1159/000049119.
18. Marchal G, Beaudouin V, Rioux P, De LaSayette V, Le Doze F, Viader F, et al. Prolonged persistence of substantial volumes of potentially viable brain tissue after stroke. *Stroke*. 1996 Apr;27(4):599-606. doi: 10.1161/01.str.27.4.599.
19. 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 Aug;40(2):216-26. doi: 10.1002/ana.410400213.
20. Heiss WD, Grond M, Thiel A, Von Stockhausen HM, Rudolf J, Ghaemi M, et al. Tissue at risk of infarction rescued by early reperfusion: A positron emission tomography study in systemic recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis of acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1998 Dec; 18(12):1298-307. doi: 10.1097/00004647-199812000-00004.
21. Adams Jr HP, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, 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. *Stroke*. 2007 May 1;38(5):1655-711. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.181486>.
22. El-Koussy M, Schroth G, Brekenfeld C, Arnold M. Imaging of acute ischemic stroke. *Eur Neurol*. 2014;72(5-6):309-16. doi: 10.1159/000362719.
 23. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004 Mar 6;363(9411):768-74. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15692-4.
 24. Allen LM, Hasso AN, Handwerker J, Farid H. Sequence-specific MR imaging findings that are useful in dating ischemic stroke. *Radiographics*. Sep-Oct 2012;32(5):1285-97. doi: 10.1148/rg.325115760.
 25. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):e46-e110. doi: 10.1161/STR.000000000000158.
 26. Moradiya Y, Janjua N. Presentation and outcomes of “wake-up strokes” in a large randomized stroke trial: analysis of data from the international stroke trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013 Nov;22(8):e286-e292. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.
 27. Michel P, Odier C, Rutgers M, Reichhart M, Maeder P, Meuli R, et al. The Acute STroke Registry and Analysis of Lausanne (ASTRAL): design and baseline analysis of an ischemic stroke registry including acute multimodal imaging. *Stroke J Cereb Circ*. 2010 Nov;41(11):2491-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.596189.
 28. Fehm HL, Kern W, Peters A. The selfish brain: Competition for energy resources. *Prog Brain Res*. 2006;153:129-40. doi: 10.1016/S0079-6123(06)53007-9.
 29. Chandra A, Li WA, Stone CR, Geng X, Ding Y. The cerebral circulation and cerebrovascular disease I: Anatomy. *Brain Circ*. 2017 Apr-Jun;3(2):45-56. doi: 10.4103/bc.bc_10_17.
 30. Pellegrin A, Rozzanigo UM, Cetrulo M, Magri E, Falzone A. Vascular anatomy of the head and neck region, pictorial assay. *ECR 2013*. <https://dx.doi.org/10.1594/ecr2013/C-0414>.
 31. Zarrinkoob L, Ambarki K, Wåhlin A, Birgander R, Eklund A, Malm J. Blood flow distribution in cerebral arteries. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015 Mar 31;35(4):648-54. doi: 10.1038/jcbfm.2014.241.

32. Marino R Jr. The anterior cerebral artery: I. Anatomico-radiological study of its cortical territories. *Surg Neurol.* 1976 Feb;5(2):81-7.
33. Palomeras E, Fossas P, Cano AT, Sanz P, Floriach M. Anterior choroidal artery infarction: A clinical, etiologic and prognostic study. *Acta Neurol Scand.* 2008 Jul;118(1):42-7. doi: 10.1111/j.1600-0404.2007.00980.x.
34. Tatu L, Moulin T, Bogousslavsky J, Duvernoy H. Arterial territories of the human brain: Cerebral hemispheres. *Neurology.* 1998 Jun;50(6):1699-708. doi: 10.1212/wnl.50.6.1699.
35. Jalali Kondori B, Azemati F, Dadseresht S. Magnetic Resonance Angiographic Study of Anatomic Variations of the Circle of Willis in a Population in Tehran. *Arch Iran Med.* 2017 Apr;20(4):235-9.
36. Mangla R, Kolar B, Almast J, Ekholm SE. Border zone infarcts: pathophysiologic and imaging characteristics. *Radiographics.* 2011 Sep-Oct;31(5):1201-14. doi: 10.1148/rg.315105014.
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 Nov;33(11):2718-21. doi: 10.1161/01.str.0000035286.87503.31.
38. Aroor S, Singh R, Goldstein LB. BE-FAST (Balance, Eyes, Face, Arm, Speech, Time): Reducing the Proportion of Strokes Missed Using the FAST Mnemonic. *Stroke.* 2017 Feb;48(2):479-81. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015169.
39. Lyden P, Raman R, Liu L, Emr M, Warren M, Marler J. National Institutes of Health Stroke Scale certification is reliable across multiple venues. *Stroke.* 2009 Jul;40(7):2507-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.532069.
40. Kasner SE, Chalela JA, Luciano JM, Cucchiara BL, Raps EC, McGarvey ML, et al. Reliability and Validity of Estimating the NIH Stroke Scale Score from Medical Records. *Stroke.* 1999 Aug;30(8):1534-7. doi: 10.1161/01.str.30.8.1534.
41. Cote R, Battista RN, Wolfson C, Boucher J, Adam J, Hachinski V. The Canadian Neurological Scale: Validation and reliability assessment. *Neurology.* 1989 May;39(5):638-43. doi: 10.1212/wnl.39.5.638.
42. de Haan R, Horn J, Limburg M, Van Der Meulen J, Bossuyt P. A comparison of five stroke scales with measures of disability, handicap, and quality of life. *Stroke.* 1993 Aug;24(8):1178-81. doi: 10.1161/01.str.24.8.1178.

43. Glymour M, Berkman L, Ertel K, Fay M, Grass T, Furie K. Lesion characteristics, NIH Stroke Scale, and functional recovery after stroke. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007 Sep;86(9):725-33. doi: 10.1097/PHM.0b013e31813e0a32.
44. Athiraman U, Abdallah AB, Kansagra A, Tempelhoff R. Endovascular treatment of acute ischaemic stroke under conscious sedation: Predictors of poor outcomes. *Indian J Anaesth*. 2018 Dec;62(12):951-7. doi: 10.4103/ija.IJA_487_18.
45. Meyer BC, Lyden PD. The modified National Institutes of Health Stroke Scale: its time has come. *Int J Stroke*. 2009 Aug;4(4):267-73. doi: 10.1111/j.1747-4949.2009.00294.x.
46. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*. 1957 May;2(5):200-15. doi: 10.1177/003693305700200504.
47. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1991 Dec;54(12):1044-54. doi: 10.1136/jnnp.54.12.1044.
48. World Health Organisation. International Classification of Functioning, Disability and Health. Available at <http://www.who.int/classifications/icf/site/icftemplate.cfm> (accessed March 2008).
49. Quinn TJ, Taylor-Rowan M, Coyte A, Clark AB, MusgraveSD, Metcalf AK, et al. Pre-Stroke Modified Rankin Scale: Evaluation of Validity, Prognostic Accuracy, and Association with Treatment. *Front Neurol*. 2017 Jun; 8: 275. doi: 10.3389/fneur.2017.00275.
50. Wilson JL, Hareendran A, Hendry A, Potter J, Bone I, Muir KW. Reliability of the Modified Rankin Scale across multiple raters: benefits of a structured interview. *Stroke*. 2005 Apr;36(4):777-81. doi: 10.1161/01.STR.0000157596.13234.95.
51. Gasparic I. Advantages of intravenous systemic thrombolysis in stroke treatment. *Med Fam Croat*. 2015;23(1):61-6. (In Croatian)
52. Olatunji RB, Ogbole GI, Atalabi OM, Adeyinka AO, Lagunju I, Oyinlade A, et al. Role of transcranial colour-coded duplex sonography in stroke management - review article. *West Afr J Ultrasound*. 2015;16(1):33-42.
53. Fernandes M, Keerthiraj B, Mahale AR, Kumar A, Dudekula A. Evaluation of carotid arteries in stroke patients using color Doppler sonography: A prospective study conducted in a tertiary care hospital in South India. *Int J Appl Basic Med Res*. 2016 Jan-Mar;6(1):38-44. doi: 10.4103/2229-516X.174007.

54. Psychogios MN, Behme D, Schregel K, Tsogkas I, Maier IL, Leyhe JR, et al. One-Stop Management of Acute Stroke Patients: Minimizing Door-to-Reperfusion Times. *Stroke*. 2017 Nov;48(11):3152-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018077.
55. Clarençon F, Rosso C, Degos V, Shotar E, Rolla-Bigliani, Samson Y, et al. Triage in the Angiography Suite for Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: Not Such a Good Idea. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 Mar;39(5):E59-E60. doi: 10.3174/ajnr.A5610
56. Rowley HA. The four Ps of acute stroke imaging: parenchyma, pipes, perfusion, and penumbra. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001 Apr;22(4):599-601.
57. Heiss WD, Kidwell CS. Imaging for prediction of functional outcome and assessment of recovery in ischemic stroke. *Stroke*. 2014 Apr;45(4):1195-201. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003611.
58. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001 Dec 12;286(22):2830-8. doi: 10.1001/jama.286.22.2830.
59. Liebeskind DS, Alexandrov AV. Advanced multimodal CT/MRI approaches to hyperacute stroke diagnosis, treatment, and monitoring. *Ann N Y Acad Sci*. 2012 Sep;1268:1-7. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06719.x.
60. Kloska SP, Nabavi DG, Gaus C, Nam EM, Klotz E, Ringelstein EB, et al. Acute stroke assessment with CT: do we need multimodal evaluation? *Radiology*. 2004 Oct; 233(1):79-86. doi: 10.1148/radiol.2331030028.
61. de Lucas EM, Sánchez E, Gutiérrez A, Mandly AG, Ruiz E, Flórez AF, et al. CT protocol for acute stroke: tips and tricks for general radiologists. *Radiographics*. 2008 Oct; 28(6):1673-1687. doi: 10.1148/rg.286085502.
62. Tong E, Komlosi P, Wintermark M. One-stop-shop stroke imaging with functional CT. *Eur J Radiol*. 2015 Dec; 84(12):2425-31. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.11.027.
63. Srinivasan A, Goyal M, Al Azri F, Lum C. State-of-the-art imaging of acute stroke. *Radiographics*. 2006 Oct;26 Suppl 1:S75-95. doi: 10.1148/rg.26si065501.
64. Leys D, Pruvo JP, Godefroy O, Rondepierre P, Leclerc X. Prevalence and significance of hyper-dense middle cerebral artery in acute stroke. *Stroke* 1992 Mar;23(3):317-24. doi: 10.1161/01.str.23.3.317.
65. Barber PA, Demchuk AM, Hudon ME, Pexman JH, Hill MD, Buchan AM. Hyperdense sylvian fissure MCA "dot" sign: A CT marker of acute ischemia. *Stroke*. 2001 Jan;32(1):84-8. doi: 10.1161/01.str.32.1.84.

66. Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, del Zoppo, eds. *Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke* 111. Tokyo, Japan: Springer-Verlag; 1995.
67. Tomura N, Uemura K, Inugami A, Fujita H, Higano S, Shishido F. Early CT finding in cerebral infarction: obscuration of the lentiform nucleus. *Radiology*. 1988 Aug;168(2): 463-7. doi: 10.1148/radiology.168.2.3393665.
68. Lev MH, Farkas J, Gemmete JJ, Hossain ST, Hunter GJ, Koroshetz WJ, et al. Acute stroke: improved nonenhanced CT detection—benefits of soft-copy interpretation by using variable window width and center level settings. *Radiology*. 1999 Oct;213(1): 150-5. doi: 10.1148/radiology.213.1.r99oc10150.
69. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995 Oct 4;274(13): 1017-25.
70. Dippel DW, Du Ry van Beest Holle M, van Kooten F, Koudstaal PJ. The validity and reliability of signs of early infarction on CT in acute ischaemic stroke. *Neuroradiology* 2000 Sep;42(9):629-33. doi: 10.1007/s002340000369.
71. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, 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 Sep;22(8):1534-42.
72. 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 May;195(2):445-9. doi: 10.1148/radiology.195.2.7724764.
73. Sims JR, Rordorf G, Smith EE, Koroshetz WJ, Lev MH, Buonanno F, et al. Arterial occlusion revealed by CT angiography predicts NIH stroke score and acute outcomes after IV tPA treatment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005 Feb;26(2):246-51.
74. Beyer SE, Thierfelder KM, von Baumgarten L, Rottenkolber M, Meinel FG, Janssen H, et al. Strategies of collateral blood flow assessment in ischemic stroke: prediction of the follow-up infarct volume in conventional and dynamic CTA. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 Mar;36(3):488-94. doi: 10.3174/ajnr.A4131.
75. Menon BK, O'Brien B, Bivard A, Spratt NJ, Demchuk AM, Miteff F, et al. Assessment of leptomeningeal collaterals using dynamic CT angiography in patients with acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013 Mar;33(3):365-71. doi: 10.1038/jcbfm.2012.171.

76. Tan JC, Dillon WP, Liu S, Adler F, Smith WS, Wintermark M. Systematic comparison of perfusion-CT and CT-angiography in acute stroke patients. *Ann Neurol*. 2007 Jun;61(6): 533-43. doi: 10.1002/ana.21130.
77. van den Wijngaard IR, Holswilder G, Wermer MJ, Boiten J, Algra A, Dippel DW. Assessment of Collateral Status by Dynamic CT Angiography in Acute MCA Stroke: Timing of Acquisition and Relationship with Final Infarct Volume. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016 Jul;37(7):1231-6. doi: 10.3174/ajnr.A4746.
78. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al; DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018 Feb; 378(8): 708-18. doi: 10.1056/NEJMoa1713973.
79. Ragoschke-Schumm A, Walter S. DAWN and DEFUSE-3 trials: is time still important?. Die DAWN- und DEFUSE-3-Studie: ist Zeit immer noch wichtig? *Radiologe*. 2018 Nov;58(1):20-23. doi:10.1007/s00117-018-0406-4.
80. Christensen S, Lansberg MG. CT perfusion in acute stroke: Practical guidance for implementation in clinical practice. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019 Sep;39(9):1664-8. doi: 10.1177/0271678X18805590.
81. Austein F, Riedel C, Kerby T, Meyne J, Binder A, Lindner T, et al. Comparison of perfusion CT software to predict the final infarct volume after thrombectomy. *Stroke*. 2016 Sep; 47(9): 2311-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013147.
82. Wing SC, Markus HS. Interpreting CT perfusion in stroke. *Pract Neurol*. 2019 Apr;19(2):136-42. doi: 10.1136/practneurol-2018-001917.
83. Bivard A, Spratt N, Levi C, Parsons M. Perfusion computer tomography: imaging and clinical validation in acute ischaemic stroke. *Brain*. 2011 Nov;134(Pt 11):3408-16. doi: 10.1093/brain/awr257.
84. McRobbie DW, Moor EA, Graves MJ, Prince MR. MRI: From picture to proton. 2nd edition, Cambridge: Cambridge University Press; 2006.
85. Schellinger PD, Bryan RN, Caplan LR, Detre JA, Edelman RR, Jaigobin C, et al; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: 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. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e7c9dd.

86. Mair G, Wardlaw JM. Imaging of acute stroke prior to treatment: current practice and evolving techniques. *Br J Radiol*. 2014 Aug; 87(1040):20140216. doi: 10.1259/bjr.20140216.
87. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, et al.; THRACE Investigators. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016 Oct; 15(11):1138-47. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30177-6.
88. Provost C, Soudant M, Legrand L, Ben Hassen W, Xie Y, Soize S, et al. Magnetic Resonance Imaging or Computed Tomography Before Treatment in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019 Mar;50(3):659-64. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023882.
89. Yger M, Villain N, Belkacem S, Bertrand A, Rosso C, Crozier S, et al. Contribution of arterial spin labeling to the diagnosis of sudden and transient neurological deficit. *Rev Neurol (Paris)*. 2015 Feb;171(2):161-5. doi: 10.1016/j.neurol.2014.10.014. [in Franch]
90. Zaharchuk G. Arterial spin labeling for acute stroke: practical considerations. *Transl Stroke Res*. 2012 Jun;3(2):228-35. doi: 10.1007/s12975-012-0159-8.
91. Havsteen I, Willer L, Ovesen C, Nybing JD, Ægidius K, Marstrand J, et al. Significance of arterial spin labeling perfusion and susceptibility weighted imaging changes in patients with transient ischemic attack: a prospective cohort study. *BMC Med Imaging*. 2018 Aug;18(1):24. doi: 10.1186/s12880-018-0264-6.
92. Fung SH, Roccatagliata L, Gonzalez RG, Schaefer PW. MR diffusion imaging in ischemic stroke. *Neuroimaging Clin N Am*. 2011 May;21(2):345-77. doi: 10.1016/j.nic.2011.03.001.
93. González RG, Schaefer PW, Buonanno FS, Schwamm LH, Budzik RF, Rordorf G, et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology*. 1999 Jan; 210(1):155-62. doi: 10.1148/radiology.210.1.r99ja02155.
94. Lövblad KO, Laubach HJ, Baird AE, Curtin F, Schlaug G, Edelman RR, et al. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998 Jun-Jul;19(6):1061-6.
95. Hjort N, Christensen S, Solling C, Ashkanian M, Wu O, Rohl L, et al. Ischemic injury detected by diffusion imaging 11 minutes after stroke. *Ann Neurol*. 2005 Sep;58(3):462-5. doi: 10.1002/ana.20595.

96. Wessels T, Wessel C, Ellsiepen A, Reuter I, Trittmacher S, Stolze E, et al. Contribution of diffusion-weighted imaging in determination of stroke etiology. *AJNR. Am N Neuroradiol.* 2006 Jan;27(1):35-9.
97. Huisman TA. Diffusion-weighted imaging basic concepts and application in cerebral stroke and head trauma. *Eur Radiol.* 2003 Oct;13(10):2283-97. doi: 10.1007/s00330-003-1843-6.
98. Surikova I, Meisel S, Siebler M, Wittsack HJ, Seitz RJ. Significance of the perfusion-diffusion mismatch in chronic cerebral ischemia. *J Magn Reson Imaging.* 2006 Oct;24(4):771-8. doi: 10.1002/jmri.20686.
99. Oppenheim C, Stanescu R, Dormont D, Crozier S, Marro B, Samson Y, et al. False-negative diffusion-weighted MR findings in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000 Sep;21(8):1434-40.
100. 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 Feb;62(4):574-80. doi: 10.1212/01.wnl.0000110310.48162.f7.
101. Kueker W, Weise J, Krapf H, Schmidt F, Friese S, Baehr M. MRI characteristics of acute and subacute brainstem and thalamic infarctions: value of T2- and diffusion-weighted sequences. *J Neurol.* 2002 Jan;249(1):33-42. doi: 10.1007/pl00007845.
102. Gonzalez RG, Hirsch JA, Koroshetz WJ, Lev MH, Schaefer P. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology.* 1999 Jan;210(1):155-62. doi: 10.1148/radiology.210.1.r99ja02155.
103. Chen PE, Simon JE, Hill MD, Sohn CH, Dickhoff P, Morrish WF, et al. Acute ischemic stroke: accuracy of diffusion weighted MR imaging-effects of b-value and cerebrospinal fluid suppression. *Radiology.* 2006 Jan;238(1):232-9. doi: 10.1148/radiol.2381041113.
104. Seitz RJ, Meisel S, Weller P, Junghans U, Wittsack HJ, Siebler M. Initial ischemic event: perfusion-weighted MR imaging and apparent diffusion coefficient for stroke evolution. *Radiology.* 2005 Dec;237(3):1020-8. doi: 10.1148/radiol.2373041435.
105. Lansberg MG, Thijs VN, O'Brien MW, Ali JO, de Crespigny AJ, Tong DC, et al. Evolution of apparent diffusion coefficient, diffusion-weighted, and T2-weighted signal intensity of acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001 Apr;22(4):637-44.
106. Purushotham A, Campbell BCV, Straka M, Mlynash M, Olivot J-M, Bammer R, et al. Apparent diffusion coefficient threshold for delineation of ischemic core. *Int J Stroke.* 2015 Apr;10(3):348-53. doi:10.1111/ijss.12068.

107. Gonen KA, Simsek MM. Diffusion weighted imaging and estimation of prognosis using apparent diffusion coefficient measurements in ischemic stroke. *Eur J Radiol.* 2010 Nov;76(2):157-61. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.05.047>.
108. Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, Terasawa Y, Inoue T, Uemura J, et al. Large ischemic lesions on diffusion-weighted imaging done before intravenous tissue plasminogen activator thrombolysis predicts a poor outcome in patients with acute stroke. *Stroke* 2008 Aug;39:2388-91. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.510917.
109. Davalos A, Blanco M, Pedraza S, Leira R, Castellanos M, Pumar JM, et al. The clinical-DWI mismatch: A new diagnostic approach to the brain tissue at risk of infarction. *Neurology* 2004;62:2187-92. doi: 10.1212/01.wnl.0000130570.41127.ea.
110. Prosser J, Butcher K, Allport L, Parsons M, MacGregor L, Desmond P, et al. Clinical-diffusion mismatch predicts the putative penumbra with high specificity. *Stroke.* 2005 Aug;36(8):1700-4. doi: 10.1161/01.STR.0000173407.40773.17.
111. Tei H, Uchiyama S, Usui T. Clinical-diffusion mismatch defined by NIHSS and ASPECTS in non-lacunar anterior circulation infarction. *J Neurol* 2007 Mar;254(3):340-6. doi: 10.1007/s00415-006-0368-8.
112. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, et al; DIAS Study Group. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke.* 2005 Jan; 36(1):66-73. doi: 10.1161/01.STR.0000149938.08731.2c.
113. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Davalos A, Fiebich JB, Gruber F, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 2009 Feb; 8(2):141-50. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70267-9.
114. 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 Jun; 42(6):1608-14. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.60900.
115. Turc G, Apoil M, Naggara O, Calvet D, Lamy C, Tataru AM, et al. Magnetic Resonance Imaging-DRAGON score: 3-month outcome prediction after intravenous thrombolysis for anterior circulation stroke. *Stroke.* 2013 May; 44(5):1323-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000127.

116. Butcher K, Parsons M, Allport L, Lee SB, Barber PA, Tress B, et al.; EPITHET Investigators. Rapid assessment of perfusion-diffusion mismatch. *Stroke*. 2008 Jan; 39(1):75-81. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.490524.
117. Lassalle L, Turc G, Tisserand M, Charron S, Roca P, Lion S, et al. ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) Assessment of the Perfusion-Diffusion Mismatch. *Stroke*. 2016 Oct;47(10):2553-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013676.
118. 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.
119. Essig M, Shiroishi MS, Nguyen TB, Saake M, Provenzale JM, Enterline D, et al. Perfusion MRI: The Five Most Frequently Asked Technical Questions. *AJR Am J Roentgenol*. 2013 Jan;200(1):24-34. doi: 10.2214/AJR.12.9543.
120. Brix G, Semmler W, Port R, Schad LR, Layer G, Lorenz WJ. Pharmacokinetic parameters in CNS Gd-DTPA enhanced MR imaging. *J Comput Assist Tomogr*. 1991 Jul-Aug;15(4):621-8. doi: 10.1097/00004728-199107000-00018.
121. Tofts PS, Kermode AG. Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts. *Magn Reson Med*. 1991 Feb;17(2):357-67. doi: 10.1002/mrm.1910170208.
122. Paldino MJ, Barboriak DP. Fundamentals of quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2009 May;17(2):277-89. doi: 10.1016/j.mric.2009.01.007.
123. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging*. 1999 Sep;10(3):223-32. doi: 10.1002/(sici)1522-2586(199909)10:3<223::aid-jmri2>3.0.co;2-s.
124. Jackson A, Jayson GC, Li KL, Zhu XP, Checkley DR, Tessier JJ, et al. Reproducibility of quantitative dynamic contrast-enhanced MRI in newly presenting glioma. *Br J Radiol*. 2003 Mar;76(903):153-62. doi: 10.1259/bjr/70653746.
125. Østergaard L. Principles of cerebral perfusion imaging by bolus tracking. *J Magn Reson Imaging*. 2005 Dec;22(6):710-7. doi: 10.1002/jmri.20460.
126. Lee DH, Kang DW, Ahn JS, Choi CG, Kim SJ, Suh DC. Imaging of the ischemic penumbra in acute stroke. *Korean J Radiol*. 2005 Apr-Jun;6(2):64-74. doi: 10.3348/kjr.2005.6.2.64.

127. Schlaug G, Benfield A, Baird AE, Siewert B, Lovblad KO, Parker RA, et al. The ischemic penumbra: operationally defined by diffusion and perfusion MRI. *Neurology*. 1999 Oct 22;53(7):1528-37. doi: 10.1212/wnl.53.7.1528.
128. Aksoy FG, Lee MH. Dynamic contrast-enhanced brain perfusion imaging: Technique and clinical applications. *Semin Ultrasound CT MRI*. 2000 Dec;21(6):462-77. doi: 10.1016/s0887-2171(00)90038-6.
129. Grade M, Hernandez Tamames JA, Pizzini FB, Achten E, Golay X, Smits M. A neuroradiologist's guide to arterial spin labeling MRI in clinical practice. *Neuroradiology*. 2015 Dec;57(12):1181-202. doi: 10.1007/s00234-015-1571-z.
130. Detre JA, Leigh JS, Williams DS, Koretsky AP. Perfusion imaging. *Magn Reson Med*. 1992 Jan;23(1):37-45. doi: 10.1002/mrm.1910230106.
131. Ferré JC, Bannier E, Raoult H, Mineur G, Carsin-Nicol B, Gauvrit JY. Arterial spin labeling (ASL) perfusion: techniques and clinical use. *Diagn Interv Imaging*. 2013 Dec;94(12):1211-23. doi: 10.1016/j.diii.2013.06.010.
132. Williams DS, Detre JA, Leigh JS, Koretsky AP. Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 Jan;89(1):212-6. doi: 10.1073/pnas.89.1.212.
133. Haller S, Zaharchuk G, Thomas DL, Lovblad KO, Barkhof F, Golay X. Arterial Spin Labeling Perfusion of the Brain: Emerging Clinical Applications. *Radiology*. 2016 Nov;281(2):337-356. doi: 10.1148/radiol.2016150789.
134. Alsop DC, Detre JA. Multisection cerebral blood flow MR imaging with continuous arterial spin labeling. *Radiology*. 1998 Aug;208(2):410-6. doi: 10.1148/radiology.208.2.9680569.
135. Zaharchuk G, Ledden PJ, Kwong KK, Reese TG, Rosen BR, Wald LL. Multislice perfusion and perfusion territory imaging in humans with separate label and image coils. *Magn Reson Med*. 1999 Jun;41(6):1093-8. doi: 10.1002/(sici)1522-2594(199906)41:6<1093::aid-mrm4>3.0.co;2-0.
136. Zhang W, Silva AC, Williams DS, Koretsky AP. NMR measurement of perfusion using arterial spin labeling without saturation of macromolecular spins. *Magn Reson Med*. 1995 Mar;33(3):370-6. doi: 10.1002/mrm.1910330310.
137. Golay X, Hendrikse J, Lim TC. Perfusion imaging using arterial spin labeling. *Top Magn Reson Imaging*. 2004 Feb;15(1):10-27. doi: 10.1097/00002142-200402000-00003.

138. Silva AC, Kim SG. Pseudo-continuous arterial spin labeling technique for measuring CBF dynamics with high temporal resolution. *Magn Reson Med*. 1999 Sep;42(3):425-9. doi: 10.1002/(sici)1522-2594(199909)42:3<425::aid-mrm3>3.0.co;2-s.
139. Alsop DC, Detre JA, Golay X, Günther M, Hendrikse J, Hernandez-Garcia L, et al. Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia. *Magn Reson Med*. 2015 Jan;73(1):102-16. doi: 10.1002/mrm.25197.
140. Wang J, Alsop DC, Li L, Listerud J, Gonzalez-At JB, Schnall MD, et al. Comparison of quantitative perfusion imaging using arterial spin labeling at 1.5 and 4.0 Tesla. *Magn Reson Med*. 2002 Aug;48(2):242-54. doi: 10.1002/mrm.10211.
141. Franke C, van Dorsten FA, Olah L, Schwindt W, Hoehn M. Arterial spin tagging perfusion imaging of rat brain: dependency on magnetic field strength. *Magn Reson Imaging*. 2000 Nov;18(9):1109-13. doi: 10.1016/s0730-725x(00)00211-3.
142. Buxton RB, Frank LR, Wong EC, Siewert B, Warach S, Edelman RR. A general kinetic model for quantitative perfusion imaging with arterial spin labeling. *Magn Reson Med*. 1998 Sep;40(3):383-96. doi: 10.1002/mrm.1910400308.
143. Bivard A, Krishnamurthy V, Stanwell P, Levi C, Spratt NJ, Davis S, et al. Arterial spin labeling versus bolus-tracking perfusion in hyperacute stroke. *Stroke J Cereb Circ*. 2014 Jan;45(1):127-33. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003218.
144. Bokkers RPH, Hernandez DA, Merino JG, Mirasol RV, van Osch MJ, Hendrikse J, et al. Whole-brain arterial spin labeling perfusion MRI in patients with acute stroke. *Stroke J Cereb Circ*. 2012 May;43(5):1290-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.589234.
145. Mirasol RV, Bokkers RPH, Hernandez DA, Merino JG, Luby M, Warach S, et al. Assessing reperfusion with whole-brain arterial spin labeling: a noninvasive alternative to gadolinium. *Stroke*. 2014 Feb; 45(2):456-61. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.004001.
146. Wang DJJ, Alger JR, Qiao JX, Hao Q, Hou S, Fiaz R, et al. The value of arterial spin-labeled perfusion imaging in acute ischemic stroke: comparison with dynamic susceptibility contrast enhanced MRI. *Stroke*. 2012 Apr;43(4):1018-24. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.631929.
147. Niibo T, Ohta H, Yonenaga K, Ikushima I, Miyata S, Takeshima H. Arterial spin-labeled perfusion imaging to predict mismatch in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013 Sep; 44(9):2601-3. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002097.

148. Amukotuwa SA, Yu C, Zaharchuk G. 3D Pseudocontinuous arterial spin labeling in routine clinical practice: A review of clinically significant artifacts. *J Magn Reson Imaging*. 2016 Jan;43(1):11-27. doi: 10.1002/jmri.24873.
149. Pollock JM, Tan H, Kraft RA, Whitlow CT, Burdette JH, Maldjian JA. Arterial spin-labeled MR perfusion imaging: clinical applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2009 May;17(2):315-38. doi: 10.1016/j.mric.2009.01.008.
150. Wolf RL, Detre JA. Clinical neuroimaging using arterial spin-labeled perfusion magnetic resonance imaging. *Neurotherapeutics*. 2007 Jul;4(3):346-59. doi: 10.1016/j.nurt.2007.04.005.
151. Zaharchuk G, El Mogy IS, Fischbein NJ, Albers GW. Comparison of arterial spin labeling and bolus perfusion-weighted imaging for detecting mismatch in acute stroke. *Stroke*. 2012 Jul;43(7):1843-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.639773.
152. Chalela JA, Alsop DC, Gonzalez-Atavales JB, Maldjian JA, Kasner SE, Detre JA. Magnetic resonance perfusion imaging in acute ischemic stroke using continuous arterial spin labeling. *Stroke*. 2000 Mar;31(3):680-7. doi: 10.1161/01.str.31.3.680.
153. Hernandez DA, Bokkers RP, Mirasol RV, Luby M, Henning EC, Merino JG, et al. Pseudocontinuous arterial spin labeling quantifies relative cerebral blood flow in acute stroke. *Stroke*. 2012 Mar;43(3):753-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.635979.
154. Deibler AR, Pollock JM, Kraft RA, Tan H, Burdette JH, Maldjian JA. Arterial spin-labeling in routine clinical practice, part 2: hypoperfusion patterns. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Aug;29(7):1235-41. doi: 10.3174/ajnr.A1033.
155. Yoo RE, Yun TJ, Rhim JH, Yoon BW, Kang KM, Choi SH, et al. Bright vessel appearance on arterial spin labeling MRI for localizing arterial occlusion in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2015 Feb;46:564-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007797.
156. Tada Y, Satomi J, Abe T, Kuwayama K, Sogabe S, Fujita K, et al. Intra-arterial signal on arterial spin labeling perfusion MRI to identify the presence of acute middle cerebral artery occlusion. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(3):191-6. doi: 10.1159/000365653.
157. Zaharchuk G, Bammer R, Straka M, Shankaranarayan A, Alsop DC, Fischbein NJ, et al. Arterial spin-label imaging in patients with normal bolus perfusion-weighted MR imaging findings: pilot identification of the border zone sign. *Radiology*. 2009 Sep;252(3):797-807. doi: 10.1148/radiol.2523082018.
158. Deibler AR, Pollock JM, Kraft RA, Tan H, Burdette JH, Maldjian JA. Arterial spin-labeling in routine clinical practice, part 3: hyperperfusion patterns. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Sep;29(8):1428-35. doi: 10.3174/ajnr.A1034.

159. Kang KM, Sohn CH, Choi SH, Jung KH, Yoo RE, Yun TJ. Detection of crossed cerebellar diaschisis in hyperacute ischemic stroke using arterial spin-labeled MR imaging. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173971. doi: 10.1371/journal.pone.0173971.
160. Verma MR, Patkar DP, Agawane K, Choudhari AJ, Bapat M. 3D Arterial Spin Labelling: As a part of routine MRI brain protocols. doi: 10.1594/ecr2016/C-0792.
161. Lindner T, Ahmeti H, Juhasz J, Helle M, Jansen O, Synowitz M, et al. A comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility perfusion imaging for resection control in glioblastoma surgery. *Oncotarget*. 2018 Apr;9(26):18570- 7. doi:10.18632/oncotarget.24970.
162. Wolf RL, Wang J, Wang S, Melhem ER, O'Rourke DM, Judy KD, et al. Grading of CNS neoplasms using continuous arterial spin labeled perfusion MR imaging at 3 Tesla. *J Magn Reson Imaging*. 2005 Oct;22(4):475-82. doi: 10.1002/jmri.20415.
163. Rydberg JN, Hammond CA, Grimm RC, Erickson BJ, Jack CR Jr, Huston J III, et al. Initial clinical experience in MR imaging of the brain with a fast fluid-attenuated inversion recovery pulse sequence. *Radiology*. 1994 Oct;193(1):173-80. doi: 10.1148/radiology.193.1.8090888.
164. Gauvrit JY, Leclerc X, Girot M, Cordonnier C, Sotoares G, Henon H, et al. Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequences for the assessment of acute stroke: inter observer and inter technique reproducibility. *J Neurol*. 2006 May;253(5):631-5. doi: 10.1007/s00415-005-0075-x.
165. Aoki J, Kimura K, Iguchi Y, Shibazaki K, Sakai K, Iwanaga T. FLAIR can estimate the onset time in acute ischemic stroke patients. *J Neurol Sci*. 2010 Jun; 293(1-2):39-44. doi: 10.1016/j.jns.2010.03.011.
166. Thomalla G, Rossbach P, Rosenkranz M, Siemonsen S, Krüzelmann A, Fiehler J, et al. Negative fluid-attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less. *Ann Neurol*. 2009 Jun;65(6):724-32. doi: 10.1002/ana.21651.
167. Fiebach JB, Schellinger PD, Geletneky K, Wilde P, Meyer M, Hacke W, et al. MRI in acute subarachnoid haemorrhage; findings with a standardised stroke protocol. *Neuroradiology*. 2004 Jan;46(1):44-8. doi: 10.1007/s00234-003-1132-8.
168. Boukobza M, Crassard I, Bousser MG, Chabriat H. MR imaging features of isolated cortical vein thrombosis: diagnosis and follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Feb;30(2):344-8. doi: 10.3174/ajnr.A1332.
169. Coutts SB, Modi J, Patel SK, Aram H, Demchuk AM, Goyal M, et al. What causes disability after transient ischemic attack and minor stroke? Results from the CT and MRI

- in the triage of TIA and minor cerebrovascular events to identify high risk patients (CATCH) study. *Stroke*. 2012 Nov; 43(11):3018-22. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.665141.
170. Cosnard G, Duprez T, Grandin C, Smith AM, Munier T, Peeters A. Fast FLAIR sequence for detecting major vascular abnormalities during the hyperacute phase of stroke: a comparison with MR angiography. *Neuroradiology*. 1999 May; 41(5):342-6. doi: 10.1007/s002340050761.
 171. Sanossian N, Saver JL, Alger JR, Kim D, Duckwiler GR, Jahan R, et al. Angiography reveals that fluid-attenuated inversion recovery vascular hyperintensities are due to slow flow, not thrombus. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Mar;30(3):564-8. doi: 10.3174/ajnr.A1388.
 172. Lee KY, Latour LL, Luby M, Hsia AW, Merino JG, Warach S. Distal hyperintense vessels on FLAIR: an MRI marker for collateral circulation in acute stroke? *Neurology*. 2009 Mar 31;72(13):1134-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000345360.80382.69.
 173. Liu W, Yin Q, Yao L, Zhu S, Xu G, Zhang R, et al. Decreased hyperintense vessels on FLAIR images after endovascular recanalization of symptomatic internal carotid artery occlusion. *Eur J Radiol*. 2012 Jul;81(7):1595-600. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.04.026.
 174. Mahdjoub E, Turc G, Legrand L, Benzakoun J, Edjlali M, Seners P, et al. Do fluid-attenuated inversion recovery vascular hyperintensities represent good collaterals before reperfusion therapy? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 Jan;39(1):77-83. doi: 10.3174/ajnr.A5431.
 175. Fierini F, Poggesi A, Pantoni L. Leukoaraiosis as an outcome predictor in the acute and subacute phases of stroke. *Expert Rev Neurother*. 2017 Oct;17(10):963-975. doi: 10.1080/14737175.2017.1371013.
 176. Verclytte S, Fisch O, Colas L, Vanaerde O, Toledano M, Budzik JF. ASL and susceptibility-weighted imaging contribution to the management of acute ischaemic stroke. *Insights Imaging*. 2017 Feb;8(1):91-100. doi: 10.1007/s13244-016-0529-y.
 177. Wycliffe ND, Choe J, Holshouser B, Oyoyo UE, Haacke EM, Kido DK. Reliability in detection of hemorrhage in acute stroke by a new three-dimensional gradient recalled echo susceptibilityweighted imaging technique compared to computed tomography: a retrospective study. *J Magn Reson Imaging*. 2004 Sep; 20(3):372-7. doi: 10.1002/jmri.20130.
 178. Hayashida Y, Kakeda S, Hiai Y, Ide S, Ogasawara A, Ooki H, et al. Diagnosis of intracranial hemorrhagic lesions: comparison between 3D-SWAN (3D T2*-weighted

- imaging with multi-echo acquisition) and 2D-T2*-weighted imaging. *Acta Radiol.* 2014 Mar;55(2):201-7. doi: 10.1177/0284185113495836.
179. Cheng A-L, Batool S, McCreary CR, Lauzon ML, Frayne R, Goyal M, et al. Susceptibility-weighted imaging is more reliable than T2*-weighted gradient-recalled echo MRI for detecting microbleeds. *Stroke.* 2013 Oct;44(10):2782-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002267.
180. Nandigam RNK, Viswanathan A, Delgado P, Skehan ME, Smith EE, Rosand J, et al. MR imaging detection of cerebral microbleeds: effect of susceptibility-weighted imaging, section thickness, and field strength. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 Feb;30(2):338-43. doi: 10.3174/ajnr.A1355.
181. Cho K-H, Kim JS, Kwon SU, Cho A-H, Kang D-W. Significance of susceptibility vessel sign on T2*-weighted gradient echo imaging for identification of stroke subtypes. *Stroke J Cereb Circ.* 2005; 36(11):2379–2383.
182. Kim HS, Lee DH, Choi CG, Kim SJ, Suh DC. Progression of middle cerebral artery susceptibility sign on T2*-weighted images: its effect on recanalization and clinical outcome after thrombolysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 Dec;187(6):W650-7. doi: 10.2214/AJR.05.0447.
183. Kim SK, Yoon W, Kim TS, Kim HS, Heo TW, Park MS. Histologic analysis of retrieved clots in acute ischemic stroke: correlation with stroke etiology and gradient-echo MRI. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015 Sep; 36(9):1756-62. doi: 10.3174/ajnr.A4402.
184. Allibert R, Billon Grand C, Vuillier F, Cattin F, Muzard E, Biondi A, et al. Advantages of susceptibility-weighted magnetic resonance sequences in the visualization of intravascular thrombi in acute ischemic stroke. *Int J Stroke.* 2014 Dec;9(8):980-4. doi: 10.1111/ijvs.12373.
185. Hodel J, Leclerc X, Khaled W, Tamazyan R, Rodallec M, Gerber S, et al. Comparison of 3D multi-echo gradient-echo and 2D T2* MR sequences for the detection of arterial thrombus in patients with acute stroke. *Eur Radiol.* 2014 Mar; 24(3):762-9. doi: 10.1007/s00330-013-3061-1.
186. Park M-G, Yoon CH, Baik SK, Park K-P. Susceptibility vessel sign for intra-arterial thrombus in acute posterior cerebral artery infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015 Jun;24(6):1229-34. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.01.021.
187. Gratz PP, Schroth G, Gralla J, Mattle HP, Fischer U, Jung S, et al. Whole-brain susceptibility-weighted thrombus imaging in stroke: fragmented thrombi predict worse outcome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015 Jul;36(7):1277-82. doi: 10.3174/ajnr.A4275.

188. Patzig M, Feddersen B, Haegler K, Olzowy B, Mees K, Fischer R, et al. Susceptibility-weighted angiography visualizes hypoxia in cerebral veins. *Invest Radiol*. 2015 Jun;50(6):397-400. doi: 10.1097/RLI.000000000000143.
189. Park M-G, Yang T-I, Oh S-J, Baik SK, Kang YH, Park K-P. Multiple hypointense vessels on susceptibility-weighted imaging in acute ischemic stroke: surrogate marker of oxygen extraction fraction in penumbra? *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(4):254-61. doi: 10.1159/000367709.
190. Chen C-Y, Chen C-I, Tsai FY, Tsai P-H, Chan WP. Prominent vessel sign on susceptibility-weighted imaging in acute stroke: prediction of infarct growth and clinical outcome. *PloS One*. 2015 Jun 25;10(6):e0131118. doi: 10.1371/journal.pone.0131118.
191. Wheaton AJ, Miyazaki M. Non-Contrast Enhanced MR Angiography: Physical Principles. *J Magn Reson Imaging* 2012 Aug;36(2):286-304. doi: 10.1002/jmri.23641.
192. Kimura K, Sakamoto Y, Aoki J, Iguchi Y, Shibazaki K, Inoue T. Clinical and MRI predictors of no early recanalization within 1 hour after tissue-type plasminogen activator administration. *Stroke*. 2011; 42(11):3150-5. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.623207>.
193. Aoki J, Kimura K, Shibazaki K, Sakamoto Y, Saji N, Uemura J. Location of the susceptibility vessel sign on T2*-weighted MRI and early recanalization within 1 hour after tissue plasminogen activator administration. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2013 Jan-Dec; 3(1):111-20. doi: 10.1159/000354848.
194. Yan S, Hu H, Shi Z, Zhang X, Zhang S, Liebeskind DS, et al. Morphology of susceptibility vessel sign predicts middle cerebral artery recanalization after intravenous thrombolysis. *Stroke*. 2014 Sep; 45(9):2795-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006144.
195. Bourcier R, Volpi S, Guyomarch B, Dumas-Duport B, Lintia-Gaultier A, Papagiannaki C, et al. Susceptibility vessel sign on MRI predicts favorable clinical outcome in patients with anterior circulation acute stroke treated with mechanical thrombectomy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 Dec;36(12):2346-53. doi: 10.3174/ajnr.A4483.
196. Soize S, Batista AL, Rodriguez Regent C, Trystram D, Tisserand M, Turc G, et al. Susceptibility vessel sign on T2* magnetic resonance imaging and recanalization results of mechanical thrombectomy with stent retrievers: a multicentre cohort study. *Eur J Neurol*. 2015 Jun;22(6):967-72. doi: 10.1111/ene.12693.
197. Viallon M, Altrichter S, Pereira VM, Nguyen D, Sekoranja L, Federspiel A, et al. Combined use of pulsed arterial spinlabeling and susceptibility-weighted imaging in stroke at 3T. *Eur Neurol*. 2010; 64(5):286-96. doi: 10.1159/000321162.

198. de Havenon A, Haynor DR, Tirschwell DL, Majersik JJ, Smith G, Cohen W, et al. Association of Collateral Blood Vessels Detected by Arterial Spin Labeling Magnetic Resonance Imaging With Neurological Outcome After Ischemic Stroke. *JAMA Neurol.* 2017 Apr 1;74(4):453-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.4491.
199. 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 Dec; 333(24):1581-7. doi: 10.1056/NEJM199512143332401.
200. 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. doi: 10.1002/ana.21750.
201. Boysen G; ECASS Study Group. European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS): (rt-PA-Thrombolysis in acute stroke) study design and progress report. *Eur J Neurol.* 1995 Jan;1(3):213-9. doi: 10.1111/j.1468-1331.1995.tb00074.x.
202. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008 Sep 25;359(13):1317-29. doi: 10.1056/NEJMoa0804656.
203. Meyers PM, Schumacher HC, Higashida RT, Barnwell SL, Creager MA, Gupta R, et al; American Heart Association. Indications for the performance of intracranial endovascular neurointerventional procedures: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation.* 2009 Apr 28;119(16):2235-49. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192217.
204. Lindley RI. Is intraarterial tPA within 3 hours the treatment of choice for selected stroke patients?: No. *Stroke* 2009;40(7):2613-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.549766.
205. Moonis M. Intraarterial thrombolysis within the first three hours after acute ischemic stroke in selected patients. *Stroke* 2009 Jul;40(7):2611-2. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.549568.
206. Gobin YP, Starkman S, Duckwiler GR, Grobelny T, Kidwell CS, Jahan R, et al. MERCI 1: a phase 1 study of Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia. *Stroke.* 2004 Oct 28;35(12):2848-54. doi: 10.1161/01.STR.0000147718.12954.60.

207. del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol*. 1992 Jul;32(1):78-86. doi: 10.1002/ana.410320113.
208. Bush CK, Kurimella D, Cross LJ, Conner KR, Martin-Schild S, He J, et al. Endovascular treatment with stent-retriever devices for acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2016 Jan 25;11(1):e0147287. doi: 10.1371/journal.pone.0147287.
209. Fransen PS, Berkhemer OA, Lingsma HF, et al. Time to reperfusion and treatment effect for acute ischemic stroke: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2016; Feb;73(2): 190-6. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.3886.
210. Marks MP, Heit JJ, Lansberg MG, Kemp S, Christensen S, Derdeyn CP, et al; DEFUSE 3 Investigators. Endovascular Treatment in the DEFUSE 3 Study. *Stroke*. 2018 Aug;49(8):2000-3. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022147.
211. Desai SM, Haussen DC, Aghaebrahim A, Al-Bayati AR, Santos R, Nogueira RG, et al. Thrombectomy 24 hours after stroke: beyond DAWN. *J Neurointerv Surg*. 2018 Nov;10(11):1039-42. DOI: 10.1136/neurintsurg-2018-013923.
212. Mokin M, Ionita CN, Nagesh SV, Rudin S, Levy EI, Siddiqui AH. Primary stentriever versus combined stentriever plus aspiration thrombectomy approaches: in vitro stroke model comparison. *J Neurointerv Surg*. 2015 Jun;7:453-7. doi: 10.1136/neurintsurg-2014-011148.
213. Darkhabani Z, Nguyen T, Lazzaro MA, Zaidat OO, Lynch JR, Fitzsimmons BF, et al. Complications of endovascular therapy for acute ischemic stroke and proposed management approach. *Neurology*. 2012 Sep 25;79(13 Suppl 1):S192-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826958e3.
214. Pinto A, Mckinley R, Alves V, Wiest R, Silva CA, Reyes M. Stroke Lesion outcome prediction based on MRI imaging combined with clinical information. *Front Neurol*. 2018 Dec; 9: 1060. doi: 10.3389/fneur.2018.01060.
215. Thamm T, Zweynert S, Piper SK, Madai VI, Livne M, Martin SZ, et al. Diagnostic and prognostic benefit of arterial spin labeling in subacute stroke. *Brain Behav*. 2019 May;9(5):e01271. doi: 10.1002/brb3.1271.
216. Zaharchuk G. Arterial spin-labeled perfusion imaging in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2014 Apr;45(4):1202-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003612.
217. Kulesh SD, Filina NA, Frantava NM, Zhytko NL, Kastsinevich TM, Kliatskova LA, et al. Incidence and case-fatality of stroke on the East border of the European union:

- The Grodno Stroke Study. *Stroke*. 2010;41(12):2726-30. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.596916.
218. Pikića S, Cvetko D, Malojčić B, Trkanjec Z, Pavliček I, Lukić A, et al. A population-based prospective 24-month study of stroke: incidence and 30-day case-fatality rates of first-ever strokes in Croatia. *Neuroepidemiology*. 2012; 38(3):164-71. doi: 10.1159/000336114.
219. Kelly PJ, Crispino G, Sheehan O, Kelly L, Marnane M, Merwick A, et al. Incidence, event rates, and early outcome of stroke in Dublin, Ireland: The North Dublin Population Stroke Study. *Stroke*. 2012 Aug;43(8):2042-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.645721.
220. Manobianca G, Zoccolella S, Petruzzellis A, Miccoli A, Logroscino G. The incidence of major stroke subtypes in southern Italy: a population-based study. *Eur J Neurol*. 2010 Sep;17(9):1148-55. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02983.x.
221. Díaz-Guzmán J, Egido JA, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérez C, et al. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):272-81. doi: 10.1159/000342652.
222. Béjot Y, Osseby GV, Aboa-Eboulé C, Durier J, Lorgis L, Cottin Y, et al. Dijon's vanishing lead with regard to low incidence of stroke. *Eur J Neurol*. 2009 Mar;16(3):324-9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02415.x.
223. Béjot Y, Daubail B, Jacquin A, Durier J, Osseby GV, Rouaud O, et al. Trends in the incidence of ischaemic stroke in young adults between 1985 and 2011: the Dijon Stroke Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 May;85(5):509-13. doi: 10.1136/jnnp-2013-306203.
224. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1082-90. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.540781.
225. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12;372(11):1009-18. doi: 10.1056/NEJMoa1414792.
226. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jun 11;372(24):2285-95. doi: 10.1056/NEJMoa1415061.
227. Demchuk AM, Goyal M, Menon BK, Eesa M, Ryckborst KJ, Kamal N, et al; ESCAPE Trial Investigators. Endovascular treatment for small core and anterior circulation

- proximal occlusion with emphasis on minimizing CT to recanalization times (ESCAPE) trial: methodology. *Int J Stroke*. 2015 Apr;10(3):429-38. doi: 10.1111/ijss.12424.
228. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jan 1;372(1):11-20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587.
229. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jun 11;372(24):2296-306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780.
230. Soni N, Jain A, Kumar S, Pandey CM, Awasthi A. Arterial spin labeling magnetic resonance perfusion study to evaluate the effects of age and gender on normal cerebral blood flow. *Neurol India*. 2016 Mar-Apr;64 Suppl:S32-8. doi: 10.4103/0028-3886.178037.
231. Parkes LM, Rashid W, Chard DT, Tofts PS. Normal cerebral perfusion measurements using arterial spin labeling: reproducibility, stability, and age and gender effects. *Magn Reson Med*. 2004 Apr;51(4):736-43. doi: 10.1002/mrm.20023.
232. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995 Dec 14;333(24):1581-7. doi: 10.1056/NEJM199512143332401.
233. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018 Jan 4;378(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442.
234. Rangaraju S, Haussen D, Nogueira RG, Nahab F, Frankel M. Comparison of 3-Month Stroke Disability and Quality of Life across Modified Rankin Scale Categories. *Interv Neurol*. 2017 Mar;6(1-2):36-41. doi: 10.1159/000452634.
235. Wouters A, Nysten C, Thijs V, Lemmens R. Prediction of Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke Based on Initial Severity and Improvement in the First 24 h. *Front Neurol*. 2018 May 7;9:308. doi: 10.3389/fneur.2018.00308.
236. Shrestha S, Poudel RS, Khatiwada D, Thapa L. Stroke subtype, age, and baseline NIHSS score predict ischemic stroke outcomes at 3 months: a preliminary study from Central Nepal. *J Multidiscip Healthc*. 2015 Oct 1;8:443-8. doi: 10.2147/JMDH.S90554.
237. Reznik ME, Yaghi S, Jayaraman MV, McTaggart RA, Hemendinger M, Mac Grory BC, et al. Baseline NIH Stroke Scale is an inferior predictor of functional outcome in the era

- of acute stroke intervention. *Int J Stroke*. 2018 Oct;13(8):806-10. doi: 10.1177/1747493018783759.
238. Schlegel D, Kolb SJ, Luciano JM, Tovar JM, Cucchiara BL, Liebeskind DS, et al. Utility of the NIH Stroke Scale as a predictor of hospital disposition. *Stroke*. 2003 Jan;34(1):134-7. doi: 10.1161/01.str.0000048217.44714.02.
239. Sablot D, Belahsen F, Vuillier F, Cassarini JF, Decavel P, Tatu L, et al. Predicting acute ischaemic stroke outcome using clinical and temporal thresholds. *ISRN Neurol*. 2011;2011:354642. doi: 10.5402/2011/354642.
240. Mao H, Wu Q, Lin P, Mo J, Jiang H, Lin S, et al. Derivation of a Prediction Rule for Unfavorable Outcome after Ischemic Stroke in the Chinese Population. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Jan;28(1):133-141. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.025.
241. Jain A, Van Houten D, Sheikh L. Retrospective Study on National Institutes of Health Stroke Scale as a Predictor of Patient Recovery After Stroke. *J Cardiovasc Nurs*. 2016 Jan-Feb;31(1):69-72. doi: 10.1097/JCN.0000000000000198.
242. Harston GW, Okell TW, Sheerin F, Schulz U, Mathieson P, Reckless I. Quantification of Serial Cerebral Blood Flow in Acute Stroke Using Arterial Spin Labeling. *Stroke*. 2017 Jan;48(1):123-30. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014707.
243. Bivard A, Stanwell P, Levi C, Parsons M. Arterial spin labeling identifies tissue salvage and good clinical recovery after acute ischemic stroke. *J Neuroimaging*. 2013 Jul;23(3):391-6. doi: 10.1111/j.1552-6569.2012.00728.x.
244. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013 Mar 7;368(10):893-903. doi: 10.1056/NEJMoa1214300.
245. Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, Connors JJ, Harbaugh RE, Higashida RT, 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 Nov;40(11):3646-78. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.192616.
246. Bang OY, Chung JW, Son JP, Ryu WS, Kim DE, Seo WK, et al. Multimodal MRI-Based Triage for Acute Stroke Therapy: Challenges and Progress. *Front Neurol*. 2018 Jul 24;9:586. doi: 10.3389/fneur.2018.00586.

247. Johnston KC, Connors AF, Wagner DP, Haley Jr EC. Predicting Outcome in ischemic stroke: external validation of predictive risk models. *Stroke*. 2003 Jan; 34(1): 200-2. doi: 10.1161/01.str.0000047102.61863.e3.
248. Alonso A, Ebert AD, Kern R, Rapp S, Hennerici MG, Fatar M. Outcome predictors of acute stroke patients in need of intensive care treatment. *Cerebrovasc Dis*. 2015;40(1-2):10-7. doi: 10.1159/000430871.
249. Yaghi S, Willey JZ, Andrews H, Boehme AK, Marshall RS, Boden-Albala B. The itemized NIHSS Scores are associated with discharge disposition in patients with minor stroke. *Neurohospitalist*. 2016 Jul;6(3):102-6. doi: 10.1177/1941874416641466.
250. Schröder J, Thomalla G. A Critical Review of Alberta Stroke Program Early CT Score for Evaluation of Acute Stroke Imaging. *Front Neurol*. 2017 Jan 12;7:245. doi: 10.3389/fneur.2016.00245.
251. Hand PJ, Wardlaw JM, Rivers CS, Armitage PA, Bastin ME, Lindley RI, et al. MR diffusion-weighted imaging and outcome prediction after ischemic stroke. *Neurology*. 2006 Apr 25;66(8):1159-63. doi: 10.1212/01.wnl.0000202524.43850.81.
252. Johnston KC, Wagner DP, Wang XQ, Newman GC, Thijs V, Sen S, et al. Validation of an acute ischemic stroke model: does diffusion-weighted imaging lesion volume offer a clinically significant improvement in prediction of outcome? *Stroke*. 2007 Jun;38(6):1820-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.479154.
253. Nuutinen J, Liu Y, Laakso MP, Karonen JO, Roivainen R, Vanninen RL, et al. Assessing the outcome of stroke: a comparison between MRI and clinical stroke scales. *Acta Neurol Scand*. 2006 Feb;113(2):100-7. doi: 10.1111/j.1600-0404.2005.00550.x.
254. Wardlaw JM, Keir SL, Bastin ME, Armitage PA, Rana AK. Is diffusion imaging appearance an independent predictor of outcome after ischemic stroke? *Neurology*. 2002 Nov 12;59(9):1381-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000032495.71720.c.
255. 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 Feb 24;62(4):574-80. doi: 10.1212/01.wnl.0000110310.48162.f7.
256. Tei H, Uchiyama S, Usui T, Ohara K. Diffusion-weighted ASPECTS as an independent marker for predicting functional outcome. *J Neurol*. 2011 Apr;258(4):559-65. doi: 10.1007/s00415-010-5787-x.
257. Nezu T, Koga M, Kimura K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, et al. Pretreatment ASPECTS on DWI predicts 3-month outcome following rt-PA: SAMURAI rt-PA Registry. *Neurology*. 2010 Aug 10;75(6):555-61. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181eccc78.

258. Wintermark M, Sesay M, Barbier E, Borbély K, Dillon WP, Eastwood JD, et al. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *J Neuroradiol*. 2005 Dec;32(5):294-314. doi: 10.1016/s0150-9861(05)83159-1.
259. Kety SS, Schmidt CF. The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: Theory, procedure and normal values. *J Clin Invest*. 1948 Jul;27(4):476-83. doi: 10.1172/JCI101994.
260. Chugani HT. Biological basis of emotions: brain systems and brain development. *Pediatrics*. 1998 Nov;102(5 Suppl E):1225-9.
261. Brody H. Organization of the cerebral cortex. III: A study of aging in the human cerebral cortex. *J Comp Neurol*. 1955 Apr;102(2):511-6. <https://doi.org/10.1002/cne.901020206>
262. Chen JJ, Rosas HD, Salat DH. Age-associated reductions in cerebral blood flow are independent from regional atrophy. *Neuroimage*. 2011 Mar;55(2):468-78. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.12.032.
263. Ambarki K, Wåhlin A, Zarrinkoob L, Wirestam R, Petr J, Malm J, et al. Accuracy of Parenchymal Cerebral Blood Flow Measurements Using Pseudocontinuous Arterial Spin-Labeling in Healthy Volunteers. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 Oct;36(10):1816-21. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4367>.
264. Bhagat SK, Wu JT, Ye J, Zhou YW, Sui WF. Utility of Pseudocontinuous Arterial Spin Labeling Perfusion Imaging to Evaluate the Age and Gender Related Changes in Normal Cerebral Blood Flow. *IOSR JDMS* 2016;15(6):1-8. <https://doi.org/10.9790/0853-1506070108>.
265. Thamm T, Guo J, Rosenberg J, Liang T, Marks MP, Christensen S, et al. Contralateral hemispheric cerebral blood flow measured with arterial spin labeling can predict outcome in acute stroke. *Stroke*. 2019;50(12):3408-15. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.026499>.
266. Siegler JE, Boehme AK, Kumar AD, Gillette MA, Albright KC, Beasley TM, et al. Identification of modifiable and nonmodifiable risk factors for neurologic deterioration after acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013 Oct;22(7):e207-13. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.11.006.
267. Zaharchuk G, Do HM, Marks MP, Rosenberg J, Moseley ME, Steinberg GK. Arterial spin-labeling MRI can identify the presence and intensity of collateral perfusion in patients with moyamoya disease. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2485-91. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.616466.

268. Kohno N, Okada K, Yamagata S, Takayoshi H, Yamaguchi S. Distinctive Patterns of Three-Dimensional Arterial Spin-Labeled Perfusion Magnetic Resonance Imaging in Subtypes of Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016 Jul;25(7):1807-12. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.035.
269. Kamran S, Bates V, Bakshi R, Wright P, Kinkel W, Miletich R. Significance of hyperintense vessels on FLAIR MRI in acute stroke. *Neurology.* 2000 Jul;55(2):265-9. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.55.2.265>.
270. Toyoda K, Ida M, Fukuda K. Fluid-attenuated inversion recovery intraarterial signal: an early sign of hyperacute cerebral ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22:1021-9.
271. Liebeskind DS. Location, location, location: angiography discerns early MR imaging vessel signs due to proximal arterial occlusion and distal collateral flow. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005 Oct 1;26(9):2432-3.
272. Schellinger PD, Chalela JA, Kang DW, Latour LL, Warach S. Diagnostic and prognostic value of early MR imaging vessel signs in hyperacute stroke patients imaged < 3 hours and treated with recombinant tissue plasminogen activator. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005 Mar;26(3):618-24.
273. Girot M, Gauvrit JY, Cordonnier C, Pruvo JP, Verdelho A, Leys D, et al. Prognostic value of hyperintense vessel signals on fluid-attenuated inversion recovery sequences in acute cerebral ischemia. *Eur Neurol.* 2007;57(2):75-9. doi: 10.1159/000098055.
274. Kronenburg A, Bulder MMM, Bokkers RPH, Hartkamp NS, Hendrikse J, Vonken EJ, et al. Cerebrovascular Reactivity Measured with ASL Perfusion MRI, Ivy Sign, and Regional Tissue Vascularization in Moyamoya. *World Neurosurg.* 2019 May;125:e639-e650. doi: 10.1016/j.wneu.2019.01.140.
275. Campbell BC, 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 Jan;69(1):46-50. doi: 10.1001/archneurol.2011.232.
276. Yu S, Liebeskind DS, Dua S, Wilhalme H, Elashoff D, Qiao XJ, et al. Postischemic hyperperfusion on arterial spin labeled perfusion MRI is linked to hemorrhagic transformation in stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015 Mar 31;35(4):630-7. doi: 10.1038/jcbfm.2014.238.
277. Zhang Z, Pu Y, Mi D, Liu L. Cerebral Hemodynamic Evaluation After Cerebral Recanalization Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol.* 2019 Jul 3;10:719. doi: 10.3389/fneur.2019.00719.

278. Yoshimura S, Shirakawa M, Uchida K, Tanaka Y2, Shindo S. Endovascular treatment of acute ischemic stroke: Honolulu shock and thereafter. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23:e295-8. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.12.039.
279. Horie N, Tateishi Y, Morikawa M, Morofuji Y, Hayashi K, Izumo T, et al. Acute stroke with major intracranial vessel occlusion: Characteristics of cardioembolism and atherosclerosis-related in situ stenosis/occlusion. *J Clin Neurosci.* 2016 Oct;32:24-9. doi: 10.1016/j.jocn.2015.12.043.
280. Noguchi K, Ogawa T, Inugami A, Fujita H, Hatazawa J, Shimosegawa E, et al. MRI of acute cerebral infarction: a comparison of FLAIR and T2-weighted fast spin-echo imaging. *Neuroradiology.* 1997 Jun;39(6):406-10. doi: 10.1007/s002340050433.
281. Perkins CJ, Kahya E, Roque CT, Roche PE, Newman GC. Fluid-attenuated inversion recovery and diffusion- and perfusion-weighted MRI abnormalities in 117 consecutive patients with stroke symptoms. *Stroke.* 2001 Dec 1;32(12):2774-81. doi: 10.1161/hs1201.099634.
282. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al; WAKE-UP Investigators. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med.* 2018 Aug 16;379(7):611-622. doi: 10.1056/NEJMoa1804355.
283. Jakubicek S, Krebs S, Posekany A, Ferrari J, Szabo J, Siarnik P, et al. Modified DWI-FLAIR mismatch guided thrombolysis in unknown onset stroke. *J Thromb Thrombolysis.* 2019 Feb;47(2):167-173. doi: 10.1007/s11239-018-1766-3.
284. Schmidt R, Fazekas F, Kleinert G, Offenbacher H, Gindl K, Payer F, et al. Magnetic resonance imaging signal hyperintensities in the deep and subcortical white matter: a comparative study between stroke patients and normal volunteers. *Arch Neurol.* 1992; Aug 49(8): 825-7. doi: 10.1001/archneur.1992.00530320049011.
285. Fu JH, Lu CZ, Hong Z, Dong Q, Luo Y, Wong KS. Extent of white matter lesions is related to acute subcortical infarcts and predicts further stroke risk in patients with first ever ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Jun;76:793-6. doi: 10.1136/jnnp.2003.032771.
286. Liou LM, Chen CF, Guo YC, Cheng HL, Lee HL, Hsu JS, et al. Cerebral white matter hyperintensities predict functional stroke outcome. *Cerebrovasc Dis.* 2010;29(1):22-7. doi: 10.1159/000255970.
287. Schiemanck SK, Kwakkell G, Post MW, Kappelle LJ, Prevo AJ. Predicting long-term independency in activities of daily living after middle cerebral artery stroke: does

- information from MRI have added predictive value compared with clinical information? *Stroke*. 2006 Apr;37(4):1050-4. doi: 10.1161/01.STR.0000206462.09410.6f.
288. Wen W, Sachdev P, Shnier R, Brodaty H. Effect of white matter hyperintensities on cortical cerebral blood volume using perfusion MRI. *Neuroimage*. 2004 Apr;21:1350-6. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.11.015.
289. Choi KH, Kim JH, Kang KW, Kim JT, Choi SM, Lee SH, et al. Impact of Microbleeds on Outcome Following Recanalization in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2018 Dec 7;STROKEAHA118023084. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023084.
290. Charidimou A, Turc G, Oppenheim C, Yan S, Scheitz JF, Erdur H, et al. Microbleeds, Cerebral Hemorrhage, and Functional Outcome After Stroke Thrombolysis. *Stroke*. 2017 Aug;48(8):2084-90. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.012992.
291. Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, Santamarina E, Delgado P, Montaner J, et al. Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke*. 2006 Sep;37:2301-5. doi: 10.1161/01.STR.0000237070.80133.1d.
292. Kwak HS, Hwang SB, Jin GY, Hippe DS, Chung GH. Predictors of functional outcome after emergency carotid artery stenting and intra-arterial thrombolysis for treatment of acute stroke associated with obstruction of the proximal internal carotid artery and tandem downstream occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Apr;34(4):841-6. doi: 10.3174/ajnr.A3304.
293. Farr TD, Wegener S. Use of magnetic resonance imaging to predict outcome after stroke: a review of experimental and clinical evidence. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010 Apr;30(4):703-17. doi: 10.1038/jcbfm.2010.5.
294. Sims JR, Gharai LR, Schaefer PW, Vangel M, Rosenthal ES, Lev MH, et al. ABC/2 for rapid clinical estimate of infarct, perfusion, and mismatch volumes. *Neurology*. 2009 Jun 16;72(24):2104-10. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181aa5329.
295. Lorenz C, Benner T, Lopez CJ, Ay H, Zhu MW, Aronen H, et al. Effect of using local arterial input functions on cerebral blood flow estimation. *J Magn Reson Imaging*. 2006 Jul;24(1):57-65. <https://doi.org/10.1002/jmri.20625>.
296. Fiebich JB, Schellinger PD. MR mismatch is useful for patient selection for thrombolysis: yes. *Stroke*. 2009 Aug;40(8):2906-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.552877.

297. Schäbitz WR. MR mismatch is useful for patient selection for thrombolysis: no. *Stroke*. 2009 Aug;40(8):2908-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.552885.
298. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, 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 Nov;60(5):508-17. doi: 10.1002/ana.20976.
299. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al; EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008 Apr;7(4):299-309. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70044-9.
300. Donnan GA, Baron JC, Ma H, Davis SM. Penumbra selection of patients for trials of acute stroke therapy. *Lancet Neurol*. 2009 Mar;8(3):261-9. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70041-9.
301. Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams KR, Latronico N. Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*. 2006 May;37(5):1334-9. doi: 10.1161/01.STR.0000217418.29609.22.
302. Kang DW, Sohn SI, Hong KS, Yu KH, Hwang YH, Han MK, et al. Reperfusion therapy in unclear-onset stroke based on MRI evaluation (RESTORE): a prospective multicenter study. *Stroke*. 2012 Dec;43(12):3278-83. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.675926.
303. Odland A, Særvoll P, Advani R, Kurz MW, Kurz KD. Are the current MRI criteria using the DWI-FLAIR mismatch concept for selection of patients with wake-up stroke to thrombolysis excluding too many patients? *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2015 Feb 19;23:22. doi: 10.1186/s13049-015-0101-7.
304. Bai QK, Zhao ZG, Lu LJ, Shen J, Zhang JY, Sui HJ, et al. Treating ischaemic stroke with intravenous tPA beyond 4.5 hours under the guidance of a MRI DWI/T2WI mismatch was safe and effective. *Stroke Vasc Neurol*. 2019 Feb 11;4(1):8-13. doi: 10.1136/svn-2018-000186.
305. Mokin M, Ansari SA, McTaggart RA, Bulsara KR, Goyal M, Chen M, Fraser JF; Society of NeuroInterventional Surgery. Indications for thrombectomy in acute ischemic stroke from emergent large vessel occlusion (ELVO): report of the SNIS Standards and Guidelines Committee. *J Neurointerv Surg*. 2019 Mar;11(3):215-20. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014640.

306. Brumm KP, Perthen JE, Liu TT, Haist F, Ayalon L, Love T. An Arterial Spin Labeling Investigation of Cerebral Blood Flow Deficits in Chronic Stroke Survivors. *Neuroimage* 2010 July 1;51(3):995-1005 2011;51(3):995–1005. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.03.008>.
307. Hendrikse J, van Osch MJ, Rutgers DR, Bakker C, Kappelle LJ, Golay X, et al. Internal carotid artery occlusion assessed at pulsed arterial spin-labeling perfusion MR imaging at multiple delay times. *Radiology*. 2004 Dec;233(3):899-904. doi:10.1148/radiol.2333031276.

BIOGRAFIJA AUTORA

Dr Aleksanda Aracki-Trenkić je rođena 4. juna 1984.g. u Nišu. Osnovnu školu Ratko Vukićević i gimnaziju Stevan Sremac završila je sa odličnim uspehom i za to dobila diplome "Vuk Karadžić". Studije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Nišu završila je jula 2009.g. sa prosečnom ocenom 9.78. Diplomski rad odbranila je sa ocenom 10. Tokom studija bila je stipendista grada Niša. Doktorske akademske studije na Medicinskom fakultetu u Nišu upisala je školske 2012/2013.g.

U Kliničkom centru Niš zapošljena je februara 2010.g. i raspoređena na rad u Centar za radiologiju. Specijalističke studije iz Radiologije upisala je februara 2012.g, a oktobra 2016. završila sa ocenom - odličan. Uže specijalističke studije iz oblasti Interventne i dijagnostičke neuroradiologije upisala je 2017.g. i završila 2019.g. položivši uže specijalistički ispit sa odličnom ocenom. Član je multidisciplinarnog tima za reperfuzionu terapiju ishemijskog moždanog udara Kliničkog centra Niš.

Na Medicinskom fakultetu u Nišu 2019.g. izabrana je za asistenta na predmetu Radiologija. Autor je i koautor više naučnih radova publikovanih u zemlji i inostranstvu, od kojih su pojedini nagrađivani, sa ukupnim brojem heterocitata - 287. Učesnik je, i predavač po pozivu na više konferencija od međunarodnog i nacionalnog značaja.

Bila je polaznik Američko-Austrijske (OMI) fondacije u Salzburgu, 2015.g, gde je nagrađena kao najbolji učesnik. Dobitnik je stipendije ESOR iz oblasti Neuroradiologija u okviru koje je provela 3 meseca u Univerzitetskoj bolnici „Pitie Salpetriere“ u Parizu, Francuska, gde se edukovala iz oblasti dijagnostičke i interventne neuroradiologije i gde je obavila deo istraživanja u okviru doktorske disertacije. U više navrata u inostranstvu se edukovala iz oblasti interventne neuroradiologije.

Dr Aracki-Trenkić je istraživač u nekoliko internih naučno-istraživačkih projekata u organizaciji Medicinskog Fakulteta, Univerziteta u Nišu.

Govori, čita i piše engleski i grčki jezik i služi se njima u poslovnoj korespondenciji.

Član je: CIRSE, ESR, ESNR, UNSR, URS i SLD.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

**УЛОГА НЕКОНТРАСТНЕ МАГНЕТНО-РЕЗОНАНТНЕ ПЕРФУЗИЈЕ
У ДИЈАГНОСТИЦИ, ТЕРАПИЈИ И ПРОГНОЗИ КЛИНИЧКОГ ИСХОДА
АКУТНОГ ИСХЕМИЈСКОГ МОЖДАНОГ УДАРА**

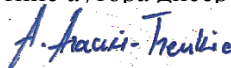
која је одбрањена на Медицинског факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, _____.

Потпис аутора дисертације:



Асист. др мед. Александра З. Арачки-Тренкић

ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНОГ И ЕЛЕКТРОНСКОГ ОБЛИКА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

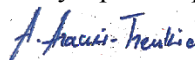
Наслов дисертације:

**УЛОГА НЕКОНТРАСТНЕ МАГНЕТНО-РЕЗОНАНТНЕ ПЕРФУЗИЈЕ
У ДИЈАГНОСТИЦИ, ТЕРАПИЈИ И ПРОГНОЗИ КЛИНИЧКОГ ИСХОДА
АКУТНОГ ИСХЕМИЈСКОГ МОЖДАНОГ УДАРА**

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предао/ла за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**, истоветан штампаном облику.

У Нишу, _____.

Потпис аутора дисертације:



Асист. др мед. Александра З. Арачки-Тренкић

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

УЛОГА НЕКОНТРАСТНЕ МАГНЕТНО-РЕЗОНАНТНЕ ПЕРФУЗИЈЕ У ДИЈАГНОСТИЦИ, ТЕРАПИЈИ И ПРОГНОЗИ КЛИНИЧКОГ ИСХОДА АКУТНОГ ИСХЕМИЈСКОГ МОЖДАНОГ УДАРА

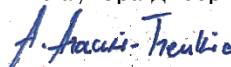
Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
- 3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)**
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Нишу, _____.

Потпис аутора дисертације:



Асист. др мед. Александра З. Арачки-Тренкић