



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Maija Radziņa

SMADZEŅU PERFŪZIJA
AKŪTA INSULTA PACIENTIEM
AR ATEROSKLEROTISKĀM IZMAIŅĀM
BRAHIOCEFĀLOS ASINSVADOS

Promocijas darba kopsavilkums
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – diagnostiskā radioloģija

Rīga, 2014

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātē

Promocijas darba zinātniskā vadītāja:

Dr. habil. med., profesore **Gaida Krūmiņa**,
Rīgas Stradiņa universitāte

Oficiālie recenzenti:

Dr. habil. med., profesors **Oskars Kalējs**,
Rīgas Stradiņa universitāte (Latvija)

Dr. habil. med., asociētais profesors **Igors Aksiks**,
Latvijas Universitāte

Dr. med., asociētā profesore **Jūratē Dementavičienė**,
Viļņas Universitāte (Lietuva)

Promocijas darba zinātniskie konsultanti:

Dr. med., docente **Evija Miglāne**,
Rīgas Stradiņa universitāte (Latvija)

Dr. med., docents **Kārlis Kupčs**,
Rīgas Stradiņa universitāte (Latvija)

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2014. gada 3. februārī plkst.15.00 Rīgas Stradiņa universitātes Medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē Rīgā, Dzirciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU mājas lapā:
www.rsu.lv

Promocijas darbs veikts ar ESF projekta “Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” atbalstu



Ieguldījums tavā nākotnē!

Promocijas padomes sekretāre:

Dr. med., asociētā profesore **Ilze Štrumfa**

SATURA RĀDĪTĀJS

APZĪMĒJUMI UN SAĪSINĀJUMI	5
IEVADS	6
1. MATERIĀLS UN METODES.....	10
1.1. Pacientu atlase.....	10
1.1.1. Iekļaušanas kritēriji pētījumā.....	10
1.1.2. Izslēgšanas kritēriji no pētījuma	11
1.1.3. Pētījuma un kontroles grupa	12
1.2. Multimodals datotomogrāfijas izmeklēšanas protokols.....	14
1.2.1. Radioloģisko datu pēcapstrāde	15
1.2.2. CT perfūzijas analīze	17
1.2.3. Insulta apjoma izvērtēšana CT.....	18
1.2.4. Kontroles radioloģiskie izmeklējumi.....	19
1.3. Datu statistiskā analīze.....	19
2. REZULTĀTI.....	21
2.1. Ateroskleroze	21
2.1.1. Ekstrakraniālo asinsvadu stenotiskas izmaiņas.....	21
2.1.2. Intrakraniālo asinsvadu stenotiskas izmaiņas	22
2.1.3. Asinsvada akūtas oklūzijas lokalizācija.....	23
2.2. Kolaterālā smadzeņu asinsapgāde.....	25
2.3. Perfūzijas defekta veidi un pakāpes	27
2.4. Perfūzijas defekta plašums un lokalizācija.....	29
2.5. CT perfūzijas parametru kvantitatīvi mērījumi un robežvērtības.....	30
2.6. Ārstēšanas veidi	34
2.7. CT perfūzijas atradnes saistība ar klīnisko stāvokli un iznākumu	35
2.8. Multimodals protokola jutība, specifiskums un precizitāte akūta išēmiska insulta diagnostikā	37
2.9. CT perfūzijas interpretācijas sakritība.....	38
3. DISKUSIJA.....	39
3.1. Ekstrakraniālo un intrakraniālo asinsvadu stenotiskas izmaiņas	40

3.2. Asinsvada akūtas oklūzijas lokalizācija	41
3.3. Kolaterāles	42
3.4. Perfūzijas defekta veidi, pakāpes, lokalizācija un plašums	45
3.5. CT perfūzijas kvantitatīvie mērījumi un robežvērtības	45
3.6. CT perfūzijas atradnes saistība ar klīnisko stāvokli un iznākumu akūta išēmiska insulta pacientiem.....	48
3.7. Ārstēšana	50
3.8. Multimodals protokols	51
3.9. CT perfūzijas interpretācijas sakrītība	53
4. SECINĀJUMI	55
5. REKOMENDĀCIJAS	57
6. PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU	58
7. IZMANTOTĀ LITERATŪRA	62

APZĪMĒJUMI UN SAĪSINĀJUMI

ACI	–	<i>a. carotis interna</i> (iekšējā miega artērija)
ACM	–	<i>a. cerebri media</i> (vidējā smadzeņu artērija)
ASPECTS	–	Alberta Insulta programma agrīnu CT izmaiņu kvantitatīvai raksturošanai (angl.: <i>Alberta Stroke Program Early CT Score</i>)
CBF	–	cerebrālā asins plūsma (angliski: <i>cerebral blood flow</i>)
CBFr	–	relatīvā cerebrālā asins plūsma (angliski: <i>cerebral blood flow</i>), salīdzinot ar veselīgiem audiem pretējā puslodē
CBV	–	cerebrālais asins tilpums (angliski: <i>cerebral blood volume</i>)
CBVr	–	relatīvais cerebrālais asins tilpums(angliski: <i>cerebral blood volume</i>), salīdzinot ar veselīgiem audiem pretējā puslodē
CI	–	cerebrāls išēmisks insults jeb cerebrāls infarkts
Core	–	latīniski – „serde” – neatgriezeniskas cerebrālas išēmijas jeb nekrozes zona
CT	–	datortomogrāfija (angliski: <i>computed tomography</i>)
CTA	–	datortomogrāfijas angiogrāfija (angliski: <i>computed tomography angiography</i>)
CTP	–	datortomogrāfijas perfūzija (<i>computed tomography perfusion</i>)
DSA	–	digitālā subtrakcijas angiogrāfija
MIP	–	maksimālās intensitātes projekcija
MR	–	magnētiskā rezonanse
mRs	–	Modificētā Rankina skala
MTT	–	vidējais tranzīta laiks (angliski: <i>mean transit time</i>)
MTTr	–	relatīvais vidējais tranzīta laiks (angliski: <i>mean transit time</i>), salīdzinot ar veselīgiem audiem pretējā puslodē
NASCET	–	Ziemeļamerikas Simptomātiskas Miega artērijas endarterektomijas pētījums (angliski: <i>North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial</i>)
NCT	–	bezkontrasta datortomogrāfijas izmeklējums galvas smadzenēm
NIHSS	–	Nacionālā Veselības Institūta Insulta skala (angliski: <i>National Institutes of Health Stroke Score</i>)
<i>Penumbra</i>	–	latīniski „pusēna” – potenciāli atgriezeniska cerebrāla išēmija, riska audi
SPKC	–	Slimību profilakses un kontroles centrs
TIL	–	tranzitora išēmiska lēkme
TOAST	–	Akūta insulta ārstēšanas pētījums (angliski: <i>Trial of Org 10172 In Acute Stroke Treatment</i>)
VBB	–	vertebrobazilārais jeb mugurējais apasiņošanas baseins

IEVADS

Cerebrāls infarkts ir viens no galvenajiem mirstības, demences un invaliditātes cēloņiem pasaulē [AHA *Heart Disease and Stroke Statistics update*, 2012]. Eiropā saslimstības biežums ar akūtu cerebrālu infarktu ir 1,1 miljons iedzīvotāju gadā un svārstās no 100-200/100 000 iedzīvotājiem [Eiropas Insulta Reģistrs, 2009]. Latvijā mirstība ar insultu sastāda 116/100 000 cilvēku [SPKC dati, 2011].

Akūta insulta saslimstības, mirstības un invaliditātes rādītāji turpina saglabāties neapmierinoši, lai gan ir daudz nozīmīgu sasniegumu insulta ārstēšanā un profilakses jautājumos. Kā viens no iespējamiem šīs problēmas risinājumiem tiek rekomendēts veicināt atbilstošu un savlaicīgu pieeju pacientu ārstēšanai [Nacionālā Insulta Fonda vadlīnijas, 2010].

Jaunākie smadzeņu hemodinamikas pētījumi akūta insulta pacientiem ir vērsti uz arteriālās apasiņošanas teritoriju lomas izpēti smadzeņu vielas perfūzijā [van Laar *et al.*, 2008]. Pašreiz pieejamās jaunās diagnostiskās radioloģijas tehnoloģijas paver iespēju noteikt smadzeņu perfūzijas deficīta teritorijas un raksturu [Jauch *et al.*, 2013]. CT un MR perfūzija ir principiāli jauna tipa funkcionāli radioloģiski izmeklējumi, kurus pievienojot līdz šim esošiem izmeklēšanas protokoliem - ir papildus iegūstami nozīmīgi dati par smadzeņu audu vaskularizāciju, perfūziju un funkciju [Mullins *et al.*, 2006].

Ja akūts insults tiek diagnosticēts agrīni 3 līdz 4,5 stundu laikā un, izmantojot multimodālas CT un MR metodes, konstatē dzīvotspējīgu smadzeņu audu zonu, paveras iespēja selektīvai diferencētai ārstēšanas taktikai: piemērotos gadījumos realizēt aktīvu patoģenētisku terapiju – intravenozu vai intraarteriālu trombolīzi vai trombektomiju [Martin-Schild *et al.*, 2009, Yu *et al.*, 2009]. Pieņem, ka smadzeņu daļas ar adekvātu perfūziju ir relatīvi pasargātas no išēmijas un infarkta, savukārt daļas ar traucētu cerebrālo hemodinamiku un nepietiekamu kolaterālo asinsapgādi ir augstāks išēmijas un infarkta risks [Caplan *et al.*, 2006]. Kolaterālās asinsapgādes nepietiekamība var radīt kritisku samazinājumu cerebrālā asins plūsmā un neatgriezenisku audu bojājumu (angliski: *core zona*). Smadzeņu daļas ap nekrozes zonu, kuras ir

potenciāli dzīvotspējīgas, sauc par išēmisko robežzonu jeb angļiski *penumbra*. Ar funkcionālām radioloģijas metodēm, kā CT perfūzija, izmantojot papildus mērījumus, ir iespējams izvērtēt minēto smadzeņu zonu stāvokli un kolaterālo plūsmu [van Laar et al., 2008]. CT perfūzijas dati ir pietiekami labi samērojami ar MR izmeklējuma atradi, turklāt tā ir ātrāka un pieejamāka nekā MR [Jauch et al., 2013].

Cerebrāla infarkta izpētes dati par akūta išēmiska insulta izmeklēšanas taktiku, algoritmu un smadzeņu hemodinamisko rādītāju izvērtējumu CT perfūzijā ir visai variabli un salīdzinoši grūti savstarpēji salīdzināmi [Mullins et al., 2006; Kim et al., 2011; Kidwell et al., 2013; Broderick et al., 2013]. Šī pētījuma rezultātā iegūti jauni dati par CT perfūzijas iespējām savstarpēji atšķirt atgriezeniski un neatgriezeniski izmainītos smadzeņu audus, izmantojot multimodālu izmeklēšanas protokolu. Noteikti būtiskākie mērījumu robežparametri, kas izmantojami kā iespējami agrīni marķieri klīniskā iznākuma prognozēšanai.

Līdz šim nepietiekami izpētīti akūta insulta pacienti ar aterosklerotiskām izmaiņām brahiocefālos asinsvados un to saistību ar smadzeņu perfūziju akūta insulta gadījumā [Rothwell et al., 2008]. Šajā pētījumā iegūti jauni dati par asinsvadu aterosklerozes faktora saistību ar asinsvada oklūzijas lokalizāciju, kolaterālo asinsapgādi galvas smadzenēs, išēmiskā bojājuma pakāpi, plašumu un iznākumu.

Pētījuma ietvaros izstrādātais protokols smadzeņu perfūzijas izvērtēšanai akūta insulta gadījumā paver iespēju uzlabot radioloģiskās diagnostiskas precizitāti un sekmē iespēju izvēlēties piemērotāko ārstēšanas veidu, tādējādi uzlabojot pacientu dzīves kvalitāti.

Promocijas darba struktūra:

Promocijas darbs uzrakstīts latviešu valodā uz 160 lapaspusēm. Ir 3 pielikumi. Darbam ir klasiska uzbūve, tas ietver anotāciju latviešu un angļu valodā, ievadu, pētījuma aktualitāti, novītāti un praktisko nozīmi, darba mērķi, uzdevumus, hipotēzes, literatūras apskatu, materiālu un metodes, rezultātus,

diskusiju, secinājumus, publikāciju un ziņojumu sarakstu, literatūras saraksts, kurā iekļauti 187 avoti. Promocijas darbā ir 19 tabulas un 39 attēli.

Pētījuma mērķis:

Raksturot galvas smadzeņu vielas perfūziju akūta cerebrāla išēmiska insulta pacientiem ar un bez aterosklerotiskām izmaiņām brahiocefālos asinsvados, izmantojot multimodālu CT izmeklēšanas metodi, un noteikt tās lomu kopējā diagnostiskā algoritmā un ārstēšanas taktikas izvēlē.

Pētījuma uzdevumi:

1. Izstrādāt un aprobēt multimodālas CT izmeklēšanas protokolu un perfūzijas izmeklējumu metodiku akūta išēmiska insulta pacientiem.
2. Apkopot izmeklējumu datus un analizēt CT perfūzijas hemodinamiskos parametrus, raksturot smadzeņu perfūzijas defektu saistībā ar izmaiņām ekstra- un intrakraniālos asinsvados un kolaterālo asinsapgādi.
3. Noteikt CT perfūzijas parametru robežvērtības, pētīt to iespējas išēmiska bojājuma veida, pakāpes, lokalizācijas un plašuma raksturošanā.
4. Analizēt CT perfūzijas datu un kolaterālās asinsapgādes iespējas klīniskā iznākuma raksturošanā.

Hipotēzes:

1. Išēmiska insulta gadījumā nekrozes zonas un riska audu zonas plašums ir atšķirīgs pacientiem ar un bez aterosklerotiskām izmaiņām brahiocefālos asinsvados; potenciālās nekrozes zonas lielums korelē ar brahiocefālo asinsvadu stenozes pakāpi un oklūzijas lokalizāciju.
2. Izteiktāks funkcionējošu kolaterāļu tīkls ir sastopams pacientiem ar hroniskiem smadzeņu asinsrites traucējumiem brahiocefālo asinsvadu aterosklerotisku izmaiņu rezultātā, un pastāv pastiprināta reperfūzija caur pastāvošajām kolaterālēm, kas korelē ar labvēlīgāku klīnisko iznākumu.

Pētījuma aktualitāte, novitāte un praktiskā nozīme:

1. Pirmo reizi Latvijā veikts pētījums par multimodāla CT izmeklēšanas protokola iespējām akūta išēmiska insulta pacientu diagnostikā, kombinējot bezkontrasta CT galvas smadzenēm, CT angiogrāfiju un CT perfūziju.

2. Klīniskā praksē aprobēta multimodāla CT protokola metodoloģija. Izstrādāti ieteikumi izmeklējumu veikšanai, kas atvieglotu agrīna akūta insulta diagnostiku ikdienas praksē.

3. Pētījuma rezultātā iegūti jauni dati par CT perfūzijas iespējām savstarpēji atšķirt atgriezeniski un neatgriezeniski izmainītos smadzeņu audus. Noteiktas būtiskāko mērījumu robežvērtības, kas izmantojamas kā marķieri klīniskā iznākuma prognozēšanai.

4. Šajā pētījumā iegūti jauni dati par asinsvadu aterosklerozes faktora saistību ar asinsvada oklūzijas lokalizāciju, kolaterālo asinsapgādi galvas smadzenēs, išēmiskā bojājuma pakāpi, plašumu un iznākumu.

5. Pētījuma ievaros izstrādātais protokols smadzeņu perfūzijas izvērtēšanai akūta insulta gadījumā paver iespēju uzlabot radioloģiskās diagnostiskas precizitāti un sekmē iespēju izvēlēties piemērotāko ārstēšanas veidu, tādējādi uzlabojot pacientu dzīves kvalitāti.

Personīgais ieguldījums

Darba autore piedalījies visās pētījuma sadaļās – pētījuma plānojumā, materiāla savākšanā, CT datu pēcapstrādē, statistiskajā analizē, iegūto rezultātu interpretācijā, literatūras izpētē, publikāciju, tēžu, konferenču ziņojumu sagatavošanā un tulkošanā; ir pētījumā publicēto attēlu autore.

Šis jaukta tipa (šķērsriezuma prospektīvs un grupu-kontroles retrospektīvs) pētījums, saņēmis apstiprinājumu no Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas un Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Zinātnes departamenta.

1. MATERIĀLS UN METODEDES

1.1. Pacientu atlase

Pētījumā analizēti 297 pacienti, kuriem veikti 306 multimodāli datortomogrāfijas izmeklējumi, kas veikti laika posmā no 2011. gada jūnija līdz 2012. gada decembrim. Pētījumā iekļauti pacienti, kuriem stacionējot Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas uzņemšanas nodaļā vai atrodoties stacionārā konstatēts akūts neiroloģisks deficīts atbilstoši akūtam cerebrālam išēmiskam insultam jeb cerebrālam infarktā (CI). Katra multimodāla izmeklējuma reize tika uzskatīta kā atsevišķs gadījums arī tiem pacientiem, kuriem bija atkārtoti CI pētījuma perioda laikā.

1.1.1. Iekļaušanas kritēriji pētījumā

Pētījumā iekļauti pacienti, kuriem konstatēti akūtam išēmiskam insultam raksturīgi klīniskie un radioloģiskie kritēriji:

1) Klīniskie kritēriji (pēkšņs neiroloģisks deficīts atbilstoši akūtam išēmiskam insultam (ar hemisindromu, runas, redzes, koordinācijas traucējumiem u.c.)) akūtas uzņemšanas etapā vai hospitalizācijas laikā neatkarīgi no dzimuma un vecuma laika posmā līdz 6 stundām kopš slimības sākuma, kā arī tie pacienti, kuriem saslimšanas laiks nav precīzi zināms vai t.s. „pamošanās insults” (ja pacientam pirms nakts miega nav bijuši neiroloģiska deficīta simptomi). Pētījumā iekļauj pacientus ar neiroloģiskā stāvokļa vērtējumu pēc skalas NIHSS ≥ 1 .

2) Radioloģiskie kritēriji - ir veikts kvalitatīvs multimodāls CT izmeklējums (bezkontrasta CT galvai, CT angiogrāfija, CT perfūzija) un iespējama augstas izšķirtspējas attēlu kvantitatīva pēcapstrāde, izmantojot automātisku aprēķinu programmu.

1.1.2. Izslēgšanas kritēriji no pētījuma

1. Radioloģiskās atradnes kritēriji – bezkontrasta CT izmeklējumā galvas smadzenēs ir intracerebrālas hemorāģijas pazīmes.

2. Tehniski neizvērtējami izmeklējumu attēli - pacienta hemodinamikas (sirds ritma traucējumi, asinsspiediena svārstības) vai kustību artefaktu dēļ. Tehniski kļūdaini perfūzijas parametru aprēķini (programmatūras kļūdas).

3. Klīniski – neiroloģiska simptomātika, kas regresē 24 h laikā kopš simptomu sākuma, kas raksturo tranzitoras išēmijas lēkmi (TIL). Klīniski, laboratoriski vai radioloģiski izslēgta teritoriāla akūta cerebrāla infarkta diagnoze vai pierādīta cita patoloģija, kas var imitēt cerebrāla infarkta neiroloģisko deficītu (piemēram, pārciestas CI dekompensācijas simptomi klīniskām sūdzībām atbilstošā lokalizācijā, audzējs, metastāze, neurodeģeneratīva slimība u.c.) [Keedy *et al.*, 2012].

Sadarbībā ar P. Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Neiroloģijas klīniku tika iegūti klīniskie dati, dati par saņemto terapiju (standarta terapija, trombolīze vai mehāniska trombektomija) un iznākumu, pamatojoties uz nodaļas pacientu slimības vēsturēm un izrakstiem slimnīcas Medicīnas arhīvā.

Pēc 306 gadījumu medicīniskās dokumentācijas analīzes tika atlasīti **229 gadījumi ar klīniski un radioloģiski apstiprinātu cerebrālu infarktu (CI)**. No pētījuma izslēgtu pacientu vidū tika konstatēta cita patoloģija (n=30), tranzitora išēmiska lēkme (TIL) (n=26), kas sākotnēji tika galvenokārt vērtētas kā neiroloģisks deficīts priekšējās cirkulācijas baseinā, un pacienti ar simptomātisku pārciestu CI dekompensāciju (n=5), kā arī tehniski kļūdaini izmeklējumi (n=16).

No atlasītajiem 229 pacientiem 119 (52%) bija sievietes un 110 (48%) vīrieši, kas pēc vecuma atbilst 28 līdz 87 gadiem (vidējais vecums $69,85 \pm 11,14$ gadi). Laiks no simptomu sākuma līdz izmeklējuma veikšanai bija no 40 līdz 510 minūtēm jeb no 1 līdz 9 stundām (vidēji $247,03$ minūtes $\pm 157,25$). Analizējot radioloģiskos attēlus, tika konstatēts, ka CI vairākumā gadījumu bija priekšējās cirkulācijas baseinā (ACM) 184 gadījumos jeb 80,34%, un mazāk mugurējās cirkulācijas baseinā (VBB) 40 gadījumos jeb

17,46%, kā arī citos baseinos 5 gadījumos jeb 2,18 % (robežbaseini). Pacientu sadalījums raksturots tabulā (1.1. tabula).

1.1. tabula

Pacientu sadalījums CI apakštipos pēc TOAST kritērijiem*

TOAST klasifikācija	Pacientu skaits		Vecums		Dzimums				Baseins		
	N	%	vidējais	SD	sievietes		vīrieši		ACM	VBB	cits
					N	%	N	%			
Kardioemboliskas ģenēzes cerebrāls infarkts	104	45,4	70	10	57	47,9	47	42,7	85	15	4
Aterotrombotiskas ģenēzes cerebrāls infarkts	69	30,1	68	11	36	30,3	33	30,0	58	11	0
Sīko asinsvadu patoloģijas izraisīts cerebrāls infarkts	22	9,6	69	12	10	8,4	12	10,9	17	5	0
Neprecizētas etioloģijas cerebrāls infarkts	25	10,9	70	13	13	10,9	12	10,9	19	6	0
Cits cēlonis	9	3,9	67	12	3	2,5	6	5,5	5	3	1
Kopā	229	100	-	-	119	100	110	100	184	40	5

SD=standartdeviācija; * - adaptēts no *Adams et al.*, 1993.

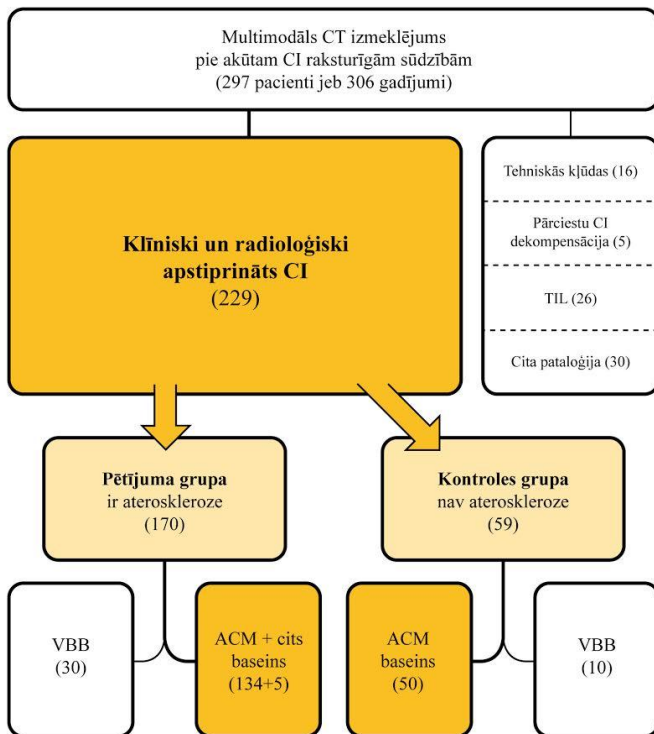
1.1.3. Pētījuma un kontroles grupa

Atkarībā no CT angiogrāfijā verificēto aterosklerotisko izmaiņu esamības tika veikts cerebrāla išēmiska insulta gadījumu (n=229) **iedalījums divās pamatgrupās:**

- 1) pētījuma grupā** (ar aterosklerozi) iekļauti pacienti, kuriem radioloģiski konstatētas aterosklerotiskas stenotiskas izmaiņas ekstrakraniālos asinsvados (n=170);
- 2) kontroles grupā** (bez aterosklerozes) iekļauti pacienti, kuriem radioloģiski nav norādes par aterosklerotiskām stenotiskām izmaiņām ekstrakraniālos asinsvados (n=59).

Izmeklēto pacientu atlases kritēriji un sadalījums grupās atspoguļots

1.1.attēlā.



1.1. attēls. Izmeklēto pacientu atlasē kritēriji un sadalījums grupās

Pēc atlasē kritērija ateroskleroze no visiem apstiprinātiem akūta cerebrāla išēmiska insulta (CI) gadījumiem (n=229) aterosklerozi konstatēja 169 gadījumos jeb 73,79% (ACM un citā apasiņošanas baseinā - 139, VBB - 30), savukārt kontroles grupā bez aterosklerozes pēc CT angiogrāfijas (CTA) atradnes bija 60 gadījumi jeb 26,20% (ACM apasiņošanas baseinā - 50, VBB - 10). Ņemot vērā nelielo CI gadījumu skaitu mugurējās cirkulācijas baseina (VBB) pacientu grupā (n=40) - un to, ka pēc atlasē kritērija "ateroskleroze" tika konstatēti 30 gadījumi ar aterosklerozi un 10 bez aterosklerozes, kā arī vērtējot papildus kritēriju kolaterāles, kas nebija pilnvērtīgi izvērtējamas šajā

cirkulācijas baseinā, tad, lai iegūtu viendabīgāku atlasē sastāvu parametru un korelāciju statistiskai analīzei, turpmāk šo pacientu datus netika ņemti vērā.

Priekšējās cirkulācijas baseina grupu (**ACM baseins**) veidoja **189 gadījumi**. **139 gadījumi** no 189 tika iekļauti aterosklerozes grupā jeb **pētījuma grupā** (73%), savukārt grupā bez aterosklerozes jeb **kontroles grupā** - **50 gadījumi** (27%). Starp atlasītajiem pacientiem bija 14 letāli gadījumi.

Personīgajā datorā tika izveidota pacientu datu bāze *Microsoft Office Excel* programmā.

1.2. Multimodāls datortomogrāfijas izmeklēšanas protokols

Primārā radioloģiskā izmeklēšana tika izvēlēta, balstoties uz CT metodes pieejamību neatliekamā režīmā 24 stundas diennaktī katru dienu un izmeklējuma piemērotību akūta insulta pacientu radioloģiskai diagnostikai. Visiem pētījuma pacientiem akūtā etapā tika veiktas 3 secīgas CT izmeklējuma sērijas ar 64 rindu daudzslāņu datortomogrāfijas iekārtu *General Electric Light Speed VCT XT 64*. Bezkontrasta jeb natīvā CT galvai (NCT), CT angiogrāfija (CTA) un CT perfūzija (CTP) pēc anamnēzes datu un objektīvā neiroloģiskā stāvokļa izvērtēšanas akūtā etapā, precizējot saslimšanas sākuma laiku. Kontroles radioloģisks izmeklējums tika veikts pēc 24 un vairāk stundām, izvērtējot klīniskās indikācijas.

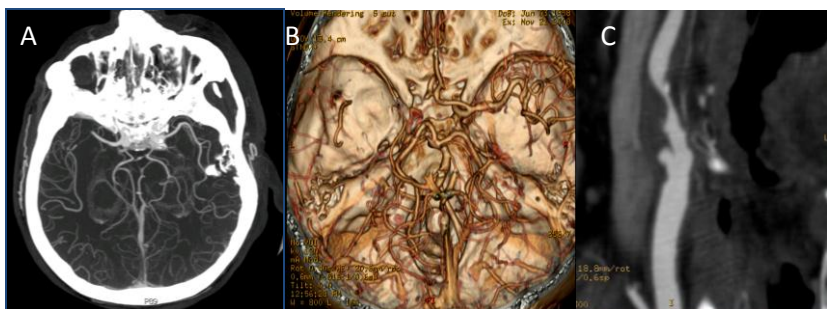
Bezkontrasta CT (NCT) tika izmantota kā pamatmetode, lai izslēgtu no pētījuma intracerebrālas hemorāģijas gadījumus, kā arī citu patoloģiju, kas imitē akūta insulta klīniskos simptomus [*Ledezma et al.*, 2009; *Gelfand et al.*, 2010]. Ja NCT nekonstatēja hemorāģiju vai citu patoloģiju - vai ja bija netiešas norādes par iespējamu akūtu išēmiju - izmeklējums tika turpināts pēc multimodāla protokola ar CT angiogrāfiju un CT perfūziju. CT angiogrāfija tika veikta iekļaujot gan ekstrakraniālos, gan intrakraniālos asinsvadus pēc jodu saturošas nejonētas intravenozas (i.v.) kontrastvielas (k.v.) ievades bolus veidā. Izmeklējumu turpināja ar CT perfūzijas sēriju, ietverot Vilīzija loka asinsvadus un ar i.v. kontrastvielu bolus veidā veicām dinamisko kontrasta sēriju, 4 cm biezā slānī atkārtoti dinamiski skenējot iezīmēto zonu nedaudz virs galvaskausa

pamatnes līmeņa, kā rezultātā 50 sekundēs tika iegūti 712 attēli, ietverot 8 līmeņus. Kopējais multimodāla CT izmeklējuma laiks bija no 4 līdz 40 minūtēm (vidēji 10 minūtes (SD=25)). Tā kā pacienta kustības izmeklējuma laikā ir būtisks šķērslis optimālu attēlu iegūšanai gan CTA, gan CTP sērijās, tad visiem pacientiem tika piemērota izmeklējuma zonas (galvas) fiksācija.

1.2.1. Radioloģisko datu pēcapstrāde

Iegūto smadzeņu perfūzijas un angiogrāfijas datu pēcapstrādi radiologs veica specializētā darba stacijā *GE Advantage Workstation version 4.4*, izmantojot standartizētas automātiskas apstrādes programmas *CT Perfusion 4* versiju.

Pēcapstrādes procesā vērtē gan pamata aksiālos attēlus, gan veic multiplanāras rekonstrukcijas sagitālā, aksiālā un koronārā plaknē. Tika izmantotas sekojošas divdimensiju un trīsdimensiju asinsvadu vērtēšanas programmas (1.2. attēls).



1.2. attēls. CT Angiogrāfijas attēlu rekonstrukcijas*

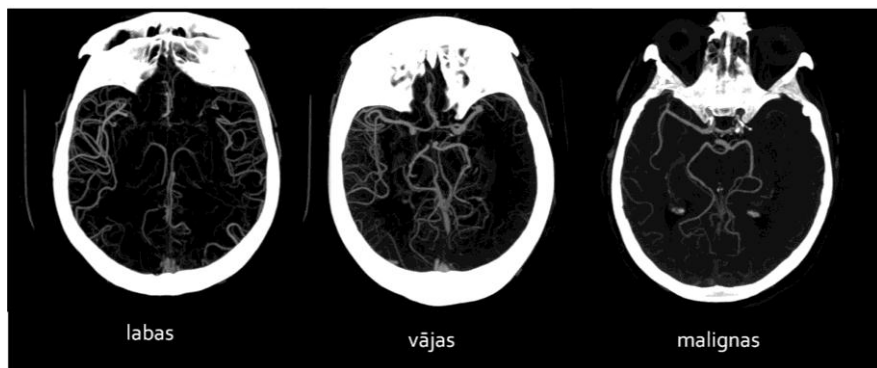
A – MIP rekonstrukcijas intrakraniāliem asinsvadiem, *a. cerebri media dxt* proksimāla oklūzija ar labām kolaterālēm, B – tilpuma rekonstrukcija intrakraniāliem asinsvadiem, C – rekonstrukcijas pa asinsvada gaitu *a. carotis interna dxt* suboklūzija. * Attēli pētījuma pacientiem no autores arhīva.

Tika novērtēta intrakraniālo un ekstrakraniālo asinsvadu anatomija, gaita, lūmena izmaiņas. Intrakraniāli – stenozes un oklūzijas, precizējot ar klīnisko ainu saistīto izmaiņu lokalizāciju, norādot asinsvada nosaukumu un bojātos segmentus. Tika vērtētas intrakraniālās kolaterāles, iedalot to īpatsvaru

3 apakštīpos: 1 – malignas kolaterāles (izteikts leptomeningeālo kolaterālo asinsvadu iztrūkums vai tās nav diferencējamas atbilstošajā CI skartajā puslodē), 2 - vājas (kolaterāļu tīklojums ACM M2 segmentā sasniedz < 50% no apasiņošanas teritorijas, 3 - labas (neliela ACM M2 segmenta asinsvadu tīklojuma asimetrija, kolaterāles aizpilda >50% no apasiņošanas baseina), šis iedalījums tika adaptēts no citu autoru publikāciju datiem [Tan et al., 2007 un Souza et al., 2012].

Apkopojot iegūtos datus, analizēta sakarība starp izmaiņām brahiocefālos asinsvados un kolaterālās asinsrites raksturu.

Ekstrakraniālos asinsvados vērtēja stenozes, oklūzijas, aterosklerotiskas pangas, nosakot izmaiņu lokalizāciju, asinsvada nozoloģisko vienību un bojātos segmentus pēc starptautiski atzītas metodikas NASCET [Allan et al., 1993; NASCET autoru grupa, 1991] (pēc lūmena diametra samazinājuma pret distālo segmentu), un stenozes pakāpes iedalīja 4 procentuāli izteiktās grupās: 1) līdz 49% viegla stenozē; 2) 50-69% mērena stenozē; 3) 70-99% izteikta stenozē, suboklūzija; 4) 100% jeb oklūzija. Kolaterāļu apakštīpi atspoguļoti attēlā* (1.3 attēls). Mugurējās cirkulācijas baseinā kolaterāļu īpatsvars netika vērtēts.



1.3. attēls. Intrakraniālo kolaterāļu apakštīpi. CTA MIP attēli.

A.cerebri media sin. oklūzija M1/M2 segmentā.

Attēlā pa kreisi - labas kolaterāles kreisā puslodē, vidējā attēlā - vājas kolaterāles kreisā puslodē, attēlā pa labi – iztrūkst kolaterāles kreisā puslodē – malignas.

* Attēli pētījuma pacientiem no autores arhīva.

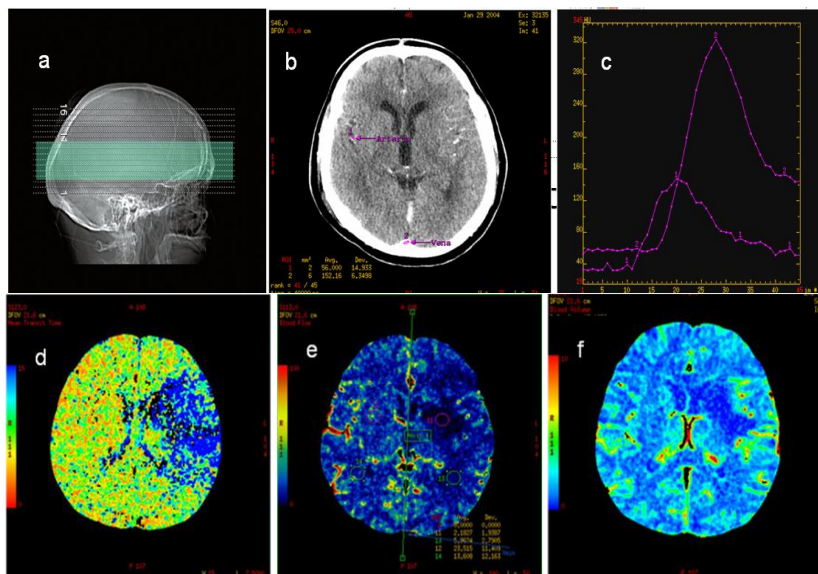
1.2.2. CT perfūzijas analīze

CT perfūzijas attēlu pēcapstrādei izmantoja standartizētu dekonvolūcijas aprēķinu programmu *CT perfusion 4.0 versija* [Wintermark et al., 2005]. Sistēma automātiski piedāvā izvēlēties atskaites asinsvadus: artēriju (tipiski – *A. cerebri anterior*) un vēnu (*sinus sagittalis superior* vai transversus) (1.4. b. attēls). Pēc atskaites asinsvadu dinamiskā kontrastējuma grafiskas līknes iegūšanas (1.4. c attēls) bija iespējams vērtēt perfūzijas kartes 3 galvenajiem rādītājiem: cerebrālā asins plūsma ml/min/100g (*CBF, angliiski: cerebral blood flow*), cerebrālais asins tilpums mL/100 g (*CBV, angliiski: cerebral blood volume*) un vidējais tranzīta laiks sekundēs (*MTT, angliiski: mean transit time*) - krāsains smadzeņu perfūzijas attēlojums (1.4. d,e,f attēli).

Ja automātiskā asinsvadu atlase ir notikusi kļūdaini, to bija iespējams koriģēt manuāli.

Ja vizuāli defekts bija identificējams visās 3 kartēs, to klasificēja kā nekrozi jeb neatgriezenisku t.s. *core* bojājumu; ja patoloģijas zonas sakrīt gan CBF, gan CBV kartēs, tad tas liecina par nekrotisku bojājumu. Ja nesakrīta CBF kartē redzamais deficīts ar CBV karti pie izmainītas MTT kartes, to klasificēja kā potenciāli atgriezenisku t.s. *penumbra* bojājumu [Ledezma et al., 2009; Wintermark et al., 2006, 2008]. Salīdzinot bojājuma plašumu, sekoja kvantitatīvu mērījumu veikšana, ievietojot kvantitatīvu mērījumu apgabalu (ROI, angliiski: *region of interest*) perfūzijas deficīta zonā, dažādās lokalizācijās, precizējot viduslīniju un novietojot identiskus mērījuma apgabalus veselajā puslodē - tika iegūti gan absolūti, gan relatīvi smadzeņu perfūzijas parametru mērījumi visās 3 kartēs [Leiva-Salinas et al., 2011]. Kvantitatīvos mērījumus izteica procentos, relatīvi pret normālo parenhīmu, ko pieņēma par 100% (samazināts <100%, palielināts >100%).

Tika analizēta CT perfūzijā atrasto izmaiņu sakarība ar neiroloģisko stāvokli (NIHSS un mRS skalām) un izmaiņām CT angiogrāfijā ekstrakraniālos un intrakraniālos asinsvados: asinsvada akūtās oklūzijas vieta, stenotiskā bojājuma lokalizācija ekstrakraniālos asinsvados, stenozes pakāpe un kolaterālā asinsapgāde.



1.4 attēls. CT perfūzijas datu pēcapstrāde*.

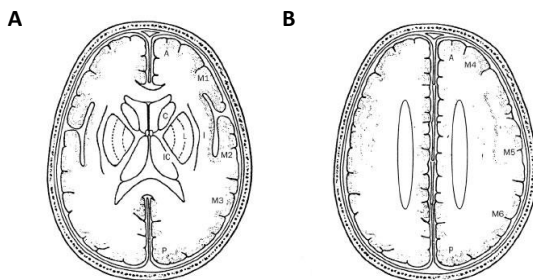
Sieviete, 52 g.v. ar labās puses hemiparēzi. a – izmeklējuma zona, b, c - dinamiska kontrastvielas līkne references asinsvados (artērijā, vēnā), d, e, f – perfūzijas kartes CT perfūzijas kartes. d – MTT, e – CBF, f – CBV. Kreisā paurā daivā hipoperfūzijas zona.

Bazālo kodolu apvidū perfūzijas defekts sakrīt CBF (e) un CBV (f) kartēs – *core* bojājums. MTT kartē (d) plašākā perfūzijas deficīta zonā ap *core* ir potenciāli atgriezenisks penumbra bojājums. d,e,f attēlos kvantitatīvi mērījumi *core* un penumbra zonās kreisā puslodē un identiski mērījumi veselajā puslodē.

* Attēli pētījuma pacientiem no autora arhīva.

1.2.3. Insulta apjoma izvērtēšana CT

Vizuālās un kvantitatīvās CTP analīzes rezultātā tika definēta *core* un penumbra zona. Pēc ASPECTS skalas (Alberta Insulta programma agrīnu CT izmaiņu kvantitatīvai raksturošanai; angl.: *Alberta Stroke Program Early CT Score*) precizēja bojājuma lokalizāciju un plašumu. [Aviv et al., 2007]. Gala vērtējumu veica pēc *core* zonas lokalizācijas, piemērojot ASPECTS skalu, kur normai atbilda 10 punkti. Ja *core* bija vienā lokalizācijā – 9 punkti, ja tika konstatēts totāls puslodes *core* bojājums, attiecīgi 0 punkti. CTP ASPECTS rezultātus salīdzināja ar kontroles radioloģisko izmeklējumu atradi.



1.5. attēls. Kvantitatīvas topogrāfiskas CT attēlu skalas (ASPECTS) shematisks zīmējums.*

A – anterior, C - Caudatus, I - Insula, IC - Capsula interna, L- nucleus Lentiformae, M1-priekšējā garoza ACM, M2 - laterālā ACM garoza, M3 - mugurējā ACM garoza, M4, M5, M6 ir priekšējā, laterālā un mugurējā ACM garoza tūlīt virs M1, M2 and M3, rostrāli pret bazāliem ganglijiem. Subkortikālās struktūras veido 3 punktus (C, L, un IC). ACM garoza veido 7 punktus (insula, M1, M2, M3, M4, M5 un M6).

*Attēls adaptēts no Aviv et al. 2007.

1.2.4. Kontroles radioloģiskie izmeklējumi

Visiem pētījuma pacientiem ar apstiprinātu CI, kuriem tika veikta ārstēšana ar intravenozu trombolīzi vai mehānisku trombektomiju, tika veikta kontroles NCT 24 stundu laikā. Tāpat pacientiem, kam novēroja neiroloģiskā statusa izmaiņas (t.sk. komplikācijas) vai bija izteikta klīniskā aina un negatīva vai tehniski kļūdaina atradne CT perfūzijā. Sekojošo kontroles radioloģisko izmeklējumu dati retrospektīvi tika salīdzināti ar sākotnējo CT perfūzijas atradi un bojājuma apjoms atkārtoti vērtēts pēc ASPECTS skalas (n=146).

Pacientiem, kuriem nebija klīniskas nepieciešamības atkārtoti veikt NCT hospitalizācijas etapā, kā arī pacientiem ar letālu iznākumu, klīniskais rezultāts tika vērtēts retrospektīvi pēc ierakstiem medicīniskā dokumentācijā, bez papildus kontroles izmeklējuma.

1.3. Datu statistiskā analīze

Iegūtie pētījuma dati ievadīti *Microsoft Excel 2007* programmā, un izveidota datu bāze, statistiskā datu apstrāde veikta *IBM SPSS* programmā 19.0 versija un *Graph Pad Prism* programmā.

Tika izmantotas:

1. Aprakstošās statistikas metodes, lai aprēķinātu centrālās tendences rādītāju (vidējā vērtība, mediāna, moda) un izkliedes rādītāju (standartnovirze), minimālās un maksimālās vērtības. Kolmogorova-Smirnova testu izmantoja, lai noteiktu atbilstību normālam sadalījumam ($p > 0,05$). Secinošās statistikas metodes: hipotēžu pārbaudes metodes, piemēram, pētījuma grupu salīdzinājums veikts pēc metodēm ar neatkarīgiem mainīgiem, piemērojot vienfaktoru ANOVA testu (angliski: one-way *Analysis of Variance*) un Pīrsona Hī-kvadrāta testu (angliski: *Pearson Chi-square analysis*). Divu atkarīgu grupu salīdzināšanai pēc vienas pazīmes izmantots atbilstošs t - tests vai Vilkoksona saistīto pāru tests (angl. *Wilcoxon signed rank test*). Gadījumos, kad neatkarīgu mainīgo analizējamie dati neatbilda normālam sadalījumam, tika izmantots neparametriskais Manna-Vitnija (*Mann-Whitney U*) vai Kruskala-Vallisa (*Kruskal-Wallis*) tests.

2. Pazīmju saistības analīzei tika izmantotas gan salīdzinošas metodes, gan arī korelācijas metodes (Spīrmena un Pīrsona korelācijas). Pētījumā pieņemta šāda korelācijas ciešuma klasifikācija pēc koeficienta r lieluma: ja $r \leq 0,3$ vāja; $0,3 < r < 0,7$ vidēja; ja $r \geq 0,7$ cieša.

3. Metodes jutībai, specifiskumam un robežvērtībām tika izmantota lēmumu pieņemšanas līkne (*Receiver Operating Characteristic-ROC curve*). Laukums zem līknes (*Area under curve – AUC*) - $AUC < 0,8$ vājš rezultāts, $AUC 0,8-0,9$ labs un $AUC > 0,9$ – kā izcils diagnostisks tests [Zhu et al., 2010]. Vairāku parametru sakarības ar klīnisko iznākumu vērtēja, veidojot loģistisko regresijas modeli. Lai vērtētu CT perfūzijas metodes rezultātu sakritības salīdzinājumu starp diviem interpretētājiem (ārstiem radiologiem), izmantoja Kohena kappā koeficienta analīzi (*Cohen's kappa analysis*).

2. REZULTĀTI

Apstrādājot veikto multimodālo datortomogrāfijas izmeklējumu attēlus 297 pacientiem, kopumā izdarīti 2391 galvas smadzeņu perfūzijas parametru mērījumi noteiktās interesējošās zonās: neatgriezeniskas išēmijas zonā 708, išēmijas riska audu jeb penumbra zonā 810 un 873 mērījumi normālā smadzeņu vielā. Izvērtēti 1224 ekstrakraniālie asinsvadi.

2.1. Ateroskleroze

Priekšējās cirkulācijas baseina CI gadījumos (n=189) pēc CTA attēlu analīzes, balstoties uz Pīrsona hī kvadrāta statistisko analīzi, secināts, ka vērojama statistiski ticama atšķirība pēc vecuma ($p=0,025$), bet nebija atšķirības pēc dzimuma starp pētījuma grupām ($p=0,4$). Aterosklerozes tendence izteiktāk vērojama vecuma grupā virs 50 gadiem (70,90%), un pacienti bez aterosklerozes ir 1,6 reizes mazāk vecuma grupā virs 75 gadiem (8,99%) salīdzinot ar vecuma grupu 50-69 gadi (14,29%).

2.1.1. Ekstrakraniālo asinsvadu stenotiskas izmaiņas

Aterosklerozes grupā sīkāk analizējām pārmaiņas ekstrakraniālos asinsvados priekšējās cirkulācijas baseinā (n=139), iedalot stenozes pakāpēs *a. carotis interna* (ACI) sākumdaļā, balstoties uz starptautiski pieņemtu klasifikāciju pēc NASCET: vieglas stenozes pakāpe (līdz 49%) 70 pacientiem jeb 50,4%, mērena stenoze (50 - 69%) 14 pacientiem jeb 10,1%, izteikta stenoze (70-99%) 11 pacientiem jeb 31,7% un totāla lūmena oklūzija 44 pacientiem jeb 31,7%.

Lai precizētu aterosklerotisko izmaiņu saistību ar akūta cerebrāla išēmiska insulta (CI) apakštipu (pēc TOAST), tika konstatēts, ka ekstrakraniālo asinsvadu stenožu grupā līdz 49% bija tendence kardioemboliskas ģenēzes (n=42) un sīko asinsvadu patoloģijas (n=10) izraisītam CI apakštipam. Savukārt oklūzijas grupā - aterotrombotiskam tipam (n=38). Kontroles grupā bez aterosklerozes visbiežāk bija kardioemboliskas ģenēzes CI tips (n=34), kā arī

neprecizētas ģenēzes CI (n=12). Citu iemeslu izraisīts CI bija sastopams tikai vieglas stenozes grupā (n=3) un kontroles grupā bez aterosklerozes (n=3) (2.1. tabula).

2.1.tabula

Pētījuma grupu salīdzinājums pēc cerebrāla išēmiska insulta ģenēzes apakštipa*

Skaitis (n)	CI ģenēzes apakštīps					
	sīko asinsvadu	atero-trombotisks	kardio-embolisks	neprecizēts iemesls	cīts iemesls	
Nav aterosklerozes	50	1 (2%)	0	34 (68%)	12 (24%)	3 (6%)
>49%	70	10 (14,3%)	11 (15,7%)	42 (60%)	4 (5,7%)	3 (4,3%)
50-69%	14	3 (21,4%)	4 (28,6%)	6 (42,9%)	1 (7,1%)	-
70-99%	11	1 (9,1%)	5 (45,5%)	4 (36,4%)	1 (9,1%)	-
100%	44	2 (4,5%)	38 (86,4%)	3 (6,8%)	1 (2,3%)	-
Kopā	189	17 (9%)	58 (30,7%)	89 (47,1%)	19 (10,1%)	6 (3,2%)

*pēc TOAST klasifikācijas; CI - cerebrāls išēmisks insults.

Ekstrakraniālo asinsvadu stenozes grupās (līdz 99%) pacientiem bija statistiski ticami labvēlīgāks iznākums ($p=0,001$) salīdzinot ar *a. carotis interna* oklūziju, kuras gadījumā vēroja vienādā daudzumā gan labvēlīgu iznākumu ($n=21$) gan nelabvēlīgu iznākumu ($n=23$) ($p=0,6$).

2.1.2. Intrakraniālo asinsvadu stenotiskās izmaiņas

Intrakraniālo asinsvadu stenotiskās izmaiņas CT angiogrāfijā atrastas 143 (75,6%) pacientiem no 189. Ar CT angiogrāfijas metodi, vizuāli vērtējot, iedalīja *a. cerebri media* (ACM) stenozes pēc lūmena diametra samazinājuma lokāli līdz 50% un 50-69%, kā arī 70-99% stenožu grupās. Tā kā minētajās stenožu grupās katrā bija neliels pacientu skaits un tajās bija sastopams tikai labu kolaterāļu apakštīps, tad tās apvienoja vienā stenožu grupā līdz 99% ($n=21$). 125 gadījumos konstatēja asinsvada oklūziju un CTA atradne bez patoloģijas bija 46 gadījumos.

Satistiski ticami saistību intrakraniālām stenozēm un ar vai bez aterosklerotiskām izmaiņām ekstrakraniālos asinsvados nekonstatēja ($p=0,51$).

Lai padziļināti vērtētu aterosklerozes radītās akūtas pārmaiņas intrakraniālos un ekstrakraniālos asinsvados, tālāk pētījumā analizēta oklūzijas lokalizācija.

2.1.3. Asinsvada akūtas oklūzijas lokalizācija

Analizējot asinsvada akūtas oklūzijas vietu tika iedalīti šādi apakštipi: intrakraniāli *a. cerebri media* (ACM) proksimāla oklūzija M1 segmentā ($n=28$), distāli M2 segmentā ($n=63$), *a. carotis interna* (ACI) ekstrakraniālā daļa proksimāli ($n=10$) vai totāla ACI un ACM proksimāla oklūzija ($n=24$). Oklūzijas vietu neizdevās identificēt 43 gadījumos.

Starp oklūzijas lokalizāciju pēc dzimuma, starp vecuma grupām un puslodēm nozīmīgu, statistiski ticamu atšķirību nekonstatēja ($p>0,05$).

Kopumā no visām intrakraniālas oklūzijas vietām visbiežākā lokalizācija bija vērojama ACM M2 segmentā ($n=63$), kas tika novērota biežāk pacientiem ar vieglu (49%) un mērenu (50-69%) ekstrakraniālu stenozī ($p<0,0001$) un saistāma ar kardioemboliskas ģenēzes CI tipu ($n=48$; 76,2%) un mazākā mērā ar aterotrombotiskas ģenēzes CI tipu ($n=15$; 23,8%).

Konstatējām statistiski ticamu korelāciju starp **oklūzijas vietu un kolaterāļu tipu** ($r=-0,33$; $p<0,0001$), no tā secinām, ka pie plašāka vai proksimālāka oklūzijas segmenta ir mazāk izteiktas kolaterāles.

ACM M1 proksimālā segmenta oklūzijas gadījumos aptuveni pusei pacientu ($n=15$) bija labas kolaterāles un katram piektajam pacientam ($n=6$) malignas kolaterāles. Perifērāka tipa ACM M2 segmenta oklūzijai bija raksturīgas vairākumā gadījumu labas kolaterāles.

Visplašākā oklūzijas tipa ACI un ACM kombinācijas gadījumā bija pārsvarā vājas ($n=10$; 42%) un malignas kolaterāles ($n=6$; 25%), un tikai 30% bija labas kolaterāles ($n=8$), tomēr vislielākais malignu kolaterāļu īpatsvars 30% bija ACI proksimālas oklūzijas gadījumā ($n=3$), ($p<0,0001$). Rezultāti apkopoti tabulā (2.2. tabula).

Oklūzijas lokalizācija un kolaterāļu tipi

Oklūzijas lokalizācija	Skaits (n)	Kolaterāļu apakštipi		
		malignas	vājas	labas
Nav oklūzijas	43	-	-	43 (100%)
M1 segments	28	6 (21,4%)	7 (25%)	15 (53,6%)
M2 segments	63	2 (3,5%)	15 (23%)	46 (73,5%)
ACI	10	3 (30%)	1 (10%)	6 (60%)
ACI+ACM	24	6 (25%)	10 (41,7%)	8 (33,3%)
Kopējais skaits	168	17 (10,1%)	35 (19,6%)	118 (70,3%)

Intrakraniāla oklūzija korelē ar CT perfūzijas defekta plašuma jeb ASPECTS skalas vērtējumu iestājoties un ASPECTS skalas vērtējumu kontroles izmeklējumos ($r_s=0,47$; $p<0,0001$ un $r_s=0,37$; $p<0,0001$). ASPECTS skalas robežvērtību 7 mēs izmantojām, diferencējot potenciāli labvēlīgu (≥ 7) no nelabvēlīga iznākuma (<7) radioloģiski.

ACM M1 segmenta un ACI proksimālas oklūzijas gadījumos ASPECTS skalas vidējās vērtības iestājoties bija no 6 līdz 7, kas liecināja par saistību ar klīniski sliktāku iznākumu ($r_s=0,33$; $p<0,0001$). Turpretim tiem pacientiem, kuriem neredzēja oklūziju intrakraniāli abās grupās, ASPECTS skala bija virs 9 un ACM M2 segmenta oklūzijas gadījumā virs 8 - kas korelē ar labu iznākumu statistiski ticami ($r_s=0,53$; $p<0,0001$).

Tāpat arī oklūzijas vietai bija vāja, bet ticama saistība ar CT perfūzijas attēlos vizuāli redzamo *core* jeb nekrozes defekta plašumu ($r_s=0,25$, $p=0,006$), tomēr penumbra zonas jeb potenciāli atgriezeniskā defekta plašums un iznākuma defekta plašums kontroles izmeklējumos statistiski ticami ar oklūzijas vietu nekorelēja ($p=0,67$ un $p=0,2$), no kā secinām, ka sākotnējās CT perfūzijā redzamās penumbra defekta zonas mainās neatkarīgi no oklūzijas vietas. Visu minēto datu korelācija tika veikta, izmantojot Spīrmena korelācijas testu, jo analizējamie parametri neatbilda normālam sadalījumam pēc Kolmogorova-Smirnova testa ($p<0,05$).

Izmantojot Kruskal-Wallis testu, ticamu starpību starp oklūzijas vietu un CT perfūzijas relatīviem parametriem nekonstatēja ($p>0,05$).

Veicot oklūzijas vietas korelāciju ar neiroloģiskā stāvokļa skalu vērtējumu, konstatēja statistiski ticamu korelāciju ar NIHSS skalas ($r_s=0,18$; $p=0,01$) un mRs skalas vērtējumu ($r_s=0,14$; $p=0,04$) izrakstīšanās brīdī. Pie ACI un ACM kombinētas oklūzijas bija vairāk izteikta neiroloģiska deficīta pacienti (mRs 5 balles) un mirušo gadījumi (14 no 25 pacientiem ar izteiktu neiroloģisku deficītu), un pie M2 segmenta oklūzijas bija vairāk pacientu ar mRs vidēji smagas pakāpes deficīta vērtējumu 4 balles (18 no 83 pacientiem).

9 pacientiem no letāliem gadījumiem konstatēja hemorāģiju akūta insulta skartajā smadzeņu audu zonā, kas atbilda ACI proksimālai oklūzijai ($n=5$) vai ACM un ACI oklūzijai ($n=4$). Retrospektīvi analizējot CT angiogrāfijas un CT perfūzijas pamata attēlus hemorāģiskas komplikācijas gadījumos, bija vērojama kontrastvielas ekstravazācija smadzeņu audos lokāli.

2.2. Kolaterālā smadzeņu asinsapgāde

Vērtējot kolaterālu īpatsvaru galvas smadzenēs cerebrāla išēmiska insulta (CI) pacientiem, tās tika iedalītas 3 apakštipos – malignas, vājas un labas. Mugurējās cirkulācijas baseina CI pacientiem šis parametrs pētījuma ietvaros nebija vērtēts. Aterosklerozes un kontroles grupu salīdzinājumam izmantoja Pīrsona hī kvadrāta testu. Starp kolaterālu apakštipiem no priekšējās cirkulācijas baseina CI 189 pacientiem statistiski ticamu atšķirību kolaterālu tipu sadalījumā starp pētījuma un kontroles grupām neieguvām ($p>0,05$), tomēr, detalizēti vērtējot ekstrakraniālo asinsvadu stenožu grupas, ieguvām sakarību tendences starp stenotiskām izmaiņām un kolaterālu tipu. Malignas kolaterāles ($n=11$, 20%) bija visvairāk sastopamas grupā ar izteiktām stenozēm $>70\%$ un nebija konstatētas mērenu stenozu grupā. Vājas un labas kolaterāles bija sastopamas visās stenozu grupās bez statistiski ticamas atšķirības ($p>0,05$), tomēr vieglas stenozes grupā (līdz 49%) bija vērojama izteiktāka tendence labām kolaterālēm salīdzinājumā ar citiem kolaterālu tipiem (malignas $n=4$

(5,7%), vājas n=9 (12,9%), labas n=57 (81,4%). Rezultāti apkopoti tabulā (2.3. tabula).

2.3. tabula

Kolaterāļu apakštīpu sadalījums pētījuma un kontroles grupās

Ateroskleroze	Skaitis (n)	Kolaterāļu apakštīpi		
		malignas	vājas	labas
Nav ateroskleroze	50	2 (4%)	10 (20%)	38 (76%)
Ir ateroskleroze	139	15 (10,8%)	25 (18%)	99 (71,2%)
ACI stenozes pakāpes				
<49%	70	4 (5,7%)	9 (12,9%)	57 (81,4%)
50-69%	14	-	4 (28,6%)	10 (71,4%)
>70%	55	11 (20%)	12 (21,8%)	32 (58,2%)
Kopā	189	17 (9%)	35 (18,5%)	137 (72,5%)

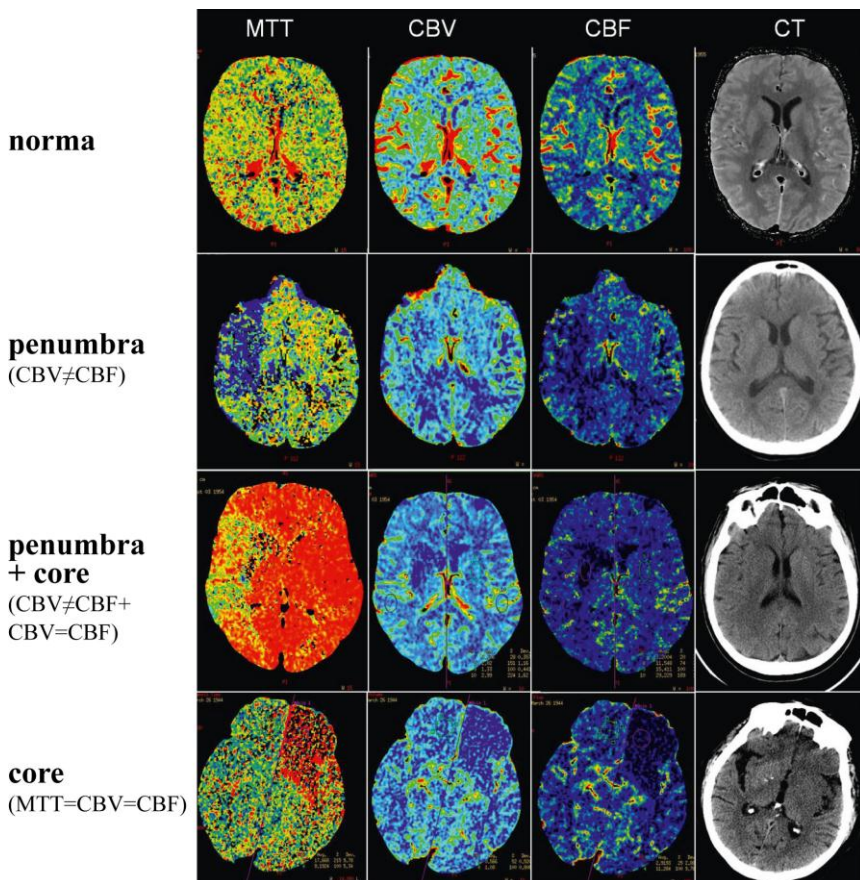
Kolaterāļu un intrakraniālo asinsvadu stenotisko izmaiņu sakarības vērtēja, izmantojot Pīrsona hī kvadrāta testu un konstatēja parametru datu savstarpēju statistiski ticamu sakarību ($p=0,003$). Balstoties uz Kokrena-Hanzela-Mantela testu, secināts, ka izredžu attiecība tiem pacientiem, kam nav aterosklerozes ($OR=12,88$) un kam ir ateroskleroze ($OR=15,48$), starp kolaterālēm un intrakraniālo asinsvadu stenozēm statistiski ticami neatšķīrās ($p>0,05$).

Salīdzinot kolaterāļu sadalījumu un ASPECTS skalas vērtības, kas norāda uz *core* bojājuma plašumu iestājoties, konstatēja, ka pastāv vidēji cieša, statistiski ticama korelācija starp labām kolaterālēm un mazāku nekrozes bojājuma apjomu ($r_s=-0,59$; $p<0,0001$). Tāpat salīdzinot kolaterāļu grupas ar neiroloģiskā stāvokļa vērtējumu iestājoties pēc NIHSS, pacientiem ar labām kolaterālēm bija vērojama statistiski ticama saistība ar zemākām NIHSS skalas vērtībām gan iestājoties ($r_s=-0,47$; $p<0,0001$), gan izrakstoties ($r_s=-0,46$; $p<0,0001$).

2.3. Perfūzijas defekta veidi un pakāpes

Perfūzijas defekta izvērtēšanai CT perfūzijas kartēs noteica bojājuma veidus – izolēts vai kombinēts bojājums, un pēc pakāpes iedalīja – neatgriezenisks vai atgriezenisks išēmisks bojājums. No 189 pacientiem CTP kartēs bija normāla atradne 43 (23%) gadījumos un patoloģiska atradne 146 (77%) gadījumos, no tiem izolētu neatgriezeniska tipa jeb **core bojājumu** atrada 29 (15,30%) gadījumos (CBV un CBF kartēs sakrita defekta zona), izolētu atgriezeniska tipa jeb **penumbra bojājumu** 41 (21,70%) gadījumā (CBV un CBF kartēs bojājuma zona nesakrita), **kombinētu penumbra un core bojājumu** 76 (40,2%) gadījumos.

Standarta radioloģiskās CT perfūzijas deficīta pazīmes parādītas attēlā (2.1. attēls), kur krāsainie attēli parāda CT perfūzijas kartes un pelēko toņu attēli sākotnējo CT atradi.



2.1. attēls. Galvas smadzeņu perfūzijas deficīta varianti CTP kartēs un salīdzinājums ar bezkontrasta CT atradi.

Normas variantā (augšējā rinda); *penumbra* gadījumā (2. rinda) – defekts MTT un nedaudz CBF kartē, bet nav redzams CBV kartē; kombinētā *penumbra* (labā puslodē) un *core* (bazālos ganglijos lb. puslodē) (3. rinda); tikai *core* atradnes gadījumā (apakšējā rinda) – defekts visās 3 kartēs. 3. un 4. rindā veikti salīdzinoši kvantitatīvi mērījumi bojājuma zonā un veselajā puslodē. * Attēli pētījuma pacientiem no autores arhīva.

Vērtējot kolaterāļu tipu un CT perfūzijas defekta kombinācijas (izolēts penumbra, core vai kombinēts bojājums), konstatēja atšķirības ($p < 0,0001$) un iegūtie rezultāti atspoguļoti tabulā (2.4. tabula).

Perfūzijas defekta veidi, pakāpes, sadalījums pēc kolaterāļu apakštīpa

Perfūzijas deficīta veids un pakāpe	Skaits (n)	Kolaterāļu apakštīpi		
		malignas	vājas	labas
<i>Izolēts core</i>	29	9 (31%)	9 (31%)	11 (38%)
<i>Izolēta penumbra</i>	41	-	4 (10%)	37 (90%)
<i>Penumbra +Core kombinācija</i>	76	8 (10%)	22 (29%)	46 (61%)
Kopā	146	17 (11,8%)	35 (24,3%)	94 (63,9%)

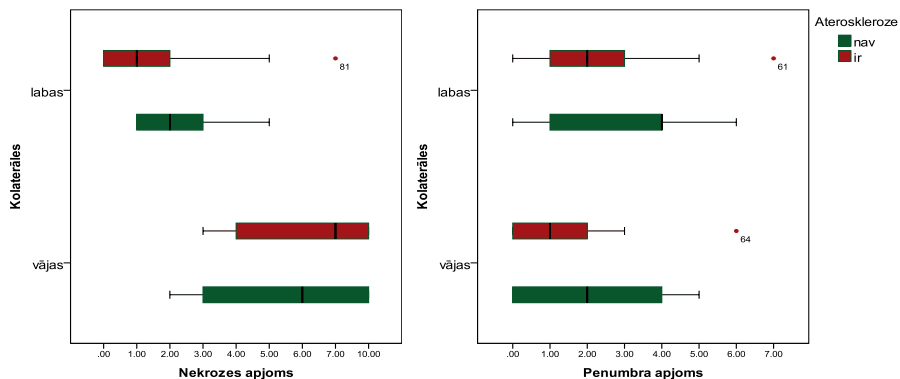
Minētā atradne liecina par tendenci kolaterāļu apakštīpa saistībai ar perfūzijas defekta pakāpi - izolēts *penumbra* defekts vairāk saistāms ar labām kolaterālēm un *core* izolēts defekts vai defekta kombinācija ar vājām un malignām kolaterālēm, kaut gan Spīrmena korelācijas tests statistiski ticamu rezultātu neapstiprināja ($p=0,6$).

2.4. Perfūzijas defekta plašums un lokalizācija

Papildus analizējot **cerebrāla išēmiska insulta lokalizāciju un plašumu CT perfūzijas attēlos** priekšējā cirkulācijas baseinā ($n=189$) izmaiņas tika iedalītas grupās: 1) tikai bazālie gangliji, 2) tikai puslodes sektorāls defekts, 3) bazālo gangliju un puslodes parciāla defekta kombinācija un 4) plašs puslodes defekts. *Core* tipa bojājums bija vērojams visās grupās.

***Penumbra* tipa defekts** bija konstatēts 117 pacientiem no 189 (62%), un visbiežāk kā puslodes parciāla išēmija. 10 gadījumos identificētais *penumbra* tipa defekts bija nepatīsi pozitīvs un saistāms ar hronisku *a. carotis interna* proksimālu suboklūziju-oklūziju vai anatomiskām īpatnībām intrakraniālos asinsvados.

Core tipa bojājumu konstatēja 105 no 189 CI pacientiem (55%). Izolēts *core* tipa bojājums skāra puslodes balto un pelēko vielu parciāli vai veidoja plašu puslodes defektu. *Penumbra* un *core* kombinēta bojājuma gadījumā nekroze skāra gan bazālos ganglijus, gan puslodes perifēriju vienlaicīgi un *penumbra* zona skāra tikai puslodes perifēriju ($p < 0,0001$).



2.2. attēls. *Penumbra* un nekrozes apjoms pēc ASPECTS, korelācija ar kolaterālēm

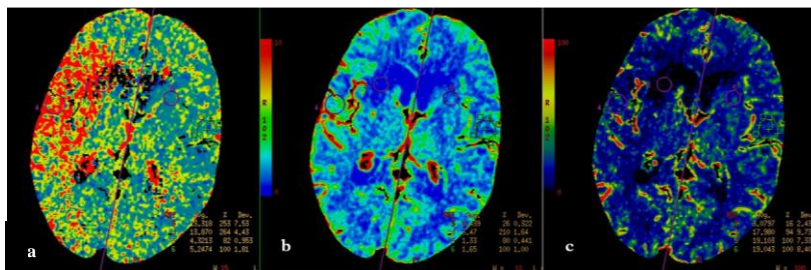
Izmantojot ASPECTS skalu, tika definēts bojājuma apjoms 10 punktu skalā, kur mazāks iesaistīto zonu skaits (tuvāk nullei) nozīmē mazāku apjomu.

Starp nekrozes un *penumbra* apjomu un kolaterālēm pēc kritērija ateroskleroze nekrozes zonā bija statistiski ticama atšķirība ($p < 0,007$) - labas kolaterāles korelēja ar nelielu nekrozes bojājuma apjomu ($r_s = 0,6$; $p < 0,0001$), turpretim pacientiem bez aterosklerozes un ar vāju kolaterāļu tipu prevalēja daudz plašāks nekrotisks bojājums, ($r_s = 0,6$; $p = 0,01$). Savukārt labu kolaterāļu īpatsvars vāji korelē ar nelielāka *penumbra* defekta veidošanos ($r_s = 0,22$; $p = 0,03$). Minētās sakarības atspoguļotas diagrammu attēlā (2.2.attēls).

2.5. CT perfūzijas parametru kvantitatīvi mērījumi un robežvērtības

Lai noteiktu CT perfūzijas mērījumu vērtības, tās tika mērītas visiem pacientiem, kam bija apstiprināta diagnoze akūts cerebrāls išēmisks insults ($n = 229$), defekta puslodē vizuāli identificējot hipoperfūzijas zonu, tad

papildus vērtējot atbilstību *core* zonai, ja defekts vizuāli vērojams visās – vidējā tranzīta laika (MTT), cerebrālā asins tilpuma (CBV) un cerebrālās asins plūsmas (CBF) kartēs. *Penumbra* zona tika noteikta, ja bija vērojama atšķirība starp CBF un CBV kartēm pie izmaiņām MTT kartē. Identificētajās zonās tika veikti mērījumi visās 3 kartēs, un iegūtie mērījumu dati bojājuma interese zonā tika salīdzināti ar atradi normālos audos pretējā puslodē (2.3.attēls).



2.3. attēls. Klīniskais gadījums*.

Sieviete, 85 g., kreisās puses hemiparēze, 2 stundas kopš simptomu sākuma, a – MTT karte, b – CBV karte, C – CBF karte. Visās 3 kartēs redzamais defekts atbilst *core* bojājumam nucleus caudatus lokalizācijā labā pusē, šo zonu apņēm *penumbra* bojājums, ko identificē kā neatbilstību starp CBV un CBF kartēm pie izmainītas MTT kartes. * Attēli pētījuma pacientiem no autores arhīva.

No 229 pacientiem CTP kartēs bija normāla atradne 76 (33%) gadījumos un patoloģiska atradne 153 (67%) gadījumos, no tiem izolētu neatgriezeniska tipa jeb **core bojājumu** atrada 36 (23%) gadījumos (CBV un CBF kartēs sakrita defekta zona), izolētu atgriezeniska tipa jeb **penumbra bojājumu** 41 (27%) gadījumā (CBV un CBF kartēs bojājuma zona nesakrita), **kombinētu penumbra un core bojājumu** 76 (50%) gadījumos.

Veicot datu salīdzinājumu mērījumiem nekrozes zonā, *penumbra* zonā pret normāliem smadzeņu audos starp vidējām mērījumu vērtībām MTT, CBV un CBF parametriem tika novērotas statistiski ticamas atšķirības ($p < 0,0001$). MTT mērījumi hipoperfūzijas apvidū gan *penumbra*, gan nekrozes zonās bija paaugstināti, salīdzinot ar normālo atradni. Savukārt CBV vērtības *penumbra* zonā bija tuvu normas vērtībām - nedaudz zem vai virs tās, un ar izteiktu

samazinājumu nekrozes zonā. CBF vērtības bija ar samazinājumu *penumbra* zonā un izteiktu samazinājumu *core* zonā.

Perfūzijas parametru relatīvās mērījumu vērtības, respektīvi, procentuālās vērtības tika uzskatītas par ticamākām, ņemot vērā smadzeņu hemodinamisko parametru individuālo variabilitāti un *penumbra* un *core* zonu tuvo novietojumu. Mērījumi veikti interesējošās zonās salīdzinot ar pretējās puslodes identisku zonu, kas tika noteikta kā 100%. Apkopoto vērtību rezultāti atspoguļoti tabulā (2.5. tabula)

Veicot mērījumu salīdzinājumu *core* un *penumbra* zonā starp MTTr vidējām relatīvām vērtībām statistiski ticamu atšķirību nekonstatēja ($p=0,06$). Starp CBVr un CBFr vidējām relatīvām vērtībām tika novērotas statistiski ticamas atšķirības ($p<0,0001$).

2.5. tabula

Relatīvās robežvērtības perfūzijas nekrozes un *penumbra* zonā*

Bojājuma veids/CTP parametri	MTTr (%)	CBVr (%)	CBFr (%)
	vidējais tranzīta laiks	cerebrālais asins tilpums	cerebrālā asins plūsma
Nekroze (n=112)			
Vidējā vērtība	202,22	39,76	23,81
(min-max±SD)	(41-324 ±61,61)	(2-108 ±26,70)	(1-91 ±16,07)
Mediāna	190	31	22
Moda	150	25	12
Starpkvartīļu izkliede	94	34	17
<i>Penumbra</i> (n=117)			
Vidējā vērtība	215,14	113,09	62,22
(min-max±SD)	(118-392 ±59,50)	(18-218±33,74)	(14-165±22,99)
Mediāna	206	113	60
Moda	230	114	57
Starpkvartīļu izkliede	85	45	32
P vērtība (Vilkoksona tests)	0,06	<0,0001	<0,0001

*Relatīvās vērtības apzīmētas ar mazo burtu r (piem. MTTr – relatīvais vidējā tranzīta laiks, un vērtības izteiktas procentos (%)).

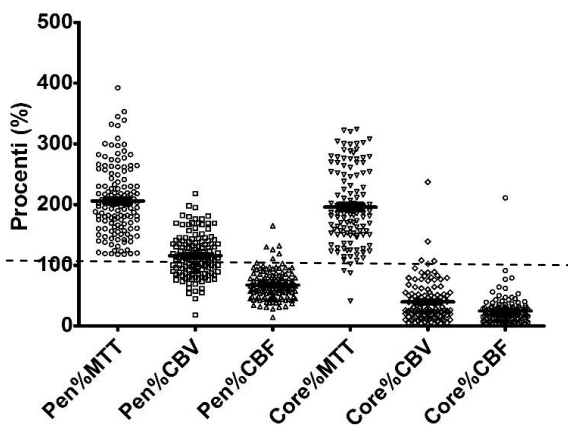
Relatīvās vērtības *penumbra* zonā pusē gadījumu svārstījās MTTr 160-240%, ar vidējo vērtību 196%. CBVr 89-135%, ar vidējo vērtību 112%, CBFr 49-79%, ar vidējo vērtību 60%, no kā secinām, ka lai precīzi definētu

penumbra zonu MTTr robežvērtība ir >160%, CBFr >50% un CBVr 90%-110%.

Relatīvās vērtības *penumbra* zonā bija MTTr 160-240%, ar vidējo vērtību 196%. CBVr 89-135% ar vidējo vērtību 112%, CBFr 49-79% ar vidējo vērtību 60%, no kā secinām, ka, lai precīzi definētu *penumbra* zonu, MTTr robežvērtība ir >160%, CBFr >50% un CBVr 90%-110%.

Lai definētu *core* tipa bojājumu relatīvās vērtības bija MTTr 150-250% ar vidējo vērtību 190%, CBVr 18-52% ar vidējo vērtību 31%, CBFr 12-30% ar vidējo vērtību 22%, no kā izriet sekojošais – ka *core* zonu robežvērtības MTTr ir >150%, CBVr <50%, CBFr <30%.

Grafiskajos attēlos zemāk atspoguļotas relatīvo parametru tendences hipoperfūzijas zonās salīdzinot ar pretējo puslodi, kas noteikta ar vērtību 100% katram pacientam individuāli (apzīmēta ar raustītu līniju 2.4.attēlā).



2.4. attēls. CT perfūzijas relatīvo parametru tendences hipoperfūzijas zonās (*core* pret *penumbra*)

Analizētie rezultāti norāda, ka pie paaugstināta MTT rādījuma var identificēt perfūzijas deficītu bez precizējuma par bojājuma pakāpi, lietojot relatīvo mērījumu robežvērtību >150%. CBF parametrs bijis atšķirīgs un ticams parametrs defekta precizēšanā, tādēļ, ņemot vērā variablās CBV vērtības

penumbra bojājuma gadījumā un izteikti samazinātās vērtības *core* bojājuma gadījumā, ir iespējams diferencēt išēmiskā bojājuma veidus un pakāpi (*core* un *penumbra*).

Ekstrakraniālo asinsvadu stenožu grupas salīdzinot ar CTP parametriem pēc vienfaktoru ANOVA testa ar post hoc analīzi LSD, konstatēja, ka relatīvās vērtības *penumbra* zonā bija ar izteiktāku MTT pagarinājumu un augstākiem CBV un CBF rādītājiem pie ekstrakraniālām stenotiskām izmaiņām asinsvados stenožu grupā 70-99% un mazākiem rādītājiem *a. carotis interna* oklūzijas grupā. No tā secinām, ka CT perfūzijas parametri oklūzijas grupā atbilst salīdzinoši sliktākam hemodinamiskam stāvoklim ($p < 0,01$).

2.6. Ārstēšanas veidi

Akūta cerebrāla išēmiska insulta (CI) ārstēšana 229 pacientiem saskaņā ar starptautiskām un nacionālām vadlīnijām pamatā bija **standarta medikamentoza terapija** 153 pacientiem (66,81%) un **aktīva rekanalizācijas terapija** - intravenoza trombolīze tika veikta 43 pacientiem (18,8%) vai mehāniska trombektomija 30 pacientiem (13,1%) un 3 (1,3%) pacienti saņēma kombinētu rekanalizācijas terapiju – gan trombolīzi, gan trombektomiju.

Analizējot ārstēšanas veidus **atkarībā no asinsvada akūtas oklūzijas lokalizācijas**, konstatēja statistiski ticamu atšķirību ($p < 0,0001$). Kaut gan bija vērojama trombolītiskas terapijas izvēle vairāk pie ACM M2 segmenta oklūzijas ($n=25$) un mehāniskas trombektomijas izvēle vairāk pie intrakraniālas oklūzijas ACM M1 segmentā ($n=11$) un ekstrakraniālas un intrakraniālas oklūzijas kombinācijas ($n=4$), starp aterosklerozes un kontroles grupu statistiski ticamu atšķirību nekonstatēja ($p > 0,05$). Vērtējot izvēlēto terapiju pēc lokalizācijas un laika, M2 oklūzijas gadījumi līdz 4,5 stundām ir saņēmuši trombolītisku terapiju vairākumā gadījumu, tomēr M1 un ACI oklūzijas reti tika ārstētas ar trombolīzi, biežāk izvēlējās trombektomiju gan līdz, gan pēc 4,5 stundām, un ACI un ACM proksimālas oklūzijas virs 4,5 stundu laika loga tikai trombektomijas ceļā.

Neiroloģisko un radioloģisko skalu izmaiņu sadalījums sākumā un izrakstoties vai kontroles izmeklējumos pēc terapijas veida sniegts tabulā (2.6. tabula).

2.6. tabula

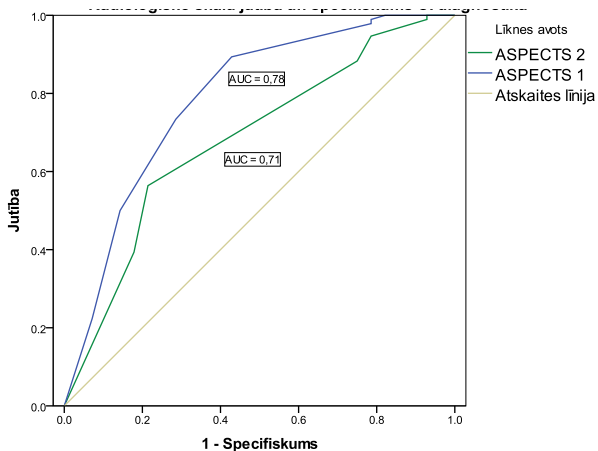
Neiroloģisko un radioloģisko skalu izmaiņu sadalījums pēc terapijas veida

Terapijas veids	mRs skala sākumā/izrakstoties (mediānās vērtības)	NIHSS skala sākumā/izrakstoties (mediānās vērtības)	ASPECTS skala sākumā/kontroles (mediānās vērtības)
Standarta	5/4	8/5	9/8
Intravenoza trombolīze	5/4	13/8	8/8
Mehāniska trombektomija	5/3	15/6	8/7
Trombolīze un trombektomija	4/3	10/4	9/7

Kaut gan neiroloģisko skalu vērtējums ir ar uzlabošanos visu pielietoto terapiju gadījumā, tomēr jāatzīmē, ka aktīvas rekanalizējošas terapijas gadījumos NIHSS vērtības iestājoties bijušas atbilstoši klīniski smagākas pakāpes CI, salīdzinot ar standarta terapijas grupu.

2.7. CT perfūzijas atradnes saistība ar klīnisko stāvokli un iznākumu

Vērtējot diagnostisko efektivitāti akūta cerebrāla išēmiska insulta (CI) radioloģiskam parametram ASPECTS (iestājoties un kontroles izmeklējumos) un klīniskiem parametriem (NIHSS skalai un mRs skalai iestājoties un izrakstoties), konstatēts, ka ASPECTS iestājoties ir viens no precīzākajiem parametriem iznākuma agrīnā noteikšanā pēc lēmumu pieņemšanas līknes analīzes (*Receiver Operating Characteristics - ROC*) un loģistiskās regresijas vienādojuma ($AUC=0,78$; jutība 69% un specifiskums 82%; $NPV=0,89$ un $PPV=0,40$). Iegūtie rezultāti atspoguļoti grafiskā attēlā (2.5. attēls).



2.5. attēls. Radioloģiskās skalas (ASPECTS) precizitāte attiecībā pret CI klīnisko iznākumu.

ASPECTS 1 - vērtējums ballēs iestājoties; ASPECTS 2 - vērtējums ballēs izrakstoties/iznākumā.

Augstākas ASPECTS skalas vērtības iestājoties korelē ar zemākām NIHSS vērtībām izrakstoties vidēji un statistiski ticami ($r_s=0,57$; $p<0,0001$). Tāpat korelē augstākas ASPECTS vērtības iestājoties ar zemākām mRs skalas vērtībām izrakstoties ($r_s=-4,21$; $p<0,0001$).

ASPECTS sākumā bija statistiski ticams parametrs labvēlīgam iznākumam ($p=0,04$) tāpat kā kolaterāles ($p=0,017$). Lai novērtētu ASPECTS un kolaterāļu iespējas paredzēt iznākumu, tika izmantots loģistiskās regresijas modelis pēc parametriem ASPECTS iestājoties un kolaterālēm. Šim modelim ir augsta diagnostiskā vērtība (AUC=0,78, jutība 82% un specifiskums 64%, NPV=0,93 un PPV=0,38). Izredžu attiecība NIHSS labvēlīgam iznākumam (>16 ballēm), ja ASPECTS sākumā palielinās par vienu vienību, ir 1,3 reizes lielāka un ar labām kolaterālēm par 3,2 reizēm. Pacienti ar vājām un malignām kolaterālēm ir 9 reizes lielāks izredžu risks sliktam iznākumam, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir labas kolaterāles (OR=9,05; $p<0,0001$).

2.8. Multimodāla protokola jutība, specifiskums un precizitāte akūta išēmiska insulta diagnostikā

Lai vērtētu multimodāla CT protokola jutības, specifiskuma un precizitātes parametrus, tika vērtēti visi gadījumi, kam veikti visi 3 izmeklējumi (n=306), attiecinot tos pret kontroles izmeklējumu vai klīniskiem datiem Multimodāla protokola metožu raksturojums sniegts tabulā (2.7.tabula).

2.7. tabula

Multimodāla protokola raksturojums

Izmeklējuma veids N=306	NCT	CTA pamata attēli	CTA asinsvadi	CTP	Multimodāls protokols
Jutība (%)	38	48	87	80	79
95% ticamības intervāls	0,30-0,45	0,40-0,55	0,80-0,91	0,75-0,85	0,73-0,83
Specifiskums (%)	92	93	72	89	84
95% ticamības intervāls	0,85-0,95	0,86-0,96	0,63-0,79	0,78-0,95	0,71-0,91
Precizitāte (%)	62	68	80	84	85
95% ticamības intervāls	0,55-0,67	0,65-0,75	0,77-0,83	0,80-0,92	0,83-0,90
Pozitīvā paredzamā vērtība (PPV)	0,85	0,89	0,79	0,94	0,80
95% ticamības intervāls	0,74-0,92	0,80-0,94	0,72-0,84	0,89-0,97	0,74-0,85
Negatīvā paredzamā vērtība (NPV)	0,54	0,58	0,81	0,74	0,70
95% ticamības intervāls	0,47-0,60	0,51-0,65	0,73-0,87	0,66-0,81	0,66-0,76
Laukums zem līknes (AUC)	0,651	0,729	0,766	0,88	0,81
95% ticamības intervāls	0,57-0,72	0,66-0,79	0,68-0,84	0,84-0,90	0,73-0,88

2.9. CT perfūzijas interpretācijas sakritība

CT perfūzijas metodes interpretācijas konsekvences izvērtēšanai tika veikts rezultātu sakritības salīdzinājums starp diviem interpretētājiem (ārstiem radiologiem) 195 gadījumos. Izmantojot Kappa koeficienta analīzi (*Cohen's kappa analysis*), konstatēja, ka interpretācijas sakritības pakāpe ir vērtējama kā vidēja un statistiski ticama (kappa 0,7; $p < 0,001$). Salīdzinot viena interpretētāja atkārtotu vērtējumu 34 gadījumos, konstatēja atšķirīgu vērtējumu tikai 2 gadījumos, un noteica, ka viena vērtētāja interpretācijas sakritības pakāpe ir vērtējama kā laba un statistiski ticama (kappa 0,8; $p < 0,001$).

3. DISKUSIJA

Mūsdienīgā akūta cerebrāla išēmiska insulta diagnostikā papildus standarta izmeklējumu veidam – bezkontrasta datortomogrāfija galvas smadzenēm - arvien lielāku lomu ieņem funkcionāli radioloģiski izmeklējumi kā CT perfūzija, kas ir pieejama, ātri veicama, minimāli invazīva un sniedz klīniski nozīmīgus datus par smadzeņu audu vaskularizāciju, perfūziju un funkciju agrīnā slimības periodā [*Leiva-Salinas et al., 2011*].

Ir autori, kas uzskata, ka CT perfūzijas pielietojums audu dzīvotspējas izvērtēšanā akūta insulta pacientiem, ir saistīts ar virkni sarežģītumu, ne tikai vizuālās interpretācijas dēļ, bet pastāv vāja ticamība arī perfūzijas mērījumiem [*Fiorella et al., 2004*] un konfliktējošiem cerebrālā asins tilpuma un plūsmas parametriem [*Wintermark et al., 2008*], izmantojot nepietiekami standartizētus protokolus attēlu iegūšanai, pēcapstrādei un analīzei [*Kamalian et al., 2011*]. Precīza neatgriezeniski bojāto išēmijas audu diferenciacija no potenciāli atgriezeniska audu bojājuma ar kvantitatīviem mērījumiem ir būtiska, jo akūta insulta ārstēšanas taktikas pamatā pašreiz ir agrīna un efektīva rekanalizācijas terapija tiem pacientiem, kuriem tā potenciāli nodrošinātu labvēlīgu iznākumu [*Broderick et al., 2013*]. Faktors, kas ietekmē perfūzijas parametrus, ir reperfūzijas pakāpe, kas tieši korelē ar kolaterāļu efektivitāti. CT angiogrāfijā noteiktais kolaterāļu raksturojums var ietekmēt terapijas taktiku, identificējot tos pacientus, kam ir augsts risks plašam pirms ārstēšanas infarkta apjomam, t.s. malignie infarkti, un tie visdrīzāk neiegūtu uzlabojumu revaskularizācijas terapijas laikā [*Puetz et al., 2010*].

Akūta insulta variālie iznākumi ir atkarīgi ne tikai no savlaicīgas diagnostikas, pacienta virzības un adekvātas ārstēšanas, bet arī individuāliem hemodinamiskiem kompensācijas mehānismiem, kurus ietekmē virkne papildus faktoru - aterosklerotiskas izmaiņas kakla un galvas asinsvados, asinsvada oklūzijas vieta un kolaterālā asinsapgāde – visi šie elementi kopumā veido pacienta tālāko prognozi [*Romero et al., 2009; Souza et al., 2012*].

Šajā pētījumā galvenokārt analizēti trīs aspekti: asinsvadu sienīgas izmaiņu – aterosklerozes un kolaterālās asinsapgādes ietekme uz smadzeņu perfūziju akūta cerebrāla išēmiska insulta pacientiem, kā arī CT perfūzijas mērījumu vērtības atgriezeniska un neatgriezeniska išēmiska bojājuma diferencēšanai. Lai to realizētu tika analizēti visu izmeklējuma veidu attēli integrēti, izmantojot multimodālu CT izmeklēšanas metodi. Tika pētīta šīs metodoloģijas loma akūta insulta kopējā diagnostiskā algoritmā un analizēti akūta išēmiska insulta radioloģiskie parametri.

3.1. Ekstrakraniālo un intrakraniālo asinsvadu stenotiskās izmaiņas

Mūsu pētījumā priekšējās cirkulācijas baseina CI gadījumos (n=189) ekstrakraniālos asinsvados stenoze pēc CT angiogrāfijas iedalīja pakāpēs, balstoties uz starptautiski pieņemtu klasifikāciju pēc NASCET [Allan *et al.*, 1993]. Vieglu stenožu grupā (līdz 49%) bija tendence kardioemboliskas ģenēzes un sīko asinsvadu patoloģijas izraisītam CI apakštipam, savukārt oklūzijas grupā - aterotrombotiskam tipam. Grupā bez aterosklerozes visbiežāk bija kardioemboliskas ģenēzes CI tips. Aterosklerotisko izmaiņu tendence bija izteiktāka vecuma grupā virs 50 gadiem bez statistiski ticamas atšķirības starp sievietēm un vīriešiem.

CT angiogrāfijā konstatējām, ka intrakraniālos asinsvados stenoze 70-99% bija atrodama *a. cerebri media* M2 segmentā biežāk nekā citos segmentos. Nesen publicēts pētījums, kurā intrakraniālas aterosklerozes izraisītu CI pacientu iznākums gan klīniski, gan radioloģiski bijis labāks, salīdzinot ar citiem etioloģiskiem CI apakštipiem, respektīvi, nekrozes apjoma pieaugums dinamikā bija mazāks [Kim *et al.*, 2011], tomēr mūsu pētījumā šādu pacientu skaits bija neliels, un lai padziļināti vērtētu aterosklerozes radītās akūtās pārmaiņas intrakraniālos un ekstrakraniālos asinsvados šajā pētījumā tālāk tika analizēta asinsvada oklūzijas lokalizācija.

Ekstrakraniālo un intrakraniālo asinsvadu izmaiņas integrēti aplūkotas arī citās diskusijas sadaļās.

3.2. Asinsvada akūtas oklūzijas lokalizācija

Analizējot asinsvada akūtas oklūzijas vietu, tika iedalīti sekojoši apakštipi: intrakraniāli *a. cerebri media* (ACM) proksimāla oklūzija M1 segmentā, distāli M2 segmentā, *a.carotis interna* (ACI) ekstrakraniālā daļa proksimāli vai totāla ACI un ACM proksimāla oklūzija [Qureshi *et al.*, 2004].

Kopumā no visām intrakraniālās oklūzijas vietām visbiežākā lokalizācija bija ACM M2 segmentā, kas tika novērota biežāk pacientiem ar vieglu (>49%) un mērenu (50-69%) ekstrakraniālu stenozī un saistāma ar kardioemboliskas ģenēzes CI tipu un mazākā mērā ar aterotrombotiskas ģenēzes CI tipu ($p < 0,0001$). Starp pētījuma un kontroles grupām intrakraniālo asinsvadu stenozes un oklūzijas sastopamībā statistiski ticama atšķirība nebija vērojama ($p > 0,05$).

Intrakraniāla oklūzija korelē ar CT perfūzijas *core* defekta plašuma jeb ASPECTS skalas vērtējumu iestājoties ($p < 0,006$) un kontroles izmeklējumos ($p < 0,0001$). ASPECTS skalas robežvērtību 7 mēs izmantojām, diferencējot potenciāli labvēlīgu no nelabvēlīga iznākuma (≥ 7 labvēlīgs; < 7 nelabvēlīgs) radioloģiski, līdzīgi kā to darījusi autoru grupa Dzialovski vadībā, kas atklāja, ka ASPECTS vērtība ir prognostiska iznākuma vērtība neatkarīgi no trombolītiskas terapijas pielietojuma [Dzialowski *et al.*, 2006]. Un ir apgalvojumi, ka ASPECTS pielietojums CT perfūzijā ir precīzāks parametrs iznākuma prognozēšanā nekā bezkontrasta CT attēlos [Lee *et al.*, 2013, Sillanpaa *et al.*, 2011].

Izolētu ACM M1 segmenta un izolētu ACI proksimālas oklūzijas gadījumos ASPECTS skalas vidējās vērtības iestājoties pie intrakraniālo un ekstrakraniālo asinsvadu kombinētas oklūzijas bija mazākas (6-7), kas korelē ar sliktu iznākumu, nekā pacientiem, kuriem neredzēja oklūziju (9) un ACM M2 segmenta oklūzijas gadījumā (8), kas korelē ar labu iznākumu statistiski ticami ($p < 0,0001$).

Veicot oklūzijas vietas korelāciju ar neiroloģiskā stāvokļa skalu vērtējumu konstatēja statistiski ticamu korelāciju ($p < 0,05$) ar NIHSS skalas un mRs skalas vērtējumu izrakstīšanās brīdī.

3.3. Kolaterāles

Analizējot kolaterāļu īpatsvaru galvas smadzenēs ar CTA metodi akūta cerebrāla išēmiska insulta pacientiem, šajā pētījumā tās tika iedalītas 3 apakštipos – malignas, vājas un labas. Kolaterāļu vērtēšanas sistēma mūsu gadījumā bija adaptēta no Tan un autoru pētījuma [*Tan et al.*, 2007], kurā pakāpes bija balstītas uz samazinātu kolateralizāciju vairāk vai mazāk kā 50% no oklūzijas teritorijas, un klāt mēs pievienojām īpašu apakštipu – malignas kolaterāles līdzīgi kā nesenā pētījumā [*Souza et al.*, 2012]. Souza un autori savā pētījumā analizēja kolaterāles CTA un klīnisko iznākumu pēc 3 mēnešiem, izmantojot mRs skalu. Analizējot pacientus pēc terapijas veida minētajā pētījumā, kolaterāles paredzēja dihotomu funkcionālu iznākumu un beigu išēmijas lielumu tikai neārstētiem pacientiem. Šī atradne ir pretrunīga dažādu autoru publikācijās. Angermaiers un autori demonstrēja, ka CTA kolaterāļu pakāpe ir neatkarīgs faktors beigu infarkta apjomam pacientiem ar akūtu endovaskulāru terapiju [*Angermaier et al.*, 2011], bet citi autori teica, ka rekanalizācija norit veiksmīgāk ar labām kolaterālēm [*Bang et al.*, 2011]. Tai pat laikā Rozentāls un grupa ziņoja, ka kolaterālēm ir pozitīva ietekme uz iznākumu pacientiem, kuri saņēmuši daļēju rekanalizāciju, un bez ietekmes grupā ar pilnīgu rekanalizāciju pēc DSA [*Rosenthal et al.*, 2008].

Pēdējā laika publikācijās izvirzītas vairākas hipotēzes par intrakraniālo kolaterāļu attīstības mehānismiem un to lomu akūtas cerebrālas išēmijas klīniskā iznākumā. Pirmā no hipotēzēm apgalvo, ka ilgstoša hemodinamiska nepietiekamība, kāda vērojama pie intrakraniālas aterosklerozes, sekmē kolaterāļu attīstību intrakraniāli un audi adaptējas sekojošai išēnijai un secināja, ka kolaterālēm ir protektīva ietekme uz smadzeņu audiem pie izteiktām intrakraniālām stenozēm [*Liebeskind et al.*, 2011]. Mūsu pētījumā pacientiem ar intrakraniālām stenozēm līdz 99% bija sastopamas tikai labas kolaterāles, kaut gan, ņemot vērā nelielu pacientu skaitu (n=21), interpretācija minētai atradnei varētu būt neviennozīmīga. Lau un autori savā pētījumā apgalvo, ka antegrādā plūsma jeb reperfūzija ietekmē apasiņošanu distālos segmentos, un savukārt pie traucētas antegrādās asinsapgādes tieši kolaterāles

nodrošina cerebrālās asins plūsmas kompensāciju un stabilizāciju išēmijas zonā. Pie pilnīgas oklūzijas pat labas kolaterāles nespēj ilgstoši stabilizēt asinsapgādi, tādēļ ieteicams šo parametru izmantot kā prognostisku marķieri izteiktu intrakraniālu stenožu gadījumā [Lau et al., 2012]. To papildina arī Kaplan un autoru secinājums, ka novājināta smadzeņu reperfūzija un nepietiekama kolaterālā asinsapgāde pastiprina embolijas ietekmi, jo mikroemboli netiek izskaloti hipoperfūzijas zonās, un tas sekmē išēmijas attīstību [Caplan et al., 1998].

Otra hipotēze saka, ka pacientiem, kuriem notiek akūts išēmisks insults proksimālo artēriju oklūzijas dēļ, CT angiogrāfijas kolaterāles korelē ar sākotnējo *core* lielumu. Ļoti vājas kolaterāles ir izteikti specifisks rādītājs pie liela apjoma bojājuma un prognozē vāju funkcionālo iznākumu [Souza et al., 2012; Lima et al., 2010]. Mūsu pētījumā konstatējām statistiski ticamu korelāciju starp oklūzijas vietu un kolaterāļu tipu ($p < 0,0001$) un secinājām, ka pie plašāka vai proksimālāka oklūzijas segmenta ir mazāk izteiktas kolaterāles. Perifērāka tipa ACM M2 segmenta oklūzijai bija raksturīgas vairākumā gadījumu labas kolaterāles, un vislielākais malignu kolaterāļu īpatsvars bija ACI proksimālas oklūzijas gadījumā (30%).

Vērtējot kolaterāļu tipu un CT perfūzijas defekta veidus (izolēts *penumbra*, *core* vai kombinēts bojājums) konstatējām, ka izolēta *penumbra* zona bija vērojama pacientiem ar labām kolaterālēm vairākumā gadījumu (90%), retāk ar vājām kolaterālēm (10%) un šiem pacientiem nebija malignu kolaterāļu. Pie kombinēta bojājuma (gan *core*, gan *penumbra*) bija vērojams mazāks malignu kolaterāļu īpatsvars (10%) un izteiktāks labu kolaterāļu īpatsvars (61%), savukārt pie normālas CT perfūzijas atradnes konstatēja tikai labas kolaterāles.

Trešā hipotēze apgalvo, ka kolaterāles attīstās jau embrionālā stadijā kopā ar centrālo nervu sistēmu un to skaits nelielā apjomā mainās arī pēc dzimšanas [Romero et al., 2009]. Kolaterāļu protektīvā darbība līdz ar to ir atkarīga no virknes faktoriem: anatomiskie varianti, arteriālais asinsspiediens, vecums, kā arī oklūzijas ilgums.

Eksperimentālos pētījumos ar dzīvniekiem atklāts, ka pirmās leptomeningeālās kolaterālās plūsmas izmaiņas vērojamas jau 1-4 sekundes pēc oklūzijas, norādot, ka metaboliskiem faktoriem ir mazāka ietekme [Symon *et al.*, 1963]. Turpinoties ilgstošai oklūzijai, ACI proksimāli bija novērota mugurējās cirkulācijas artēriju dilatācija par 40% pēc 1 nedēļas un par 72% pēc 3 nedēļām [Meyer *et al.*, 1957]. Tomēr patiesā angioģenēzes norise cilvēka smadzenēs vēl līdz galam nav izpētīta [Romero *et al.*, 2009].

Tā kā mēs konstatējām, ka gan vājas, gan labas kolaterāles bija sastopamas visās ekstrakraniālo asinsvadu stenožu grupās un statistiski ticamu atšķirību kolaterāļu tipu sadalījumā starp aterosklerozes un kontroles grupām neieguvām ($p > 0,05$), tad mēs secinājām, ka izolēti ekstrakraniālai aterosklerozei (stenozei) nav būtiskas ietekmes uz kolaterāļu statusu.

Tapat arī laiks līdz izmeklējumam mūsu pētījumā neietekmēja kolaterāļu statusu, un tas sakrīt ar citu autoru publicēto [Christoforidis *et al.*, 2005]. Kā pierādīts eksperimentālos pētījumos ar dzīvniekiem, ģenētiskā variabilitāte ir galvenais noteicošais faktors kolaterāļu attīstībai [Zhang *et al.*, 2010]. Balstoties uz pēdējo hipotēzi, kolaterāļu statusam pie progresējošas išēmijas nav jāpasliktinās. Virkne autoru apvienoti apgalvo, ka laba kolaterālā asinapgāde ir labvēlīga klīniskā iznākuma faktors un tās iztrūkums ir uzskatāms par nelabvēlīgu faktoru [Tan *et al.*, 2007; Maas *et al.*, 2009].

Lai gan visumā konceptuāli ir skaidrs, ka neārstētiem pacientiem (ar zemāku rekanalizācijas iespēju) kolaterāļu īpatsvaram ir nozīme pie beigu klīniskā iznākuma un audu bojājuma pakāpes, tomēr nedrīkstētu apgalvot, ka visiem pacientiem ar labām kolaterālēm ir paredzams labs iznākums ārstēšanas rezultātā, tāpat kā nedrīkstētu atlasīt pacientus rekanalizācijas terapijai, balstoties tikai uz kolaterāļu īpatsvaru. Smadzeņu kolaterālās asinapgādes izvērtējums kopā ar smadzeņu perfūzijas un klīniskiem rādītājiem CI pacientiem sniedz plašāku ieskatu cerebrovaskulāro stāvokļu novērtējumā. Tam būtu nepieciešams lielāku atlašu grupu prospektīvs pētījums.

3.4. Perfūzijas defekta veidi, pakāpes, lokalizācija un plašums

Perfūzijas defekta izvērtēšanai CT perfūzijas kartēs šajā pētījumā mēs noteicām bojājuma **veidus** – izolēts vai kombinēts bojājums, un pēc **pakāpes** iedalīja – neatgriezeniskā jeb *core* (15%) vai atgriezeniskā išēmiskā jeb *penumbra* (22%) bojājumā, un kombinēts *penumbra* un *core* bojājums bija sastopams 40% gadījumu. Minēto perfūzijas defektu veidu sastopamībai atšķirību starp pētījuma aterosklerozes grupu un kontroles grupu vai atšķirību dažādās vecuma un dzimuma grupās nevēroja ($p>0,05$).

Analizējot defekta lokalizāciju – *core* tipa bojājums visbiežāk skāra puslodes balto un pelēko vielu parciāli vai veidoja plašu puslodes defektu ($p<0,0001$). Kombinēta (*penumbra* un *core*) bojājuma gadījumā nekroze skāra visbiežāk gan bazālos ganglijus, gan puslodes zonas vienlaicīgi un *penumbra* zona skāra tikai puslodes perifēriju ($p<0,0001$), kas kontroles izmeklējumos nereti pārveidojās nekrozē gan bazālo gangliju, gan puslodes parciālā zonā.

Analizējot defekta plašumu, izmantojām radioloģisku skalu ASPECTS. Mūsu pētījums liecināja, ka labas kolaterāles korelēja ar nelielu nekrozes bojājuma apjomu ($p<0,0001$), turpretim pacientiem bez aterosklerozes un vājām kolaterālēm prevalēja daudz plašāks nekrotisks bojājums ($p=0,01$). Labu kolaterāļu īpatsvars vāji korelē ar nelielāka *penumbra* defekta veidošanos ($p=0,03$). Līdzīgas atziņas vērtējuši arī Bang un līdzautori, salīdzinot kolaterālo asinsapgādi un MR redzamo perfūzijas defekta apjomu, secinot, ka laba plūsma caur kolaterāliem ceļiem ir saistāma ar lielāku *penumbra* un mazāku išēmijas *core* bojājumu sākumā [Bang et al., 2011; Miteff et al., 2009]. Paildzinot *penumbra* dzīvotspējas laiku pie saglabātas reperfūzijas, var paplašināt ārstēšanas logu. Labas kolaterāles ierobežo išēmijas *core* izplatību un nosaka gala išēmijas apjomu [Menon et al., 2010], kas sakrīt ar mūsu pētījumā iegūtiem rezultātiem.

3.5. CT perfūzijas kvantitatīvie mērījumi un robežvērtības

Līdzīgi kā citu autoru līdzšinējos CT perfūzijas pētījumos [Ledezma et al., 2009; Wintermark et al., 2002, 2006], arī šajā pētījumā definējām

išēmiskā bojājuma pakāpes: potenciāli atgriezenisku bojājumu jeb *penumbra* zonu kā neatbilstību starp cerebrālā asins tilpuma/plūsmas parametriem (CBV/CBF) un nekrozes jeb *core* zonu kā atbilstošu cerebrālā asins tilpuma/plūsmas izmaiņu sakritību pie pagarināta vidējā tranzīta laika (laiks starp arteriālo asiņu ieplūdi un venozo atplūdi izmeklējuma zonā).

Salīdzinot absolūtās vērtības divos dažādos mērījuma apvidos var atšķirties, to ietekmē individuāls pelēkās un baltās vielas īpatsvars [Konstas et al., 2010; Schaefer et al., 2006]. Lai iegūtu individuāli precīzu interpretāciju iegūtajiem perfūzijas kvantitatīvajiem mērījumiem, absolūtās vērtības uzskatāmas par mazāk ticamām, jo literatūrā zināmi atšķirīgi parametri baltajai un pelēkajai smadzeņu vielai [Wintermark et al., 2002, 2006; Feyen et al., 2011], kas išēmijas gadījumā nereti tiek vērtēti kā kopīga zona un atsevišķas (baltās vai pelēkās) smadzeņu vielas normas rādītāju izmantošana ne vienmēr sniedz korektu priekšstatu par defekta pakāpi. Tāpat, ņemot vērā smadzeņu hemodinamisko parametru individuālo variabilitāti, kā arī *penumbra* un *core* zonu tuvu novietojumu, par ticamākām tika uzskatītas iegūtās relatīvās vērtības pēc salīdzinājuma ar normāliem smadzeņu audiem pretējā puslodē (MTTr, CBVr, un CBFr). Respektīvi, tika veikti mērījumi interesējošās patoloģijas zonās salīdzinot ar pretējās puslodes identisku zonu, kas tika noteikta kā 100%.

Lai precīzi definētu išēmijas potenciāli atgriezenisko audu un neatgriezenisku audu bojājuma zonu, šajā pētījumā tika iegūtas šādas statistiski ticamas perfūzijas parametru relatīvās robežvērtības: 1) *penumbra* zonai MTTr >150%, kamēr vidēji samazināts CBFr >50% un ir gandrīz normāls vai palielināts CBVr - 90-110%; 2) *core* zonai pagarināts MTTr >150%, izteikti samazināts CBVr <50% un CBFr <30%. Kā jauna robežzona šajā pētījumā tika novērota zona ar mērījumu datiem: vidēji samazinātu CBVr 50-90% un vidēji samazinātu CBFr 30-50%, kas tika uzskatīta par *penumbra* zonu, bet tuvāk mazākajām vērtībām dēvēta kā dziļa *penumbra*, un tā atspoguļo autoregulācijas mehānismu izsīkuma pakāpi.

Šāda veida datus ar atsevišķu parametru robežvērtībām vēl publicējusi līdzautoru grupa Srinivasan vadībā [Srinivasan et al., 2006], kura konstatēja

līdzīgas robežvērtības, neprecizējot MTT_r vērtības, un izmantoja zemāku CBV_r vērtību *core* definējumam (<40%) nekā šajā pētījumā (<50%). Atsevišķi autori uzsver, ka relatīvais vidējais tranzīta laiks visprecīzāk raksturo *penumbra* zonu pirmajās išēmijas stundās [Leiva-Salinas *et al.*, 2011], un minētajā pētījumā autori konstatēja, ka MTT_r robežvērtība >145%, salīdzinot ar pretējo veselo puslodi ir optimāla. Mūsu rezultāti ar CBF_r *core* gadījumā < 30% korelē ar citu autoru datiem, kas apstiprina, ka išēmiski audi ar CBF >35% var tikt glābti, ja tiek rekanalizēti laikā līdz 5 stundām kopš simptomu sākuma [Schaefer *et al.*, 2006]. Tomēr vienprātība par optimālām CT perfūzijas robežvērtībām joprojām nav panākta [Dani *et al.*, 2012].

Mūsu pētījumā tika novēroti gadījumi, kad konstatēts pagarināts vidējais tranzīta laiks plašā vienas smadzeņu puslodes zonā bez atbilstošām izmaiņām cerebrālā asins tilpuma un plūsmas kartēs, un MTT_r relatīvās vērtības nepārsniedza robežvērtību 150% - atradne bija uzskatāma par oligēmiju jeb nepatiesi pozitīvu *penumbra*. Šādas neviennozīmīgas vizuālās atradnes gadījumā robežvērtībām ir loma kā bojājuma pakāpes precizējošam rādītājam un jāapsver insultam līdzīgo stāvokļu iespēja, kā tranzitoras išēmiskas lēkmes, subdurāla hematoma, jaunveidojums, vazospazms, venoza tromboze, vai pat krampju izraisīta hipoperfūzija [Gelfand *et al.*, 2010], vai hemodinamiski nozīmīgas stenozes galvas vai kakla asinsvados vai kavēta kolaterālā asinsapgāde [Souza *et al.*, 2012]. Šis fenomens atgādina, ka CT perfūzijas rezultāti vienmēr interpretējami kopā ar CT angiogrāfijas attēlu izvērtējumu, kā arī obligāti jāpievērš uzmanība klīniskām sūdzībām, kuras nesakrīt ar radioloģisko atradi.

Otra liela grupa, kur būtiski izmantot robežvērtības, ir pacienti pēc pārciesta cerebrāla infarkta, jo šādiem pacientiem nereti vērojama klīnisko simptomu dekompensācija, kas jādiferencē no atkārtota akūta insulta identiskā apasiņošanas teritorijā. Līdz ar to uzskatām, ka CT angiogrāfijas un CT perfūzijas vienlaicīgs pielietojums, dod iespēju ticami diferencēt akūtu cerebrālu išēmiju no līdzīgiem stāvokļiem.

Vērtējot CT perfūzijas parametrus, konstatējām, CT perfūzijas parametri oklūzijas grupā atbilst salīdzinoši sliktākam hemodinamiskam stāvoklim un pacientiem ar vidējas pakāpes ekstrakraniālo asinsvadu stenozēm pie vizuāli vērtējamas nekrozes ir hemodinamiski labāki rādītāji kā pārējo grupu pacientiem ($p < 0,01$).

Mūsu pētījumā iegūtie rezultāti norāda, ka pie paaugstināta MTT rādītāja ir iespējams identificēt perfūzijas deficītu, bez precizējuma par išēmiskā bojājuma pakāpi, CBFr parametrs bijis izteikti atšķirīgs un statistiski ticams parametrs defekta precizēšanā ($p < 0,0001$), tādēļ, ņemot vērā variablās CBVr vērtības *penumbra* bojājuma gadījumā un izteikti samazinātās vērtības *core* bojājuma gadījumā ir iespējams diferencēt išēmiskā bojājuma veidus un pakāpi (*core* un *penumbra*). Statistiski pārliecinošus datus, kas liecina par atšķirīgiem rādītājiem pacientiem ar un bez aterosklerozes, šajā pētījumā neieguvām.

3.6. CT perfūzijas atradnes saistība ar klīnisko stāvokli un iznākumu akūta išēmiska insulta pacientiem

Lai vērtētu radioloģiskās atradnes atbilstību akūtas cerebrālas išēmijas klīniskajām situācijām, šajā pētījumā izmantota radioloģiski vizuāli novērtējamā defekta plašuma skala (ASPECTS) CT perfūzijas attēlos un salīdzināta tās atradne ar neiroloģiskā stāvokļa un funkcionālās nespējas klīniskām skalām (NIHSS un mRs).

Lai vērtētu radioloģiskās atradnes saistību ar iznākumu, NIHSS skala, pacientam izrakstoties, tika klasificēta šādi: labvēlīgs iznākums (< 16 balles) un nelabvēlīgs iznākums (≥ 16 balles), atbilstoši citos pētījumos izmantotajam iedalījumam [Brott *et al.*, 1989; Adams *et al.*, 1993]. Mēs konstatējām, ka augstākas CTP ASPECTS skalas vērtības, kas atbilst mazāka apjoma bojājumam, iestājoties korelē ar zemākām NIHSS un mRs vērtībām izrakstoties ($p < 0,0001$).

Sīko asinsvadu patoloģijas izraisīta CI gadījumā viennozīmīgi bija vērojams labvēlīgs iznākums, salīdzinot ar pārējo apakštipu CI gadījumiem, kuriem bija tikai viegla tendence labvēlīgam iznākumam ($p=0,002$), minētais saskan ar nesenu publicētu pētījumu, kur intrakraniālo asinsvadu aterosklerozes izraisīta CI gadījumos bija ilgtermiņā gan mazāks nekrozes pieaugums radioloģiskos izmeklējumos ($OR=10,4$), gan klīniski labāks iznākums ($OR=3,45$), salīdzinot ar pārējiem CI apakštipiem [Kim *et al.*, 2011].

Analizējot diagnostiskās efektivitātes aspektus akūta cerebrāla išēmiska insulta (CI) gadījumā, izmantojot ASPECTS skalu iestājoties, no mūsu rezultātiem var secināt, ka tas ir viens no precīzākajiem parametriem iznākuma agrīnā paredzēšanā ar jutību 69%, specifiskumu 82%.

ASPECTS skalas pielietojums perfūzijas izmeklējumā nodrošina iespēju ātri noteikt infarkta apjomu *a. cerebri media* apasiņošanas teritorijā. Aviv un autoru pētījumā CT perfūzijas CBV un natīva CT izmeklējumā ASPECTS vērtības bija ar līdzīgu radioloģisku korelāciju (0,6 un 0,5) un vislabāk paredzēja insulta apjomu, kas korelēja ar nereversiblu neiroloģisko deficītu [Aviv *et al.*, 2007]. Arī mūsu pētījumā pacientiem ar ASPECTS zemāku par 7 punktiem netika panākts labs klīniskais iznākums. Līdzīgas atziņas publicēja arī Abels un autoru grupa [Abels *et al.*, 2012].

Menon un autori, izmantojot vairāku atkarīgo mainīgo analīzi, konstatēja, ka 3 svarīgākie attēldiagnostikas faktori, kas nosaka klīnisko iznākumu kopā ar vecumu ir: kolaterāļu statuss, *core* apjoms un tromba radīta asinsvada oklūzija. Mūsu pētījumā kolaterāļu statusu vecums neietekmēja, bet, loģistiskās regresijas modelī konstatēta būtiska kolaterāļu statusa ietekme uz iznākumu kopā ar *core* bojājuma plašumu iestājoties (jutība 69%; specifiskums 82%; $NPV=0,89$; $PPV=0,40$). Tāpat arī mēs neieguvām pierādījumu tam, ka NIHSS sākotnējā skala paredzētu klīnisko iznākumu ($p>0,05$) līdzīgi kā citos pētījumos [Maas *et al.*, 2009, Menon *et al.*, 2013]. Mūsu rezultāti parādīja, ka, ja ASPECTS vērtība iestājoties ir par 1 vienību lielāka, tad izredzes labam iznākumam ir lielākas ($OR=1,3$). Ja minētā atradne kombinējas ar labām kolaterālēm, tad izredzes labvēlīgam iznākumam palielinās vēl izteiktāk

(OR=3,2). Pacienti ar vājām un malignām kolaterālēm ir lielāks izredžu risks sliktam iznākumam (OR=9) salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir labas kolaterāles. Kolaterāles ir statistiski ticams parametrs labvēlīgam iznākumam ($p=0,017$), tāpat kā ASPECTS skalas vērtējums sākumā ($p=0,04$).

2013. gada metaanalīzē par CT perfūziju uzsvērts, ka uzņemšanas brīdī konstatētās išēmijas *penumbra* un išēmijas *core* bojājuma apjoms ir nozīmīgs iznākuma prognozes kritērijs, iespējams, pārsniedzot paredzamo vērtību uzņemšanas NIHSS skalai [Jauch et al., 2013].

3.7. Ārstēšana

Ja akūts insults tiek diagnosticēts agrīni un, izmantojot multimodālas CT metodes, konstatē dzīvotspējīgu smadzeņu audu zonu, rodas iespēja selektīvai diferencētai ārstēšanas taktikai - piemērotos gadījumos realizēt aktīvu patoģenētisku terapiju – intravenozu trombolīzi līdz 4,5 stundām jeb 270 minūtēm vai intraarteriālu trombolīzi vai mehānisku trombektomiju līdz 6 stundām jeb 360 minūtēm atbilstoši vadlīnijām. Jo ātrāk uzsākta aktīva ārstēšana, jo ticamāks labvēlīgs iznākums [Jauch et al., 2013]. Ik minūti tuvāk laika limita beigām novājinās pacienta kompensācijas un autoregulācijas mehānismi, tādēļ nereti, neskatoties uz it kā savlaicīgu stacionēšanu, pacienta klīniskais stāvoklis un radioloģiskā atradne izslēdz iespēju trombolīzei. Gan invazīvās radioloģijas metodēm, gan trombolīzei ir augsts hemorāģisko komplikāciju risks, tādēļ rūpīga pacientu atlase ir ļoti būtiska [del Zoppo et al., 2009].

Šajā pētījumā akūta cerebrāla išēmiska insulta (CI) ārstēšana pamatā bija standarta medikamentoza terapija 66,8% CI gadījumos, savukārt mazākā skaitā gadījumu aktīva rekanalizācijas terapija - intravenoza trombolīze 18,8%, mehāniska trombektomija 13,1 % un kombinēta rekanalizācijas terapija – gan trombolīze, gan trombektomija 1,3%. Vendrell un līdzautoru publicētajos pētījuma rezultātos par intravenozas trombolīzes un trombektomijas salīdzinājumu 123 pacientiem, tika ziņots, ka 3 mēnešu neiroloģiskā stāvokļa uzlabojums (mRS skala ≤ 2) pie proksimālas *a.cerebri media* oklūzijas ir bijis

labāks trombektomijas pacientiem (respektīvi, 50% trombolīzei un 77% trombektomijai), un nevienam indivīdam nekonstatēja hemorāģiju, kas liecināja, ka trombektomija ir apsverama alternatīva pēc neveiksmīgas intravenozas trombolīzes noteiktā laika periodā kopš simptomu sākuma. Ir zināms, ka proksimālas iekšējās miega artērijas un vidējās smadzeņu artērijas oklūzijas gadījumā trombolīzes rekanalizācijas pakāpe ir neliela un tas sekmē vāju klīnisko iznākumu [Vendrell *et al.*, 2013]. Mūsu pētījumā bija pielietota līdzīga taktika. Vērtējot izvēlēto terapiju pēc lokalizācijas un laika, M2 oklūzijas gadījumos pacientiem trombolītiska terapija vairākumā gadījumu tika veikta līdz 4,5 stundām, tomēr izolētas ACM M1 vai proksimālas *a. carotis interna* (ACI) oklūzijas reti tika ārstētas ar trombolīzi, šajos gadījumos biežāk izvēles metode bija trombektomija gan līdz, gan pēc 4,5 stundām, un kombinētas ACI un ACM kombinētas oklūzijas virs 4,5 stundu laika loga tika ārstētas tikai trombektomijas ceļā.

2013. gadā tika publicēti randomizēti pētījumi (*IMS III*, 2013; *SYNTHESIS Expansion*, 2013) [Ciccone *et al.*, 2013; Broderick *et al.*, 2013] par intravenozas trombolīzes un dažādu endovaskulāru ārstēšanas pieeju salīdzinājumu. Šo pētījumu rezultāti liecina, ka mehānisku trombektomiju nevar uzskatīt par pārāku, un abas metodes ir vienlīdz drošas, tomēr vadlīnijās trombektomija tiek uzskatīta par apsveramu metodi atlasītos gadījumos. Tikmēr intravenoza trombolīze tiek uzskatīta par pamata rekanalizējošas terapijas metodi un nepieciešami turpmāki pētījumi trombektomijas indikāciju vērtēšanai un efektivitātes salīdzinājumam ar citiem ārstēšanas veidiem [Jauch *et al.*, 2013; Wintermark *et al.*, 2013].

3.8. Multimodāls protokols

Šajā pētījumā multimodāla CT protokola ietvaros tika prospektīvi analizēti visu 3 izmeklējuma veidu attēli integrēti pēc standartizēta protokola ar sekojošu restrospektīvu salīdzinājumu ar kontroles izmeklējumu vai klīniskiem datiem. Tiek uzsvērts, ka CT perfūzijā ļoti svarīga ir pareizi veikta izmeklējuma metodoloģija, lai izmeklējuma slāņi ietvertu gan references asinsvadus, gan

bojājuma zonu, pie tam maksimāli jānovērš iespējamās pacienta kustības, kas var radīt artefaktus un ietekmēt gala rezultātu [*del Lucas et al.*, 2008].

Literatūrā ir sastopami atšķirīgi viedokļi par CT metožu secību [*Leiva-Salinas et al.*, 2011]. Šajā pētījumā CT angiogrāfija tika vienmēr veikta pirms CT perfūzijas, jo tas palīdzēja izvēlēties arī vēlāk veicamās CT perfūzijas ierobežotās aptveres zonu, noteikt kontrastējuma maksimālo laiku kopš kontrastvielas ievades sākuma, kam ir būtiska nozīme vēlākā interpretācijā.

CT angiogrāfijas izmeklējums šajā pētījumā bija būtisks, lai vērtētu asinsvada oklūzijas vietu, plašumu un noteiktu kolaterālo asinsapgādi, aterosklerotiskās izmaiņas gan kakla, gan galvas asinsvados. Šādai pieejai bija īpaša nozīme invazīvas ārstēšanas plānošanā mehāniskas trombektomijas gadījumos, jo sniedza priekšstatu par individuālām anatomiskām īpatnībām vai citu patoloģiju. Šajā pētījumā CTA metode, pielietojot asinsvadu pēcapstrādes programmas, bija ar diagnostisko jutību 87%, specifiskumu 72%, precizitāti 80%, kas korelē ar citu autoru datiem, attiecīgi 65-100%, 63-100% un 64-100% [*Hirai et al.*, 2002; *Randoux et al.*, 2001]

Multimodālas CT izmeklēšanas protokola laiks mūsu pētījumā ir īss (vidēji 10 minūtes). Tomēr jāatceras, ka pilnvērtīgai attēlu pēcapstrādei un interpretācijai nepieciešams ilgāks laiks kā NCT un svarīgi, lai izmeklēšana nekavētu rekanalizācijas uzsākšanu [*Jauch et al.*, 2013].

Nesen publicētos pētījumos autori uzskata, ka CT perfūzijā noteiktie *core* un *penumbra* bojājumi sniedz neatkarīgu informāciju, kas nav paredzami tikai pēc bekontrasta CT vai CT angiogrāfijas izmeklējumu datiem, un ir svarīgi kā klīniskā iznākuma kritēriji [*Garcia-Bermejo et al.*, 2012]. Mūsu pētījumā metožu efektivitāte vērtējama kā vāja bezkontrasta CT izmeklējumam un CT angiogrāfijas pamata attēliem (jutība 35-48%, specifiskums 92-93%) savukārt CT perfūzijas izmeklējumam bija laba efektivitāte (jutība 80%, specifiskums 89%). Nesen publicētā metaanalīzē tika salīdzināti apvienoti pētījumu dati no 15 CT perfūzijas pētījumiem par 1107 pacientiem, un CT perfūzijas metodes kopējā analīzē tika noteikta jutība 80-85%, specifiskums 90-97% [*Biesbroek et al.*, 2013], kas atbilst mūsu pētījuma datiem. Atsevišķu

klūdaini pozitīvo gadījumu vidū bija pacienti ar TIL, hronisku *a. carotis interna* suboklūziju, oklūziju gadījumi. Lielākā daļā klūdaini negatīvie gadījumi bija lakunāri CI, jo tie nav bijuši ietverti CT perfūzijas izmeklējuma zonā.

Kopējā multimodāla protokola efektivitāte agrīna CI diagnostikā šajā pētījumā bija vērtējama kā laba. Galvenās multimodāla protokola priekšrocības akūta insulta pacientu diagnostikā, mūsuprāt, ir šādas: pieejamība 24 stundas diennaktī, īss izmeklējuma laiks, precīzs ekstrakraniālo un intrakraniālo asinsvadu gaitas, izmaiņu un smadzeņu kolaterālās asinsapgādes atspoguļojums, kvantitatīvā perfūzijas precizitāte, absolūto un relatīvo parametru pielietojums un iespēja noteikt citu intrakraniālu patoloģiju. Vēlāka CT kontrole dinamikā dod iespēju izvērtēt ārstēšanas rezultātus.

Pašreiz aktuālās insulta vadlīnijās [Jauch et al., 2013] perfūzijas metodei joprojām saglabājas rekomendējošs raksturs akūta cerebrāla išēmiska insulta gadījumā, jo nepieciešams panākt CT perfūzijas metodoloģijas standartizāciju un validāciju un nepieciešami papildus pētījumi par attēldiagnostikas balstītas terapijas ietekmi uz iznākumu.

3.9. CT perfūzijas interpretācijas sakrītība

CT perfūzijas metodes interpretācijas konsekvences izvērtēšanai tika veikts rezultātu sakrītības salīdzinājums starp diviem interpretētājiem (ārstiem radiologiem). Mēs konstatējām, ka sakrītības pakāpe vērtējama kā vidēja ($\kappa=0,7$) un ir pielīdzināma citu autoru datiem ($\kappa=0,65$) [Scharf et al., 2006]. Rezultāts visticamāk saistāms ar atšķirīgo pieredzes un kompetences līmeni dažādu ārstu radiologu starpā atbilstošu izmeklējumu interpretācijā. Savukārt, salīdzinot viena interpretētāja atkārtotu vērtējumu sakrītības pakāpe ir vērtējama kā laba (Kappa koeficients 0,8), kas jādomā ir saistāma ar automātiskā CT perfūzijas attēlu pēcapstrādes protokola pielietojumu. Līdzīgi pētījumi par CT perfūzijas datu variabilitāti ir veikti iepriekš [Fiorella et al., 2004], kur pētīja atsevišķu perfūzijas karšu interpretācijas manuālā režīmā un autori konstatēja daudz lielāku rezultātu variabilitāti. Minētie rezultāti ļauj secināt, ka šajā pētījumā metodes interpretācijas variabilitāte var būt

skaidrojama ar akūta išēmiska insulta klīniskās situācijas daudzveidību un ticamība vērtējama kā laba, ja izvērtēšanu veic kompetents radiologs diagnosticē multimodāla CT protokola metožu interpretācijā.

Šajā pētījumā izvirzītā pirmā hipotēze - ka išēmiska insulta gadījumā nekrozes zonas un riska audu zonas plašums ir atšķirīgs pacientiem ar un bez aterosklerotiskām izmaiņām brahiocefālos asinsvados, un potenciālās nekrozes zonas lielums korelē ar brahiocefālo asinsvadu stenozes pakāpi un oklūzijas lokalizāciju - tika apstiprināta daļēji, jo išēmiskā bojājuma plašumu mūsu pētījumā galvenokārt ietekmēja asinsvada oklūzijas lokalizācija un kolaterālā asinsapgāde un tiešu saistību stenozes pakāpei ekstrakraniālos asinsvados ar bojājuma plašumu neieguvām. Otrā izvirzītā hipotēze - ka izteiktāks funkcionējošu kolaterāļu tīkls ir sastopams pacientiem ar hroniskiem smadzeņu asinsrites traucējumiem brahiocefālo asinsvadu aterosklerotisku izmaiņu rezultātā, un pastāv pastiprināta reperfūzija caur pastāvošajām kolaterālēm, kas korelē ar labvēlīgāku klīnisko iznākumu - netika apstiprināta pirmajā daļā, jo labas kolaterāles šajā pētījumā bija sastopamas neatkarīgi no aterosklerotiskām izmaiņām asinsvados, bet viennozīmīgi tika apstiprināta otrajā daļā, jo labas kolaterāles gan atsevišķi, gan kopā ar sākotnēji nelielu nekrozes plašumu ir ticami labvēlīga klīniskā iznākuma marķieri.

4. SECINĀJUMI

1. Izmantojot standartizētu multimodālu datortomogrāfijas izmeklējumu protokolu, akūta insulta pacientiem iespējams agrīni iegūt ticami nozīmīgu patofizioloģisku un morfoloģisku informāciju par potenciāli atgriezenisku vai neatgriezenisku išēmisku bojājumu galvas smadzeņu audos, precīzi var izvērtēt kakla, galvas asinsvadu izmaiņas, kā arī kolaterālo asinsvadu stāvokli, kam ir nozīme tālākāsārstēšanas taktikas izvēlē.

2. Ilgstošas aterosklerotiskas pārmaiņas un stenozes ekstrakraniālos asinsvados rada hroniskus smadzeņu perfūzijas traucējumus, šīs izmaiņas pozitīvi korelē ar izmaiņām CT perfūzijas attēlos. Ekstrakraniālu asinsvadu stenožu gadījumā >50% perfūzijas parametri atbilst labākam hemodinamiskam stāvoklim, salīdzinot ar oklūziju. Intrakraniālo asinsvadu oklūzija ietekmē nekrozes plašumu.

3. Smadzeņu perfūzijas parametrus un išēmiskā bojājuma plašumu galvenokārt ietekmē ekstrakraniālo un/vai intrakraniālo asinsvada oklūzijas lokalizācija, kā arī kolaterālās asinsapgādes tips.

4. Sākotnēji labas kolaterāles un išēmiskā bojājuma neliels apjoms ir statistiski ticami parametri potenciāli labvēlīgam klīniskam iznākumam un ticami korelē ar neiroloģiskā (NIHSS) un funkcionālā deficīta (mRs) skalu vērtībām, bet tiem nav tiešas korelācijas ar aterosklerotiskām izmaiņām brahiocefālos asinsvados. Defekta plašuma skalas ASPECTS vērtība ≥ 7 ir izmantojama kā potenciāli labvēlīga klīniskā iznākuma kritērijs.

5. Līdztekus galvenajam smadzeņu perfūzijas deficīta raksturojumam – atšķirība cerebrālā asins tilpuma/plūsmas (CBV/CBF) kartēs pie pagarināta vidējā tranzīta laika (MTT), papildus diagnostiska vērtība agrīna išēmiska bojājuma definēšanā ir salīdzinājumam ar pretējo puslodi - relatīvām robežvērtībām.

6. Lai precīzi definētu neatgriezenisku un potenciāli atgriezenisku bojājumu, izmantojamas sekojošas relatīvas robežvērtības: pie pagarināta $MTTr > 150\%$, *penumbra* zonu raksturo vidēji samazināts $CBFr > 50\%$ un gandrīz normāls vai palielināts $CBVr$ 90-110%; *core* zonu raksturo izteikti samazināts gan $CBVr < 50\%$, gan $CBFr < 30\%$. Robežvērtībām ir loma neviennozīmīgas vizuālās atradnes gadījumā kā precizējošam rādītājam pie nepatiesi pozitīva *penumbra* bojājuma un atkārtota išēmiska bojājuma.

5. REKOMENDĀCIJAS

1. Multimodālu datortomogrāfijas (CT) diagnostiku ieteicams veikt pēc vienvēidīga protokola, ievērojot izmeklējuma metožu secību – bezkontrasta CT galvai, CT angiogrāfija un CT perfūzija - lai nodrošinātu iespēju interpretēt vienlaicīgi smadzeņu parenhīmu, asinsvadu gaitu un izmaiņas, kolaterālo asinsapgādi, kā arī smadzeņu perfūziju. Multimodāla CT izmeklējuma rezultātā ātri iegūstama klīniski nozīmīga papildus informācija, kas var būt noderīga agrīnā terapijas taktikas izvēlē akūta išēmiska insulta pacientiem.

2. Pusautomātisku un automātisku CT perfūzijas pēcapstrādes protokolu izmantošana ļauj standartizēt attēlu interpretāciju un ir ieteicama ikdienas praksē, lai samazinātu interpretācijas rezultātu variabilitāti un paaugstinātu metodes diagnostisko vērtību.

3. CT perfūzijas robežvērtības, kontekstā ar vizuālo atradi, potenciāli atgriezeniska (*penumbra*) un neatgriezeniska (*core*) išēmiska bojājuma noteikšanai, ir izmantojamas ikdienas praksē, lai uzlabotu išēmiskā bojājuma diferenciaciju.

4. Ja pacienta klīniskie simptomi neatbilst CT perfūzijas *penumbra* atradnei, rūpīgi jāpārskata visi pieejamie radioloģisko izmeklējumu attēli, lai varētu identificēt iespējamus stāvokļus, kas var radīt nepatiesi pozitīvu *penumbra* atradi. Šādu situāciju atpazīšana palīdz precizēt diagnozi un samazina nevajadzīgas trombolītiskas ārstēšanas iespēju.

5. Ņemot vērā CT perfūzijas iespēju ticami diferencēt *penumbra* un *core* išēmisku bojājumu, agrīni noteikt to plašumu un lokalizāciju, kontekstā ar publicētajiem pierādījumiem par atradnes saistību ar potenciālo klīnisko iznākumu, ir ieteicams šo izmeklēšanas metodi iekļaut agrīna akūta cerebrāla išēmiska insulta pacientu diagnostikā līdz 6 stundām kopš simptomu sākuma, kā arī ieteicams izmantot pacientiem, kuriem nav zināms precīzs saslimšanas laiks.

6. PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU

Publikācijas (zinātniskie raksti) par darba tēmu

1. **Radzina M., Krumina G., Kupcs K., Miglane E.** *Perfusion computed tomography relative threshold values in definition of acute stroke lesions. Acta Radiologica Short Reports 2013;2:6. doi: 10.1177/2047981613486099.*
2. **Radzina M., Krumina G., Kupcs K., Miglane E.** *Computed tomography perfusion measurements for definition of lesions in early acute stroke. Open Journal of Clinical Diagnostics, 3, 9-13. doi: 10.4236/ojcd.2013.31003.*
3. **Radziņa M., Krūmiņa G., Kupčs K., Miglāne E.** Datortomogrāfijas perfūzijas relatīvās robežvērtības agrīna akūta insulta diagnostikā. Rīgas Stradiņa universitātes zinātnisko rakstu krājums, 2011, 2.sēj.:182-189.
4. Priede Z., Kēniņa V., Miglāne E., Millers A., Pūcīte E., **Radziņa M.** S-100 proteīns kā cerebrāla infarkta plašuma un iznākuma prognostisks marķieris. Rīgas Stradiņa universitāte, Zinātniskie raksti, 1.sēj.: 86-90.
5. **Radziņa M., Krūmiņa G., Kupčs K., Miglāne E., Dzelzīte S., Millers A., Priede Z.** Multimodāla datortomogrāfiska izmeklēšana agrīna akūta insulta diagnostikā un terapijas taktikas plānošanā. Rīgas Stradiņa universitāte, Zinātniskie raksti, 1. sēj.: 397-405.
6. **Radziņa M., Krūmiņa G., Pūpols J.** Daudzslāņu spirāles CT angiogrāfijas iespējas intrakraniālo un ekstrakraniālo artēriju disekciju diagnostikā. Rīgas Stradiņa universitāte, Zinātniskie raksti. 1. sēj.: 224-229.

Publicētas konferenču tēzes par pētījuma tēmu:

1. **Radzina M., Krumina G., Kupcs K., Miglane E.** *CT brain perfusion patterns in acute stroke with atherosclerosis of extracranial blood vessels. Neuroradiology 2012, Vol. 54, Suppl. 1, p. S83.*
2. **Radzina M., Krumina G., Kupcs K., Miglane E.** *Should we use relative threshold values in CT perfusion for detection of early acute stroke? Cerebrovascular diseases 2012, Vol. 33, Suppl. 2, pp. 264-265.*
3. **Radzina M., Krumina G., Kupcs K., Miglane E.** *Brain perfusion correlation to extracranial vessel stenosis, acute stroke study. Cerebrovascular diseases 2012, Vol. 33, Suppl. 2, p. 251.*

Tēzes konferencēs un kongresos par pētījuma tēmu:

1. **Radzina M., Krumina G., Kupcs K., Miglane E.** *What is the role of extracranial carotid artery stenosis in evaluation of brain perfusion in acute stroke? European Congress of Radiology, 7-11 March 2013, EPOS poster Nr. C-1778, doi: 10.1594/ecr2013/C-1778. Vienna, Austria (stenda referāts).*
2. **Radzina M., Krumina G., Kupcs K., Miglane E.** *Role of CT perfusion relative threshold values in diagnostics of acute stroke. European Congress of Radiology, 1-5 March 2012, EPOS poster Nr. 1069. Vienna, Austria (stenda referāts).*
3. **Radzina M., Krumina G., Kupcs K., Miglane E.** *CT perfusion relative threshold values in acute stroke, Nordic Stroke Conference 28Sep-1 Oct 2011, Tallinn, Estonia. (stenda referāts)*
4. **Radziņa M., Krūmiņa G., Kupčs K., Miglāne E.** *Datortomogrāfijas perfūzijas robežvērtības akūta išēmiska insulta slimniekiem. Rīgas Stradiņa universitātes 10. zinātniskā konference, 14-15 apr. 2011, Rīga, Latvija (mutisks ziņojums).*
5. **Radzina M., Krumina G., Kupcs K., Dzelzite S., Miglane E., Millers A., Priede Z.** *MSCT imaging of brain perfusion in acute stroke. 3rd Baltic Congress of Radiology, 8-9 Oct 2010, Riga, Latvia (mutisks ziņojums).*
6. **Radziņa M., Krūmiņa G.** *Multimodāla CT protokola izstrāde akūta insulta agrīnai diagnostikai un trombolīzes plānošanai. Rīgas Stradiņa universitātes 9. zinātniskā konference, 18-19.Mar 2010, Rīga, Latvija (mutisks ziņojums).*
7. **Radzina M., Krumina G., Kupcs K., Dzelzite S., Miglane E., Millers A.** *Brain perfusion disposition in acute stroke with known atherosclerosis of brachiocephalic vessels, use of multimodal computed tomography imaging. European Congress of Radiology, 4-8 March 2010, Vienna, Austria (stenda referāts).*
8. **Radzina M., Krumina G., Pupols J.** *Multislice Helical CT angiography in diagnostics of intracranial and extracranial arterial dissection”, 5th Baltic Congress of Neurology 02 Jun 2006. Riga, Latvia (mutisks ziņojums).*

Ziņojumi starptautiskos kongresos, konferencēs:

1. **Radzina M., Krumina G., Kupcs K., Miglane E.** *CT brain perfusion patterns in acute stroke with atherosclerosis of extracranial blood vessels. European Society of Neuroradiology Annual meeting, 2012.g.20-23.septembris, Edinburgh, United Kingdom (mutisks ziņojums).*

2. **Radzina M., Krumina G., Kupcs K., Miglane E.** *Should we use relative threshold values in CT perfusion for detection of early acute stroke?* 2012.g. 22-25 May, Lisbon, Portugal, Nr. 200 (stenda referāts).
3. **Radzina M., Krumina G., Kupcs K., Miglane E.** *Brain perfusion correlation to extracranial vessel stenosis, acute stroke study.* European Stroke Conference 2012, 22-25 May, Lisbon, Portugal, Nr. 215A (stenda referāts).
4. **Radzina M., Krumina G., Kupcs K., Miglane E.** *Role of CT perfusion relative threshold values in diagnostics of acute stroke.* European Congress of Radiology, 1-5 March 2012, Nr. 1069. Vienna, Austria (stenda referāts).
5. **Radzina M., Krumina G., Kupcs K., Miglane E.** *CT perfusion relative threshold values in acute stroke,* Nordic Stroke Conference 28 Sep-1 Oct 2011, Tallinn, Estonia (stenda referāts).
6. **Radzina M., Krumina G., Kupcs K., Dzelzīte S., Miglane E., Millers A., Priede Z.** *MSCT imaging of brain perfusion in acute stroke.* 3rd Baltic Congress of Radiology, 8-9 Oct 2010, Riga, Latvia (mutisks ziņojums).
7. **Radzina M., Krumina G., Kupcs K., Dzelzīte S., Miglane E., Millers A.** *Brain perfusion disposition in acute stroke with known atherosclerosis of brachiocephalic vessels, use of multimodal computed tomography imaging.* European Congress of Radiology, 4-8 March 2010, Vienna, Austria (stenda referāts).
8. **Radzina M., Krumina G., Pupols J.** *Multislice Helical CT angiography in diagnostics of intracranial and extracranial arterial dissection",* 5th Baltic Congress of Neurology 02 Jun 2006. Riga, Latvia (mutisks ziņojums).

Ziņojumi Latvijas konferencēs un kongresos:

1. 27.10.2012 – **M. Radziņa.** Datortomogrāfijas (CT) perfūzijas iespējas agrīnā insulta diagnostikā. 1. Latvijas Insulta kongress, Rīga, Latvija (mutisks ziņojums).
2. 04.10.2012 - **Radzina M., Krumina G., Kupcs K., Miglane E.** *CT brain perfusion patterns in acute stroke, with atherosclerosis of extracranial blood vessels,* Latvijas Neiroradiologu biedrības sēdē, Rīga, Latvija (mutisks ziņojums).
3. 29.03.2012 - **Radzina M., Krumina G., Kupcs K., Miglane E.** *CT brain perfusion patterns in acute stroke correlation to extracranial vessel stenosis,* Rīgas Stradiņa universitātes 11. zinātniskā konference, 29-30. marts, 2012, Rīga, Latvija (mutisks ziņojums).
4. 26.11.2011 - **M. Radziņa.** Radioloģisko izmeklējumu loma akūto stāvokļu diagnostikā. Latvijas Ārstu biedrības interdisciplinārā konference 2011, Rīga, Latvija (mutisks ziņojums).

5. 14.04.2011 - **M. Radziņa**, G. Krūmiņa, K. Kupčs, E. Miglāne. Datortomogrāfijas perfūzijas robežvērtības akūta išēmiska insulta slimniekiem. Rīgas Stradiņa universitātes 10. zinātniskā konference, 14-15. apr. 2011, Rīga, Latvija (mutisks ziņojums).
6. 24.02.2011 - **M.Radziņa**, G.Krūmiņa, K.Kupčs, E.Miglāne. Akūta išēmiska insulta multimodāla CT diagnostika. Latvijas Radiologu asociācijas konference. Rīga, Latvija (mutisks ziņojums).
7. 24.11.2010 - **M.Radziņa**. Agrīna akūta išēmiska insulta diagnostikas iespējas. Latvijas Neirologu biedrības plenārsēde „Jaunais neiroloģijā”, Rīga, Latvija (mutisks ziņojums).
8. 19.03.2010 - **M. Radziņa**, G. Krūmiņa. Multimodāla CT protokola izstrāde akūta insulta agrīnai diagnostikai un trombolīzes plānošanai. Rīgas Stradiņa universitātes 9. zinātniskā konference, 18-19.marts 2010, Rīga, Latvija (mutisks ziņojums).
9. 02.11.2007 - **M. Radziņa**, G. Krūmiņa, J. Pūpols. Daudzslāņu spirāles CT angiogrāfijas iespējas intrakraniālo un ekstrakraniālo artēriju disekciju diagnostikā. „Mūsdienu radioloģiskā attēldiagnostika”, RSU Radioloģijas institūta 10 gadu jubilejas konference, Rīga, Latvija (mutisks ziņojums).
10. 07.06.2006 - **M. Radziņa**. Intrakraniālo un brahiocefālo artēriju sienīņu atslāņošanās jeb disekcijas – daudzslāņu spirāles datortomogrāfijas angiogrāfijas diagnostiskās iespējas. RSU Pēcdiploma izglītības fakultātes 2005./2006.g. rezidentu VIII zinātniski praktiskā konference, „Mūsdienu aktualitātes medicīnā”, Rīga, Latvija (mutisks ziņojums).
11. 17.02.2006 - **M. Radziņa**. Brahiocefālo un intrakraniālo asinsvadu CTA. Prakses gadījumi. Latvijas Neiroradiologu biedrības un Latvijas Neiroķirurģu biedrības kopīgā sēde, Rīga, Latvija (mutisks ziņojums).

7. IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Abels B, Villablanca JP, Tomandl BF, Uder M, Lell MM. Acute stroke: a comparison of different CT perfusion algorithms and validation of ischaemic lesions by follow-up imaging. *Eur Radiol* 2012;22(12):2559-67.
2. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
3. Allan JF. How to measure Carotid stenosis. *Radiology* 1993;186:316-318.
4. Angermaier A, Langner S, Kirsch M, Kessler C, Hosten N, Khaw AV. CT-angiographic collateralization predicts final infarct volume after intra-arterial thrombolysis for acute anterior circulation ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2011;31(2):177-84.
5. Aviv RI, Mandelcorn J, Chakraborty S, Gladstone D, Malham S, Tomlinson G, Fox AJ, Symons S. Alberta Stroke Program Early CT Scoring of CT perfusion in early stroke visualization and assessment. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28(10):1975-80.
6. Bang OY, Saver JL, Kim SJ, Kim GM, Chung CS, Ovbiagele B, Lee KH, Liebeskind DS. Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* 2011;42:693-99.
7. Biesbroek JM, Niesten JM, Dankbaar JW, Biessels GJ, Velthuis BK, Reitsma JB, van der Schaaf IC. Diagnostic Accuracy of CT Perfusion Imaging for Detecting Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:493-501.
8. Broderick J, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Michael D, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, von Kummer R, Molina CA, Demaerschalk BM, Budzik R, Clark WM, Zaidat OO, Malisch TW, Goyal M, Schonewille WJ, Mazighi M, Engelter ST, Anderson C, Spilker J, Carrozella J, Ryckborst KJ, Janis S, Martin RH, Foster LD, Tomsick TA. Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke (IMS 3). *N Engl J Med* 2013;368:893-903.
9. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, Rorick M, Moomaw CJ, Walker M. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20(8):964-970.
10. Caplan LR, Hennerici M. Impaired Clearance of Emboli (Washout) Is an Important Link Between Hypoperfusion, Embolism, and Ischemic Stroke. *Arch Neurol* 1998;55(11):1475-1482.
11. Caplan LR, Wong KS, Gao S, Hennerici MG. Is hypoperfusion an important cause of strokes? if so, how? *Cerebrovasc Dis* 2006;21:145-153.
12. Christoforidis GA, Mohammad Y, Kehagias D, Avutu B, Slivka AP. Angiographic assessment of pial collaterals as a prognostic indicator following intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26(7):1789-97.
13. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E. Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SYNTHESIS Expansion). *N Engl J Med* 2013;368:904-913.
14. Dani KA, Thomas RG, Chappell FM, Shuler K, Muir KW, Wardlaw JM. Systematic review of perfusion imaging with computed tomography and magnetic resonance in acute ischemic stroke: heterogeneity of acquisition and postprocessing parameters: a translational medicine research collaboration multicentre acute stroke imaging study. *Stroke* 2012;43:563-566.
15. Dzialowski I, Hill MD, Coutts SB, Demchuk AM, Kent DM, Wunderlich O, von Kummer R. Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II. *Stroke* 2006;37:973-978.
16. Feyen L., Minnerup J., Wersching H., Duning T., Heindel W., Hesselmann V., Kemmling A. Standardized regional Perfusion Parameters in Dynamic Whole Brain Perfusion CT. *Stroke* 2011;42(3):E117-E118.

17. Fiorella D, Heiserman J, Prenger E, Partovi S. Assessment of the reproducibility of postprocessing dynamic CT perfusion data. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:97–107.
18. García-Bermejo P, Calleja AI, Pérez-Fernández S, Cortijo E, del Monte JM, García-Porrero M, Fe Muñoz M, Fernández-Herranz R, Arenillas JF. Perfusion computed tomography-guided intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke beyond 4.5 hours: a case-control study. *Cerebrovascular Dis* 2012;34:31-37.
19. Gelfand JM, Wintermark M, Josephson SA. Cerebral perfusion-CT patterns following seizure. *Eur J Neurol* 2010;17(4):594–601.
20. Guadagno JV, Jones PS, Aigbirhio FI, Wang D, Fryer TD, Day J, Antoun N, Nimmo-Smith I, Warburton EA, Baron JC. Selective neuronal loss in rescued penumbra relates to initial hypoperfusion. *Brain* 2008;131:2666-2678.
21. Hart RG, Pearce LA, Koudstaal PJ. Transient ischemic attacks in patients with atrial fibrillation: implications for secondary prevention: the European Atrial Fibrillation Trial and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III trial. *Stroke* 2004;35:948-51.
22. Hirai T, Korogi Y, Ono K, Nagano M, Maruoka K, Uemura S, Takahashi M. Prospective evaluation of suspected stenocclusive disease of the intracranial artery: combined MR angiography and CT angiography compared with digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23(1):93–101.
23. Iedzīvotāju mirstība 2006.–2011.g. uz 100 000 iedzīvotāju. www.spkc.gov.lv/download/910/Mirstiba_2011_v3.docx; (22.10.2012).
24. Jauch C, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Damaerschak BM, Khatri P, McMullan PW, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H. 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* 2013;44(3): 870-905.
25. Kamalian S, Maas MB, Goldmacher GV, Payabvash S, Akbar A, Schaefer PW, Furie KL, Gonzalez RG, Lev MH. CT cerebral blood flow maps optimally correlate with admission diffusion-weighted imaging in acute stroke but thresholds vary by postprocessing platform. *Stroke* 2011;42:1923–2.
26. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, Yoo AJ, Marshall RS, Meyers PM, Yavagal DR, Wintermark M, Guzy J, Starkman S, Saver JL for the MR RESCUE Investigators. A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke (MR RESCUE). *N Engl J Med* 2013;368:914-923.
27. Kim SJ, Ryoo S, Kim GM, Lee KH, Bang OY. Clinical and radiological outcomes after intracranial atherosclerotic stroke: a comprehensive approach comparing stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31(5):427-34.
28. Konstas AA, Lev MH. CT perfusion imaging of acute stroke: the need for arrival time, delay insensitive, and standardized postprocessing algorithms? *Radiology* 2010;254(1):22-5.
29. van Laar PJ, van der Grond J, Hendrikse J. Brain Perfusion Territory Imaging: Methods and Clinical Applications of Selective Arterial Spin-labeling MR Imaging. *Radiology* 2008 246;2: 354-64.
30. Lau AY, Wong EH, Wong A, Mok VC, Leung TW, Wong KS. Significance of good collateral compensation in symptomatic intracranial atherosclerosis. *Cerebrovasc Dis* 2012;33(6):517-24.
31. Ledezma CJ, Max Wintermark, Multimodal CT in Stroke Imaging: New Concepts. *Radiologic Clinics of North America* 2009; 47(1):109-116.
32. Leiva-Salinas C, Provenzale JM, Wintermark M. Responses to the 10 most frequently asked questions about perfusion CT. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(1):53-60.
33. Liebeskind DS, Cotsonis GA, Saver JL, Lynn MJ, Turan TN, Cloft HJ, Chimowitz MI. Collaterals dramatically alter stroke risks in intracranial atherosclerosis. *Ann Neurol* 2011;69: 963-974.
34. Lima FO, Furie KL, Silva GS, Lev MH, Camargo EC, Singhal AB, Harris GJ, Halpern EF, Koroshetz WJ, Smith WS, Yoo AJ, Nogueira RG. The pattern of leptomeningeal collaterals on

- CT angiography is a strong predictor of long-term functional outcome in stroke patients with large vessel intracranial occlusion. *Stroke* 2010;41:2316–22.
35. de Lucas EM, Sánchez E, Gutiérrez A, Mandly AG, Ruiz E, Flórez AF, Izquierdo J, Arnáiz J, Piedra T, Valle N, Bañales I, Quintana F. CT Protocol for Acute Stroke: Tips and Tricks for General Radiologists. *RadioGraphics* 2008;28:1673-1687.
 36. Maas MB, Lev MH, Ay H, Singhal AB, Greer DM, Smith WS, Harris GJ, Halpern E, Kemmling A, Koroshetz WJ, Furie KL. Collateral vessels on CT angiography predict outcome in acute ischemic stroke. *Stroke* 2009;40(9):3001-5.
 37. Martin-Schild S, Halleivi H, Shaltoni H, Barreto AD, Gonzales NR, Aronowski J, Savitz SI, Grotta JC. Combined neuroprotective modalities coupled with thrombolysis in acute ischemic stroke: a pilot study of caffeine and mild hypothermia. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009;18(2):86-96.
 38. Meyer JS, Denny-Brown D. The cerebral collateral circulation. I. Factors influencing collateral blood flow. *Neurology* 1957;7:447–58.
 39. Menon BK, Brien BO, Bivard A, Spratt NJ, Demchuk AM, Miteff F, Lu X, Parson MW, Parson C. Assessment of leptomeningeal collaterals using dynamic CT angiography in patients with acute ischemic stroke. *J Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2013; 33:365-371.
 40. Mullins ME. Modern Emergent Stroke Imaging: Pearls, Protocols, and Pitfalls. *Radiol Clin N Am* 2006;44:41–62.
 41. National Stroke Foundation. Clinical Guidelines for Stroke Management. Melbourne: NSF; 2010. http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/guidelines/evidence_statement_form.pdf, skat. 02.10.2012)
 42. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. *N.Engl J Med* 1991;325:445-453.
 43. Puetz V, Dzialowski I, Hill MD, Steffenhagen N, Coutts SB, O'Reilly C, Demchuk AM; Calgary CTA Study Group. Malignant profile detected by CT angiographic information predicts poor prognosis despite thrombolysis within three hours from symptom onset. *Cerebrovasc Dis* 2010;29:584–91.
 44. Randoux B, Marro B, Koskas F, Duyme M, Sahel M, Zouaoui A, Marsault C. Carotid Artery Stenosis: Prospective comparison of CT, three-dimensional gadolinium-enhanced MR, and conventional angiography. *Radiology* 2001;220:179–85.
 45. Romero JR, Pikula A, Nguyen TN, Norbash A, Babikian VL. Cerebral collateral circulation in carotid artery disease. *Current Cardiology Reviews*, 2009;5:279-288.
 46. Rosenthal ES, Schwamm LH, Roccatagliata L, Coutts SB, Demchuk AM, Schaefer PW, Gonzalez RG, Hill MD, Halpern EF, Lev MH. Role of recanalization in acute stroke outcome: rationale for a CT angiogram-based “benefit of recanalization” model. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1471–75.
 47. Rothwell PM. Prediction and prevention of stroke in patients with symptomatic carotid stenosis: the high-risk period and the high risk patient. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35(3):255-263.
 48. Schaefer PW, Roccatagliata L, Ledezma C, Hoh B, Schwamm LH, Koroshetz W, Gonzalez RG, Lev MH. First-pass quantitative CT perfusion identifies thresholds for salvageable penumbra in acute stroke patients treated with intra-arterial therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27(1):20-5.
 49. Scharf J, Brockmann MA, Daffertshofer M, Diepers M, Neumaier-Probst E, Weiss C, Paschke T, Groden C. Improvement of sensitivity and interrater reliability to detect acute stroke by dynamic perfusion computed tomography and computed tomography angiography. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30(1):105-10.
 50. Schirmer SH, van Nooijen FC, Piek JJ, van Royen N. Stimulation of collateral artery growth: travelling further down the road to clinical application. *Heart* 2009;95:191-197.
 51. Souza LCS, Yoo AJ, Chaudhry ZA, Payabvash S, Kemmling A, Schaefer PW, Hirsch JA, Furie KL, Gonzalez RG, Nogueira RG, Lev MH. Malignant CTA Collateral Profile Is Highly

- Specific for Large Admission DWI Infarct Core and Poor Outcome in Acute Stroke, *Am J Neuroradiol* 33:1331-36 (8), 2012.
52. Srinivasan A, Goyal M, Al Azri F, Lum C. State of the Art Imaging of Acute Stroke. *RadioGraphics* 2006;26(10):S75-S95.
 53. Symon L, Ishikawa S, Meyer JS. Cerebral arterial pressure changes and development of leptomeningeal collateral circulation. *Neurology* 1963;13:237-50.
 54. 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;61(6):533-43.
 55. The European Registers of Stroke (EROS) investigators. Incidence of Stroke in Europe at the Beginning of the 21st Century. *Stroke* 2009;40:1557-1563.
 56. Vendrell JF, Mernes R, Nagot N, Milhaud D, Lobotesis K, Costalat V, Machi P, Maldonado IL, Riquelme C, Arquiza C, Bonafe A. Evaluation of an Intravenous-Endovascular Strategy in Patients with Acute Proximal Middle Cerebral Artery. *AJNR* 2013;34(3):603-8.
 57. Wintermark M, Reichhart M, Thiran JP, Maeder P, Chalaron M, Schnyder P, Bogousslavsky J, Meuli R. Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol* 2002;51 (4):417-432.
 58. Wintermark M, Fischbein NJ, Smith WS, Ko NU, Quist M, Dillon WP. Accuracy of dynamic perfusion CT with deconvolution in detecting acute hemispheric stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26(1):104-12.
 59. Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, Meuli R, van Leeuwen M, Goldsher D, Pineda C, Serena J, van der Schaaf I, Waaijer A, Anderson J, Nesbit G, Gabriely I, Medina V, Quiles A, Pohlman S, Quist M, Schnyder P, Bogousslavsky J, Dillon WP, Pedraza S. Perfusion-CT assessment of infarct *core* and *penumbra*: receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke. *Stroke* 2006;37(4):979-85.
 60. Wintermark M, Albers GW, Alexandrov AV, Alger JR, Bammer R, Baron JC, Davis S, Demaerschalk BM, Derdeyn CP, Donnan GA, Eastwood JD, Fiebach JB, Fisher M, Furie KL, Goldmakher GV, Hacke W, Kidwell CS, Kloska SP, Köhrmann M, Koroshetz W, Lee TY, Lees KR, Lev MH, Liebeskind DS, Ostergaard L, Powers WJ, Provenzale J, Schellinger P, Silbergleit R, Sorensen AG, Wardlaw J, Wu O, Warach S. Acute stroke imaging research roadmap. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:e23-30.
 61. Wintermark M, Albers GW, Broderick JP, Demchuk AM, Fiebach JB, Fiehler J, Grotta JC, Houser G, Jovin TG, Lees KR, Lev MH, Liebeskind DS, Luby M, Muir KW, Parsons MW, von Kummer R, Wardlaw JM, Wu O, Yoo AJ, Alexandrov AV, Alger JR, Aviv RI, Bammer R, Baron JC, Calamante F, Campbell BC, Carpenter TC, Christensen S, Copen WA, Derdeyn CP, Haley EC Jr, Khatri P, Kudo K, Lansberg MG, Latour LL, Lee TY, Leigh R, Lin W, Lyden P, Mair G, Menon BK, Michel P, Mikulik R, Nogueira RG, Ostergaard L, Pedraza S, Riedel CH, Rowley HA, Sanelli PC, Sasaki M, Saver JL, Schaefer PW, Schellinger PD, Tsvigoulis G, Wechsler LR, White PM, Zaharchuk G, Zaidat OO, Davis SM, Donnan GA, Furlan AJ, Hacke W, Kang DW, Kidwell C, Thijs VN, Thomalla G, Warach SJ; Stroke Imaging Research (STIR) and Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA)-Imaging Investigators. Acute Stroke Imaging Research Roadmap II. *Stroke*. 2013 Sep;44(9):2628-39.Zhang H, Prabhakar P, Sealock R, Faber JE.Wide genetic variation in the native pial collateral circulation is a major determinant of variation in severity of stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010;30(5):923-934.
 62. Zhu W, Zeng N, Wang N. Sensitivity, Specificity, Accuracy, Associated Confidence Interval and ROC Analysis with Practical SAS Implementations. *NESUG, Health Care and Life Sciences* 2010; 1-9.
 63. del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, Adams HP. Expansion of the Time Window for Treatment of Acute Ischemic Stroke with Intravenous Tissue Plasminogen Activator. *Stroke* 2009;40:2945-2948.