

Zalecenia dotyczące diagnostyki obrazowej w ostrym udarze niedokrwiennym mózgu: stanowisko naukowe American Heart Association

Richard E. Latchaw, MD, przewodniczący, Mark J. Alberts, MD, FAHA, Michael H. Lev, MD, FAHA, John J. Connors, MD, Robert E. Harbaugh, MD, FAHA, Randall T. Higashida, MD, FAHA, Robert Hobson, MD, FAHA, Chelsea S. Kidwell, MD, FAHA, Walter J. Koroshetz, MD, Vincent Mathews, MD, Pablo Villablanca, MD, Steven Warach, MD, PhD, Beverly Walters, MD, w imieniu the American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Stroke Council oraz the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease

Stroke 2009, 40: 3646-3678

Neurologia po Dyplomie
2010; 5 (3): 11-50

Udar mózgu jest powszechnym, poważnym schorzeniem, którego częstość występowania w Stanach Zjednoczonych wynosi ok. 795 000 na rok. Na całym świecie jest on główną przyczyną śmiertelności i niepełnosprawności. Dziesięć lat temu do leczenia ostrego udaru niedokrwiennego zarejestrowano rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu (rtPA). Wytyczne dotyczące jego stosowania uwzględniają podanie leku w ciągu 3 godzin od zachorowania, poprzedzone wykonaniem badania tomografii komputerowej głowy (CT) w celu wykluczenia krwawienia, które jest przeciwwskazaniem do leczenia rtPA. Chociaż randomizowane badania kontrolowane przeprowadzone w Europie i Ameryce Północnej wykazały skuteczność tego leczenia, było ono również związane z 6,4% ryzykiem wystąpienia krwotoku śródczaszkowego,^{1,2} lub, jak wykazano w kolejnych badaniach, nawet większym, jeśli nie przestrzegano ściśle protokołu leczenia.³ Celem tych badań kontrolowanych była ocena końcowego wyniku leczenia pacjentów. Nie próbowano określić miejsca ani nawet obecności okluzji naczynia, stopnia uszkodzenia mózgu czy wielkości obszaru narażonego na dalsze uszkodzenie, który mógłby być ocalony.

Ponad dekadę później postęp w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu był niewielki,^{4,5} poszerzono jednak cele leczenia tej choroby. Po pierwsze, istnieje potrzeba rozszerzenia okna terapeutycznego z 3 do 6 godzin. Nawet przy obecnej sprawnej komunikacji i transporcie niewielu pacjentów otrzymuje leczenie w ciągu 3 godzin od zachorowania.⁶ Po drugie, istnieje potrzeba poprawy skuteczności leczenia. Nawet przed przeprowadzeniem randomizowanych badań dożylnych dowiedziono, że rtPA podany dożylnie działa lepiej w małych naczyniach obwodowych niż w dużych naczyniach podstawy czaszki.⁷ Po trzecie, konieczne jest zmniejszenie częstości powikłań, zwłaszcza u pacjentów leczonych w późniejszym okresie niedokrwienia.

American Heart Association dokłada wszelkich starań, by uniknąć rzeczywistych lub potencjalnych konfliktów interesów, które mogą wynikać z osobistych, zawodowych lub finansowych zależności autorów tych zaleceń. Wszyscy autorzy zostali zobligowani do wypełnienia i przedłożenia specjalnego kwestionariusza, zestawiającego wszelkie relacje, które mogłyby zostać uznane za rzeczywiste lub potencjalne źródła konfliktów interesów.

Powyższe zalecenia zostały zaakceptowane przez naukowy komitet doradczy i komitet koordynujący American Heart Association 1 czerwca 2009 roku i są dostępne na stronie internetowej: http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier_3003999 w zakładce „topic list” lub „chronological list” (No. LS-2098).

Recenzji stanowisk naukowych AHA dokonuje AHA National Center. Inne stanowiska i zalecenia AHA są dostępne na stronie: http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier_3023366.

Jak osiągnąć te cele? Po pierwsze, następuje rozwój nowych metod terapeutycznych. Skuteczność nowych leków trombolitycznych podawanych dożylnie może być większa niż rtPA, przy mniejszej liczbie powikłań.⁸ Dotętnicze leczenie trombolityczne nie jest nową techniką,⁹ ale żaden środek nie został jak dotąd zaaprobowany do podawania drogą dotętniczą w leczeniu ostrego udaru mózgu. Wiele urządzeń zostało zarejestrowanych¹⁰ lub jest poddawanych ocenie pod kątem wykorzystania ich do mechanicznej wewnątrz-tętnicznej trombektomii. Istnieje nadzieja, że urządzenia te będą częściowo lub całkowicie usuwały skrzeplinę zamykającą światło naczynia bez konieczności stosowania leków zwiększających ryzyko krwawienia. Takie podejście (leczenie dotętnicze zamiast podawania leków drogą dożylną) wymaga wykonywania naczyniowych badań obrazowych podczas wstępnej diagnostyki radiologicznej pacjenta.

Po drugie, poza prostym badaniem tomografii komputerowej, przy kwalifikowaniu pacjenta do odpowiedniej metody leczenia mogą być użyte nowoczesne techniki obrazowania.^{4,5} W celu rozszerzenia okna terapeutycznego, poprawy skuteczności leczenia i ograniczenia powikłań diagnostyka obrazowa powinna oceniać 4 istotne kwestie: 1) wykrywanie krwotoku, 2) wykrywanie skrzepliny wewnątrz-naczyniowej, która może być usunięta za pomocą leczenia trombolitycznego lub trombektomii, 3) ocenę obecności i wielkości rdzenia niedokrwienia lub nieodwracalnie uszkodzonej tkanki, i 4) ocenę tkanki o zmniejszonej perfuzji narażonej na objęcie zawałem, jeżeli nie zostanie przywrócony właściwy przepływ krwi.^{11,13} Obecnie dostępne są liczne metody obrazowania pozwalające na ocenę tych 4 parametrów. Należą do nich między innymi nowe i udoskonalone techniki rezonansu magnetycznego (MR) i tomografii komputerowej. Rozwój tych metod był w ciągu ostatniej dekady bardzo dynamiczny. Badanie rezonansu magnetycznego metodą zależną od dyfuzji (diffusion-weighted imaging, DWI) jest najbardziej czułą i swoistą techniką obrazującą ostry zawał mózgu w ciągu kilku minut od jego wystąpienia¹⁴ i może być połączona z oceną perfuzji (MR perfusion, MRP) w celu odróżnienia objętego hipoperfuzją obszaru tkanki, którego niedokrwienie jest odwracalne, od obszaru martwicy.¹⁵⁻¹⁷ Badanie angiograficzne wykonane techniką rezonansu magnetycznego (MR angiography, MRA) pozwala uwidocznnić zamknięcie naczynia, zaś badanie w sekwencji echa gradientowego (gradient-recalled echo, GRE) pozwala wykluczyć krwawienie śródmózgowe.¹⁸ Sekwencja FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) jest obecnie rutynowo stosowaną techniką rezonansu magnetycznego i najlepszą metodą obrazowania nieprawidłowego gromadzenia płynu. Badanie z zastosowaniem tych poszczególnych sekwencji może być wykonane w ciągu 10 minut.¹⁹ Dzięki wykorzystaniu aparatów wielorzędowych jednofazowe badanie tomografii komputerowej (nonenhanced computed tomography, NECT) może być wykonane w ciągu sekund, pozwalając na ocenę obecności krwotoku i innych uszkodzeń mózgu. Angiografia tomografii komputerowej (CT angiography, CTA) obejmująca naczynia od aorty

do górnej części głowy może być wykonana w ciągu niecałej minuty, a pierwotne obrazy CTA (source image CTA, CTA-SI) mogą dostarczyć danych ilościowych dotyczących mózgowej objętości krwi (cerebral blood volume, CBV), co w porównaniu do jednofazowego badania CT pozwala na wykrycie rdzenia zawału i udoskonalenie obrazowania tkanki zagrożonej zawałem.²⁰⁻²² Ilościowe (dynamiczne) badanie perfuzyjne CT (CT perfusion, CTP) może być ukierunkowane na ocenę zagrożonej tkanki podczas jednej sesji obrazowania i odróżnienie ogniska zawału od obszaru tkanki, której niedokrwienie jest prawdopodobnie odwracalne.²³ Obrazowanie w jednym punkcie czasowym dostarcza jedynie części potrzebnych informacji, w tym dotyczących ewolucji perfuzji i żywotności tkanki. Jednak decyzja odnośnie do leczenia pacjenta z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu za pomocą różnych środków farmakologicznych i urządzeń mechanicznych wymaga szybkiego uzyskania istotnych informacji. Lekarze nie mają możliwości zdobycia wielu danych w określonym czasie. Dlatego należy ocenić najnowsze metody obrazowania pod kątem ich przydatności we wstępnej selekcji pacjentów.

Która z tych wielu technik powinna być stosowana przez zespół medyczny, obejmujący radiologów i klinicystów? Należy rozważyć wiele czynników, takich jak rozpoznanie różnicowe, dostępność i wykonalność metody, czas wykonania badania, doświadczenie wymagane do jego przeprowadzenia i interpretacji, koszt, możliwość monitorowania pacjenta i jego komfort. Ostatnie sympozjum z udziałem radiologów i klinicystów wielu podspecjalności neurologicznych zakończyło się konsensusem dotyczącym algorytmu postępowania związanego z zastosowaniem różnych technik obrazowania.²⁴ Celem tej grupy badawczej będzie określenie dokładności różnych metod, ich przydatności w kwalifikacji pacjentów do leczenia i roli w ocenie rokowania i wyniku leczenia. Jednak grupa ta nie podjęła się szczegółowego przeglądu piśmiennictwa dotyczącego dostępnych metod. Dlatego należy dokonać przeglądu piśmiennictwa w celu określenia obecnej roli różnych technik obrazowania oraz zabiegów pod kątem tego, co oferują względem potrzeb związanych z koniecznością zastosowania właściwego postępowania medycznego. Ta analiza obrazowa powinna obejmować 3 aspekty: obrazowanie tkanki mózgowej, naczyń mózgowych i perfuzji w celu oceny żywotności tkanki. Przegląd został ograniczony do piśmiennictwa w języku angielskim i obejmuje wszystkie istotne artykuły, ale głównie koncentruje się na doniesieniach opublikowanych w latach 2000-2006 oraz kilku nowszych. Wartość każdego artykułu została oceniona z uwzględnieniem poziomu dowodów (tab. 1). Na podstawie tej analizy zaproponowano wytyczne i rekomendacje, przy czym klasa (siła) zaleceń została opracowana na podstawie klasyfikacji poziomów dowodów (tab. 2). Definicje poziomu dowodów i klas zaleceń odpowiadają klasyfikacji praktycznych wytycznych American Heart Association. W przypadku, gdy poziom dowodów jest mały i nie można ustalić pewnych wytycznych i zaleceń, omawiane są tendencje i sugestie dotyczące dalszych badań.

Obrazowanie mózgu

Tomografia komputerowa i obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego pozwalają na ocenę odpowiednio gęstości i intensywności tkanki mózgowej i struktur anatomicznych. Trzy główne zadania tych metod obrazowania w ocenie stanu tkanki mózgowej u pacjenta z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu są takie same i obejmują: wykluczenie krwawienia, wykrycie ogniska niedokrwienia i wykluczenie stanów, które mogą naśladować ostry udar niedokrwienny. Czułość każdej z tych metod w ocenie wielkości obszaru odwracalnego niedokrwienia w przeciwieństwie do obszaru martwicy zależy od zastosowania technik perfuzyjnych, co zostanie omówione poniżej.

Możliwości każdej z technik obrazowania w zakresie trzech wyżej wymienionych zadań zwiększały się sukcesywnie w ostatniej dekadzie, co czyni ich porównawczą ocenę trudną. Doskonałość technologii wielorzędowej umożliwiła uzyskiwanie w badaniu tomografii komputerowej głowy przekrojów o grubości poniżej milimetra w ciągu kilku sekund i lepsze różnicowanie tkanek (rozkład kontrastu). W przypadku rezonansu magnetycznego znacznemu skróceniu uległ czas uzyskiwania obrazu i jego rekonstrukcji, poprawiła się jego jakość oraz znacznie zwiększyła różnorodność stosowanych sekwencji pulsowych. Przykładem tego ostatniego jest rozwój techniki zależnej od dyfuzji (DWI) stosowanej w celu wykrywania niedokrwionej tkanki w ciągu minut od wystąpienia udaru, udoskonalenie sekwencji FLAIR, pozwalającej na wykrycie subtelnych śródmiąższowych i podpajęczynówkowych zbiorników płynu znacznie dokładniej niż inne techniki, a także łączne zastosowanie sekwencji echa gradientowego (podatność magnetyczna) w wykrywaniu ostrego krwotoku miąższowego i zakrzepu.

WYKLUCZENIE KRWAWIENIA

KRWOTOK ŚRÓDMÓZGOWY

Zwykle przyjmuje się, że tomografia komputerowa jest złotym standardem w wykrywaniu krwotoku śródmózgowego. Właściwe nie ma badań dostarczających dowodów o poziomie A, wykorzystujących prawdziwy złoty standard, jakim jest natychmiastowe leczenie operacyjne lub autopsja, w celu określenia czułości i swoistości badania CT w wykrywaniu ostrego krwotoku śródmózgowego. Na podstawie wyników kilku badań dostarczających dowodów o poziomie C oraz doświadczenia praktycznego większość radiologów i klinicystów przez długi czas uznawała dużą dokładność tomografii komputerowej we wczesnym wykrywaniu obecności krwi w tkance śródmiąższowej.^{25,26} W dwóch prospektywnych randomizowanych badaniach o poziomie dowodów A badanie CT było wykorzystywane w ocenie skuteczności leczenia udaru niedokrwiennego mózgu za pomocą tkankowego aktywatora plazminogenu (tissue plasminogen activator, tPA) podawanego dożylnie w ciągu 3 godzin od wystąpienia udaru. W badaniach tych wykluczenie krwotoku śródczaszkowego było elementem koniecznym do podania środka

TABELA 1. DEFINICJE POZIOMU DOWODÓW

A	Dane uzyskane z licznych randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz
B	Dane uzyskane z pojedynczego randomizowanego badania lub badań nierandomizowanych
C	Opinia oparta jedynie na konsensusie ekspertów, opisach przypadków lub standardowym postępowaniu

TABELA 2. KLASYFIKACJA ZALECEŃ

Klasa I	Zalecenia poparte dowodami i/lub zgodną opinią ekspertów potwierdzającą, że dana metoda lecznicza jest korzystna, przydatna i skuteczna
Klasa II	Zalecenia oparte na sprzecznych dowodach i/lub rozbieżności opinii na temat przydatności/skuteczności zabiegu lub metody leczniczej
Klasa IIa	Waga dowodu/opinia ekspertów popiera stosowanie procedury lub metody leczniczej
Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest słabo poparta dowodami lub opinią ekspertów
Klasa III	Zalecenia niepoparte dowodami i/lub ogólna opinia o nieprzydatności lub braku skuteczności procedury lub metody leczniczej, a w niektórych przypadkach nawet o jej szkodliwości

trombolitycznego.^{1,2} Nie oceniano jednak dokładności tomografii komputerowej, a badacze biorący udział w tych badaniach przyjmowali jej dużą czułość w wykrywaniu krwawienia.

Obrazowanie krwotoku śródmózgowego w badaniu rezonansu magnetycznego zależy zarówno od czasu, jaki upłynął od wystąpienia krwawienia, jak również od zastosowanej sekwencji.^{18,27-33} Obrazowanie podatności magnetycznej oparte jest na zdolności wykrywania niewielkiej ilości deoksyhemoglobiny oraz innych złogów zawierających żelazo lub wapń w obrazach MR T2 zależnych. W ciągu ostatnich kilku lat wielu autorów opisało przypadki wykrycia krwotoku mózgowego za pomocą rezonansu techniką echa gradientowego.³⁴ W 2004 roku przeprowadzono badanie z udziałem 200 pacjentów z objawami udaru trwającymi 6 godzin, u których przed CT wykonywano badanie techniką GRE. Chociaż złotym standardem była zgodna opinia czterech zaślepionych radiologów, którzy wykazali, że badania metodą rezonansu magnetycznego i tomografii komputerowej były równorzędne w wykrywaniu ostrego krwawienia (zgodność 96%). U czterech pacjentów badanie MR wykazało transformację krwotoczną ogniska niedokrwienia, która nie była widoczna w badaniu CT. U innych 49 osób cechy przewlekłego krwawienia (mikrokrwotoki) uwidoczniono w badaniu MR, ale nie w CT. Z obserwacji tych wyciągnięto wniosek, że badanie rezonansu magnetycznego w sekwen-

cji GRE wydaje się co najmniej tak dokładną metodą w wykrywaniu ostrego krwawienia śródmózgowego jak tomografia komputerowa.¹⁸ Czy obecność drobnych ognisk krwotocznych widocznych w MR, ale niewidocznych w obrazach CT jest przeciwwskazaniem do podania leku trombolitycznego? Aktualne dowody (poziom B) sugerują, że chociaż obecność starych ognisk krwotocznych może być czynnikiem predykcyjnym powtórnego uszkodzenia i udaru zakończonego zgonem, nie stwierdzono istotnego statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia objawowego krwotoku śródmózgowego u chorych z niewielką liczbą ognisk mikrokrwawienia (<5) widocznych w badaniu MR, u których zastosowano dożylnie leczenie trombolityczne.³⁵ U pacjentów z licznymi ogniskami mikrokrwawienia (>5) ryzyko to nie zostało określone.

KRWOTOK PODPAJĘCZYNÓWKOWY

Chociaż w większości przypadków objawy kliniczne krwotoku podpajęczynówkowego (subarachnoid hemorrhage, SAH) są inne od objawów zarówno ostrego krwotoku śródmózgowego, jak i udaru niedokrwiennego, przy rozważaniu leczenia trombolitycznego istotne jest wykluczenie SAH oraz określenie jego ewentualnej przyczyny (np. pękniętego tętniaka). Liczne badania porównujące skuteczność tomografii komputerowej i badania płynu mózgowo-rdzeniowego wykazały dużą czułość badania CT w wykrywaniu krwawienia podpajęczynówkowego.³⁶⁻³⁹ Dowiedziona skuteczność tomografii komputerowej w wykrywaniu małej ilości krwi w przestrzeni podpajęczynówkowej doprowadziła do założenia, iż metoda ta charakteryzuje się dużą czułością w wykrywaniu każdego typu ostrego krwotoku śródczaszkowego.

Badanie rezonansu magnetycznego w sekwencji FLAIR, w której sygnał płynu mózgowo-rdzeniowego jest stłumiony, umożliwia wykrywanie niewielkiej ilości hiperintensywnego płynu – krwi lub wysięku zapalnego w przestrzeni podpajęczynówkowej. Badania o poziomie dowodów C wykazały skuteczność techniki FLAIR w wykrywaniu krwotoku podpajęczynówkowego, potwierdzonego wykonaniem następnie badaniem tomografii komputerowej i badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego.⁴⁰ Nie przeprowadzono jednak na ten temat prospektywnych randomizowanych badań. Ponadto turbulencje przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego w okolicy przedmostowej i innych zbiornikach podstawy są przyczyną wzmożenia sygnału obrazu, co może sugerować obecność krwi lub wysięku w przestrzeni podpajęczynówkowej, dając fałszywie dodatni wynik badania MR w sekwencji FLAIR.

ROZPOZNAWANIE NIEDOKRWIENIA MÓZGU I WYKLUCZENIE STANÓW NAŚLADUJĄCYCH UDAR NIEDOKRWIENNY

Podwójne znaczenie wykrycia obszaru niedokrwienia tkanki mózgowej, potwierdzającego rozpoznanie oraz wykluczenia stanu naśladującego udar niedokrwienny, takiego jak guz czy krwiak podtwardówkowy, w dużym stopniu zależy od rozdzielczości kontrastowej techniki obrazowania. Chociaż obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego znacznie

przewyższa pod tym względem jednofazowe badanie tomografii komputerowej, w rozpoznawaniu ostrego udaru tradycyjnie stosowana jest ta ostatnia metoda ze względu na czas badania i dostępność aparatów CT.

ZMIANY WIDOCZNE W NECT

Istotnym wczesnym objawem niedokrwienia mózgu stwierdzanym w badaniu CT w pierwszych kilku godzinach po wystąpieniu udaru jest zatarcie zróżnicowania między istotą szarą a białą, spowodowane zwiększeniem względnej zawartości wody w niedokrwionych obszarach mózgu.³⁹⁻⁴³ Objaw ten obejmuje utratę zróżnicowania w obrębie jąder podstawy oraz zatarcie różnicy gęstości kory mózgowej i podkorowej istoty białej w obrębie wyspy i zakrętów. Następny obrzęk zakrętów mózgu powoduje zatarcie bruzd mózgu, co może prowadzić do ucisku na układ komorowy. Im wcześniej objawy te są widoczne, tym większe jest niedokrwienie. Jednak umiejętność wykrywania przez badaczy tych objawów w jednofazowym badaniu CT jest różna i zależy od rozmiaru ogniska zawałowego, czasu od zachorowania do wykonania badania oraz samej metodologii próby klinicznej. W przypadkach, gdy badanie zostało wykonane w ciągu 3 godzin od wystąpienia udaru, wykrywalność wynosi $\leq 67\%$.⁴⁴⁻⁴⁸ Na podstawie analizy *post hoc* wyników badania przeprowadzonego przez National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study, Patel i wsp.⁴⁹ wykazali, że czułość wykrywania tych wczesnych oznak zawału mózgu wynosi 31%. Wskaźnik ten rósł do 82% w przypadku badań wykonanych w ciągu 6 godzin od zachorowania, czyli poza oknem terapeutycznym dożylnego leczenia trombolitycznego z użyciem rtPA.⁵⁰ Czułość ta może być większa przy użyciu systemu punktowego, takiego jak Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS),^{51,52} jak również przy zastosowaniu lepszego okienkowania i poziomowania w celu odróżnienia tkanki zdrowej od nieprawidłowej.⁵³

Znaczenie tych wczesnych objawów w badaniu CT było dyskutowane. W badaniu European Cooperative Acute Stroke Studies (ECASS) wykazano, że u pacjentów z dużym ogniskiem zawałowym i wczesnymi zmianami obrzękowymi częściej dochodziło do krwotoku, a wynik leczenia rtPA był niekorzystny, dlatego uznano za istotne rozpoznawanie tych wczesnych zmian.^{43,50} Natomiast w badaniu National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Patel i wsp.⁴⁹ wykazali, że obecność rozległych wczesnych zmian zawałowych w badaniu CT była związana ze stopniem ciężkości udaru, ale nie z niekorzystnym wynikiem leczenia rtPA. Badacze wywnioskowali, że uwidocznienie wczesnych objawów udaru w badaniu CT nie powinno dyskwalifikować pacjentów z leczenia trombolitycznego w ciągu 3 godzin od zachorowania.⁴⁹ Z kolei Schellinger i wsp.⁵⁴ podważyli wnioski Patela i wsp.,⁴⁹ argumentując, że badacze nie oceniali, czy wyniki leczenia były lepsze u pacjentów, którzy z powodu wczesnych rozległych oznak udaru nie otrzymali rtPA, a także podkreślając fakt, że zmiany te stwierdzane są zwykle u chorych 3-6 godzin od wystąpienia objawów. Dlatego wśród

kryteriów radiologicznych CT w badaniu Schellingera i wsp., wykluczających leczenie trombolityczne za pomocą rtPA w czasie 0-3 godzin, jest stwierdzenie w CT krwotoku lub wyraźnego ogniska niedokrwienia przekraczającego $\frac{1}{3}$ obszaru unaczynienia tętnicy środkowej mózgu (middle cerebral artery, MCA).⁵⁴

Innym istotnym wczesnym objawem udaru niedokrwiennego widocznym w badaniu tomografii komputerowej jest wzmocnienie gęstości w obrębie niedrożnych naczyń, odpowiadające zmianom zakrzepowym. W przypadku MCA obraz taki nazywany jest objawem hiperdensyjnej tętnicy środkowej mózgu i jest on obserwowany w $\frac{1}{3}$ do $\frac{1}{2}$ przypadków potwierdzonej angiograficznie zakrzepicy naczyń.^{55,56} Objaw jest wskaźnikiem obecności zmian zakrzepowych, ale jego brak ich nie wyklucza. Podjęto próby określenia składu materiału zakrzepowego za pomocą tomografii komputerowej, co w przypadku stwierdzenia twardej, białej skrzepliny mogłoby pomóc w podejmowaniu decyzji dotyczącej dotętniczego podania rtPA lub trombektomii.⁵⁷ Niestety gęstość małej, zamykającej naczynie skrzepliny może być zaburzona na skutek obecności złogów wapnia, sąsiadującego płynu mózgowo-rdzeniowego, tłuszczowego materiału miażdżycowego i innych tkanek, co sprawia, że dokładna ocena jej składu jest trudna.

ZMIANY W MR

Skuteczność rezonansu magnetycznego w wykrywaniu zmian niedokrwiennych mózgu zależy od zastosowanych technik sekwencyjnych, których użycie rozwinęło się w ostatnim czasie. Najważniejszą z nich jest obrazowanie zależne od dyfuzji (DWI), które opiera się na wykazaniu ograniczonej dyfuzji związanej z przemieszczeniem się wody z przestrzeni pozakomórkowej do niedokrwionych komórek i ich obrzękiem oraz zwężeniem przestrzeni pozakomórkowych. Mapy izotropowe DWI uwidoczniają nieprawidłowy obszar niedokrwienia. Ponieważ sekwencja dyfuzyjna oparta jest na obrazach T2 zależnych, obecność zmian patologicznych widocznych w sekwencji T2, takich jak obrzęk naczyniopochodny, może prowadzić do niewłaściwej interpretacji obrazu. Dlatego korelacja z mapą współczynnika dyfuzji (apparent diffusion coefficient map, ADC), w której obszary ograniczonej dyfuzji widoczne są jako ogniska hipointensywne, znacznie poprawia swoistość metody. Alternatywnie, oszacowana wartość izotropowej dyfuzji każdego piksela na mapie DWI może być podzielona przez wartość każdego piksela w obrazach T2 w celu uzyskania wykładniczego obrazu, w którym eliminuje się wpływ innych zmian widocznych w T2, co również zwiększa swoistość obrazowania obszarów rzeczywistego ograniczenia dyfuzji. Badania o poziomie dowodów A i B wykazały, że obrazowanie techniką zależną od dyfuzji jest istotnie lepszą metodą niż badanie w sekwencji FLAIR i T2 zależnej oraz znacznie lepszą niż tomografia komputerowa w wykrywaniu ogniska niedokrwiennego w ciągu 6 godzin od wystąpienia udaru.⁵⁸⁻⁶¹ W badaniu wykorzystującym jako złoty standard ostateczne rozpoznanie kliniczne i obrazowe Gonzales i wsp.⁶² wykazali bardzo du-

żą czułość i swoistość techniki DWI w rozpoznawaniu ostrego udaru niedokrwiennego. W badaniach Barbera i wsp.⁶³ czułość ta wynosiła 100% w porównaniu do 75% czułości tomografii komputerowej wykonanej w ciągu 6 godzin od zachorowania. Ze względu na opóźnienie czasowe pomiędzy badaniami CT i MR w tym projekcie Fiebach i wsp.¹⁴ przeprowadzili randomizowane badanie porównawcze DWI i CT wykonanych w ciągu 6 godzin od wystąpienia objawów choroby, w którym czułość i swoistość techniki dyfuzyjnej wynosiła odpowiednio 91 i 95% vs 61 i 65% w CT. Technika DWI okazała się najbardziej czułą i swoistą metodą obrazowania w ostrym udarze niedokrwiennym mózgu, dużo lepszą niż NECT czy inne sekwencje rezonansu magnetycznego. Ponadto zastosowanie dodatkowych sekwencji MR umożliwia wykrywanie innych zmian, które mogą naśladować ostry udar niedokrwienny.

Kilka doniesień opisuje ujemne wyniki badań DWI w przypadkach zmniejszenia przepływu mózgowego powodującego zawał mózgu^{64,65} oraz odwracalnych, częściowych lub całkowitych zmian nieprawidłowych w DWI z przywróceniem przepływu.⁶⁶ Technika dyfuzyjna nie jest zatem prostym markerem nieodwracalnego zawału mózgu, ale złożonym zjawiskiem, które wymaga dalszych badań. Ponadto w innych stanach chorobowych może dochodzić do ograniczenia dyfuzji wody, np. w zakażeniach (np. ropnie, ciężka infekcja wirusowa) i innych stanach zapalnych (np. agresywny proces demielinizacyjny), a także w niektórych guzach zbudowanych z komórek o małej zawartości cytoplazmy (np. chłoniak, oponiak) lub o złożonej budowie wewnętrznej (torbiel naskórkowa, przerzuty niektórych nowotworów).

Objaw skrzepliny w świetle tętnicy środkowej mózgu można uwidocznic w rezonansie magnetycznym oraz tomografii komputerowej. Bezpośrednie porównanie obu tych metod u pacjentów z zamknięciem proksymalnego odcinka tętnicy wykazało, że objaw ten był widoczny w badaniu CT u 54% pacjentów oraz u 82% chorych poddanych badaniu MR w sekwencji GRE.⁵⁶ Sheikh i wsp.⁶⁷ opublikowali ostatnio dane wskazujące na większą skuteczność angiografii tomografii komputerowej niż sekwencji GRE rezonansu magnetycznego w wykrywaniu zakrzepicy proksymalnego odcinka tętnicy, ale mniejszą w ocenie obecności skrzepliny w odcinkach dystalnych. Hiperintensywny obraz zakrzepicy wewnątrznaczyniowej można również uwidocznic w sekwencji FLAIR. Wykazano ostatnio, że czułość metody GRE MR w wykrywaniu zakrzepicy jest obecnie mniejsza niż sekwencji FLAIR, ale przewyższa czułość jednofazowej tomografii komputerowej.⁶⁸ Inne, bardziej subtelne radiologiczne objawy świeżego udaru mózgu obejmują utratę stłumienia sygnału związanego z szybkim przepływem krwi w świetle dużych tętnic podstawy czaszki w obrazach T2 zależnych z jednoczesnym wzmocnieniem kontrastowym obwodowych naczyń korowych spowodowanym zastojem krwi.⁶⁹ Podobnie jak w CT, charakterystyka skrzepliny w MR jest trudna ze względu na jej mały rozmiar i względne wartości pomiarów intensywności tkanki w badaniu MR.⁷⁰

ZMIANY W CTA-SI

Pierwotne obrazy mózgu (CTA-SI) uzyskane w czasie badania angiografii tomografii komputerowej, które odzwierciedlają objętość krwi, umożliwiają wykrywanie ogniska hipoperfuzji skuteczniej niż NECT. Lev i wsp.²⁰ wykazali ścisłą zależność między wielkością zawału widocznego w CTA-SI a obrazem uwidocznionym w kolejnych badaniach tomografii komputerowej. W badaniu tym wykazano również, że pacjenci z rozległym ogniskiem zawałowym (>100 ml, równoznacznym z obejmującym ponad 1/3 obszaru unaczynienia MCA) charakteryzowali się znacznie gorszym rokowaniem po dotętnicznej rekanalizacji niż ci, u których stwierdzono obecność małych ognisk niedokrwiennych w CTA-SI. W jednym z badań przeprowadzonym z zastosowaniem ślepej próby, porównującym skuteczność badania CTA/CTA-SI z NECT uzupełnioną danymi z wywiadu chorobowego u 40 pacjentów, wykazano znaczną przewagę CTA/CTA-SI w lokalizacji zarówno ogniska zawałowego, jak i niedrożnych naczyń.⁷¹ Bezpośrednie porównanie angiografii CT oraz techniki DWI wykazało bardzo podobną czułość obu tych metod w wykrywaniu ognisk udarowych, przy czym DWI okazało się lepszym sposobem uwidoczniania niewielkich ognisk oraz tych zlokalizowanych w pniu mózgu i tylnym dole czaszki.^{72,73} Łączny poziom dowodów dotyczących skuteczności CTA-SI oceniono na B. Analogicznie jak w przypadku angiografii CT, wyniki badań o poziomie dowodów B (opisanych bardziej szczegółowo gdzie indziej) wykazały ostatnio znaczną poprawę czułości dynamicznego, ilościowego badania perfuzyjnego CT (CTP) w rozpoznawaniu udaru niedokrwiennego mózgu z 46 do 58% w przypadku jednofazowej tomografii komputerowej oraz z 79 do 90% w przypadku CTP.⁷⁴

CZAS UZYSKIWANIA OBRAZÓW W POSZCZEGÓLNYCH METODACH DIAGNOSTYCZNYCH

Czas uzyskiwania obrazu w NECT w aparatach wielorządowych wynosi 1-2 minuty. Uzupełnienie jednofazowej tomografii komputerowej badaniem CTA/CTA-SI oraz dynamicznym badaniem CTP wydłuża całkowity czas procedury diagnostycznej z 2 do 10 minut.⁷⁴ Jednym z głównych argumentów przeciwko rutynowemu wykonywaniu MR u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu jest czas konieczny do przeprowadzenia badania w licznych sekwencjach impulsowych. Schellinger i wsp.¹⁹ jako pierwsi wykazali, że procedura diagnostyczna obejmująca sekwencje DWI, FLAIR, GRE, MRP i MRA może być wykonana w ciągu 10 minut, co czyni ją konkurencyjną dla badania CT, zwłaszcza wykonywanym łącznie z opcją angiograficzną w celu zrównania pola diagnostycznego badania rezonansu magnetycznego. Dotąd nie przeprowadzono randomizowanych badań bezpośrednio porównujących wartość tych technik i czas potrzebny do ich wykonania. Ponieważ całkowity czas obrazowania obejmuje również czas umieszczenia pacjenta na stole diagnostycznym, ułożenia chorego, wprowadzenia danych i założenia wkłucia dożylnego, w dwóch badaniach – jednym z zastosowaniem tomografii komputerowej i drugim z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego – uwzględniono

wszystkie te czynniki u pacjentów z udarem mózgu, którzy przybywali na badanie z założonym już dostępem żylnym. Głównym problemem związanym z wykonywaniem badania MR jako techniki obrazowania służącej do kwalifikacji pacjentów do właściwego leczenia jest dostęp do aparatu, co w istocie jest miarą zdolności instytucji do zapewnienia tego środka w warunkach ostrego dyżuru. Gdy badanie MR/MRA będzie niezbędne do rozpoznania i selekcji pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu oraz w sytuacji rozwoju wiarygodnych metod leczenia, konieczne będzie zapewnienie właściwego dostępu do odpowiedniej aparatury diagnostycznej.

PODSUMOWANIE

1. Należy pamiętać, że zgodnie z wymaganiami FDA przed dożylnym podaniem tPA nie jest konieczne wykonywanie jednofazowego badania tomografii komputerowej, a jedynie wykluczenie krwotoku śródmózgowego na podstawie jakiegokolwiek badania w ciągu 45 minut koniecznych do jego wykonania i interpretacji. W związku z tym uzasadnione jest także wykonywanie badania rezonansu magnetycznego lub badań tomografii komputerowej z użyciem środka kontrastowego (CTA, CTA-SI), ale czas ich trwania nie może opóźnić podania leku w 3-godzinny oknie czasowym (poziom dowodu A).

2. Badanie MR charakteryzuje się co najmniej taką samą skutecznością jak tomografia komputerowa w rozpoznawaniu krwotoku śródmózgowego u pacjentów w ostrej fazie udaru, oba zaś cechują się pod tym względem bardzo dużą czułością i swoistością (poziom dowodu B). MR przewyższa CT w rozpoznawaniu podostrych i przewlekłych krwotoków oraz transformacji krwotocznej udaru niedokrwiennego (poziom dowodu B).

3. Badanie MR w sekwencji gradient-echo umożliwia skuteczniej niż CT wykrycie mikrokrwawień (świeżych i przewlekłych), wskazujących na rozpoznanie angiopatii amyloidowej, zmian związanych z nadciśnieniem tętniczym, malformacji małych naczyń i innych chorób naczyniowych (poziom dowodu B). Stwierdzenie niewielkiej liczby mikrokrwotoków (<5) nie jest przeciwwskazaniem do dożylnego leczenia trombolitycznego (poziom dowodu B).

4. DWI znacznie przewyższa NECT i inne rutynowe sekwencje rezonansu magnetycznego w wykrywaniu ostrego niedokrwienia i charakteryzuje się bardzo dużą czułością i swoistością (poziom dowodu A).

5. CTA-SI wydaje się równie skuteczne jak technika DWI w wykrywaniu ostrego udaru niedokrwiennego, z wyjątkiem małych ognisk i zmian zlokalizowanych w tylnym dole czaszki (poziom dowodu B).

6. NECT jest doskonałą metodą wykrywania krwotoku podpajęczynówkowego (poziom dowodu A). Mimo że sekwencja FLAIR jest pod tym względem również skuteczna (poziom dowodu C), brak randomizowanych badań uniemożliwia obecnie bezpośrednie porównanie obu metod.

7. Zarówno sekwencja GRE, jak i FLAIR przewyższają czułością NECT w wykrywaniu zakrzepu naczyniowego u pacjentów z ostrym udarem mózgu (poziom dowodu B).

8. Dożylnie podanie tkankowego aktywatora plazminogenu (TPA) w ciągu 3 godzin od wystąpienia objawów udaru jest zaakceptowanym przez FDA postępowaniem leczniczym. Ze względu na większą dostępność tomografii komputerowej w porównaniu z rezonansem magnetycznym jednofazowe badanie CT jest metodą obrazowania zwykle stosowaną w celu wykluczenia krwotoku śródmózgowego. Lepszym rozwiązaniem byłoby jednak stosowanie bardziej czulej i swoistej metody obrazowania zmian krwotocznych i niedokrwiennych, jaką jest technika MR, o ile badanie to nie opóźni leczenia trombolitycznego. Podobnie lepszym rozwiązaniem byłoby wykonywanie obrazowych badań naczyniowych, takich jak angiografia tomografii komputerowej (CTA) i angiografia rezonansu magnetycznego (MRA), o ile nie opóźniłoby to podania tPA, a także pod warunkiem dyspozycyjności wyszkolonego personelu, umiającego wykorzystać wynik badania w kwalifikacji pacjentów do leczenia dotętniczego (patrz rozdział „Obrazowanie naczyń mózgowych”, poziom dowodu B).

ZALECENIA

1. U pacjentów, u których objawy udaru wystąpiły przed upływem 3 godzin konieczne jest, przed dożylnym podaniem tPA, wykonanie jednofazowego badania CT lub badania rezonansu magnetycznego w celu wykluczenia krwotoku śródmózgowego (bezwzględne przeciwwskazanie), a także w celu ewentualnego uwidocznienia ogniska niedokrwienia – hipodensyjnego w CT lub hiperintensyjnego w MR. Obecność wyraźnego ogniska hipodensyjnego w badaniu CT, zwłaszcza obejmującego ponad $\frac{1}{3}$ obszaru unaczynienia tętnicy środkowej mózgu, jest silnym przeciwwskazaniem do leczenia trombolitycznego. Obecność wczesnych objawów zawału w badaniu CT, niezależnie od wielkości ogniska niedokrwienia, nie jest przeciwwskazaniem do tego leczenia (klasa zaleceń I, poziom dowodu A).

2. U pacjentów, u których objawy udaru wystąpiły przed upływem 3 godzin, wykrywalność zmian niedokrwiennych za pomocą NECT nie jest optymalna, a dokładniejsze rozpoznanie jest możliwe przy zastosowaniu techniki dyfuzyjnej MR (MR-DWI) lub angiografii CT (CTA-SI), co zostało wyszczególnione poniżej, o ile wykonanie tych badań nie opóźni leczenia trombolitycznego:

a. W wykrywaniu ostrych zmian niedokrwiennych mózgu technika MR-DWI przewyższa dokładnością NECT i inne sekwencje rezonansu magnetycznego. Sekwencje MR stosowane łącznie z techniką dyfuzyjną DWI są bardziej skuteczne niż badanie CT w wykluczaniu niektórych stanów chorobowych naśladujących ostry udar niedokrwienny, dlatego mogą być stosowane, o ile nie opóźni to leczenia trombolitycznego (klasa zaleceń IIa, poziom dowodu B).

b. W wykrywaniu dużych zmian niedokrwiennych badanie CTA-SI przewyższa jednofazowe badanie CT i może być równie użyteczne jak technika DWI, dlatego jego wykonywanie jest uzasadnione mimo mniejszej skuteczności w obrazowaniu małych ognisk lub zmian zlokalizowanych w tylnym dole czaszki (klasa zaleceń IIa, poziom dowodu B).

c. Wykonywanie naczyniowych badań obrazowych jest prawdopodobnie wskazane podczas wstępnej diagnostyki pacjentów z ostrym udarem mózgu, nawet w ciągu 3 godzin od wystąpienia choroby, w celu dalszego rozpoznania udaru, o ile nie opóźni to dożylnego podania tPA i pod warunkiem dyspozycyjności wyszkolonego personelu (patrz rozdział „Obrazowanie naczyń mózgowych”, klasa zaleceń IIa, poziom dowodu B).

3. W przypadku pacjentów, u których czas od wystąpienia objawów udaru przekracza 3 godziny, należy wykonać badanie MR-DWI lub CTA-SI w połączeniu z obrazowaniem naczyń i badaniem perfuzyjnym, zwłaszcza jeśli rozważa się przeprowadzenie zabiegu mechanicznej trombektomii lub leczenia trombolitycznego drogą dotętniczą (klasa zaleceń I, poziom dowodu A).

4. Mimo że badanie MR w sekwencji echa gradientowego może być przydatne we wstępnej diagnostyce udaru, uwidocznienie w obrazach MR mikrokrwotoków przy braku zmian krwotocznych w NECT nie jest przeciwwskazaniem do dożylnego podania tPA w ciągu 3 godzin od wystąpienia objawów udaru, jeżeli liczba tych ognisk jest niewielka (klasa zaleceń IIa, poziom dowodu B). Ryzyko wystąpienia powikłań leczenia trombolitycznego u pacjentów z licznymi ogniskami mikrokrwotocznymi (>5) jest niepewne (klasa zaleceń IIb, poziom dowodu B).

5. a. W wykrywaniu krwotoku podpajęczynówkowego zalecanym badaniem obrazowym jest tomografia komputerowa (klasa I, poziom dowodu A).

b. W przypadku stosowania MR sekwencja FLAIR również może być wykorzystana, chociaż należy liczyć się z pewnymi artefaktami utrudniającymi ocenę okolicy podstawy czaszki (klasa IIa, poziom dowodu B).

6. MR w sekwencji GRE i FLAIR może być użyteczne jako alternatywa dla tomografii komputerowej w wykrywaniu zakrzepu wewnątrznaczyniowego bez stosowania naczyniowych badań obrazowych (klasa zaleceń IIa, poziom dowodu B).

Obrazowanie naczyń mózgowych

Ważnym aspektem postępowania w przypadku pacjentów z udarem, przemijającymi zaburzeniami krążenia mózgowego (transient ischemic attack, TIA) lub z podejrzeniem choroby naczyń mózgowych jest wykonanie badań obrazowych naczyń zewnątrz- i wewnątrzczaszkowych. Większość udarów lub epizodów TIA jest spowodowana chorobą co najmniej jednego z tych naczyń. W przypadku pacjentów z ostrym udarem metody obrazowania naczyń mózgowych znacznie ułatwiają zlokalizowanie miejsca okluzji.⁷¹ Ponieważ skuteczność dożylnego leczenia trombolitycznego wydaje się być większa w przypadku dystalnej lokalizacji zakrzepu,⁷ a w przypadku niedrożności proksymalnych odcinków dużych naczyń lepszą od leczenia drogą dożylną może być tromboliza dotętnicza i mechaniczna trombektomia, lokalizacja miejsca zamknięcia tętnicy może być kluczowa w określeniu właściwej metody terapeutycznej. Istotne jest również jak najszybsze ustalenie me-

TABELA 3. KRYTERIA STOSOWANE W KLASYFIKACJI STOPNIA ZWĘŻENIA ICA NA POSTAWIE PRĘDKOŚCI PRZEPIŁYU KRWI OCENIONEJ W BADANIU DOPPLEROWSKIM

Prędkość przepływu, cm/s	Zwężenie ICA, %
PSV 110	0-29
PSV 111-130	30-49
PSV > 130, EDV 100	50-69
PSV > 130, EDV > 100	70-99

EVD – prędkość końcoworozkurczowa (end-diastolic velocity). Z: Sumner DS. Use of color-flow imaging technique in carotid artery disease. *Surg Clin North Am.* 1990; 70: 201–211. Za zgodą Elsevier. Copyright Elsevier, 1990.

chanizmu niedokrwienia, co umożliwiłoby zapobieganie kolejnym incydentom udarowym. W przypadku chorych z przewlekłą chorobą naczyniową mózgu zlokalizowanie uszkodzonych naczyń jest zasadniczym elementem postępowania, które może następnie obejmować wykonanie endarterektomii (carotid endarterectomy, CEA) lub angioplastyki i stentowania. W przebiegu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu zabiegi te są wykonywane sporadycznie. Obecnie szeroko dostępne są różne techniki obrazowania, charakteryzujące się względnym bezpieczeństwem i rzetelnością, a każda z nich ma zalety i ograniczenia. Biorąc pod uwagę znaczenie naczyniowych badań obrazowych, właściwie jest rozważenie wykonania każdej z nich, nawet jeśli niektóre są stosowane częściej w przypadku przewlekłej choroby naczyń mózgowych. W niniejszym opracowaniu dokonano przeglądu aspektów technicznych i danych klinicznych dotyczących każdej metody obrazowania naczyń, przy uwzględnieniu faktu, że w każdym przypadku radiolodzy i klinicyści wykorzystują swoją wiedzę kliniczną w celu zapewnienia pacjentom najlepszej opieki medycznej.

BADANIE ULTRASONOGRAFICZNE TĘTNIC SZYJNYCH WPROWADZENIE I METODY

W licznych pracach opisano charakterystykę i zastosowanie technik ultrasonograficznych. Badanie dopplerowskie metodą fali pulsacyjnej umożliwia identyfikację znacznego zwężenia światła naczynia na podstawie zwiększenia prędkości przepływu krwi w miejscu stenozy. W projekcji B-mode wykorzystuje się głowice liniowe (7 do 12 MHz) o wysokiej rozdzielczości pozwalające na ocenę cech morfologicznych ściany tętnicy. Metoda duplex stanowi połączenie zintegrowanej analizy spektralnej badania dopplerowskiego z użyciem fali pulsacyjnej oraz badania w projekcji B-mode.⁷⁵ Obraz w projekcji B-mode dostarcza danych morfologicznych oraz stanowi matrycę dla dokładnego pomiaru prędkości za pomocą dopplera fali pulsacyjnej.⁷⁶ Badanie metodą kolor doppler oparte na kierunku przepływu polega na nałożeniu wzoru przepływu krwi kodowanego kolorem na matrycę uzyskaną w projekcji B-mode. Z kolei technika power doppler opiera się na kodowaniu kolorem przepływu krwi w zależno-

ści od amplitudy sygnału dopplerowskiego.^{77,78} Te ostatnie metody pozwalają na bardziej czułą ocenę przepływu krwi, co umożliwia skuteczniejsze wykrywanie krytycznego zwężenia naczynia, jego krętego przebiegu i innych nieprawidłowości morfologicznych ściany tętnic.^{79,80}

OCENA ILOŚCIOWA ZWĘŻENIA TĘTNIC SZYJNYCH

Klasyczna angiografia mózgową (cyfrowa angiografia subtrakcyjna [digital subtraction angiography, DSA]) jest standardowym badaniem, z którym często porównuje się wszystkie nieinwazyjne metody oceny zwężenia światła tętnic szyjnych. Chociaż proponowano kilka metod angiograficznej oceny ilościowej stenozy, Committee on Standards for Noninvasive Vascular Testing of the Joint Council of the Vascular Societies zaleca określanie procentowej redukcji średnicy światła naczynia względem dystalnego odcinka niezajętej tętnicy szyjnej wewnętrznej (internal carotid artery, ICA).⁸¹ Parametry oceniane w badaniu dopplerowskim, korelujące ze zwężeniem tętnicy stwierdzonym w badaniu angiograficznym, obejmują szczytową prędkość skurczową (peak systolic velocity, PSV) i prędkość końcoworozkurczową, jak również wskaźniki PSV obliczone dla tętnicy szyjnej wewnętrznej i tętnicy szyjnej wspólnej.⁸²

Wykorzystując charakterystyczne krzywe do porównania czułości, swoistości, a także dodatniej i ujemnej wartości predykcyjnej kryteriów oceny stopnia stenozy istotnego dla postępowania klinicznego, Faught i wsp.⁸³ wywnioskowali, że połączenie wartości wskaźnika PSV > 130 cm/s i prędkości końcoworozkurczowej > 100 cm/s odpowiada zwężeniu światła naczynia rzędu 70 do 99% (tab. 3). Stosując podobne podejście, Moneta i wsp.⁸⁴ wysunęli wniosek, że stosunek PSV dla ICA do PSV dla tętnicy szyjnej wspólnej > 4,0 odpowiada zwężeniu światła naczynia pomiędzy 70 a 99%. Z kolei Carpenter i wsp.⁸⁵ zaproponowali trzeci zestaw kryteriów rozpoznania tego samego stopnia zwężenia, wskazując, że największą dokładność w rozpoznawaniu stenozy zapewnia połączenie wartości PSV > 210 cm/s, prędkości końcoworozkurczowej > 70 cm/s, stosunku ICA PSV do PSV dla tętnicy szyjnej wspólnej > 3,0 oraz stosunku prędkości końcoworozkurczowej w ICA do prędkości końcoworozkurczowej w tętnicy szyjnej wspólnej > 3,3.

W ostatnich doniesieniach wykazano, że na wyniki badania dopplerowskiego i kryteria diagnostyczne wpływa kilka czynników, takich jak rodzaj aparatu, charakterystyka pracowni i umiejętności osoby wykonującej badanie.⁸⁶⁻⁸⁸ Ponadto udowodniono, że obecność innych czynników, takich jak zwężenie przeciwstronnej tętnicy, wiązało się ze wzrostem objętości przepływu krwi w tętnicy szyjnej i przeszacowaniem stopnia stenozy.^{89,90} Dlatego zaleca się, aby każda pracownia opracowała własne kryteria ultrasonograficzne istotnego klinicznie zwężenia światła tętnicy.^{91,92} Jednym ze sposobów określenia wiarygodności jest nadawanie pracowniom naczyniowym certyfikatu przez niezależny zespół audytujący, jak np. Intersocietal Commission for Accreditation of Vascular Laboratories Essentials and Standards for Accreditation in Noninvasive Vascular Testing. Badania porównujące dokładność wyników

badania ultrasonograficznych w poszczególnych pracowniach wykazały przewagę placówek akredytowanych nad nieakredytowanymi.⁹³

OCENA ULTRASONOGRAFICZNA MORFOLOGII ŚCIANY TĘTNIC

Niektóre zmiany miażdżycowe mogą być związane z większą częstością występowania mózgowych incydentów zakrzepowo-zatorowych. Analiza histologiczna blaszek miażdżycowych wykazała, że powstają one z elementów tłuszczowych (typ I), po czym dochodzi do formowania się blaszki zorganizowanej (typ IV), a następnie blaszki złożonej (typ VI).^{94,95} Miejscowe zmiany dotyczące składników i architektury blaszki, takie jak krwawienie, rozbudowa rdzenia tłuszczowego, jego przemieszczenie się w stronę światła naczynia oraz ścięczenie powłoki włóknistej, mogą predysponować do jej pęknięcia i wystąpienia neurologicznych powikłań miażdżycowo-zatorowych.⁹⁴⁻⁹⁷ Obecność tego rodzaju blaszek miażdżycowych, niepowodujących objawów klinicznych, w ścianie tętnicy szyjnej może zwiększać ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu w mechanizmie zakrzepowo-zatorowym lub TIA.⁹⁸⁻¹⁰⁴ Reilly i wsp.¹⁰⁵ jako pierwsi zauważyli, że obraz blaszki miażdżycowej tętnicy szyjnej, uzyskany w projekcji B-mode, może być związany ze składem zmiany. Badacze ci określali echogeniczność blaszki w sposób jakościowy jako stopień jasności akustycznej. Następnie Goes i wsp.¹⁰⁶ stwierdzili, że echogeniczność ta jest większa w przypadku zmian o dużej zawartości tkanki włóknistej lub wapnia. Według Gray-Weale'a i wsp.¹⁰⁷ występowanie objawów neurologicznych związane jest głównie z obecnością blaszek hipoechogenicznych. W celu obiektywnego pomiaru intensywności pikseli (jasność) obrazów uzyskanych w projekcji B-mode el-Barghouty i wsp.¹⁰⁸ przeprowadzili, stosując cyfrową obróbkę obrazu, ilościową ocenę skali szarości całej blaszki miażdżycowej (mediana skali szarości). Mała mediana może wiązać się z częstszym występowaniem objawów neurologicznych.¹⁰⁸⁻¹¹¹ W celu dokładnej oceny miejscowych różnic składu i architektury blaszek miażdżycowych zaproponowano stosowanie protokołu segmentacji obrazów cyfrowych.¹¹² Dalszy rozwój tych technik analizy obrazu może pozwolić na identyfikację tkankowych cech charakterystycznych dla niestabilnej blaszki, której obecność wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia incydentów niedokrwienia mózgu.

DOKŁADNOŚĆ ULTRASONOGRAFICZNEGO BADANIA TĘTNIC SZYJNYCH I ENDARTEREKTOMIA

Trwa debata na temat optymalnych technik obrazowania służących do określenia stopnia stenozы tętnicy szyjnej. W tym celu coraz częściej stosowane są takie metody, jak angiografia rezonansu magnetycznego i angiografia tomografii komputerowej. Techniki te zostały szczegółowo omówione poniżej. W jednym z badań wykazano dużą zgodność między CTA, MRA z podaniem środka kontrastowego (contrast-enhanced MRA, CE-MRA) a badaniem ultrasonograficznym wśród pacjentów z bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej.¹¹³ W innym badaniu porównującym dokładność badania ultrasonograficznego i klasycznej angiografii wykazano,

że czułość tego pierwszego w wykrywaniu dużego stopnia zwężenia tętnicy szyjnej wynosi 87,5%, a swoistość 76%.¹¹⁴ Przy takim samym porównaniu czułość badania USG w wykrywaniu zmian kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego wynosiła tylko 65%, a swoistość 95%.¹¹⁵ W innych doniesieniach czułość metody w ocenie zmian powodujących ponad 70% zwężenie światła naczynia wynosiła odpowiednio 83-86%, a swoistość 87-99%.¹¹⁶⁻¹¹⁷ Na podstawie jednej metaanalizy stwierdzono, że w większości doniesień czułość metody ultrasonograficznej wynosiła >80%, zaś swoistość >90%.¹¹⁸ Inne badania porównujące dokładność badania ultrasonograficznego i MRA z klasyczną angiografią w ocenie pacjentów potencjalnie kwalifikowanych do zabiegu endarterektomii wykazały, że w przypadku stosowania wyłącznie badania USG częstość wyników fałszywie ujemnych wynosiła 28%, podczas gdy połączenie tej metody z badaniem CE-MRA zmniejszało ten wskaźnik do 17%.¹¹⁹⁻¹²⁰ Jednak nawet wskaźnik rzędu 15% oznacza, że prawie 1 na 6 pacjentów może zostać poddanych niepotrzebnemu zabiegowi operacyjnemu lub nie zostać do niego zakwalifikowanych mimo istnienia wskazań.

Podsumowując, chociaż badanie ultrasonograficzne/dopplerowskie tętnic szyjnych jest metodą bezpieczną i niedrogą, jej czułość i swoistość wydaje się być mniejsza niż innych technik (łączy poziom dowodów A). Ponadto badanie to obrazuje jedynie niewielkie odcinki tętnic szyjnych i kręgowych na ich przebiegu szyjnym. Chociaż poziom dowodów A wskazuje na jego przydatność jako narzędzia przesiewowego, badania o poziomie dowodów B sugerują, że nie powinno być ono stosowane jako jedyna metoda ostatecznego rozpoznania choroby tętnic szyjnych lub kręgowych (klasa zaleceń I, patrz niżej).

PRZEZCZASZKOWA ULTRASONOGRAFIA DOPPLEROWSKA

W przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej (transcranial Doppler, TCD), w celu oceny naczyń mózgowych, stosuje się zwykle przez kilka okien kostnych na powierzchni czaszki, fale o częstotliwości od 2 do 4 MHz. Technika umożliwia ocenę prędkości i kierunku przepływu w naczyniach wewnątrzczaszkowych, niedrożności, obecności zmian zatorowych i reaktywności naczyń. Do najlepiej ocenianych tą metodą naczyń należą tętnice podstawy mózgu (MCA, tętnica przednia mózgu, syfon tętnicy szyjnej wewnętrznej, tętnica kręgowa i podstawna) oraz tętnica oczna. Głównym zastosowaniem badania TCD jest wykrywanie i ilościowa ocena zwężenia lub niedrożności naczyń wewnątrzczaszkowych, przepływu w krążeniu obocznym, obecności zmian zatorowych i skurczu naczyniowego (zwłaszcza u pacjentów po przebyciu krwotoku podpajęczynówkowego).^{121,122} Metoda ta jest też przydatna w monitorowaniu pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, którzy mogliby odnieść korzyść z terapii transfuzyjnej.^{123,124}

Czułość i swoistość badania TCD w wykrywaniu zwężenia tętnic wewnątrzczaszkowych przedniego kręgu unaczynienia wynosi odpowiednio od 70-90% i od 90-95%.¹²⁵⁻¹²⁹ Wartości te są nieznacznie mniejsze w przypadku badania tętnic tylne-

Zalecenia dotyczące diagnostyki obrazowej w ostrym udarze niedokrwiennym mózgu

TABELA 4. DOKŁADNOŚĆ DIAGNOSTYCZNA PRZEZCZASZKOWEJ ULTRASONOGRAFII DOPPLEROWSKIEJ W RÓŻNYCH CHOROBAH NACZYNIOWO-MÓZGOWYCH

Wskazanie	Czułość, %	Swoistość, %	Metoda porównawcza
Zwężenie/niedrożność tętnicy wewnątrzczaszkowej			
Przedni krąg unaczynienia	70-90	90-95	DSA
Tyłny krąg unaczynienia	50-80	80-96	DSA
Skurcz naczyń po przebytych SAH			
MCA	39-94	70-100	DSA
ACA	13-71	65-100	DSA
Tyłny krąg unaczynienia	44-100	42-88	DSA

ACA – tętnica przednia mózgu.

Na podstawie: Nederkoorn PJ, Mali WP, Eikelboom BC, et al. Preoperative diagnosis of carotid artery stenosis: accuracy of noninvasive testing. *Stroke*. 2002; 33: 2003–2008. Za zgodą Lippincott Williams & Wilkins. Copyright 2002, American Heart Association.

TABELA 5. CZUŁOŚĆ I SWOISTOŚĆ ANGIOGRAFII MR Z UŻYCIEM ŚRODKA KONTRASTOWEGO W PORÓWNIANIU Z ANGIOGRAFIĄ KLASYCZNĄ (DSA) U PACJENTÓW ZE ZWĘŻENIEM WEWNĄTRZCZASZKOWEGO ODCINKA TĘTNICY SZYJNEJ WEWNĘTRZNEJ

Pozycja piśmiennictwa	Metoda porównawcza	Czułość, %	Swoistość, %	Wartość progowa zwężenia	Komentarz
148	DSA	90	77	Nieokreślona	PCC=0,94
149	DSA	94	??	70%	
150	DSA	86	91	Istotna chirurgicznie	SCC=0,90
151	DSA	97	82	Stopień stenozy	$\kappa=0,87$
109	DSA	92	62	Konieczność wykonania CEA	$\kappa=0,72$
152	DSA	93	85	70%	
153	DSA+U/S	94	85	70%	
154	DSA	90-99	90-99	Istotna chirurgicznie	Metaanaliza

PCC – współczynnik korelacji Pearsona, SCC – współczynnik korelacji Spearmana, U/S – badanie ultrasonograficzne

go kręgu unaczynienia (tab. 4). W badaniach oceniających te parametry metodą, do której porównywano skuteczność przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej była angiografia mózgową. Skuteczność techniki TCD w wykrywaniu okluzji tętnicy środkowej mózgu była taka sama (tab. 5). Natomiast jej skuteczność w wykrywaniu zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej, kręgowej lub podstawnej była nieco mniejsza, przy czym czułość metody w tym zakresie wynosiła 55-80%, a swoistość do 95%.^{125,130,131} Wartości te mogą być lepsze przy zastosowaniu materiału kontrastowego, takiego jak sól fizjologiczna z pęcherzykami powietrza.¹³²⁻¹³⁴ Liczne stany, takie jak obecność zwężenia tętnicy szyjnej, sztucznej zastawki serca, migotanie przedsionków, przetrwały otwór owalny, obecność blaszek miażdżycowych łuku aorty i przeszczerpu omijającego sercowo-płucnego, są związane z występowaniem sygnałów mikrozatorów w krążeniu mózgowym. Badanie TCD umożliwia w tych przypadkach wykrywanie takich sygnałów, wskazując na względne ryzyko związane z występowaniem stanów predysponujących do ich powstawania. Typowym znaleziskiem jest w tym przypadku obecność przemijającego sygnału o wysokiej intensywności, spowodowanego różnicami odbić sygnału pomiędzy płynącą krwią a materiałem zatorowym.¹³⁵⁻¹³⁶ Wyniki niektórych badań wy-

kazały zależność pomiędzy obecnością zwiększonej liczby sygnałów mikrozatorów lub przemijających sygnałów o wysokiej intensywności podczas zabiegu endarterektomii a występowaniem u pacjentów nowych zmian niedokrwiennych mózgu w okresie pooperacyjnym.¹³⁷⁻¹⁴¹

Skurcz naczyń jest częstym i śmiertelnym powikłaniem krwotoku podpajęczynówkowego. Badanie TCD jest przydatną, nieinwazyjną techniką umożliwiającą seryjną ocenę rozwoju skurczu naczyń u tych chorych.^{142,143} Prędkości przepływu krwi >200 cm/s, podwyższone wskaźniki Lindegarda i gwałtowny wzrost prędkości przepływu stanowią czynniki predykcyjne związane z dużym prawdopodobieństwem wystąpienia tego powikłania.^{143,144} Czułość i swoistość metody TCD w rozpoznawaniu skurczu naczyniowego jest różna i zależy od rodzaju badanego naczynia. Największa wykrywalność dotyczy tętnicy środkowej mózgu, przy czym czułość metody w tym przypadku wynosi blisko 90%, a swoistość 90-100%. Dokładność przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej w rozpoznawaniu skurczu w obrębie naczyń tylnego kręgu jest mniej wiarygodna (tab. 4).^{125,145,146}

Badanie TCD było wykorzystywane do monitorowania odpowiedzi naczyń mózgowych na leczenie trombolityczne, jak również jako metoda zwiększająca jej skuteczność

poprzez wspomaganie procesu rozpuszczania skrzepliny za pomocą energii fali ultradźwiękowej.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ Ogólnie, rekanalizacja i przywracanie przepływu krwi związane są z poprawą końcowego stanu neurologicznego pacjentów.^{150,151} W jednym z ostatnich badań oceniających skuteczność dożylną terapię tkankowym aktywatorem plazminogenu wspomaganą techniką TCD stwierdzono poprawę skuteczności w rozpuszczaniu skrzepliny i lepsze końcowe kliniczne wyniki leczenia.¹⁵²

Dzieci z niedokrwistością sierpowatokrwinkową obciążone są zwiększonym ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu. Badanie TCD okazało się w tym przypadku bardzo przydatną metodą monitorowania prędkości przepływu krwi w wewnątrzczaszkowym odcinku tętnicy szyjnej wewnętrznej i tętnicy środkowej mózgu, przy czym uważa się, że średnia prędkość maksymalna przepływu ≥ 200 cm/s wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia udaru.^{123,153-156}

Podsumowując, przezczaszkowa ultrasonografia dopplerowska jest bezpieczną, nieinwazyjną techniką obrazowania naczyń wewnątrzczaszkowych w przypadku niektórych chorób naczyniowo-mózgowych, zwłaszcza u chorych ze skurczem naczyniowym i niedokrwistością sierpowatokrwinkową (poziom dowodów A). Jej dokładność w rozpoznawaniu zwężenia i niedrożności naczyń mózgowych jest mniejsza niż angiografii CT i angiografii MR (poziom dowodów A). Metoda ta ma również zastosowanie w wykrywaniu obecności materiału zatorowego pochodzącego z różnych źródeł. Przydatność badania TCD jest ograniczona u pacjentów z małym oknem kostnym, a jego ogólna dokładność jako metody diagnostycznej zależy od doświadczenia osoby wykonującej i interpretującej badanie, jak również od indywidualnych uwarunkowań anatomicznych pacjenta w zakresie unaczynienia mózgowego.

ANGIOGRAFIA REZONANSU MAGNETYCZNEGO

WPROWADZENIE I METODY

U pacjentów z ostrym udarem mózgu badanie angiografii rezonansu magnetycznego (MRA) wykonywane jest podczas MR mózgowia i ma na celu ułatwienie podejmowania decyzji terapeutycznych.¹⁹ Istnieje kilka różnych technik MRA służących do obrazowania naczyń mózgowych. Obejmują one badanie w dwu- i trójwymiarowej sekwencji TOF (time of flight), technikę MOTSA (multiple overlapping thin-slab acquisition) i CE-MRA. Przegląd dotyczący aspektów technicznych każdej z tych metod można znaleźć we wcześniejszych stanowiskach i publikacjach.¹⁵⁷

DOKŁADNOŚĆ DIAGNOSTYCZNA MRA

Głównym problemem klinicznym jest czułość i swoistość angiografii rezonansu magnetycznego w porównaniu z klasyczną angiografią lub badaniem ultrasonograficznym w wykrywaniu nasilonych zmian miażdżycowych lub miażdżycowo-zatorowych w tętnicach szyjnych w odcinku szyjnym i wewnątrzczaszkowym. MRA jest również przydatna w wykrywaniu innych, rzadszych przyczyn udaru niedokrwiennego lub TIA, takich jak rozwarstwienie ściany tętnicy, dysplazja włóknisto-mięśniowa, zakrzepica żylna i niektóre przypadki

zapalenia naczyń.¹⁵⁸ W przypadku pacjentów z udarem krwotocznym technika ta może służyć do wykrywania tętniaków wewnątrzczaszkowych i malformacji tętniczo-żylnych. Zagadnienie to zostało szczegółowo omówione poniżej.

Na podstawie przeglądu prospektywnych badań oceniających przydatność angiografii MR bez podania środka kontrastowego wykazano, że czułość metody w wykrywaniu zwężenia tętnicy szyjnej w odcinku wewnątrzczaszkowym (granica stenozy 70%) przy zastosowaniu dwu- lub trójwymiarowej sekwencji TOF wynosi średnio 93%, a swoistość 88%.¹⁵⁷ Badanie MRA z użyciem gadolinium szybko zastępuje technikę TOF w wykrywaniu zwężenia tętnicy szyjnej w odcinku wewnątrzczaszkowym. Wyniki ostatnich badań porównujących przydatność techniki CE-MRA i klasycznej angiografii (z lub bez badania ultrasonograficznego tętnicy szyjnej) wykazały, że swoistość i czułość tej metody wynosi odpowiednio 86 do 97% i 62 do 91% (tab. 5).¹⁵⁹⁻¹⁶⁵ Istnieje zgodna opinia, że w porównaniu z techniką TOF wykonywaną bez użycia środka kontrastowego badanie CE-MRA dostarcza dokładniejszych informacji na temat morfologii naczyń wewnątrzczaszkowych i stopnia stenozy ich światła (poziom dowodów A). Obecnie w niektórych ośrodkach jest ono rutynową metodą w rozpoznawaniu zwężenia tętnic, niekiedy u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu (łączny poziom dowodów A).^{158,166-169} Inni autorzy kwestionują jednak przewagę badania MR w sekwencji TOF z użyciem środka kontrastowego nad badaniem wykonywanym bez podania gadolinium w wykrywaniu zwężenia tętnicy $> 70\%$.¹⁷⁰

W porównaniu z angiografią CT i/lub klasyczną angiografią czułość badania MRA naczyń wewnątrzczaszkowych wykonywanego techniką TOF bez wzmocnienia kontrastowego w wykrywaniu stenozy naczyniowej wynosi 60-85%, a w wykrywaniu niedrożności 80-90% (czułość = 100%).¹⁷¹ Wyniki niektórych badań¹⁷² wykazały, że czułość i swoistość MRA w wykrywaniu zwężenia $> 50\%$ wynosi 90% lub więcej (poziom dowodów B). Czułość i swoistość diagnostyczna badania CE-MRA naczyń wewnątrzczaszkowych w porównaniu z techniką TOF i klasyczną angiografią w wykrywaniu miażdżycy tych naczyń została poddana ocenie w badaniu SONIA (Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis), które jest częścią przerwane ostatnio badania WASID (Warfarin versus Aspirin for Intracranial Disease), a którego wyniki nie zostały jeszcze opublikowane.¹⁷³

Angiografia MR, zwłaszcza wykonywana trójwymiarową techniką TOF, stosowana jest również w diagnostyce i seryjnym obrazowaniu tętniaków mózgowych. Chociaż obecność tętniaka mózgowego nie stanowi czynnika przyczynowego wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu, a objawy kliniczne jego pęknięcia zwykle są inne, przydatność różnych technik MRA w obrazowaniu tętniaków jest odzwierciedleniem ich rozdzielczości przestrzennej. Ogólnie rzecz ujmując, badanie to umożliwia wykrycie blisko 90% tętniaków wewnątrzczaszkowych.¹⁷⁴ Szczególnie dotyczy to tętniaków o średnicy > 3 mm (czułość badania w tym przypadku wynosi blisko 99%), w przypadku mniejszych zmian, o średnicy < 3 mm, czułość metody spada do 38%.¹⁷⁴

Rozwarstwienie tętnicy szyjnej i kręgowej w odcinku czaszkowo-szyjnym jest kolejną patologią, która może być rozpoznana za pomocą badania MRA.¹⁷⁵⁻¹⁷⁸ Technika CE-MRA może udoskonalić diagnostykę tej patologii,¹⁵⁸ chociaż przeprowadzono niewiele dużych badań prospektywnych porównujących jej dokładność z klasyczną angiografią. Badanie metodą rezonansu magnetycznego w obrazach T1 zależnych połączone z techniką saturacji tkanki tłuszczowej (fat saturation) często umożliwia uwidocznienie obecności podostrego krwiaka wewnątrz ściany tętnicy, co silnie sugeruje jej świeże rozwarstwienie.^{179,180} Ostry krwiak śródścienny może jednak nie być widoczny w tym badaniu, dopóki nie dojdzie do powstania methemoglobiny, co może nastąpić po kilku dniach od wystąpienia udaru.

Podsumowując, badanie techniką CE-MRA charakteryzuje się większą czułością i swoistością niż ultrasonografia dopplerowska w wykrywaniu większości zmian naczyniowych na odcinku zewnątrzczaszkowym (poziom dowodów A). Pozwala ono też na nieinwazyjne rozpoznanie większości istotnych zmian, powodujących niedrożność naczyń wewnątrzczaszkowych (poziom dowodów B). Jest również przydatne w wykrywaniu tętniaków mózgowych (poziom dowodów A) i rozwarstwienia zewnątrzczaszkowych odcinków tętnic (poziom dowodów B). Nie może być jednak wykonywane u pacjentów z wszczepionym symulatorem serca, niektórymi rodzajami implantów metalowych i u osób uczulonych na stosowane podczas badania środki kontrastowe, a także w niektórych przypadkach ciężkiej klaustrofobii.

ANGIOGRAFIA TOMOGRAFII KOMPUTEROWEJ WPROWADZENIE I METODY

Rozwój techniczny tomografii komputerowej, jaki dokonał się w ostatniej dekadzie, począwszy od techniki jednorzędowej do obrazowania z użyciem wielu rzędów detektorów (4-, 8-, następnie 16- i obecnie 64-rzędowych), pozwolił skrócić czas uzyskiwania obrazów i poprawił rozdzielczość przestrzenną, co prawdopodobnie jest najważniejszym czynnikiem odpowiadającym za różnice związane z zastosowaniem tej techniki w poszczególnych, opublikowanych badaniach.¹⁸¹⁻¹⁸³ W celu zoptymalizowania metody wielu autorów oceniało w swoich badaniach odpowiednie parametry skanowania obrazu.¹⁸⁴⁻¹⁸⁶ Ogólnie, angiografia CT (CTA) charakteryzuje się dwukrotnie większą rozdzielczością obrazu niż MRA, ale odpowiada jedynie połowie rozdzielczości klasycznej angiografii.¹⁸⁷ Ze wzrostem liczby rzędów detektorów stosowanych w badaniu tomografii komputerowej i zastosowaniem lampy rentgenowskiej o rozmiarze ogniska $\leq 0,5$ mm, rozdzielczość przestrzenna obrazu uzyskanego w badaniu CTA będzie powoli osiągać jednak rozdzielczość klasycznej angiografii.^{183,187-189} Czas konieczny do obróbki obrazów uzyskanych w badaniu CTA jest podobny do czasu w MRA. Ponieważ obie metody pozwalają na uzyskiwanie statycznych obrazów dotyczących anatomii naczyń, stają się w porównaniu z DSA mniej przydatne w ocenie szybkości i kierunku przepływu krwi oraz wydajności obocznego unaczynienia tkanki narażonej na niedokrwienie.

DOKŁADNOŚĆ CTA

Angiografia CT jest często stosowaną metodą w ocenie zwężenia tętnic szyjnych na odcinku zewnątrzczaszkowym. Wyniki dużej metaanalizy wykazały, że czułość tej metody w wykrywaniu istotnych zwężeń w porównaniu z subtrakcyjną angiografią cyfrową (DSA) wynosi $>80\%$, a swoistość $>90\%$.¹¹⁸ W jednym badaniu czułość i swoistość techniki CTA (100%) oraz DSA w rozpoznawaniu dużego zwężenia tętnicy szyjnej były jednakowe.¹⁹⁰ Z kolei w innym czułość metody CTA wynosiła 89%, swoistość 91%, a jej dokładność w porównaniu z DSA w rozpoznawaniu zwężenia tętnicy szyjnej $>50\%$ osiągała 90%.¹⁹¹ W badaniu przeprowadzonym przez Berga i wsp.¹⁹² skuteczność angiografii CT okazała się porównywalna ze skutecznością DSA w wykrywaniu istotnej choroby tętnicy szyjnej. Porównując obie te metody, Leclerc i wsp.¹⁹³ stwierdzili z kolei, że przy użyciu angiografii CT prawidłowa ocena stopnia stenozy była możliwa w 88-90% przypadków. Odróżnienie bardzo dużego zwężenia (objaw sznurka) od całkowitej niedrożności jest bardzo ważne ze względu na możliwość udrożnienia zwężonej tętnicy metodą chirurgiczną lub poprzez angioplastykę i założenie stentu, co nie jest możliwe w przypadku niedrożności, chyba że dotyczy to fazy nadostrej zamknięcia naczynia. Angiografia CT okazała się bardzo dokładną metodą uwidoczniającą światło naczynia, chociaż nie tak dobrą, jak cyfrowa angiografia subtrakcyjna.¹⁹⁴ W niektórych przypadkach pozwalała jednak na dokładniejszą ocenę stopnia stenozy tętnicy szyjnej, zwłaszcza w przypadku dużych zwężeń.¹⁹⁵ CTA wyraźnie przewyższa ultrasonografię dopplerowską w odróżnianiu niedrożności tętnicy szyjnej od jej znacznego zwężenia.¹⁹⁶ Natomiast pod względem oceny morfologii blaszki miażdżycowej czułość angiografii CT w wykrywaniu owrzodzonych zmian wynosi jedynie 60%.¹⁹⁷

Wyniki kilku badań wykazały, że CTA jest bardzo wiarygodnym badaniem w wykrywaniu niedrożności naczyń wewnątrzczaszkowych, charakteryzującym się pod tym względem czułością 92-100%, swoistością 82-100% oraz dodatnią wartością predykcyjną wynoszącą 91-100%.^{20,21,172,198} W badaniu z udziałem pacjentów z ostrym udarem mózgu Lev i wsp.²⁰ wykazali, że dokładność badania CTA w wykrywaniu zakrzepu wewnątrzczaszkowego jest porównywalna z DSA. Według opublikowanych danych czułość angiografii CT w ocenie zwężenia naczyń wewnątrzczaszkowych jest nieco mniejsza niż w przypadku niedrożności i wynosi 78-100%, przy czym swoistość metody pod tym względem obejmuje zakres 82-100%, zaś dodatnia wartość predykcyjna wynosi 93%.^{20,171,172,198}

Badanie CTA przewyższa przezczaszkową ultrasonografię dopplerowską w rozpoznawaniu stenozy i niedrożności naczyń. W prospektywnych badaniach przeprowadzonych przez Suwanwela i wsp.¹⁹⁹ oraz Grafa i wsp.²⁰⁰ z udziałem odpowiednio 70 i 103 pacjentów CTA okazała się lepszą metodą wykrywania zmian powodujących zwężenie lub niedrożność naczyń wewnątrzczaszkowych, przy czym badanie dopplerowskie charakteryzowało się dużą częstością występowania wyników fałszywie ujemnych.¹⁹⁹ Suwanweli i wsp.¹⁹⁹ wykazali, że angiografia CT pozwoliła na wykrycie stenozy tętnicy

środkowej mózgu u 81% pacjentów (przy zastosowaniu metody TCD odsetek ten wynosił 41%), przy czym zwężenie w dystalnym odcinku M1 lub M2 tętnicy stwierdzono u 53% chorych poddanych badaniu angiografii CT i u 24% chorych, u których wykonano TCD.

Według najnowszych publikacji, pod względem czułości i swoistości w wykrywaniu zwężenia i niedrożności naczyń wewnątrzczaszkowych przedniego kręgu unaczynienia angiografia CT jest nie tylko metodą porównywalną z cyfrową angiografią subtrakcyjną, ale charakteryzuje się większą czułością i dodatnią wartością predykcyjną niż badanie rezonansu magnetycznego trójwymiarową techniką TOF w ocenie odcinka skalistego i jamistego tętnicy szyjnej wewnętrznej. CTA wydaje się przewyższać tę ostatnią metodę pod względem czułości i dodatniej wartości predykcyjnej zarówno w ocenie zwężenia (MRA=70 i 65%), jak i niedrożności tętnicy (MRA=87 i 59%).¹⁷¹ Wyniki niektórych badań sugerują, że w porównaniu z angiografią MR CTA może być dokładniejszą metodą wykrywania stenozy tętnic tylnego kręgu unaczynienia w przypadkach, w których dochodzi do zwolnienia przepływu.¹⁹⁵ Dodatkowo w badaniu Basha i wsp.¹⁷¹ częstość uzyskiwania wyników fałszywie dodatnich w badaniu tętnic tylnego kręgu metodą cyfrowej angiografii subtrakcyjnej wynosiła 7 (6%) na 115 przypadków, a technika CTA była skuteczniejsza zarówno od angiografii MR, jak i DSA w wykrywaniu tego typu zmian w przypadkach, gdy dochodziło do zwolnienia lub wyrównania prędkości przepływu. Z kolei Hirai i wsp.¹⁷² wykazali, że częstość występowania wyników fałszywie dodatnich dotyczących występowania zwężenia tętnicy wynosiła 13% w przypadkach obecności silnie uwapnionych zmian miażdżycowych. Skutta i wsp.¹⁹⁸ stwierdzili, że w przypadku takich zmian angiografia CT była najmniej dokładna pod względem ilościowej oceny zwężenia. W przeciwieństwie do tego Bash i wsp.¹⁷¹ stwierdzili, że obecność zwapnień w obrębie blaszek miażdżycowych nie zmniejsza czułości i swoistości metody, przy odpowiednim dostosowaniu okna i poziomu uzasadniającym powstawanie artefaktów, często towarzyszących obecności silnie uwapnionych zmian miażdżycowych. Wyniki badania przeprowadzonego przez Basha i wsp.¹⁷¹ sugerują potencjalne korzyści z wykonywania opóźnionego badania CTA w przypadkach, gdy metodą DSA stwierdzono okluzję tętnicy w obrębie tylnego kręgu unaczynienia. Autorzy ci postulują, że przewaga angiografii CT nad DSA wynika z dłuższego czasu koniecznego do wykonania CTA, które pozwala ocenić 9 do 12 okresów krążenia wewnątrzczaszkowego (przy użyciu jednorzędowego systemu detektorowego) w przeciwieństwie do jednego okresu (5 do 7 sekund), jaki obejmuje rutynowe badanie DSA. Ten dodatkowy czas umożliwił przepłynięcie większej ilości środka kontrastowego przez miejsce zwężenia w celu zakontrastowania dystalnego odcinka tętnicy.

Wyniki nowych badań wykazały, że CTA może być równie czułą i swoistą metodą jak DSA w wykrywaniu i ocenie tętniaków wewnątrzczaszkowych.²⁰¹ Według najnowszych prac porównujących CTA i DSA, czułość i swoistość CTA w wykry-

waniu tętniaków wynosi >90% do 95%.²⁰²⁻²⁰⁶ W niektórych przypadkach angiografia CT pozwala na uwidocznienie malformacji niewykrytych w DSA.^{207,208} Skuteczność angiografii CT w wykrywaniu tętniaków porównywalna ze skutecznością cyfrowej angiografii subtrakcyjnej świadczy o istotnie większej rozdzielczości CTA w porównaniu z angiografią rezonansu magnetycznego (MRA).

Podsumowując, dostępne dane potwierdzają, że CTA jest bezpieczną i dokładną techniką obrazowania większości naczyń zewnątrz- i wewnątrzczaszkowych pod kątem zwężenia lub okluzji (poziom dowodów A) oraz wykrywania tętniaków wewnątrzczaszkowych (poziom dowodów A). W większości przypadków dokładność tej metody jest równa lub większa niż angiografii MR, w niektórych przypadkach jest porównywalna lub większa niż w przypadku DSA (poziom dowodów A). Zastosowanie nowych aparatów tomograficznych z większą liczbą rzędów detektorów może w przyszłości dodatkowo poprawić dokładność metody. Ponieważ w trakcie wykonywania badania CTA konieczne jest dożylnie podanie dużej ilości substancji kontrastującej, jego zastosowanie może być ograniczone u pacjentów uczulonych na środki kontrastowe i z niewydolnością nerek.

ANGIOGRAFIA MÓZGOWA

Cyfrowa angiografia subtrakcyjna (DSA) pozostaje złotym standardem w wykrywaniu wielu zmian i chorób naczyń mózgowych. Rzeczywiście, w wielu badaniach, których wyniki przedstawiono powyżej, technika DSA służyła jako diagnostyczna metoda porównawcza dla innych metod obrazowania. W przeglądzie opublikowanym przez Barra oraz Culebrasa i wsp. podsumowano dane dotyczące kwestii technicznych i klinicznych związanych z zastosowaniem DSA.^{209,210} W przypadku większości chorób naczyniowo-mózgowych rozdzielczość, czułość i swoistość tej metody jest taka sama lub większa niż innych nieinwazyjnych metod obrazowania.²⁰⁹⁻²¹⁴ Sytuację tę obserwuje się w większości przypadków zwężenia lub rozwarstwienia tętnic, małych malformacji tętniczo-żylnych, waskulopatii lub zapalenia naczyń, a także przy ocenie krążenia obocznego. Wyjątek stanowią tętniaki wewnątrzczaszkowe, w przypadku których ze względu na możliwość obrazowania w wielu projekcjach angiografia CT okazała się metodą porównywalną lub nawet lepszą pod względem wykrywania zmian o dużych rozmiarach, a w niektórych przypadkach pozwala na wykrycie małych tętniaków niewidocznych w badaniu DSA.²⁰¹⁻²⁰⁸

Cyfrowa angiografia subtrakcyjna jest badaniem inwazyjnym i może być związana z wystąpieniem poważnych powikłań, takich jak udar mózgu i zgon. W większości badań częstość występowania trwałego deficytu neurologicznego lub zgonu u pacjentów poddanych badaniu DSA wynosiła <1%.^{215,216} W badaniu obejmującym największą liczbę przypadków wskaźnik ten wynosił <0,2%.²¹⁷ Wykonywanie angiografii u pacjentów uczulonych na środki kontrastowe lub z niewydolnością nerek jest złożonym problemem, ale w niektórych przypadkach może być dopuszczalne z zachowaniem odpowiednich środków ostrożności.

ZNACZENIE NACZYNIOWYCH BADAŃ OBRAZOWYCH U PACJENTÓW Z OSTRYM UDAREM MÓZGU

Postęp w leczeniu ostrego udaru mózgu następował bardzo powoli i jest oczywiste, że jednofazowa tomografia komputerowa mózgu jest metodą niewystarczającą do odpowiedniej kwalifikacji pacjentów do leczenia.^{4,5} Na przykład pacjenci, u których stwierdza się objaw hiperdensyjnej tętnicy środkowej mózgu, wskazujący na obecność zakrzepicy w świetle naczynia, nie odpowiadają satysfakcjonująco na dożylnie podane tkankowe aktywatory plazminogenu (tPA), ale mogą odnieść większe korzyści z leczenia drogą dotętniczą.^{52,218-220} Podobną, słabą odpowiedź na leczenie farmakologiczne i gorsze wyniki leczenia obserwowano w przypadkach zamknięcia proksymalnego odcinka tętnicy, potwierdzonego w TCD²²¹ lub CTA.²²² Przeprowadzone ostatnio japońskie badanie randomizowane, oceniające skuteczność urokinazy podawanej dotętniczo (MELT: MCA Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial) wykazało, że na wynik leczenia miała wpływ lokalizacja skrzepliny.^{223,224} Na podstawie analizy retrospektywnej, obejmującej pacjentów z objawem hiperdensyjnej tętnicy środkowej mózgu, porównującej wyniki leczenia za pomocą tPA w zależności od drogi podania leku (dożylna *vs* dotętnicza), wykazano poprawę wyników końcowych terapii przy wykorzystaniu drogi dotętnicznej, mimo że w większości tych przypadków lek podawano później (<3 godzin w grupie leczonej dożylnie *vs* <6 godzin w grupie leczonej dotętniczo).²²⁰ Istnieje zatem silne uzasadnienie wykonywania naczyniowych badań obrazowych u pacjentów z ostrym udarem mózgu podczas wstępnej diagnostyki obrazowej mózgu, w celu selekcji pacjentów pod kątem najlepszej metody terapeutycznej i oceny rokowania, nawet u pacjentów, u których czas trwania objawów nie przekracza 3 godzin. W wielu ośrodkach, takich jak ośrodek zespołu Simsa, postępowanie takie jest praktykowane rutynowo od lat.²²² Odpowiednie zalecenia zostały opracowane przez grupę Acute Stroke Imaging Research Group²⁴ i American College of Chest Physicians.²²⁵ Jednak przy takim postępowaniu, zwłaszcza w przypadku pacjentów, u których objawy udaru trwają <3 godzin, należy pamiętać o konieczności nieopóźniania dożylnego podania tPA, jeżeli jest to leczenie z wyboru, a także o wymogu obecności w ośrodku wyszkolonego personelu, umiającego prowadzić leczenie dotętnicze, jeżeli taka metoda zostanie wybrana.

PODSUMOWANIE

BADANIE NACZYŃ W ODCINKU ZEWNĄTRZCZASZKOWYM

1. W przypadku pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu istotna jest szybka ocena zewnątrzczaszkowych naczyń domózgowych, co ma na celu określenie mechanizmu wystąpienia udaru, a przez to potencjalne zapobieganie jego nawrotowi. Dodatkowo sporadycznie zabieg endarterektomii lub angioplastyki lub stentowania wykonywany jest w trybie pilnym, co wymaga odpowiedniej diagnostyki obrazowej (poziom dowodów B).

2. Główne wewnątrzczaszkowe naczynia domózgowe mogą być zobrazowane za pomocą kilku technik nieinwazyjnych,

takich jak badanie ultrasonograficzne, CE-MRA, angiografia CT i cyfrowa angiografia subtrakcyjna. Chociaż każda z nich charakteryzuje się pewnymi zaletami i przewagą w pewnych sytuacjach klinicznych, wyniki badań nieinwazyjnych są zgodne z wynikami uzyskanymi metodą cyfrowej angiografii subtrakcyjnej w 85-90% przypadków (łączy poziom dowodów A).

3. Badanie ultrasonograficzne jest przydatną metodą przesiewową, służącą do oceny miejsca rozwidlenia tętnicy szyjnej i pomiaru prędkości przepływu krwi, ale charakteryzuje się ograniczoną zdolnością do obrazowania naczyń zewnątrzczaszkowych w odcinku proksymalnym i dystalnym względem rozwidlenia (poziom dowodów A). Zastosowanie tej metody jako jedynej badania może prowadzić do niewłaściwej oceny stopnia zwężenia tętnicy, co może mieć wpływ na wybór metody leczenia farmakologicznego i chirurgicznego (poziom dowodów A). Uzupelnienie badania ultrasonograficznego techniką CE-MRA nadal skutkuje niewłaściwą kwalifikacją pacjentów do grupy leczonej chirurgicznie w 17% przypadków (poziom dowodów B).

4. W porównaniu z badaniem ultrasonograficznym CE-MRA i angiografia CT wydają się bardziej czułe i swoiste oraz dokładniejsze w obrazowaniu zewnątrzczaszkowych naczyń domózgowych (poziom dowodów A).

5. DSA pozostaje nadal optymalną techniką obrazowania naczyń mózgowych, zwłaszcza przy podejmowaniu decyzji o wyborze metody leczenia inwazyjnego (poziom dowodów A). DSA pozwala na uzyskanie cennych informacji dotyczących nie tylko chorób naczyniowych, ale i stanu krążenia obocznego, perfuzji i innych bezobjawowych zmian w obrębie naczyń, które mogą wpływać na sposób postępowania z pacjentem. Wykonywanie angiografii DSA jednak wiąże się z ryzykiem, aczkolwiek niewielkim (<1%), wystąpienia poważnych powikłań, takich jak udar mózgu lub zgon.

OCENA NACZYŃ WEWNĄTRZCZASZKOWYCH

1. Obrazowanie naczyń wewnątrzczaszkowych u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu i czasem trwania objawów <3 godzin jest bardzo ważnym elementem diagnostyki, pomocnym w podejmowaniu decyzji o dożylnym podaniu środka trombolitycznego lub leczeniu drogą dotętniczą z zastosowaniem lub bez urządzeń mechanicznych (poziom dowodów B). Należy jednak pamiętać, że diagnostyka obrazowa nie może opóźnić dożylnego leczenia trombolitycznego, jeśli jest ono u danego chorego metodą terapeutyczną z wyboru. Poza tym takie postępowanie z góry zakłada dostępność i dyspozycyjność wyszkolonego personelu, umiającego wykonywać zabiegi endowaskularne, co umożliwi leczenie drogą dotętniczą.

2. Naczyniowa diagnostyka obrazowa u pacjentów z ostrym udarem mózgu o czasie trwania objawów przekraczającym 3 godziny, u których rozważa się leczenie dotętnicze, jest absolutnie konieczna i ma na celu ocenę obecności zmian zakrzepowych podatnych na tego typu terapię (poziom dowodów A).

3. Diagnostyka obrazowa u pacjentów z ostrym udarem mózgu może być przeprowadzona szybko i w sposób nieinwazyjny za pomocą angiografii CT lub angiografii MR. W przy-

padku okluzji dużych naczyń podstawy czaszki metody te są prawie tak samo dokładne jak cyfrowa angiografia subtrakcyjna (poziom dowodów A).

4. W diagnostyce obrazowej pacjentów z długotrwałym zwężeniem i niedrożnością tętnic najlepszą metodą jest CE-MRA, CTA i DSA. Techniki CTA i DSA charakteryzują się większą dokładnością w określaniu stopnia stenozы tętnicy, przy czym DSA przewyższa CTA (poziom dowodów A).

5. W diagnostyce obrazowej naczyń wewnątrzczaszkowych pod kątem obecności tętniaka najbardziej przydatna jest technika CE-MRA, CTA lub DSA, przy czym te dwie ostatnie charakteryzują się większą dokładnością niż MRA (poziom dowodów A).

6. Przechwytowa ultrasonografia dopplerowska jest przydatną metodą monitorowania rozwoju skurczu dużych naczyń podstawy mózgu (poziom dowodów A) i rozpoznawania dużego zwężenia tętnic, chociaż CTA, MRA i DSA cechują się większą dokładnością w wykrywaniu zmian powodujących niedrożność lub zwężenie naczyń (poziom dowodów A). Metoda TCD jest również przydatna w ocenie stanu naczyń mózgowych u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (poziom dowodów A).

7. Cyfrowa angiografia subtrakcyjna nadal pozostaje optymalną metodą obrazowania większości zmian w obrębie naczyń wewnątrzczaszkowych i oceny stanu krążenia obocznego (poziom dowodów A).

ZALECENIA

I. Badanie naczyń wewnątrzczaszkowych

A. Koło Willisa

1. Ostrą zakrzepicę dużych naczyń wewnątrzczaszkowych najlepiej obrazuje angiografia CT, DSA i MRA. Każda z tych metod znacznie przewyższa czułością badania nieobrazujące naczyń, jak jednofazowa tomografia komputerowa i sekwencja FLAIR lub gradient-echo rezonansu magnetycznego. Wymienione na początku badania są zalecane w wymienionych wskazaniach (klasa zaleceń I, poziom dowodów A).
2. W przypadku pacjentów z ostrym udarem mózgu o czasie trwania objawów <3 godzin wykonanie badania obrazującego naczynia jest prawdopodobnie wskazane we wstępnej fazie procesu diagnostycznego, jeżeli nie opóźni to dożylnego leczenia trombolitycznego i pod warunkiem dyspozycyjności personelu wyszkolonego w zakresie leczenia metodą dotętnniczą w przypadku, gdy na podstawie wyników badań dodatkowych takie leczenie jest brane pod uwagę (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów B).
3. W przypadku pacjentów z ostrym udarem mózgu i czasem trwania objawów >3 godziny zaleca się wykonanie badania obrazowego naczyń we wstępnej fazie procesu diagnostycznego, zwłaszcza jeżeli rozważa się leczenie trombolityczne drogą dotętnniczą lub wykonanie mechanicznej trombektomii (klasa zaleceń I, poziom dowodów A).

4. W celu wykrycia zwężenia naczynia lub tętniaka zaleca się wykonanie angiografii CT lub cyfrowej angiografii subtrakcyjnej (klasa zaleceń I, poziom dowodów A), natomiast badanie MRA jest w tym przypadku mniej dokładne, choć może być przydatne (klasa IIa, poziom dowodów A).

5. Chociaż przechwytowa ultrasonografia dopplerowska może być stosowana jako nieinwazyjna metoda wykrywania skurczu naczyniowego lub stenozы u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową i innymi chorobami tętnic (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów A), CTA i DSA są dokładniejsze w określaniu stopnia zwężenia i powinny być wykonywane w celu ustalenia ostatecznego rozpoznania (klasa zaleceń I, poziom dowodów A). Angiografia MR jest w tym przypadku mniej dokładną metodą niż CTA i DSA, ale może być przydatna (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów A).

B. Dystalne odcinki naczyń wewnątrzczaszkowych

W rozpoznawaniu ostrej zakrzepicy dystalnych gałęzi tętnic wewnątrzczaszkowych, a także podostrych lub przewlekłych zmian zwężających światło naczynia, skurczu i zapalenia naczyń, cyfrowa angiografia subtrakcyjna przewyższa CTA i MRA i dlatego powinna być w tych przypadkach badaniem z wyboru (klasa zaleceń I, poziom dowodów A).

II. Badanie naczyń zewnątrzczaszkowych

A. W przypadku pacjentów, u których rozważa się leczenie chirurgiczne (endarterektomia) lub endowaskularne (angioplastyka i stentowanie), ocena zwężenia domózgowych tętnic zewnątrzczaszkowych nie powinna opierać się jedynie na badaniu ultrasonograficznym (klasa zaleceń III, poziom dowodów A).

B. Ocena stopnia stenozы i kwalifikacja pacjentów do leczenia chirurgicznego lub endowaskularnego:

1. W celu oceny stopnia stenozы tętnic zaleca się wykonanie cyfrowej angiografii subtrakcyjnej (klasa zaleceń I, poziom dowodów A).
2. W celu określenia stopnia stenozы można stosować techniki nieinwazyjne (ultrasonografia, CTA i MRA), ale charakteryzują się one mniejszą dokładnością oceny w porównaniu z DSA, co może zwiększać ryzyko zastosowania niewłaściwego leczenia (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów B).

C. Chociaż angiografia CT (przy braku nasilonych zwapnień) i angiografia MR są bardzo dokładnymi metodami w rozpoznawaniu rozwarstwienia tętnic (CTA prawdopodobnie przewyższa pod tym względem MRA), złotym standardem w tych przypadkach nadal pozostaje cyfrowa angiografia subtrakcyjna i to ona powinna być wykonywana w celu ustalenia ostatecznego rozpoznania (klasa I, poziom dowodów A).

D. W wykrywaniu dużego stopnia zwężenia tętnicy (objaw sznurka) najdokładniejszą metodą oceny jest DSA, a następnie CTA. Obie te metody mogą być w tych przypadkach przydatne (klasa IIa, poziom dowodów B).

Obrazowanie przepływu mózgowego

W dotychczasowych doniesieniach porównano aspekty techniczne różnych metod obrazowania przepływu mózgowego²²⁶ i przedstawiono wytyczne oraz zalecenia dotyczące ich zastosowania klinicznego u pacjentów z niedokrwieniem mózgu.²²⁷ W tym rozdziale przedstawiono analizę i rozszerzono te wytyczne w kontekście aktualnej praktyki klinicznej i badań terapeutycznych, wykorzystując nowsze rozszerzone definicje poziomu dowodów (tab. 1) i siły zaleceń (tab. 2). W tej części opracowania skoncentrowano się na przypadkach, w których czas trwania objawów udaru przekracza 3 godziny, ponieważ u osób z objawami trwającymi krócej istnieje zaakceptowana metoda leczenia (dożylnie podanie tPA), wymagająca jedynie wykonania jednofazowego badania CT, chociaż w celu udoskonalenia diagnostyki sugerowano wykonywanie w tych przypadkach innych badań obrazujących tkankę mózgową i naczynia wewnątrzczaszkowe. Jednak potencjalne zastosowanie trombolizy dotętnicznej lub wykonanie mechanicznej trombektomii u pacjentów, u których objawy udaru trwają ponad 3 godziny, wymaga przeprowadzenia bardziej zaawansowanych badań obrazowych w celu właściwej kwalifikacji pacjentów do leczenia przy zachowaniu akceptowalnego współczynnika korzyści i ryzyka.

POTENCJALNE ZNACZENIE OBRAZOWANIA PERFUZJI U PACJENTÓW Z OSTRYM UDAREM MÓZGU

Potencjalne korzyści związane z obrazowaniem perfuzji u pacjentów z ostrym udarem mózgu obejmują: (1) identyfikację obszarów mózgu o bardzo małym mózgowym przepływie krwi (cerebral blood flow, CBF), reprezentujących rdzeń (obszar prawdopodobnie nieodwracalnie niedokrwiony, nawet w przypadku reperfuzji), którego obecność wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwotoku po zastosowaniu trombolizy, (2) identyfikację obszarów niedokrwienia (analogicznie do fizjologicznej penumbry, czyli obszaru ostrego potencjalnie odwracalnego niedokrwienia, narażonego na wystąpienie zmian zawałowych w przypadku braku reperfuzji), które mogą być uratowane dzięki zastosowaniu leczenia trombolitycznego drogą dotętniczną w okresie przekraczającym standardowe, 3-godzinne okno czasowe obowiązujące w przypadku leczenia dożylnego, (3) kwalifikację pacjentów z niedokrwieniem mózgu do leczenia innymi dostępnymi metodami, takimi jak indukowanie hipertensji lub mechaniczne usuwanie skrzepliny, (4) podejmowanie decyzji odnośnie do ścisłego monitorowania stanu pacjentów z uwidocznionym dużym obszarem nieprawidłowej perfuzji w obrębie mózgu, i (5) ustalenie postępowania w przypadku pacjentów, którzy obudzili się z objawami udaru mózgu i u których w związku z tym nie jest znany dokładny czas jego wystąpienia.²²⁸ Technika obrazowania przepływu mózgowego może być również przydatna przy kwalifikacji pacjentów do badań klinicznych. Stosowane na modelu zwierzęcym obiecujące środki neuroprotektoryjne nie były dotąd skutecznie stosowane u ludzi.²²⁹ Pojawia się jednak coraz więcej doniesień sugerujących, że niedokrwiony, potencjalnie możliwy do uratowania

obszar penumbry jest doskonałym celem leczenia neuroprotektoryjnego, wymagającym jednak właściwej kwalifikacji pacjentów.²³⁰⁻²³²

Potencjalne znaczenie badań obrazujących perfuzję mózgu w określaniu sposobu postępowania zostało dobrze zilustrowane w opublikowanym ostatnio badaniu DIAS (Desmoteplase In Acute Ischemic Stroke – faza II). W badaniu tym jako wstępne kryterium kwalifikacji do leczenia trombolitycznego drogą dożylną z użyciem środka zawierającego jąd nietoperza wampira, wykorzystywano różnicę pomiędzy obrazami dyfuzyjnymi i perfuzyjnymi rezonansu magnetycznego (tzw. diffusion/perfusion mismatch). Badanie wykazało znaczną różnicę w przebiegu choroby między grupą pacjentów nieleczonych a grupą chorych leczonych w okresie do 9 godzin od wystąpienia udaru przy liczności próby wynoszącej kilkadziesiąt osób (poziom dowodów B).⁸ W przeciwieństwie do tych wyników w oryginalnym badaniu (National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study), obejmującym setki pacjentów, wykazano mniejsze korzyści z leczenia wdrożonego przy uwzględnieniu 3-godzinnego okna czasowego.² Chociaż różnice te mogą odzwierciedlać skuteczność stosowanego leku, mogą również dowodzić znaczenia właściwej kwalifikacji pacjentów na podstawie wyników zaawansowanych badań obrazowych. W celu rozróżnienia tych dwóch czynników konieczne będzie przeprowadzenie dalszych badań.

Kolejnych dowodów (poziom B), wskazujących na korzystną rolę badania zjawiska mismatch w rozszerzaniu okna czasowego, w którym dopuszczone byłoby wdrożenie dożylnego leczenia trombolitycznego, dostarczyły opublikowane ostatnio wyniki badania DEDAS (Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke)²³³ i German Multicenter Study.²³⁴ Wraz z udostępnieniem wyników innych, prowadzonych obecnie prospektywnych badań randomizowanych, w tym badania EPITHET (Echoplanar Imaging Thrombolysis Evaluation Trial), DEFUSE (DWI Evolution For Understanding Stroke Etiology), MR RESCUE (MR and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy) i III fazy badania DIAS, prawdopodobnie nastąpi rozszerzenie wskazań do wykonywania badań obrazujących zaburzenia perfuzji, opartych na technice rezonansu magnetycznego bądź tomografii komputerowej u pacjentów z ostrym udarem mózgu. Rzeczywiście, wyniki 7-ośrodkowego badania DEFUSE sugerują, że w przypadku pacjentów, u których stwierdza się zjawisko różnicy dyfuzyjno-perfuzyjnej w badaniu MR, dożylnie leczenie trombolityczne z użyciem tPA może być stosowane bezpiecznie i skutecznie nawet do 6 godzin od wystąpienia objawów udaru.²³⁵

OCENA OBSZARU RDZENIA I PENUMBRY

Ocena anatomiczna obszaru penumbry niedokrwiennej wyraźnie zależy od rodzaju zastosowanej metody diagnostycznej^{232,235,236} i dokładności oceny. Dlatego jej rozmiar, określony za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej (positron emission tomography, PET) z zastosowaniem flumazenilu nie odpowiada wielkości obszaru uwidocznionego za pomocą techniki rezonansu magnetycznego z oceną zjawiska

DWI/PWI mismatch.^{237,238} Nawet w przypadku zastosowania jednej metody różnicę ocenianych parametrów mogą prowadzić do zmiennej oceny obszaru penumbry. Na przykład wyniki wielu badań wykazały, że ocena zaburzeń mózgowego przepływu krwi jest bardziej użyteczna niż pomiar średniego czasu przejścia (mean transit time, MTT) w odróżnieniu żywego i martwego obszaru penumbry. Jest to zgodne z faktem, że parametr MTT stanowi wskaźnik zaburzeń krążenia. Różnego stopnia upośledzenie perfuzji nie powoduje niedokrwienia mózgu, ponieważ niedokrwienie jest metaboliczną konsekwencją niedoboru metabolitów energetycznych w stosunku do lokalnego zapotrzebowania.^{15,239-242} Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach wykazały znaczenie wartości progowej spadku CBF jako czynnika predykcyjnego uszkodzenia tkanki nerwowej w udarze mózgu. Określenie tej wartości jest istotne dla właściwej oceny obszaru penumbry.²⁴³ Obecność obszaru zaburzeń perfuzji przewyższającego rozmiarem ognisko widoczne w badaniu DWI jest jakościowym wskaźnikiem ryzyka rozprzestrzenienia się niedokrwienia, chociaż nie ma wartości predykcyjnej w określaniu rozmiaru tego procesu.²⁴⁴ Jednak trudności dotyczące rzeczywistej oceny ilościowej perfuzji w badaniu MR (MR perfusion, MRP) poważnie ograniczają zdolność metody w określaniu wartości progowej, która pozwala na dokładne zróżnicowanie rdzenia od penumbry w obszarze nieprawidłowej perfuzji. Badanie techniką MRP pozostaje bardzo czułą, a przez to przydatną, metodą wykrywania obszarów zaburzeń perfuzji, przy podejmowaniu decyzji odnośnie do postępowania leczniczego. Jednak jej swoistość w przewidywaniu stopnia uszkodzenia tkanki jest mała, a w większości, choć nie we wszystkich, przypadkach, przeszacowuje ostateczny rozmiar obszaru zawału (final infarct volume, FIV).²⁴⁵⁻²⁴⁷ Dlatego w wielu ostatnich doniesieniach podkreślono konieczność ilościowej oceny obszaru penumbry, pozwalającej na przewidywanie wielkości ogniska zawałowego,²⁴⁸⁻²⁵⁰ co, jak zostanie omówione poniżej, może wymagać zastosowania innych niż MRP technik obrazowania.

W niektórych ośrodkach decyzję o leczeniu trombolitycznym w okresie >3, a zwłaszcza 6 godzin od wystąpienia udaru opiera się na podstawie ilościowej oceny zjawiska mismatch pomiędzy widocznym rdzeniem a obszarem penumbry niedokrwiennej.¹⁶ Mimo zachęcających wyników III fazy badania DIAS teoria ta musi zostać sprawdzona w dużych badaniach klinicznych dostarczających dowodów o poziomie wiarygodności A. W oczekiwaniu na wyniki takich badań, jak EPITHET i faza II badania DIAS, oceniających wpływ zjawiska mismatch między rdzeniem a obszarem penumbry na rozszerzanie okna czasowego, w którym można zastosować dożylnie leczenie trombolityczne, niektórzy autorzy proponują już ostrożnie wykorzystywanie zaawansowanych technik rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych u pacjentów nieuczestniczących w badaniach klinicznych.^{55,251} Autorzy ci wskazują na możliwość uwidocznienia obszaru potencjalnie odwracalnego niedokrwienia w okresie 3 do 6 godzin od wystąpienia udaru u >80% pacjentów.^{252,253}

W rzeczywistości obszar ten często może zostać uwidoczniony u chorych, u których czas trwania objawów udaru nie przekracza 3 godzin, a wartość badań obrazujących perfuzję może być w tym wczesnym okresie niewielka.^{252,253} Wielu autorów sugeruje, że zjawisko różnicy dyfuzyjno-perfuzyjnej w badaniu MR stwierdza się u co najmniej 50% pacjentów w ciągu 24 godzin od wystąpienia udaru.²⁵⁴⁻²⁵⁶

Głównym zadaniem jest określenie, czy badanie techniką perfuzyjną pozwala na uzyskanie informacji ułatwiających podejmowanie decyzji odnośnie do postępowania i poprawy wyników leczenia pacjentów z udarem mózgu. Jeśli tak, czy będzie to technika oceny ilościowej, czy jakościowej? Istnieje wiele technik perfuzyjnych, należy więc określić, która z nich dostarcza najbardziej spójnych informacji i jest najdokładniejsza. W niniejszym artykule przedstawiono systematyczny przegląd piśmiennictwa dotyczącego tych metod obrazowania.

TECHNIKI OBRAZOWANIA PERFUZJI

Istnieją dwie główne metody obrazowania perfuzji. Starsza obejmuje techniki wykorzystujące stosowanie rozpuszczalnego znacznika, natomiast nowsza dożylnego środka kontrastowego, który przy założeniu braku uszkodzenia bariery krew-mózg pełni rolę niedyfundującego znacznika. Pierwsza metoda jest reprezentowana przez tomografię emisyjną pojedynczego fotonu (single-photon emission computed tomography, SPECT) i ksenonową tomografię komputerową (xenon-enhanced CT, XeCT), natomiast druga obejmuje badanie perfuzyjne CT (CTP) i badanie perfuzyjne MR (MRP).

TOMOGRAFIA EMISYJNA POJEDYNCZEGO FOTONU PODSTAWY METODY

W badaniu SPECT stosuje się radioizotop podawany drogą dożylną, zwykle technet-99m (^{99m}Tc), który wiąże się z pewnymi nośnikami, które mają zdolność do przekraczania nienaruszonej bariery krew-mózgu i są metabolizowane przez komórki nerwowe lub gębowe. Znakowane radioizotopem nośniki są wychwytywane podczas pierwszego pasażu krwi w stopniu zależnym od wielkości mózgowego przepływu krwi (CBF) w danym czasie.²⁵⁷ Badanie wykonywane jest w ciągu kilku godzin po wstrzyknięciu radioznacznika.

SPOSÓB WYKONANIA BADANIA

Nośnikiem, do którego przyłącza się radioizotop ^{99m}Tc, jest HMPAO (oksym heksametylopropylenoaminy) lub ECD (dimer etylcysteiny). Radioizotop ^{99m}Tc i HMPAO mogą być wymieszane w dostępnych komercyjnie zestawach w ciągu 20-30 minut.²⁵⁸

Po wstrzyknięciu znacznik i nośnik dociera do komórek mózgowych wraz z prądem krwi w ciągu minuty. Badanie obrazowe mózgu, przeprowadzone w ciągu kilku godzin od iniekcji,²⁵⁷ wykonywane jest przy użyciu 2- lub 3-głowicowego systemu obrazowania SPECT. Uzyskiwanie danych zaczyna się w ciągu 5 do 10 minut po iniekcji i trwa około 5 minut. Rekonstrukcja obrazu wykonywana jest za pomocą standardowych metod sumacyjnych.

ANALIZA ILOŚCIOWA, DOKŁADNOŚĆ I RZETELNOŚĆ METODY

Nawet jeśli możliwa jest pełna ocena ilościowa, zwykle wykonuje się badanie techniką półilościową poprzez porównanie radioaktywności w określonych obszarach mózgu i homologicznych rejonach w przeciwstronnej, zdrowej półkuli lub w obszarze kontrolnym, np. w móżdżku. Założenie, że mózgowy przepływ krwi w przeciwstronnej, niezajętej półkuli mózgu jest prawidłowy, może być niewłaściwe, zwłaszcza u pacjentów z przewlekłą chorobą naczyniowo-mózgową lub skurczem naczyniowym. Ponadto w przebiegu ostrego udaru może dojść do zaburzeń mózgowego przepływu krwi w odległych obszarach zarówno niedokrwionej, jak i zdrowej półkuli, co może być przyczyną niewłaściwej oceny ilościowej tych wskaźników.^{259,260} Dokładność i rzetelność badania SPECT CBF zostały ocenione poprzez porównanie jej z innymi technikami obrazowania. Wartość względnego mózgowego przepływu krwi (relative CBF, rCBF) obliczonego na podstawie badania EDC-SPECT wykazuje liniową zależność z ocenioną w perfuzji MR, która z kolei wykazuje taką samą zależność z bezwzględną wartością CBF zmierzoną za pomocą PET. Objętość obszarów mózgu o zmniejszonej perfuzji zmierzona na podstawie badania HMPAO-SPECT istotnie koreluje z tą ocenioną w perfuzji MR (poziom dowodów B).²⁶¹⁻²⁶³

W porównaniu z MR i CT SPECT charakteryzuje się względnie małą rozdzielczością obrazu. Ze względu na dużą radioaktywność konieczne jest zebranie dużej ilości danych w krótkim czasie, co zmniejsza wrażliwość metody na artefakty związane z niewielkimi ruchami głowy.

ZASTOSOWANIE U PACJENTÓW Z OSTRYM UDAREM MÓZGU PACJENCI NIEPODDAWANI LECZENIU TROMBOLITYCZNEMU

Wyniki wielu badań wykazały skuteczność obrazowania metodą HMPAO-^{99m}Tc SPECT w wykrywaniu zaburzeń perfuzji mózgu u pacjentów z objawami ostrego udaru niedokrwiennego.²⁶²⁻²⁸⁰ Czulość tej metody, oszacowana na podstawie dwóch prospektywnych badań kontrolowanych z podwójnie ślepą próbą, wynosi 61-74%, a swoistość 88-98% (poziom dowodów A).²⁷⁶ W przypadku pacjentów nieleczonych trombolitycznie uzyskane wyniki korelowały z rozmiarem ogniska zawałowego, ciężkością deficytu neurologicznego i końcowym wynikiem leczenia oraz z objawami spontanicznej rekanalizacji (poziom dowodów A, B).^{263,267-272,279-282} SPECT umożliwiało przewidywanie wielkości obszaru zawału, co istotnie korelowało z rozmiarem ogniska zawałowego uwidocznionym w CT.²⁷² Ciężka hipoperfuzja mózgową stwierdzaną w ciągu pierwszych 6-12 godzin po wystąpieniu objawów udaru była wyraźnym czynnikiem predykcyjnym utrzymywania się dużego deficytu neurologicznego (poziom dowodów A).^{267-271,282,283} Badanie wykonane w ciągu 72 godzin od zachorowania umożliwiało dokładniejsze określenie krótkoterminowego rokowania dotyczącego stanu neurologicznego pacjenta. W przypadku późniejszego wykonania badania poprawa przepływu krwi związana ze spontaniczną rekanalizacją dawała fałszywie ujemne wyniki.²⁶⁷ W przypadku pacjentów nieleczonych trombolitycznie wartość progowa rCBF równa 0,52, obliczona na podstawie badania SPECT wykonanego ciągu pierwszych 6 godzin od wystąpienia objawów udaru, okazała się

wskaźnikiem, pozwalającym na odróżnienie ogniska zawału od obszaru, którego niedokrwienie może być odwracalne (poziom dowodów B).²⁶³ Widoczna w badaniu poprawa perfuzji spowodowana spontaniczną rekanalizacją naczynia korelowała z poprawą końcowych klinicznych wyników leczenia (poziom dowodu B).^{263,284}

Kilka badań objęło również mniej liczną grupę pacjentów, którzy otrzymali leczenie trombolityczne. W jednym z nich, w którym większość pacjentów nie otrzymała leczenia, zaś niewielka grupa była leczona streptokinazą, czulość i swoistość SPECT w ocenie lokalizacji ogniska zawałowego określonej na podstawie badania CT wykonanego po 7-10 dniach od wystąpienia udaru, wynosiły odpowiednio 79 i 95%.²⁸⁵ W innym badaniu seryjnym, w którym większość (>65%) pacjentów była leczona jedynie heparyną, czulość SPECT wykonanego w ciągu 6 godzin od zachorowania w wykrywaniu złośliwego obrzęku związanego z niedokrwieniem, przy uwzględnieniu deficytu aktywności w całym obszarze unaczynienia tętnicy środkowej mózgu jako czynnika predykcyjnego, wynosiła 82%, a swoistość 99%. Dla porównania czulość i swoistość podstawowego badania tomografii komputerowej wynosiły w tym przypadku, przy uwzględnieniu obecności zmian hipodensyjnych w całym obszarze unaczynienia MCA, odpowiednio 36 i 100%, natomiast czulość i swoistość różnych klinicznych czynników predykcyjnych wynosiły odpowiednio 36-73% i 45-88%.²⁸⁶ Podobnie w grupie pacjentów, w której 14 na 82 osób było leczonych trombolitycznie drogą dożylną, gęstość impulsów obliczona w badaniu ECD-SPECT, wykonanym w ciągu pierwszych 6 godzin od zachorowania, w przypadku prawidłowo rozpoznanego TIA i udaru wynosiła odpowiednio powyżej i poniżej 70%²⁸⁵ wartości prawidłowej (łącznie poziomy dowodów w tych badaniach B).

PACJENCI LECZENI TROMBOLITYCZNIE

U pacjentów leczonych trombolitycznie drogą dotętniczą wartość progowa rCBF odwracalności niedokrwienia wynosiła 0,55, podczas gdy wartość progowa wystąpienia krwotoku po leczeniu wynosiła 0,35.²⁸⁷ Te parametry stanowiły czynnik rokowniczy końcowego wyniku leczenia niezależnie od czasu trwania niedokrwienia, miejsca zamknięcia naczynia, płci chorego i zastosowanej dawki leku trombolitycznego (poziom dowodów B).²⁸⁷

HMPAO-SPECT i ECD-SPECT wykonywano w ciągu 3 godzin po leczeniu trombolitycznym drogą dotętniczą. Rekanalizacja skutkowała normalizacją lub zwiększeniem radioaktywności w obrębie wcześniej niedokrwionych obszarów w badaniu z użyciem HMPAO. W przypadku badania ECD-SPECT normalizacja aktywności była widoczna u pacjentów, u których dochodziło do poprawy stanu neurologicznego, natomiast zmniejszenie radioaktywności obserwowano u chorych z nieodwracalnym deficytem neurologicznym. U pacjentów, u których obserwowano zmniejszenie aktywności znacznika ^{99m}Tc-ECD i wzrost aktywności znacznika HMPAO, dochodziło do krwotoku i ciężkiego obrzęku mózgu (poziom dowodów B).²⁸⁸ Obserwacje te wyjaśnia teoria, według której wychwyty HMPAO odzwierciedla jedynie stopień

perfuzji tkanki, podczas gdy wychwyty nośnika ECD zależy zarówno od perfuzji, jak i metabolizmu komórkowego²⁸⁹ (poziom dowodów B).

Wartość rCBF zmierzona na podstawie badania SPECT również koreluje z końcowym klinicznym wynikiem leczenia trombolitycznego za pomocą dożylnego wlewu tPA.^{265,279} Wyniki przeprowadzonych badań potwierdziły kluczową rolę rozwoju krążenia obocznego w podtrzymaniu żywotności neuronów w okresie przed wdrożeniem leczenia. Potwierdzają one większe znaczenie określenia stopnia perfuzji niedokrwionej tkanki w podejmowaniu decyzji terapeutycznych niż czasu między wystąpieniem objawów a rozpoczęciem leczenia. Ocena żywotności tkanki nerwowej mogłaby umożliwić przewidywanie wyniku leczenia niezależnie od czasu, jaki upłynął od zachorowania. Stopień perfuzji tkankowej przed wdrożeniem leczenia może pozwolić przewidywać ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych terapii trombolitycznej, ułatwiając podejmowanie decyzji przy uwzględnieniu ryzyka związanego z farmakologiczną rekanalizacją naczynia (poziom dowodów A).^{265,266,279,288} Porównanie wyników badania SPECT wykonanego przed i bezpośrednio po wdrożeniu leczenia może też pomóc w przewidywaniu klinicznego przebiegu choroby. Na przykład u pacjentów, u których obserwowano normalizację perfuzji w badaniu ECD-SPECT, znacznie rzadziej stwierdzano utrzymywanie się deficytu neurologicznego po 3 miesiącach od wystąpienia udaru, ponadto wielkość ogniska udarowego określanego na podstawie badania CT była u nich mniejsza niż u chorych, u których nie doszło do poprawy perfuzji mózgu.²⁸⁹

PODSUMOWANIE

Zaletą badania SPECT jest łatwość i szybkość wykonania, dożylna droga podawania radioznacznika i dostępność w większości zakładów radiologicznych. Szeroko dostępne specjalne oprogramowanie pozwala na obrazowanie przepływu mózgowego CBF w trzech prostopadłych płaszczyznach. Przeprowadzenie pomiarów metodą półilościową jest łatwe i może być wykonane w krótkim czasie. Wyniki wielu badań wykazały, że dane dotyczące perfuzji uzyskane metodą SPECT korelują z ostatecznym wynikiem leczenia ocenianym na podstawie stanu klinicznego pacjenta (poziom dowodu A, B).

Ograniczeniem SPECT są trudności w nabyciu zestawu do przygotowania znacznika. Dane uzyskane w badaniu dotyczą stanu fizjologicznego mózgu, a nie struktur anatomicznych, dlatego konieczne jest ich skorelowanie z wynikami wykonanego w innym czasie badania CT lub MR. Nałożenie obrazów uzyskanych metodą SPECT i obrazów anatomicznych CT lub MR może być czasochłonne. W porównaniu z CT i MR obrazy uzyskane metodą SPECT charakteryzują się małą rozdzielczością przestrzenną. Ze względu na trudności w ocenie stężenia radioizotopu we krwi tętniczej, zwykle możliwa jest jedynie analiza półilościowa, obejmująca porównawczy pomiar radioaktywności w obszarach analogicznych obu półkul mózgu. Takie postępowanie z góry wiąże się z założeniem, że wartość CBF w porównywanym obszarze mózgu jest prawidłowa, co może okazać się niewłaściwe. Analiza porównawcza wyników badań dotyczących różnych pacjen-

tów, przeprowadzonych w różnym czasie i w różnych ośrodkach wymaga przyjęcia hipotez, które mogą prowadzić do niewłaściwych interpretacji.

KSENONOWA TOMOGRAFIA KOMPUTEROWA

PODSTAWY METODY I ZASADA WYKONYWANIA BADANIA

Ksenon jest nieczynną biologicznie molekułą, podawaną pacjentowi drogą wziewną i odgrywającą rolę rozpuszczalnego znacznika podczas badania tomografii komputerowej wykonywanego w celu oceny perfuzji mózgu. Po inhalacji mieszaniny gazowej zawierającej 28-33% obojętnego ksenonu, dochodzi do jego rozmieszczenia w parenchymie mózgu. Poprzez analizę zmian gęstości obrazu tkanki nerwowej po inhalacji gazu zawierającego ksenon dokonuje się ilościowej oceny CBF mózgu w każdym wękselu na sześciu poziomach przy użyciu równania Kety-Schmidta. Szczegółowy opis techniki został omówiony w innym doniesieniu autorów.²⁹⁰

OCENA ILOŚCIOWA, DOKŁADNOŚĆ I RZETELNOŚĆ METODY

Wyniki badań przeprowadzonych zarówno na modelu zwierzęcym, jak i z udziałem ludzi wykazały silną zależność pomiędzy obrazem przepływu mózgowego CBF ocenionym w badaniu XeCT i za pomocą innych technik perfuzyjnych, w tym badania z użyciem izotopu ¹³³Xe i metody embolizacji z zastosowaniem mikrosfer.²⁹¹⁻²⁹⁴ Wyniki badań prowadzonych na zwierzętach i z udziałem ludzi z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu sugerują, że technika XeCT umożliwia dokładną ocenę wskaźnika CBF w przypadku łagodnego i ciężkiego niedokrwienia.^{259,293,295}

ZASTOSOWANIE U PACJENTÓW Z OSTRYM UDAREM MÓZGU ROZPOZNAWANIE NIEDOKRWIENIA

W retrospektywnym badaniu, przeprowadzonym przez Firlika i wsp.,²⁹⁵ obejmującym 20 pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu spowodowanym zamknięciem tętnicy środkowej mózgu, oceniano czułość badania XeCT wykonanego w ciągu 6 godzin od wystąpienia zmian niedokrwiennych i porównywano wyniki uzyskane tą metodą z obrazem uzyskanym na podstawie badań angiograficznych. W tej wybranej grupie pacjentów jednofazowe badanie CT uwidocznilo obecność zmian niedokrwiennych w 55% przypadków, natomiast wynik badania Xe-CT był nieprawidłowy u 100% chorych. U 15 pacjentów poddanych badaniu angiograficznemu czułość przyjętego wskaźnika okluzji odcinka M1 tętnicy środkowej mózgu, jakim był spadek średniego CBF w obszarze unaczynienia zamkniętego naczynia poniżej 20 ml • 100 g⁻¹ • min⁻¹ wynosiła 91%, a jego swoistość 100%.

W innym badaniu Rubin i wsp.²⁹⁶ oceniali różnice uzyskanego obrazu pomiędzy obiema półkulami mózgu u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym. Na podstawie analizy retrospektywnej obejmującej 23 pacjentów z udarem mierzyli CBF na podstawie obrazu uzyskanego w badaniu XeCT wykonanym w ciągu 8 godzin od wystąpienia objawów. Średni CBF w niezajętej chorobą półkuli był o 35% mniejszy od średniej wartości prawidłowej, znaczny spadek CBF stwierdzono również w tożstronnej półkuli mózdzku.

ROKOWANIE I WYNIKI LECZENIA

W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym przez Rubina i wsp.²⁹⁷ z udziałem 50 pacjentów z udarem półkulowym analizowano obrazy uzyskiwane metodą XeCT w ciągu 8 godzin od wystąpienia objawów choroby. CBF zmierzony w obszarze unaczynienia zajętej tętnicy był porównywany z wartością obliczoną dla przeciwstronnego, homologicznego regionu mózgu i korelowany ze stanem neurologicznym pacjenta ocenionym w skali NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) przy wypisie ze szpitala. Autorzy badania wykazali, że niewielka asymetria zmian obrazujących CBF ($\leq 20\%$) korelowała z dobrym stanem neurologicznym pacjenta, podczas gdy wyraźna różnica ($\geq 60\%$) stanowiła pod tym względem niekorzystny czynnik rokowniczy. Ostateczny wynik leczenia u pacjentów, u których asymetria wynosiła 20-60% był różny.

We wspomnianym wcześniej badaniu, przeprowadzonym przez Firlika i wsp. z udziałem pacjentów z ostrym udarem mózgu w rejonie unaczynienia MCA poddanych badaniu XeCT w ciągu 6 godzin od wystąpienia objawów udaru,²⁹⁵ wykazano, że średnia wartość CBF $15 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ lub mniej, była ściśle związana z występowaniem ciężkiego obrzęku i wklonowania mózgu. Czulość i swoistość tego wskaźnika w wykrywaniu obrzęku wynosiły odpowiednio 89 i 63%, a w ocenie pod kątem wklonowania odpowiednio 100 i 50%.

W innym badaniu retrospektywnym Firlik i wsp.²⁹⁸ oceniali, czy pomiary CBF metodą XeCT mogłyby pomóc w odróżnieniu chorych z przemijającym deficytem neurologicznym od tych z rozwijającym się udarem mózgu. Badanie objęło 51 pacjentów z objawami ostrego półkulowego udaru niedokrwiennego mózgu poddanych badaniu XeCT w ciągu 8 godzin od zachorowania. U wszystkich ośmiu pacjentów, u których doszło do ustąpienia objawów neurologicznych mimo nieotrzymania leczenia trombolitycznego, wartość CBF była prawidłowa w przeciwieństwie do 42 z pozostałych 44 chorych z trwałym deficytem neurologicznym i nieprawidłowym mózgowym przepływem krwi.

Z kolei w innym badaniu Kilpatrick i wsp.²⁹⁹ oceniali wartość XeCT, stosowanej jako jedynej lub w połączeniu z innymi technikami, w określaniu ryzyka wystąpienia nowych ognisk zawałowych i rokowania co do przebiegu choroby i stanu funkcjonalnego pacjenta. Autorzy badania poddali analizie retrospektywnej dane 51 pacjentów z objawami udaru półkulowego, u których wykonano CT, angiografię CT i ksenonową tomografię komputerową mózgu w ciągu 24 godzin od wystąpienia choroby. Wyniki analizy wykazały, że pacjenci, u których nie uwidoczniło się ogniska zawałowego we wstępnym badaniu CT ani zaburzeń przepływu (CBF) w badaniu XeCT, charakteryzowali się znacznie rzadszym występowaniem nowych zmian niedokrwiennych i częściej byli wypisywani do domu niż chorzy z upośledzonym przepływem mózgowym.

PRZEWIDYWANIE WYSTĄPIENIA NIEODWRACALNYCH ZMIAN NIEDOKRWIENNYCH I OSTATECZNEGO ROZMIARU OGNISKA UDAROWEGO

W badaniu przeprowadzonym przez Kaufmanna i wsp.³⁰⁰ oceniano przydatność CBF w przewidywaniu ostatecznego

rozmiaru ogniska udarowego. Analiza retrospektywna objęła 20 pacjentów z udarem mózgu spowodowanym zamknięciem tętnicy środkowej poddanych badaniu XeCT w ciągu 6 godzin od wystąpienia objawów choroby. W przypadku 12 pacjentów, u których dostępne były wyniki kontrolnego badania CT (wykonanego między 2 a 41 dniem od wystąpienia udaru), stwierdzono istotną zależność między wielkością ogniska ciężkiego niedokrwienia charakteryzującego się wartością $\text{CBF} \leq 6 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ a ostatecznym rozmiarem zawału (współczynnik korelacji Pearsona = 0,866). Należy podkreślić, że niektórzy pacjenci byli leczeni trombolitycznie drogą dotętniczą.

W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym przez Rubina i wsp.³⁰¹ analiza retrospektywna objęła 10 pacjentów z ostrym półkulowym udarem niedokrwiennym, poddanych leczeniu trombolitycznemu (drogą dożylną lub dotętniczą), u których wykonano XeCT w ciągu 6 godzin od zachorowania. U 9 pacjentów z częściową lub całkowitą rekanalizacją potwierdzoną w badaniu angiograficznym wykonanym po leczeniu kontrolne badanie XeCT wykazało reperfuzję niedokrwionych obszarów mózgu. Jednak w obszarach, w których początkowy CBF wynosił $0 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, kontrolne badanie uwidoczniało obecność ogniska zawałowego mimo reperfuzji.

W innym badaniu z udziałem 36 pacjentów z zamknięciem tętnicy środkowej mózgu Jovin i wsp.³⁰² przeprowadzili retrospektywną analizę wyników badania XeCT wykonanego w ciągu 6 godzin od wystąpienia objawów choroby; 11 chorych było leczonych trombolitycznie. Uwzględniając wartości progowe CBF określone we wcześniejszych badaniach, wykazali znaczną zmienność pod względem częstości uwidocznienia rdzenia niedokrwienia, ale względnie stałą częstość uwidocznienia obszaru penumbry. Jedynie obecność tego pierwszego była istotnie związana ze stanem klinicznym pacjenta.

ROLA XeCT PRZY PODEJMOWANIU DECYZJI TERAPEUTYCZNYCH

Wyniki przytoczonych wyżej badań sugerują, że badanie XeCT ma potencjalne znaczenie rokownicze w przewidywaniu ostatecznego stopnia uszkodzenia tkanki nerwowej i stanu klinicznego pacjentów z ostrym udarem mózgu, zwłaszcza w przypadku chorych, u których doszło do zamknięcia dużego naczyń w obrębie przedniego kręgu unaczynienia. Mimo sugestii wskazujących na prawdopodobną przydatność informacji uzyskanych tą metodą obrazowania, zwłaszcza w połączeniu z jednofazowym badaniem CT i angiografią CT, w podejmowaniu decyzji terapeutycznych, nie przeprowadzono dotychczas badań prospektywnych, które pozwoliłyby na potwierdzenie tej hipotezy.

PODSUMOWANIE

Niewiele jest publikacji na temat podstawowych prac badawczych dotyczących obrazowania metodą ksenonowej tomografii komputerowej u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu. Większość doniesień pochodzi z pojedynczych ośrodków, z nakładaniem się przypadków pacjentów w różnych badaniach. W większości ich ocena

opierała się na analizie retrospektywnej i nie obejmowała grupy kontrolnej. Innym ograniczeniem jest mała liczebność próby i metoda doboru pacjentów. Poziom dowodów przedstawionych w tych doniesieniach obejmował zakres od C do B. Aktualne dane potwierdzają dokładność diagnostyczną XeCT w ilościowej ocenie mózgowego przepływu krwi u pacjentów z ostrym udarem mózgu. Chociaż wyniki retrospektywnych badań seryjnych przypadków popierają stosowanie ksenonowej tomografii komputerowej w celu udoskonalenia postępowania diagnostycznego i leczniczego, konieczne jest przeprowadzenie prospektywnych badań potwierdzających słusność wstępnych doniesień. Obecnie brakuje danych dotyczących znaczenia wykonywania badania XeCT w udoskonalaniu opieki nad pacjentem i poprawie wyników leczenia oraz ocenie stosunku kosztów i korzyści związanych z postępowaniem terapeutycznym. Istotnym zadaniem przyszłych badań będzie porównanie przydatności klinicznej XeCT w połączeniu z jednofazowym badaniem CT i angiografią CT oraz multimodalnymi technikami obrazowania rezonansu magnetycznego i tomografii komputerowej.

BADANIE PERFUZyjne TOMOGRAFII KOMPUTEROWEJ PODSTAWY METODY

Perfuzyjne badanie tomografii komputerowej (CTP) wykonywane w trybie pilnym u pacjentów z ostrym udarem mózgu obejmuje trzy elementy: (1) jednofazowe obrazowanie CT, (2) angiografię CT i (3) dynamiczne badanie perfuzyjne CTP obejmujące 1 lub 2 warstwy przekroju tkanki.^{20,21} Co ważne, pierwotne obrazy całego mózgu uzyskiwane w badaniu CTA-SI dostarczają istotnych klinicznie informacji na temat perfuzji mózgu. Przyjmując mniej więcej równomierny rozkład środka kontrastowego w tętnicach wewnątrzczaszkowych i kapilarach mózgu, technika CTA-SI w większym stopniu zależy od mózgowej objętości krwi (CBV) niż od wielkości przepływu (CBF).³⁰³⁻³⁰⁵ Chociaż analiza obrazów mózgu uzyskanych techniką CTA-SI może być ilościowa, jednoczesna rejestracja i subtrakcja obrazów uzyskanych konwencjonalną techniką jednofazowej tomografii komputerowej z tych uwidocznionych metodą CTA-SI umożliwia stworzenie ilościowych map objętości krwi całego mózgu.³⁰⁵⁻³⁰⁷ Wykonanie dynamicznego badania perfuzyjnego CT obrazującego pierwsze przejście środka kontrastowego w obrębie 1 lub 2 interesujących obszarów mózgu (warstwy tkankowe) pozwala na ilościową ocenę parametrów i utworzenie map CBF, MTT i CBV.

METODA WYKONANIA BADANIA UZYSKIWANIE DANYCH

Angiografia CT w połączeniu z perfuzją jest szybką,²⁰ coraz bardziej dostępną,³⁰⁶ bezpieczną³⁰⁸ i opłacalną³⁰⁹ diagnostyczną metodą obrazowania mózgu. Jej wykonanie wydłuża czas podstawowego badania CT nie więcej niż o 5 minut i nie powoduje opóźnienia leczenia trombolitycznego, które może być wdrożone, przy odpowiednim monitorowaniu, bezpośrednio w pracowni CT, po zakończeniu badania

podstawowego.^{20,21,71,306,308,310-334} Natychmiastowa ocena anatomiczna naczyń mózgowych jest możliwa poprzez sformatowanie obrazów w cienkie (2 cm) warstwy w przekroju osiowym, czołowym i strzałkowym.

Typowy protokół wykonania badania obejmuje: założenie kaniuli o rozmiarze 18 lub 20 do żyły w zgięciu łokciowym, oraz monitorowanie pacjenta podczas badania, umożliwiające podanie leku trombolitycznego już w pracowni CT po zakończeniu badania podstawowego poprzez osobne dojsście dożylnie (co jest istotne dla uniknięcia nieuważnego podania rtPA). Badanie angiograficzne CT, obejmujące naczynia od sklepienia czaszki do łuku aorty, wykonuje się natychmiast po NECT, podając 105 ml niskoosmolarnego, niejonowego środka kontrastowego metodą półautomatyczną w pompie z szybkością 4 ml/s. Następnie wykonuje się badanie perfuzyjne, które trwa 45-60 sekund i wymaga dodatkowego podania 40-50 ml środka kontrastowego na płat tkanki. Ta niewielka ilość substancji kontrastującej podawana jest we wlewie z prędkością 4-7 ml/s w trakcie wykonywania badania pojedynczego obszaru mózgu, które zaczyna się 5 sekund po rozpoczęciu infuzji. W przypadku większości aparatów bolus środka kontrastowego wystarcza na ocenę obszaru wielkości 2-4 cm (grubość warstw 5 lub 10 mm).^{310,313,322} W niektórych ośrodkach rutynowo wykonuje się badanie 2 warstw, co, jak zalecają Wintermark i wsp.,³³³ wymaga podania dodatkowych 40 ml środka kontrastowego. Chociaż badanie perfuzyjne CT może być wykonane aparatem wielorzędowym starszej generacji, nowsze urządzenia 16- i 64-rzędowe pozwalają szybciej i dokładniej zobrazować mózg. Parametry obrazowania obejmują 80 kilowoltów (szczyt) (kVp), 200 mA i sekundowy czas rotacji. Aby utworzyć mapy perfuzji, co najmniej jedna zobrazowana warstwa musi obejmować jedną z dużych tętnic wewnątrzczaszkowych. Płaszczyzna obrazowania nachylona jest pod kątem pełnym wzdłuż górnego sklepienia oczodołu. Wynik badania CTA-SI jest dostępny przed wykonaniem badania perfuzyjnego, co umożliwia lokalizację obszaru nieprawidłowej perfuzji i ułatwia wybór płaszczyzny obrazowania w tym obszarze.

BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA ŚRODKA KONTRASTOWEGO I PROMIENIOWANIA

W przeciwieństwie do obrazowania metodą rezonansu magnetycznego techniką dyfuzyjną (DWI) i perfuzyjną (MRP), wykonanie angiografii CT i badania perfuzji CT wiąże się z ekspozycją pacjenta na promieniowanie jonizujące i wymaga podania jodowego środka kontrastowego. Kwestia bezpieczeństwa tych badań jest taka sama, jak w przypadku wykonywania dwufazowej tomografii komputerowej głowy.^{307,310,335} Zalecane parametry obrazowania w przypadku badania CTP (szczególnie 80 kVp i około 200 mA) zostały zoptymalizowane w celu uzyskania maksymalnego sygnału perfuzyjnego przy najmniejszej dawce promieniowania.³¹⁰ Oszacowano, że przy wykonywaniu 2-warstwowego badania CTP dawka promieniowania jest tylko nieznacznie większa od tej, na którą jest narażony pacjent podczas rutynowego, jednofazowego badania CT, i wynosi 3,3 mSv.^{310,336} Unowo-

cześnienie oprogramowania aktualnie dostępnych aparatów tomograficznych i urządzeń służących do obróbki obrazu, pozwoliło na dalszą redukcję tej dawki do 0,85-1,85 mSv.³³⁷

Według doniesień stosowanie nowoczesnych jodowych środków kontrastowych wykorzystywanych w badaniu CT nie wiąże się z pogorszeniem wyników leczenia pacjentów z udarem mózgu.³³⁸⁻³⁴⁰ W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia nefropatii w większości ośrodków stosuje się nisko- lub izoosmolarnie substancje kontrastujące. Pojawiły się sugestie, że środki izoosmolarnie (≈ 300 mOsm) charakteryzują się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa niż wysokoosmolarnie, nawet u chorych z cukrzycą i początkowym stężeniem kreatyniny $\approx 1,9$ mg/dl (zakres 1,5-3,5 mg/dl) poddawanych zabiegom wymagającym podania dużej ilości kontrastu, jak np. angiografia aortalno-udowa.³⁴¹ Dodatkowo zasugerowano, że niskoosmolarnie środki kontrastowe (< 600 do 800 mOsm) mają podobny profil bezpieczeństwa.³⁴² Podstawą zapobiegania nefropatii indukowanej podaniem środka kontrastowego jest odpowiednie nawodnienie pacjenta przed i po badaniu, jeśli to możliwe, w okresie do 12 godzin przed i po podaniu kontrastu, zwłaszcza biorąc pod uwagę brak udowodnionych korzyści ze stosowania mannitolu i diuretyków.³⁴³

REKONSTRUKCJA I OBRÓBKA UZYSKANEGO OBRAZU

Chociaż obróbka uzyskanych obrazów angiograficznych i perfuzyjnych jest bardziej pracochłonna niż w przypadku obrazowania techniką MRA i MRP, dzięki odpowiedniemu szkoleniu i kontroli jakości utworzenie trójwymiarowych obrazów CTA i ilościowych map CTP może być wykonane szybko i rzetelnie.³⁴⁴⁻³⁴⁶ Rzeczywiście, nowocześniejsze oprogramowanie techniki CTP budzi nadzieje, że stanie się ona prawdziwą metodą „pod klucz” (M.H. Lev, korespondencja, grudzień 2005). Co więcej, ponieważ tworzenie map CTA-SI opiera się jedynie na danych uzyskanych w badaniu angiografii CT, nie jest konieczna dodatkowa obróbka obrazu.^{20,72,73,347}

Pierwotne obrazy uzyskane podczas badania CTP są przekazywane do wolnego stanowiska komputerowego i analizowane przy użyciu dostępnego komercyjnie oprogramowania, w celu utworzenia ilościowych map CBF, CBV i MTT. Oprogramowanie to wymaga od użytkownika wyboru wielu danych wejściowych. W jednym, małym badaniu wykazano, że większe zmiany dotyczące lokalizacji lub rozmiaru obszaru unaczynienia danej tętnicy lub żył nie wpływały istotnie na średnie wartości CBF, CBV i MTT w obszarze rdzenia zawału ($p < 0,05$). Jednak nawet mniejsze zmiany lokalizacji interesującego nas obszaru żylnego znacznie wpływały na ilościową ocenę map perfuzji CT, zmieniając obliczone wartości nawet trzykrotnie.³⁴⁶ Świadomość tych wyników może być ważna przy tworzeniu dokładnych, ilościowych map CTP.

OCENA ILOŚCIOWA, DOKŁADNOŚĆ I RZETELNOŚĆ METODY PRZEGLĄD OBRAZÓW CTP

Wyniki badania przeprowadzonego przez Eastwooda i wsp.³³⁴ wykazały dobry współczynnik korelacji Pearsona pomiędzy radiologami oceniającymi stopień nieprawidłowości mózgowego przepływu krwi CBF ($0,94, p = 0,001$). Zmienność

oceny zaburzeń CBF wynosiła w tym przypadku 8,9%. W innym badaniu dane uzyskane na podstawie dynamicznych badań perfuzyjnych CT wykonanych u 20 pacjentów były poddawane obróbce 7 razy przez trzech doświadczonych techników.³⁴⁴ Autorzy badania wywnioskowali, że mimo silnej zależności między interesującymi w danym przypadku obszarami mózgu, uwidocznionymi w postaci map CTP utworzonych na podstawie pierwotnych danych poddawanych obróbce przez różnych operatorów, poziom zgodności może nie być na tyle wystarczający, aby móc wykorzystać uzyskane obliczenia przy podejmowaniu decyzji klinicznych. Być może wraz z optymalizacją procesu selekcji parametrów obróbki obrazu stopień zmienności wyników może ulec istotnemu zmniejszeniu.³⁴⁴ Poczyniono wysiłki w kierunku rozwoju praktycznych, w pełni zautomatyzowanych i półautomatycznych narzędzi interpretujących obrazy uzyskane techniką CTP.³⁴⁷ Takie oprogramowanie jest instalowane w nowych aparatach tomograficznych i jest wykorzystane w III fazie badania DIAS, w którym kryterium selekcji jest różnica pomiędzy obrazem CTP a nieprawidłowościami widocznymi w jednofazowym badaniu CT.

VALIDACJA METODY CTP I POMIAR PENUMBRY

W wielu badaniach oceniano przydatność tworzenia dokładnych, ilościowych map CTP metodą dekonwolucji.^{313,321-323,332,348-351} Szczególną uwagę zwrócono na porównanie tej metody ze skutecznością takich technik, jak XeCT,^{332,352} PET³⁵³ i MRP,^{69,354-357} stosowanych u ludzi i badanie z użyciem mikrosfer wykonywane u zwierząt.^{313,321,323} Jednak w jednym badaniu wykazano, że zależność między wartościami perfuzji obliczonymi na podstawie obrazów MRP i PET była mniejsza, niż się spodziewano.³⁵⁸ CTP charakteryzuje się większą rozdzielczością obrazu niż MRP i lepiej nadaje się do oceny ilościowej. Metoda MRP może być również bardziej czuła na zaburzenia obrazu związane z obecnością dużych struktur naczyniowych. Czynniki te mogą wpływać na większą wiarygodność oceny wizualnej różnicy pomiędzy rdzeniem a obszarem penumbry niedokrwiennej w badaniu CTP niż MRP.^{359,360} Co ważne, po usunięciu pikseli naczyniowych przy ocenie wartości wskaźnik CT-CBF, ocena ilościowa średniego mózgowego przepływu krwi jest bardzo dokładna w porównaniu z wartościami obliczonymi na podstawie badania H₂¹⁵O PET.³⁶¹

ZASTOSOWANIE CTA-SI U PACJENTÓW Z OSTRYM UDAREM MÓZGU USZKODZENIE TKANKI NERWOWEJ CTA-SI

Wysunięto hipotezę, że CTA-SI, podobnie jak DWI i EBV, może być skuteczna w wykrywaniu rdzenia zawału mózgu (obszar niedokrwienia, w którym mimo rekanalizacji naczynia, doszło do rozwoju nieodwracalnych zmian martwiczych) i dlatego może być stosowane w celu określenia największego możliwego w danym przypadku ostatecznego rozmiaru ogniska zawałowego.^{21,72,311} Podobnie jak w DWI, obserwowano zależność od czasu zmienności objętości krwi i stwierdzono, że w przypadku wczesnej, pełnej rekanalizacji naczynia

może dojść do przywrócenia przepływu.^{65,362,363} Badanie CTA-SI jest ważną metodą diagnostyczną u pacjentów z udarem mózgu, ponieważ w przeciwieństwie do ilościowego badania perfuzyjnego CT, dostarcza obrazów całego mózgu i może być przydatna podczas ekstrapolowania danych dotyczących miejscowej perfuzji, uzyskanych techniką CTP na obraz całego mózgu.

W badaniu z udziałem 22 pacjentów z zamknięciem pnia tętnicy środkowej mózgu, poddanych leczeniu trombolitycznym drogą dotętniczą w ciągu 6 godzin od wystąpienia udaru, wykazano, że w przypadku wczesnej, pełnej rekanalizacji naczynia objętość zmian widocznych w pierwszym i kontrolnym badaniu CTA-SI jest podobna, zaś u chorych, u których nie doszło do udroźnienia tętnicy, obserwowano znaczący wzrost wielkości ogniska niedokrwienia. Co więcej, uwidocznienie w wykonanym przy przyjęciu badaniu ogniska o objętości <100 ml (około 1/3 objętości obszaru unaczynienia MCA) odzwierciedlało wartość graniczną między pacjentami, u których rokowanie co do ostatecznego stanu klinicznego pacjenta ocenionego w zmodyfikowanej skali Rankina było pomyślne (zależne od stopnia rekanalizacji), a pacjentami, u których mimo pełnej rekanalizacji rokowanie to było niekorzystne (objętość ogniska >100 ml). Zależność między przebiegiem choroby a objętością zmian w obrazach CTA-SI była większa niż między tym pierwszym parametrem a nasileniem deficytu neurologicznego ocenionym w skali NIHSS.²¹

Wyniki nowszego badania z udziałem 37 pacjentów z udarem w rejonie przedniego kręgu unaczynienia, u których badanie obrazowe zostało wykonane w czasie <6 godzin od zachorowania, potwierdziły i upowszechniły te obserwacje. U pacjentów, u których doszło do reperfuzji, średnia objętość mózgowa krwi oceniona w badaniu CTP i wielkość obszaru zawału uwidoczniona techniką CTP-SI stanowiły ważny czynnik rokowniczy ostatecznego rozmiaru ogniska. W porównaniu z jednofazową tomografią komputerową lub techniką CTA-SI, analiza pierwotnych obrazów CTP okazała się dokładniejszą metodą oceny rozległości odwracalnych i nieodwracalnych zmian niedokrwiennych i przewidywania ostatecznego wyniku leczenia.³⁴⁷

BADANIE PERFUZYJNE CT

W jednym z nowszych badań oceniano możliwość ustalenia wartości progowej mózgowego przepływu krwi ocenionego metodą CTP, która pozwoliłaby na odróżnienie łagodnego niedokrwienia od tego obszaru penumbry, którego niedokrwienie jest nieodwracalne.²⁴⁷ Autorzy zbadali jednolitą populację 14 pacjentów leczonych trombolitycznie drogą dotętniczą w ciągu 8 godzin od wystąpienia udaru, dokonując oddzielnej analizy interesujących ich obszarów istoty szarej i istoty białej mózgu i przedstawili wyniki dotyczące zarówno względnych, jak i bezwzględnych wartości progowych. Wywnioskowali, że znormalizowany lub względny wskaźnik CTP-CBF (rCBF) jest najlepszym parametrem, który pozwala odróżnić łagodne zmiany niedokrwienne od nieodwracalnie niedokrwionego obszaru penumbry (przyjmując, że normalizacja uwzględniła zmienność

współczynnika istota szara/istota biała w obrębie obszaru niedokrwienia, ponieważ obie charakteryzują się różnymi wartościami mózgowego przepływu krwi, co zostało również podkreślone w doniesieniach dotyczących obrazowania metodą rezonansu magnetycznego³⁶⁴). Analiza porównawcza grupy pacjentów, u których doszło do rekanalizacji zamkniętego naczynia, i chorych, u których tego nie obserwowano, wykazała, że obecność obszarów niedokrwienia z ponad 66% redukcją wskaźnika CTP-CBF, w porównaniu ze średnią wartością ocenioną po stronie przeciwnej, charakteryzowała się ponad 95% dodatnią wartością predykcyjną wystąpienia zawału mózgu (swoistość 95%), mimo istotnej rekanalizacji. Z kolei wartość predykcyjna obecności ognisk niedokrwienych, charakteryzujących się mniejszym niż 50% spadkiem mózgowego przepływu CBF jako parametru oceniającego prawdopodobieństwo przeżycia komórek nerwowych przekraczała 90% (czułość 95%), mimo nieuzyskania rekanalizacji naczynia.²⁴⁷

Te wstępne wartości progowe, czyli >66% redukcja CBF w obszarze penumbry i <50% redukcja CBF w rejonie łagodnego niedokrwienia, mogą stanowić górne i dolne wartości progowe, pozwalające na precyzyjniejsze przewidywanie ostatecznego rozmiaru ogniska zawałowego, niż jest to obecnie możliwe za pomocą oceny zjawiska DWI/MR-MTT mismatch. Dodatkowo autorzy wykazali, że wartości progowe ustalone na podstawie oceny wzrokowej, określające mózgową objętość krwi w badaniu CTP, korelowały z 75% redukcją wskaźnika CTP-CBF.²⁴⁷ Obecność wyraźnych zmian mózgowej objętości krwi w obrazach CTP (razem z nieprawidłowościami w badaniu CTA-SI) wskazuje prawdopodobnie na ognisko zawału, ponieważ jest ona związana z redukcją wskaźnika CTP-CBF poniżej wartości progowej charakterystycznej dla martwego obszaru penumbry. Wyniki innego badania sugerują, że ilościowa wartość progowa CBV poniżej 2 ml/100 g tkanki mózgu charakteryzuje się dużą dokładnością w określaniu rdzenia ogniska zawałowego, a wzrost względnej wartości wskaźnika CTP-MTT powyżej 150% jest wiarygodnym parametrem oceniającym obszar penumbry niedokrwienną.³⁶⁵

KLINICZNE WYNIKI KOŃCOWE: CTA/CTP

Obecność obszaru penumbry jest zjawiskiem dynamicznym, podlegającym wpływowi kilku czynników, takich jak czas trwania objawów udaru, obecność resztkowego przepływu krwi lub krążenia obocznego, stężenie glukozy we krwi przy przyjęciu do szpitala, temperatura ciała, wartość hematokrytu, skurczowe ciśnienie krwi i zastosowane leczenie, w tym tlenoterapia.³⁶⁶ Pomiar obszaru penumbry jest zadaniem trudnym technicznie. Mimo to pojawia się w piśmiennictwie wiele zgodnych informacji na temat przydatności różnych parametrów obrazowania w ocenie rokowania u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu. Jedną z nich jest opinia o kluczowej roli oceny objętości rdzenia ogniska zawałowego. W przypadkach skutecznej rekanalizacji zamkniętego naczynia wyniki wielu badań wykazały, że przebieg kliniczny choroby silnie koreluje z objętością tego obszaru w chwili przyjęcia pacjenta do szpitala, ocenioną na podsta-

wie obrazów uzyskanych w DWI, CTP-CBV, CTA-SI, XeCT-CBF lub metodą jednofazowej tomografii komputerowej.^{302,367-371}

Techniki oparte na ocenie przejścia bolusa środka kontrastowego, takie jak dynamiczne badanie MRP, które jest czułą metodą identyfikacji obszaru ryzyka wystąpienia niedokrwienia, koreluje lepiej niż obecność obszaru rdzenia niedokrwienia ze stanem neurologicznym pacjenta ocenionym w skali NIHSS, często jednak powoduje przeszacowanie ostatecznego rozmiaru ogniska zawału i charakteryzuje się małą swoistością.²⁴⁸⁻²⁵⁰ W przeprowadzonym ostatnio badaniu nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między objętością obszaru wykazującego różnicę obrazu dyfuzyjnego i perfuzyjnego w badaniu MR a rozległością ogniska widocznego w badaniu DWI.²⁴⁴ Podobnie jak DWI/MRP, badanie CTA-SI/CTP może potencjalnie służyć jako zastępcza metoda oceny stopnia ciężkości udaru, prawdopodobnie przewyższając pod tym względem wartość skal NIHSS lub ASPECTS jako czynników predykcyjnych ostatecznych wyników leczenia.^{44,45,51,230,311,372-375} Według niektórych doniesień, w porównaniu z jednofazowym badaniem CT, CTA i samym badaniem CTP, multimodalna technika obrazowania CT pozwala na poprawę czułości diagnostycznej i umożliwia przewidzieć ostateczny rozmiar ogniska zawału.³⁷⁶ Przy zastosowaniu bardzo prostej metody Nabavi i wsp.³⁷⁷ opracowali zaskakująco dokładną udarową skalę rokowniczą opartą na metodzie CTA-SI/CTP, nazywaną skalą MOSAIC (Multimodal Stroke Assessment Using Computed Tomography). Skala ta, obejmująca zakres punktów od 0 do 8, stanowiących sumę punktów oceniających poszczególne składowe, okazała się silniejszym czynnikiem predykcyjnym stanu klinicznego pacjentów po 3 miesiącach od wystąpienia udaru (zmodyfikowana skala Rankina i skala Bartela) niż jakakolwiek osobna składowa czy wynik w skali NIHSS.

DOWODY POPIERAJĄCE STOSOWANIE PERFUZJI CT W DIAGNOSTYCE OBRAZOWEJ U PACJENTÓW Z OSTRYM UDAREM MÓZGU

Wiele badań, których wyniki przedstawiono w tym rozdziale, dostarczyło dowodów o poziomie wiarygodności C, a niektóre większe badania prospektywne dowodów o poziomie wiarygodności B.

PODSUMOWANIE

W porównaniu z techniką MRP badanie perfuzyjne oparte na tomografii komputerowej charakteryzuje się takimi zaletami, jak szybkość wykonania, mały koszt i, co najważniejsze, szeroka dostępność. Na podstawie obrazów uzyskanych tą techniką łatwiej niż w przypadku badania MRP można określić ilościowo wielkość takich parametrów, jak CBV, CBF i MTT, częściowo ze względu na istnienie liniowej zależności pomiędzy stężeniem jodowego środka kontrastowego a gęstością obrazu tomograficznego (wyrażoną w jednostkach Hounsfielda), jakiej nie obserwuje się w przypadku stężenia gadolinum i intensywności sygnału w badaniu MR. Jednak, jak w przypadku innych technik opartych na ocenie przejścia bolusa kontrastu, ilościowa ocena obrazu zależy od określenia wielkości mózgowego przepływu krwi CBF metodą dekon-

wolucji, opartą na porównaniu krzywej koncentracji tkankowej i tętnicznej. Ze względu na dostępność, łatwiejszą metodologię badania i lepszą ocenę ilościową technika CTP odgrywa potencjalną rolę w zwiększeniu możliwości leczenia nowymi metodami i uczestniczenia w badaniach klinicznych dotyczących technik obrazowania. Wyniki badań pilotażowych sugerują, że różnica pomiędzy rozmiarem ogniska niedokrwienia uwidocznionym na podstawie oceny mózgowej objętości krwi w badaniu CTP (CTP-CBV) (lub CTA-SI) wykonanym przy przyjęciu pacjenta do szpitala a obrazem map mózgowego przepływu krwi CBF może być, podobnie jak zjawisko MR DWI/MRP mismatch, wykorzystywana do identyfikacji obszarów żywej tkanki u pacjentów z ostrym udarem mózgu. Angiografia CT również pozwala na szybkie i dokładne zlokalizowanie choroby naczyniowej będącej przyczyną udaru, co umożliwia właściwą kwalifikację pacjentów do leczenia rekanalizacyjnego. Ponadto obecność obszarów hipodensyjnych widocznych w pierwotnych obrazach CTA (CTA-SI) odzwierciedla zmniejszenie objętości przepływu mózgowego CBV i wskazuje na obszar tkankowy, który będzie trudno uratować mimo wdrożenia leczenia trombolitycznego (rdzeń). Te obrazy CTA-SI obejmują całą objętość mózgu, nie wymagają obróbki i są dostępne natychmiast po zakończeniu procesu skanowania.

Wadą metody CTP jest ograniczenie obszaru obrazowania, typowo obejmującego 2-4-centymetrowe warstwy na bolus środka kontrastowego w zależności od producenta i generacji wielorzędowego aparatu tomograficznego. Większość przeciwwskazań do wykonywania MRP u pacjentów z ostrym udarem mózgu, takich jak trudności związane z badaniem pacjentów podłączonych do aparatury monitorującej lub respiratora, stan po wszczepieniu stymulatora lub defibrylatora serca, zachłyśnięcie związane z długotrwałą pozycją leżącą i brak możliwości zebrania wywiadu pozwalającego na wykluczenie obecności metalowych implantów w ciele pacjenta, nie dotyczą badania CT.

Ostatecznym celem leczenia pacjentów z ostrym udarem mózgu jest minimalizacja deficytu neurologicznego i maksymalizacja poprawy funkcjonalnej chorego. Ze względu na przewagę tomografii komputerowej w ilościowej ocenie obrazu nad techniką MRP zastosowanie określonych wartości progowych CBF i CBV, obliczonych na podstawie badania CTP, pozwalających przewidzieć rokowanie co do przeżycia komórek nerwowych lub wystąpienia zmian zawałowych, wydaje się obiecujące. Ponieważ wyniki mniejszych badań sugerowały, że obliczona objętość tkanki nerwowej, uratowana dzięki reperfuzji koreluje z poprawą stanu neurologicznego pacjenta ocenioną w skali NIHSS, ważne jest potwierdzenie znaczenia tych wartości progowych w badaniach obejmujących większe grupy pacjentów, u których nieznanym jest stan perfuzji mózgu.

BADANIE PERFUZYJNE REZONANSU MAGNETYCZNEGO RACJONALNE PODSTAWY METODY

Wyniki wstępnych badań dotyczących zastosowania techniki rezonansu zależnej od perfuzji (PWI lub MRP) u pacjen-

tów z ostrym udarem niedokrwinnym mózgu zasugerowały jej przydatność przy przewidywaniu wielkości ogniska niedokrwienia i przebiegu klinicznego choroby. Baird i wsp.³⁷⁸ wykazali, że u większości pacjentów, u których stwierdza się różnicę między obrazem dyfuzyjnym i perfuzyjnym w badaniu MR (objętość obszaru hipoperfuzji większa od objętości ogniska niedokrwinnego w badaniu DWI), często w przypadku braku poprawy perfuzji dochodzi do istotnego powiększenia wielkości ogniska udarowego, czego nie obserwuje się u chorych, u których nie uwidoczniono zjawiska mismatch. Gdy nie dochodziło do rekanalizacji zamkniętego naczynia, wyjściowa objętość obszaru hipoperfuzji była parametrem lepiej korelującym z ostatecznym rozmiarem ogniska zawałowego niż wyjściowa objętość zmian uwidoczniionych w badaniu DWI.^{379,380} Zwłaszcza w przypadku chorych w nadostrej fazie udaru MRP może uwidocznnić obecność ogniska niedokrwienia, nawet przy braku nowych zmian w badaniu DWI, co dodatkowo podkreśla potencjalną przydatność techniki perfuzyjnej w identyfikacji obszaru tkanki narażonej na niedokrwienie.³⁷⁹ Wyniki obserwacji wykazały również lepszą zależność pomiędzy rozmiarem ogniska hipoperfuzji ocenionym na podstawie badania MRP w porównaniu z tym uwidocznionym techniką dyfuzyjną a stanem klinicznym pacjenta w początkowym i późniejszym okresie choroby.³⁷⁹⁻³⁸¹ Badania dotyczące najlepszej analitycznej metody MRP skupiają się na ocenie stopnia korelacji pomiędzy objętością obszaru niedokrwienia a wystąpieniem ostrych objawów neurologicznych (objawowa hipoperfuzja) lub wielkością ogniska zawałowego, które uwidocznia się wraz z upływem czasu (obszar ryzyka).

ZASADA WYKONANIA BADANIA

Zjawisko podatności magnetycznej, definiowane parametrem T2* MR, spowodowane jest obecnością metali, metabolitów krwi, powietrza i innych substancji powodujących lokalne różnice lub powstanie gradientów pola magnetycznego, co prowadzi do zaburzeń fazy protonów i utratę sygnału woksela. Po podaniu do krwi pacjenta środka kontrastowego zawierającego metal ciężki, taki jak gadolinium czy dysproz z grupy lantanowców, dociera on szybko poprzez naczynia mikrokrążenia do tkanki nerwowej, powodując lokalną utratę sygnału odpowiednio do średnicy naczynia i zasięgu unaczynienia kapilarnego poza nim. Obrazowanie techniką echa gradientowego jest szczególnie skuteczne w wykrywaniu efektu T2*, a zastosowanie szybkiej techniki obrazowania wielowarstwowego, np. echoplanarnego, pozwala na uzyskanie cienkowarstwowych obrazów całego mózgu.^{382,383}

Typowo uzyskiwanie obrazów metodą MRP trwa 1-2 sekundy. Rejestracja podstawowych obrazów następuje około 40 sekund przed dotarciem środka kontrastowego do OUN, po czym, przez ponad minutę, uzyskiwane są kolejne obrazy rejestrowane podczas szybkiego przemieszczania się paramagnetyku przez naczynia krążenia mózgowego. Krzywa intensywności sygnału w zależności od czasu może być określona dla każdego woksela. Teoretycznie pole pod krzywą ściśle odpowiada wartości mózgowej objętości krwi CBF, podczas gdy

szerokość wykresu w połowie jej maksymalnej wartości (FWHM) jest proporcjonalna do wielkości MTT. Dwukrotne zwiększenie współczynnika odpowiada wielkości mózgowego przepływu krwi CBF. Wszystkie te wartości są względne, ponieważ intensywność sygnału nie zależy w sposób liniowy od objętości środka kontrastowego we krwi (zależność tę obserwuje się w badaniu techniką CTP, w której ocenia się gęstość obrazu tomograficznego po podaniu środka jodowego). W celu dokładniejszej oceny ilościowej koniecznym elementem oceny musi być określenie krzywej koncentracji tętniczej, przy czym parametr ten nie jest łatwy do oceny w badaniu metodą rezonansu magnetycznego. Bezpośrednia ocena stężenia paramagnetyku w małych naczyniach, takich jak tętnica środkowa mózgu, nie jest tak oczywista, trudności sprawia też pomiar intensywności sygnału dużych naczyń, takich jak tętnica szyjna wewnętrzna, która może być zlokalizowana poza objętością obrazu. Istnieją jednak modele matematyczne, które pozwalają na dekonwolucję krzywej koncentracji tętniczej z krzywej koncentracji tkankowej zależnej od czasu w celu oceny krzywej koncentracji tętniczej i utworzenia wieloparametrowych map perfuzji, podobnie jak w przypadku technik perfuzyjnych opartych na tomografii komputerowej (CTP).^{54,382,383}

Podobnie jak w przypadku CTP, dane uzyskane metodą obrazowania echoplanarnego są przekazywane do osobnego stanowiska roboczego, na którym powstają mapy perfuzji mózgu. Dane uzyskane techniką DWI są wykorzystywane do konstruowania map współczynnika dyfuzji. Obrazy uzyskane po utworzeniu obu typów map są następnie porównywane i służą do utworzenia trzeciej mapy perfuzyjno-dyfuzyjnej, która pozwala na uwidocznienie zjawiska mismatch, wskazującego na obecność obszaru penumbry, którego niedokrwienie jest potencjalnie odwracalne.

Główną zaletą techniki MRP, przewyższającą metodę tomograficzną CTP, jest możliwość zobrazowania całego mózgu, szybkiej analizy wielu danych w obrębie jednego woksela i możliwość włączenia jej jako elementu większego schematu obrazowania w kilku sekwencjach, które pozwalają na skuteczną ocenę wielu zmian w obrębie parenchymy mózgowej, w tym obecności zmian niedokrwiniowych za pomocą techniki DWI. Unaczynienie mózgu można także oceniać za pomocą angiografii MR. Ograniczeniem metody perfuzji MR jest brak liniowej zależności pomiędzy intensywnością sygnału a stężeniem środka kontrastowego we krwi, co znacznie utrudnia ocenę ilościową i zmniejsza wartość jej badania jako metody ułatwiającej podejmowanie decyzji klinicznych. Zamiast tego konieczne jest tworzenie względnych map obejmujących interesujący nas obszar mózgu, zastępujących dane dotyczące wartości bezwzględnych poszczególnych parametrów.^{54,382,383}

WZGLĘDNA ANALIZA ILOŚCIOWA, DOKŁADNOŚĆ I RZETELNOŚĆ METODY

WSTĘPNE BADANIA OCENIAJĄCE WARTOŚCI PROGOWE MRP

W celu oceny rokowniczej co do dalszej ewolucji ogniska udarowego i przebiegu choroby zaproponowano wykorzystanie różnych parametrów związanych z badaniem

techniką MRP, pozwalających na wykrywanie obszaru tkanki narażonej na niedokrwienie. Rozległość obszaru objętego hipoperfuzją, oceniana na podstawie różnych technik analitycznych, okazała się czynnikiem predyktoryjnym ostatecznego uszkodzenia tkanki nerwowej. Schlaug i wsp.²³⁴ wykazali zmniejszenie początkowej względnej objętości przepływu mózgowego (rCBV) do 47% wartości obliczonej w przeciwstronnym, kontrolnym rejonie mózgu oraz względnego mózgowego przepływu krwi (rCBF) do 37%, co odpowiadało obszarowi penumbry niedokrwiennej, definiowanej w tym przypadku jako strefa pomiędzy ogniskiem nieprawidłowej dyfuzji (rdzeń) widocznym we wstępnym badaniu DWI a jej wielkością w badaniu kontrolnym wykonanym po 24-72 godzinach. Większa redukcja tych parametrów perfuzji mózgu stanowiła wartość progową, odpowiadającą rdzeniowi ogniska niedokrwiennego. Inni badacze zaproponowali inne wartości progowe parametrów MRP, służące do różnicowania pomiędzy strefą penumbry a obszarem łagodnego niedokrwienia lub rdzenia ogniska udarowego. Neumann-Haefelin i wsp.²⁵⁴ wykazali, że wydłużenie czasu do szczytu (time to peak, TTP) ≥ 6 sekund stanowiło czynnik predyktoryjny powiększenia się obszaru niedokrwienia w ciągu 6-10 dni od wystąpienia udaru, natomiast Parsons i wsp.³⁸⁴ oraz Thijs i wsp.³⁸⁵ stwierdzili, że zwiększenie wartości tego parametru w zakresie od 4,3 do 6,1 i odpowiednio >4 do <6 sekund stanowiło czynnik ryzyka progresji zmian zawałowych. Z kolei Shih i wsp.³⁸⁶ badali możliwości odróżnienia nieodwracalnie uszkodzonego, pomimo wczesnej rekanalizacji naczyńia po leczeniu trombolitycznym, obszaru rdzenia ogniska zawałowego od strefy penumbry. Uwzględniając wskaźnik TTP funkcji resztkowej (T_{max}), wykazali, że wartość tego parametru ≥ 6 i ≤ 8 sekund najlepiej korelowała z ostatecznym rozmiarem ogniska zawałowego, ocenionym po 7 dniach od zachorowania.

KTÓRA METODA PERFUZyjNA MR JEST NAJDOKŁADNIEJSZA?

Wyniki kolejnych badań, oceniających zastosowanie technik perfuzyjnych rezonansu magnetycznego w dużych grupach pacjentów, potwierdziły ich wartość predyktoryjną w przewidywaniu ostatecznego rozmiaru ogniska udarowego i klinicznego przebiegu choroby. Nie doszło jednak do konsensusu odnośnie do najdokładniejszego parametru perfuzji, który mógłby stanowić najlepszy wskaźnik ryzyka rozwoju zmian martwiczych i stanu klinicznego chorego. W niektórych ośrodkach metodą prospektywną gromadzono i analizowane wyniki badań obrazowych pacjentów, wykonanych z zastosowaniem różnych metod obróbki obrazu perfuzji mózgu. Ze względu na różne modele analityczne stosowane przy nominalnej ocenie tych samych parametrów i różne techniki uzyskiwania obrazu (np. echa spinowego lub echa gradientowego) nie jest możliwe bezpośrednie porównanie wartości takich parametrów, jak CBF, MTT, TTP i CBV, uzyskanych w różnych badaniach. Dodatkowym problemem były też różnice związane z charakterystyką pacjentów, zarówno w obrębie jednego, jak i pomiędzy różnymi badaniami, dotyczące stanu naczyń mózgowych, tj. rekanalizacji bądź trwałej niedrożności tętnicy lub ewentualnego leczenia trom-

bolitycznego, czyli czynników, które mogłyby wpłynąć na ewolucję ogniska udarowego, a przez to na wartość predyktoryjną techniki MRP w przewidywaniu dalszego przebiegu choroby. Wszystkie te różnice utrudniają porównanie względnej dokładności poszczególnych metod obrazowania, brakuje natomiast danych pochodzących z bezpośredniej analizy porównawczej różnych technik stosowanych w tej samej grupie pacjentów. Brakuje jednak zatwierdzonej, najlepszej metody obrazowania, a różnorodność dostępnych technik perfuzyjnych rezonansu magnetycznego (tj. CBF, CBV i MTT) pozwala na ocenę objętości niedokrwionej tkanki mózgu, która istotnie koreluje ze stopniem ciężkości objawów klinicznych udaru i końcowym wynikiem leczenia. Niniejszy przegląd dotyczy wyników badań obejmujących grupę ponad 30 pacjentów i ma na celu podsumowanie aktualnych opinii i wiedzy na temat przydatności technik perfuzyjnych MR u pacjentów z ostrym udarem mózgu.

1. *Wartość predyktoryjna objętości zmian niedokrwiennych, ocenianej metodą MRP, w przewidywaniu ostatecznego rozmiaru ogniska udarowego i wyniku leczenia.* W badaniu przeprowadzonym przez Schellingera i wsp.³⁸⁷ z udziałem 51 pacjentów z ostrym udarem mózgu, u których wykonano MR w ciągu 6 godzin od wystąpienia objawów choroby, przy czym u połowy zastosowano leczenie trombolityczne, wykazano jedynie niewielką zależność między objętością obszarów zaburzonej dyfuzji i perfuzji a stanem klinicznym pacjentów ocenianym w skali NIHSS w ostrej fazie choroby i po 90 dniach. W przypadku DWI zależność ta była wyraźniejsza w podgrupie chorych, u których doszło do rekanalizacji naczyńia w 2 dobie udaru niż u pacjentów, u których rekanalizacja nie nastąpiła, podczas gdy w przypadku techniki MRP było odwrotnie. W badaniu tym mapy perfuzji MTT były obliczone według krzywej zależności stężenia środka kontrastowego od czasu. Na podstawie tych obserwacji autorzy badania wywnioskowali, że obraz DWI i MRP w nadostrej fazie udaru może nie odzwierciedlać rzeczywistego stopnia ciężkości stanu klinicznego pacjenta, lecz potencjalny najlepszy (i najgorszy) scenariusz przebiegu choroby, częściowo zależny od wczesnej rekanalizacji naczyńia.

Jednak wyniki innych badań wykazały silną zależność między obrazem MRP mózgu w ostrej fazie udaru a klinicznym przebiegiem choroby i ostatecznym rozmiarem ogniska udarowego, chociaż badanie często wykonywane było po 24-48 godzinach od wystąpienia objawów choroby u pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia trombolitycznego. Karonen i wsp.²⁶¹ porównywali mapy MRP rCBF je z wynikami badania SPECT jako standardowej metody referencyjnej, służącej do pomiaru mózgowego przepływu krwi i oceny ostatecznego rozmiaru ogniska udarowego, definiowanego jako obszar widoczny w DWI wykonanym po tygodniu od zachorowania u pacjentów, którzy nie byli leczeni trombolitycznie. U 46 pacjentów, z których połowa była poddana badaniu SPECT, objętość obszaru hipoperfuzji, widocznego w MRP, wykonanym w ostrej fazie choroby, istotnie statystycznie korelowała z ostatecznym rozmiarem ogniska zawałowego i z objętością obszaru hipoperfuzji ocenioną na podstawie badania SPECT,

wykonanego tego samego dnia, co badanie perfuzyjne MR. W kolejnym badaniu²⁸⁰ ci sami autorzy porównywali różne parametry perfuzyjne MRP (rCBV, rCBF i MTT) z ostatecznym rozmiarem ogniska udarowego u 49 pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu, z których żaden nie był leczony trombolitycznie. We wszystkich przypadkach obraz map MRP wyraźnie korelował z ostatecznym rozmiarem udaru. Największą zależność wykazano w stosunku do wskaźnika rCBV ocenionego na początku choroby, podczas gdy obrazy oparte na wartości rCBF i MTT miały tendencję do przeszacowywania ostatecznego rozmiaru obszaru zawału. Również Schaeffer i wsp.³⁸⁸ oraz Kluysmans i wsp.³⁸⁹ potwierdzili wartość parametru rCBV jako najlepszego, w porównaniu z innymi parametrami MRP, czynnika predykcyjnego rozległości udaru u pacjentów nieleczonych trombolitycznie. Różnica pomiędzy obrazem opartym na pomiarze rCBV a obrazem DWI również okazała się najlepszym czynnikiem rokowniczym powiększania się ogniska udarowego w porównaniu z różnicą dotyczącą obrazów rCBF-DWI lub MTT-DWI.^{278,388,389} Co więcej, wartości parametru rCBV lepiej niż MTT korelowały z przebiegiem klinicznym choroby, ocenianym w ciągu 4 miesięcy za pomocą skali NIHSS, zmodyfikowanej skali Rankina i skali Barthela.³⁸⁹ Ewentualne wystąpienie spontanicznej rekanalizacji naczynia nie było oceniane w tym badaniu.

2. *Czy istnieją wartości progowe parametrów MRP, które miałyby największą moc w przewidywaniu rozprzestrzeniania się niedokrwienia i ostatecznego rozmiaru ogniska udarowego?* W celu retrospektywnej identyfikacji wartości progowej perfuzji mózgu, która pozwalałaby na najbardziej wiarygodną ocenę rokowniczą ostatecznego rozmiaru ogniska udarowego widocznego w kontrolnym badaniu MR w sekwencji T2 zależnej, w różnych badaniach stosowano różne techniki mapowania perfuzji, mimo to nadal nie osiągnięto porozumienia w kwestii, którą z nich należy stosować. Badając różne wartości progowe perfuzji na mapach TTP utworzonych u 50 pacjentów z udarem mózgu na podstawie badania wykonanego w ciągu 24 godzin od wystąpienia objawów choroby, Wittsack i wsp.³⁹⁰ wykazali w oparciu o analizę wolumetryczną, że wydłużenie czasu do szczytu (TTP) powyżej 6 sekund najlepiej korelowało z ostatecznym rozmiarem zawału ocenionym w ciągu kolejnych 6 do 11 dni i było szczególnie użyteczne w okresie pierwszych 4 godzin od wystąpienia objawów udaru, kiedy badanie techniką DWI było mniej rzetelne w ocenie rozległości obszaru niedokrwienia. Choć w badaniu opracowywano również inne mapy perfuzji, nie były one uwzględniane w analizie wolumetrycznej. Butcher i wsp.¹⁷ analizowali potencjalne wartości progowe charakterystyczne dla obszaru zawału i żywej, niedokrwionej tkanki nerwowej na mapach MTT, rCBF i rCBV u 35 pacjentów, z których połowa była leczona trombolitycznie. Oceniano również występowanie zjawiska reperfuzyj. W przeciwieństwie do obszaru potencjalne odwracalne niedokrwienia w obrębie ogniska zawału badacze obserwowali różnicę pomiędzy względną wartością MTT i rCBF, ale nie rCBV, chociaż stwierdzono znaczne pokrywanie się tych obszarów. Co więcej,

wczesna reperfuzyja doprowadziła do ocalenia strefy cięższego niedokrwienia. Dlatego bezwzględna wartość progowa perfuzji nie mogła być oceniona żadną badaną techniką, ponieważ w przypadku ogniska zawałowego wartości te zależą od czasu wystąpienia reperfuzyj.

W swoim badaniu opartym na analizie retrospektywnej obrazów perfuzji uzyskanych w ciągu 6 godzin od wystąpienia udaru, Thomalla i wsp.^{234,391} wykorzystywali parametr opóźnienia TTP powyżej 4 sekund ($TTP_{>+4s}$) w celu określenia wartości progowej objętości perfuzji, która mogłaby być pomocna w przewidywaniu rozwoju złośliwego udaru w rejonie unaczynienia tętnicy środkowej mózgu. $TTP_{>+4s}$ powyżej 162 ml, jako czynnik rokowniczy wystąpienia tego powikłania, charakteryzował się pod tym względem 83% czułością i 75% swoistością. Z kolei Fiehler i wsp.³⁹² oceniając wartość progową $CBF \leq 12 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (CBF_{12}), zaczerpniętą z piśmiennictwa dotyczącego pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), wykazali, że względna objętość tkankowa $CBF_{12} \geq 50 \text{ ml}$, oceniona na podstawie badania wykonanego w ciągu 6 godzin od wystąpienia objawów udaru, stanowiła czynnik predykcyjny dalszej progresji zmian niedokrwiennych.

Choć wyniki badań wykazały zależność różnych bezwzględnych wartości progowych perfuzji i objętości perfuzji z ostatecznym rozmiarem ogniska udarowego i progresją zmian niedokrwiennych, nie określono jak dotąd najlepszej metody rokowniczej. Ważnym czynnikiem brany pod uwagę przy określaniu takiej metody będzie czas wystąpienia reperfuzyj.

ZASTOSOWANIE TECHNIK PERFUZYJNYCH MR W LECZENIU PACJENTÓW Z OSTRYM UDAREM MÓZGU

Ponieważ obrazy mózgu uzyskane techniką MRP dostarczają ważnych informacji patofizjologicznych na temat ogniska udarowego, metoda ta w połączeniu z sekwencją DWI ma potencjalne znaczenie pomocnicze przy kwalifikacji pacjentów do leczenia i służy jako potencjalna zastępcza metoda obrazowania w badaniach klinicznych. Mimo że techniki te opierają się zjawiskach fizjologicznych, dostarczają w danym punkcie czasowym informacji przydatnych przy selekcji pacjentów i wyborze określonego protokołu postępowania. W tym celu odpowiednia może być najprostsza metoda oceny obszaru mózgu narażonego na wystąpienie zmian zawałowych, jaką jest ilościowa ocena różnicy obrazu dyfuzyjnego i perfuzyjnego rezonansu magnetycznego (diffusion/perfusion mismatch), która jest silnym czynnikiem predykcyjnym przepowiadającym progresję zmian niedokrwiennych.^{256,378}

Na podstawie wyników analizy retrospektywnej Derex i wsp.³⁹³ zasugerowali stosowanie techniki MRP i DWI razem z metodą oceny miejsca zamknięcia naczynia mózgowego, co miałooby ułatwić podejmowanie decyzji dotyczących leczenia. Analiza objęła 49 pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu, poddanych badaniu metodą rezonansu magnetycznego w ciągu 6 godzin od wystąpienia objawów choroby i przed zastosowaniem leczenia trombolitycznego. U 47 chorych stwierdzono, na podstawie angiografii MR, zamknięcie dużego naczynia wewnątrzczaszkowe. Pacjenci ze zwęże-

niem zewnątrzczaszkowego odcinka tętnicy szyjnej wewnętrznej zostali wyłączeni z badania. Do pomiaru objętości obszarów zaburzeń perfuzji stosowano mapy współczynnika TTP. Pacjenci, u których doszło do zamknięcia wewnątrzczaszkowego odcinka tętnicy szyjnej wewnętrznej, charakteryzowali się obecnością znacznie większych zaburzeń perfuzji przed wdrożeniem leczenia i większą objętością zmian w badaniu obrazującym zjawisko diffusion/perfusion mismatch. Różnice dotyczące wartości rCBF i szczytowych wysokości pomiędzy obszarem niedokrwienia a analogicznym rejonem przeciwstronnej półkuli mózgu również były znacznie większe u pacjentów, u których doszło do zamknięcia wewnątrzczaszkowego odcinka tętnicy szyjnej wewnętrznej niż u chorych z niedrożnością bardziej dystalnej tętnicy mózgu, podczas gdy pozostałe parametry, takie jak MTT, TTP i CBV nie wykazywały różnic w zależności od lokalizacji niedrożności tętnicy. U pacjentów z niedrożnością w odcinku wewnątrzczaszkowym ICA, w porównaniu z chorymi, u których doszło do zamknięcia przepływu krwi bardziej dystalnie, rzadziej obserwowano też rekanalizację naczynia po leczeniu trombolitycznym i gorszy przebieg kliniczny choroby. Dane hemodynamiczne uzyskane na podstawie MR wykonanego w ostrym okresie udaru, obejmujące wielkość perfuzji i miejsce zamknięcia naczynia, mogłyby być wykorzystane w celu identyfikacji pacjentów, u których w celu uzyskania rekanalizacji tętnicy konieczne byłoby zastosowanie dotętniczego leczenia trombolitycznego lub leczenia skojarzonego drogą dotętniczą i dożylną. W prospektywnym badaniu z udziałem 35 pacjentów Sunshine i wsp.²³⁸ wykorzystywali wyniki badania multimodalną techniką rezonansu magnetycznego przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych i kwalifikacji pacjentów do leczenia. Przy wyborze kierunku postępowania badacze opierali się przede wszystkim na obecności okluzji dużego naczynia. Dodatkowo w przypadku dwóch pacjentów wybór opcji terapeutycznej był uwarunkowany obecnością obszaru hiperperfuzji widocznej w badaniu MR – pacjenci ci byli leczeni zachowawczo.

Wyniki badania techniką MRP i DWI oprócz tego, że są przydatne przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych, były wykorzystywane jako zastępczy wskaźnik przebiegu choroby w II fazie badań. Na podstawie analizy wyników seryjnych badań MR, w tym oceny map MTT przy wartości progowej powyżej 4 sekund u 49 pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym, Barber i wsp.³⁹⁴ wykazali zależność pomiędzy wystąpieniem istotnej reperfuzyjacji i progresji zmian niedokrwiniennych a istotną zmianą stanu klinicznego pacjenta. Na podstawie tych obserwacji badacze określili teoretyczną liczebność próby, która byłaby konieczna do przeprowadzenia II fazy badania dotyczącego leczenia udaru, potwierdzającej dowód koncepcji i określającej konieczność przeprowadzenia większej fazy III.

Wystąpienie wczesnej reperfuzyjacji, widoczne na podstawie map MTT, okazało się czynnikiem predykcijnym poprawy klinicznej pacjenta po standardowym leczeniu tkankowym aktywatorem plazminogenu podanym drogą dożylną. Na podstawie wieloczynnikowej analizy regresji logistycznej Chalela i wsp.³⁹⁵ wykazali, że najsilniejszym niezależnym czyn-

nikiem predykcijnym pomyślnego przebiegu choroby było zwiększenie perfuzji mózgu po dwóch godzinach od wdrożenia leczenia, oceniane jako zmniejszenie o ponad 30% objętości obszaru hipoperfuzyjacji widocznego na mapach MTT. To kryterium wczesnej reperfuzyjacji było silniejszym czynnikiem predykcijnym klinicznego przebiegu udaru niż wiek pacjenta czy stopień ciężkości deficytu neurologicznego na początku choroby oceniany na podstawie skali NIHSS, czyli dwa parametry kliniczne o dużej wartości rokowniczej. Dlatego w przypadku skutecznego klinicznie leczenia trombolitycznego wystąpienie wczesnej reperfuzyjacji, widoczne w badaniu MRP, jest czynnikiem zapowiadającym poprawę stanu klinicznego pacjenta.

Badanie dyfuzyjne i perfuzyjne MR jako metoda selekcji i zastępczy parametr oceny stanu klinicznego wykorzystano w II fazie badania DIAS.⁸ Było to pierwsze randomizowane badanie prospektywne, kontrolowane placebo, obejmujące pacjentów z udarem mózgu leczonych trombolitycznie, wykorzystujące wyniki badania MR zarówno do oceny kwalifikacji pacjenta do leczenia, jak i jako pierwotny punkt końcowy oceniający jego skuteczność. W badaniu z udziałem 104 pacjentów wizualna ocena zjawiska diffusion/perfusion mismatch na podstawie badania MR wykonanego w między 3 a 9 godziną od wystąpienia objawów udaru stanowiła kryterium włączenia. Pierwszorzędowym punktem końcowym, oceniającym skuteczność leczenia, był wskaźnik reperfuzyjacji widocznej w badaniu MR wykonanym po 4-8 godzinach, definiowany jako 30% redukcja objętości zmian MTT lub poprawa o 2 punkty w skali TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) oceniona na podstawie angiografii MR. Wyniki badania wykazały, że w porównaniu z grupą otrzymującą placebo leczenie za pomocą desmoteplazy podawanej dożylnie wiązało się z wyższym wskaźnikiem wczesnej reperfuzyjacji i lepszym stanem klinicznym pacjenta ocenionym po 90 dniach od zachorowania.

PODSUMOWANIE

Chociaż badanie perfuzyjne MR jest szeroko zaakceptowaną i stosowaną w praktyce metodą, jej przydatność diagnostyczna i kliniczna nie została potwierdzona w kontrolowanych badaniach o wystarczającej mocy. Opisy przypadków i badania dotyczące zależności pomiędzy wynikami badania MRP a innymi parametrami klinicznymi, obrazowymi i terapeutycznymi ukształtowały koncepcje i hipotezy dotyczące jego potencjalnej użyteczności (poziom dowódów B, C). Identyfikacja obszaru penumbry niedokrwiennej, definiowanej jako różnica pomiędzy obrazem dyfuzyjnym a perfuzyjnym MR oraz jej ocena pod kątem zmian w odpowiedzi na leczenie, może być najbardziej przydatną techniką perfuzyjną MR, zarówno podczas selekcji pacjentów, jak i jako metoda pomiarowa wyniku leczenia w badaniach klinicznych. W niektórych ośrodkach wykazano, że różne parametry oceniane w badaniu MRP stanowią czynnik predykcyjny wystąpienia martwicy tkanki nerwowej i przebiegu choroby. Jednak mimo stosowania tych różnych metod nie określono, która z nich jest najdokładniejsza. Czynnikiem przyczyniającym się do braku zgody w tej kwestii jest różnorodność definicji rdzenia ogniska niedo-

krwiennego, penumbry, ostatecznego rozmiaru ogniska zawałowego i stanu klinicznego pacjenta, na których opiera się ocena dokładności metody. Ponadto wpływ na te parametry ma również czas wystąpienia reperfuzji, który jest integralnym składnikiem oceny we wszystkich technikach MRP, ale często jeszcze nie bierze się go pod uwagę. W celu osiągnięcia porozumienia w kwestii optymalnej techniki perfuzyjnej rezonansu magnetycznego przydatnej w rozpoznawaniu ostrego udaru niedokrwinnego mózgu i podejmowaniu decyzji co do postępowania, konieczne jest prowadzenie wielośrodkowych, prospektywnych badań systematycznych, które pozwolą na pełną ocenę przydatności tego obiecującego narzędzia diagnostycznego.

PODSUMOWANIE DOTYCZĄCE TECHNIK OBRAZOWANIA PERFUZYJNEGO MÓZGU

1. SPECT: w podejmowaniu decyzji odnośnie do leczenia trombolitycznego i w przewidywaniu wyniku końcowego ocena perfuzji wynikającej z rozwoju naczyń krążenia obocznego doprowadzających krew do obszaru niedokrwienia może stanowić równie ważny parametr, jak czas od wystąpienia choroby (poziom dowodu A).

2. XeCT (ksenonowa tomografia komputerowa): ocena ilościowa obrazu wydaje się ważnym czynnikiem predykcyjnym wyniku leczenia. Wartości progowe mózgowego przepływu krwi (CBF) i objętość ogniska zawałowego korelują z przebiegiem choroby (poziom dowodu B).

3. Chociaż ocena ilościowa w badaniu perfuzyjnym CT (CTP) jest łatwiejsza niż MRP (badanie perfuzyjne MR), jego dokładność wciąż jest przedmiotem dyskusji (poziom dowodu B).

4. Znormalizowane wartości progowe określone na podstawie badania CTP, różnicujące obszar potencjalnie zdolnej do przeżycia tkanki nerwowej od martwej strefy niedokrwienia zlokalizowanej w obrębie penumbry, są zbliżone do względnych wartości progowych określonych w SPECT (poziom dowodu B).

5. Rdzeń ogniska udarowego jest określany podobnie za pomocą DWI, CTP-CBV (mózgowa objętość krwi w CT), CTA-SI (pierwotne obrazy CTA) i XeCT CBF $< 12 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (poziom dowodu B).

6. W przypadku skutecznej rekanalizacji dalszy przebieg choroby silnie koreluje z wstępną objętością rdzenia ogniska udarowego. Wartość progowa 100 ml, określona w badaniach z zastosowaniem CTP, stanowi ok. $\frac{1}{3}$ obszaru unaczynienia tętnicy środkowej mózgu, co wykazały wyniki starszych badań klinicznych dotyczących leczenia z użyciem tPA. Pacjenci, u których wielkość ogniska udarowego jest równa lub większa, charakteryzowali się niekorzystnym przebiegiem choroby (poziom dowodu A).

7. U pacjentów, u których doszło do skutecznej rekanalizacji naczyń, połączenie parametrów uzyskanych za pomocą dynamicznych badań CT, odzwierciedlających rozmiar rdzenia ogniska udarowego i objętość tkanki nerwowej, której niedokrwienie jest potencjalnie odwracalne, może być czynnikiem rokowniczym klinicznego przebiegu choroby, lep-

szym niż same parametry kliniczne (np. NIHSS) (poziom dowodu B).

8. Ze względu na brak liniowej zależności pomiędzy stężeniem środka kontrastowego we krwi a intensywnością sygnału wyniki badania MRP są trudne do oceny ilościowej (poziom dowodu B).

9. Istnieje wiele map MRP. Która z nich ma największą wartość predykcyjną w przewidywaniu rozwoju zmian martwiczych tkanki mózgu i dalszego przebiegu choroby, nadal pozostaje przedmiotem dyskusji (poziom dowodu B).

10. Połączenie MRA, DWI i wieloparametrowych map MRP może być wykorzystywane przy kwalifikacji pacjentów do leczenia (tromboliza dożylna *vs* tromboliza dotętnicza *vs* mechaniczna trombektomia *vs* leczenie zachowawcze, poziom dowodu B).

11. Ocena różnicy obrazu dyfuzyjnego i perfuzyjnego (diffusion/perfusion mismatch) może być wykorzystana podczas kwalifikowania pacjentów do leczenia trombolitycznego, zwłaszcza w grupie chorych, u których czas trwania objawów udaru jest dłuższy niż 3 godziny (poziom dowodu B).

12. Zmiany widoczne w obrazach uzyskanych metodą MRP mogą służyć zarówno jako zastępczy marker skuteczności leczenia, jak i czynnik predykcyjny dalszego przebiegu choroby. Podobne znaczenie mogą mieć zmiany widoczne w obrazach uzyskanych dynamiczną techniką CTP (poziom dowodu B).

ZALECENIA

WARTOŚCI UZYSKANE W BADANIU PERFUZYJNYM

Ocena ilościowa wartości progowych, odpowiadających obszarowi martwicy i obszarowi potencjalnie odwracalnego niedokrwienia, jest celem wszystkich badań perfuzyjnych. Chociaż można rozważyć wykonanie tych badań w celu identyfikacji, a także różnicowania obszaru penumbry niedokrwiennej i rdzenia ogniska zawałowego, ich dokładność i przydatność nie została dobrze określona (klasa zaleceń IIb, poziom dowodu B).

ZNACZENIE KLINICZNE OBRAZOWANIA PERFUZYJNEGO MÓZGU

1. Objętość rdzenia ogniska zawałowego i obszaru penumbry niedokrwiennej oceniona przy przyjęciu pacjenta do szpitala może być istotnym czynnikiem predykcyjnym dalszego przebiegu choroby, lepszym od oceny stanu neurologicznego chorego w skali NIHSS (klasa zaleceń IIb, poziom dowodu B).

2. Istnieje coraz więcej dowodów, na razie pośrednich, wskazujących, że nawet względnie nieprecyzyjne pomiary różnicy obrazu rdzeń/penumbra mogą być podstawą kwalifikacji pacjentów do leczenia trombolitycznego drogą dożylną w okresie przekraczającym 3 godziny od wystąpienia objawów udaru. Wraz z techniką obrazowania naczyń mózgowych może to umożliwić kwalifikację pacjenta do leczenia innymi metodami, takimi jak mechaniczne usuwanie skrzepliny i tromboliza dotętnicza, jak również może stanowić zastępczy marker skuteczności leczenia (klasa zaleceń IIb, poziom dowodu B).

KONFLIKT INTERESÓW AUTORÓW BADAŃ

Autor	Zatrudnienie	Granty naukowe	Inne prace badawcze
Richard E. Latchaw	UC Davis	Brak	NexGen Medical Systems*
Mark J. Alberts	Northwestern University Medical School	AstraZeneca*, BMS/Sanofi‡, Boehringer Ingelheim‡, Novo Nordisk*, Schering-Plough	Brak
John J. Connors	Samozatrudnienie	Brak	Brak
Robert E. Habauhg	Penn State Dept of Neurosurgery	Codman, Inc*- PI Medtronic, Inc*, Integra Neuroscience, Inc*, Integra Foundation*, Wyoming Valley Healthcare System*, Commonwealth of Pennsylvania*, NIH R01-NS049135-01 – współbadacz*, NIH R01-HL083475-01A2 – współbadacz główny*	Brak
Randall T. Higashida	UCSF Medical Center	Brak	Brak
Robert Hobson†	New Jersey School of Medicine and Dentistry	Crest*, NINDS*, NIH*	Brak
Chelsea S. Kidwell	Georgetown	NINDS P50 NS44378‡, NINDS U54 NS057405‡	Brak
Walter J. Koroshetz	NINDS	Brak	Brak
Michael H. Lev	Massachusetts General Hospital	NINDS (SPOTRIAS)‡	GE Medical Systems*
Vincent Mathews	Northwest Radiology Network/ Indiana University	Bayer Labs*	Brak
Pablo Villablanca	UCLA	Brak	Brak
Steven Warach	NIH	Brak	Brak
Beverly Walters	Congress of Neurological Surgeons	Brak	Brak

Tabela przedstawia relacje autorów badań, które mogą być postrzegane jako faktyczny lub istotny konflikt interesów, zgłoszone w specjalnym kwestionariuszu, więcej dochodu własnego brutto lub (b) osoba posiada co najmniej 5% akcji uprawniających do głosowania lub jest udziałowcem jednostki bądź posiada

* Nieznaczące, † Niezujący, ‡ Istotne.

KONFLIKTY INTERESÓW RECENTENTÓW

Recenzent	Zatrudnienie	Grant naukowy	Inne prace badawcze
Gregory J. del Zoppo	University of Washington	Brak	Brak
Stanley Tuhim	Mount Sinai Medical Center	Brak	Brak
Lawrence Wechsler	University of Pittsburgh	Brak	Brak

Tabela przedstawia relacje autorów badań, które mogą być postrzegane jako faktyczny lub istotny konflikt interesów, zgłoszone w specjalnym 12 miesięcy lub 5% lub więcej dochodu własnego brutto lub (2) osoba posiada co najmniej 5% akcji uprawniających do głosowania lub jest udziałowcem według przedstawionych definicji.

Inne źródła finansowania badań Biuro/Honoraria	Interes własny	Konsultant/Doradca	Inne
Brak	NexGen Medical Systems*	NexGen Medical Systems*	Brak
Accumetrics*, Astra Zeneca*, BMS/Sanofi‡, Boehringer Ingelheim*, Eli Lilly*, ESP Pharma*, Genentech*, KOS* Merck*, NovoNordisk*, Pfizer*	Brak	AstraZeneca*, BMS/Sanofi‡, Boehringer, Ingelheim, Eli Lilly & Co*, ESP Pharma*, Genentech*, Schering-Plough*, KOS*, Merck*, Novo Nordisk*, Pfizer*	Athena Royalties*
Brak	Brak	Brak	Brak
Brak	Udziały w Cortex, Inc*, MedCool, Inc*, Piezo Resonance Innovations, Inc*, CHYNA, LLC – odpowiedzialność powiernicza, prezes, 2 patenty, 20060212097 – US patent, 20070138915 – US patent	MedCool, Inc*, Micromechatronics, Inc*, Piezo Resonance Innovations, Inc*, SIO Healthcare Advisors, Inc*	Brak
Brak	Brak	Concentric Medical*, Cordis Neurovascular*, Nuvelo Inc*	Brak
Network for CME (NJ)*	Brak	Brak	Brak
Brak	Brak	Brak	Brak
Brak	Brak	Neurologica*	Brak
GE Medical Systems*, Vernalis*	Brak	CoAxia*, GE Medical Systems*	Brak
Brak	Brak	Bayer Labs*	Brak
Brak	Brak	Brak	Brak
Brak	Brak	Brak	Brak
Brak	Brak	Brak	Brak

który każdy autor był zobligowany wypełnić. Relacje te są uznane za istotne, jeśli: (a) osoba otrzymuje 10 000 dolarów lub więcej w okresie 12 miesięcy lub 5% lub co najmniej 10 000 dolarów realnej wartości rynkowej jednostki. Relacje są uważane za nieznaczące, jeśli są mniejsze niż istotne według przedstawionych definicji.

Biuro/Honoraria	Biegły	Interes własny	Konsultant/doradca	Inne
Brak	Brak	Brak	Brak	Brak
Brak	Brak	Brak	Brak	Brak
Brak	Brak	Brak	Brak	Brak

kwestionariuszu, który każdy autor był zobligowany wypełnić. Relacje te są uznane za istotne, jeśli: (1) osoba otrzymuje 10 000 dolarów lub więcej w okresie jednostki bądź posiada co najmniej 10 000 dolarów realnej wartości rynkowej jednostki. Relacje są uważane za nieznaczące, jeśli są mniejsze niż istotne

© 2009 American Heart Association, Inc. Tłumaczenie oryginalnej angielskojęzycznej wersji artykułu ze *Stroke* 2009, 40: 3646-3678, wydanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca żadnych produktów, usług lub urządzeń.

PIŚMIENNICTWO

- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne M-H, Hennerici M; for the ECASS Study Group. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995; 274: 1017-1025.
- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1581-1587.
- Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, Frank JI, Harper DL, Hinchey JA, Hammel JP, Qu A, Sila CA. Use of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: the Cleveland area experience. *JAMA*. 2000; 283: 1151-1158.
- Caplan LR. Treatment of acute stroke: still struggling. *JAMA*. 2004; 292: 1883-1885.
- Caplan LR. Stroke thrombolysis: slow progress. *Circulation*. 2006; 114: 187-190.
- Brice J. The window expands for more effective stroke treatment. *Diagn Imaging*. 2006; 28: 26-32.
- del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A, Alberts MJ, Zivin JA, Wechsler L, Busse O. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol*. 1992; 32: 78-86.
- Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, Fischer M, Furlan A, Kaste M, Lees KR, Soehngen M, Warach S; DIAS Study Group. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke*. 2005; 36: 66-73.
- Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA*. 1999; 282: 2003-2011.
- Becker KJ, Brott TG. Approval of the MERCI clot retriever: a critical view. *Stroke*. 2005; 36: 400-403.
- Rowley HA. Extending the time window for thrombolysis: evidence from acute stroke trials. *Neuroimaging Clin N Am*. 2005; 15: 575-587.
- Sims J, Schwamm LH. The evolving role of acute stroke imaging in intravenous thrombolytic therapy: patient selection and outcomes assessment. *Neuroimaging Clin N Am*. 2005; 15: 421-440, xii.
- Schellinger PD. The evolving role of advanced MR imaging as a management tool for adult ischemic stroke: a Western-European perspective. *Neuroimaging Clin N Am*. 2005; 15: 245-258, ix.
- Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, Meyer M, Wilde P, Bender J, Schramm P, Jüttler E, Oehler J, Hartmann M, Hähnel S, Knauth M, Hacke W, Sartor K. CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke*. 2002; 33: 2206-2210.
- Schaefer PW, Ozsunar Y, He J, Hamberg LM, Hunter GJ, Sorensen AG, Koroshetz WJ, Gonzalez RG. Assessing tissue viability with MR diffusion and perfusion imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003; 24: 436-443.
- Hjort N, Butcher K, Davis SM, Kidwell CS, Koroshetz WJ, Röther J, Schellinger PD, Warach S, Østergaard L; UCLA Thrombolysis Investigators. Magnetic resonance imaging criteria for thrombolysis in acute cerebral infarct. *Stroke*. 2005; 36: 388-397.
- Butcher K, Parsons M, Baird T, Barber A, Donnan G, Desmond P, Tress B, Davis S. Perfusion thresholds in acute stroke thrombolysis. *Stroke*. 2003; 34: 2159-2164.
- Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, Butman JA, Patronas N, Alger JR, Latour LL, Luby ML, Baird AE, Leary MC, Tremwel M, Oviabegle B, Fredieu A, Suzuki S, Villablanca JP, Davis S, Dunn B, Todd JW, Ezzeddine MA, Haymore J, Lynch JK, Davis L, Warach S. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2004; 292: 1823-1830.
- Schellinger PD, Jansen O, Fiebach JB, Pohlers O, Ryssel H, Heiland S, Steiner T, Hacke W, Sartor K. Feasibility and practicality of MR imaging of stroke in the management of hyperacute cerebral ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000; 21: 1184-1189.
- Lev MH, Farkas J, Rodriguez VR, Schwamm LH, Hunter GJ, Putman CM, Rordorf GA, Buonanno FS, Budzik R, Koroshetz WJ, Gonzalez RG. CT angiography in the rapid triage of patients with hyperacute stroke to intraarterial thrombolysis: accuracy in the detection of large vessel thrombus. *J Comput Assist Tomogr*. 2001; 25: 520-528.
- Lev MH, Segal AZ, Farkas J, Hossain ST, Putman C, Hunter GJ, Budzik R, Harris GJ, Buonanno FS, Ezzeddine MA, Chang Y, Koroshetz WJ, Gonzalez RG, Schwamm LH. Utility of perfusion-weighted CT imaging in acute middle cerebral artery stroke treated with intra-arterial thrombolysis: prediction of final infarct volume and clinical outcome. *Stroke*. 2001; 32: 2021-2028.
- Schwamm LH, Rosenthal ES, Swap CJ, Rosand J, Rordorf G, Buonanno FS, Vangel MG, Koroshetz WJ, Lev MH. Hypoattenuation on CT angiographic source images predicts risk of intracerebral hemorrhage and outcome after intra-arterial reperfusion. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005; 26: 1798-1803.
- 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: 104-112.
- 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: special report. *Stroke*. 2008; 39: 1621-1628.
- Paxton R, Ambrose J. The EMI scanner: a brief review of the first 650 patients. *Br J Radiol*. 1974; 47: 550-565.
- Jacobs L, Kindel WR, Heffner RR Jr. Autopsy correlations of computerized tomography: experience with 6,000 CT scans. *Neurology*. 1976; 26: 1111-1118.
- Gomori JM, Grossman RI, Goldenberg HI, Zimmerman RA, Bilaniuk LT. Intracranial hematomas: imaging by high-field MR. *Radiology*. 1985; 157: 87-93.
- Bradley WG Jr, Schmidt PG. Effect of methemoglobin formation on the MR appearance of subarachnoid hemorrhage. *Radiology*. 1985; 156: 99-103.
- Edelman RR, Johnson K, Buxton R, Shoukimas G, Rosen BR, Davis KR, Brady TJ. MR of hemorrhage: a new approach. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1986; 7: 751-756. [Abstract]
- Hayman LA, Taber KH, Ford JJ, Bryan RN. Mechanisms of MR signal alteration by acute intracerebral blood: old concepts and new theories. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991; 12: 899-907. [Abstract]
- Schellinger PD, Jansen O, Fiebach JB, Hacke W, Sartor K. A standardized MRI stroke protocol: comparison with CT in hyperacute intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1999; 30: 765-768.
- Patel MR, Edelman RR, Warach S. Detection of hyperacute primary intraparenchymal hemorrhage by magnetic resonance imaging. *Stroke*. 1996; 27: 2321-2324.
- Linfante I, Llinas RH, Caplan LR, Warach S. MRI features of intracerebral hemorrhage within 2 hours from symptom onset. *Stroke*. 1999; 30: 2263-2267.
- Kidwell CS, Saver JL, Villablanca JP, Duckwiler G, Fredieu A, Gough K, Leary MC, Starkman S, Gobin YP, Jahan R, Vespa P, Liebeskind DS, Alger JR, Vinuela F. Magnetic resonance imaging detection of microbleeds before thrombolysis: an emerging application. *Stroke*. 2002; 33: 95-98.
- Boulanger JM, Coutts SB, Eliasziw M, Gagnon AJ, Simon JE, Subramaniam S, Sohn CH, Scott J, Demchuk AM; VISION Study Group. Cerebral microhemorrhages predict new disabling or fatal strokes in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2006; 37: 911-914.
- Adams HP Jr, Kassell NF, Torner JC, Saha AL. CT and clinical correlations in recent aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report of the Cooperative Aneurysm Study. *Neurology*. 1983; 33: 981-988.
- van der Wee N, Rinkel GJ, Hasan D, van Gijn J. Detection of subarachnoid hemorrhage on early CT: is lumbar puncture still needed after a negative scan? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 58: 357-359.
- Sidman R, Connolly E, Lemke T. Subarachnoid hemorrhage diagnosis: lumbar puncture is still needed when the computed tomography scan is normal. *Acad Emerg Med*. 1996; 3: 827-831.
- Sames TA, Storrow AB, Finkelstein JA, Magoon MR. Sensitivity of new-generation computed tomography in subarachnoid hemorrhage. *Acad Emerg Med*. 1996; 3: 16-20.
- Noguchi K, Ogawa T, Inugami A, Toyoshima H, Sugawara S, Hatazawa J, Fujita H, Shimosegawa E, Kanno I, Okudera T, Uemura K, Yasui N. Acute subarachnoid hemorrhage: MR imaging with fluid-attenuated inversion recovery pulse sequences. *Radiology*. 1995; 196: 773-777.
- Tomura N, Uemura K, Inugami A, Fujita H, Higano S, Shishido F. Early CT finding in cerebral infarction: obscuration of the lentiform nucleus. *Radiology*. 1988; 168: 463-467.
- Truwit CL, Barkovich AJ, Gean-Marton A, Hibri N, Norman D. Loss of the insular ribbon: another early CT sign of acute middle cerebral artery infarction. *Radiology*. 1990; 176: 801-806.
- von Kummer R, Meyding-Lamadé U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, Hacke W, Sartor K. Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994; 15: 9-15. [Abstract]

44. von Kummer R, Holle R, Gizyska U, Hofmann E, Jansen O, Petersen D, Schumacher M, Sartor K. Interobserver agreement in assessing early CT signs of middle cerebral artery infarction. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996; 17: 1743–1748
45. Grotta JC, Chiu D, Lu M, Patel S, Levine SR, Tilley BC, Brott TG, Haley EC Jr, Lyden PD, Kothari R, Frankel M, Lewandowski CA, Libman R, Kwiatkowski T, Broderick JP, Marler JR, Corrigan J, Huff S, Mitsias P, Talati S, Tanne D. Agreement and variability in the interpretation of early CT changes in stroke patients qualifying for intravenous rtPA therapy. *Stroke.* 1999; 30: 1528–1533.
46. Schriger DL, Kalafut M, Starkman S, Krueger M, Saver JL. Cranial computed tomography interpretation in acute stroke: physician accuracy in determining eligibility for thrombolytic therapy. *JAMA.* 1998; 279: 1293–1297.
47. Wardlaw JM, Dorman PJ, Lewis PC, Sandercock PA. Can stroke physicians and neurologists identify signs of early cerebral infarction on CT? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 67: 651–653.
48. Roberts HC, Dillon WP, Furlan AJ, Wechsler LR, Rowley HA, Fischbein NJ, Higashida RT, Kase C, Schulz GA, Lu Y, Firszt CM. Computed tomographic findings in patients undergoing intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke due to middle cerebral artery occlusion: results from the PROACT II trial. *Stroke.* 2002; 33: 1557–1565.
49. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, Haley EC Jr, Brott TG, Broderick JP, Horowitz S, Lyden PD, Lewandowski CA, Marler JR, Welch KM; National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA.* 2001; 286: 2830–2838.
50. von Kummer R, Nolte PN, Schnittger H, Thron A, Ringelstein EB. Detectability of cerebral hemisphere ischaemic infarcts by CT within 6 h of stroke. *Neuroradiology.* 1996; 38: 31–33.
51. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM; ASPECTS (Alberta Stroke Programme Early CT Score) Study Group. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy [published correction appears in *Lancet.* 2000; 355: 2170]. *Lancet.* 2000; 355: 1670–1674.
52. Demchuk AM, Coutts SB. Alberta Stroke Program Early CT Score in acute stroke triage (ASPECTS). *Neuroimaging Clin N Am.* 2005; 15: 409–419, xii.
53. Lev MH, Farkas J, Gemmete JJ, Hossain ST, Hunter GJ, Koroshetz WJ, Gonzalez RG. Acute stroke: improved nonenhanced CT detection: benefits of soft copy interpretation by using variable window width and center level settings. *Radiology.* 1999; 213: 150–155.
54. Schellinger PD, Fiebich JB, Hacke W. Imaging-based decision making in thrombolytic therapy for ischemic stroke: present status. *Stroke.* 2003; 34: 575–581.
55. Tomsick TA, Brott TG, Barsan W, Broderick J, Haley EC, Spilker J, Khoury J. Prognostic value of the hyperdense middle cerebral artery sign and stroke scale score before ultraearly thrombolytic therapy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996; 17: 79–85. [Abstract]
56. Flacke S, Urbach H, Keller E, Träber F, Hartmann A, Textor J, Gieseke J, Block W, Folkers PJ, Schild HH. Middle cerebral artery (MCA) susceptibility sign at susceptibility-based perfusion MR imaging: clinical importance and comparison with hyperdense MCA sign at CT. *Radiology.* 2000; 215: 476–482.
57. Kirchhof K, Welzel T, Mecke C, Zoubaa S, Sartor K. Differentiation of white, mixed, and red thrombi: value of CT in estimation of the prognosis of thrombolytic phantom study. *Radiology.* 2003; 228: 126–130.
58. Bryan RN, Levy LM, Whitlow WD, Killian JM, Preziosi TJ, Rosario JA. Diagnosis of acute cerebral infarction: comparison of CT and MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1991; 12: 611–620. [Abstract]
59. Albers GW, Lansberg MG, Norbush MD, Tong DC, O'Brien MW, Woolfenden AR, Marks MP, Moseley ME. Yield of diffusion-weighted MRI for detection of potentially relevant findings in stroke patients. *Neurology.* 2000; 54: 1562–1567.
60. Wiener JJ, King JT Jr, Moore JR, Lewin JS. The value of diffusion-weighted imaging for prediction of lasting deficit in acute stroke: an analysis of 134 patients with acute neurologic deficits. *Neuroradiology.* 2001; 43: 435–441.
61. Perkins CJ, Kahya E, Roque CT, Roche PE, Newman GC. Fluid-attenuated inversion recovery and diffusion- and perfusion-weighted MRI abnormalities in 117 consecutive patients with stroke symptoms. *Stroke.* 2001; 32: 2774–2781.
62. González RG, Schaefer PW, Buonanno FS, Schwamm LH, Budzik RF, Rordorf G, Wang B, Sorensen AG, Koroshetz WJ. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology.* 1999; 210: 155–162.
63. Barber PA, Darby DG, Desmond PM, Gerraty RP, Yang Q, Li T, Jolley D, Donnan GA, Tress BM, Davis SM. Identification of major ischemic change: diffusion-weighted imaging versus computed tomography. *Stroke.* 1999; 30: 2059–2065.
64. Lefkowitz D, LaBenz M, Nudo SR, Steg RE, Bertoni JM. Hyperacute ischemic stroke missed by diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999; 20: 1871–1875.
65. Wang PY, Baker OB, Wityk RJ, Ulug AM, van Zijl PC, Beauchamp NJ Jr. Diffusion-negative stroke: a report of two cases. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999; 20: 1876–1880.
66. Kidwell CS, Saver J, Mattiello J, Starkman S, Vinuela F, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Vespa P, Kalafut M, Alger JR. Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging. *Ann Neurol.* 2000; 47: 462–469.
67. Shiekh S, Gonzalez RG, Lev MH. Detection of intracranial thrombus in acute ischemic stroke by CTA and susceptibility changes on pre-contrast perfusion MR imaging. Presented at: 91st Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America; November 30, 2005; Chicago, Ill.
68. Assouline E, Benziane K, Reizine D, Guichard JP, Pico F, Merland JJ, Bousser MG, Chabriat H. Intra-arterial thrombus visualized on T2* gradient echo imaging in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2005; 20: 6–11.
69. Yuh WT, Crain MR, Loes DJ, Greene GM, Ryals TJ, Sato Y. MR imaging of cerebral ischemia: findings in the first 24 hours. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1991; 12: 621–629. [Abstract]
70. Rovira A, Orellana P, Alvarez-Sabin J, Arenillas JF, Aymerich X, Grivé E, Molina C, Rovira-Gols A. Hyperacute ischemic stroke: middle cerebral artery susceptibility sign at echo-planar gradient-echo MR imaging. *Radiology.* 2004; 232: 466–473.
71. Ezzedine MA, Lev MH, McDonald CT, Rordorf G, Oliveira-Filho J, Aksoy FG, Farkas J, Segal AZ, Schwamm LH, Gonzalez RG, Koroshetz WJ. CT angiography with whole brain perfused blood volume imaging: added clinical value in the assessment of acute stroke. *Stroke.* 2002; 33: 959–966.
72. Schramm P, Schellinger PD, Fiebich JB, Heiland S, Jansen O, Knauth M, Hacke W, Sartor K. Comparison of CT and CT angiography source images with diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke within 6 hours after onset. *Stroke.* 2002; 33: 2426–2432.
73. Schramm P, Schellinger PD, Klotz E, Kallenberg K, Fiebich JB, Kulkens S, Heiland S, Knauth M, Sartor K. Comparison of perfusion computed tomography and computed tomography angiography source images with perfusion-weighted and diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke of less than 6 hours' duration. *Stroke.* 2004; 35: 1652–1658.
74. 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: 105–110.
75. Zwiebel WJ. Duplex sonography of the cerebral arteries: efficacy, limitations, and indications. *AJR Am J Roentgenol.* 1992; 158: 29–36.
76. Hennerici M, Freund H. Efficacy of CW-Doppler and duplex system examinations for the evaluation of extracranial carotid disease. *J Clin Ultrasound.* 1984; 2: 155–161.
77. Bluth EI, Merritt CR. Doppler color imaging: carotid and vertebral arteries. *Clin Diagn Ultrasound.* 1992; 27: 61–96.
78. Sumner DS. Use of color-flow imaging technique in carotid artery disease. *Surg Clin North Am.* 1990; 70: 201–211.
79. Blackshear WM Jr, Phillips DJ, Thiele BL, Hirsch JH, Chikos PM, Marinelli MR, Ward KJ, Strandness DE Jr. Detection of carotid occlusive disease by ultrasonic imaging and pulsed Doppler spectrum analysis. *Surgery.* 1979; 86: 698–706.
80. Strandness D Jr. Extracranial arterial disease. In: Strandness D, ed. *Duplex Scanning in Vascular Disorders.* New York, NY: Raven Press; 1993: 113–157.
81. Thiele B, Jones A, Hobson R, Bandyk DE, Baker WH, Sumner DS, Rutherford RB. Standards in noninvasive cerebrovascular testing: report from the Committee on Standards for Noninvasive Vascular Testing of the Joint Council of the Society for Vascular Surgery and the North American Chapter of the International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg.* 1992; 15: 495–503.
82. Alexandrov AV, Brodie DS, McLean A, Hamilton P, Murphy J, Burns PN. Correlation of peak systolic velocity and angiographic measurement of carotid stenosis revisited. *Stroke.* 1997; 28: 339–342.
83. Faught WE, Mattos MA, van Bemmelen PS, Hodgson KJ, Barkmeier LD, Ramsey DE, Sumner DS. Color-flow duplex scanning of carotid arteries: new velocity criteria based on receiver operator characteristic analysis for threshold stenoses used in the symptomatic and asymptomatic carotid trials. *J Vasc Surg.* 1994; 19: 818–827.
84. Moneta G, Edwards J, Chitwood R, Taylor LM Jr, Lee RW, Cummings CA, Porter JM. Correlation of North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) angiographic definition of 70% to 99% internal carotid artery stenosis with duplex scanning. *J Vasc Surg.* 1993; 17: 152–157.
85. Carpenter JP, Lexa FJ, Davis JT. Determination of sixty percent or greater carotid artery stenosis by duplex Doppler ultrasonography. *J Vasc Surg.* 1995; 22: 697–703.
86. Fillingim MF, Baker RJ Jr, Zvolak RM, Musson A, Lenz JE, Mott J, Bech FR, Walsh DB, Cronenwett JL. Carotid duplex criteria for a 60% or greater angiographic stenosis: variation according to equipment. *J Vasc Surg.* 1996; 24: 856–864.

87. Alexandrov AV, Vital D, Brodie DS, Hamilton P, Grotta JC. Grading carotid stenosis with ultrasound: an interlaboratory comparison. *Stroke*. 1997; 28: 1208–1210.
88. Ranke C, Trappe H. Blood flow velocity measurements for carotid stenosis estimation: interobserver variation and interequipment variability. *Vasa*. 1997; 26: 210–214.
89. Busuttill SJ, Franklin DP, Youkey JR, Elmore JR. Carotid duplex overestimation of stenosis due to severe contralateral disease. *Am J Surg*. 1996; 172: 144–147.
90. van Everdingen KJ, van Der Grond J, Kappelle LJ. Overestimation of a stenosis in the internal carotid artery by duplex sonography caused by an increase in volume flow. *J Vasc Surg*. 1998; 27: 479–485.
91. Curley P, Norrie L, Nicholson A, Galloway JM, Wilkinson AR. Accuracy of carotid duplex is laboratory specific and must be determined by internal audit. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1998; 15: 511–514.
92. Kuntz KM, Polak JF, Whittemore AD, Skillman JJ, Kent KC. Duplex ultrasound criteria for the identification of carotid stenosis should be laboratory specific. *Stroke*. 1997; 28: 597–602.
93. Brown OW, Bendick PJ, Bove PG, Long GW, Cornelius P, Zelenock GB, Shanley CJ. Reliability of extracranial carotid artery duplex ultrasound scanning: value of vascular laboratory accreditation. *J Vasc Surg*. 2004; 39: 366–371.
94. Falk E. Why do plaques rupture? *Circulation*. 1992; 86 (suppl 6): III-30–III-42.
95. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995; 15: 1512–1531.
96. Avril G, Batt M, Guidoin R, Marois M, Hassen-Khodja R, Daune B, Gagliardi JM, Le Bas P. Carotid endarterectomy plaques: correlations of clinical and anatomic findings. *Ann Vasc Surg*. 1991; 5: 50–54.
97. Bassiouny H, Sakaguchi Y, Mikucki SA, McKinsey JF, Piano G, Gewertz BL, Glagov S. Juxtalumenal location of plaque necrosis and neof ormation in symptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg*. 1997; 26: 585–594.
98. Ballotta E, Da Giau G, Renon L. Carotid plaque gross morphology and clinical presentation: a prospective study of 457 carotid artery specimens. *J Surg Res*. 2000; 89: 78–84.
99. AbuRahma AF, Kyer PD III, Robinson PA, Hannay RS. The correlation of ultrasonic carotid plaque morphology and carotid plaque hemorrhage: clinical implications. *Surgery*. 1998; 124: 721–726.
100. Park AE, McCarthy WJ, Pearce WH, Matsumura JS, Yao JS. Carotid plaque morphology correlates with presenting symptomatology. *J Vasc Surg*. 1998; 27: 872–878.
101. Agapitos E, Kavantzis N, Bakouris M, Pavlopoulos PM, Kassis K, Liapis C, Sechas M, Davaris P. Estimation of the percentage of carotid atheromatous plaque components and investigation of a probable correlation with the neurologic status of the patients. *Gen Diagn Pathol*. 1996; 142: 105–108.
102. Bornstein NM, Krajewski A, Lewis AJ, Norris JW. Clinical significance of carotid plaque hemorrhage. *Arch Neurol*. 1990; 47: 958–959.
103. Saam T, Cai J, Ma L, Cai YQ, Ferguson MS, Polissar NL, Hatsukami TS, Yuan C. Comparison of symptomatic and asymptomatic atherosclerotic carotid plaque features with in vivo MR imaging. *Radiology*. 2006; 240: 464–472.
104. Kerwin WS, O'Brien KD, Ferguson MS, Polissar N, Hatsukami TS, Yuan C. Inflammation in carotid atherosclerotic plaque: a dynamic contrast-enhanced MR imaging study. *Radiology*. 2006; 241: 459–468.
105. Reilly LM, Lusby RJ, Hughes L, Ferrell LD, Stoney RJ, Ehrenfeld WK. Carotid plaque histology using real-time ultrasonography: clinical and therapeutic implications. *Am J Surg*. 1983; 146: 188–193.
106. Goes E, Janssens W, Mailliet B, Freson M, Steyaert L, Osteaux M. Tissue characterization of atheromatous plaques: correlation between ultrasound image and histological findings. *J Clin Ultrasound*. 1990; 18: 611–617.
107. Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, Byrne K, Lusby RJ. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1988; 29: 676–681.
108. el-Barghouty N, Nicolaidis A, Bahal V, Geroulakos G, Androulakis A. The identification of the high risk carotid plaque. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996; 11: 470–478.
109. Biasi GM, Mingazzini PM, Baronio L, Pigionica MR, Ferrari SA, Elatrozy TS, Nicolaidis AN. Carotid plaque characterization using digital image processing and its potential in future studies of carotid endarterectomy and angioplasty. *J Endovasc Surg*. 1998; 5: 240–246.
110. Belcaro G, Laurora G, Cesarone MR, De Sanctis MT, Incandela L, Fascetti E, Geroulakos G, Ramaswami G, Pierangeli A, Nicolaidis AN. Ultrasonic classification of carotid plaques causing less than 60% stenosis according to ultrasound morphology and events. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1993; 34: 287–294.
111. Sabetai MM, Tegos TJ, Clifford C, Dhanjil S, Belcaro G, Kakkos S, Kalodiki E, Stevens JM, Nicolaidis AN. Carotid plaque echogenicity and types of silent CT-brain infarcts: is there an association in patients with asymptomatic carotid stenosis? *Int Angiol*. 2001; 20: 51–57.
112. Lal BK, Hobson RW II, Pappas PJ, Kubicka R, Hameed M, Chakhtoura EY, Jamil Z, Padberg FT Jr, Haser PB, Durán WN. Pixel distribution analysis of B-mode ultrasound scan images predicts histologic features of atherosclerotic carotid plaques [published correction appears in *J Vasc Surg*. 2003; 38: 497]. *J Vasc Surg*. 2002; 35: 1210–1217.
113. Nonent M, Serfaty JM, Nighoghossian N, Rouhart F, Derex L, Rotaru C, Chirosel P, Guis B, Heautot JF, Gouny P, Langella B, Buthion V, Jars I, Pachai C, Veyret C, Gauvrit JY, Lamure M, Douek PC; CARMEDAS Study Group. Concordance rate differences of 3 noninvasive imaging techniques to measure carotid stenosis in clinical routine practice: results of the CARMEDAS multicenter study. *Stroke*. 2004; 35: 682–686.
114. Nederkoorn PJ, Mali WP, Eikelboom BC, Elgersma OE, Buskens E, Hunink MG, Kappelle LJ, Buijs PC, Wüst AF, van der Lugt A, van der Graaf Y. Preoperative diagnosis of carotid artery stenosis: accuracy of noninvasive testing. *Stroke*. 2002; 33: 2003–2008.
115. Johnson MB, Wilkinson ID, Wattam J, Venables GS, Griffiths PD. Comparison of Doppler ultrasound, magnetic resonance angiographic techniques and catheter angiography in evaluation of carotid stenosis. *Clin Radiol*. 2000; 55: 912–920.
116. Blakeley DD, Oddone EZ, Hasselblad V, Simel DL, Matchar DB. Noninvasive carotid artery testing: a meta-analytic review. *Ann Intern Med*. 1995; 122: 360–367.
117. Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MG. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke*. 2003; 34: 1324–1332.
118. Long A, Lepoutre A, Corbillon E, Branchereau A. Critical review of non- or minimally invasive methods (duplex ultrasonography, MR- and CT-angiography) for evaluating stenosis of the proximal internal carotid artery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002; 24: 43–52.
119. Johnston DC, Goldstein LB. Clinical carotid endarterectomy decision making: noninvasive vascular imaging versus angiography. *Neurology*. 2001; 56: 1009–1015.
120. Johnston DC, Eastwood JD, Nguyen T, Goldstein LB. Contrast-enhanced magnetic resonance angiography of carotid arteries: utility in routine clinical practice. *Stroke*. 2002; 33: 2834–2838.
121. Newell DW, Aaslid R. Transcranial Doppler: clinical and experimental uses. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1992; 4: 122–143.
122. Babikian VL, Pochay V, Burdette DE, Brass ML. Transcranial Doppler sonographic monitoring in the intensive care unit. *J Intensive Care Med*. 1991; 6: 36–44.
123. Adams RJ. TCD in sickle cell disease: an important and useful test. *Pediatr Radiol*. 2005; 35: 229–234.
124. Bulas D. Screening children for sickle cell vasculopathy: guidelines for transcranial Doppler evaluation. *Pediatr Radiol*. 2005; 35: 235–241.
125. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E, Wechsler LR, Newell DW, Gomez CR, Babikian VL, Lefkowitz D, Goldman RS, Armon C, Hsu CY, Goodin DS; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004; 62: 1468–1481.
126. de Bray JM, Joseph PA, Jeanvoine H, Maugin D, Dauzat M, Plassard F. Transcranial Doppler evaluation of middle cerebral artery stenosis. *J Ultrasound Med*. 1988; 7: 611–616. [Abstract]
127. Rorick MB, Nichols FT, Adams RJ. Transcranial Doppler correlation with angiography in detection of intracranial stenosis. *Stroke*. 1994; 25: 1931–1934. [Abstract]
128. Zanette EM, Fieschi C, Bozzao L, Roberti C, Toni D, Argentino C, Lenzi GL. Comparison of cerebral angiography and transcranial Doppler sonography in acute stroke. *Stroke*. 1989; 20: 899–903.
129. Baumgartner RW, Mattle HP, Aaslid R. Transcranial color-coded duplex sonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography: methods, applications, advantages, and limitations. *J Clin Ultrasound*. 1995; 23: 89–111.
130. Demchuk A, Christou I, Wein TH, Felberg RA, Malkoff M, Grotta JC, Alexandrov AV. Accuracy and criteria for localizing arterial occlusion with transcranial Doppler. *J Neuroimaging*. 2000; 10: 1–12.
131. Wong KS, Li H, Lam WW, Chan YL, Kay R. Progression of middle cerebral artery occlusive disease and its relationship with further vascular events after stroke. *Stroke*. 2002; 33: 532–536.
132. Tataro R, Del Sette M, Marini C. Echocontrast agents in neurosonology. *Funct Neurol*. 1999; 14: 235–239.

133. Grant EG. Sonographic contrast agents in vascular imaging. *Semin Ultrasound CT MR*. 2001; 22: 25–41.
134. Postert T, Braun B, Meves S, Köster O, Przuntek H, Weber S, Büttner T. Contrast-enhanced transcranial color-coded sonography in acute hemispheric brain infarction. *Stroke*. 1999; 30: 1819–1826.
135. Babikian VL, Feldmann E, Wechsler LR, Newell DW, Gomez CR, Bogdahn U, Caplan LR, Spencer MP, Tegeler C, Ringelstein EB, Alexandrov AV. Transcranial Doppler ultrasonography: year 2000 update. *J Neuroimaging*. 2000; 10: 101–115.
136. Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M, Markus HS, Russell D, Siebler M. Consensus on microembolus detection by TCD: International Consensus Group on Microembolic Detection. *Stroke*. 1998; 29: 725–729.
137. Ackerstaff RG, Moons KG, van de Vlasakker CJ, Moll FL, Vermeulen FE, Algra A, Spencer MP. Association of intraoperative transcranial Doppler monitoring variables with stroke from carotid endarterectomy. *Stroke*. 2000; 31: 1817–1823.
138. Cantelmo NL, Babikian VL, Samaraweera RN, Gordon JK, Pochay VE, Winter MR. Cerebral microembolism and ischemic changes associated with carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 1998; 27: 1024–1030.
139. Crawley F, Stygall J, Lunn S, Harrison M, Brown MM, Newman S. Comparison of microembolism detected by transcranial Doppler and neuropsychological sequelae of carotid surgery and percutaneous transluminal angioplasty. *Stroke*. 2000; 31: 1329–1334.
140. Jansen C, Ramos LM, van Heesewijk JP, Moll FL, van Gijn J, Ackerstaff RG. Impact of microembolism and hemodynamic changes in the brain during carotid endarterectomy. *Stroke*. 1994; 25: 992–997. [Abstract]
141. Levi CR, O'Malley HM, Fell G, Roberts AK, Hoare MC, Royle JP, Chan A, Beiles BC, Chambers BR, Bladin CF, Donnan GA. Transcranial Doppler detected cerebral microembolism following carotid endarterectomy: high microembolic signal loads predict postoperative cerebral ischaemia. *Brain*. 1997; 120: 621–629.
142. Aaslid R. Transcranial Doppler assessment of cerebral vasospasm. *Eur J Ultrasound*. 2002; 16: 3–10.
143. Lindegaard KF. The role of transcranial Doppler in the management of patients with subarachnoid haemorrhage: a review. *Acta Neurochir Suppl*. 1999; 72: 59–71.
144. Grosset DG, Straiton J, McDonald I, Cockburn M, Bullock R. Use of transcranial Doppler sonography to predict development of a delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1993; 78: 183–187.
145. Lysakowski C, Walder B, Costanza MC, Tramèr MR. Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: a systematic review. *Stroke*. 2001; 32: 2292–2298.
146. Sloan MA, Burch CM, Wozniak MA, Rothman MI, Rigamonti D, Permutt T, Numaguchi Y. Transcranial Doppler detection of vertebrobasilar vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1994; 25: 2187–2197. [Abstract]
147. Alexandrov AV. Ultrasound identification and lysis of clots. *Stroke*. 2004; 35: 2722–2725.
148. Karnik R, Stelzer P, Slany J. Transcranial Doppler sonography monitoring of local intra-arterial thrombolysis in acute occlusion of the middle cerebral artery. *Stroke*. 1992; 23: 284–287.
149. von Kummer R, Hacke W. Safety and efficacy of intravenous tissue plasminogen activator and heparin in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke*. 1992; 23: 646–652.
150. von Kummer R, Holle R, Rosin L, Forsting M, Hacke W. Does arterial recanalization improve outcome in carotid territory stroke? *Stroke*. 1995; 26: 581–587.
151. Alexandrov AV, Ehrlich LE, Bladin CF, Norris JW. Cerebral perfusion index: a new marker for clinical outcome in acute stroke. *J Neuroimaging*. 1993; 3: 209–215.
152. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk AM, Moyé LA, Hill MD, Wojner AW; CLOTBUST Investigators. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2170–2178.
153. Adams RJ. Lessons from the Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP) study. *J Child Neurol*. 2000; 15: 344–349.
154. Adams RJ, Aaslid R, el Gammal T, Nichols FT, McKie V. Detection of cerebral vasculopathy in sickle cell disease using transcranial Doppler ultrasonography and magnetic resonance imaging: case report. *Stroke*. 1988; 19: 518–520.
155. Adams RJ, Nichols FT 3rd, Aaslid R, McKie VC, McKie K, Carl E, Stephens S, Thompson WO, Milner P, Figueroa R. Cerebral vessel stenosis in sickle cell disease: criteria for detection by transcranial Doppler. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1990; 12: 277–282.
156. Adams RJ, Nichols FT, Figueroa R, McKie V, Lott T. Transcranial Doppler correlation with cerebral angiography in sickle cell disease. *Stroke*. 1992; 23: 1073–1077.
157. Yucel EK, Anderson CM, Edelman RR, Grist TM, Baum RA, Manning WJ, Culebras A, Pearce W. AHA Scientific Statement: magnetic resonance angiography: update on imaging extracranial vessels. *Circulation*. 1999; 100: 2284–2301.
158. Okumura A, Araki Y, Nishimura Y, Iwama T, Kaku Y, Furuichi M, Sakai N. The clinical utility of contrast-enhanced 3D MR angiography for cerebrovascular disease. *Neuro Res*. 2001; 23: 767–771.
159. Nederkoorn PJ, Elgersma OE, van der Graaf Y, Eikelboom BC, Kappelle LJ, Mali WP. Carotid artery stenosis: accuracy of contrast-enhanced MR angiography for diagnosis. *Radiology*. 2003; 228: 677–682.
160. Remonda L, Heid O, Schroth G. Carotid artery stenosis, occlusion, and pseudo-occlusion: first-pass, gadolinium-enhanced, three-dimensional MR angiography: preliminary study. *Radiology*. 1998; 209: 95–102.
161. Goyal M, Nicol J, Gandhi D. Evaluation of carotid artery stenosis: contrast-enhanced magnetic resonance angiography compared with conventional digital subtraction angiography. *Can Assoc Radiol J*. 2004; 55: 111–119.
162. Cosottini M, Pingitore A, Puglioli M, Michelassi MC, Lupi G, Abbruzzese A, Calabrese R, Lombardi M, Parenti G, Bartolozzi C. Contrast-enhanced three-dimensional magnetic resonance angiography of atherosclerotic internal carotid stenosis as the noninvasive imaging modality in revascularization decision making. *Stroke*. 2003; 34: 660–664.
163. Huston J 3rd, Fain SB, Wald JT, Luetmer PH, Rydberg CH, Covarrubias DJ, Riederer SJ, Bernstein MA, Brown RD, Meyer FB, Bower TC, Schleck CD. Carotid artery: elliptic centric contrast-enhanced MR angiography compared with conventional angiography. *Radiology*. 2001; 218: 138–143.
164. Serfaty JM, Chirossel P, Chevallier JM, Ecochard R, Froment JC, Douek PC. Accuracy of three-dimensional gadolinium-enhanced MR angiography in the assessment of extracranial carotid artery disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2000; 175: 455–463.
165. Westwood ME, Kelly S, Berry E, Bamford JM, Gough MJ, Airey CM, Meaney JF, Davies LM, Cullingworth J, Smith MA. Use of magnetic resonance angiography to select candidates with recently symptomatic carotid stenosis for surgery: systematic review. *BMJ*. 2002; 324: 198.
166. Sohn CH, Sevik RJ, Frayne R. Contrast-enhanced MR angiography of the intracranial circulation. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2003; 11: 599–614.
167. Leclerc X, Gauvrit JY, Nicol L, Pruvo JP. Contrast-enhanced MR angiography of the craniocervical vessels: a review. *Neuroradiology*. 1999; 41: 867–874.
168. Bernstein MA, Huston J 3rd, Lin C, Gibbs GF, Felmlee JP. High-resolution intracranial and cervical MRA at 3.0T: technical considerations and initial experience. *Magn Reson Med*. 2001; 46: 955–962.
169. Takano K, Utsunomiya H, Ono H, Okazaki M, Tanaka A. Dynamic contrast-enhanced subtraction MR angiography in intracranial vascular abnormalities. *Eur Radiol*. 1999; 9: 1909–1912.
170. Fellner C, Lang W, Janka R, Wutke R, Bautz W, Fellner FA. Magnetic resonance angiography of the carotid arteries using three different techniques: accuracy compared with intra-arterial x-ray angiography and endarterectomy specimens. *J Magn Reson Imaging*. 2005; 21: 424–431.
171. Bash S, Villablanca JP, Jahan R, Duckwiler G, Tillis M, Kidwell C, Saver J, Sayre J. Intracranial vascular stenosis and occlusive disease: evaluation with CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005; 26: 1012–1021.
172. Hirai T, Korogi Y, Ono K, Nagano M, Maruoka K, Uemura S, Takahashi M. Prospective evaluation of suspected stenooclusive disease of the intracranial artery: combined MR angiography and CT angiography compared with digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002; 23: 93–101.
173. Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis (SONIA) Trial Investigators. Stroke Outcome and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis (SONIA): design of a prospective, multicenter trial of diagnostic tests. *Neuroepidemiology*. 2004; 23: 23–32.
174. White PM, Wardlaw JM, Easton V. Can noninvasive imaging accurately depict intracranial aneurysms? A systematic review. *Radiology*. 2000; 217: 361–370.
175. Phan T, Huston J 3rd, Bernstein MA, Riederer SJ, Brown RD Jr. Contrast-enhanced magnetic resonance angiography of the cervical vessels: experience with 422 patients. *Stroke*. 2001; 32: 2282–2286.
176. Patel MR, Edelman RR. MR angiography of the head and neck. *Top Magn Reson Imaging*. 1996; 8: 345–365.
177. Clifton AG. MR angiography. *Br Med Bull*. 2000; 56: 367–377.
178. Berletti R, Cavagna E, Cimini N, Moretto G, Schiavon F. Dissection of epiaortic vessels: clinical appearance and potentiality of imaging techniques [article in English, Italian]. *Radiol Med*. 2004; 107: 35–46.
179. Gelal FM, Kitis O, Calli C, Yuntun N, Vidinli BD, Uygur M. Craniocervical artery dissection: diagnosis and follow-up with MR imaging and MR angiography. *Med Sci Monit*. 2004; 10: MT109–MT116.
180. Keller E, Flacke S, Gieseke J, Sommer T, Brechtelsbauer D, Gass S, Pauleit D, Textor J, Schild HH. Craniocervical dissections: study strategies in MR imaging and MR angiography [in German]. *Rofo*. 1997; 167: 565–571.

181. Kuszyk BS, Beauchamp NJ Jr, Fishman EK. Neurovascular applications of CT angiography. *Semin Ultrasound CT MR*. 1998; 19: 394–404.
182. Wise SW, Hopper KD, Ten Have T, Schwartz T. Measuring carotid artery stenosis using CT angiography: the dilemma of artifactual lumen eccentricity. *AJR Am J Roentgenol*. 1998; 170: 919–923.
183. Luboldt W, Weber R, Seemann M, Desantis M, Reiser M. Influence of helical CT parameters on spatial resolution in CT angiography performed with a subsecond scanner. *Invest Radiol*. 1999; 34: 421–426.
184. Fishman EK, Lawler LP. CT angiography: principles, techniques and study optimization using 16-slice multidetector CT with isotropic datasets and 3D volume visualization. *Crit Rev Comput Tomogr*. 2004; 45: 355–388.
185. Rydberg J, Liang Y, Teague SD. Fundamentals of multichannel CT. *Radiol Clin N Am*. 2003; 41: 465–474.
186. Meduri S, De Petri T, Modesto A, Moretti CA. Multislice CT: technical principles and clinical applications. *Radiol Med*. 2002; 103: 143–157.
187. Bushberg JT, Seibert JA, Leidholdt EM Jr, Boone JM. *The Essential Physics of Medical Imaging*. 2nd ed. Baltimore, Md: Lippincott Williams & Wilkins; 2002: 45.
188. Klingebiel R, Busch M, Bohner G, Zimmer C, Hoffmann O, Masuhr F. Multi-slice CT angiography in the evaluation of patients with acute cerebrovascular disease: a promising new diagnostic tool. *J Neurol*. 2002; 249: 43–49.
189. Napoli A, Fleischmann D, Chan FP, Catalano C, Hellinger JC, Passariello R, Rubin GD. Computed tomography angiography: state-of-the-art imaging using multidetector-row technology. *J Comput Assist Tomogr*. 2004; 28 (suppl 1): S32–S45.
190. 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: 179–185.
191. Anderson GB, Ashforth R, Steinke DE, Ferdinandy R, Findlay JM. CT angiography for the detection and characterization of carotid artery bifurcation disease. *Stroke*. 2000; 31: 2168–2174.
192. Berg MH, Manninen HI, Räsänen HT, Vanninen RL, Jaakkola PA. CT angiography in the assessment of carotid artery atherosclerosis. *Acta Radiol*. 2002; 43: 116–124.
193. Leclerc X, Godefroy O, Lucas C, Benhaim JF, Michel TS, Leys D, Pruvo JP. Internal carotid arterial stenosis: CT angiography with volume rendering. *Radiology*. 1999; 210: 673–682.
194. Lev MR, Romero JM, Goodman DN, Bagga R, Kim HY, Clerk NA, Ackerman RH, Gonzalez RG. Total occlusion versus hairline residual lumen of the internal carotid arteries: accuracy of single section helical CT angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003; 24: 1123–1129.
195. Moll R, Dinkel HP. Value of the CT angiography in the diagnosis of common carotid artery bifurcation disease: CT angiography versus digital subtraction angiography and color flow Doppler. *Eur J Radiol*. 2001; 39: 155–162.
196. Lubezky N, Fajer S, Barmer E, Karmeli R. Duplex scanning and CT angiography in the diagnosis of carotid artery occlusion: a prospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1998; 16: 133–136.
197. Walker IJ, Ismail A, McMeekin W, Lambert D, Mendelow AD, Birchall D. Computed tomography angiography for the evaluation of carotid atherosclerotic plaque: correlation with histopathology of endarterectomy specimens. *Stroke*. 2002; 33: 977–981.
198. Skutta B, Furst G, Eilers J, Ferbert A, Kuhn FP. Intracranial stenooclusive disease: double-detector helical CT angiography versus digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999; 20: 791–799.
199. Suwanwela NC, Phanthumchinda K, Suwanwela N. Transcranial doppler sonography and CT angiography in patients with atherothrombotic middle cerebral artery stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002; 23: 1352–1355.
200. Graf J, Skutta B, Kuhn FP, Ferbert A. Computed tomographic angiography findings in 103 patients following vascular events in the posterior circulation: potential and clinical relevance. *J Neurol*. 2000; 247: 760–766.
201. Villablanca JP, Martin N, Jahan R, Gobin YP, Frazee J, Duckwiler G, Bentson J, Hardart M, Coiteiro D, Sayre J, Viñuela F. Volume-rendered helical computerized tomography angiography in the detection and characterization of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 2000; 93: 254–264.
202. van Gelder JM. Computed tomographic angiography for detecting cerebral aneurysms: implications of aneurysm size distribution for the sensitivity, specificity, and likelihood ratios. *Neurosurgery*. 2003; 53: 597–605.
203. Young N, Dorsch NW, Kingston RJ, Markson G, McMahon J. Intracranial aneurysms: evaluation in 200 patients with spiral CT angiography. *Eur Radiol*. 2001; 11: 123–130.
204. Preda L, Gaetani P, Rodriguez y Baena R, Di Maggio EM, La Fianza A, Dore R, Fulle I, Solcia M, Cecchini A, Infuso L, Campani R. Spiral CT angiography and surgical correlations in the evaluation of intracranial aneurysms. *Eur Radiol*. 1998; 8: 739–745.
205. Lai PH, Yang CF, Pan HB, Chen C, Ho JT, Hsu SS. Detection and assessment of circle of Willis aneurysms in acute subarachnoid hemorrhage with three-dimensional computed tomographic angiography: correlation with digital subtraction angiography findings. *J Formos Med Assoc*. 1999; 98: 672–677.
206. Pedersen HK, Bakke SJ, Hald JK, Skalpe IO, Anke IM, Sagsveen R, Langmoen IA, Lindegaard KE, Nakstad PH. CTA in patients with acute subarachnoid haemorrhage: a comparative study with selective, digital angiography and blinded, independent review. *Acta Radiol*. 2001; 42: 43–49.
207. Villablanca JP, Hooshi P, Martin N, Jahan R, Duckwiler G, Lim S, Frazee J, Gobin YP, Sayre J, Bentson J, Viñuela F. Three-dimensional helical computerized tomography angiography in the diagnosis, characterization, and management of middle cerebral artery aneurysms: comparison with conventional angiography and intraoperative findings. *J Neurosurg*. 2002; 97: 1322–1332.
208. Villablanca JP, Jahan R, Hooshi P, Lim S, Duckwiler G, Patel A, Sayre J, Martin N, Frazee J, Bentson J, Viñuela F. Detection and characterization of very small cerebral aneurysms by using 2D and 3D helical CT angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002; 23: 1187–1198.
209. Barr JD. Cerebral angiography in the assessment of acute cerebral ischemia: guidelines and recommendations. *J Vasc Interv Radiol*. 2004; 15: S57–S66.
210. Culebras A, Kase C, Masdeu JC, Fox AJ, Bryan RN, Grossman CB, Lee DH, Adams HP, Thies W. Practice guidelines for the use of imaging in transient ischemic attacks and acute stroke: a report of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 1997; 28: 1480–1497.
211. Trystram D, Dormont D, Gobin Metteil MP, Iancu Gontard D, Meder JF. Imaging of cervical arterial dissections: multi-center study and review of the literature [in French]. *J Neuroradiol*. 2002; 29: 257–263.
212. Warren DJ, Hoggard N, Walton L, Radatz MW, Kemeny AA, Forster DM, Wilkinson ID, Griffiths PD. Cerebral arteriovenous malformations: comparison of novel magnetic resonance angiographic techniques and conventional catheter angiography. *Neurosurgery*. 2001; 48: 973–982.
213. Rasanen HT, Manninen HI, Vanninen RL, Vainio P, Berg M, Saari T. Mild carotid artery atherosclerosis: assessment by 3-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography, with reference to intravascular ultrasound imaging and contrast angiography. *Stroke*. 1999; 30: 827–833.
214. Schenk EA, Bond MG, Aretz TH, Angelo JN, Choi HY, Rynalski T, Gustafson NF, Berson AS, Ricotta JJ, Goodison MW. Multicenter validation study of real-time ultrasonography, arteriography, and pathology: pathologic evaluation of carotid endarterectomy specimens. *Stroke*. 1988; 19: 289–296.
215. Willinsky RA, Taylor SM, TerBrugge K, Farb RI, Tomlinson G, Montanera W. Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology*. 2003; 227: 522–528.
216. Hankey GJ, Warlow CP, Sellar RJ. Cerebral angiographic risk in mild cerebrovascular disease. *Stroke*. 1990; 21: 209–222.
217. Kaufmann TJ, Huston J 3rd, Mandrekar JN, Schleck CD, Thielen KR, Kallmes DF. Complications of diagnostic cerebral angiography: evaluation of 19,826 consecutive patients. *Radiology*. 2007; 243: 812–819.
218. Agarwal P, Kumar S, Hariharan S, Eshkar N, Verro P, Cohen B, Sen S. Hyperdense middle cerebral artery sign: can it be used to select intra-arterial versus intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke? *Cerebrovasc Dis*. 2004; 17: 182–190.
219. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, Suri MF, Kirmani JF, Janjua N, Divani AA. Is IV tissue plasminogen activator beneficial in patients with hyperdense artery sign? *Neurology*. 2006; 66: 1171–174.
220. Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedeltchev K, Benninger D, Remonda L, von Büdingen C, Diana A, Pangalu A, Schroth G, Baumgartner RW. Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign. *Stroke*. 2008; 39: 379–383.
221. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, Akhtar N, Orouk FO, Salam A, Shuaib A, Alexandrov AV. CLOTBUST Investigators. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke*. 2007; 38: 948–954.
222. Sims JR, Rordorf G, Smith EE, Koroshetz WJ, Lev MH, Buonanno F, Schwamm LH. Arterial occlusion revealed by CT angiography predicts NIH Stroke Score and acute outcomes after IV tPA treatment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005; 26: 246–251.
223. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, Miyamoto S, Sasaki M, Inoue T; MELT Japan Study Group. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke*. 2007; 38: 2633–2639.
224. Saver JL. Intra-arterial fibrinolysis for acute ischemic stroke: the message of MELT. *Stroke*. 2007; 38: 2627–2628. Editorial.

225. Albers GW, Amarenco P, Easton J, Sacco RL, Teal P; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombotic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133 (suppl): 630S–669S.
226. Wintermark M, Sesay M, Barbier E, Borbély K, Dillon WP, Eastwood JD, Glenn TC, Grandin CB, Pedraza S, Soustiel JF, Nariai T, Zaharchuk G, Caillé JM, Dousset V, Yonas H. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *Stroke*. 2005; 36: e83–e99.
227. Latchaw RE, Yonas H, Hunter GJ, Yuh WT, Ueda T, Sorensen AG, Sunshine JL, Biller J, Wechsler L, Higashida R, Hademenos G; Council on Cardiovascular Radiology of the American Heart Association. Guidelines and recommendations for perfusion imaging in cerebral ischemia: a scientific statement for healthcare professionals by the writing group on perfusion imaging, from the Council on Cardiovascular Radiology of the American Heart Association. *Stroke*. 2003; 34: 1084–1104.
228. Serena J, Dávalos A, Segura T, Mostacero E, Castillo J. Stroke on awakening: looking for a more rational management. *Cerebrovasc Dis*. 2003; 16: 128–133.
229. Furlan AJ. Acute stroke trials: strengthening the underpowered. *Stroke*. 2002; 33: 1450–1451.
230. Warach S. New imaging strategies for patient selection for thrombolytic and neuroprotective therapies. *Neurology*. 2001; 57 (suppl 2): S48–S52.
231. Warach S. Measurement of the ischemic penumbra with MRI: it's about time. *Stroke*. 2003; 34: 2533–2534.
232. Grotta J. Neuroprotection is unlikely to be effective in humans using current trial designs. *Stroke*. 2002; 33: 306–307.
233. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, Sachara C, Soehngen M, Warach S, Hacke W; DEDAS Investigators. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke*. 2006; 37: 1227–1231.
234. Thomalla G, Schwark C, Sobesky J, Bluhmki E, Fiebich JB, Fiehler J, Zaro Weber O, Kucinski T, Juettler E, Ringleb PA, Zeumer H, Weiller C, Hacke W, Schellinger PD, Röther J; MRI in Acute Stroke Study Group of the German Competence Network Stroke. Outcome and symptomatic bleeding complications of intravenous thrombolysis within 6 hours in MRI-selected stroke patients: comparison of a German multicenter study with the pooled data of ATLANTIS, ECASS, and NINDS tPA trials. *Stroke*. 2006; 37: 852–858.
235. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, Bammer R, Kakuda W, Lansberg MG, Shuaib A, Coplin W, Hamilton S, Moseley M, Marks MP; for the DEFUSE Investigators. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol*. 2006; 60: 508–517.
236. Heiss WD. Best measure of ischemic penumbra: positron emission tomography. *Stroke*. 2003; 34: 2534–2535.
237. Heiss WD. Ischemic penumbra: evidence from functional imaging in man. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000; 20: 1276–1293.
238. Sunshine JL, Tarr RW, Lanzieri CF, Landis DM, Selman WR, Lewin JS. Hyperacute stroke: ultrafast MR imaging to triage patients prior to therapy. *Radiology*. 1999; 212: 325–332.
239. Heiss WD, Kracht LW, Thiel A, Grond M, Pawlik G. Penumbra probability thresholds of cortical flumazenil binding and blood flow predicting tissue outcome in patients with cerebral ischaemia. *Brain*. 2001; 124: 20–29.
240. Rohl L, Ostergaard L, Simonsen CZ, Vestergaard-Poulsen P, Andersen G, Sakoh M, Le Bihan D, Gyldensted C. Viability thresholds of ischemic penumbra of hyperacute stroke defined by perfusion-weighted MRI and apparent diffusion coefficient. *Stroke*. 2001; 32: 1140–1146.
241. Grandin CB, Duprez TP, Smith AM, Maigne F, Peeters A, Oppenheim C, Co-snard G. Usefulness of magnetic resonance-derived quantitative measurements of cerebral blood flow and volume in prediction of infarct growth in hyperacute stroke. *Stroke*. 2001; 32: 1147–1153.
242. 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: 20–25.
243. Schlaug G, Benfield A, Baird AE, Siewert R, Lövblad KO, Parker RA, Edelman RR, Warach S. The ischemic penumbra: operationally defined by diffusion and perfusion MRI. *Neurology*. 1999; 53: 1528–1537.
244. Butcher KS, Parsons M, MacGregor L, Barber PA, Chalk J, Bladin C, Levi C, Kimber T, Schultz D, Fink J, Tress B, Donnan G, Davis S; EPITHET Investigators. Refining the perfusion-diffusion mismatch hypothesis. *Stroke*. 2005; 36: 1153–1159.
245. Wu O, Koroshetz WJ, Ostergaard L, Buonanno FS, Copen WA, Gonzalez RG, Rordorf G, Rosen BR, Schwamm LH, Weisskoff RM, Sorensen AG. Predicting tissue outcome in acute human cerebral ischemia using combined diffusion- and perfusion-weighted MR imaging. *Stroke*. 2001; 32: 933–942.
246. 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: 20–25.
247. Sobesky J, Zaro Weber O, Lehnhardt FG, Hesselmann V, Neveling M, Jacobs A, Heiss WD. Does the mismatch match the penumbra? Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in early ischemic stroke. *Stroke*. 2005; 36: 980–985.
248. Kucinski T, Naumann D, Knab R, Schoder V, Wegener S, Fiehler J, Majumder A, Röther J, Zeumer H. Tissue at risk is overestimated in perfusion-weighted imaging: MR imaging in acute stroke patients without vessel recanalization [published correction appears in *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005; 26: 2165]. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005; 26: 815–819.
249. Shimosegawa E, Hatazawa J, Ibaraki M, Toyoshima H, Suzuki A. Metabolic penumbra of acute brain infarction: a correlation with infarct growth. *Ann Neurol*. 2005; 57: 495–504.
250. Röther J. Imaging-guided extension of the time window: ready for application in experienced stroke centers? *Stroke*. 2003; 34: 582–583.
251. Rother J, Schellinger PD, Gass A, Siebler M, Villringer A, Fiebich JB, Fiehler J, Jansen O, Kucinski T, Schoder V, Szabo K, Junge-Hülsing GJ, Hennerici M, Zeumer H, Sartor K, Weiller C, Hacke W; Kompetenznetzwerk Schlaganfall Study Group. Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke <6 hours. *Stroke*. 2002; 33: 2438–2445.
252. Parsons MW, Barber PA, Chalk J, Darby DG, Rose S, Desmond PM, Gerraty RP, Tress BM, Wright PM, Donnan GA, Davis SM. Diffusion- and perfusion-weighted MRI response to thrombolysis in stroke. *Ann Neurol*. 2002; 51: 28–37.
253. Sorensen A, Copen W, Ostergaard L, Buonanno FS, Gonzalez RG, Rordorf G, Rosen BR, Schwamm LH, Weisskoff RM, Koroshetz WJ. Hyperacute stroke: simultaneous measurement of relative cerebral blood volume, relative cerebral blood flow and mean tissue transit time. *Radiology*. 1999; 210: 519–527.
254. Neumann-Haefelin T, Wittsack HJ, Wenserski F, Siebler M, Seitz RJ, Mödler U, Freund HJ. Diffusion- and perfusion-weighted MRI: the DWI/PWI mismatch region in acute stroke. *Stroke*. 1999; 30: 1591–1597.
255. Darby DG, Barber PA, Gerraty RP, Desmond PM, Yang Q, Parsons M, Li T, Tress BM, Davis SM. Pathophysiological topography of acute ischemia by combined diffusion-weighted and perfusion MRI. *Stroke*. 1999; 30: 2043–2052.
256. Walovitch RC, Cheesman EH, Maheu LJ, Hall KM. Studies of the retention mechanism of the brain perfusion imaging agent ^{99m}Tc-bicisate (^{99m}Tc-ECD). *J Cereb Blood Flow Metab*. 1994; 14 (suppl 1): S4–S11.
257. Devous MD Sr. SPECT instrumentation, radiopharmaceuticals, and technical factors. In: Van Heertum RL, Tikofsky RS, eds. *Functional Cerebral SPECT and PET Imaging*. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 3–22.
258. Yonas H, Gur D, Claassen D, Wolfson SK Jr, Moosy J. Stable xenon enhanced computed tomography in the study of clinical and pathologic correlates of focal ischemia in baboons. *Stroke*. 1988; 19: 228–238.
259. Hughes RL, Yonas H, Gur D, Latchaw R. Cerebral blood flow determination within the first 8 hours of cerebral infarction using stable xenon-enhanced computed tomography. *Stroke*. 1989; 20: 754–760.
260. Yuh WT, Maeda M, Wang AM, Crosby DL, Tien RD, Higashida RT, Tsai FY. Fibrinolytic treatment of acute stroke: are we treating reversible cerebral ischemia? *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995; 16: 1994–2000.
261. Karonen JO, Vanninen RL, Liu Y, Ostergaard L, Kuikka JT, Nuutinen J, Vanninen EJ, Partanen PL, Vainio PA, Korhonen K, Perkiö J, Rovainen R, Sivenius J, Aronen HJ. Combined diffusion and perfusion MRI with correlation to single-photon emission CT in acute ischemic stroke: ischemic penumbra predicts infarct growth. *Stroke*. 1999; 30: 1583–1590.
262. Hatazawa J, Shimosegawa E, Toyoshima H, Ardekani BA, Suzuki A, Okudera T, Miura Y. Cerebral blood volume in acute brain infarction: a combined study with dynamic susceptibility contrast MRI and ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT. *Stroke*. 1999; 30: 800–806.
263. Barber PA, Davis SM, Infeld B, Baird AE, Donnan GA, Jolley D, Lichtenstein M. Spontaneous reperfusion after ischemic stroke is associated with improved outcome. *Stroke*. 1998; 29: 2522–2528.
264. Grotta JC, Alexandrov AV. tPA-associated reperfusion after acute stroke demonstrated by SPECT. *Stroke*. 1998; 29: 429–432.
265. Ueda T, Hatakeyama T, Kumon Y, Sakaki S, Uraoka T. Evaluation of risk of hemorrhagic transformation in local intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke by initial SPECT. *Stroke*. 1994; 25: 298–303. [Abstract]
266. Alexandrov AV, Black SE, Ehrlich LE, Bladin CF, Smurawska LT, Pirisi A, Caldwell CB. Simple visual analysis of brain perfusion on HMPAO SPECT predicts early outcome in acute stroke. *Stroke*. 1996; 27: 1537–1542.

267. Laloux P, Richelle F, Jamart J, De Coster P, Laterre C. Comparative correlations of HMPAO SPECT indices, neurological score, and stroke subtypes with clinical outcome in acute carotid infarcts. *Stroke*. 1995; 26: 816–821.
268. Shimosegawa E, Hatazawa J, Inugami A, Fujita H, Ogawa T, Aizawa Y, Kanno I, Okudera T, Uemura K. Cerebral infarction within six hours of onset: prediction of completed infarction with technetium-99m-HMPAO SPECT. *J Nucl Med*. 1994; 35: 1097–1103.
269. Giubilei F, Lenzi GL, Di Piero V, Pozzilli C, Pantano P, Bastianello S, Argentino C, Fieschi C. Predictive value of brain perfusion single-photon emission computed tomography in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1990; 21: 895–900.
270. Weir CJ, Bolster AA, Tytler S, Murray GD, Corrigan RS, Adams FG, Lees KR. Prognostic value of single-photon emission tomography in acute ischaemic stroke. *Eur J Nucl Med*. 1997; 24: 21–26.
271. Watanabe Y, Takagi H, Aoki S, Sassa H. Prediction of cerebral infarct sizes by cerebral blood flow SPECT performed in the early acute stage. *Ann Nucl Med*. 1999; 13: 205–210.
272. Raynaud C, Rancurel G, Tzourio N, Soucy JP, Baron JC, Pappata S, Cambon H, Mazoyer B, Lassen NA, Cabanis E. SPECT analysis of recent cerebral infarction. *Stroke*. 1989; 20: 192–204.
273. Fieschi C, Argentino C, Lenzi GL, Sacchetti ML, Toni D, Bozzao L. Clinical and instrumental evaluation of patients with ischemic stroke within the first six hours. *J Neurol Sci*. 1989; 91: 311–321.
274. De Roo M, Mortelmans L, Devos P, Verbruggen A, Wilms G, Carton H, Wils V, Van den Bergh R. Clinical experience with Tc-99m HMPAO high resolution SPECT of the brain in patients with cerebrovascular accidents. *Eur J Nucl Med*. 1989; 15: 9–15.
275. Masdeu JC, Brass LM, Holman BL, Kushner MJ. Brain single-photon emission computed tomography. *Neurology*. 1994; 44: 1970–1977.
276. Brass LM, Walovitch RC, Joseph JL, Léveillé J, Marchand L, Hellman RS, Tikofsky RS, Masdeu JC, Hall KM, Van Heertum RL. The role of single photon emission computed tomography brain imaging with 99mTc-bicisate in the localization and definition of mechanism of ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1994; 14 (suppl 1): S91–S98.
277. Alexandrov AV, Masdeu JC, Devous MD Sr, Black SE, Grotta JC. Brain single-photon emission CT with HMPAO and safety of thrombolytic therapy in acute ischemic stroke: proceedings of the meeting of the SPECT Safe Thrombolysis Study Collaborators and the members of the Brain Imaging Council of the Society of Nuclear Medicine. *Stroke*. 1997; 28: 1830–1834.
278. Karonen JO, Nuutinen J, Kuikka JT, Vanninen EJ, Vanninen RL, Partanen PL, Vainio PA, Roivainen R, Sivenius J, Aronen HJ. Combined SPECT and diffusion-weighted MRI as a predictor of infarct growth in acute ischemic stroke. *J Nucl Med*. 2000; 41: 788–794.
279. Sugawara Y, Ueda T, Kikuchi T, Yamamoto N, Semba Y, Nakata S, Mochizuki T, Ikezoe J. Hyperactivity of 99mTc-HMPAO within 6 hours in patients with acute ischemic stroke. *J Nucl Med*. 2001; 42: 1297–1302.
280. Karonen JO, Liu Y, Vanninen RL, Ostergaard L, Kaarina Partanen PL, Vainio PA, Vanninen EJ, Nuutinen J, Roivainen R, Soimakallio S, Kuikka JT, Aronen HJ. Combined perfusion- and diffusion-weighted MR imaging in acute ischemic stroke during the 1st week: a longitudinal study. *Radiology*. 2000; 217: 886–894.
281. Ozgur HT, Kent Walsh T, Masaryk A, Seeger JF, Williams W, Krupinski E, Melgar M, Labadie E. Correlation of cerebrovascular reserve as measured by acetazolamide-challenged SPECT with angiographic flow patterns and intra- or extracranial arterial stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001; 22: 928–936.
282. Mahagne MH, Darcourt J, Migneco O, Fournier JP, Thiercelin D, Ducoeur S, Bertrand F, Bussière F, Chatel M, Baron JC. Early (99m) Tc-ethylcysteinate dimer brain SPECT patterns in the acute phase of stroke as predictors of neurological recovery. *Cerebrovasc Dis*. 2000; 10: 364–373.
283. Furlan M, Marchal G, Viader F, Derlon JM, Baron JC. Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. *Ann Neurol*. 1996; 40: 216–226.
284. Baird AE, Austin MC, McKay WJ, Donnan GA. Sensitivity and specificity of 99mTc-HMPAO SPECT cerebral perfusion measurements during the first 48 hours for the localization of cerebral infarction. *Stroke*. 1997; 28: 976–980.
285. Berrouschot J, Barthel H, von Kummer R, Knapp WH, Hesse S, Schneider D. 99m Technetium-ethyl-cysteinate-dimer single-photon emission CT can predict fatal ischemic brain edema. *Stroke*. 1998; 29: 2556–2562.
286. Berrouschot J, Barthel H, Hesse S, Köster J, Knapp WH, Schneider D. Differentiation between transient ischemic attack and ischemic stroke within the first six hours after onset of symptoms by using 99mTc-ECD-SPECT. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1998; 18: 921–929.
287. Ueda T, Sakaki S, Yuh W, Nochi I, Ohta S. Outcome in acute stroke with successful intra-arterial thrombolysis and predictive value of initial single-photon emission-computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999; 19: 99–108.
288. Ogasawara K, Ogawa A, Ezura M, Konno H, Suzuki M, Yoshimoto T. Brain single-photon emission CT studies using 99mTc-HMPAO and 99mTc-ECD early after recanalization by local intraarterial thrombolysis in patients with acute embolic middle cerebral artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001; 22: 48–53.
289. Berrouschot J, Barthel H, Hesse S, Knapp WH, Schneider D, von Kummer R. Reperfusion and metabolic recovery of brain tissue and clinical outcome after ischemic stroke and thrombolytic therapy. *Stroke*. 2000; 31: 1545–1551.
290. Latchaw RE. Cerebral perfusion imaging in acute stroke. *J Vasc Interv Radiol*. 2004; 15 (part 2): S29–S46.
291. Wolfson SK Jr, Clark J, Greenberg JH, Gur D, Yonas H, Brenner RP, Cook EE, Lordeon PA. Xenon-enhanced computed tomography compared with [¹⁴C] iodoantipyrine for normal and low cerebral blood flow states in baboons. *Stroke*. 1990; 21: 751–757.
292. Gur D, Yonas H, Jackson DL, Wolfson SK Jr, Rockette H, Good WF, Maitz GS, Cook EE, Arena VC. Measurement of cerebral blood flow during xenon inhalation as measured by the microspheres method. *Stroke*. 1985; 16: 871–874.
293. DeWitt DS, Fatouros PP, Wist AO, Stewart LM, Kontos HA, Hall JA, Kishore PR, Keenan RL, Marmarou A. Stable xenon versus radiolabeled microsphere cerebral blood flow measurements in baboons. *Stroke*. 1989; 20: 1716–1723.
294. Gur D, Yonas H, Herbert D, Wolfson SK, Kennedy WH, Drayer BP, Gray J. Xenon enhanced dynamic computed tomography: multilevel cerebral blood flow studies. *J Comput Assist Tomogr*. 1981; 5: 334–340.
295. Firlik AD, Kaufmann AM, Wechsler LR, Firlik KS, Fukui MB, Yonas H. Quantitative cerebral blood flow determinations in acute ischemic stroke: relationship to computed tomography and angiography [published correction appears in *Stroke*. 1998; 29: 873]. *Stroke*. 1997; 28: 2208–2213.
296. Rubin G, Levy EI, Scarrow AM, Firlik AD, Karakus A, Wechsler L, Jungreis CA, Yonas H. Remote effects of acute ischemic stroke: a xenon CT cerebral blood flow study. *Cerebrovasc Dis*. 2000; 10: 221–228.
297. Rubin G, Firlik AD, Levy EI, Pindzola RR, Yonas H. Relationship between cerebral blood flow and clinical outcome in acute stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2000; 10: 298–306.
298. Firlik AD, Yonas H, Kaufmann AM, Wechsler LR, Jungreis CA, Fukui MB, Williams RL. Relationship between cerebral blood flow and the development of swelling and life-threatening herniation in acute ischemic stroke. *J Neurosurg*. 1998; 89: 243–249.
299. Kilpatrick MM, Yonas H, Goldstein S, Kassam AB, Gebel JM Jr, Wechsler LR, Jungreis CA, Fukui MB. CT-based assessment of acute stroke: CT, CT angiography, and xenon-enhanced CT cerebral blood flow. *Stroke*. 2001; 32: 2543–2549.
300. Kaufmann AM, Firlik AD, Fukui MB, Wechsler LR, Jungreis CA, Yonas H. Ischemic core and penumbra in human stroke. *Stroke*. 1999; 30: 93–99.
301. Rubin GD, Shiau MC, Schmidt AJ, Fleischmann D, Logan L, Leung AN, Jeffrey RB, Napel S. Computed tomographic angiography: historical perspective and new state-of-the-art using multi detector-row helical computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*. 1999; 23 (suppl 1): S83–S90.
302. Jovin TG, Yonas H, Gebel JM, Kanal E, Chang YF, Grahovac SZ, Goldstein S, Wechsler LR. The cortical ischemic core and not the consistently present penumbra is a determinant of clinical outcome in acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 2003; 34: 2426–2433.
303. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis. *Radiology*. 1980; 137: 679–686.
304. Hunter GJ, Hamberg LM, Ponzo JA, Huang-Hellinger FR, Morris PP, Rabinov J, Farkas J, Lev MH, Schaefer PW, Ogilvy CS, Schwamm L, Buonanno FS, Koroshetz WJ, Wolf GL, González RG. Assessment of cerebral perfusion and arterial anatomy in hyperacute stroke with three-dimensional functional CT: early clinical results. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998; 19: 29–37. [Abstract]
305. Hamberg LM, Hunter GJ, Kierstead D, Lo EH, Gilberto González R, Wolf GL. Measurement of cerebral blood volume with subtraction three-dimensional functional CT. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996; 17: 1861–1869. [Abstract]
306. Lev MH and Gonzalez RG. CT angiography and CT perfusion imaging. In: Toga AW, Mazziotta JC, eds. *Brain Mapping: The Methods*. San Diego, Calif: Academic Press; 2002: 27–484.
307. Fox SH, Tanenbaum LN, Ackelsberg S, He HD, Hsieh J, Hu H. Future directions in CT technology. *Neuroimaging Clin N Am*. 1998; 8: 497–513.
308. Smith WS, Roberts HC, Chuang NA, Ong KC, Lee TJ, Johnston SC, Dillon WP. Safety and feasibility of a CT protocol for acute stroke: combined CT, CT angiography, and CT perfusion imaging in 53 consecutive patients. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003; 24: 688–690.
309. Gleason S, Furie KL, Lev MH, O'Donnell J, McMahon PM, Beinfeld MT, Halpern E, Mullins M, Harris G, Koroshetz WJ, Gazelle GS. Potential influence of acute CT on inpatient costs in patients with ischemic stroke. *Acad Radiol*. 2001; 8: 955–964.

310. Wintermark M, Maeder P, Verdun FR, Thiran JP, Valley JF, Schnyder P, Meuli R. Using 80 kVp versus 120 kVp in perfusion CT measurement of regional cerebral blood flow. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000; 21: 1881–1884.
311. Eastwood JD, Lev MH, Wintermark M, Fitzek C, Barboriak DP, Delong DM, Lee TY, Azhari T, Herzau M, Chilukuri VR, Provenzale JM. Correlation of early dynamic CT perfusion imaging with whole-brain MR diffusion and perfusion imaging in acute hemispheric stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003; 24: 1869–1875.
312. Murphy BD, Fox AJ, Lee DH, Sahlas DJ, Black SE, Hogan MJ, Coutts SB, Demchuk AM, Goyal M, Aviv RI, Symons S, Gulka IB, Beletsky V, Pelz D, Chan RK, Lee TY. White matter thresholds for ischemic penumbra and infarct core in patients with acute stroke: CT perfusion study. *Radiology.* 2008; 247: 818–825.
313. Cenic A, Nabavi DG, Craen RA, Gelb AW, Lee TY. Dynamic CT measurement of cerebral blood flow: a validation study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999; 20: 63–73.
314. Klotz E, König M. Perfusion measurements of the brain: using the dynamic CT for the quantitative assessment of cerebral ischemia in acute stroke. *Eur J Radiol.* 1999; 30: 170–184.
315. Knauth M, von Kummer R, Jansen O, Hähnel S, Dörfler A, Sartor K. Potential of CT angiography in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997; 18: 1001–1010. [Abstract]
316. Koenig M, Klotz E, Luka B, Venderink DJ, Spittler JF, Heuser L. Perfusion CT of the brain: diagnostic approach for early detection of ischemic stroke. *Radiology.* 1998; 209: 85–93.
317. Koroshetz WJ, Gonzales RG. Imaging stroke in progress: magnetic resonance advances but computed tomography is poised for counterattack. *Ann Neurol.* 1999; 46: 556–558.
318. Koroshetz WJ, Lev MH. Contrast computed tomography scan in acute stroke: „You can't always get what you want but... you get what you need.” *Ann Neurol.* 2002; 51: 415–416.
319. Lee KH, Lee SJ, Cho SJ, Na DG, Byun HS, Kim YB, Song HJ, Jin IS, Chung CS. Usefulness of triphasic perfusion computed tomography for intravenous thrombolysis with tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke. *Arch Neurol.* 2000; 57: 990–999.
320. Lee KH, Cho SJ, Byun HS, Na DG, Choi NC, Lee SJ, Jin IS, Lee TG, Chung CS. Triphasic perfusion computed tomography in acute middle cerebral artery stroke: a correlation with angiographic findings. *Arch Neurol.* 2000; 57: 990–999.
321. Nabavi DG, Cenic A, Dool J, Smith RM, Espinosa F, Craen RA, Gelb AW, Lee TY. Quantitative assessment of cerebral hemodynamics using CT: stability, accuracy, and precision studies in dogs. *J Comput Assist Tomogr.* 1999; 23: 506–515.
322. Nabavi DG, Cenic A, Craen RA, Gelb AW, Bennett JD, Kozak R, Lee TY. CT assessment of cerebral perfusion: experimental validation and initial clinical experience. *Radiology.* 1999; 213: 141–149.
323. Nabavi DG, Cenic A, Henderson S, Gelb AW, Lee TY. Perfusion mapping using computed tomography allows accurate prediction of cerebral infarction in experimental brain ischemia. *Stroke.* 2001; 32: 175–183.
324. Hunter GJ, Hamberg LM, Ponzio JA, Huang-Hellinger FR, Morris PP, Rabinov J, Farkas J, Lev MH, Schaefer PW, Ogilvy CS, Schwamm L, Buonanno FS, Koroshetz WJ, Wolf GL, Gonzalez RG. Assessment of cerebral perfusion and arterial anatomy in hyperacute stroke with three-dimensional functional CT: early clinical results. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998; 19: 29–37. [Abstract]
325. Roberts HC, Dillon WP, Smith WS. Dynamic CT perfusion to assess the effect of carotid revascularization in chronic cerebral ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000; 21: 421–425.
326. Roberts HC, Roberts TP, Smith WS, Lee TJ, Fischbein NJ, Dillon WP. Multisection dynamic CT perfusion for acute cerebral ischemia: the „toggling-table” technique. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001; 22: 1077–1080.
327. Roberts HC, Roberts TP, Dillon WP. CT perfusion flow assessment: „up and coming” or „off and running”? *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001; 22: 1018–1019.
328. Rother J, Jonetz-Mentzel L, Fiala A, Reichenbach JR, Herzau M, Kaiser WA, Weiller C. Hemodynamic assessment of acute stroke using dynamic single-slice computed tomographic perfusion imaging. *Arch Neurol.* 2000; 57: 1161–1166.
329. Shrier D, Tanaka H, Numaguchi Y, Konno S, Patel U, Shibata D. CT angiography in the evaluation of acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997; 18: 1011–1020. [Abstract]
330. Schwamm LH, Rosenthal ES, Swap CJ, Rosand J, Rordorf G, Buonanno FS, Vangel MG, Koroshetz WJ, Lev MH. Hypoattenuation on CT angiographic source images predicts risk of intracerebral hemorrhage and outcome after intra-arterial reperfusion therapy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005; 26: 1798–1803.
331. Wildermuth S, Knauth M, Brandt T, Winter R, Sartor K, Hacke W. Role of CT angiography in patient selection for thrombolytic therapy in acute hemispheric stroke. *Stroke.* 1998; 29: 935–938.
332. Wintermark M, Thiran JP, Maeder P, Schnyder P, Meuli R. Simultaneous measurement of regional cerebral blood flow by perfusion CT and stable xenon CT: a validation study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001; 22: 905–914.
333. 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: 417–432.
334. Eastwood JD, Lev MH, Azhari T, Lee TY, Barboriak DP, Delong DM, Fitzek C, Herzau M, Wintermark M, Meuli R, Brazier D, Provenzale JM. CT perfusion scanning with deconvolution analysis: pilot study in patients with acute middle cerebral artery stroke. *Radiology.* 2002; 222: 227–236.
335. Mullins ME, Lev MH, Bove P, O'Reilly CE, Saini S, Rhea JT, Thrall JH, Hunter GJ, Hamberg LM, Gonzalez RG. Comparison of image quality between conventional and low-dose nonenhanced head CT. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004; 25: 533–538.
336. Smith AB, Dillon WP, Lau BC, Gould R, Verdun FR, Lopez EB, Wintermark M. Radiation dose reduction strategy for CT protocols: successful implementation in neuroradiology section. *Radiology.* 2008; 247: 499–506.
337. Wintermark M, Smith WS, Ko NU, Quist M, Schnyder P, Dillon WP. Dynamic perfusion CT: optimizing the temporal resolution and contrast volume for calculation of perfusion CT parameters in stroke patients. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004; 25: 720–729.
338. Kendell B, Pullicino P. Intravascular contrast injection in ischaemic lesions, II: effect on prognosis. *Neuroradiology.* 1980; 19: 241–243.
339. Doerfler A, Engelhorn T, von Kummer R, Weber J, Knauth M, Heiland S, Sartor K, Forsting M. Are iodinated contrast agents detrimental in acute cerebral ischemia? An experimental study in rats. *Radiology.* 1998; 206: 211–217.
340. Palomäki H, Muuronen A, Raininko R, Piiönen A, Kaste M. Administration of nonionic iodinated contrast medium does not influence the outcome of patients with ischemic brain infarction. *Cerebrovasc Dis.* 2003; 15: 45–50.
341. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxicity in High-Risk Patients Study of Iso-Osmolar and Low-Osmolar Non-Ionic Contrast Media Study Investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med.* 2003; 348: 491–499.
342. Rudnick MR, Goldfarb S. Pathogenesis of contrast-induced nephropathy: experimental and clinical observations with an emphasis on the role of osmolality. *Rev Cardiovasc Med.* 2003; 4 (suppl 5): S28–S33.
343. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1416–1420.
344. 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.
345. Kealey SM, Loving VA, Delong DM, Eastwood JD. User-defined vascular input function curves: influence on mean perfusion parameter values and signal-to-noise ratio. *Radiology.* 2004; 231: 587–593.
346. Sanelli PC, Lev MH, Eastwood JD, Gonzalez RG, Lee TY. The effect of varying user-selected input parameters on quantitative values in CT perfusion maps. *Acad Radiol.* 2004; 11: 1085–1092.
347. Baumgartner C, Gautsch K, Böhm C, Felber S. Functional cluster analysis of CT perfusion maps: a new tool for diagnosis of acute stroke? *J Digit Imaging.* 2005; 18: 219–226.
348. Cenic A, Nabavi DG, Craen RA, Gelb AW, Lee TY. A CT method to measure hemodynamics in brain tumors: validation and application of cerebral blood flow maps. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000; 21: 462–470.
349. Ostergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA, Gyldensted C, Rosen BR. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages, part I: mathematical approach and statistical analysis. *Magn Reson Med.* 1996; 36: 715–725.
350. Ostergaard L, Chesler DA, Weisskoff RM, Sorensen AG, Rosen BR. Modeling cerebral blood flow and flow heterogeneity from magnetic resonance residue data. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1999; 19: 690–699.
351. Wirestam R, Andersson L, Ostergaard L, Bolling M, Aunola JP, Lindgren A, Geijer B, Holtås S, Ståhlberg F. Assessment of regional cerebral blood flow by dynamic susceptibility contrast MRI using different deconvolution techniques. *Magn Reson Med.* 2000; 43: 691–700.
352. Furukawa M, Kashiwagi S, Matsunaga N, Suzuki M, Kishimoto K, Shirao S. Evaluation of cerebral perfusion parameters measured by perfusion CT in chronic cerebral ischemia: comparison with xenon CT. *J Comput Assist Tomogr.* 2002; 26: 272–278.
353. Gillard JH, Antoun NM, Burnet NG, Pickard JD. Reproducibility of quantitative CT perfusion imaging. *Br J Radiol.* 2001; 74: 552–555.
354. Eastwood JD, Lev MH, Wintermark M, Fitzek C, Barboriak DP, Delong DM, Lee TY, Azhari T, Herzau M, Chilukuri VR, Provenzale JM. Correlation of early dynamic CT perfusion imaging with whole-brain MR diffusion and perfusion imaging in acute hemispheric stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003; 24: 1869–1875.

355. Wintermark M, Reichhart M, Cuisenaire O, Maeder P, Thiran JP, Schnyder P, Bogousslavsky J, Meuli R. Comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke patients. *Stroke*. 2002; 33: 2025–2031.
356. Lev MH. CT versus MR for acute stroke imaging: is the „obvious” choice necessarily the correct one? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003; 24: 1930–1931.
357. Lev MH. CT versus MR for acute stroke imaging: is the „obvious” choice necessarily the correct one? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003; 24: 1930–1931.
358. Mukherjee P, Kang HC, Videen TO, McKinstry RC, Powers WJ, Derdeyn CP. Measurement of cerebral blood flow in chronic carotid occlusive disease: comparison of dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging with positron emission tomography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003; 24: 862–871.
359. Coutts SB, Simon JE, Tomanek AI, Barber PA, Chan J, Hudon ME, Mitchell JR, Frayne R, Eliasziw M, Buchan AM, Demchuk AM. Reliability of assessing percentage of diffusion-perfusion mismatch. *Stroke*. 2003; 34: 1681–1683.
360. Ledezma CJ, Wintermark M. Multimodal CT in stroke imaging: new concepts. *Radiol Clin North Am*. 2009; 47: 109–116.
361. Kudo K, Terae S, Katoh C, Oka M, Shiga T, Tamaki N, Miyasaka K. Quantitative cerebral blood flow measurement with dynamic perfusion CT using the vascular-pixel elimination method: comparison with H₂ (15) O positron emission tomography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003; 24: 419–426.
362. Kidwell CS, Saver JL, Starkman S, Duckwiler G, Jahan R, Vespa P, Villablanca JP, Liebeskind DS, Gobin YP, Vinuela F, Alger JR. Late secondary ischemic injury in patients receiving intraarterial thrombolysis. *Ann Neurol*. 2002; 52: 698–703.
363. Hunter GJ, Silvennoinen HM, Hamberg LM, Koroshetz WJ, Buonanno FS, Schwamm LH, Rordorf GA, Gonzalez RG. Whole-brain CT perfusion measurement of perfused cerebral blood volume in acute ischemic stroke: probability curve for regional infarction. *Radiology*. 2003; 227: 725–730.
364. Arakawa S, Wright PM, Koga M, Phan TG, Reutens DC, Lim I, Gunawan MR, Ma H, Perera N, Ly J, Zavala J, Fitt G, Donnan GA. Ischemic thresholds for gray and white matter: a diffusion and perfusion magnetic resonance study. *Stroke*. 2006; 37: 1211–1216.
365. 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: 979–985.
366. Koennecke HC. Challenging the concept of a dynamic penumbra in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003; 34: 2434–2435.
367. 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: 1471–1475.
368. Suarez J, Sunshine J, Tarr R, Zaidat O, Selman WR, Kernich C, Landis DM. Predictors of clinical improvement, angiographic recanalization, and intracranial hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 1999; 30: 2094–2100.
369. Molina CA, Alexandrov AV, Demchuk AM, Saqqur M, Uchino K, Alvarez-Sabin J, CLOTBUST Investigators. Improving the predictive accuracy of recanalization on stroke outcome in patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2004; 35: 151–156.
370. Baird AE, Dambrosia J, Janket S, Eichbaum Q, Chaves C, Silver B, Barber PA, Parsons M, Darby D, Davis S, Caplan LR, Edelman RE, Warach S. A three-item scale for the early prediction of stroke recovery. *Lancet*. 2001; 357: 2095–2099.
371. Nighoghossian N, Hermier M, Adeleine P, Derex L, Dugor JF, Philippeau F, Yimaz H, Honnorat J, Dardel P, Berthezène Y, Froment JC, Trouillas P. Baseline magnetic resonance imaging parameters and stroke outcome in patients treated by intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2003; 34: 458–463.
372. Schellinger PD, Jansen O, Fiebich JB, Heiland S, Steiner T, Schwab S, Pohlers O, Ryssel H, Sartor K, Hacke W. Monitoring intravenous recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis for acute ischemic stroke with diffusion and perfusion MRI. *Stroke*. 2000; 31: 1318–1328.
373. Albers GW. Expanding the window for thrombolytic therapy in acute stroke: the potential role of acute MRI for patient selection. *Stroke*. 1999; 30: 2230–2237.
374. Broderick JP, Lu M, Kothari R, Levine SR, Lyden PD, Haley EC, Brott TG, Grotta J, Tilley BC, Marler JR, Frankel M. Finding the most powerful measures of the effectiveness of tissue plasminogen activator in the NINDS tPA stroke trial. *Stroke*. 2000; 31: 2335–2341.
375. Thijs VN, Adami A, Neumann-Haefelin T, Moseley ME, Albers GW. Clinical and radiological correlates of reduced cerebral blood flow measured using magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*. 2002; 59: 233–238.
376. Kloska SP, Nabavi DG, Gaus C, Nam EM, Klotz E, Ringelstein EB, Heindel W. Acute stroke assessment with CT: do we need multimodal evaluation? *Radiology*. 2004; 233: 79–86.
377. Nabavi DG, Kloska SP, Nam EM, Freund M, Gaus CG, Klotz E, Heindel W, Ringelstein EB. MOSAIC: Multimodal Stroke Assessment Using Computed Tomography: novel diagnostic approach for the prediction of infarction size and clinical outcome. *Stroke*. 2002; 33: 2819–2826.
378. Baird AE, Benfield A, Schlaug G, Siewert B, Lövlblad KO, Edelman RR, Warach S. Enlargement of human cerebral ischemic lesion volumes measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 1997; 41: 581–589.
379. Tong DC, Yenari MA, Albers GW, O'Brien M, Marks MP, Moseley ME. Correlation of perfusion- and diffusion-weighted MRI with NIHSS score in acute (<6.5 hour) ischemic stroke. *Neurology*. 1998; 50: 864–870.
380. Barber PA, Darby DG, Desmond PM, Yang Q, Gerraty RP, Jolley D, Donnan GA, Tress BM, Davis SM. Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion- and diffusion-weighted MRI. *Neurology*. 1998; 51: 418–426.
381. Beaulieu C, de Crespigny A, Tong DC, Moseley ME, Albers GW, Marks MP. Longitudinal magnetic resonance imaging study of perfusion and diffusion in stroke: evolution of lesion volume and correlation with clinical outcome. *Ann Neurol*. 1999; 46: 568–578.
382. Moseley ME, Bammer R. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging. In: Latchaw RE, Kucharczyk J, Moseley ME, eds. *Imaging of the Nervous System: Diagnostic and Therapeutic Applications*. Philadelphia, Pa: Elsevier Mosby; 2005: 227–248.
383. Bammer R, Moseley ME. Perfusion magnetic resonance and the perfusion/diffusion mismatch in stroke. In: Latchaw RE, Kucharczyk J, Moseley ME, eds. *Imaging of the Nervous System: Diagnostic and Therapeutic Applications*. Philadelphia, Pa: Elsevier Mosby; 2005: 303–322.
384. Parsons MW, Yang Q, Barber PA, Darby DG, Desmond PM, Gerraty RP, Tress BM, Davis SM. Perfusion magnetic resonance imaging maps in hyperacute stroke: relative cerebral blood flow most accurately identifies tissue destined to infarct. *Stroke*. 2001; 32: 1581–1587.
385. Thijs VN, Adami A, Neumann-Haefelin T, Moseley ME, Marks MP, Albers GW. Relationship between severity of MR perfusion deficit and DWI lesion evolution. *Neurology*. 2001; 57: 1205–1211.
386. Shih LC, Saver JL, Alger JR, Starkman S, Leary MC, Vinuela F, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Villablanca JP, Vespa PM, Kidwell CS. Perfusion-weighted magnetic resonance imaging thresholds identifying core, irreversibly infarcted tissue. *Stroke*. 2003; 34: 1425–1430.
387. Schellinger PD, Fiebich JB, Jansen O, Ringleb PA, Mohr A, Steiner T, Heiland S, Schwab S, Pohlers O, Ryssel H, Orakcioglu B, Sartor K, Hacke W. Stroke magnetic resonance imaging within 6 hours after onset of hyperacute cerebral ischemia. *Ann Neurol*. 2001; 49: 460–469.
388. Schaefer PW, Hunter GJ, He J, Hamberg LM, Sorensen AG, Schwamm LH, Koroshetz WJ, Gonzalez RG. Predicting cerebral ischemic infarct volume with diffusion and perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002; 23: 1785–1794.
389. Kluytmans M, van Everdingen KJ, Kappelle LJ, Ramos LM, Viergever MA, van der Grond J. Prognostic value of perfusion- and diffusion-weighted MR imaging in first 3 days of stroke. *Eur Radiol*. 2000; 10: 1434–1441.
390. Wittsack HJ, Ritzl A, Fink GR, Wenserski F, Siebler M, Seitz RJ, Mödder U, Freund HJ. MR imaging in acute stroke: diffusion-weighted and perfusion imaging parameters for predicting infarct size. *Radiology*. 2002; 222: 397–403.
391. Thomalla GJ, Kucinski T, Schoder J, Fiehler J, Knab R, Zeumer H, Weiller C, Röther J. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by early perfusion- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke*. 2003; 34: 1892–1899.
392. Fiehler J, von Bezold M, Kucinski T, Knab R, Eckert B, Wittkugel O, Zeumer H, Röther J. Cerebral blood flow predicts lesion growth in acute stroke patients. *Stroke*. 2002; 33: 2421–2425.
393. Derex L, Hermier M, Adeleine P, Pialat JB, Wiart M, Berthezène Y, Froment JC, Trouillas P, Nighoghossian N. Influence of the site of arterial occlusion on multiple baseline hemodynamic MRI parameters and post-thrombolytic recanalization in acute stroke. *Neuroradiology*. 2004; 46: 883–887.
394. Barber PA, Parsons MW, Desmond PM, Bennett DA, Donnan GA, Tress BM, Davis SM. The use of PWI and DWI measures in the design of „proof-of-concept” stroke trials. *J Neuroimaging*. 2004; 14: 123–132.
395. Chalela JA, Kang DW, Luby M, Ezzeddine M, Latour LL, Todd JW, Dunn B, Warach S. Early magnetic resonance imaging findings in patients receiving tissue plasminogen activator predict outcome: insights into the pathophysiology of acute stroke in the thrombolysis era. *Ann Neurol*. 2004; 55: 105–112.