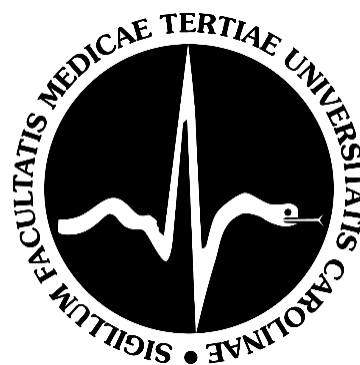


Univerzita Karlova

3. lékařská fakulta



Dizertační práce

Praha, 2023

MUDr. Karin Kremeňová

Univerzita Karlova

3. lékařská fakulta

Studijní program: Neurovědy



MUDr. Karin Kremeňová

Cévní mozková příhoda:

možnosti optimalizace radiodiagnostiky

Stroke: Options for Optimising Radiology Imaging

Dizertační práce

Školitel: **prof. MUDr. Hana Malíková, Ph.D.**

Praha, 2023

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 11.09.2023

MUDr. Karin Kremeňová

Identifikační záznam:

KREMEŇOVÁ, Karin. Cévní mozková příhoda: možnosti optimalizace radiodiagnostiky. [Stroke: Options for Optimising Radiology Imaging]. Praha, 2023. 120 stran. Dizertační práce. Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Klinika radiologie a nukleární medicíny Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. LF UK 2023. Školitel prof. MUDr. Hana Malíková, Ph.D.

Poděkování

Chtěla bych poděkovat především své školitelce prof. Haně Malíkové za odborné vedení mého postgraduálního studia, za její cenné rady, a hlavně za její obrovskou trpělivost a podporu v průběhu posledních let.

Současně bych ráda poděkovala celému kolektivu Kliniky radiologie a nukleární medicíny Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. LF UK za jejich vstřícnost a vytvoření vhodných podmínek pro moje studium. Děkuji i kolegům z Neurologické a Kardiologické kliniky Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, bez kterých by tato práce nemohla vzniknout.

V samotném závěru bych chtěla poděkovat své rodině a přátelům, kteří mi byli velkou oporou.

Abstrakt

U pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou (iCMP) je viabilita mozkové tkáně posuzována pomocí CT perfuze (CTP). U okluze velké tepny předního povodí s trváním symptomů > 6 hod. či neznámou dobou trvání, jsou výsledky CTP jedním ze základních indikačních kritérií pro mechanickou trombektomii (MT). V časném okně < 6 hod. od vzniku symptomů je však přínos CTP zpochybňován a k indikaci MT se nepoužívá. Studovali jsme možnosti využití CTP u této skupiny pacientů, kteří podstoupili úspěšnou MT indikovanou na základě platných doporučení a kontrolní zobrazení 24 ± 2 hodiny od MT.

V rámci první větve studie jsme hodnotili přesnost 3 typů nastavení výpočetních parametrů NeuroPerfusion Suite syngo.via SW pro CTP s cílem najít to, které by nejpřesněji predikovalo rozsah definitivního infarktu na kontrolní MR. Ischemické jádro jsme definovali jako oblast: A) cerebral blood flow (CBF) < 30 % při srovnání s kontralaterální mozkovou hemisférou; B) CBF < 20 %; C) cerebral blood volume < 1,2 ml/100 ml. Nastavení jsme testovali na 47 pacientech. Absolutní shoda mezi objemem ischemického jádra a objemem definitivního infarktu byla slabá (ICC 0,64–0,69, RMSE 58,9–66). V případě použití nastavení A a C, CTP nadhodnotila rozsah infarktu u 53 %, u nastavení B u 26 %. Dle našich výsledků tedy ani jednoho z testovaných nastavení nebylo ideální, avšak nastavení B se kvůli nejmenší míře nadhodnocení objemu definitivního infarktu jeví jako nejvhodnější.

Druhá větev se zabývala prediktory klinického výsledku v závislosti na rychlosti růstu ischemie v časně fázi – early infarct growth rate (EIGR) od vzniku iCMP po CTP, i v pozdní fázi mezi CTP a kontrolním zobrazením – late infarct growth rate (LIGR). Zařadili jsme 71 pacientů, z nich 31 % dosáhlo neuspokojivý klinický výsledek (mRS 3–6). Jejich data byla srovnána s pacienty, kteří dosáhli po MT funkční nezávislosti. Pacienti s neuspokojivým výsledkem byli starší (medián 78 vs. 68 let; 95% CI 6 až 16; $p < 0,001$), měli větší objem ischemického jádra (52,5 vs. 10; 95% CI 11 až 81; $p < 0,001$) i definitivního infarktu (186,5 vs. 18,5 ml; 95% CI 55,3 až 214; $p < 0,001$). Růst ischemie byl signifikantně rychlejší v časně i pozdní fázi, EIGR (23,9 vs. 6,7 ml/hod.; 95% CI 3,26 až 53,68, $p = 0,002$), LIGR (2 vs. 0,3 ml/hod.; 95% CI 1,1 až 6,1; $p < 0,001$). Nejvýznamnější vliv na klinický výsledek z námi sledovaných faktorů měla rychlost růstu ischemie po MT, tedy LIGR a objem definitivního infarktu.

Klíčová slova: CT perfuze, parametry, ischemické jádro, růst ischemie.

Abstract

CT perfusion (CTP) is applied to assess brain tissue viability in patients with acute ischemic stroke. CTP results are one of the most significant indication criteria for mechanical thrombectomy (MT) in case of large vessel occlusion in the late time window > 6 hours or in wake-up strokes. However, CTP is not the modality of choice to determine candidates suitable for MT in the early time window < 6 hours, as the benefits of CTP are questionable in this time setting. We studied cohort of patients after technically successful MT performed regardless of CTP results with follow-up imaging 24 ± 2 hours after MT.

In the first part of the study, we evaluated the accuracy of 3 types of NeuroPerfusion Suite syngo.via SW parameter settings for CTP aiming to determine the most accurate one in predicting the final infarct volume (FIV) measured on follow-up MRI. The ischemic core was defined as follows: A) cerebral blood flow (CBF) < 30 % compared with the contralateral hemisphere; B) CBF < 20 %; C) cerebral blood volume < 1,2 ml/100 ml. We studied 47 patients. The absolute agreement between ischemic core volume and FIV was poor (ICC 0.64–0.69, RMSE 58.9–66.0). Setting A and C overestimated FIV in 53%, setting B in 26% patients. According to our results, none of the settings was optimal, but we consider setting B the best because of the lowest overestimation rate.

In the second part, we dealt with predictors of clinical outcome according to the infarct growth rate in the early phase – early infarct growth rate (EIGR) from the stroke onset to CTP; and in the late phase between CTP and follow-up – late infarct growth rate (LIGR). We studied 71 patients, with 31% of candidates having a poor outcome (mRS 3–6), and performed intergroup data assessment. Patients with a poor outcome were older (median 78 vs. 68 years; 95% CI 6 to 16; $p < 0.001$), had a larger ischemic core volume (52,5 vs. 10; 95% CI 11 to 81; $p < 0.001$) and FIV (186,5 vs. 18,5 ml; 95% CI 55,3 to 214; $p < 0.001$). Infarct growth rate was faster in the early and late phases, EIGR (23,9 vs. 6,7 ml/hour; 95% CI 3,26 to 53,68, $p = 0,002$), LIGR (2 vs. 0,3 ml/hour; 95% CI 1,1 to 6,1; $p < 0.001$). LIGR and FIV were the strongest predictors.

Key words: CT perfusion, parameters, ischemic core, infarct growth rate.

Seznam zkratek

AB	arteria basilaris
ACA	arteria cerebri anterior
ACC	arteria carotis communis
ACI	arteria carotis interna
ACM	arteria cerebri media
ACoA	arteria communicans anterior
ACoP	arteria communicans posterior
ACP	arteria cerebri posterior
ADC	apparent diffusion coefficient
AF	atriální fibrilace
AICA	arteria cerebelli inferior anterior
ASPECTS	Alberta Stroke Program Early CT score
AV	arteria vertebralis
CBF	cerebral blood flow
CBV	cerebral blood volume
CI	konfidenční interval
CMP	cévní mozková příhoda
CT	výpočetní tomografie
CTA	výpočetní tomografická angiografie
CTP	výpočetní tomografická perfuze
DAPT	duální antiagregační terapie
DSA	digitální subtrakční angiografie
DWI	difuzní vážení

EIGR	early infarct growth rate
EKG	elektrokardiografie
ELPD	očekávaná logaritmická bodová prediktivní hustota
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
GRE	gradient echo
hCMP	hemoragická cévní mozková příhoda
HEB	hematoencefalická bariéra
ICC	vnitrotřídní korelace
ICH	intracerebrální hemoragie
iCMP	ischemická cévní mozková příhoda
IGR	infarct growth rate
IM	infarkt myokardu
IQR	interquartile range
IVT	intravenózní trombolýza
KL	kontrastní látka
LIGR	late infarct growth rate
MIP	maximum intensity projection
MR	magnetická rezonance
MRA	magnetické rezonanční angiografie
mRS	modifikovaná Rankinova škála
MT	mechanická trombektomie
mTICI	modified Thrombolysis in Cerebral Infarction
NA	nehodnoceno
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

NECT	nativní výpočetní tomografie
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NMDA	N-methyl-D-aspartát
PFO	perzistující foramen ovale
PICA	arteria cerebelli inferior posterior
rCBF	relativní cerebral blood flow
rCBV	relativní cerebral blood volume
RMSE	směrodatná odchylka chyb
ROPE	Risk of Paradoxical Embolism
SAH	subarachnoidální hemoragie
SCA	arteria cerebelli superior
SD	standardní odchylka
SW	software
TE	echo time
TI	inversion time
TMAX	time to maximum
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TOF	time of flight
TR	repetition time
VRT	volume rendering technique

Obsah

1. Úvod.....	6
1.1 Epidemiologie	6
1.2 Definice a klasifikace cévní mozkové příhody	6
1.2.1 Ischemická cévní mozková příhoda.....	6
1.2.1.1 Arteriální ischemická cévní mozková příhoda	7
1.2.1.2 Venózní ischemická cévní mozková příhoda	31
1.2.2 Hemoragická cévní mozková příhoda	35
1.2.2.1 Intracerebrální hemoragie.....	35
1.2.2.2 Subarachnoidální hemoragie	40
2. Hypotézy a cíle práce.....	44
3. První větev	46
3.1 Soubor a metody	46
3.1.1 Design studie a výběr pacientů	46
3.1.2 Zobrazení	46
3.1.2.1 Vstupní vyšetření.....	46
3.1.2.2 Kontrolní vyšetření.....	48
3.1.3 Statistika.....	49
3.2 Výsledky	50
3.2.1 Soubor pacientů	50
3.2.2 Zobrazení	51
3.2.2.1 CT	51
3.2.2.2 MR.....	52
3.2.3 Výsledky statistického hodnocení	52
4. Druhá větev	56
4.1 Soubor a metody	56
4.1.1 Design studie a výběr pacientů	56
4.1.2 Zobrazení	57
4.1.2.1 Vstupní vyšetření.....	57
4.1.2.2 Kontrolní vyšetření.....	57
4.1.3 Výpočet rychlosti růstu ischemie.....	58
4.1.4 Statistika.....	58

4.2	Výsledky	59
4.2.1	Soubor pacientů	59
4.2.2	CT, MR a IGR data	62
4.2.2.1	Vstupní zobrazení	62
4.2.2.2	Kontrolní zobrazení	63
4.2.2.3	IGR	63
4.2.3	Prediktory klinického výsledku	63
5.	Diskuze	65
6.	Závěr	71
	Souhrn	72
	Summary	73
	Odpovědi na stanovené hypotézy	74
	Seznam použité literatury	75
	Seznam publikací doktoranda	93
	Příložené publikace	94

1. Úvod

1.1 Epidemiologie

Cévní mozková příhoda (CMP) je celosvětově druhou nejčastější příčinou smrti (Campbell et al., 2019). Ročně postihne více než 12 milionů lidí, přičemž v budoucnu se očekává další navýšení počtu případů (GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators, 2019). Celoživotní riziko vzniku CMP pro jednotlivce se odhaduje na přibližně 25 % (GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators, 2018).

Mortalita se především díky zlepšení zdravotní péče za posledních 20 let snížila asi o polovinu, i přesto však zůstává vysoká (OECD, 2021). Ročně na CMP umírá více než 5 milionů lidí (GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators, 2019). Kromě vysoké mortality je problémem i další osud přeživších, kteří se často potýkají se zhoršenou kvalitou života (GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators 2019; Peng et al., 2022). Navíc se pouze přibližně polovina těchto pacientů dožije dalších 5 let, hranici 10 překoná už jenom třetina postižených (Peng et al., 2022; Sennfält et al., 2018).

Navzdory již dosaženému pokroku v diagnostice a léčbě zůstává CMP závažnou diagnózou s obrovskými socioekonomickými dopady (Strilciuc et al., 2021).

1.2 Definice a klasifikace cévní mozkové příhody

Existuje několik definic CMP, přičemž každá má svá úskalí. Zjednodušeně je CMP definována jako stav náhle vzniklého neurologického deficitu zapříčiněného poruchou cévního zásobení mozku (Kuriakose et al., 2020; Murphy et al., 2020). Tato definice však nepočítá s takzvanými němými ischemiemi (silent strokes), o jejichž existenci jsme se dozvěděli až s rozvojem zobrazovacích metod, konkrétně sekvence difuzního vážení (DWI) na magnetické rezonanci (MR) (Sacco et al., 2013; Vermeer et al., 2007). Ačkoliv hovoříme o němých ischemiích, tak klinicky němé obvykle nejsou a opakované němé infarkty se mohou projevit poruchou kognitivních funkcí či neurologickými deficity (Sacco et al., 2013; Smith et al., 2017). Tato problematika se navíc dostala do popředí i v souvislosti s rozvojem intervenční kardiologické a kardiochirurgické léčby (Indja et al., 2019; Osmancik et al., 2021).

Základní dělení CMP je založené na mechanismu vzniku poruchy cévního zásobení, kdy rozlišujeme 2 velké skupiny, ischemickou CMP (iCMP) a hemoragickou CMP (hCMP) (Zhou et al., 2022).

1.2.1 Ischemická cévní mozková příhoda

Přibližně 87 % případů CMP tvoří iCMP zapříčiněná uzávěrem cévy, a to v 99 % uzávěrem arterie a v 1 % žíly (Rosamond et al., 2008; Zhou et al., 2022).

1.2.1.1 Arteriální ischemická cévní mozková příhoda

U naprosté většiny pacientů s iCMP je příčinou okluze tepny různého kalibru zásobující mozkovou tkáň (Campbell et al., 2019).

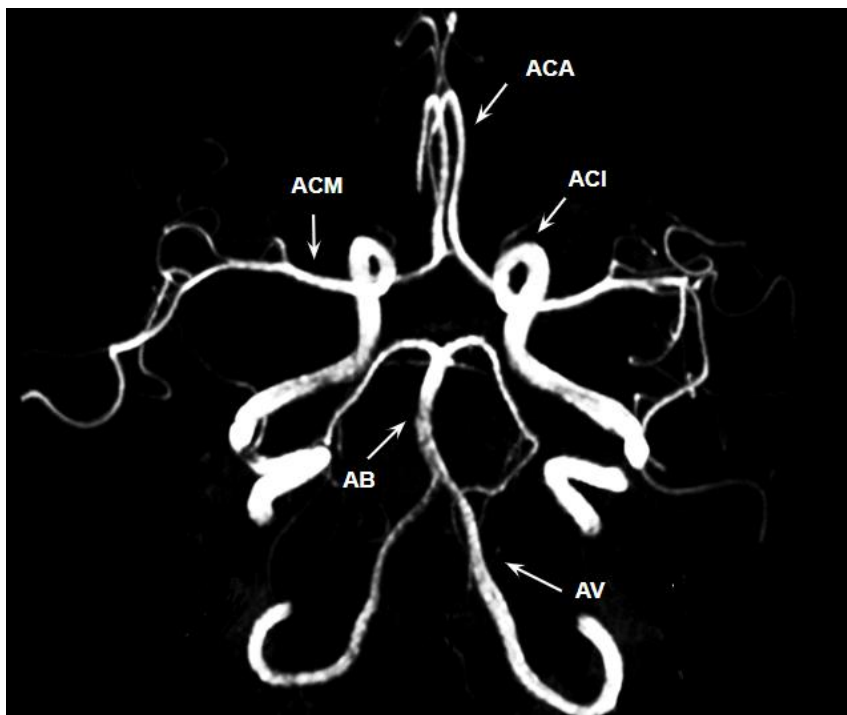
1.2.1.1.1 Arteriální zásobení mozku

Mozek je zásoben krví přitékající tepnami přední a zadní cirkulace, které jsou propojené na bazi lební do Willisova okruhu (Obrázek 1) (Prince et al., 2013). Jeho funkce je zásadní při uzávěru některé z tepen, jelikož umožňuje redistribuci krve (Prince et al., 2013). Kompletní okruh však není vždy vytvořen a u většiny populace se setkáváme s jeho varietami (Jones et al., 2021).

Tepny přední cirkulace zásobují většinu mozkových hemisfér včetně bazálních ganglií (Prince et al., 2013). Hlavní tepnou přivádějící krev do přední cirkulace je arteria carotis interna (ACI) (Prince et al., 2013). ACI odstupuje z arteria carotis communis (ACC) v trigonum caroticum v úrovni 3. až 4. krčního obratle (Kikuta et al., 2019; Prince et al., 2013). Distálně se ACI větví na arteria cerebri anterior (ACA) a arteria cerebri media (ACM) (Prince et al., 2013). ACA je spojená s druhostrannou ACA přes arteria communicans anterior (ACoA) (Prince et al., 2013).

Mozeček, mozkový kmen a také část mozkových hemisfér jsou zásobené z tepen zadní cirkulace (Prince et al., 2013). Do zadní cirkulace přivádí krev arteria vertebralis (AV) odstupující z arteria subclavia (Prince et al., 2013). Spojením 2 AV vzniká arteria basilaris (AB) (Prince et al., 2013). Z ní odsupují další tepny tvořící Willisův okruh, arteria cerebri posterior (ACP) a arteria communicans posterior (ACoP) (Prince et al., 2013). Dalšími důležitými větvemi zadní cirkulace jsou větev AV arteria cerebelli inferior posterior (PICA), dále z AB odstupující arteria cerebelli inferior anterior (AICA) a arteria cerebelli superior (SCA) (Giotta Lucifero et al., 2021). Klinicky důležitou variantou zadního povodí je Percheronova arterie, která odstupuje z ACP, dále se větví a zásobuje oba thalamy a část mesencefala (Kheiralla et al., 2020).

Obrázek 1: Anatomie Willisova okruhu na MRA



AB, arteria basilaris; ACA, arteria cerebri anterior; ACI, arteria carotis interna; ACM, arteria cerebri media; ACP, arteria cerebri posterior; AV, arteria vertebralis.

1.2.1.1.2 Patofyziologie

Mozková tkáň je typická svými vysokými energetickými nároky (Magistretti et al., 2015). Pro správné fungování mozek spotřebuje přibližně 20 % z celkové spotřeby glukózy a kyslíku (Zlokovic et al., 2011). Normální průtok krve je přibližně 50 ml/100 g mozkové tkáně za minutu (Heiss et al., 1981). Pokud se průtok sníží přibližně pod 20 ml/100 g tkáně za minutu, dochází k ischemii (Baron, 2001).

V nejhorším scénáři za každou minutu trvání ischemie při uzavěru velké tepny zanikne 1,9 milionu neuronů a 12 km myelinových vláken (Saver, 2006). Dnes je však již známo, že závislost času a rozsahu ischemických změn není lineární, ale rychlost růstu ischemie a následně také její definitivní rozsah jsou ovlivněné řadou faktorů (Hakimelahi et al., 2014; Rocha et al., 2017). Z těchto faktorů jsou nejvíce diskutovány leptomeningeální anastomózy, ale problematika je složitější a významnou roli zde hrají také autoregulační mechanismy a neuroplasticita (Jiang et al., 2019; Lin et al., 2021; Rocha et al., 2017). Mimoto je potřeba si uvědomit, že ne všechny struktury mozku jsou stejně vulnerabilní vůči hypoperfuzi a lokalizace arteriálního uzávěru má zásadní vliv na další osud pacienta (Payabvash et al., 2011).

Se snížením průtoku krve je spojena snížená dodávka kyslíku a glukózy (Dirnagl et al., 1999). To vede k nedostatku energie nevyhnutné pro správné fungování transportních mechanismů a následně k poruchám homeostázy (Woodruff et al., 2011). Dochází k depolarizaci neuronů, glutamát, jakožto hlavní excitační neurotransmitter, se hromadí extracelulárně a nadměrně aktivuje své N-methyl-D-aspartátové (NMDA) receptory (Woodruff et al., 2011). Dochází ke vzniku excitotoxicity, zvýší se intracelulární koncentrace vápenatých i sodíkových iontů (Woodruff et al., 2011). Zvýšení intracelulární koncentrace vápníku vede k aktivaci lipáz, kináz, proteáz a endonukleáz, a následně ke spuštění apoptózy (Woodruff et al., 2011). K dalšímu poškození tkáně při ischemii přispívají také vznikající volné radikály, které se spolupodílí na spuštění apoptózy a indukují zánětlivou odpověď (Woodruff et al., 2011).

Na podkladě těchto dějů vzniká nejdřív cytotoxický edém, kdy se zvětší objem buněk a zmenší se objem extracelulárního prostředí (Simard et al., 2007). Později dochází k porušení plasmatické membrány s následným vylitím obsahu buněk extracelulárně a vzniká edém vazogenní (Broughton et al., 2009). Součástí je porušení hematoencefalické bariéry (HEB) (Woodruff et al., 2011).

Po několik minutách bez přítoku krve se část mozkové tkáně stává nekrotickou, nazýváme ji ischemickým jádrem (core) (Woodruff et al., 2011). Ischemické jádro je ireverzibilně poškozenou, terapeuticky nezachranitelnou tkání (Liu et al., 2010). Tato oblast je obklopena zónou penumbry, která zůstává metabolicky aktivní a je potenciálně zachranitelná (Broughton et al., 2009; Hakim, 1998). Právě na ni cílíme při léčbě iCMP. Neurony zde podléhají apoptóze, při které jsou na rozdíl od nekrózy poškozené buňky destruované organizovaně zevnitř, čímž se minimalizuje poškození okolí (Broughton et al., 2009).

V dalším období dochází k procesům, při kterých je zásadní role glie. Přibližně po 48 hodinách od začátku ischemie vzniká reaktivní astroglíóza, kdy astrocyty hypertrofují a formují gliovou jizvu (Choudhury et al., 2016). Mikroglie přispívají svým neuroprotektivním efektem, oligodendrocyty umožňují remyelinizaci (Garcia-Martin et al., 2022; Jin et al., 2017). Krucální je také neuroplasticita (Alia et al., 2017).

1.2.1.1.3 Klasifikace arteriální ischemické cévní mozkové příhody

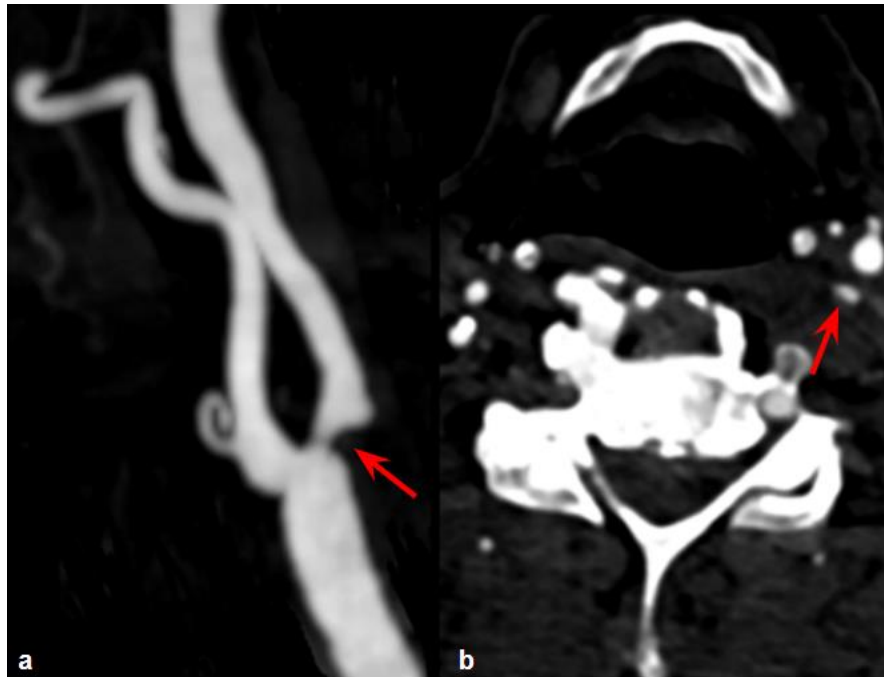
1.2.1.1.3.1 Klasifikace na základě patofyziologie

Vzhledem ke značné heterogenitě této skupiny z hlediska patofyziologie existuje velké množství klasifikací (Radu et al., 2017). Nejpoužívanější je Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) klasifikace, která rozlišuje iCMP při ateroskleróze velkých tepen (makroangiopatii), kardioembolizační iCMP, lakunární infarkty, jiné a kryptogenní iCMP s neznámou příčinou (Adams et al., 1993). Ačkoliv má tato klasifikace

řadu omezení a byla opakovaně modifikována, zůstává v praxi nejvyužívanější zejména díky své jednoduchosti (Radu et al., 2017).

V případě makroangiopatie na zobrazovacích metodách nacházíme okluzi či > 50% stenózu velké tepny zásobující mozek na podkladě aterosklerotických změn (Obrázek 2) (Adams et al., 1993). Ischemické léze velikosti > 15 mm nacházíme v bílé či šedé hmotě (Adams et al., 1993).

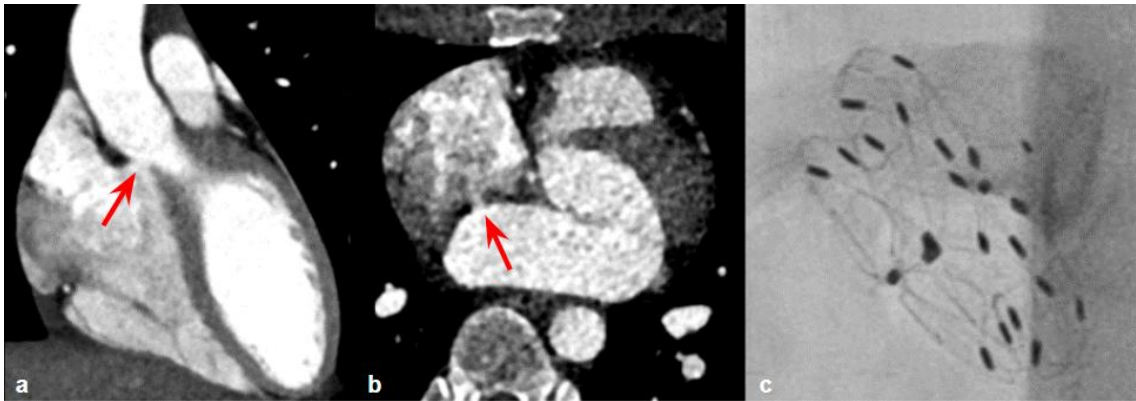
Obrázek 2: Stenóza ACI sin. na CTA



Zobrazena > 50% stenóza ACI sin. těsně za odstupem z ACC na podkladě aterosklerotického plátu na sagitální (a) a axiální (b) rekonstrukci.

V případně kardioembolizační iCMP je zdrojem embolu srdce, kdy nejčastější příčinou je atriální fibrilace (AF) (Arboix et al., 2010). Ta může vést ke stagnaci krve a následné formaci trombu nejčastěji v oušku levé srdeční síně (Campbell et al., 2019). Mezi další vysoce rizikové onemocnění z hlediska kardioembolizační iCMP řadíme infekční endokarditidu, dilatační kardiomyopatii, infarkt myokardu, chlopenní vady, perzistující foramen ovale (PFO), myxom síně a další (Obrázek 3) (Adam et al., 1993). Riziko představují i kardiologické výkony (Malikova et al., 2021; Osmancik et al., 2021; Salazar et al., 2001). U tohoto typu iCMP jsou ischemie často lokalizované v různých arteriálních teritoriích, někdy se můžeme navíc setkat i s embolizací do systémového řečiště (viz také Obrázek 7) (Adams et al., 1993). Na zobrazovacích metodách v tomto případě nenacházíme aterosklerotické změny tepen vysvětlující příčinu vzniku iCMP (Adams et al., 1993).

Obrázek 3: Defekt septa síní na CT

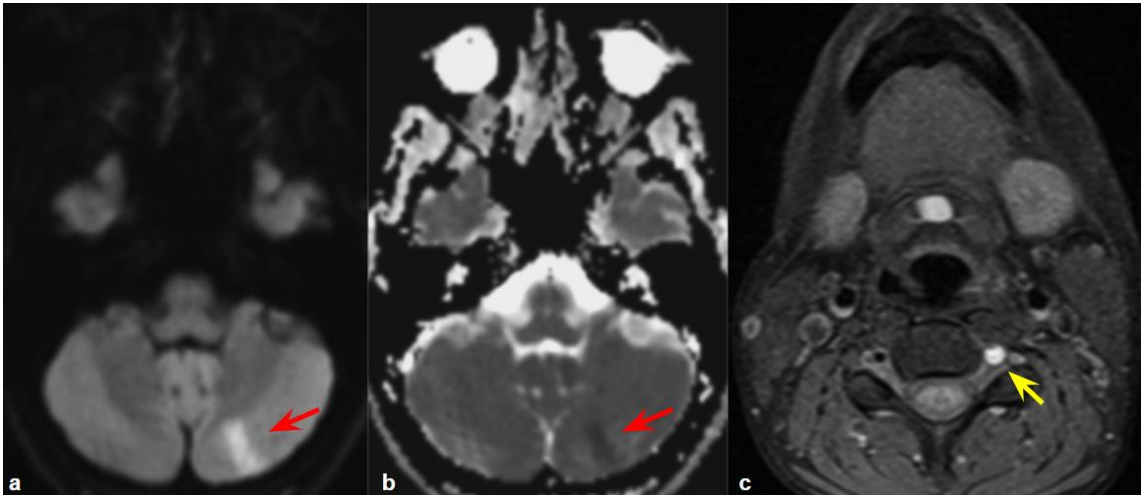


Na CT po aplikaci KL zobrazen na koronární (a) a axiální (b) rekonstrukci defekt septa síní (šipka) u 23leté pacientky s iCMP, který byl následně řešen okludérem (c).

Lakunární infarkty vznikají při okluzi tepen malého kalibru odstupujících z Willisova okruhu (Davis et al., 2004). Příčinou okluze může být mikroangiopatie vznikající na podkladě lipohyalinózy vedoucí ke zúžení průsvitu tepen, se kterou se setkáváme zejména u hypertoniků a diabetiků (Davis et al., 2004). Minoritní příčinou lakunárních infarktů je také embolizace (Futrell, 2004). Na zobrazovacích metodách nacházíme ischemické léze velikosti do 15 mm lokalizované v bazálních gangliích, capsule interně, thalamech, pontu, méně v mesencefalu a medulle oblongatě díky kratším méně vulnerabilním tepnám (viz také Obrázek 8) (Adams et al., 1993).

Do skupiny jiných příčin iCMP patří například vaskulitidy, genetická onemocnění, disekce arterie, různá hematologická onemocnění a další (Obrázek 4) (Adams et al., 1993).

Obrázek 4: Akutní ischemie na MR při disekci AV sin.



V levé mozečkové hemisféře na DWI (a) zobrazena hyperintenzní léze s poklesem signálu na ADC (b) odpovídající akutní ischemii (červená šipka). Na T1 vážené sekvenci s potlačením tuku (c) zobrazen intramurální hematoma (žlutá šipka) při disekci AV sin. u 27leté pacientky s akutní iCMP.

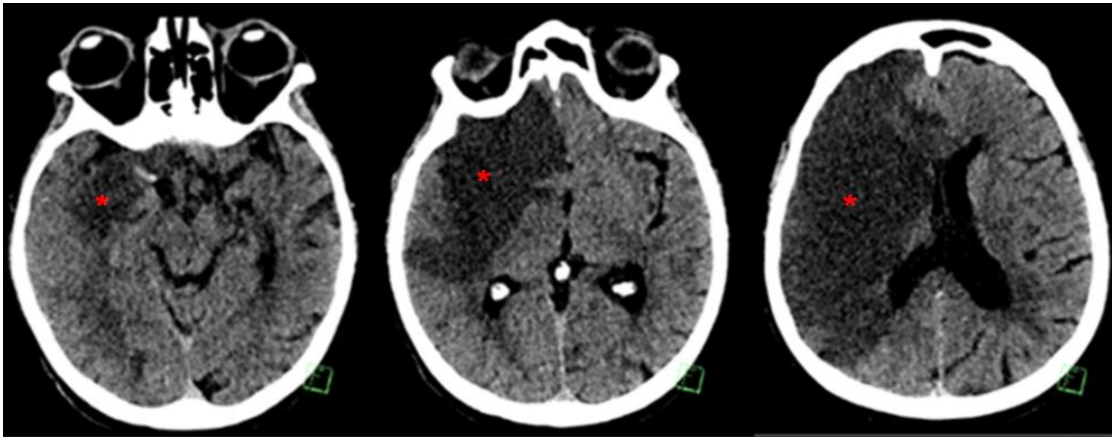
Poslední podskupinou jsou kryptogenní iCMP s neznámou příčinou. Řadíme sem případy, kdy i přes extenzivní vyšetření nenacházíme jednoznačnou příčinu a také ty, kdy naopak nacházíme několik možných příčin iCMP (Adams et al., 1993).

1.2.1.1.3.2 Klasifikace na základě lokalizace lézí

Další dělení iCMP je založené na lokalizaci ischemických lézí a částečně se překrývá s výše uvedenou klasifikací na základě patofyziologie.

Nejčastější podtyp iCMP tvořící přibližně 40 % případů iCMP je způsoben okluzí velké tepny zásobující mozek, na podkladě které vzniká ischemie v teritoriu dané tepny s postižením šedé i bílé hmoty (Obrázek 5) (Campbell et al., 2019; Chung et al., 2014; Saba et al., 2016). Za velké tepny považujeme intrakraniální úsek ACI a proximální úseky ACA, ACM, ACP, dále jsem řadíme také AV a AB (Rennert et al., 2019). Nejčastěji postiženou tepnou je v případě tohoto podtypu iCMP ACM (González Delgado et al., 2012). Bylo již opakovaně prokázáno, že dominující příčinou je trombembolie (Campbell et al., 2019). Podkladem jsou aterosklerotické změny tepen, kdy při expozici lipidového jádra plátu toku krve při zánětu či ulceraci vzniká trombus (Campbell et al., 2019). Ten může následně způsobit okluzi tepny, nebo může dojít k jeho oddělení a embolizaci do řečiště (Campbell et al., 2019). Za nejrizikovější z hlediska vzniku iCMP považujeme pláty lokalizované v ACI těsně za odstupem z ACC (Campbell et al., 2019).

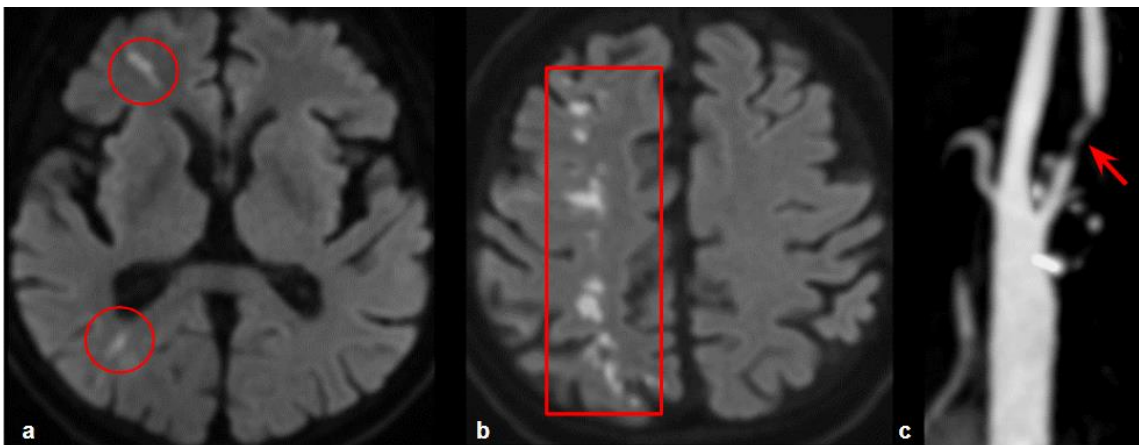
Obrázek 5: Teritoriální ischemie na NECT



Hypodenzní oblast vpravo frontotemporoparietálně představuje subakutní ischemické změny v povodí ACM dx. při jejím uzavěru (hvězdička).

Interteritoriální ischemie jsou lokalizované na rozhraní arteriálních teritorií (Obrázek 6) (Weill et al., 2017). Vznikají v důsledku hypoperfuze, které podkladem je nejčastěji stenóza či okluze karotické tepny, případně je zapříčiněná prolongovanou hypotenzí či kardiálním selháním (Weill et al., 2017).

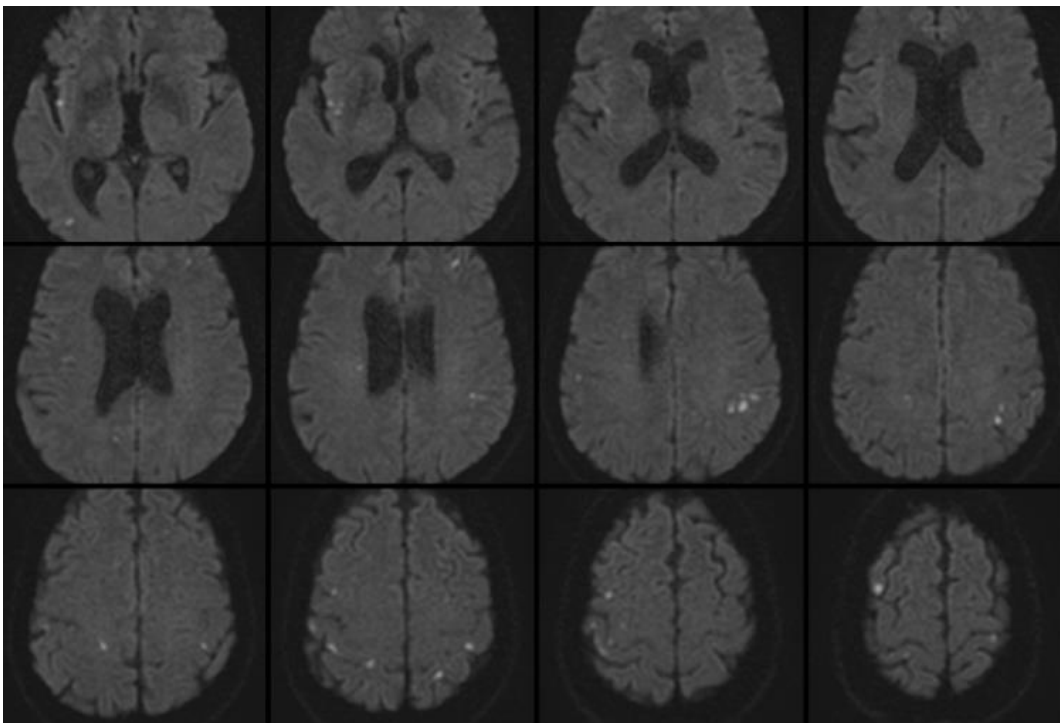
Obrázek 6: Interteritoriální ischemie na MR



Na DWI (a, b) patrné hyperintenzní léze odpovídající akutním ischemiím na rozhraní povodí ACA dx. a ACM dx., ACM dx. a ACP dx. Na doplněné CTA (c) detekována stenóza ACI dx. (šipka) za odstupem z ACC.

Můžeme se také setkat s multiteritoriálními ischemiemi, kdy nejčastější příčinou je kardioembolizace, případně ateroskleróza tepen (Obrázek 7) (Akhtar et al., 2019).

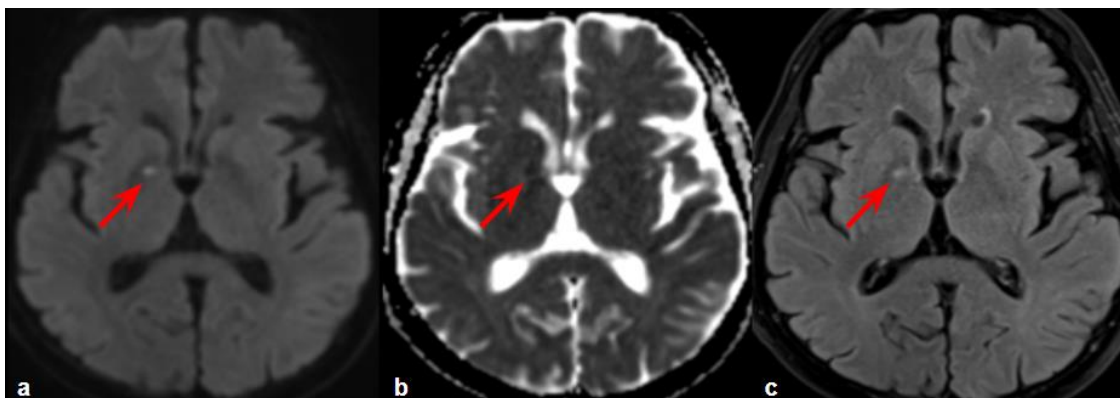
Obrázek 7: Multiteritoriální ischemie na MR



Četné hyperintenzní léze velikosti < 5 mm na DWI sekvenci v obou hemisférách odpovídající akutním ischemiím u pacienta po recentním kardiochirurgickém výkonu.

V případě drobných ischemií lokalizovaných v bazálních gangliích, capsule interně, thalamech či mozkovém kmeni se jedná nejspíše o již zmiňované lakunární infarkty (Obrázek 8) (Adams et al., 1993).

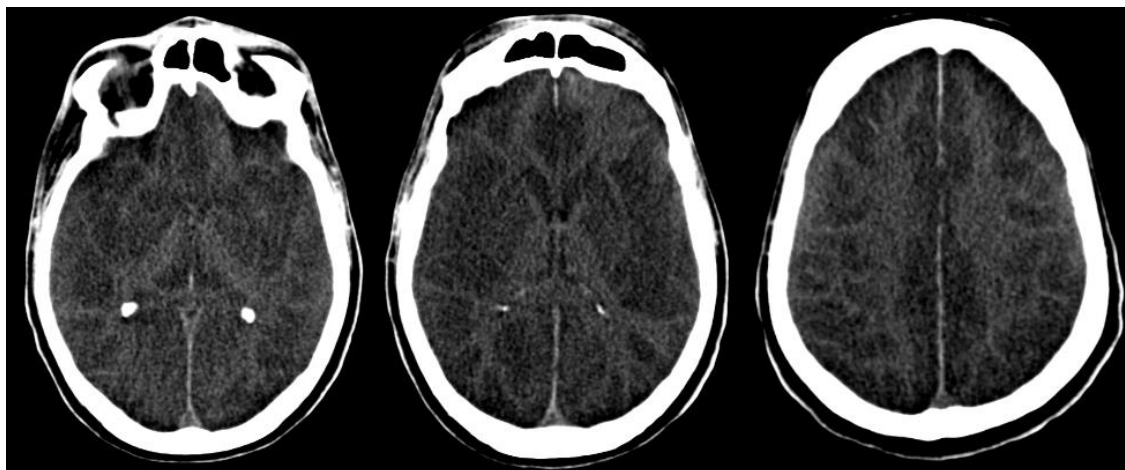
Obrázek 8: Lakunární infarkt na MR



V capsula interna dx. na DWI (a) zobrazena hyperintenzní léze < 5 mm s poklesem signálu na ADC mapě (b), hyperintenzní na T2 FLAIR (c) odpovídající akutní ischemii (šipka).

Specifickou skupinou jsou ischemie vznikající při anoxii či hypoxii (Obrázek 9). Ty jsou patrné dominantně ve vysoce metabolicky aktivních oblastech, kterými jsou neokortex, bazální ganglia, hippocampus a mozeček (Fugate, 2017).

Obrázek 9: Anoxické poškození mozku na NECT



Na NECT patrná inverze denzity šedé a bílé hmoty u pacienta po prolongované resuscitaci pro srdeční zástavu.

1.2.1.1.4 Klinický obraz

Klinický obraz u pacientů s iCMP je daný zejména rozsahem a lokalizací okluze tepny (Murphy et al., 2020). Pro kvantifikaci závažnosti iCMP se v praxi používá National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), kdy se hodnotí úroveň vědomí, motorika, řeč, vizuální funkce, vyhovění výzvě a další (Brott et al., 1989). Pacient může získat 0-42 bodů, přičemž čím vyšší je počet bodů, tím je iCMP závažnější (Brott et al., 1989).

Okluze ACM se typicky manifestuje kontralaterálním senzomotorickým deficitem, apraxií (Dressing et al., 2020; Murphy et al., 2020). V případě uzávěru ACM dominantní strany je přítomná také afázie, někdy Gerstmanův syndrom projevující se akalkulií, agrafií, poruchou pravolevé diskriminace a hmatovou agnózií (Chen, et al., 2013; Murphy et al., 2020). U pacientů s uzávěrem ACM nedominantní strany bývá přítomný neglekt syndrom a různé formy agózie (anozognózie, asomatognózie, astereoagnózie, apod.) (Buxbaum et al., 2014).

Izolovaná okluze ACA je málo častá (Park et al., 2021). Nejčastěji se projeví motorickým deficitem kontralaterální dolní končetiny, afázií, abulií, inkontinencí moči (Park et al., 2021). Uzávěr její větve arteria Heubneri zásobující hlavu nucleus caudatus, přední raménko capsula interna, přední část nucleus lentiformis a ventrální thalamus se

projeví kontralaterální hemiparézou horní končetiny a obličeje (Yilmaz et al., 2016).

Okluze tepen zadního povodí se může projevit poruchami vizu, ataxií, vertigem, nystagmem, dysfonií, dysfagií, kontralaterální parézou či poruchami paměti (Murphy et al., 2020). Při okluzi kmene AB se setkáváme s progredující poruchou vědomí až locked-in syndromem (Smith et al., 2005). V případě uzávěru distálního úseku AB mluvíme o top-of-basilar syndromu, který se projeví poruchami zraku, okohybnými poruchami, změnami chování a somnolencí (Caplan, 1980).

Lakunární infarkty jsou většinou asymptomatické, někdy se však můžou projevit jako takzvané lakunární syndromy typické hemiparézou, sensorickým deficitem, hemiataxií, hemichoreou a hemibalismem, pseudobulbárním syndromem s dysartrií, dysfagií a pláčem či smíchem (Arboix et al., 2009). U pacientů s lakunárními infarkty se vzhledem k společnému patofyziologickému podkladu často vyskytuje i leukoaraióza, která se může manifestovat jako Biswangerova nemoc typická pomalu progredující demencí, emoční inkontinencí, pseudobulbárním syndromem, motorickým deficitem, poruchou chůze a inkontinencí (Arboix et al., 2009).

1.2.1.1.5 Diagnostika

Urgentní zobrazení pomocí tomografických metod je v případě iCMP zcela kruciální pro další management a zásadním způsobem ovlivňuje prognózu pacienta (Murphy et al., 2020).

1.2.1.1.5.1 CT

Výpočetní tomografie (CT) je díky své rychlosti, dostupnosti a také neexistenci absolutních kontraindikací metodou první volby v diagnostice CMP (Malikova et al., 2022). Standardní CT vyšetření u pacienta se suspektní CMP se skládá z nativní výpočetní tomografie (NECT), výpočetní tomografické angiografie (CTA) a výpočetní tomografické perfuze (CTP).

1.2.1.1.5.1.1 Nativní CT

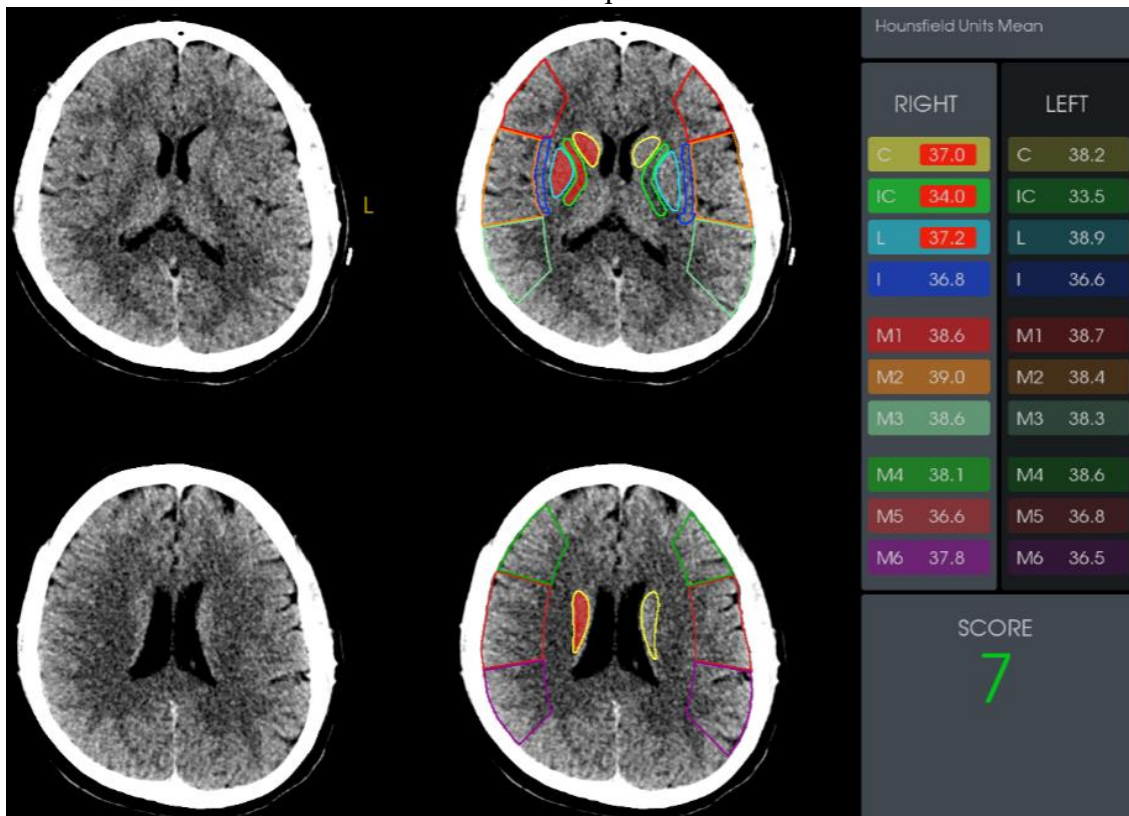
NECT je vysoce senzitivní v posouzení přítomnosti intrakraniální hemoragie a slouží také k vyloučení některých jiných hrubších intrakraniálních patologií imitujících CMP, které jsou nazývány stroke mimics (Aygun et al., 2002; Buck et al., 2021).

NECT je nevyhnutné také pro hodnocení rozsahu časných akutních ischemických změn. Pro tento účel se používá semikvantitativní skórovací systém Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS) (Barber et al., 2000). Ten slouží pro hodnocení ischemických změn v povodí ACM, kdy její povodí je rozdělené do 10 částí, z čeho každá část představuje 1 bod. Hodnotí se oblast insuly, nucleus caudatus, nucleus lentiformis, capsula interna a 6 kortikálních oblastí (Obrázek 10). V případě přítomnosti akutních

ischemických změn na NECT v 1 z 10 hodnocených částí teritoria ACM se odčítá 1 bod. Pokud na NECT nejsou patrné akutní ischemické změny, pacient získá plných 10 bodů.

Hodnocení ASPECTS má však své úskalí. Stanovení ASPECTS je zcela závislé na zkušenostech hodnotitele, neboť v časném stádiu ischemie na NECT nacházíme často pouze diskrétní změny ve smyslu setřelé diferenciace šedé a bílé hmoty (Campbell et al., 2019; Farzin et al., 2016). Jelikož hodnota ASPECTS je naprosto zásadní pro další management pacientů s iCMP, je snaha unifikovat a optimalizovat jeho hodnocení. Za tímto účelem bylo vytvořeno několik automatických softwarů (SW), jejichž použití v praxi je nyní i přes úvodní pochybnosti považované za relativně spolehlivé (Obrázek 10) (Nagel et al., 2017).

Obrázek 10: Hodnocení ASPECTS na NECT pomocí SW

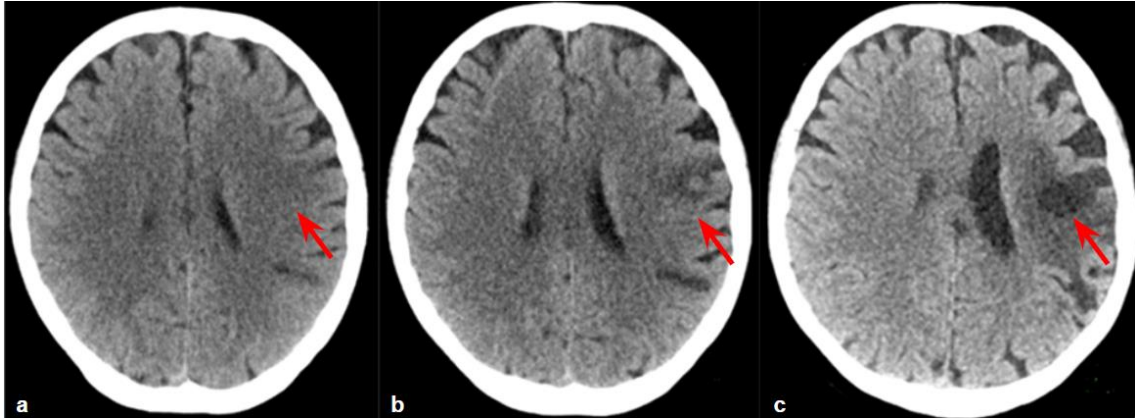


Na obrázku červeně zvýrazněné 3 z 10 hodnocených částí povodí ACM dx. (nucleus caudatus, nucleus lentiformis, capsula interna) značí detekci akutních ischemických změn u pacienta s uzávěrem ACM dx. s hodnotou ASPECTS 7.

V dalších dnech se ischemické změny stávají hypodenzními, a tudíž jsou mnohem lépe detekovatelné hodnotitelem (Saba et al., 2016). V případě rozsáhlejších ischemických změn můžeme pozorovat expanzivní chování (Saba et al., 2016). Pokud bychom aplikovali kontrastní látku (KL), došlo by k syčení ischemické tkáně (Saba et al., 2016). Zhruba po týdnu dochází na NECT k takzvané pseudonormalizaci nálezu, jejíž

podkladem je hyperémie či menší hemoragie, postkontrastní sycení přetrvává (Saba et al., 2016). Později vzniká gliová jizva, která bývá doprovázená fokální atrofií mozkové tkáně (Saba et al., 2016). Pro srovnání obrazů ischemií různého stáří na NECT viz Obrázek 11.

Obrázek 11: Srovnání ischemie různého stáří na NECT



U pacienta s okluzí větve ACM sin. na vstupním NECT (a) nalézáme zcela diskrétně setřelou strukturu (šipka) při akutních ischemických změnách. Na kontrolním NECT (b) provedeném po 8 dnech je patrná hypodenzní oblast odpovídající subakutní ischemii (šipka). Na NECT po roce (c) jsou v tomto místě detekovatelné chronické postischemické změny (šipka).

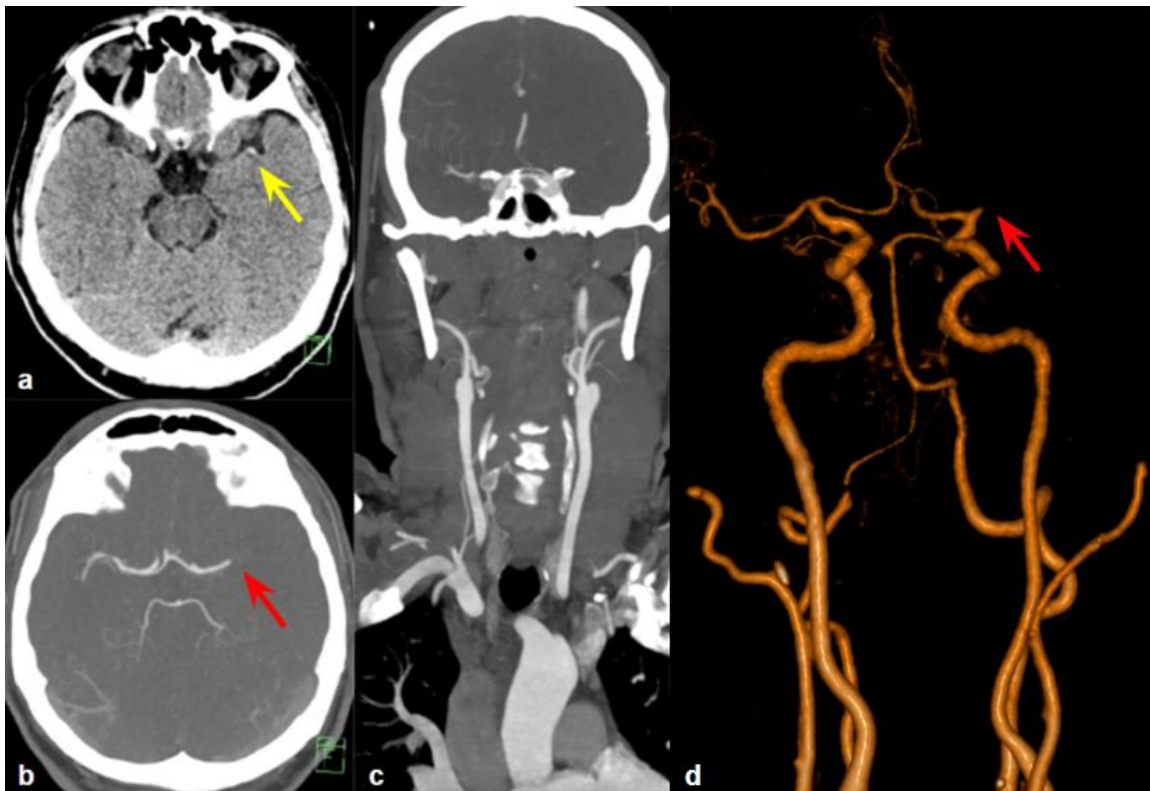
Na NECT můžeme také diagnostikovat akutní trombus v tepně jako takzvaný dense artery sign (Jensen-Kondering et al., 2010). Tento příznak je však nespecifický a nelze na něj spoléhat (Chieng et al., 2020).

1.2.1.1.5.1.2 CT angiografie

CTA je zásadní pro posouzení cévního řečiště, včetně zhodnocení přístupu pro endovaskulární léčbu (Saba et al., 2016). V případě iCMP je naším hlavním úkolem detekovat a lokalizovat uzávěr velké tepny, který je patrný jako stop v náplni (Almekhlafi et al., 2019; Malikova et al., 2022). Rychlá selekce pacientů s okluzí velké tepny je kruciólní, neboť právě ti jsou vhodnými kandidáty pro endovaskulární léčbu (Almekhlafi et al., 2019).

Vyšetření se provádí po aplikaci jodové KL typicky v rozsahu od oblouku aorty až po vertex. Zdrojová data se pro potřeby diagnostiky postprocesingově zpracovávají a rekonstruují pomocí maximum intensity projection (MIP) ve 3 rovinách (axiální, koronární, sagitální), popřípadě lze využít i 3D rekonstrukci pomocí volume rendering technique (VRT) (Obrázek 12).

Obrázek 12: NECT a CTA u pacienta s iCMP



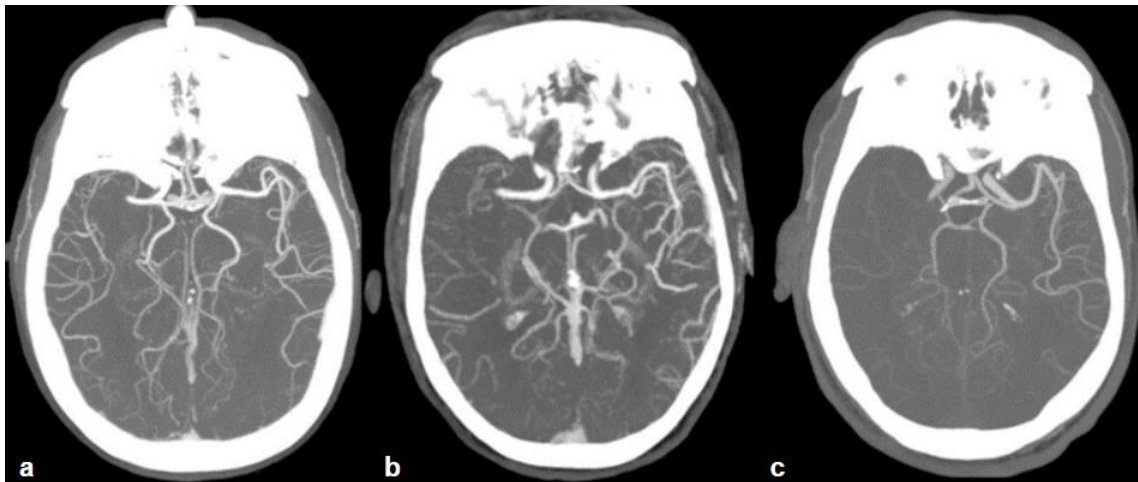
Na NECT (a) je patrný dense artery sign v ACM sin. (žlutá šipka). Na CTA provedené od oblouku aorty po vertex (c) je na axiální MIP (b) a VRT (d) rekonstrukci potvrzená okluze ACM sin. (červená šipka).

Jsou 2 možnosti provedení vyšetření: monofázicky ve vrcholu arteriální fázi a multifázicky s arteriální, venózní a pozdní venózní fázi. Použití multifázického vyšetření je výhodné hlavně v případě uzávěrů distálnějších úseků tepen, kterých diagnostika může být jinak problematická (Fasen et al., 2020; Yu et al., 201).

Dalším úskalím CTA je diagnostika kalcifikovaných embolů, se kterými se setkáváme u pacientů s aterosklerotickými pláty karotických tepen či u těch s kalcifikovanou aortální nebo mitrální chlopní (Fasen et al., 2020; Walker et al., 2014). Nápomocné pro jejich diagnostiku je pečlivé zhodnocení NECT, kdy cíleně hledáme kalcifikace v průběhu tepen (Walker et al. 2014).

Kromě posouzení přítomnosti cévního uzávěru či stenóz máme navíc možnost hodnotit i leptomeningeální kolaterální oběh. Pro tento účel je nejvhodnější multifázická CTA s MIP rekonstrukcemi (Garcia-Tornel et al., 2016). Existuje několik klasifikací kolaterálního oběhu, kdy mezi nejpoužívanější řadíme hodnocení dle Tana (Tan et al., 2009), Masse (Mass et al., 2009) a Regenhardta (Regenhardt et al., 2022). Jednoduché hodnocení dle Regenhardta rozlišuje kolaterální oběh na symetrický, maligní a jiný, jak je patrné na Obrázku 13 (Regenhardt et al., 2022).

Obrázek 13: Hodnocení kolaterálního oběhu dle Regenhardta



Na MIP rekonstrukci CTA zobrazen symetrický (a), jiný (b) a maligní (c) kolaterální systém u 3 různých pacientů s uzávěrem ACM dx.

ZDROJ: Regenhardt RW, Lev MH, He J, et al. Symmetric collateral pattern on CTA predicts favorable outcomes after endovascular thrombectomy for large vessel occlusion stroke. *PLoS One*. 2023;18(5): e0284260.

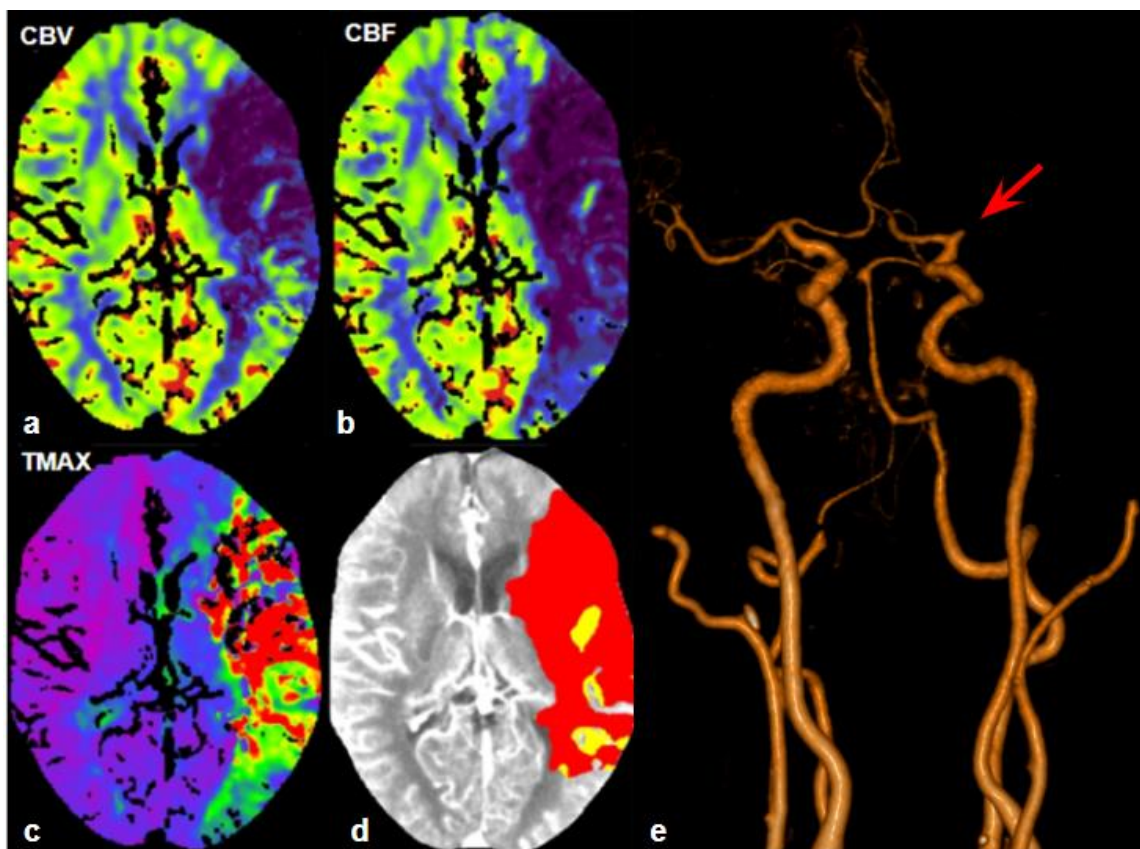
1.2.1.1.5.1.3 CT perfuze

CTP je zobrazovací metoda umožňující posoudit viabilitu mozkové tkáně, a tudíž odlišit ischemické jádro a penumbry (Alves et al., 2014). Tato metoda je známá již řadu let, avšak její výsledky a přínos v diagnostice byly dlouho považovány za sporné (Mazzei et al., 2015). Její návrat podmínila až publikace výsledků multicentrických studií DAWN a DEFUSE 3 v roce 2017, které využívali výsledky CTP pro predikci klinického výsledku u pacientů léčených endovaskulární léčbou v pozdním časovém okně > 6 hodin od vzniku symptomů (Albers et al., 2017; Jovin et al., 2017). Nyní jsou výsledky CTP součástí indikačních kritérií pro léčbu části pacientů s akutní iCMP (Albers et al., 2017; Berge et al., 2021; Neumann et al., 2021; Powers et al., 2019).

Vyšetření probíhá opakovaným skenováním po aplikaci jodové KL. Základními parametry využívanými pro výpočet ischemického jádra a penumbry jsou cerebral blood flow (CBF), cerebral blood volume (CBV) a time to maximum (TMAX). CBF je objem krve protékající mozkovou tkání za jednotku času, CBV je celkový objem krve v daném objemu mozkové tkáně, TMAX představuje čas mezi přítokem KL do tepny a jejím přítokem do mozkové tkáně (Konstas et al., 2009; Wouters et al., 2017). Dedikovaný SW počítá absolutní hodnotu CBF v ml/100 g/ min. a CBV v ml/100 g, současně se vypočítává i relativní hodnota CBF (rCBF) a relativní hodnota CBV (rCBV) v procentech (Konstas et al., 2009). rCBF a rCBV se počítají jako $rCBF = CBF_i / CBF_h * 100$ a $rCBV = CBV_i / CBV_h * 100$, kde CBF_i a CBV_i jsou hodnoty měřené v hemisféře s akutními

ischemickými změnami a CBFh a CBVh jsou hodnoty měřené v odpovídající oblasti kontralaterální hemisféry bez akutních ischemických změn. Prahové hodnoty pro identifikaci ischemického jádra a penumbry nastavuje uživatel. Na základě tohoto nastavení následně SW vypočítá příslušné objemy ischemického jádra a penumbry. Definitivním výsledkem jsou perfuzní mapy zobrazující lokalizaci a rozsah ischemického jádra a penumbry (Obrázek 14) (Geuskens et al., 2015). Ischemické jádro je charakterizované snížením CBF i CBV, kdežto penumbra má redukováný pouze CBF (Lui et al., 2010). TMAX je prodloužen v případě ischemického jádra i penumbry (Lui et al., 2010).

Obrázek 14: Perfuzní mapy u pacienta s okluzí ACM sin.



Perfuzní mapy (a-d) u pacienta s okluzí ACM sin. potvrzenou na CTA (e) (šipka). Na finální perfuzní mapě (d) je ischemické jádro značeno červeně, penumbra žlutě. V oblasti ischemického jádra výrazně snížený CBF (b) a CBV (a) (znázorněno fialově až černě), také zde prodloužený TMAX (c).

Na trhu dnes existuje velké množství výrobců, kteří nabízejí SW pro CTP. Nejznámějším a celosvětově nejrozšířenějším je SW RAPID (iSchemaView Inc., Menlo Park, CA, USA). Mezi často používané patří také NeuroPerfusion suite na pracovní stanici syngo.via. (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany), Olea (Olea Medical, La

Ciotat, France) a IntelliSpace Portal CT Brain Perfusion (Royal Philips Healthcare, Best, The Netherlands).

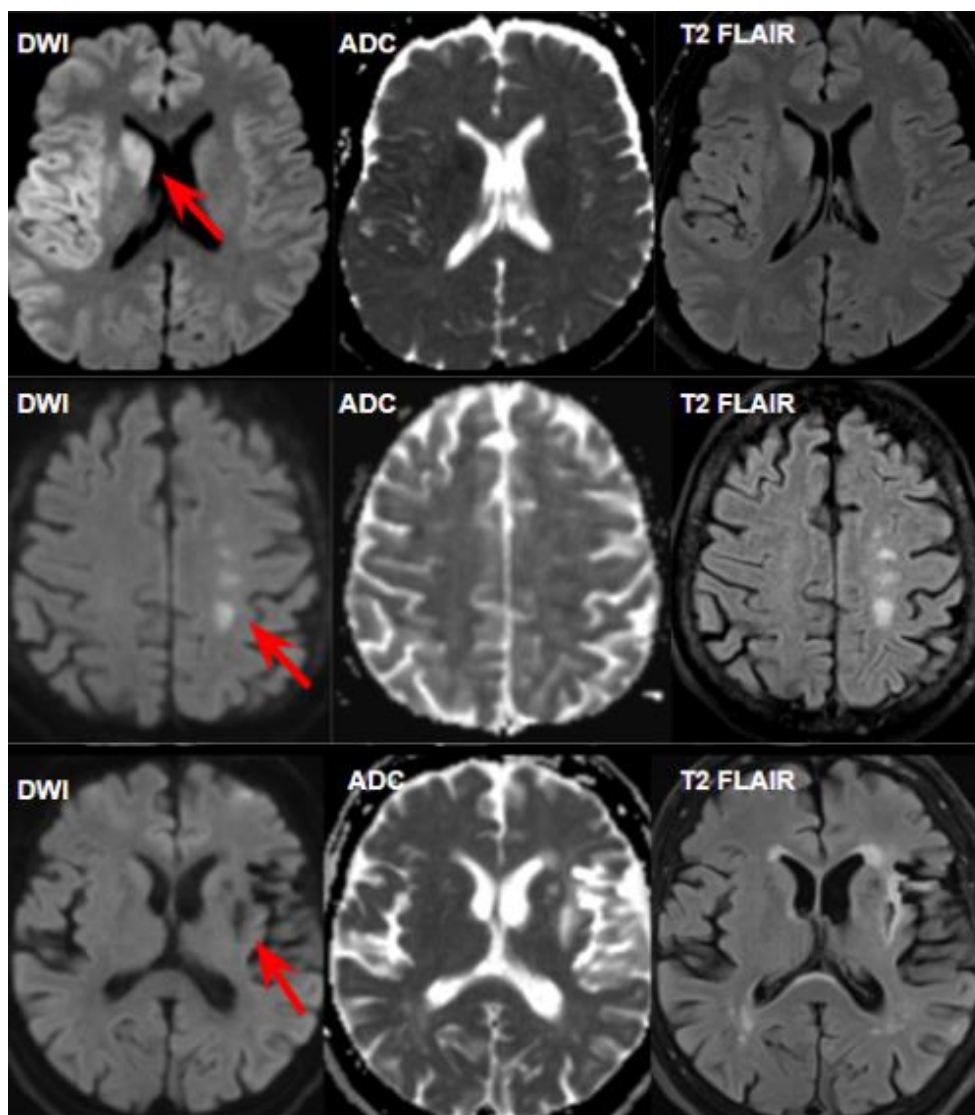
1.2.1.1.5.2 MR

MR je nejsenzitivnější metodou pro zobrazení akutních ischemických změn (Chalela et al., 2007; Schaefer, 2001). Jsme díky ní schopni relativně přesně určit stáří ischemických změn (Allen et al., 2012). I přesto však především z důvodu dostupnosti a rychlosti vyšetření zůstává v diagnostice CMP metodou volby CT (Provost et al., 2019). Nicméně, v některých případech je pro správnou diagnózu MR nevyhnutná. Jedná se hlavně o menší ischemie bez průkazu uzávěru velké tepny na CTA a ischemie lokalizované v mozkovém kmeni (Moreau et al., 2013; Roh et al., 1991). Navíc MR má vyšší senzitivitu i specificitu také v diagnostice stroke mimics (Vymazal et al., 2012).

Pro hodnocení akutních ischemických změn jsou nejdůležitějšími sekvencemi DWI a T2 FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) (Allen et al., 2012). Sekvence DWI je založená na detekci volného pohybu molekul (Campbell et al., 2019). V hyperakutním stádiu ischemie je přítomný cytotoxický edém, při kterém se zvětšuje objem buněk a zmenšuje se objem extracelulárního prostoru (Simard et al., 2007). To vede k omezení volné difuze molekul vody, a tedy i protonů vodíku. Ischemické změny následně zobrazíme jako hyperintenzní na DWI s odpovídajícím poklesem signálu na apparent diffusion coefficient (ADC) mapě, která kvantifikuje sílu restrikce difuze. Pokud má léze tyto signálové charakteristiky, jedná se o akutní ischemickou lézi s restrikcí difuze. Díky tomuto principu jsme schopni zobrazit ischemické změny prakticky již v momentu jejich vzniku (Schaefer, 2001). Později, zhruba po 4-6 hodinách, při porušení buněčných membrán dochází ke vzniku vazogenního edému, který je již detekovatelný i na T2 FLAIR jako hyperintenzní léze (Schaefer, 2001). Právě tento jev může být využitý u pacientů s neznámým vznikem iCMP. Očekáváme, že pokud je přítomná ischemie s restrikcí difuze beze změn na T2 FLAIR, pacient je vhodným kandidátem pro endovaskulární léčbu (Sabo et al., 2016).

V subakutním stádiu ischemie nacházíme zvýšený signál na T2 FLAIR a DWI, avšak bez poklesu signálu na ADC (Saba et al., 2016). Nejedná se teda o lézi s restrikcí difuze, a tento jev nazýváme T2 shine through. Poté přechází ischemie do chronického stádia (Allen et al., 2012). Sycení ischemie po aplikaci KL bývá patrné od konce prvního týdne a může přetrvávat až 3 měsíce (Allen et al., 2012). Pro srovnání signálových charakteristik ischemií různého stáří viz Obrázek 15.

Obrázek 15: Srovnání ischemií různého stáří na MR

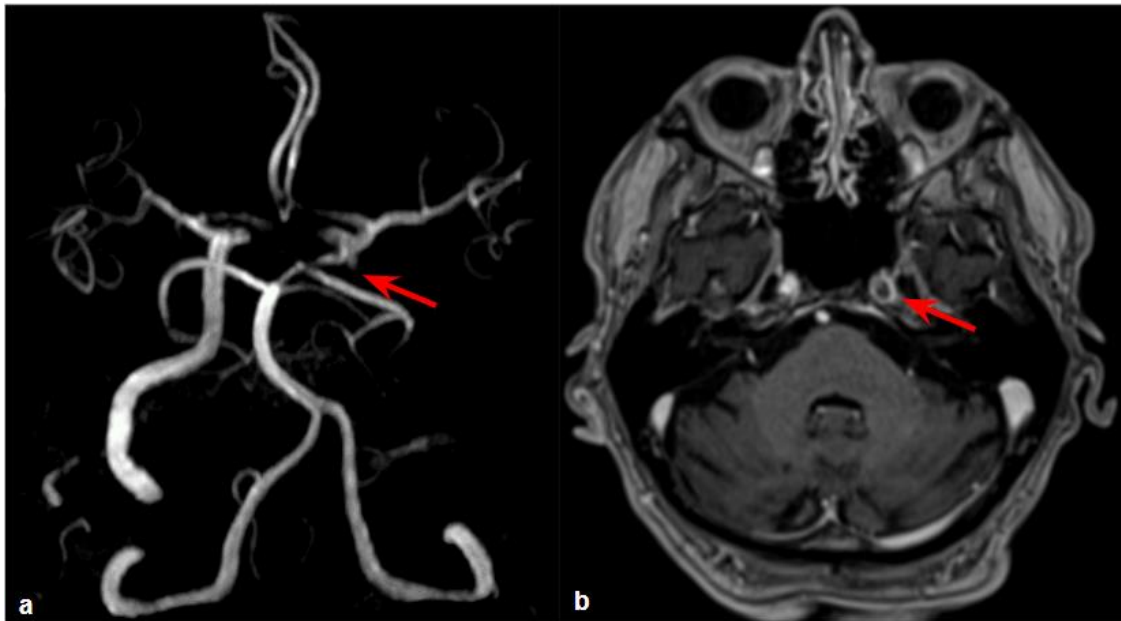


Obraz akutní ischemie (první řádek) se zvýšeným signálem na DWI, poklesem signálu na ADC a hyperintenzní lézí na T2 v nucleus caudatus dx. a kortikálně (šipka). Subakutní ischemie (druhý řádek) na rozhraní povodí ACM a ACA sin. se zvýšeným signálem na T2 FLAIR a DWI, avšak bez poklesu na ADC (šipka). Chronické postischemické změny (třetí řádek) v oblasti bazálních ganglií a insuly sin. hypointenzní na DWI, hyperintenzní na ADC a pseudocystou s lemem okolní gliózy na T2 FLAIR (šipka).

MR může být také použita pro hodnocení uzávěru velké tepny. Pro tento účel se používá magnetická rezonanční angiografie (MRA) bez nebo s použitím gadoliniové KL (Malikova et al., 2022). V případně nativní MRA je nejčastější technikou time of flight (TOF) (Obrázek 16) (Wheaton et al., 2012). Ta má však určitá úskalí, jelikož je založená na detekci toku (Wheaton et al., 2012). Pomalé toky či tok v cévě probíhající paralelně

s vrstvou nebudou detekovány, obdobná situace nastane i v případě turbulentního či retrográdního toku (Malikova et al., 2022). Vzhledem k těmto limitacím se senzitivita nativní MRA v diagnostice okluzí pohybuje kolem 87 %, v případě stenóz intrakraniálních tepen kolem 70 % (Almekhlafi et al., 2019). MRA s KL není zatížena těmito limitacemi a je tedy lepší v diagnostice okluzí, avšak nevýhodou je nutnost podání KL (Dhundass et al., 2020).

Obrázek 16: Ukázka MRA



Na MRA metodou 3D TOF (a) zobrazena okluze ACI sin. (šipka). Na MR po aplikaci KL (b) patrný defekt v náplni v ACI sin. při jejím uzávěru (šipka).

Na trhu je také MR perfuze, přičemž máme několik možností provedení bez i s aplikací KL (Petrella et al., 2000). Pracujeme s obdobnými parametry jako u CTP a výsledkem jsou také perfuzní mapy (Schaefer, 2001).

1.2.1.1.6 Léčba

O dalším managementu pacienta rozhoduje neurolog na základě klinického stavu a nálezů na zobrazovacích metodách.

V případě akutní iCMP je snaha o co nejrychlejší obnovení průtoku krve s cílem minimalizovat rozsah ischemického poškození (Woodruff et al., 2011). K tomu máme k dispozici intravenózní trombolýzu (IVT) a endovaskulární léčbu, které se někdy i kombinují (Turc et al., 2019).

1.2.1.1.6.1 Intravenózní trombolýza

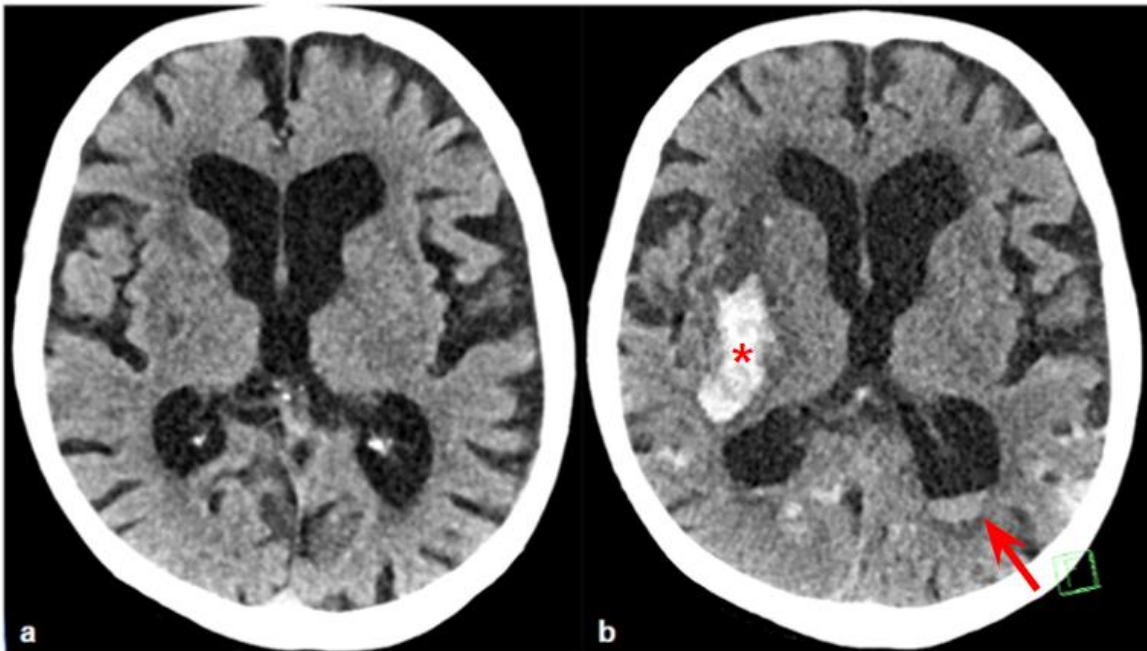
Při IVT se nejčastěji se aplikuje altepláza, která je rekombinantní formou tkáňového plazminogenového aktivátoru a štěpí plazminogen na plazmin (Campbell et al. 2019). Podstatou trombolýzy je následná degradace fibrinu aktivovaným plazminem (Campbell et al. 2019).

Podání IVT je doporučeno u pacientů < 4,5 hodin od vzniku symptomů, jelikož u těchto pacientů snižuje mortalitu a invaliditu (Emberson et al., 2014). Dle nejnovějších doporučení je však IVT indikovaná i u pacientů s delším trváním symptomů a u těch s neznámým časem vzniku iCMP (Berge et al., 2021; Ma et al., 2012; Thomalla et al., 2018). Vodítkem je v tomto případě nález na MR či nález na perfuzním vyšetření (Berge et al., 2021; Neumann et al., 2021). V případě použití MR je hranicí objem akutní ischemie na DWI < 100 ml beze změn na T2 FLAIR (Berge et al., 2021; Neumann et al., 2021). V případě použití perfuzního vyšetření je hranicí objem ischemického jádra < 70 ml a objem penumbry > 10 ml (Berge et al., 2021; Neumann et al., 2021). Kromě toho je nutností hodnota ASPECTS ≥ 7 (Neumann et al., 2021).

Hlavní kontraindikací podání IVT je přítomnost intrakraniální hemoragie, dalšími jsou faktory obecně zvyšující riziko krvácení jako je například recentní operace či trauma, účinná antikoagulační léčba či koagulopatie (Powers et al., 2019).

Rizikem IVT je hemoragická transformace ischemie (Obrázek 17) (Campbell et al., 2019). Udává se 2-5% riziko symptomatické intracerebrální hemoragie, kdy za symptomatickou hemoragii považujeme hematom tvořící > 30 % ischemie s expanzivním chováním a klinickou manifestací (Whiteley et al., 2016).

Obrázek 17: Hemoragická transformace ischemie po podání IVT na NECT



Iniciální NECT (a) u pacienta s okluzí ACM dx. je bez známek hemoragie. Na kontrolním NECT (b) po podání IVT je přítomná hemoragická transformace ischemie v části povodí ACM dx. patrná jako hyperdenzní oblast (hvězdička), zobrazen také hemocefalus (šipka).

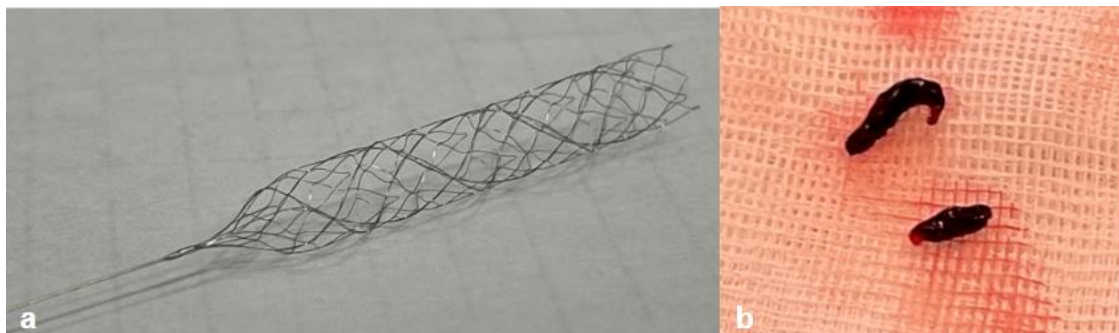
1.2.1.1.6.2 Endovaskulární léčba

U pacientů s iCMP způsobenou uzávěrem velké tepny je metodou volby endovaskulární léčba mechanickou trombektomií (MT), která je nejefektivnější a umožní těmto pacientům dosáhnout nejlepšího možného klinického výsledku (Albers et al., 2017; Goyal et al., 2016; Jovin et al., 2017; Powers et al., 2019).

Pro provedení MT jsou ustanovené následující indikační kritéria: instrumentářiemi dostupný uzávěr velké tepny (ACI, M1 a M2 úsek ACM), ASPECTS ≥ 6 , NIHSS ≥ 6 , hodnota dle modifikované Rankinovy škály (mRS) 0–3 před iCMP, věk ≥ 18 let (Mokin et al., 2019). Dalším kritériem je časový faktor, kde však došlo k určitým změnám. V minulosti byla MT indikována pouze u pacientů se symptomy trvajících < 6 hodin, avšak studie DAWN a DEFUSE 3 prokázaly přínos MT i u pacientů léčených až < 24 hodin od vzniku iCMP, pokud byla na zobrazovacích metodách přítomna terapeuticky ovlivnitelná tkáň – penumbra (Albers et al., 2017; Nogueira et al., 2018). Na základě těchto zjištění byla indikační kritéria pro MT u pacientů přicházejících po > 6 hodinách od vzniku symptomů přehodnocena a byla do nich zahrnuta informace o rozsahu viabilní tkáně získaná pomocí perfuzního vyšetření (Mokin et al., 2019; Turc et al., 2019). Hranicí je objem ischemického jádra na CTP < 70 ml a objem penumbry ≥ 15 ml, v případě použití MR je to objem ischemie na DWI ≤ 25 ml (Šaňák et al., 2019; Turc et al., 2019).

Pro zprůchodnění tepny se používají stent retrievery a aspirační katetry (Obrázek 18).

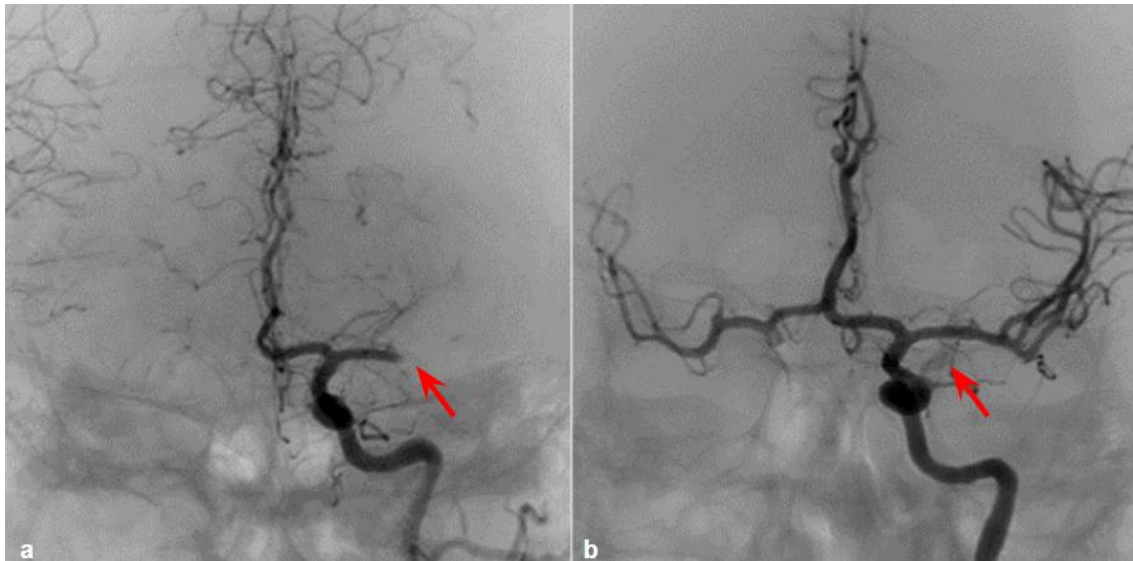
Obrázek 18: Instrumentárium používané při MT včetně odstraněného trombu



Fotografie stent retrieveru (a) používaného pro odstranění trombů (b).

Technickou úspěšnost výkonu můžeme hodnotit pomocí různých systémů, kdy nejrozšířenějším je modified Thrombolysis in Cerebral Infarction (mTICI), pětistupňový skórovací systém založený na hodnocení pomocí digitální subtrakční angiografie (DSA) (Zaidat et al., 2013). mTICI 3 představuje kompletní reperfuzi s plněním tepen až do periferie (Zaidat et al., 2013). Pokud po MT přetrvávají defekty v náplni periferních větví, jedná se o mTICI 2, kdy odlišujeme ještě 2 podskupiny – mTICI 2b s přetrvávajícím perfuzním výpadkem $< 1/2$ teritoria tepny a mTICI 2a s výpadkem $> 1/2$ teritoria (Zaidat et al., 2013). Za technicky úspěšnou MT považujeme reperfuzi mTICI 3 a mTICI 2b (Obrázek 19) (Yoo, et al., 2013; Zaidat et al., 2013).

Obrázek 19: DSA provedená při rekanalizaci



Na začátku výkonu (a) byla detekována okluze ACM sin. patrná jako stop v náplni (šipka). Na konci výkonu (b) po odstranění trombu je dokumentováno kompletní obnovení průtoku tepnou hodnocené jako mTICI 3 (šipka).

Při výkonu je určité riziko poranění ošetřované tepny, avšak s touto komplikací se setkáváme pouze u malého procenta pacientů (Campbell et al., 2018). Riziko hemoragické transformace je srovnatelné s tím u IVT, zvyšuje se však u pacientů s leukoaraiózou (Goyal et al., 2016; Kongbunkiat et al., 2017).

1.2.1.1.7 Další péče o pacienty

Za hospitalizace se kromě neurologického stavu monitoruje také krevní tlak, saturace a elektrokardiografie (EKG). U pacientů se často setkáváme s výskytem arteriální hypertenze a arytmiemi, elevací troponinu a kortizolu, hyperglykemií, někdy s plicním edémem (Campbell et al., 2019; Zhao et al., 2020; Zi et al., 2022). Znalost těchto jevů je důležitá, jelikož jejich regulací můžeme ovlivnit klinický výsledek pacienta, kdy cílíme zejména na krevní tlak a normoglykémii (Lindsberg et al., 2004; Owens et al., 2011).

Nutné je myslet také na riziko vzniku hernií při edému, jejichž následky mohou být pro pacienta fatální (Stoner et al., 2016). Na tuto možnou komplikaci cílí antiedematózní léčba, v některých případech je však nutné přistoupit i k dekompresní kraniektomii či zavedení komorové drenáže kvůli doprovodnému hydrocefalu (Bardutzky et al., 2007).

U imobilizovaných pacientů je vzhledem ke zvýšenému riziku hluboké žilní trombózy a plicní embolie profylakticky nasazován po kontrolním zobrazení také

nízkomolekulární heparin (Sherman et al., 2007). Důležitá je i prevence komplikací, jakými jsou aspirační pneumonie či vznik dekubitů (Armstrong et al., 2011; Farid et al., 2022). Neoddělitelnou součástí péče je také fyzioterapie, neurorehabilitace, logopedie a psychoterapie (Teasell et al., 2003).

1.2.1.1.8 Prevence

U všech pacientů po iCMP musíme pátrat po možných příčinách okluze, kdy součástí vyšetřování by mělo být kardiologické vyšetření (Wilterdink et al., 1998).

V rámci sekundární prevence se nasazují antitrombotika. Z antiagregancií je v monoterapii zlatým standardem acetylsalicylová kyselina (aspirin), případně inhibitor P2Y₁₂ receptoru clopidogrel. Ve specifických případech (NIHSS < 3, tranzitorní ischemická ataka či stenting jako součást MT) se užívá 3–4 týdny duální antiagregační terapie (DAPT) – nejčastěji kombinace aspirinu a clopidogrelu s následnou monoantiagregační terapií (Johnston et al., 2018; Wang et al., 2013). Dlouhodobá DAPT však není doporučena pro riziko krvácení (Campbell et al., 2019).

V případě zjištění aterosklerotické příčiny se do medikace nasadí statiny, případně PCSK9 inhibitory (Amarenco et al., 2006; Sabatine et al., 2017).

Endarterektomie či karotický stenting je indikována u pacientů se symptomatickou stenózou karotické tepny nad 50 % dle North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) kritérii (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, 1991). V případě asymptomatické stenózy volíme spíše farmakologickou léčbu, i když dle některých studií mohou tito pacienti také profitovat z endarterektomie (Halliday et al., 2010).

Pokud u pacienta odhalíme AF, provedeme kvantifikaci rizika iCMP pomocí CHA₂DS₂-VASc skórovacího systému (Coppens et al., 2013). V rámci něho se hodnotí věk a pohlaví, anamnéza diabetu, arteriální hypertenze, srdečního selhání a cévních onemocnění, předchozí CMP v anamnéze. U rizikových pacientů je následně indikovaná profylaktická antikoagulační léčba, někdy se přistupuje k okluzi ouška levé srdeční síně (Kirchhof et al., 2016).

U pacientů s PFO je provedena stratifikace dle ROPE skóre (Risk of Paradoxical Embolism) a dle výsledku je v multioborovém týmu rozhodnuto o eventuálním intervenčním uzávěru PFO (Kent et al., 2020).

Také je nutné se v rámci sekundární ale i primární prevence iCMP zaměřit na ovlivnitelné rizikové faktory, kterými jsou arteriální hypertenze, hyperlipidemie, diabetes, kouření, obezita, nedostatek fyzické aktivity, alkohol a další (Gill et al., 1986; Hillbom et al., 1999; Johnson et al., 2016; O'Donnell et al., 2010; Shinton et al., 1989;

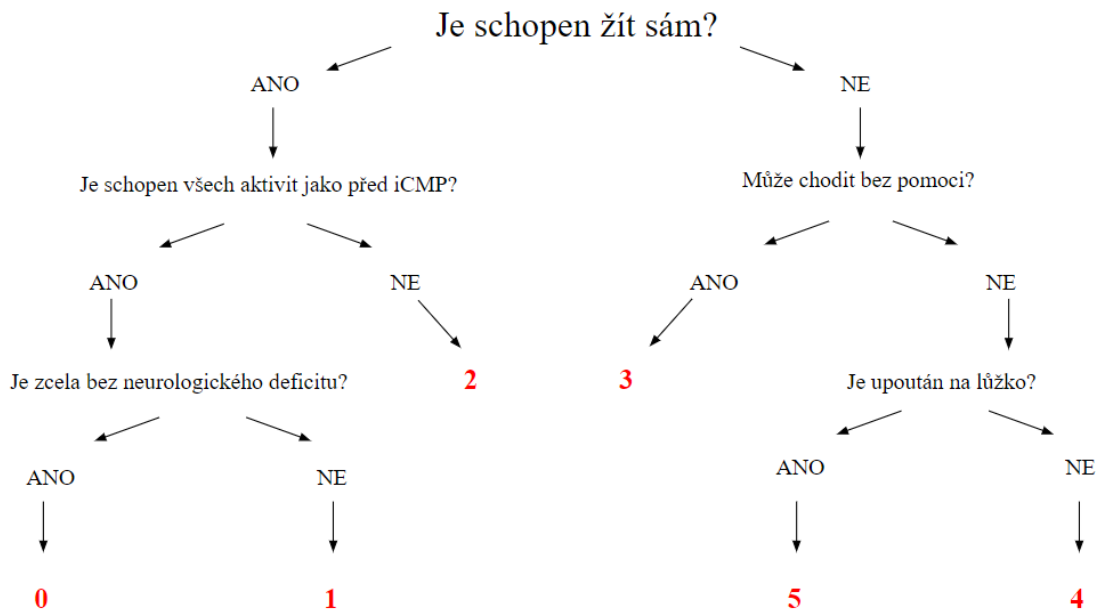
Zhang 2017). Neovlivitelným rizikovým faktorem je věk (Boehme et al., 2017).

Důležitou roli hraje i edukace veřejnosti o tomto onemocnění s cílem jeho rychlé diagnostiky a následné léčby.

1.2.1.1.9 Klinický výsledek po ischemické cévní mozkové příhodě

Funkční status pacienta po iCMP hodnotíme pomocí mRS 3 měsíce od iCMP (Banks et al., 2007). Jedná se o sedmistupňovou škálu, kdy za dobrý výsledek považujeme mRS 0-2., za neuspokojivý 3-6, přičemž mRS 6 znamená úmrtí.

Obrázek 20: Hodnocení mRS



I přes technicky úspěšnou MT však jenom část pacientů dosáhne dobrého klinického výsledku po iCMP (Olivot et al., 2022). Je známo několik faktorů, které na výsledek mají vliv. Radíme mezi ně dobu trvání okluze, hodnotu ASPECTS, přítomnost leukoaraiózy, iniciální hodnotu NIHSS, hodnotu krevního tlaku a glykémie, věk a další (Lefkovits et al., 1992; Nannoni et al., 2019; Ryu et al., 2017). Horší prognózu mají pacienti s diabetem (Vermeer et al., 2006) a ti s iCMP kardioembolizačního původu při AF (Lin et al., 1996). Důležitý vliv má také leptomeningeální kolaterální oběh, kdy dobře vytvořený oběh je asociovaný s lepším klinickým výsledkem (Christoforidis et al., 2005; Miteff et al., 2009; Tan et al., 2009). Není však zcela jasné, co všechno ovlivňuje stav kolaterálního systému. Mezi diskutovanými faktory jsou genetika, věk, arteriální hypertenze a další (Arsava et al., 2014; Menon et al., 2013; Zhang et al., 2010). Na

klinický výsledek má také vliv rychlost růstu ischemie, kterou můžeme kvantifikovat pomocí infarct growth rate (IGR) (Sarraj et. al., 2021).

1.2.1.2 Venózní ischemická cévní mozková příhoda

(V naší práci jsme se nezabývali tímto typem CMP, proto je zde zmíněn pouze stručně pro kompletnost).

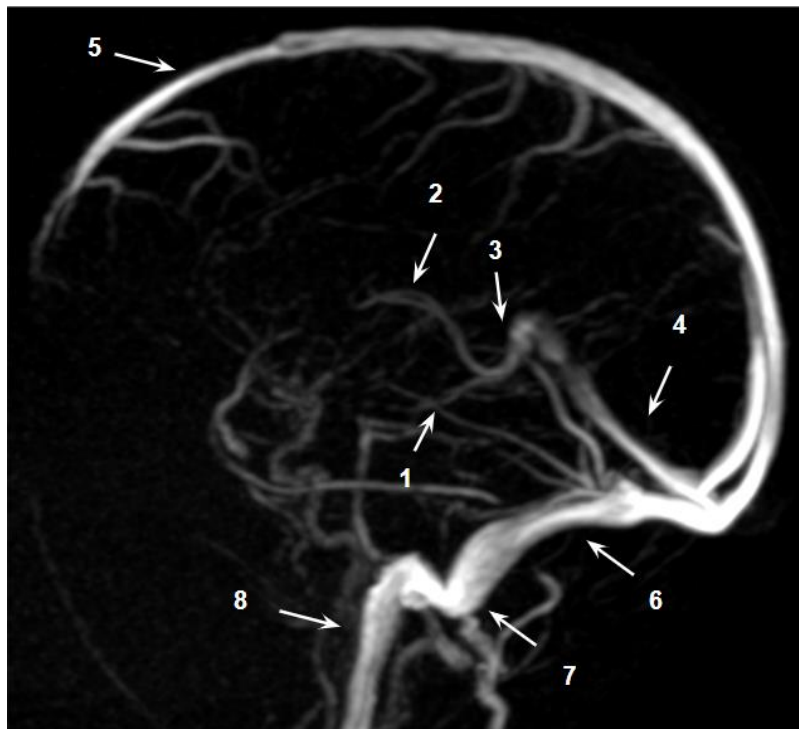
Venózní iCMP zapříčiněna uzávěrem žilního systému tvoří menšinu případů CMP (Bousser et al., 2007; Zhou et al., 2022). Mortalita je relativně nízká, udává se < 10 % (Bousser et al., 2007).

Rizikovými faktory pro její vznik jsou vrozené trombofilie, užívání hormonální antikoncepce, gravidita a šestinedělí, dehydratace, systémové zánětlivé či onkologické onemocnění, infekce v oblasti hlavy a krku a další (Bousser et al., 2007; Silvis et al., 2017).

1.2.1.2.1 Žilní systém mozku

Krev je z mozkové tkáně drénována drobnými žilami do větších hlubokých žil (venae cerebri internae, vena basalis Rosenthalii a vena Galeni), které se dále vlévají do žilních splavů a ty dále do vena jugularis interna (Obrázek 21).

Obrázek 21: Žilní systém mozku na MR



1 (vena basalis Rosenthalii); 2 (vena cerebri interna); 3 (vena magna Galeni); 4 (sinus rectus); 5 (sinus sagittalis superior); 6 (sinus transversus); 7 (sinus sigmoideus); 8 (v. jugularis interna).

1.2.1.2.2 Patofyziologie

Následkem uzávěru žilního systému dochází k poruše venózní drenáže (Ulivi et al., 2020). Zvýší se tlak v žilním systému, sníží se kapilární perfuze, dochází ke kongesci a následně ke vzniku edému z důvodu porušení HEB (Ulivi et al., 2020). Snížení průtoku krve tkání vede k ischemii (Saposnik et al., 2011). Současně dochází k poruše absorpce likvoru přes arachnoidální granulace, což přispívá ke zvýšení intrakraniálního tlaku (Ulivi et al., 2020).

1.2.1.2.3 Klinický obraz

Venózní iCMP se manifestuje různě v závislosti na rozsahu, lokalizaci a trvání okluze (Boussier et al., 2007).

Uzávěr kortikální žíly se projeví nejčastěji motorickým či sensorickým deficitem (Ulivi et al., 2020). V případě uzávěru hlubokých žil je častá porucha vědomí, případně oboustranný motorický deficit (Ulivi et al., 2020). Uzávěr sinus sagittalis superior se typicky manifestuje oboustranným motorickým deficitem a epileptickými záchvaty (Ulivi et al., 2020). Při uzávěru sinus transversus se setkáváme s cefaleou a někdy také s afázií (Ulivi et al., 2020). Uzávěr sinus sigmoideus se může projevit bolestí v oblasti

mastoidu či parézami hlavových nervů VI-VIII (Ulivi et al., 2020). V případě trombózy sinus cavernosus dominují oční příznaky – bolest oka, chemóza, proptóza a okoohybné poruchy (Ulivi et al., 2020).

U některých pacientů však může být jediným příznakem progredující bolest hlavy, případně se můžeme setkat i s méně typickými projevy, jako je například tinitus či psychiatrické symptomy (Boussier et al., 2007).

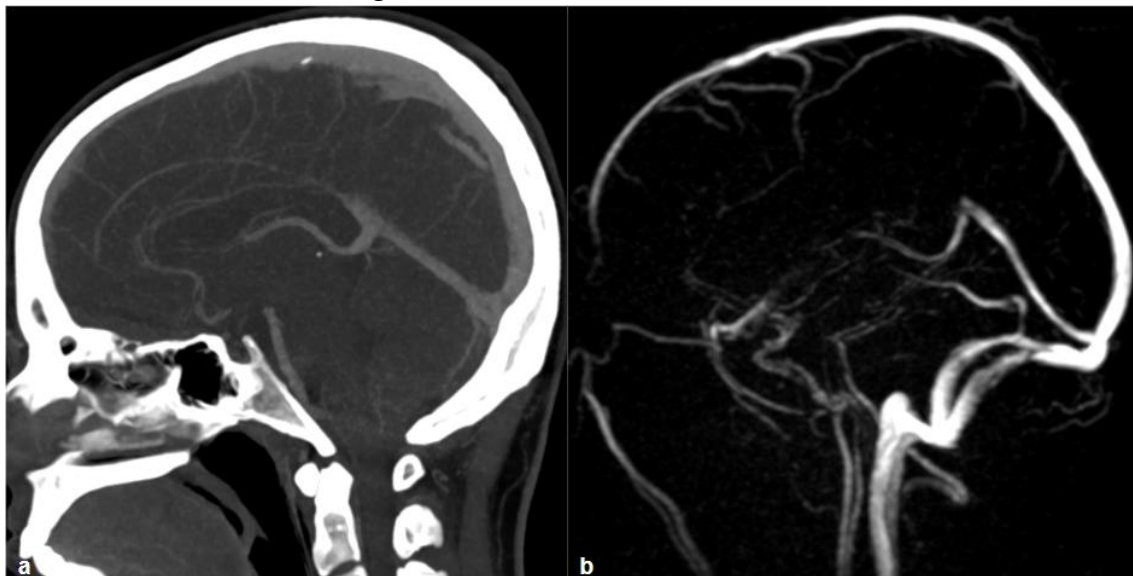
1.2.1.2.4 Diagnostika

Diagnostika se opírá zejména o zobrazovací metody. Úloha D-dimerů je v diagnostice venózní iCMP spíše pomocná, jelikož normální hodnoty ji nevylučují (Talbot et al., 2002).

NECT není dostatečně senzitivní v diagnostice venózní iCMP a až u 25 % pacientů s venózní iCMP je nález normální (Boussier et al., 2007). U těch, s již rozvinutými ischemickými změnami detekujeme ischemii, která nerespektuje hranice arteriálních teritorií a často bývá prokrvácená (Ulivi et al., 2020). U některých pacientů můžeme také vidět hyperdenzní obsah v žilním systému představující akutní trombus (Garetier et al., 2014).

Zásadní roli zde hraje CT či MR venografie (Idiculla et al., 2020). CT venografie s aplikací KL má senzitivitu 95 % a specifitu 91 % (Obrázek 22) (Wetzel et al., 1999). Falešná pozitivita může být způsobena hypoplazií splavu, eventuálně arachnoidálními granulacemi (Dior et al., 2012).

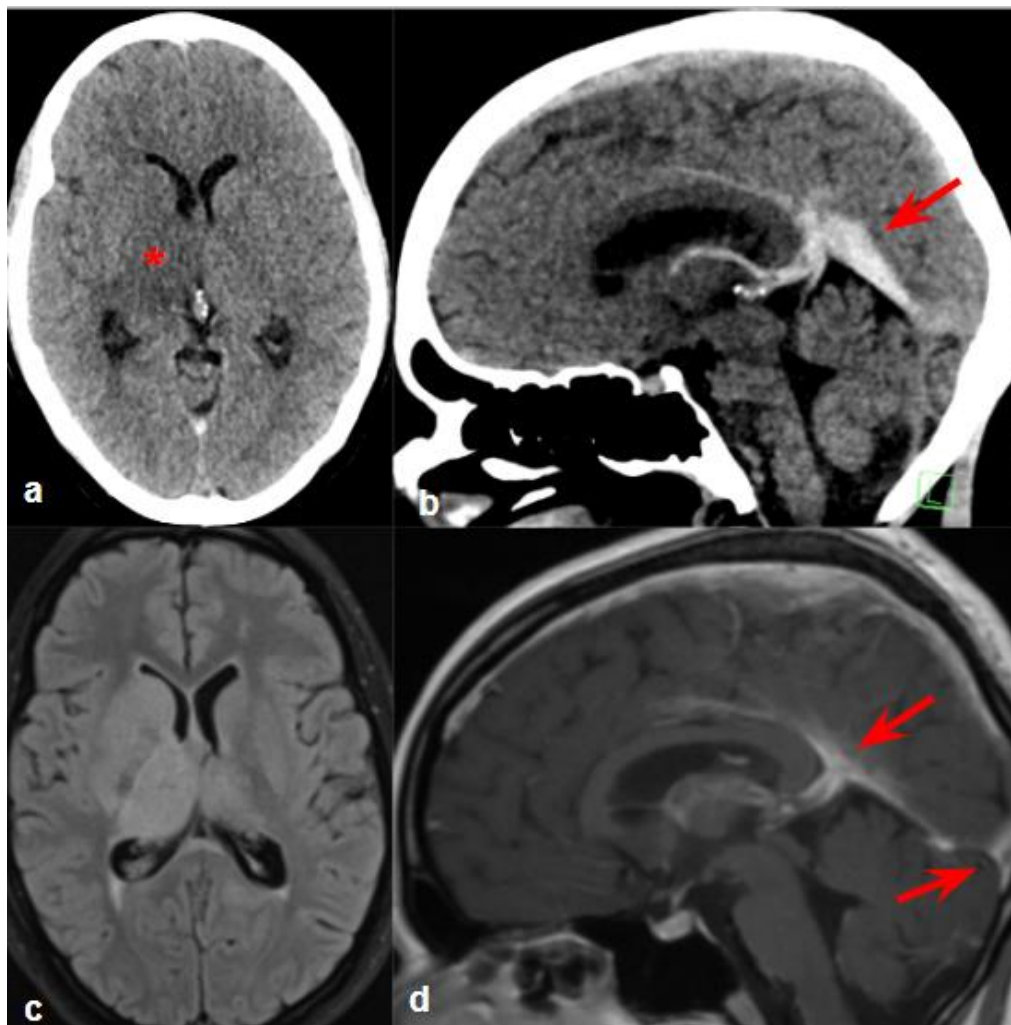
Obrázek 22: CT a MR venografie



Srovnání normálního nálezu na CT venografii po aplikaci KL (a) a na nativní MR venografii (b).

V případě MR máme k dispozici venografii metodou TOF bez nutnosti aplikace KL, avšak je zde také riziko falešné pozitivity ze stejných důvodů jako u CT venografie (Bonneville, 2014). S ohledem na tyto skutečnosti je vhodnější metodou volby MR venografie s aplikací KL je (Obrázek 23) (Liang et al., 2001). Výhodou MR vůči CT v diagnostice venózní iCMP je schopnost zhodnotit stáří uzávěru na základě signálových charakteristik a také možnost lepšího posouzení mozkové tkáně (Ulivi et al., 2020).

Obrázek 23: Venózní iCMP na NECT a MR



Na iniciálním NECT na axiální rekonstrukci (a) zobrazené hypodenzní bazální ganglia a thalamus dx. (hvězdička). Na sagitální rekonstrukci (b) patrné nápadně hyperdenzní vnitřní žíly, vena basalis Rosenthali, vena magna Galeni a sinus rectus (šipka). Na doplněné MR (c) detekované signálové změny v bazálních gangliích dx. a v obou thalamech. Na MR po aplikaci KL (d) potvrzena žilní trombóza (červená šipka).

DSA je metodou volby pouze v nejasných případech, případně u těch s podezřením na arteriovenózní píštěl, která je jednou z komplikací chronického žilního uzávěru (Ulivi et al., 2020).

1.2.1.2.5 Léčba

U většiny pacientů s venózní iCMP je metodou volby antikoagulační terapie, ve které se pokračuje dalších 3-12 měsíců (Ulivi et al., 2020).

Endovaskulární léčba je vyhrazena pro pacienty, u kterých nebyla antikoagulační léčba úspěšná a u těch s vysokým rizikem špatného klinického výsledku (Ulivi et al., 2020).

U pacientů je také důležitá podpůrná antiedematózní léčba, u některých je nutné přistoupit také k dekompresní kraniektomii (Ulivi et al., 2020).

1.2.2 Hemoragická cévní mozková příhoda

(V naší práci jsme se nezabývali tímto typem CMP, proto je zde zmíněn pouze stručně pro kompletnost).

Jedná se o méně častý, avšak prognosticky závažnější typ CMP než iCMP (Sennfält et al., 2018). Příčinou je ruptura cévy vedoucí k intrakraniálnímu krvácení (Rymer, 2011). Rizikovými faktory vzniku hCMP jsou hypercholesterolémie, kouření, alkohol, užívání některých sympatomimeticky účinkujících drog a další (An et al., 2017; Feigin et al., 2005).

Rozlišujeme zde 2 velké skupiny, a to intracerebrální hemoragii (ICH) a netraumatickou subarachnoidální hemoragii (SAH) (Morais Filho et al., 2021).

1.2.2.1 Intracerebrální hemoragie

Pokud je hemoragie lokalizovaná přímo v mozkové tkáni, mluvíme o ICH (Aguilar et al., 2011). ICH můžeme rozdělit na základě patofyziologie na primární a sekundární (Dastur et al., 2017).

Primární ICH tvoří 70-80 % případů a dále se dělí dle lokalizace na nelobární a lobární (Dastur et al., 2017). Důvodem nelobární ICH lokalizované typicky v bazálních gangliích, thalamu, mozečku a pontu je nejčastěji arteriální hypertenze (Dastur et al., 2017; Martini et al., 2012). Příčinou lobární hemoragie bývá nejčastěji amyloidová mikroangiopatie, avšak její vznik může zapříčinit i arteriální hypertenze (Martini et al., 2012; Rymer, 2011).

Menší skupinu tvoří sekundární ICH, kterých podkladem jsou cévní malformace, tumory, vaskulitidy, koagulopatie a antikoagulační léčba (Dastur et al., 2017).

Známými nepříznivými prognostickými faktory pro pacienty s ICH jsou antikoagulační léčba, objemná ICH s objemem > 100 ml, ICH lokalizovaná v pontu, provalení hemoragie intraventrikulárně patrné nejčastěji u nelobární hemoragie zapříčiněné arteriální hypertenzí, přítomnost aktivního krvácení na CTA a expanze ICH v prvních 24 hodinách (Broderick et al., 1993; Dastur et al., 2017; Hanley 2009; Keep et al., 2012).

1.2.2.1.1 Patofyziologie

Při ICH dochází k porušení architektiky mozkové tkáně a k narušení HEB, vzniká edém (Keep et al., 2012). Aktivuje se koagulační kaskáda, trombin navíc podmíní vznik imunitní reakce (An et al., 2017).

Popsané děje jsou spojené se zvýšením intrakraniálního tlaku. Často pozorujeme expanzivní chování hemoragie, které může vést k vzniku mozkové herniace a následnému rozvoji ischemických změn, někdy i hydrocefalu (Keep et al., 2012; Sang).

1.2.2.1.2 Klinický obraz

U pacientů se nejčastěji ICH projeví jako náhle vzniklá cefalea, někdy bývá přítomna také porucha vědomí (An et al., 2017).

V případech ICH lokalizované v bazálních gangliích anebo v thalamu se setkáváme s kontralaterálním senzomotorickým deficitem (An et al., 2017).

Lobární ICH se v závislosti na lokalitě může projevit afázií, deviací bulbů, neglect syndromem či hemianopsií (An et al., 2017).

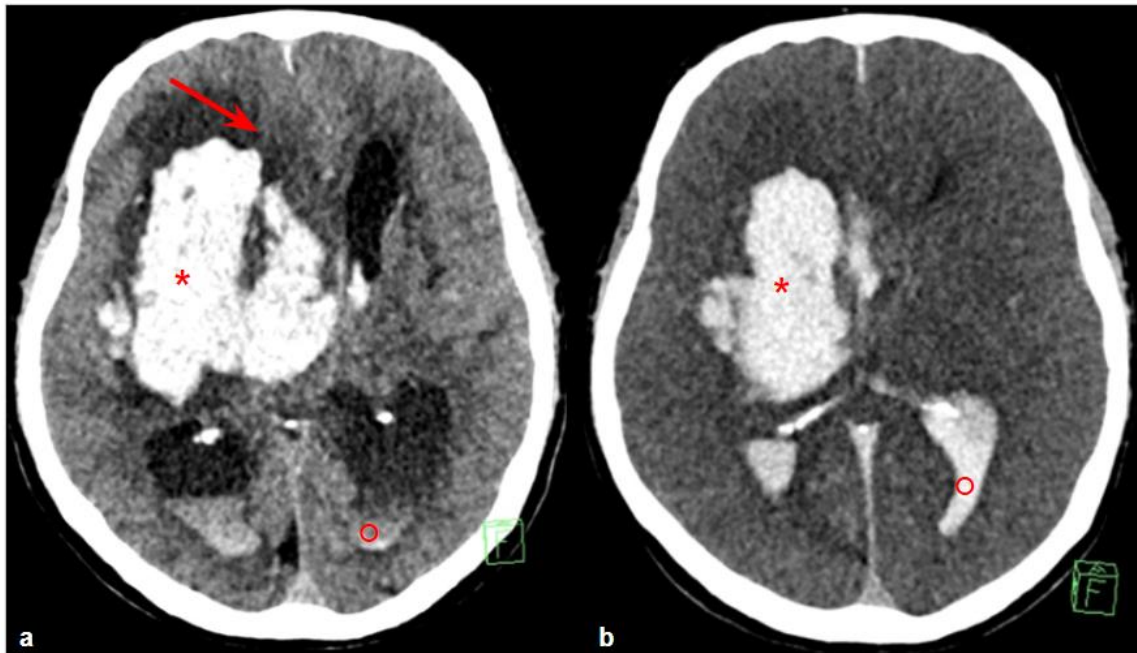
Infratentoriálně lokalizovaná ICH se může manifestovat kontralaterálním motorickým deficitem, poruchami funkce hlavových nervů, vomitem či bezvědomím (An et al., 2017).

1.2.2.1.3 Diagnostika

Pro zhodnocení přítomnosti ICH je ve většině případů dostačující NECT, kdy je akutní ICH patrná jako hyperdenzní léze, které denzita může být ovlivněna anémií či koagulopatií (Keep et al., 2012).

Další diagnostický postup ve velké míře záleží na lokalizaci ICH a anamnéze pacienta. Pokud se jedná o hypertenzní s nelobárním typem ICH, vystačíme si většinou s NECT (Obrázek 24).

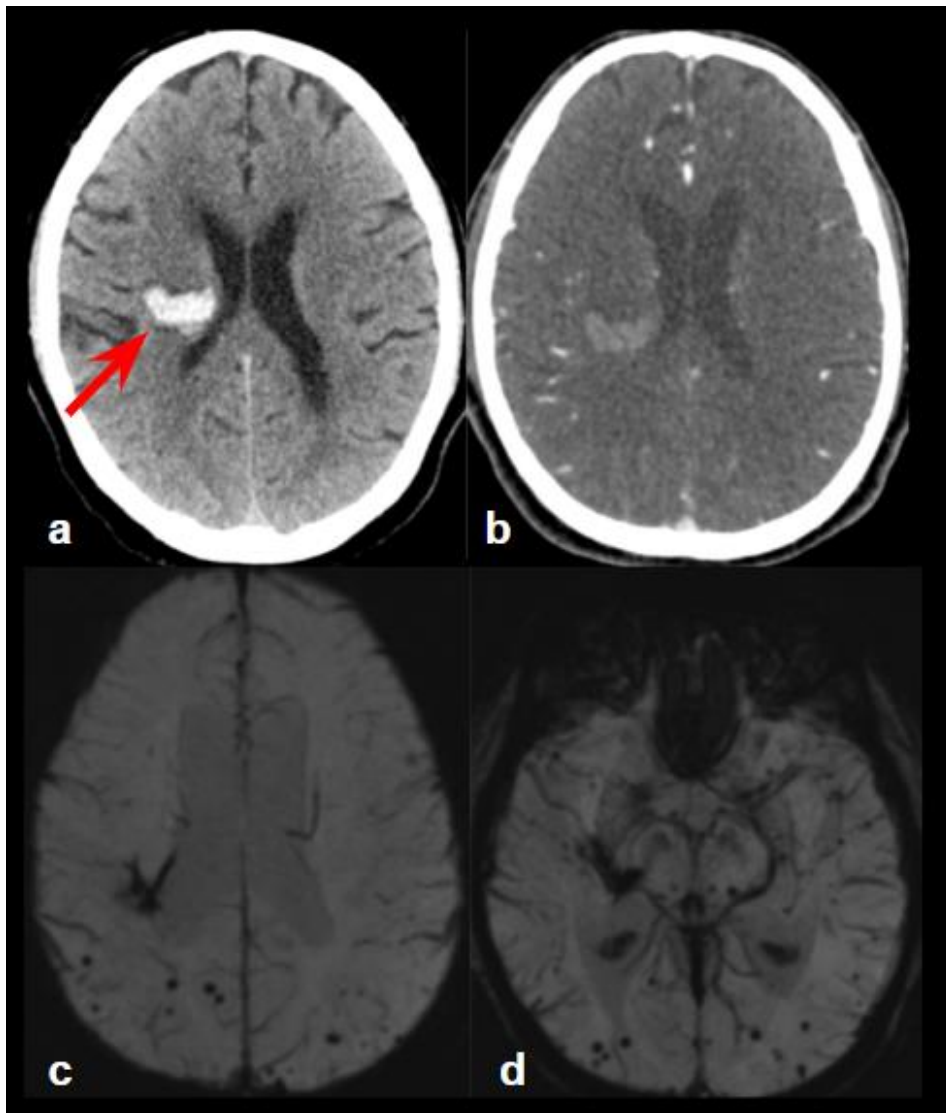
Obrázek 24: Nelobární ICH na NECT



Iniciální NECT (a) s nálezem expanzivně se chovající ICH vpravo v oblasti bazálních ganglií a thalamu (hvězdička) s hemocefalem (kroužek) a se subfalcinní herniací (šipka) u pacienta s anamnézou špatně korigované arteriální hypertenze. Na kontrolním NECT (b) po 24 hodinách se vyvinul difuzní edém mozku.

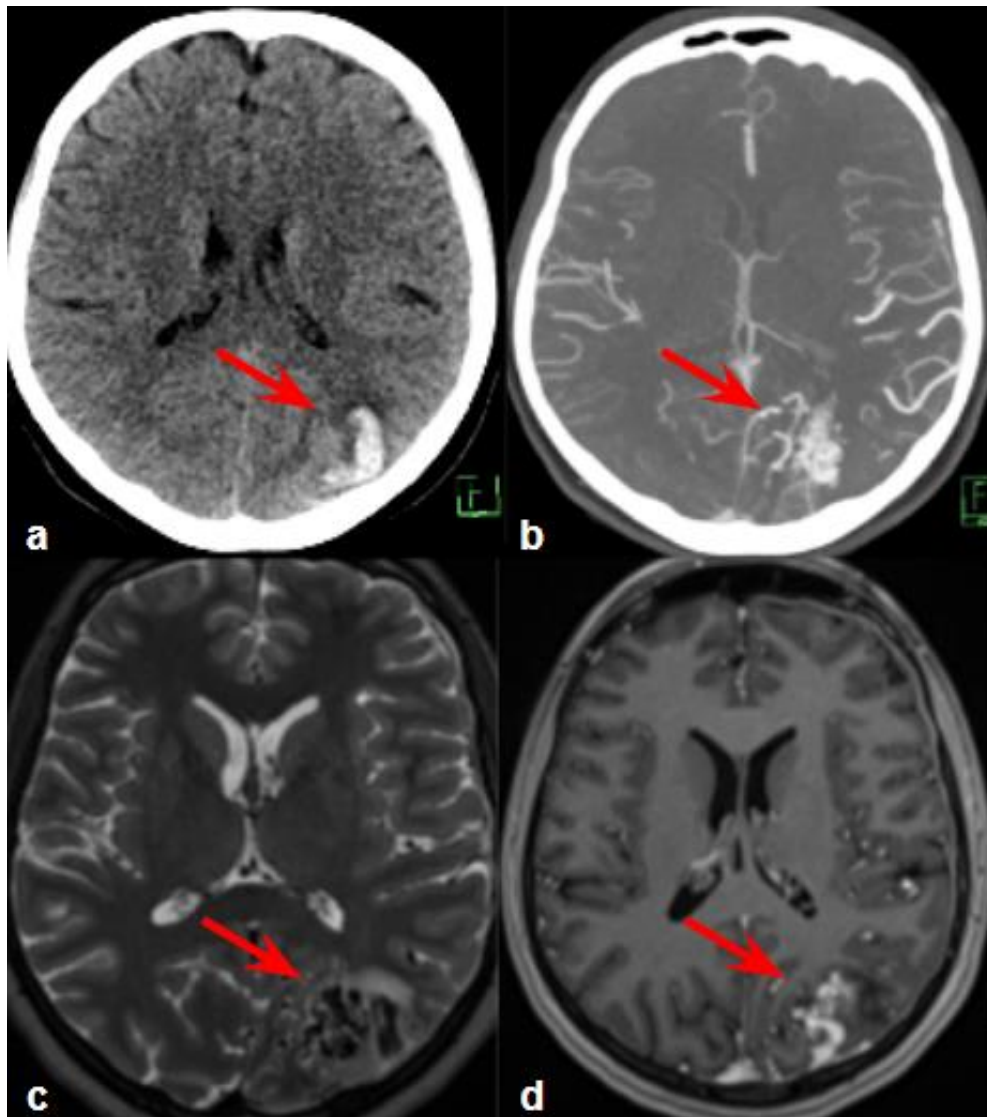
V jiných případech je však vždy nutné pátrat po možných příčinách ICH, k čemuž je nutné doplnit CTA, často poté také i MR či DSA (Obrázek 25 a Obrázek 26) (Greenberg et al., 2022).

Obrázek 25: ICH u pacienta s amyloidovou mikroangiopatií



Na iničiálním NECT (a) zobrazena ICH v hloubce pravé mozkové hemisféry (šipka). Na okamžitě doplněné CTA (b) bez zjevných patologií. MR (c, d) provedená po resorpci ICH prokázala pomocí T2* GRE sekvence četné krvácení lokalizované v obou hemisférách patrné jako výpadky signálu.

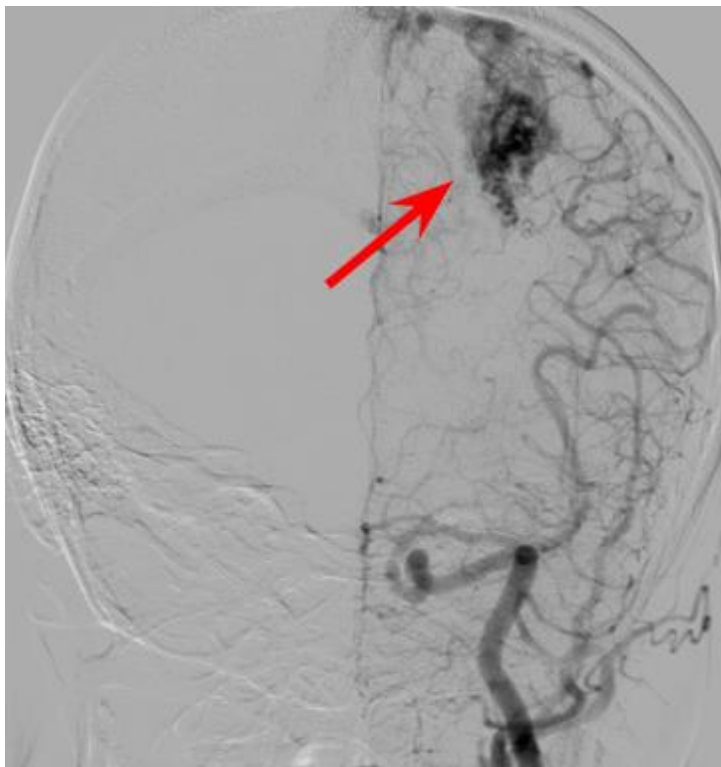
Obrázek 26: ICH v terénu cévní malformace



Na iničiálním NECT (a) zobrazena lobární ICH (šipka). Na okamžitě doplněné CTA (b) patrná cévní malformace. MR potvrdila nález, kdy na T2 sekvenci (c) zobrazena hypointenzní léze s mírným perifokálním edémem a sycením po aplikaci KL (d) (šipka).

I přesto že CTA a MRA mají senzitivitu 90 % v detekci cévních malformací, zlatým standardem zde zůstává DSA (Obrázek 27) (Greenberg et al., 2022; Keep et al., 2012).

Obrázek 27: Cévní malformace na DSA



Na DSA u pacienta prokázána cévní malformace (šipka).

1.2.2.1.4 Léčba

Léčba u pacientů s ICH je antiedematózní, koriguje se krevní tlak, v případě koagulopatie se podávají hemostatika, dle potřeby také antiepileptika (Keep et al., 2012).

U části pacientů, zejména těch s cerebelární hemoragií, je někdy nutné chirurgické řešení (Keep et al., 2012). V případě rozvoje hydrocefalu se přistupuje ke komorové drenáži (Keep et al., 2012).

1.2.2.2 Subarachnoidální hemoragie

Naprostá většina případů netraumatické SAH je zapříčiněná rupturou aneurysmatu, menší část tvoří SAH vzniklá na podkladě durální arteriovenózní malformace a případy SAH s neznámou příčinou (Kolias et al., 2009).

V případě SAH vzniklé při ruptuře aneurysmatu se jedná o velmi závažný stav s vysokou mortalitou a morbiditou (Kolias et al., 2009).

1.2.2.2.1 Patofyziologie

V časném stádiu v prvních 3 dnech od vzniku SAH dochází kvůli extravazaci krve do subarachnoidálního prostoru ke zvýšení intrakraniálního tlaku, co vede ke snížení

perfuzního tlaku a hypoperfuzi s následným vznikem ischemie (Lieshout et al., 2018). Kromě toho je zde riziko obávaného opětovného krvácení, které se ještě zvyšuje v případě zvýšeného krevního tlaku (Osgood, 2021). Na základě změn ve složení likvoru vzniká zhruba u poloviny pacientů hydrocefalus, u části pacientů se setkáváme také s epileptickými záchvaty (Osgood, 2021). Nutné je myslet u těchto pacientů na možné doprovodné komplikace, kterými mohou být poruchy srdečních funkcí či plicní edém (Osgood, 2021).

Třetí den nastupují většinou vazospazmy, které dosahují maxima 6. až 8. den a přetrvávají zhruba 2-3 týdny (Wilkins, 1990). Na jejich vzniku se kromě vápník dependentních spasmů hladké svaloviny cév podílí i jiné mechanismy (Kolias et al., 2009). Důležitou roli má nejspíše oxyhemoglobin přítomný při SAH ve vysoké koncentraci v likvoru, dalšími jsou například volné radikály, adenosin a arachidonová kyselina (Kolias et al., 2009; Pluta et al., 2005).

1.2.2.2.2 Klinický obraz

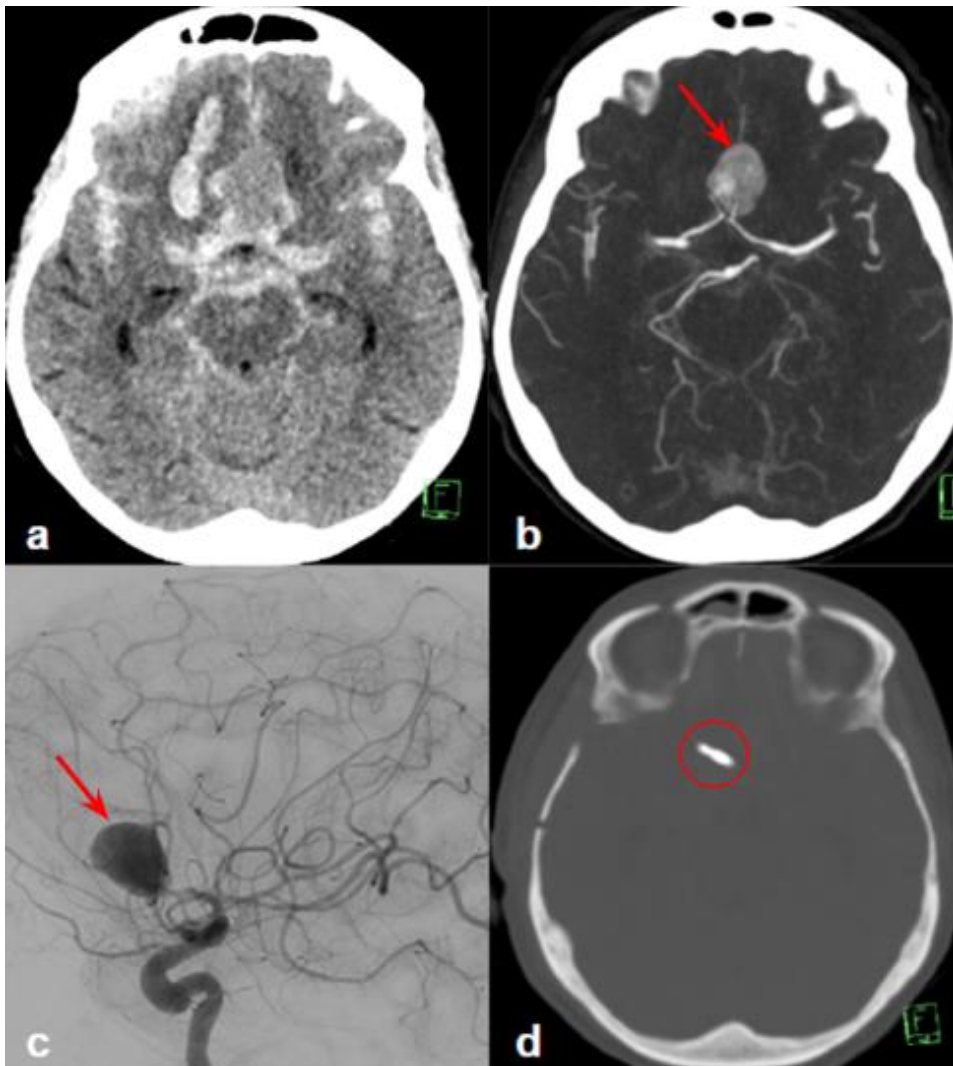
SAH se většinou projeví silnou cefaleou, někdy nauzeou a zvracením, cervikalgií, světloplachostí, dysfagií, fokálním neurologickým deficitem, poruchami funkce hlavových nervů či bezvědomím (Cohen-Gadol et al., 2013).

1.2.2.2.3 Diagnostika

Metodou první volby pro detekci SAH je CT (Marcolini et al., 2019). Senzitivita NECT je v případě akutní SAH v prvních 6 hodinách od její vzniku kolem 99 %, později však klesá (Cortnum et al., 2010; Dubosh et al., 2016). MR je díky své schopnosti detekovat i minimální množství proteinů v likvoru vysoce senzitivní metodou v diagnostice jak akutní, tak subakutní SAH (Verma et al., 2013).

U všech pacientů s nálezem SAH je nutné okamžitě doplnit angiografické vyšetření s cílem posouzení přítomnosti aneurysmatu. Nejčastěji se jedná o CTA vzhledem k dominantnímu postavení CT v diagnostice SAH (Obrázek 28) (Marcolini et al., 2019). Pokud je však CTA negativní, nutné je doplnit DSA, která je zlatým standardem v diagnostice aneurysmat.

Obrázek 28: SAH při ruptuře aneurysmatu



Na iniciálním NECT (a) patrná akutní SAH jako hyperdenzní obsah v subarachnoidální prostoru s maximem frontálně. Na okamžitě doplněné CTA (b) zobrazeno objemné aneurysma na ACoA (šipka). Na doplněné DSA (c) nález potvrzen. Na kontrolním NECT (d) po ošetření aneurysmatu zobrazen klip (kroužek).

Roli v diagnostice má i lumbální punkce, zejména v případě přetrvávajícího podezření na SAH i přes negativní nález na zobrazovacích metodách (Marcolini et al., 2019).

1.2.2.2.4 Léčba

Jelikož opětovné krvácení je spojené až se 60% mortalitou, je snaha o co nejrychlejší řešení aneurysmatu (Connolly et al., 2012; Rivero et al., 2015). S cílem vyřadit aneurysma z oběhu se dle uložení a morfologie aneurysmatu a také dle klinického stavu pacienta volí buď léčba endovaskulární s vyplněním vaku výdutě spirálkami, nebo

lčba chirurgická s uzávěrem aneuryzmatu klipem (Frazer et al., 2007; Marcolini et al., 2019).

Jinak je lčba zaměřená na prevenci vazospazmů (Marcolini et al., 2019). V případě rozvoje hydrocefalu, jako jedné z komplikací SAH, se zavádí komorová drenáž (Marcolini et al., 2019).

2. Hypotézy a cíle práce

CTP je standardně používanou zobrazovací metodou u pacientů s podezřením na akutní iCMP.

U pacientů s okluzí velké tepny předního povodí se symptomy trvajících > 6 hodin a u těch s neznámou dobou trvání symptomů, je role CTP krucální. Její výsledky jsou totiž u této skupiny pacientů jedním z indikačních kritérií pro kauzální léčbu MT, která jim umožňuje dosáhnout nejlepší možný klinický výsledek.

Odlišná je situace u pacientů s akutní iCMP při uzavěru velké tepny předního povodí v časném časovém okně < 6 hodin od vzniku symptomů. U nich je MT indikovaná na základě jiných kritérií a výsledky CTP zde nehrají žádnou roli. V naší práci se zabýváme právě touto skupinou pacientů, přičemž jsme si na základě následujících hypotéz stanovili 2 hlavní cíle:

1. Vycházeli jsme z výsledků naší pilotní studie, v níž jsme korelovali objem ischemického jádra na CTP s objemem definitivního infarktu na kontrolním vyšetření provedeném 24 hodin po technicky úspěšné MT. Výpočty jsme prováděli pomocí SW NeuroPerfusion suite na pracovní stanici syngo.via, a pro výpočet objemu ischemické tkáně jsme použili nastavení výpočetních parametrů dle studií DAWN a DEFUSE 3 (ischemické jádro definované jako oblast s CBF < 30 % při srovnání s kontralaterální mozkovou hemisférou bez akutních ischemických změn, penumbra definovaná jako oblast s TMAX > 6 s). Ověřili jsme, že toto nastavení není vhodné pro odhad ischemického jádra u pacientů v časném časovém okně; porovnávané objemy zjevně nekorelovaly (Kremenova et al., 2020). Zajímalo nás, jestli lze najít vhodnější nastavení výpočetních parametrů, které by umožnilo spolehlivěji stanovit objem ischemického jádra, a hlavně by nenahodnotilo jeho rozsah. Právě nadhodnocení objemu ischemického jádra je považováno za největší limitaci použití CTP u pacientů v časném časovém okně < 6 hodin od vzniku symptomů. Dle naší hypotézy by toto mohlo být možné.

Cíl: Otestovat několik typů nastavení výpočetních parametrů SW NeuroPerfusion suite (syngo.via) pro stanovení objemu ischemického jádra u pacientů s okluzí velké tepny předního povodí (ACM a/nebo ACI) v časném časovém okně < 6 hodin od vzniku symptomů s cílem najít nejvhodnější nastavení v predikci rozsahu definitivního infarktu. Abychom byli schopni co nejpřesněji stanovit objem definitivního infarktu, použili jsme pro jeho měření kontrolní MR provedenou 24 ± 2 hodiny po technicky úspěšné MT. Předpokládali jsme, že objem definitivního infarktu na MR by měl být stejný či větší kvůli růstu ischemie než objem ischemického jádra na iniciální CTP. Objem ischemického jádra na CTP by neměl nikdy přesáhnout

objem definitivního infarktu, protože CTP by měla detekovat jako ischemické jádro již ireverzibilně ischemickou terapií neovlivnitelnou tkáň.

2. I přes velmi časnou diagnostiku a rychle provedenou technicky úspěšnou kauzální léčbu MT, je klinický výsledek u části pacientů neuspokojivý. Zajímalo nás, které faktory ho ovlivňují. Předpokládali jsme, že jedním z nich je individuální rychlost růstu ischemie stanovená pomocí IGR, a to jak v časně fázi od momentu vzniku okluze tepny po endovaskulární léčbu MT, ale i v pozdní fázi, po úspěšné rekanalizaci. Dle naší hypotézy se u části pacientů po MT růst ischemie nezastaví, a právě tito pacienti dosahují neuspokojivých klinických výsledků. Pro výpočet IGR jsou však potřebné výsledky CTP. Domníváme se tedy, že CTP může být přínosná i u pacientů se symptomy trvajících < 6 hodin, jelikož umožní vyselektovat ty, u nichž ischemie roste značným tempem a MT již tento růst nedokáže zastavit nebo podstatně zpomalit.

Cíl: Stanovit IGR u pacientů s uzávěrem velké tepny předního povodí (ACM a/nebo ACI), v časném časovém okně < 6 hodin od vzniku symptomů, léčených technicky úspěšnou MT a zhodnotit, jestli se růst ischemie po úspěšné MT skutečně zastaví. Dále posoudit, jak ovlivňují IGR a další faktory klinický výsledek u těchto pacientů s cílem najít možné prediktory.

3. První větev

3.1 Soubor a metody

3.1.1 Design studie a výběr pacientů

Naše studie byla prospektivní a monocentrická. Sběr dat probíhal ve Fakultní nemocnici Královské Vinohrady v období mezi lety 2020–2022. Studie byla schválena etickou komisí a pacienti podepisovali informovaný souhlas se zařazením do studie.

Zařazování byli všichni pacienti s akutní iCMP při okluzi velké tepny předního povodí (M1 nebo M2 úsek ACM a/nebo ACI) léčení MT v časném časovém okně < 6 hodin od vzniku symptomů. Další zařazovací kritéria byla následující:

- kompletní iniciální vyšetření pomocí NECT, CTA a CTP;
- kontrolní vyšetření po 24 ± 2 hodinách od MT pomocí NECT a MR;
- technicky úspěšná MT (mTICI 3–2b).

Vylučovací kritéria byla následující:

- neúspěšná MT (mTICI 0–2a);
- periprocedurálně vzniklé komplikace MT (symptomatická ICH, ruptura či disekce tepny);
- nekompletní kontrolní vyšetření;
- nesouhlas s účastí ve studii.

U všech pacientů byla zaznamenána relevantní radiologická a klinická data.

3.1.2 Zobrazení

3.1.2.1 Vstupní vyšetření

Všichni pacienti podstoupili iniciálně diagnostické CT vyšetření na multidetektorovém dvouzdrojovém přístroji Somatom Drive scanner (Siemens Healthineers, Erlangen, Německo). Použit byl náš iktový protokol určený pro vyšetření pacientů, u kterých je podezření na akutní iCMP. Ten se skládá z NECT, CTA a CTP. Akviziční a rekonstrukční parametry pro jednotlivá CT vyšetření jsou uvedené v Tabulce 1.

Tabulka 1: Akviziční a rekonstrukční parametry NECT, CTA a CTP

parametr	NECT	CTA	CTP
rotační čas (s)	1	0,28	0,28
napětí na rentgence (kVp)	120	120**	70
proud na rentgence (mAS)	273*	84*	200
field of view (mm)	250	250	200
iterativní rekonstrukce	ano	ano	ano
rekonstrukční filtr	měkkotkáňový	měkkotkáňový	měkkotkáňový
primární rekonstrukce tloušťka vrstvy/inkrement (mm)	3/3	0,75/0,5	1,5/1
MIP rekonstrukce tloušťka vrstvy/inkrement (mm)	3/3	10/2	–

*Vyšetření bylo provedeno s modulací proudu, uvedené jsou referenční hodnoty; **vyšetření bylo provedeno s modulací napětí, uvedené jsou referenční hodnoty.

CTA, výpočetní tomografická angiografie; CTP, výpočetní tomografická perfuze; MIP, maximum intensity projection; NECT, nativní výpočetní tomografie.

Na NECT jsme posoudili přítomnost intrakraniální hemoragie a zhodnotili jsme rozsah akutních ischemických změn pomocí ASPECTS.

CTA sloužila k diagnostice a lokalizaci okluze. Byla provedena vždy v rozsahu od aortálního oblouku až po vertex. Injektorem byla intravenózně aplikovaná jodová KL s koncentrací 400 mg/ml rychlostí 3 ml/s v množství dle hmotnosti pacienta s následným proplachem fyziologickým roztokem.

CTP byla provedena v rozsahu 100 mm v ose Z s cílem zachytit celé teritorium tepen předního povodí. Injektorem jsme aplikovali jodovou KL s koncentrací 400 mg/ml rychlostí 5 ml/s s následným proplachem fyziologickým roztokem. Pro další zpracování jsme použili dedikovaný systém NeuroPerfusion suite (verze VB30A) na pracovní stanici syngo.via. Pro identifikaci ischemického jádra a penumbry jsme použili 3 odlišná nastavení prahových hodnot:

- **nastavení A** (nastavení parametrů dle studií DAWN a DEFUSE 3)
Ischemické jádro definované jako oblast s CBF < 30 % při srovnání s kontralaterální mozkovou hemisférou bez akutních ischemických změn. Penumbra definovaná jako oblast s TMAX > 6 s.
- **nastavení B** (nově výrobcem doporučená úprava původního nastavení)

Ischemické jádro definované jako oblast s CBF < 20 % při srovnání s kontralaterální mozkovou hemisférou bez akutních ischemických změn. Penumbra definovaná jako oblast s TMAX > 6 s.

- **nastavení C** (původní nastavení od výrobce)

Ischemické jádro definované jako oblast s CBV < 1,2 ml/100 ml. Penumbra definovaná jako oblast s CBF < 27 ml/100 ml/min.

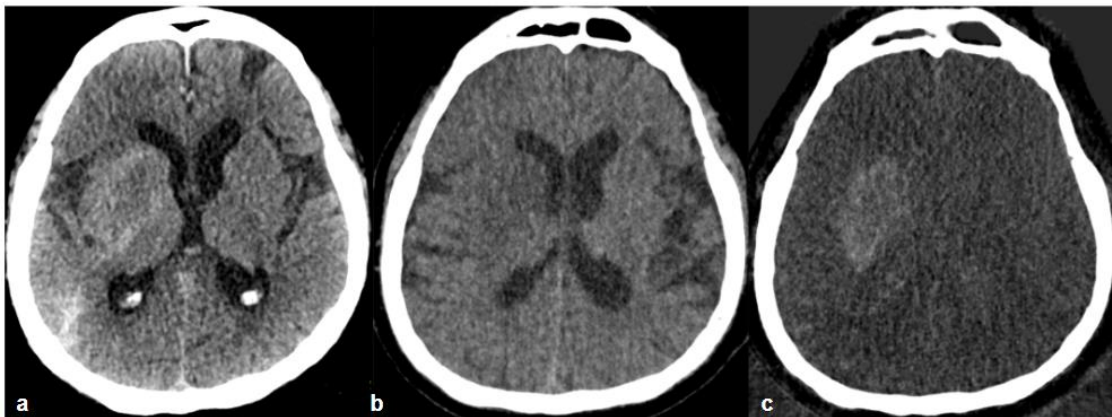
Všechna vstupní vyšetření byla hodnocena 2 neuroradiology.

3.1.2.2 Kontrolní vyšetření

U všech pacientů jsme provedli kontrolní vyšetření v odstupu 24 ± 2 hodiny od MT pomocí NECT a MR.

V případě NECT byl použitý identický dvoudrojový přístroj Somatom Drive scanner (Siemens Healthineers, Erlangen, Německo). U každého pacienta jsme měli kromě standardních obrázků k dispozici i virtuální nativní zobrazení a jodovou mapu, díky čemu jsme byli schopni odlišit hemoragii od přítomnosti jodové KL ve tkáni (Obrázek 29).

Obrázek 29: NECT získané použitím dvoudrojového přístroje



Na standardní rekonstrukci (a) patrné ischemické změny v povodí ACM dx. s hyperdenzními podíly. Pro odlišení krvácení a přítomnosti jodové KL použité virtuální nativní zobrazení (b) a jodová mapa (c). Vzhledem k tomu, že hyperdenzity jsou patrné pouze na jodové mapě (c) a nejsou přítomné na virtuálním nativním zobrazení, se jedná o přítomnost jodové KL ve tkáni, a ne o hemoragii. Ta by byla naopak patrná jako hyperdenzita na virtuálním nativním zobrazení bez hyperdenzity na virtuálním nativním zobrazení.

MR pro co nejpřesnější zhodnocení rozsahu definitivního infarktu byla provedena na 1,5 T přístroji (Signa HDx 1,5 T, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) v těsné návaznosti na kontrolní NECT (± 1 hodina). Použili jsme následující sekvence bez aplikace KL: T2 FLAIR, T2* gradient echo (GRE), DWI (b hodnota 0 a 1000, včetně

ADC mapy), 3D TOF angiografie včetně MIP rekonstrukcí. Akviziční parametry MR jsou uvedené v Tabulce 2.

Tabulka 2: Akviziční parametry MR

sekvence	TR (ms)	TE (ms)	TI (ms)	tloušťka vrstvy (mm)
T2 FLAIR	8500	123,66	2000	5
T2* GRE	800	20	–	5
DWI	8000	20	–	5
3D TOF	27	6,8	–	1,2

DWI, difuzní vážení; FLAIR, fluid attenuated inversion recovery; GRE, gradient echo; TE, echo time; TI, inversion time; TOF, time of flight; TR, repetition time.

Za definitivní infarkt byla považována hyperintenzní oblast na T2 FLAIR a DWI s odpovídajícím poklesem na ADC. Objem infarktu jsme měřili na DWI manuálně volumetricky využitím pracovní stanice syngo.via. Přítomnost hemoragie jsme posoudili díky T2* GRE sekvenci, pomocí 3D TOF angiografie jsme ověřili stabilitu rekanalizace po MT.

Všechna kontrolní vyšetření byla hodnocena 2 neuroradiology.

3.1.3 Statistika

Statistická analýza byla v rukou zkušeného statistika.

Věk pacientů byl vyjádřen pomocí průměru, směrodatné odchylky a mediánu, kategorie data byla vyjádřena v procentech.

Srovnávali jsme objem ischemického jádra vypočítaný pomocí 3 různých nastavení výpočetních parametrů SW NeuroPerfusion suite (pracovní stanice syngo.via) s objemem definitivního infarktu měřeném na kontrolní MR provedené po 24 ± 2 hodinách od technicky úspěšné MT. Pro měření shody jsme použili koeficient vnitrotřídní korelace (ICC) a směrodatnou odchylku chyb (RMSE), pro její vizualizaci jsme použili Bland-Altmanův graf znázorňující vztah mezi průměrem měření a jejich rozdílem.

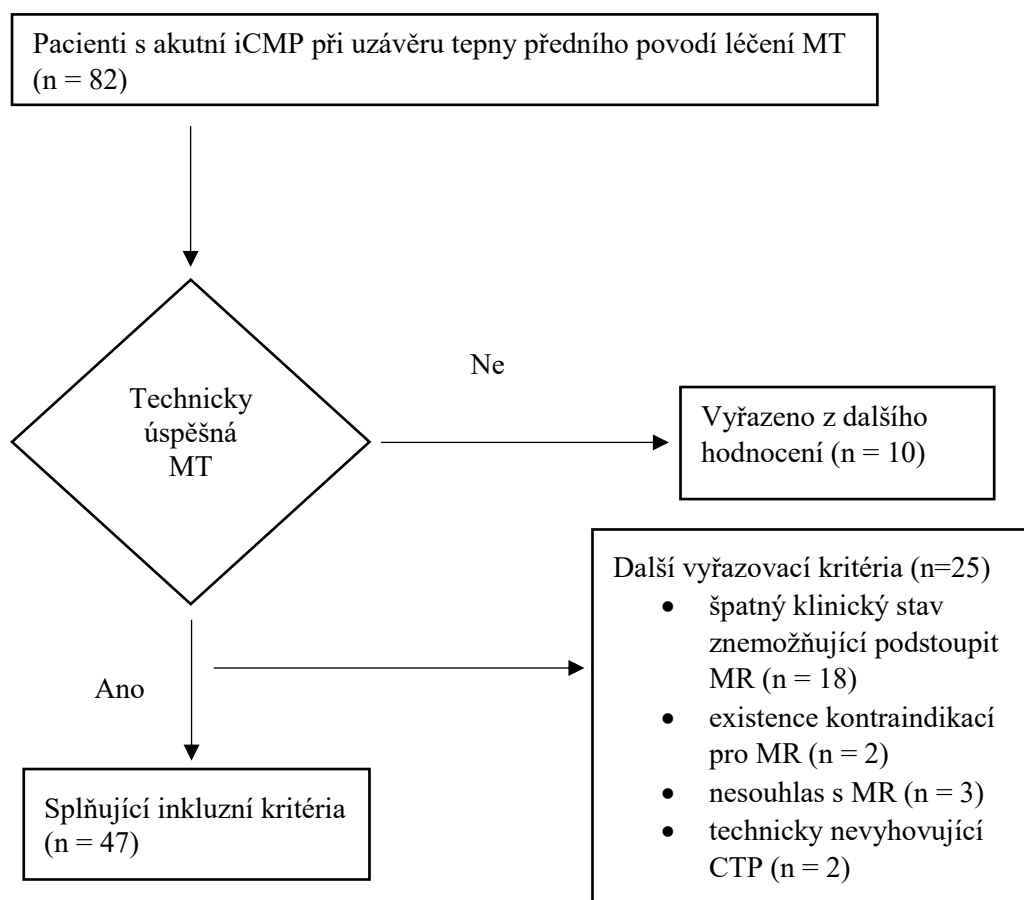
Pro hodnocení schopnosti CTP predikovat definitivní infarkt jsme použili Pearsonův korelační koeficient. Prahová hodnota pro statistickou významnost byla p 0,05.

3.2 Výsledky

3.2.1 Soubor pacientů

Celkem jsme zařadili 82 pacientů s akutní iCMP při uzávěru velké tepny předního povodí (ACM a/nebo ACI) vyšetřených na našem pracovišti kompletním iktovým protokolem včetně CTP, kteří na základě splnění indikačních kritérií (bez ohledu na výsledky CTP) podstoupili MT. Z dalšího hodnocení jsme však museli vyřadit 35 pacientů (viz Graf 1).

Graf 1: Selektce pacientů pro hodnocení v první větvi



Zařazeno bylo 47 pacientů, jejichž relevantní klinická a radiologická data jsou přehledně shrnuta v Tabulce 3.

Tabulka 3: Relevantní klinická a radiologická data pacientů zařazených do první větve

parametr		počet pacientů (%)	průměr ± SD
věk (roky)		–	68 ± 11,2
pohlaví	ženy	15 (32)	–
	muži	32 (68)	–
uzavřená arterie	M1	21 (45)	–
	M2	12 (26)	–
	ACI + ACM	11 (23)	–
	ACI	3 (6)	–
strana okluze	pravá	21 (45)	–
	levá	26 (55)	–
ASPECTS		–	7,5 ± 1,9
NIHSS		–	13,5 ± 5,1
čas vzniku symptomů – čas CT (min.)		–	126 ± 83
čas CT – čas punkce třísla (min.)		–	50 ± 16
čas vzniku symptomů – čas rekanalizace (min.)		–	213 ± 86
podání IVT		29 (62)	–

ACI, arteria carotis interna; ACM, arteria cerebri media; ASPECTS, Alberta Stroke Program early CT score; IVT, intravenózní trombolýza; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; SD, směrodatná odchylka.

3.2.2 Zobrazení

3.2.2.1 CT

Výsledné objemy ischemického jádra vypočítané použitím 3 typů nastavení výpočetních parametrů SW NeuroPerfusion suite na pracovní stanici syngo.via jsou uvedeny přehledně v Tabulce 4.

Tabulka 4: Srovnání objemů ischemického jádra na CTP při použití 3 různých nastavení výpočetních parametrů

použité nastavení	objem ischemického jádra	
	medián (ml)	IQR (ml)
A	34	46,5
B	10	24
C	23	22

IQR, interquartile range.

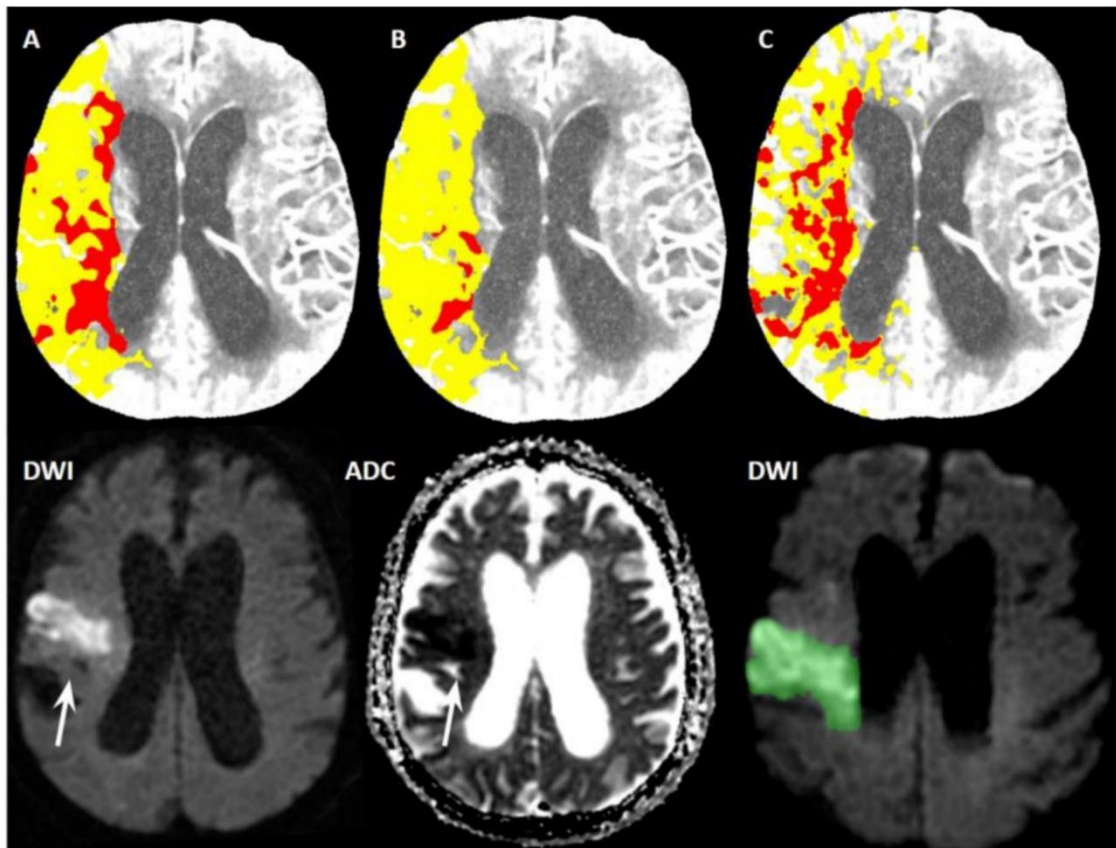
3.2.2.2 MR

Medián objemu definitivního infarktu měřeného na MR byl 20 ml, interquartile range (IQR) 44,1 ml. Stabilita rekanalizace byla pomocí MR 3D TOF angiografie potvrzena u 46 pacientů (97,9 %).

3.2.3 Výsledky statistického hodnocení

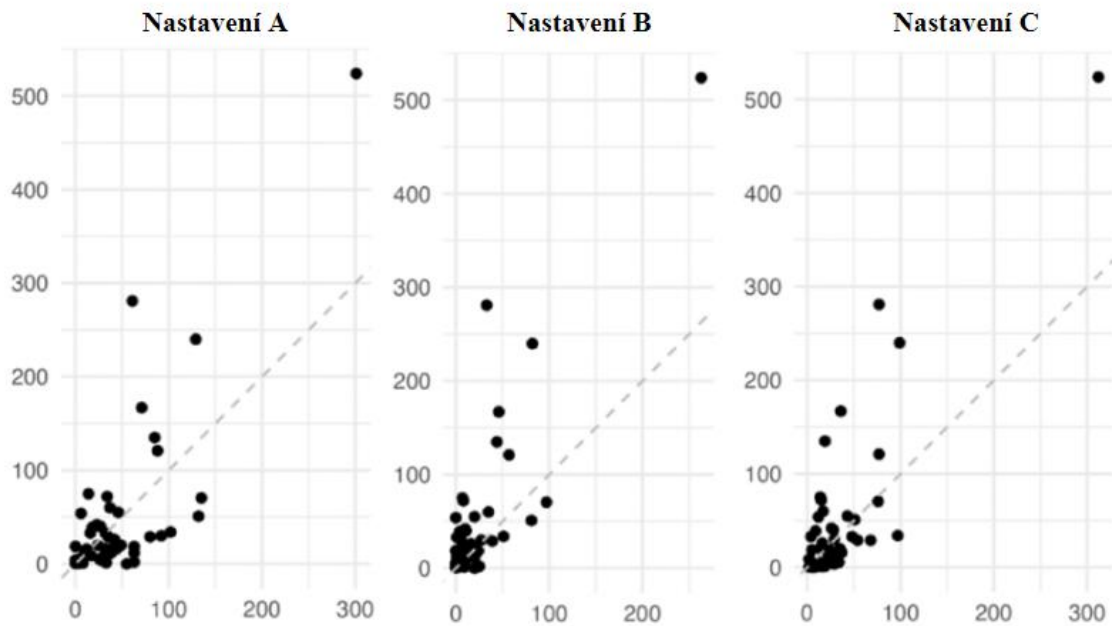
Jednotlivá nastavení spolu vzájemně vysoce korelovala – nastavení A – B: $r = 0,963$, nastavení A – C: $r = 0,886$, nastavení B – C: $r = 0,925$. U konkrétních pacientů se však objemy ischemického jádra na CTP neshodovali s objemem definitivního infarktu na MR. Pro demonstraci viz také Obrázek 30 a Graf 2.

Obrázek 30: Srovnání výsledků CTP při použití 3 různých nastavení výpočetních parametrů SW s definitivním infarktem na MR u pacienta s akutním uzávěrem ACM dx.



Perfuzní mapy (horní řádek) získané použitím 3 nastavení A, B a C demonstrují odlišný rozsah ischemického jádra (červená oblast) a penumbry (žlutá oblast) v závislosti na použitém nastavení. Při použití nastavení A byl objem ischemického jádra 35 ml (A), při nastavení B 6 ml (B) a při nastavení C 54 ml (C). Na kontrolní MR (dolní řádek) provedené 24 ± 2 hodiny od technicky úspěšné MT vidíme definitivní infarkt jako hyperintenzní oblast na DWI s odpovídajícím poklesem signálu na ADC (šipka). Definitivní infarkt na MR byl 29 ml (označeno zeleně).

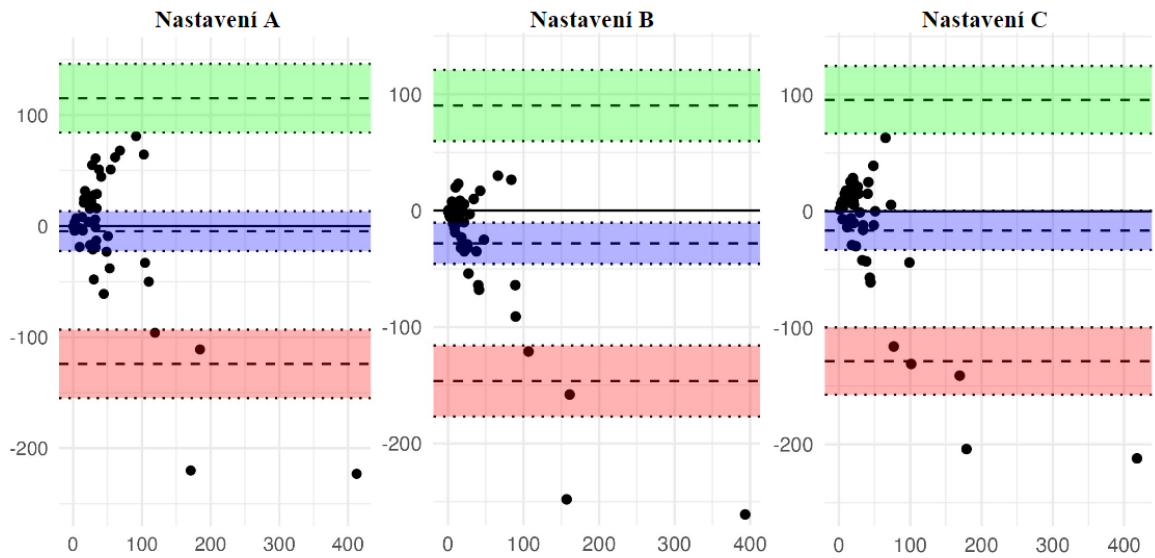
Graf 2: Srovnání objemu ischemického jádra na CTP s objemem definitivního infarktu na MR při použití 3 různých nastavení výpočetních parametrů SW



Na ose X jsou hodnoty objemu ischemického jádra na CTP v ml, na ose Y objemy definitivního infarktu na MR v ml. Přerušovaná čára označuje, kde by body měly ležet, pokud by hodnoty obou objemů byly shodné.

Nejslabší shoda byla v případě nastavení B (ICC = 0,642, 95% CI 0,438 až 0,784, RMSE = 66). Rozdíly mezi nastavením A a C byly zanedbatelné – nastavení A (ICC = 0,668, 95% CI 0,473 až 0,8, RMSE = 60,5), nastavení C (ICC = 0,693, 95% CI 0,509 až 0,817, RMSE = 58,9). Pro vizualizaci shody viz Graf 3.

Graf 3: Bland-Altmanův graf pro vizualizaci shody objemu ischemického jádra na CTP pro 3 různá nastavení SW s objemem definitivního infarktu na MR



Na ose X jsou znázorněny průměrné hodnoty, na ose Y rozdíly. Stínované části reprezentují 95% CI – zelená pro horní hranici shody, červená pro dolní hranici shody a modrá pro bias.

Cíleně jsme se podívali i na nadhodnocení rozsahu definitivního infarktu na iniciální CTP pro jednotlivá nastavení. To bylo v případě použití nastavení A a C pozorováno až u 53,2 % pacientů. Na rozdíl od toho nastavení B nadhodnotilo rozsah definitivního infarktu u menší části pacientů, a to konkrétně u 25,5 %.

4. Druhá větev

4.1 Soubor a metody

4.1.1 Design studie a výběr pacientů

Naše studie byla prospektivní a monocentrická. Sběr dat probíhal ve Fakultní nemocnici Královské Vinohrady v období mezi lety 2020–2022. Studie byla schválena etickou komisí, všichni pacienti podepisovali souhlas se zařazením do studie.

Zařadili jsme všechny pacienty s akutní iCMP při okluzi velké tepny předního povodí (M1 nebo M2 úsek ACM a/nebo ACI), kteří byli léčeni MT v časovém okně < 6 hodin od vzniku symptomů na základě splnění indikačních kritérií bez ohledu na výsledky CTP. Další zařazovací kritéria byla následující:

- kompletní vstupní vyšetření pomocí NECT, CTA a CTP;
- kontrolní vyšetření provedena 24 ± 4 hodiny od MT (u většiny pacientů se jednalo o MR, NECT bylo použité pouze u těch, kteří nemohli z nějakého důvodu podstoupit MR);
- technicky úspěšná MT (mTICI 3–2b);
- známý čas vzniku symptomů;
- známá hodnota mRS stanovená 3 měsíce od iCMP.

Vylučovací kritéria byla následující:

- technicky neúspěšná MT (mTICI 0–2a);
- periprocedurálně vzniklé komplikace MT (symptomatická ICH, ruptura či disekce arterie);
- nekompletní zobrazení (jednalo se hlavně o pacienty s okluzí tepny diagnostikovanou na jiném pracovišti, kteří byli transportováni s cílem provedení MT);
- chronický uzávěr ACI či simultánní okluze v zadní cirkulaci (možné ovlivnění výsledků CTP).

U zařazených pacientů byla hodnocena veškerá dostupná relevantní obrazová i klinická dokumentace. Zaznamenávali jsme hodnotu NIHSS, komorbidity (arteriální hypertenze, fibrilace síní, srdeční chlopenní vady, diabetes, onkologická onemocnění), informaci o prodělání iCMP v minulosti či údaj o kouření. Důležité byly časové údaje, které sloužily k výpočtu rychlosti růstu ischemie. Krucíální byla také hodnota mRS stanovená neurologem standardně 3 měsíce od iCMP, na základě které jsme rozdělili pacienty na ty s dobrým a na ty s neuspokojivým klinickým výsledkem. Tyto 2 podskupiny jsme následně detailně analyzovali a srovnávali mezi sebou s cílem najít prediktory klinického výsledku.

4.1.2 Zobrazení

4.1.2.1 Vstupní vyšetření

Iniciální CT bylo provedeno na multidetektorovém dvouzdrojovém přístroji Somatom Drive scanner (Siemens Healthineers, Erlangen, Německo) s použitím našeho standardního iktového protokolu určeného pro pacienty s podezřením na akutní iCMP pozůstávajícího z NECT, CTA a CTP. Akviziční a rekonstrukční parametry vyšetření se neliší od těch použitých u pacientů zařazených do první větve studie a jsou uvedené v Tabulce 1.

Rozsah akutních ischemických změn jsme hodnotili standardně pomocí ASPECTS na NECT.

CTA byla provedena v rozsahu od aortálního oblouku až po vertex po intravenózní aplikaci jodové KL injektorem s koncentrací 400 mg/ml rychlostí 3 ml/s s následným proplachem fyziologickým roztokem. CTA nám umožnila diagnostikovat a lokalizovat uzávěr arterie, zároveň jsme na ní hodnotili kolaterální oběh. Pro hodnocení kolaterálního oběhu jsme použili třístupňový systém dle Regenhardta; 1 jako nejlepší (symetrický), 2 jiný, 3 nejhorší (maligní) (Regenhardt et al., 2022).

V případě CTP provedené v rozsahu 100 mm v ose Z s cílem zachytit celé teritorium zásobené tepnami předního povodí byla také aplikována jodová KL s koncentrací 400 mg/ml rychlostí 5 ml/s s následným proplachem fyziologickým roztokem. Pro další zpracování jsme použili dedikovaný systém NeuroPerfusion suite (verze VB30A) na pracovní stanici syngo.via. Na základě výsledků naší studie srovnávající 3 různá nastavení výpočetních parametrů tohoto SW jsme se rozhodli použít nastavení B, kdy ischemická jádro bylo definované jako oblast s CBF < 20 % při srovnání s kontralaterální mozkovou hemisférou bez akutních ischemických změn a penumbra jako oblast s TMAX > 6 s (Kremenova et al., 2022). Pro toto nastavení jsem se rozhodli z toho důvodu, že nadhodnocovalo rozsah definitivního infarktu u mnohem menšího množství pacientů než ostatní 2 nastavení. Navíc se ve většině případů jednalo o minimální nadhodnocení rozsahu definitivního infarktu < 5 ml. Na základě této skutečnosti jsme si stanovili pro další hodnocení právě hranici 5 ml jako možnou odchylku v měření. V případě nadhodnocení objemu definitivního infarktu < 5 ml jsme počítali s tím, že objem ischemického jádra na CTP je rovný objemu definitivního infarktu.

Všechna vyšetření byla hodnocena 2 neuroradiology.

4.1.2.2 Kontrolní vyšetření

Kontrolní vyšetření bylo provedené 24 ± 4 hodiny od MT.

Ve většině případů se jednalo o MR provedenou na 1,5 T přístroji (Signa HDx 1,5 T, GE Healthcare, Milwaukee, USA anebo Magnetom Sola, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany). Použité byly nativní sekvence T2 FLAIR, T2* GRE, DWI (b hodnota 0 a 1000, včetně ADC mapy) a 3D TOF angiografie včetně MIP rekonstrukcí. Oblast hyperintenzní na T2 FLAIR a DWI s odpovídajícím poklesem signálu na ADC byla považovaná za definitivní infarkt. Přítomnost hemoragie jsme posoudili na T2* GRE, na 3D TOF angiografii jsme hodnotili stabilitu rekanalizace.

U menší části pacientů jsme provedli pouze NECT. Jednalo se o pacienty, kteří nemohli podstoupit MR kvůli špatnému klinickému stavu či kvůli kontraindikacím. Použitý byl opět stejný dvouzdrojový CT přístroj (Somatom Drive, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany), díky kterému jsme měli u každého pacienta kromě standardních obrázků i virtuální nativní zobrazení a jodovou mapu umožňují odlišit krvácení od přítomnosti KL ve tkáni. Za definitivní infarkt jsme považovali oblast hypodenzní na virtuálním nativním zobrazení.

Objem definitivního infarktu byl na MR či na NECT měřen 2 neuroradiology manuálně volumetricky požitím pracovní stanice syngo.via. V případě MR jsme používali DWI, v případě NECT virtuální nativní zobrazení.

4.1.3 Výpočet rychlosti růstu ischemie

Ze známých údajů jsme následně stanovovali IGR. Vypočítali jsme 2 hodnoty, early infarct growth rate (EIGR) a late infarct growth rate (LIGR) dle následujících vzorců:

- EIGR = objem ischemického jádra na CTP/ čas od vzniku symptomů do CTP
- LIGR = objem definitivního infarktu/ čas od CTP do kontrolního zobrazení

4.1.4 Statistika

Statistická analýza byla v rukou zkušeného statistika.

Demografická data pacientů byla vyjádřena pomocí mediánu a IQR. Hodnotili jsme rozdíly mezi 2 podskupinami pacientů na základě klinického výsledku hodnoceného pomocí mRS. K testování jsme použili Mann-Whitney test, případně χ^2 test počítaný pomocí Monte Carlo metody. Za statisticky signifikantní byly považované p-hodnoty $< 0,05$.

Abychom mohli porovnávat, které parametry nejlépe predikují klinický výsledek, nejprve jsme si rozdělili pacienty na 2 skupiny (mRS 0–2 a mRS 3–6). U jednotlivých potenciálních prediktorů (ASPECTS, kolaterální oběh, objem ischemického jádra, objem definitivního infarktu, EIGR, LIGR) jsme ověřili tvar distribuce a případně provedli logaritmickou transformaci (objem ischemického jádra, objem definitivního infarktu, EIGR, LIGR), abychom mohli použít parametrické testy. V posledním kroku jsme

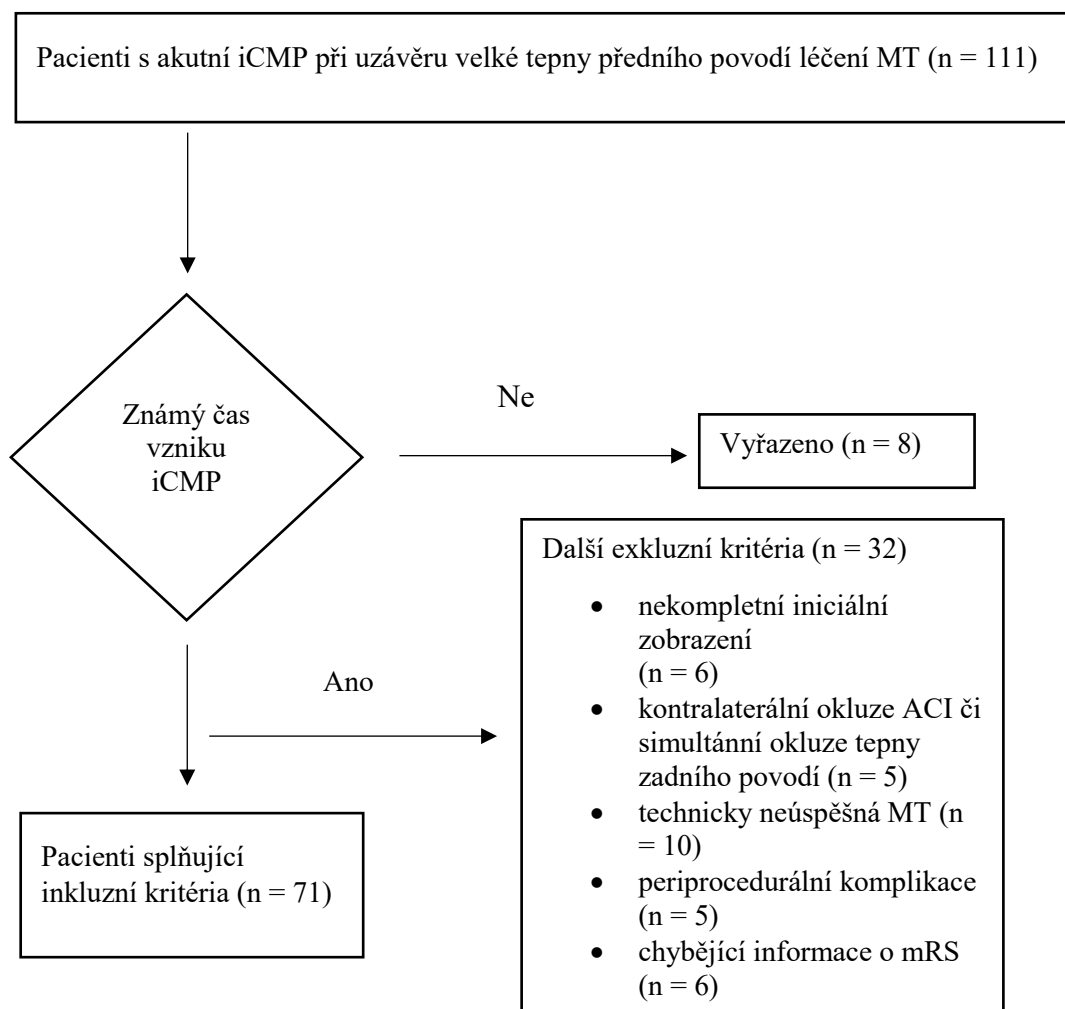
všechny prediktory z-transformovali. Pro porovnání jsme použili bayesovskou logistickou regresi predikující klinický výsledek na základě zařazených prediktorů. Sestavili jsme šest regresních modelů, každý obsahoval vždy jeden z potenciálních prediktorů uvedených výše. Úspěšnost modelů jsme porovnali pomocí leave-one-out cross-validace a uváděli hodnoty rozdílů v očekávané logaritmické bodové prediktivní hustotě (ELPD). Vzájemné vztahy prediktorů jsme testovali pomocí Pearsonova koeficientu korelace.

4.2 Výsledky

4.2.1 Soubor pacientů

Celkem na našem pracovišti v období sběru dat podstoupilo MT 111 pacientů s akutní iCMP při uzávěru velké tepny předního povodí. Vyřadit z dalšího hodnocení jsme museli 40 pacientů (viz Graf 4).

Graf 4: Selektce pacientů druhé větve



Zařazeno bylo 71 pacientů, z nich dobrý klinický výsledek po 3 měsících (mRS 0–2) dosáhlo 49 pacientů (69 %), zbylých 22 pacientů (31 %) skončilo s neuspokojivým klinickým výsledkem (mRS > 2).

Podskupiny pacientů s dobrým a neuspokojivým klinickým výsledkem se mezi sebou signifikantně lišili ve věku, v hodnotě NIHSS a v podání IVT. Medián věku byl v podskupině s neuspokojivým výsledkem 78 [IQR (71,8; 83,8)] let, v podskupině s dobrým výsledkem 68 [IQR (57; 73)] let, 95% CI 6 až 16; $p < 0,001$. Hodnota mediánu NIHSS byla v podskupině s neuspokojivým výsledkem 19 [(IQR (16; 20))], v podskupině s dobrým klinickým výsledkem 15,5 [IQR (10,8; 18)], 95% CI 1 až 6; $p < 0,001$. IVT dostalo v podskupině s neuspokojivým výsledkem 40,9 % pacientů, v podskupině s dobrým klinickým výsledkem to bylo 67,4 % pacientů ($\chi^2 = 4,39$, $p = 0,042$).

V časových parametrech a komorbiditách jsme neprokázali žádné statisticky signifikantní závislosti. Doba od vzniku symptomů do CT vyšetření byla u všech pacientů velmi krátká, medián pro celou skupinu byl 99 [IQR (76,5; 142)] min. Krátký byl i čas od CT do rekanalizace tepny, kdy medián byl pro celou skupinu 78 [IQR (62,5; 97,5)] min.

Shrnutí všech relevantních radiologických a klinických informací pro celou skupinu i jednotlivé podskupiny je v Tabulce 6.

Tabulka 6: Shrnutí všech relevantních klinických a některých radiologických dat

parametr	celá skupina (n = 71)	mRS 0–2 (n = 49)	mRS 3–6 (n = 22)	p-hodnota/95% CI/ χ^2	
medián věku (roky) (IQR)	70 (59,5; 76,5)	68 (57; 73)	78 (71,8; 83,8)	< 0,001/6 až 16/NA	
pohlaví – ženy/muži	29/42	21/28	8/14	0,794/NA/0,26	
uzavřená arterie (%)	M1	56,3	63,3	40,9	0,120/NA/3,08
	M2	16,9	14,3	22,7	0,497/NA/0,77
	ACI+ ACM	19,7	14,3	31,8	0,115/NA/2,80
	ACI	7	8,1	4,5	0,581/NA/0,63
strana okluze (%) sin./dx.	50,7/49,3	46,9/53,1	59,1/40,9	0,443/NA/0,90	
medián NIHSS (IQR)	16 (12; 19,3)	15,5 (10,8; 18)	19 (16; 20)	< 0,001/1 až 6/NA	
čas vzniku symptomů – čas CT (min.) medián (IQR)	99 (76,5; 142)	92,0 (69; 145)	107 (85; 138,3)	0,437/-17 až 33/NA	
čas CT – čas rekanalizace (min.) medián (IQR)	78 (62,5; 97,5)	75 (61; 91)	87 (71,3; 104,5)	0,071/-2 až 28/NA	
čas CT – čas kontrolního vyšetření (hod.) medián (IQR)	23,4 (20,3; 24,9)	23,3 (20,3; 24,8)	23,9 (21,1; 25,4)	0,597/-1,55 až 2,23/NA	
IVT (%)	59,2	67,4	40,9	0,042 /NA/4,39	
AF (%)	54,9	42,9	63,6	0,128/NA/2,62	
komorová tachykardie (%)	5,6	5,6	0	0,315/NA/1,73	
signifikantní onemocnění srdečních chlopní (%)	18,3	16,3	22,7	0,500/NA/0,70	
akutní či chronické srdeční selhání (%)	19,7	16,3	27,3	0,321/NA/1,64	
kardiostimulátor (%)	11,3	10,2	13,6	0,682/NA/0,32	
arteriální hypertenze (%)	81,7	83,7	77,3	0,741/NA/0,42	
IM v anamnéze (%)	14,1	14,3	13,6	> 0,999/NA/0,13	
iCMP v anamnéze (%)	11,3	10,2	13,6	0,682/NA/0,32	
diabetes (%)	12,7	12,2	13,6	> 0,999/NA/0,03	

ACI, arteria carotis interna; ACM, arteria cerebri media; AF, atriální fibrilace; CI, konfidenční interval; iCMP, ischemická cévní mozková příhoda; IQR, interquartile range; IM, infarkt myokardu; IVT, intravenózní trombolýza; n, počet; mRS, modifikovaná Rankinova škála; NA, nehodnoceno; NIHSS, National Institute Health Stroke Scale.

4.2.2 CT, MR a IGR data

Nález na zobrazovacích metodách u skupiny pacientů s neuspokojivým klinickým výsledkem se signifikantně lišil od nálezu u pacientů s dobrým klinickým výsledkem. Také hodnoty IGR pro tyto 2 podskupiny byly signifikantně odlišné. Shrnutí výsledků je v Tabulce 7.

Tabulka 7: CT, MR a IGR data

parametr		celá skupina (n = 71)	mRS 0–2 (n = 49)	mRS 3–6 (n = 22)	p-hodnota/95% CI/ χ^2
medián ASPECTS (IQR)		8 (6; 9)	8 (7; 9)	6 (4; 8)	< 0,001 /-3 až -1/NA
†kolaterální oběh (%)	symetrický	26,8	34,7	9,1	0,004 /NA/10,80
	jiný	44,7	46,9	36,4	
	maligní	29,6	18,4	54,5	
medián objemu ischemického jádra na CTP (ml) (IQR)		16 (4,2; 41)	10 (1,4; 20)	52,5 (13,1; 148,5)	< 0,001 /11 až 81/NA
medián EIGR (ml/hod.) (IQR)		8,5 (2; 17,5)	6,7 (1,7; 13)	23,9 (6,4; 104)	0,002 /3,26 až 53,68/NA
†† hyperprogresoři s EIGR >10 ml (%)		43,7	34,7	63,6	0,023 /NA/5,17
medián objemu definitivního infarktu (mL) (IQR)		29 (10,8; 83,5)	18,5 (8; 34)	186,5 (49,3; 280,8)	< 0,001 /55,30 až 214/NA
medián LIGR (ml/hod.) (IQR)		0,5 (0;1; 1,8)	0,3 (0; 0,7)	2 (1,2; 9,7)	< 0,001 /1,10 až 6,10/NA

† Hodnocení dle Regenhardta et al. 2022; †† hodnocení dle Sarraje et al. 2021.

ASPECTS, Alberta stroke program early CT score; CI, konfidenční interval; CTP, výpočetní tomografická perfuze; EIGR, early infarct growth rate; IQR, interquartile range; LIGR, late infarct growth rate; mRS, modifikovaná Rankinova škála; n, počet; NA, nehodnoceno.

4.2.2.1 Vstupní zobrazení

Pacienti s neuspokojivým klinickým výsledkem měli hodnotu ASPECTS medián 6 [IQR (4; 8)], pacienti s dobrým výsledkem medián 8 [IQR (7; 9)], 95% CI -3 až -1; $p < 0,001$. Kolaterální oběh byl jako maligní vyhodnocen ve skupině s neuspokojivým klinickým výsledkem v 54,5 % případů, ve skupině s dobrým klinickým výsledkem u 18,4 % pacientů ($\chi^2 = 10,8$; $p = 0,004$). Medián objemu ischemického jádra na CTP byl ve skupině s neuspokojivým klinickým výsledkem 52,5 [IQR (13,1; 148,5)] ml, ve

skupině s dobrým klinickým výsledkem 10 [IQR (1,4, 20)] ml, 95% CI 11 až 81; $p < 0.001$.

4.2.2.2 Kontrolní zobrazení

Medián objemu definitivního infarktu byl ve skupině s neuspokojivým klinickým výsledkem 186,5 [IQR (49,3; 280,80)] ml, ve skupině s dobrým klinickým výsledkem 18,5 [IQR (8; 34)] ml.

4.2.2.3 IGR

Ve skupině s dobrým klinickým výsledkem byl medián EIGR 6,7 [IQR (1,7; 13)] ml/hod. Po rekanalizaci se růst ischemie téměř zastavil, medián LIGR byl 0,3 [IQR (0; 0,7)] ml/hod. Ve skupině s neuspokojivým klinickým výsledkem byl medián EIGR 23,9 [IQR (6,4; 104)] ml/hod. a i po rekanalizaci růst ischemie pokračoval, kdy medián LIGR byl 2 [IQR (1,2; 9,7)] ml/hod.

Skupiny se tedy mezi sebou signifikantně lišily i v hodnotách EIGR i LIGR, v případě EIGR 95% CI byl 3,26 až 53,68; $p = 0,002$; v případě LIGR 95% CI byl 1,1 až 6,1; $p < 0,001$.

Skupiny se také signifikantně lišily v počtu rychlých progresorů s EIGR > 10 ml/hod. Ve skupině pacientů s neuspokojivým klinickým výsledkem jich bylo 63,6 %, ve skupině s dobrým klinickým výsledkem jich bylo 34,7 % ($\chi^2 = 5,17$; $p = 0,023$).

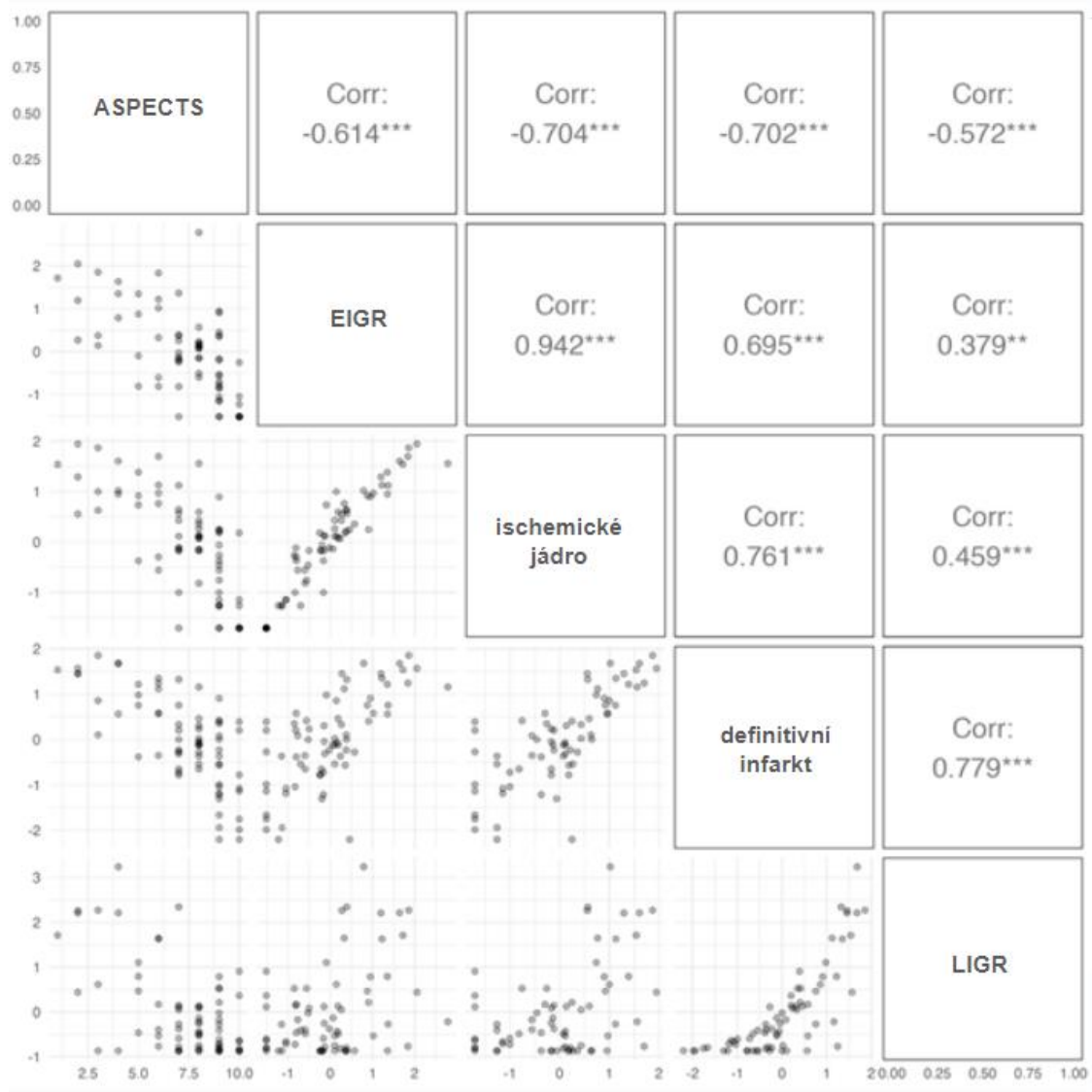
4.2.3 Prediktory klinického výsledku

Klinický výsledek byl nejlépe predikován pomocí LIGR a objemu definitivního infarktu (ELPD diff = -3,0; SE = 1,6). Srovnatelnou schopnost predikovat klinický výsledek měl i objem ischemického jádra na CTP (ELPD diff = -7,4; SE = 2,2), EIGR (ELPD diff = -8,4; SE = 2,4) a ASPECTS (ELPD diff = -8,4; SE = 2,2). Kolaterální oběh byl nejslabším prediktorem z testovaných (ELPD diff = -10,1; SE = 3,0).

Na základě našich výsledků jsou tedy nejlepšími prediktory klinického výsledku pozdější data, a to LIGR a objem definitivního infarktu. Současně nelze říct, že hodnota IGR je lepším prediktorem klinického výsledku než objem ischemického jádra na CTP či objem definitivního infarktu na kontrolním zobrazení.

Mezi jednotlivými prediktory jsme našli silné korelace, blíže viz Obrázek 31.

Obrázek 31: Hodnoty Pearsonovy korelace mezi jednotlivými prediktory



p-hodnoty nebyly korigovány pro mnohočetná testování.

ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT score; EIGR, early infarct growth rate; LIGR, late infarct growth rate.

5. Diskuze

V této práci jsme se zabývali pacienty s akutní iCMP při okluzi velké tepny předního povodí diagnostikovanými v časném časovém okně < 6 hodin od vzniku symptomů, kteří byli následně na základě splnění indikačních kritérií léčení technicky úspěšnou MT. Průvodním tématem byla problematika CTP, jejíž přínos je u této skupiny pacientů často zpochybňován.

Naším prvním cílem bylo najít optimální nastavení výpočetních parametrů SW NeuroPerfusion suite na pracovní stanici syngo.via, které by umožnilo co nejpřesnější predikci objemu ischemického jádra u pacientů v časném časovém okně. V další části naší práce jsme se zabývali hodnocením faktorů predikujících klinický výsledek se zaměřením na rychlost růstu ischemie. Předpokládali jsme, že právě individuální rychlost růstu ischemie je jedním z faktorů, který by mohl ovlivnit klinický výsledek.

V rámci první větve jsme otestovali 3 typy nastavení výpočetních parametrů SW NeuroPerfusion suite na pracovní stanici syngo.via pro stanovení objemu ischemického jádra. Výsledky CTP jsme korelovali s objemem definitivního infarktu na kontrolní MR. Absolutní shoda mezi objemem ischemického jádra u všech 3 nastavení CTP a objemem definitivního infarktu na MR byla slabá – ICC se pro jednotlivá nastavení pohyboval v rozmezí 0,64–0,69 a RMSE v rozmezí 58,9–66,0. Situace se zásadněji nezměnila, ani když jsme vyřadili extrémní hodnoty. Žádné z testovaných nastavení tedy nebylo schopné dostatečně přesně predikovat rozsah definitivního infarktu. Dle statistické analýzy bylo v predikci definitivního infarktu nejpřesnější nastavení C, kdy ischemické jádro bylo definované jako oblast s $CBV < 1,2$ ml/100 ml ve srovnání s kontralaterální mozkovou hemisférou bez akutních ischemických změn. Toto nastavení však až u 53,5 % pacientů nadhodnocovalo rozsah definitivního infarktu. Nejhorší shoda mezi objemem ischemického jádra a objemem definitivního infarktu byla v případě použití nastavení B, kdy ischemické jádro bylo definované jako oblast s $CBF < 20$ % při srovnání s kontralaterální mozkovou hemisférou bez akutních ischemických změn. Avšak právě toto nastavení nadhodnotilo definitivní infarkt nejméně a v nejmenším procentu případů (25,5 %). Tento výsledek považujeme za zásadní, jelikož právě nadhodnocení objemu ischemického jádra je považováno za největší limitaci CTP u pacientů v časném časovém okně spojenou s obavami, že na základě výsledků CTP by mohli být někteří pacienti vyřazeni z kauzální léčby MT. Navíc je zde nutné připomenout, že u pacientů přicházejících > 4,5 hodinách od začátku symptomů a u těch s neznámým vznikem iCMP jsou výsledky CTP jedním z indikačních kritérií podání IVT (Berge et al., 2021).

Problematikou přesnosti CTP v predikci definitivního infarktu a také nadhodnocováním rozsahu ischemického jádra se zabývalo několik dalších autorů (Boned et al., 2017; Geuskens et al., 2015; Martins et al., 2018; Rodrigues et al., 2021; Rotem et al., 2020; Tsang et al., 2020). V souvislosti s nadhodnocováním objemu

ischemického jádra na CTP v časném časovém okně byl zaveden termín ghost infarct core, který je definován jako objem ischemického jádra na CTP mínus objem definitivního infarktu > 10 ml (Boned et al., 2017; Fabritius et al., 2021; Martins et al., 2018; Mendez et al., 2020). Za limitaci studií zabývající se tématem ghost infarct core však považujeme fakt, že jejich autoři používali k hodnocení definitivního objemu infarktu NECT. NECT však kvůli horšímu tkáňovému rozlišení není dostatečně přesné pro hodnocení akutních ischemických změn a menší změny nejsou detekovatelné.

Kromě nadhodnocování rozsahu ischemického jádra se objevily i jiné problémy související s použitím CTP. S přibývajícím množstvím výrobců poskytujících SW pro CTP se ukázalo, že jsou zde podstatné diskrepance mezi výsledky CTP v závislosti na použitém SW (Austein et al., 2016; Fahmi et al., 2012; Karhi et al., 2021; Koopman et al., 2019; Kudo et al., 2010; Mangla et al., 2014; Pérez-Pelegrí et al., 2021; Xiong et al., 2019; Zussman et al., 2011). Důvodem nejspíše mohou být odlišné prahové hodnoty pro výpočet objemů ischemické tkáně, rozdílné referenční hodnoty pro šedou a bílou hmotu, odlišné akviziční parametry a celkově odlišný matematický algoritmus (Bathla et al., 2019; Koopman et al., 2019). Jelikož jsou však výsledky CTP důležité pro další management části pacientů s iCMP jak v časném, tak v pozdním časovém okně od vzniku symptomů, jejich uniformita je zcela zásadní.

Za nejvíc ověřený SW používaný v praxi je považován SW RAPID, který byl použitý v studii DAWN a DEFUSE 3, a následně sloužily jeho výsledky pro nastavení indikačních kritérií pro MT u pacientů s akutní iCMP v pozdním časovém okně s trváním symptomů > 6 hodin a u těch s neznámou délkou trvání symptomů (Albers et al., 2017; Austein et al., 2016; Hoving et al., 2018). Jeho reliabilitu navíc potvrdilo několik dalších studií, například studie Austeina et al. srovnávající přesnost SW od různých výrobců v predikci rozsahu definitivního infarktu (Austein et al., 2016). V této studii byl do srovnávání zahrnutý i námi používaný SW NeuroPerfusion suite (syngo.via), kdy právě ten u hodnocených pacientů nejvíc nadhodnocoval objem definitivního infarktu (Austein et al., 2016). Další byla studie Xionga et al., která srovnávala výsledky SW RAPID a Olea, a jako jedna z mála potvrdila přesnost SW RAPID v predikci definitivního infarktu použitím kontrolní MR pro jeho měření (Xiong et al., 2019). Koopman et al. ve své studii srovnávali SW RAPID a různá nastavení námi používaného SW, kdy se s výsledky SW RAPID nejvíc shodovalo původní nastavení od výrobce (naše nastavení C) (Koopman et al., 2019). Pro měření definitivního infarktu však na rozdíl od nás použili NECT provedené 5–7 dní od MT (Koopman et al., 2019). To považujeme za hlavní limitaci této studie, jelikož NECT nelze považovat za zlatý standard v hodnocení rozsahu definitivního infarktu, jak již bylo zmíněno výše. Z tohoto důvodu považujeme naši studii s ohledem na měření definitivního infarktu na MR jako velice přesnou a metodologicky optimální. Ovšem nemohli jsme srovnat naše výsledky s výpočty pomocí SW RAPID, který nemáme k dispozici. Naše situace však není ojedinělá a celosvětově tento SW nemá přístupný velké množství pracovišť. Proto je potřeba usilovat o optimalizaci

alternativních SW s cílem získat co nejpřesnější výsledky, které by byly přínosné pro pacienty s akutní iCMP.

Navíc se v průběhu používání CTP odhalilo několik dalších úskalí, které je nutné znát pro správnou interpretaci výsledků CTP. U pacientů se snížením srdečního výdeje, stenózou karotických tepen, vazospazmy, leukoaraiózou či staršími postischemickými změnami mohou být výsledky CTP zkreslené, problematická bývá také diagnostika drobných ischemií (Demeestere et al., 2020; Lui et al., 2010; Molad et al., 2021). Na druhou stranu nám CTP může napomocet ke správné diagnóze, a to jednak v případě obtížně detekovatelných periferních okluzí, ale také i v případě tzv. stroke mimics.

V druhé části naší práce jsme se rozhodli provést analýzu dat pacientů s akutní iCMP při uzavěru velké tepny předního povodí diagnostikovaných a léčených v časném okně MT s cílem najít možné prediktory klinického výsledku, zaměřili jsme se také na možný vliv individuální rychlosti růstu ischemie. Pacienty jsme na úvod rozdělili na základě hodnoty mRS stanovené neurologem standardně 3 měsíce od iCMP na podskupinu s dobrým klinickým výsledkem (mRS 0–2) a na podskupinu s neuspokojivým klinickým výsledkem (mRS 3–6). Zjistili jsme, že ačkoliv všichni námi hodnocení pacienti byli velmi rychle diagnostikováni a léčeni technicky úspěšnou MT (čas od začátku symptomů do CT byl medián 99 min., čas od CT do rekanalizace byl medián 78 min.), až 31 % z nich nedosáhlo dobrého klinického výsledku. S cílem zjistit, které faktory a do jaké míry ovlivňují klinický výsledek jsme analyzovali všechny relevantní zobrazovací i klinická data. U všech pacientů jsme vypočítali hodnotu EIGR a LIGR. Kromě IGR jsme hodnotili také vliv NIHSS, ASPECTS, kolaterálního oběhu, objemu ischemického jádra na CTP a objemu definitivního infarktu na kontrolním zobrazení po 24 ± 4 hodinách. Mimoto jsme posuzovali také vliv věku, různých komorbidit a také vliv podání IVT.

Dle našich výsledků se podskupiny pacientů s dobrým a s neuspokojivým klinickým výsledkem se od sebe zásadně lišily. Statisticky signifikantní rozdíly byly nalezeny prakticky ve všech výše uvedených sledovaných parametrech jako je NIHSS, ASPECTS, kolaterální oběh, objem ischemického jádra, objem definitivního infarktu, LIGR a EIGR. Překvapivě nebyly nalezeny rozdíly ve sledovaných komorbiditách. Podání IVT bylo pouze slabě statisticky významným faktorem ovlivňujícím klinický výsledek. Nejsilnějším prediktorem klinického výsledku na základě provedené statistické analýzy byl v naší studii LIGR a objem definitivního infarktu. Tyto hodnoty však bohužel neznáme v čase diagnostiky iCMP.

Naše data ukazují, že u pacientů s dobrým klinickým výsledkem po rekanalizaci došlo prakticky k zastavení růstu ischemie (medián LIGR 0,3 ml/hod.). Na rozdíl od toho, u pacientů s neuspokojivým klinickým výsledkem růst ischemie pokračoval i po rekanalizaci (medián LIGR 2 ml/hod.). Tento jev již byl popsán v literatuře a jako možné důvody autoři uvádí reperfuční poškození, nadhodnocování objemu definitivního infarktu

kvůli edému, opoždění či selhání reperfuze, případně reokluze tepny po MT (Bala et al., 2021). Reokluzi tepny jsme u většiny pacientů zařazených do naší studie vyloučili, jelikož jsme stabilitu rekanalizace potvrdili díky použití MRA při kontrolním vyšetření po 24 ± 4 hodiny od MT.

LIGR jakožto nejsilnější prediktor klinického výsledku z námi testovaných signifikantně koreloval s objemem definitivního infarktu, který byl druhým nejsilnějším prediktorem klinického výsledku. Pacienti s neuspokojivým klinickým výsledkem měli mnohem větší objem definitivního infarktu než ty s dobrým klinickým výsledkem (medián 186,5 ml u pacientů s neuspokojivým klinickým výsledkem versus medián 18,5 ml u pacientů s dobrým klinickým výsledkem). Objem definitivního infarktu téměř lineárně koreloval s objemem ischemického jádra na CTP a s hodnotou ASPECTS. Obdobné výsledky získali ve své studii také Olive-Gadea et al. (Olive-Gadea et al., 2019).

Skupiny se však signifikantně lišily nejenom v hodnotách LIGR, ale také v hodnotách EIGR. V podskupině pacientů s neuspokojivým klinickým výsledkem byl růst ischemie od vzniku symptomů do zprůchodnění tepny rychlejší (medián EIGR 23,9 ml/hod.) než u pacientů s dobrým klinickým výsledkem (medián EIGR 6,7 ml/hod.).

Studiem této problematiky se zabýval jako první Sarraj et al. (Sarraj et al., 2021). Na základě hodnoty EIGR rozdělili pacienty na pomalé a rychlé progresory, kdy hranicí byla hodnota EIGR 10 ml/hod. Zjistili, že pro klinický výsledek pacientů léčených MT je právě hodnota EIGR zásadní, a to jak u pacientů v časném okně < 6 hodin od vzniku symptomů, tak v pozdním okně > 6 hodin. Rychlí progresoři s EIGR > 10 ml/hod. léčení MT bez ohledu na délku trvání symptomů dosahovali horších klinických výsledků, než pomalí progresoři s EIGR < 10 ml/hod. Dle jejich výpočtů nárůst EIGR o 5 ml/hod. vedl ke 14% snížení pravděpodobnosti dobrého klinického výsledku. V této studii dle očekávání rychlí progresoři měli také vyšší hodnotu NIHSS, než pomalí progresoři (u rychlých progresorů byl medián 19 versus medián 15 u pomalých progresorů), jelikož tato hodnota odráží rozsah ischemie.

V naší studii dle konceptu Sarraje et al. tvořili rychlí progresoři 64 % ve skupině s neuspokojivým klinickým výsledkem, 35 % ve skupině s dobrým klinickým výsledkem (Sarraj et al., 2021). I my jsme potvrdili, že hodnota NIHSS byla vyšší ve skupině pacientů s neuspokojivým výsledkem vyšší než ve skupině s dobrým klinickým výsledkem (medián 19 versus medián 15,5).

Problematice IGR se věnoval také Puhr-Westerheide et al. (Puhr-Westerheide et al., 2019). Ve své studii hodnotili pacienty s akutní iCMP diagnostikované velmi rychle (čas od vzniku symptomů do diagnostického CT byl průměrně 137 min.) a stanovili hranici pro hyperprogresory jako IGR 16,2 ml/hod.

Další otázkou, která je v současnosti velmi diskutovaná je vliv kolaterálního oběhu na rychlost růstu ischemie. Sarraj et al. i Pühr-Westerheide et al. našli silnou korelaci mezi IGR a kolaterálním oběhem (Pühr-Westerheide et al., 2019; Sarraj et al., 2021). Naše výsledky jsou ve shodě s tímto zjištěním, jelikož jsme prokázali signifikantně lepší kolaterální oběh u pacientů s dobrým klinickým výsledkem než u těch s neuspokojivým výsledkem. Avšak na základě statistické analýzy byl právě kolaterální oběh nejslabším z námi zkoumaných prediktorů. Důvodem může být chybění multifázické CTA pro lepší zhodnocení kolaterálního oběhu, případně příliš jednoduchý systém hodnocení, který jsme si v naší studii zvolili.

Dalším významným prediktorem klinického výsledku byl v naší studii objem ischemického jádra na CTP, který byl větší u pacientů s neuspokojivým klinickým výsledkem než u těch s dobrým klinickým výsledkem (medián 52,5 ml v podskupině s neuspokojivým klinickým výsledkem versus medián 10 ml v podskupině s dobrým klinickým výsledkem).

Podskupiny pacientů se dále zásadně lišily také v hodnotě ASPECTS, která je známým prediktorem klinického výsledku u pacientů s iCMP (Román et al., 2018). V podskupině pacientů s neuspokojivým klinickým výsledkem byl medián ASPECTS o 2 body nižší než v podskupině s dobrým klinickým výsledkem (6 versus 8). Nannoni et al. našel korelaci mezi hodnotou ASPECTS a objemem ischemického jádra na CTP a podobně jako my našel asociaci mezi ASPECTS a kolaterálním oběhem (Nannoni et al., 2021).

Zásadní rozdíl byl podle očekávání i ve věku pacientů, kdy pacienti s neuspokojivým klinickým výsledkem byli o 10 let starší než ti s dobrým klinickým výsledkem (medián 78 let v podskupině s neuspokojivým výsledkem versus 68 let v podskupině s dobrým výsledkem). Věk je dalším známým silným prediktorem klinického výsledku u pacientů s iCMP. Některé studie dokonce uvádí hranici objemu definitivního infarktu vzhledem k věku pacienta, kdy lze očekávat dobrý klinický výsledek. U pacientů < 70 let je touto hranicí objem definitivního infarktu < 50 ml, kdežto u pacientů > 80 let je to jenom < 15 ml (Lima et al., 2016; Ribo et al., 2014).

Naše práce měla několik limitací. Jednalo se o monocentrickou studii s relativně malým počtem hodnocených pacientů vzhledem k jejich přísné selekci. Všichni pacienti se symptomatickou hemoragickou transformací ischemie museli být vyřazeni kvůli nemožnosti relevantně změřit objem definitivního infarktu. V případě první větve je z našeho pohledu navíc limitací chybějící srovnání s výsledky získanými pomocí SW RAPID. Dále by bylo vhodné také srovnání našich výsledků s výsledky CTP u pacientů s iCMP léčených MT v pozdním časovém okně > 6 hodinách od vzniku symptomů. V rámci druhé větve je u části pacientů limitací nedostupnost MR, a to jak pro měření objemu definitivního infarktu, tak pro ověření stability rekanalizace. Současně jsme si vědomi, že CTP není přesná v měření objemu ischemického jádra a výpočty IGR jsou

zatížené touto skutečností. S tím souvisí také počítání s chybou měření, kdy jsme v případě nadhodnocení ischemického jádra na CTP < 5 ml počítali s tím, že objem ischemického jádra je rovný objemu definitivního infarktu. Další limitací je také chybějící informace o objemu ischemie v čase rekanalizace pro přesnější výpočet IGR.

6. Závěr

Na základě výsledků naší práce žádné k testovaným nastavení výpočetních parametrů NeuroPerfusion suite syngo.via SW pro CTP není optimální pro predikci definitivního infarktu u pacientů s akutní iCMP při okluzi velké tepny předního povodí v časném časovém okně s trváním symptomů < 6 hodin léčených MT. Avšak našli jsme nastavení, které nadhodnocovalo rozsah ischemického jádra nejméně a u nejmenšího procenta pacientů, a to považujeme za nejvhodnější.

I přes velmi rychlou diagnostiku a kauzální léčbu MT u pacientů s akutní iCMP při uzávěru velké tepny předního povodí < 6 hodin od vzniku symptomů 31 % z nich nedosáhlo dobrý klinický výsledek. U této skupiny pacientů ischemie rostla rychlým tempem již od začátku okluze tepny a růst se nezastavil ani po technicky úspěšné MT. Na rozdíl od toho, u pacientů s dobrým klinickým výsledkem rostla ischemie pomaleji již od začátku okluze tepny a po MT se její růst zastavil. Kromě tohoto zásadního rozdílu se skupina pacientů s neuspokojivým klinickým výsledkem odlišovala také věkem, hodnotou NIHSS, ASPECTS, kolaterálním oběhem, objemem ischemického jádra na CTP a objemem definitivního infarktu. Všechny tyto faktory ovlivňovaly klinický výsledek u sledované skupiny pacientů, přičemž nejsilnější byl vliv LIGR a objemu definitivního infarktu. Zároveň však nelze říct, že IGR by byl lepším prediktorem klinického výsledku než objem ischemického jádra na CTP či objem definitivního infarktu.

Souhrn

U pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou (iCMP) je viabilita mozkové tkáně posuzována pomocí CT perfuze (CTP). V případě okluze velké tepny předního povodí trvající > 6 hodin či s neznámou dobou trvání jsou výsledky CTP jedním z hlavních indikačních kritérií pro kauzální léčbu mechanickou trombektomií (MT), která umožňuje pacientům dosáhnout nejlepšího možného klinického výsledku. U pacientů v časném časovém okně < 6 hodin od vzniku symptomů naopak výsledky CTP v indikaci MT nehrají žádnou roli a její přínos je často zpochybňován. V naší práci se zabýváme problematikou a možnostmi využití CTP právě u této skupiny pacientů.

V rámci první větve studie jsme hodnotili přesnost 3 typů nastavení výpočetních parametrů NeuroPerfusion Suite syngo.via SW pro CTP s cílem najít to, které by nejpřesněji predikovalo rozsah definitivního infarktu, a hlavně by nenadhodnotilo jeho rozsah. Právě nadhodnocení je totiž považováno za největší limitaci CTP u pacientů v časném časovém okně. Na základě výsledků naší práce žádné k testovaným nastavením není optimální pro predikci rozsahu definitivního infarktu. Avšak našli jsme nastavení, které nadhodnocovalo rozsah ischemického jádra nejméně a u nejmenšího procenta pacientů, a to považujeme za nejvhodnější.

Druhá větev se zabývala prediktory klinického výsledku v závislosti na rychlosti růstu ischemie v časně fázi od vzniku okluze do CTP i v pozdní fázi od CTP do kontrolního zobrazení. Zjistili jsme, že u pacientů s neuspokojivým klinickým výsledkem ischemie rostla rychlým tempem již od začátku okluze tepny a růst se nezastavil ani po technicky úspěšné MT. Na rozdíl od toho, u pacientů s dobrým klinickým výsledkem rostla ischemie pomaleji již od vzniku okluze tepny a po MT se její růst zastavil. Kromě tohoto zásadního rozdílu se skupina pacientů s neuspokojivým klinickým výsledkem odlišovala také věkem, hodnotou National Institute of Health Stroke Scale, hodnotou Alberta Stroke Program Early CT score, kolaterálním oběhem, objemem ischemického jádra na CTP a objemem definitivního infarktu. Nejsilnější vliv na klinický výsledek měla rychlost růstu ischemie v pozdní fázi a objem definitivního infarktu.

Summary

In patients with acute ischemic stroke, brain tissue viability is assessed using CT perfusion (CTP). In the case of occlusion of the large artery of the anterior territory lasting > 6 hours or of unknown duration, CTP results are one of the main indication criteria for causal treatment with mechanical thrombectomy (MT), which allows patients to achieve the best possible clinical outcome. In patients in the early time window < 6 hours from the onset of symptoms, CTP results do not play any role in the indication of MT, and its benefit is often questioned. In our work, we deal with the issues and possibilities of using CTP in this group of patients.

In the first part of the study, we evaluated the accuracy of 3 types of NeuroPerfusion Suite syngo.via SW calculation parameter settings for CTP with the aim of finding the one that would most accurately predict the extent of definitive infarction, and most importantly, would not overestimate its extent. Overestimation is considered to be the greatest limitation of CTP in patients in the early time window. According to our results, none of the tested settings is optimal for predicting the extent of a definitive infarct. However, we found the setting that overestimated the extent of the ischemic core the least and in the smallest percentage of patients, and we consider this one to be the most appropriate.

The second part dealt with predictors of clinical outcome depending on the ischemic growth rate in the early phase from the onset of occlusion to CTP and in the late phase from CTP to control imaging. We found that in patients with unsatisfactory clinical outcome, ischemia grew fast from the beginning of arterial occlusion, and the growth did not stop even after technically successful MT. In contrast, in patients with a good clinical outcome, ischemia grew more slowly from the onset of arterial occlusion and stopped growing after MT. In addition, the group of patients with an unsatisfactory clinical outcome also differed in age, National Institute of Health Stroke Scale value, Alberta Stroke Program Early CT score value, collateral circulation, ischemic core volume on CTP, and definitive infarct volume. The ischemic growth rate in the late phase and the volume of the definitive infarct had the strongest influence on the clinical outcome.

Odpovědi na stanovené hypotézy

1. Vzhledem k výsledkům naší pilotní studie nás zajímalo, jestli lze najít vhodnější nastavení výpočetních parametrů SW NeuroPerfusion suite (syngo.via) pro CTP, které by umožnilo spolehlivěji stanovit objem ischemického jádra, a hlavně by nenahodnotilo jeho rozsah u pacientů s okluzí velké tepny předního povodí (ACM a/nebo ACI) v časném časovém okně < 6 hodin od vzniku symptomů. Právě nadhodnocení objemu ischemického jádra je považováno za největší limitaci CTP v časném časovém okně. Dle naší hypotézy by toto mohlo být možné.

Odpověď: Ani jedno z námi testovaných 3 nastavení bohužel nepredikovalo definitivní infarkt optimálně. Avšak našli jsme nastavení, které nadhodnocovalo rozsah ischemického jádra u nejmenšího procenta pacientů, a to považujeme za nejvhodnější.

2. Jelikož relativně velká část pacientů s akutní iCMP při okluzi velké tepny předního povodí ani přes rychlou diagnostiku a kauzální léčbu MT nedosáhne dobrý klinický výsledek, zajímalo nás, jaké faktory ho ovlivňují. Předpokládali jsme, že jedním z nich je individuální rychlost růstu ischemie, a to jak v časně fázi od momentu uzávěru tepny po rekanalizaci, ale také i v pozdní fázi, po úspěšné rekanalizaci. Dle naší hypotézy se u části pacientů ani po MT růst ischemie nezastaví, a právě tito pacienti dosahují klinicky neuspokojivých výsledků. Pro stanovení rychlosti růstu ischemie jsou však nevyhnutné výsledky CTP. Domníváme se, že právě z tohoto důvodu může být CTP přínosná i u pacientů v časném okně < 6 hodin od začátku trvání symptomů, jelikož umožní vyselektovat pacienty, u nichž ischemie roste značným tempem a MT již tento růst nedokáže zastavit nebo podstatně zpomalit.

Odpověď: Našli jsme silné prediktory klinického výsledku. Nejsilnějším prediktorem je LIGR a objem definitivní infarktu. Dalšími silnými prediktory klinického výsledku jsou objem ischemického jádra na CTP, EIGR a ASPECTS. Kolaterální oběh byl nejslabším prediktorem z testovaných. Potvrdila se naše hypotéza, že u části pacientů se po MT růst ischemie nezastaví a pokračuje dál, a právě tito pacienti dosahují neuspokojivých klinických výsledků.

Seznam použité literatury

1. Aguilar MI, Brott TG. Update in intracerebral hemorrhage. *Neurohospitalist*. 2011;1(3):148-159.
2. Akhtar T, Shahjouei S, Zand R. Etiologies of simultaneous cerebral infarcts in multiple arterial territories: A simple literature-based pooled analysis. *Neurol India*. 2019;67(3): 692-695.
3. Albers GW, Lansberg MG, Kemp S, et al. A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3). *Int J Stroke*. 2017;12(8):896-905.
4. Alia C, Spalletti C, Lai S, et al. Neuroplastic Changes Following Brain Ischemia and their Contribution to Stroke Recovery: Novel Approaches in Neurorehabilitation. *Front Cell Neurosci*. 2017; 11:76.
5. Allen LM, Hasso AN, Handwerker J, Farid H. Sequence-specific MR imaging findings that are useful in dating ischemic stroke. *Radiographics*. 2012;32(5):1285-1299.
6. Almekhlafi MA, Kunz WG, Menon BK, et al. Imaging of Patients with Suspected Large-Vessel Occlusion at Primary Stroke Centers: Available Modalities and a Suggested Approach. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019;40(3):396-400.
7. Alves JE, Carneiro Â, Xavier J. Reliability of CT perfusion in the evaluation of the ischaemic penumbra. *Neuroradiol J*. 2014;27(1):91-95.
8. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355(6):549-559.
9. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke*. 2017;19(1):3-10.
10. Arakawa S, Saku Y, Ibayashi S, Nagao T, Fujishima M. Blood pressure control and recurrence of hypertensive brain hemorrhage. *Stroke*. 1998;29(9):1806-1809.
11. Arboix A, Alió J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr Cardiol Rev*. 2010;6(3):150-161.
12. Armstrong JR, Mosher BD. Aspiration pneumonia after stroke: intervention and prevention. *Neurohospitalist*. 2011;1(2):85-93.
13. Arsava EM, Vural A, Akpınar E, et al. The detrimental effect of aging on leptomeningeal collaterals in ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(3):421-426.

14. Austein F, Riedel C, Kerby T, et al. Comparison of Perfusion CT Software to Predict the Final Infarct Volume After Thrombectomy. *Stroke*. 2016;47(9):2311-2317.
15. Aygun N, Masaryk TJ. Diagnostic imaging for intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am*. 2002;13(3):313-vi.
16. Bala F, Ospel J, Mulpur B, et al. Infarct Growth despite Successful Endovascular Reperfusion in Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2021;42(8):1472-1478.
17. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke*. 2007;38(3):1091-1096.
18. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*. 2000;355(9216):1670-1674.
19. Bardutzky J, Schwab S. Antiedema therapy in ischemic stroke. *Stroke*. 2007;38(11):3084-3094.
20. Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis*. 2001;11 Suppl 1:2-8.
21. Bathla G, Limaye K, Policeni B, Klotz E, Juergens M, Derdeyn C. Achieving comparable perfusion results across vendors. The next step in standardizing stroke care: a technical report. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(12):1257-1260.
22. Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021;6(1): I-LXII.
23. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017;120(3):472-495.
24. Boned S, Padroni M, Rubiera M, et al. Admission CT perfusion may overestimate initial infarct core: the ghost infarct core concept. *J Neurointerv Surg*. 2017;9(1):66-69.
25. Bonneville F. Imaging of cerebral venous thrombosis. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95(12):1145-1150.
26. Boussier MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol*. 2007;6(2):162-170.

27. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke*. 1993;24(7):987-993.
28. Broughton BR, Reutens DC, Sobey CG. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. *Stroke*. 2009;40(5): e331-e339.
29. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20(7):864-870.
30. Buck BH, Akhtar N, Alrohimi A, Khan K, Shuaib A. Stroke mimics: incidence, aetiology, clinical features and treatment. *Ann Med*. 2021;53(1):420-436.
31. Buxbaum LJ, Ferraro MK, Veramonti T, et al. Hemispatial neglect: Subtypes, neuroanatomy, and disability. *Neurology*. 2004;62(5):749-756.
32. Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR, et al. Ischaemic stroke. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):70.
33. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43(6):1711-1737.
34. Caplan LR. "Top of the basilar" syndrome. *Neurology*. 1980;30(1):72-79.
35. Cohen-Gadol AA, Bohnstedt BN. Recognition and evaluation of nontraumatic subarachnoid hemorrhage and ruptured cerebral aneurysm. *Am Fam Physician*. 2013;88(7):451-456.
36. Coppens M, Eikelboom JW, Hart RG, et al. The CHA2DS2-VASc score identifies those patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score of 1 who are unlikely to benefit from oral anticoagulant therapy. *Eur Heart J*. 2013;34(3):170-176.
37. Cortnum S, Sørensen P, Jørgensen J. Determining the sensitivity of computed tomography scanning in early detection of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2010;66(5):900-903.
38. Davis SM, Donnan GA. Why lacunar syndromes are different and important. *Stroke*. 2004;35(7):1780-1781.
39. Dastur CK, Yu W. Current management of spontaneous intracerebral haemorrhage. *Stroke Vasc Neurol*. 2017;2(1):21-29.

40. Demeestere J, Wouters A, Christensen S, Lemmens R, Lansberg MG. Review of Perfusion Imaging in Acute Ischemic Stroke: From Time to Tissue. *Stroke*. 2020;51(3):1017-1024.
41. Dhundass S, Savatovsky J, Duron L, et al. Improved detection and characterization of arterial occlusion in acute ischemic stroke using contrast enhanced MRA. *J Neuroradiol*. 2020;47(4):278-283.
42. Dior U, Shelef I, Joshua B, Gluck O, Puterman M. Arachnoid granulation masquerading as lateral sinus vein thrombosis. *Isr Med Assoc J*. 2012;14(3):198-199
43. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci*. 1999;22(9):391-397.
44. Dressing A, Martin M, Beume LA, et al. The correlation between apraxia and neglect in the right hemisphere: A voxel-based lesion-symptom mapping study in 138 acute stroke patients. *Cortex*. 2020; 132:166-179.
45. Dubosh NM, Bellolio MF, Rabinstein AA, Edlow JA. Sensitivity of Early Brain Computed Tomography to Exclude Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47(3):750-755.
46. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384(9958):1929-1935.
47. Fabritius MP, Wölfer TA, Herzberg M, et al. Course of Early Neurologic Symptom Severity after Endovascular Treatment of Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Stroke: Association with Baseline Multiparametric CT Imaging and Clinical Parameters. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(7):1272.
48. Fahmi F, Marquering HA, Streekstra GJ, et al. Differences in CT perfusion summary maps for patients with acute ischemic stroke generated by 2 software packages. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33(11):2074-2080.
49. Farid J, Amin R, Sheikh MA, et al. Prevalence and prediction of pressure ulcers in admitted stroke patients in a tertiary care hospital. *J Tissue Viability*. 2022;31(4):768-775.
50. Farzin B, Fahed R, Guilbert F, et al. Early CT changes in patients admitted for thrombectomy: Intrarater and interrater agreement. *Neurology*. 2016;87(3):249-256.
51. Fassen BACM, Heijboer RJJ, Hulsmans FH, Kwee RM. CT Angiography in Evaluating Large-Vessel Occlusion in Acute Anterior Circulation Ischemic

- Stroke: Factors Associated with Diagnostic Error in Clinical Practice. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(4):607-611.
52. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke.* 2005;36(12):2773-2780.
 53. Frazer D, Ahuja A, Watkins L, Cipolotti L. Coiling versus clipping for the treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a longitudinal investigation into cognitive outcome. *Neurosurgery.* 2007;60(3):434-442.
 54. Fugate JE. Anoxic-Ischemic Brain Injury. *Neurol Clin.* 2017;35(4):601-611.
 55. Futrell N. Lacunar infarction: embolism is the key. *Stroke.* 2004;35(7):1778-1779.
 56. Garcia-Martin G, Alcover-Sanchez B, Wandosell F, Cubelos B. Pathways Involved in Remyelination after Cerebral Ischemia. *Curr Neuropharmacol.* 2022;20(4):751-765.
 57. Garcia-Tornel A, Carvalho V, Boned S, et al. Improving the Evaluation of Collateral Circulation by Multiphase Computed Tomography Angiography in Acute Stroke Patients Treated with Endovascular Reperfusion Therapies. *Interv Neurol.* 2016;5(3-4):209-217.
 58. Garetier M, Rousset J, Pearson E, et al. Value of spontaneous hyperdensity of cerebral venous thrombosis on helical CT. *Acta Radiol.* 2014;55(10):1245-1252.
 59. GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators, Feigin VL, Nguyen G, et al. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med.* 2018;379(25):2429-2437.
 60. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795-820.
 61. Geuskens RR, Borst J, Lucas M, et al. Characteristics of Misclassified CT Perfusion Ischemic Core in Patients with Acute Ischemic Stroke. *PLoS One.* 2015;10(11): e0141571.
 62. Gill JS, Zezulka AV, Shipley MJ, Gill SK, Beevers DG. Stroke and alcohol consumption. *N Engl J Med.* 1986;315(17):1041-1046.
 63. Giotta Lucifero A, Baldoncini M, Bruno N, et al. Microsurgical Neurovascular Anatomy of the Brain: The Posterior Circulation (Part II). *Acta Biomed.* 2021;92(S4): e2021413.

64. González Delgado M, Bogousslavsky J. Superficial middle cerebral artery territory infarction. *Front Neurol Neurosci*. 2012; 30:111-114.
65. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723-1731.
66. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2022;53(7):e282-e361.
67. Hakim AM. Ischemic penumbra: the therapeutic window. *Neurology*. 1998;51(3 Suppl 3): S44-S46.
68. Hakimelahi R, Vachha BA, Copen WA, et al. Time and diffusion lesion size in major anterior circulation ischemic strokes. *Stroke*. 2014;45(10):2936-2941.
69. Halliday A, Harrison M, Hayter E, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9746):1074-1084.
70. Haussen DC, Dehkharghani S, Rangaraju S, et al. Automated CT Perfusion Ischemic Core Volume and Noncontrast CT ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score): Correlation and Clinical Outcome Prediction in Large Vessel Stroke. *Stroke*. 2016;47(9):2318-2322.
71. Heiss WD. Cerebral blood flow: physiology, pathophysiology and pharmacological effects. *Adv Otorhinolaryngol*. 1981; 27:26-39.
72. Hillbom M, Numminen H, Juvela S. Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke. *Stroke*. 1999;30(11):2307-2312.
73. Hoving JW, Marquering HA, Majoie CBLM, et al. Volumetric and Spatial Accuracy of Computed Tomography Perfusion Estimated Ischemic Core Volume in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2018;49(10):2368-2375.
74. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*. 2007;369(9558):293-298.
75. Chieng JSL, Singh DR, Chawla A, Peh WC. The hyperdense vessel sign in cerebral computed tomography: pearls and pitfalls. *Singapore Med J*. 2020;61(5):230-237.

76. Chen TY, Chen CY, Yen CH, et al. Acute parietal lobe infarction presenting as Gerstmann's syndrome and cognitive decline mimicking senile dementia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013; 9:937-940.
77. Choudhury GR, Ding S. Reactive astrocytes and therapeutic potential in focal ischemic stroke. *Neurobiol Dis*. 2016; 85:234-244.
78. Christoforidis GA, Mohammad Y, Kehagias D, Avutu B, Slivka AP. Angiographic assessment of pial collaterals as a prognostic indicator following intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(7):1789-1797.
79. Chung JW, Park SH, Kim N, et al. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification and vascular territory of ischemic stroke lesions diagnosed by diffusion-weighted imaging. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(4): e001119.
80. Idiculla PS, Gurala D, Palanisamy M, Vijayakumar R, Dhandapani S, Nagarajan E. Cerebral Venous Thrombosis: A Comprehensive Review. *Eur Neurol*. 2020;83(4):369-379.
81. Indja B, Woldendorp K, Vallely MP, Grieve SM. Silent Brain Infarcts Following Cardiac Procedures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(9): e010920.
82. Jensen-Kondering U, Riedel C, Jansen O. Hyperdense artery sign on computed tomography in acute ischemic stroke. *World J Radiol*. 2010;2(9):354-357
83. Jiang B, Ball RL, Michel P, et al. Factors influencing infarct growth including collateral status assessed using computed tomography in acute stroke patients with large artery occlusion. *Int J Stroke*. 2019;14(6):603-612.
84. Jin WN, Shi SX, Li Z, et al. Depletion of microglia exacerbates postischemic inflammation and brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(6):2224-2236.
85. Johnson W, Onuma O, Owolabi M, Sachdev S. Stroke: a global response is needed. *Bull World Health Organ*. 2016;94(9):634-634A.
86. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med*. 2018;379(3):215-225.
87. Jovin TG, Saver JL, Ribo M, et al. Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods. *Int J Stroke*. 2017;12(6):641-652.

88. Karhi S, Tähtinen O, Aherto J, et al. Effect of different thresholds for CT perfusion volumetric analysis on estimated ischemic core and penumbral volumes. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249772.
89. Keep RF, Hua Y, Xi G. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets. *Lancet Neurol*. 2012;11(8):720-731
90. Kent DM, Saver JL, Ruthazer R, et al. Risk of Paradoxical Embolism (RoPE)-Estimated Attributable Fraction Correlates With the Benefit of Patent Foramen Ovale Closure: An Analysis of 3 Trials. *Stroke*. 2020;51(10):3119-3123.
91. Kheiralla OAM. Artery of Percheron infarction a rare anatomical variant and a diagnostic challenge: Case report. *Radiol Case Rep*. 2020;16(1):22-29.
92. Kikuta S, Iwanaga J, Kusukawa J, Tubbs RS. Triangles of the neck: a review with clinical/surgical applications. *Anat Cell Biol*. 2019;52(2):120-127.
93. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(5): e1-e88.
94. Koliass AG, Sen J, Belli A. Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: putative mechanisms and novel approaches. *J Neurosci Res*. 2009;87(1):1-11.
95. Kongbunkiat K, Wilson D, Kasemsap N, et al. Leukoaraiosis, intracerebral hemorrhage, and functional outcome after acute stroke thrombolysis. *Neurology*. 2017;88(7):638-645.
96. Konstas AA, Minaeian A, Ross IB. Mechanical Thrombectomy in Wake-Up Strokes: A Case Series Using Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for Patient Selection. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(7):1609-1614.
97. Konstas AA, Goldmakher GV, Lee TY, Lev MH. Theoretic basis and technical implementations of CT perfusion in acute ischemic stroke, part 1: Theoretic basis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(4):662-668.
98. Koopman MS, Berkhemer OA, Geuskens RREG, et al. Comparison of three commonly used CT perfusion software packages in patients with acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(12):1249-1256.
99. Kremenova K, Holesta M, Peisker T, et al. Is limited-coverage CT perfusion helpful in treatment decision-making in patients with acute ischemic stroke? *Quant Imaging Med Surg*. 2020;10(10):1908-1916.

100. Kudo K, Sasaki M, Yamada K, et al. Differences in CT perfusion maps generated by different commercial software: quantitative analysis by using identical source data of acute stroke patients. *Radiology*. 2010;254(1):200-209.
101. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7609.
102. Lefkovits J, Davis SM, Rossiter SC, et al. Acute stroke outcome: effects of stroke type and risk factors. *Aust N Z J Med*. 1992;22(1):30-35.
103. Liang L, Korogi Y, Sugahara T, et al. Evaluation of the intracranial dural sinuses with a 3D contrast-enhanced MP-RAGE sequence: prospective comparison with 2D-TOF MR venography and digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(3):481-492.
104. Lieshout JH, Dibué-Adjei M, Cornelius JF, et al. An introduction to the pathophysiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev*. 2018;41(4):917-930.
105. Lima A, Haussen DC, Rebello LC, et al. Endovascular Therapy for Large Vessel Stroke in the Elderly: Hope in the New Stroke Era. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42(5-6):421-427.
106. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27(10):1760-1764.
107. Lin L, Yang J, Chen C, et al. Association of Collateral Status and Ischemic Core Growth in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Neurology*. 2021;96(2): e161-e170.
108. Lindsberg PJ, Roine RO. Hyperglycemia in acute stroke. *Stroke*. 2004;35(2):363-364.
109. Liu S, Levine SR, Winn HR. Targeting ischemic penumbra: part I - from pathophysiology to therapeutic strategy. *J Exp Stroke Transl Med*. 2010;3(1):47-55.
110. Lui YW, Tang ER, Allmendinger AM, Spektor V. Evaluation of CT perfusion in the setting of cerebral ischemia: patterns and pitfalls. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(9):1552-1563.
111. Ma H, Parsons MW, Christensen S, et al. A multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled Phase III study to investigate Extending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND). *Int J Stroke*. 2012;7(1):74-80.
112. Maas MB, Lev MH, Ay H, et al. Collateral vessels on CT angiography predict outcome in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40(9):3001-3005.

113. Marcolini E, Hine J. Approach to the Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage. *West J Emerg Med.* 2019;20(2):203-211
114. Magistretti PJ, Allaman I. A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging. *Neuron.* 2015;86(4):883-901.
115. Malikova H, Kremenova K, Budera P, et al. Silent strokes after thoracoscopic epicardial ablation and catheter ablation for atrial fibrillation: not all lesions are permanent on follow-up magnetic resonance imaging. *Quant Imaging Med Surg.* 2021;11(7):3219-3233.
116. Malikova H, Weichet J. Diagnosis of Ischemic Stroke: As Simple as Possible. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(6):1452.
117. Mangla R, Ekholm S, Jahromi BS, Almast J, Mangla M, Westesson PL. CT perfusion in acute stroke: know the mimics, potential pitfalls, artifacts, and technical errors. *Emerg Radiol.* 2014;21(1):49-65.
118. Martini SR, Flaherty ML, Brown WM, et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage differ according to hemorrhage location. *Neurology.* 2012;79(23):2275-2282.
119. Martins N, Aires A, Mendez B, et al. Ghost Infarct Core and Admission Computed Tomography Perfusion: Redefining the Role of Neuroimaging in Acute Ischemic Stroke. *Interv Neurol.* 2018;7(6):513-521.
120. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1011-1021.
121. Mazzei MA, Preda L, Cianfoni A, Volterrani L. CT perfusion: technical developments and current and future applications. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:397521.
122. Mendez AA, Quispe-Orozco D, Dandapat S, et al. Overestimation of core infarct by computed tomography perfusion in the golden hour. *Brain Circ.* 2020;6(3):211-214.
123. Menon BK, Smith EE, Coutts SB, et al. Leptomeningeal collaterals are associated with modifiable metabolic risk factors. *Ann Neurol.* 2013;74(2):241-248.
124. Miteff F, Levi CR, Bateman GA, Spratt N, McElduff P, Parsons MW. The independent predictive utility of computed tomography angiographic collateral status in acute ischaemic stroke. *Brain.* 2009;132(Pt 8):2231-2238.

125. Mokin M, Ansari SA, McTaggart RA, et al. Indications for thrombectomy in acute ischemic stroke from emergent large vessel occlusion (ELVO): report of the SNIS Standards and Guidelines Committee. *J Neurointerv Surg.* 2019;11(3):215-220.
126. Molad J. CT Perfusion: More Than What You Thought. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2021;42(1):73-74.
127. Morais Filho AB, Rego TLH, Mendonça LL, et al. The pathophysiology of spontaneous hemorrhagic stroke: a systematic review. *Rev Neurosci.* 2021;32(6):631-658.
128. Moreau F, Asdaghi N, Modi J, Goyal M, Coutts SB. Magnetic Resonance Imaging versus Computed Tomography in Transient Ischemic Attack and Minor Stroke: The More You See the More You Know. *Cerebrovasc Dis Extra.* 2013;3(1):130-136
129. Moreton FC, Düring M, Phan T, et al. Arterial branching and basal ganglia lacunes: A study in pure small vessel disease. *Eur Stroke J.* 2017;2(3):264-271.
130. Mullins ME, Schaefer PW, Sorensen AG, et al. CT and conventional and diffusion-weighted MR imaging in acute stroke: study in 691 patients at presentation to the emergency department. *Radiology.* 2002;224(2):353-360.
131. Murphy SJ, Werring DJ. Stroke: causes and clinical features. *Medicine (Abingdon).* 2020;48(9):561-566.
132. Nagel S, Herweh C, Pfaff JAR, et al. Simplified selection criteria for patients with longer or unknown time to treatment predict good outcome after mechanical thrombectomy. *J Neurointerv Surg.* 2019;11(6):559-562.
133. Nagel S, Sinha D, Day D, et al. e-ASPECTS software is non-inferior to neuroradiologists in applying the ASPECT score to computed tomography scans of acute ischemic stroke patients. *Int J Stroke.* 2017;12(6):615-622.
134. Nannoni S, Ricciardi F, Strambo D, et al. Correlation between ASPECTS and Core Volume on CT Perfusion: Impact of Time since Stroke Onset and Presence of Large-Vessel Occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2021;42(3):422-428.
135. Nannoni S, Sirimarco G, Cereda CW, et al. Determining factors of better leptomeningeal collaterals: a study of 857 consecutive acute ischemic stroke patients. *J Neurol.* 2019;266(3):582-588.
136. Neumann J, Šaňák D, Tomek A, et al. Doporučený postup pro intravenózní trombolýzu v léčbě akutního mozkového infarktu — Verze 2021. *Cesk. Slov. Neurol.N.* 2021; 84/117(4):291–9.

137. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med.* 2018;378(1):11-21.
138. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, Barnett HJM, Taylor DW, et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med.* 1991;325(7):445-453.
139. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010;376(9735):112-123.
140. OECD. *Health at a Glance 2021: OECD Indicators*; OECD Publishing: Paris, France, 2021; pp. 166–167
141. Olive-Gadea M, Martins N, Boned S, et al. Baseline ASPECTS and e-ASPECTS Correlation with Infarct Volume and Functional Outcome in Patients Undergoing Mechanical Thrombectomy. *J Neuroimaging.* 2019;29(2):198-202.
142. Olivot JM, Heit JJ, Mazighi M, et al. What predicts poor outcome after successful thrombectomy in early time window? *J Neurointerv Surg.* 2022;14(11):1051-1055.
143. Osgood ML. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Review of the Pathophysiology and Management Strategies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021;21(9):50.
144. Osmancik P, Herman D, Kacer P, et al. The Efficacy and Safety of Hybrid Ablations for Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021;7(12):1519-1529.
145. Owens WB. Blood pressure control in acute cerebrovascular disease. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13(3):205-211.
146. Park H, Jeong YS, Lee SH, et al. Clinical prognosis of isolated anterior cerebral artery territory infarction: a retrospective study. *BMC Neurol.* 2021;21(1):171.
147. Payabvash S, Souza LC, Wang Y, et al. Regional ischemic vulnerability of the brain to hypoperfusion: the need for location specific computed tomography perfusion thresholds in acute stroke patients. *Stroke.* 2011;42(5):1255-1260.
148. Peisker T, Vaško P, Mikulenka P, et al. Clinical and radiological factors predicting stroke outcome after successful mechanical intervention in anterior circulation. *Eur Heart J Suppl.* 2022;24 (Suppl B): B48-B52.
149. Peng Y, Ngo L, Hay K, Alghamry A, Colebourne K, Ranasinghe I. Long-Term Survival, Stroke Recurrence, and Life Expectancy After an Acute Stroke in

- Australia and New Zealand From 2008-2017: A Population-Wide Cohort Study. *Stroke*. 2022;53(8):2538-2548.
150. Pérez-Pelegrí M, Biarnés C, Thió-Henestrosa S, et al. Higher agreement in endovascular treatment decision-making than in parametric quantifications among automated CT perfusion software packages in acute ischemic stroke. *J Xray Sci Technol*. 2021;29(5):823-834.
 151. Petrella JR, Provenzale JM. MR perfusion imaging of the brain: techniques and applications. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;175(1):207-219.
 152. Pluta RM, Dejam A, Grimes G, Gladwin MT, Oldfield EH. Nitrite infusions to prevent delayed cerebral vasospasm in a primate model of subarachnoid hemorrhage. *JAMA*. 2005;293(12):1477-1484.
 153. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12): e344-e418.
 154. Prince EA, Ahn SH. Basic vascular neuroanatomy of the brain and spine: what the general interventional radiologist needs to know. *Semin Intervent Radiol*. 2013;30(3):234-239.
 155. Provost C, Soudant M, Legrand L, et al. Magnetic Resonance Imaging or Computed Tomography Before Treatment in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019;50(3):659-664.
 156. Pühr-Westerheide D, Tiedt S, Rotkopf LT, et al. Clinical and Imaging Parameters Associated With Hyperacute Infarction Growth in Large Vessel Occlusion Stroke. *Stroke*. 2019;50(10):2799-2804.
 157. Radu RA, Terecoasă EO, Băjenaru OA, Tiu C. Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? *Clin Neurol Neurosurg*. 2017; 159:93-106.
 158. Regenhardt RW, González RG, He J, Lev MH, Singhal AB. Symmetric CTA Collaterals Identify Patients with Slow-progressing Stroke Likely to Benefit from Late Thrombectomy. *Radiology*. 2022;302(2):400-407.
 159. Regenhardt RW, Lev MH, He J, et al. Symmetric collateral pattern on CTA predicts favorable outcomes after endovascular thrombectomy for large vessel occlusion stroke. *PLoS One*. 2023;18(5): e0284260.
 160. Rennert RC, Wali AR, Steinberg JA, et al. Epidemiology, Natural History, and Clinical Presentation of Large Vessel Ischemic Stroke. *Neurosurgery*. 2019;85(suppl_1): S4-S8.

161. Ribo M, Flores A, Mansilla E, et al. Age-adjusted infarct volume threshold for good outcome after endovascular treatment. *J Neurointerv Surg*. 2014;6(6):418-422.
162. Rivero Rodríguez D, Scherle Matamoros C, Cúe LF, Miranda Hernández JL, Pernas Sánchez Y, Pérez Nellar J. Predictor's of Mortality in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage and Rebleeding. *Neurol Res Int*. 2015; 2015:545407.
163. Rodrigues GM, Mohammaden MH, Haussen DC, et al. Ghost infarct core following endovascular reperfusion: A risk for computed tomography perfusion misguided selection in stroke. *Int J Stroke*. 2021;17474930211056228.
164. Roh JK, Kim KK, Han MH, et al. Magnetic resonance imaging in brainstem ischemic stroke. *J Korean Med Sci*. 1991;6(4):355-361.
165. Rocha M, Jovin TG. Fast Versus Slow Progressors of Infarct Growth in Large Vessel Occlusion Stroke: Clinical and Research Implications. *Stroke*. 2017;48(9):2621-2627.
166. Román LS, Menon BK, Blasco J, et al. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol*. 2018;17(10):895-904.
167. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics. *Circulation*. 2008;117(4): e25-e146.
168. Rotem SH, Mor S, Chen B, et al. Infarct Core Reliability by CT Perfusion is a Time-Dependent Phenomenon. *J Neuroimaging*. 2020;30(2):240-245.
169. Rymer MM. Hemorrhagic stroke: intracerebral hemorrhage. *Mo Med*. 2011;108(1):50-54.
170. Ryu WS, Woo SH, Schellingerhout D, et al. Stroke outcomes are worse with larger leukoaraiosis volumes. *Brain*. 2017;140(1):158-170.
171. Saba L, Raz E. (2016). *Neurovascular Imaging || Patterns of Ischemic Stroke: From Lacunar to Territorial to Multiple Embolic to Watershed Hypotensive*. 10.1007/978-1-4614-9029-6(Chapter 27), 329–362.
172. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-1722.
173. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American

- Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-2089.
174. Salazar JD, Wityk RJ, Grega MA, et al. Stroke after cardiac surgery: short- and long-term outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2001;72(4):1195-1202.
175. Šaňák D, Mikulík R, Tomek A, et al. Doporučení pro mechanickou trombektomii akutního mozkového infarktu – verze 2019. *Ces Slov Neurol Neurochir* 2019; 82:700-705.
176. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(4):1158-1192.
177. Sarraj A, Hassan AE, Grotta J, et al. Early Infarct Growth Rate Correlation With Endovascular Thrombectomy Clinical Outcomes: Analysis From the SELECT Study. *Stroke*. 2021;52(1):57-69.
178. Saver JL. Time is brain--quantified. *Stroke*. 2006;37(1):263-266.
179. Sennfält S, Norrving B, Petersson J, Ullberg T. Long-Term Survival and Function After Stroke. *Stroke*. 2018; STROKEAHA118022913.
180. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet*. 2007;369(9570):1347-1355.
181. Shimoda M, Hoshikawa K, Shiramizu H, Oda S, Matsumae M. Problems with diagnosis by fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010;50(7):530-537.
182. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*. 1989;298(6676):789-794.
183. Schaefer PW. Applications of DWI in clinical neurology. *J Neurol Sci*. 2001;186 Suppl 1: S25-S35.
184. Silvis SM, de Sousa DA, Ferro JM, Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(9):555-565.
185. Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov KV, Gerzanich V. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol*. 2007;6(3):258-268.
186. Smith E, Delargy M. Locked-in syndrome. *BMJ*. 2005;330(7488):406-409.

187. Smith EE, Saposnik G, Biessels GJ, et al. Prevention of Stroke in Patients With Silent Cerebrovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(2): e44-e71.
188. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 2017;377(11):1033-1042.
189. Stoner KE, Abode-Iyamah KO, Grosland NM, Howard MA 3rd. Volume of Brain Herniation in Patients with Ischemic Stroke After Decompressive Craniectomy. *World Neurosurg*. 2016; 96:101-106.
190. Strilciuc S, Grad DA, Radu C, et al. The economic burden of stroke: a systematic review of cost of illness studies. *J Med Life*. 2021;14(5):606-619.
191. Talbot K, Wright M, Keeling D. Normal d-dimer levels do not exclude the diagnosis of cerebral venous sinus thrombosis. *J Neurol*. 2002;249(11):1603-1604.
192. Tan IY, Demchuk AM, Hopyan J, et al. CT angiography clot burden score and collateral score: correlation with clinical and radiologic outcomes in acute middle cerebral artery infarct. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(3):525-531.
193. Teasell RW, Foley NC, Bhogal SK, Speechley MR. An evidence-based review of stroke rehabilitation. *Top Stroke Rehabil*. 2003;10(1):29-58.
194. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med*. 2018;379(7):611-622.
195. Tsang ACO, Lenck S, Hilditch C, et al. Automated CT Perfusion Imaging Versus Non-contrast CT for Ischemic Core Assessment in Large Vessel Occlusion. *Clin Neuroradiol*. 2020;30(1):109-114.
196. Turc G, Bhogal P, Fischer U, et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *J Neurointerv Surg*. 2019; neurintsurg-2018-014569.
197. Ulivi L, Squitieri M, Cohen H, Cowley P, Werring DJ. Cerebral venous thrombosis: a practical guide. *Pract Neurol*. 2020;20(5):356-367.
198. Verma RK, Kottke R, Anderegg L, et al. Detecting subarachnoid hemorrhage: comparison of combined FLAIR/SWI versus CT. *Eur J Radiol*. 2013;82(9):1539-1545.

199. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723-1731.
200. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007;6(7):611-619.
201. Vermeer SE, Sandee W, Algra A, et al. Impaired glucose tolerance increases stroke risk in nondiabetic patients with transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *Stroke*. 2006;37(6):1413-1417.
202. Vymazal J, Rulseh AM, Keller J, Janouskova L. Comparison of CT and MR imaging in ischemic stroke. *Insights Imaging*. 2012;3(6):619-627.
203. Walker BS, Shah LM, Osborn AG. Calcified cerebral emboli, a "do not miss" imaging diagnosis: 22 new cases and review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(8):1515-1519.
204. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013;369(1):11-19.
205. Wardlaw JM. What causes lacunar stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(5):617-619.
206. Weill C, Suissa L, Darcourt J, Mahagne MH. The Pathophysiology of Watershed Infarction: A Three-Dimensional Time-of-Flight Magnetic Resonance Angiography Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(9):1966-1973.
207. Welty TE, Horner TG. Pathophysiology and treatment of subarachnoid hemorrhage. *Clin Pharm*. 1990;9(1):35-39.
208. Wetzel SG, Kirsch E, Stock KW, Kolbe M, Kaim A, Radue EW. Cerebral veins: comparative study of CT venography with intraarterial digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20(2):249-255.
209. Wheaton AJ, Miyazaki M. Non-contrast enhanced MR angiography: physical principles. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36(2):286-304.
210. Whiteley WN, Emberson J, Lees KR, et al. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2016;15(9):925-933.
211. Wilkins RH. Cerebral vasospasm in conditions other than subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am*. 1990;1(2):329-334.
212. Wilterdink JL, Furie KL, Easton JD. Cardiac evaluation of stroke patients. *Neurology*. 1998;51(3 Suppl 3): S23-S26.

213. Woodruff TM, Thundyil J, Tang SC, Sobey CG, Taylor SM, Arumugam TV. Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke. *Mol Neurodegener.* 2011;6(1):11
214. Wouters A, Christensen S, Straka M, et al. A Comparison of Relative Time to Peak and Tmax for Mismatch-Based Patient Selection. *Front Neurol.* 2017; 8:539.
215. Xiong Y, Huang CC, Fisher M, Hackney DB, Bhadelia RA, Selim MH. Comparison of Automated CT Perfusion Softwares in Evaluation of Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(12):104392.
216. Yilmaz A, Kizilay Z, Ozkul A, Çirak B. Pure Motor Stroke Secondary to Cerebral Infarction of Recurrent Artery of Heubner after Mild Head Trauma: A Case Report. *Open Access Maced J Med Sci.* 2016;4(1):139-141.
217. Yoo AJ, Soomro J, Andersson T, et al. Benchmarking the Extent and Speed of Reperfusion: First Pass TIC1 2c-3 Is a Preferred Endovascular Reperfusion Endpoint. *Front Neurol.* 2021;12: 669934.
218. Yu AY, Zerna C, Assis Z, et al. Multiphase CT angiography increases detection of anterior circulation intracranial occlusion. *Neurology.* 2016;87(6):609-616.
219. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke.* 2013;44(9):2650-2663.
220. Zhang H, Prabhakar P, Sealock R, Faber JE. Wide genetic variation in the native pial collateral circulation is a major determinant of variation in severity of stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010;30(5):923-934.
221. Zhao J, Xuan NX, Cui W, Tian BP. Neurogenic pulmonary edema following acute stroke: The progress and perspective. *Biomed Pharmacother.* 2020; 130:110478
222. Zhou Y, Jiang H, Wei H, Liu L, Zhou C, Ji X. Venous stroke-a stroke subtype that should not be ignored. *Front Neurol.* 2022; 13:1019671.
223. Zi WJ, Shuai J. Cortisol as a prognostic marker of short-term outcome in chinese patients with acute ischemic stroke. *PLoS One.* 2013;8(9): e72758.
224. Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12(12):723-738.
225. Zussman B, Jabbour P, Talekar K, Gorniak R, Flanders AE. Sources of variability in computed tomography perfusion: implications for acute stroke management. *Neurosurg Focus.* 2011;30(6):E8.

Seznam publikací doktoranda

Odborné publikace vzniklé v souvislosti s touto prací (řazeno sestupně)

Malikova J, **Kremenova K**, Lukavsky J, Holesta M, Lauer D, Koznar B, Weichet J. Early and late infarct growth rate in ischemic stroke patients after successful endovascular treatment in early time window: correlation of imaging and clinical factors with clinical outcome. *Quant Imaging Med Surg.* 2023 Sep; 13(9), 5770-5782. (IF 2,8)

Kremenova K, Lukavsky J, Holesta M, Peisker T, Lauer D, Weichet J, Malikova H. CT Brain Perfusion in the Prediction of Final Infarct Volume: A Prospective Study of Different Software Settings for Acute Ischemic Core Calculation. *Diagnostics (Basel).* 2022 Sep; 12(10):2290. (IF 3,6)

Kremenova K, Holesta M, Peisker T, Girska D, Weichet J, Lukavsky J, Malikova H. Is limited-coverage CT perfusion helpful in treatment decision-making in patients with acute ischemic stroke? *Quant Imaging Med Surg.* 2020 Oct; 10(10): 1908-1916. (IF 3,8)

Ostatní publikace (řazeno sestupně)

Fiore G, Bertani GA, Conte G, Ferrante E, Tariciotti L, Kuhn E, Runza L, Pluderi M, Borsa S, Caroli M, Sala E, Platania G, **Kremenova K**, Ferrero S, Triulzi FM, Mantovani G, Locatelli M. Predicting tumor consistency and extent of resection in non-functioning pituitary tumors. *Pituitary.* 2023 Apr; 26(2): 209-220. (IF 3,6)

Peisker T, Vaško P, Mikulenka P, Lauer D, Kožnar B, Sulženko J, Roháč F, Kučera D, Girska D, **Kremeňová K**, Widimský P, Štětkářová I. Clinical and radiological factors predicting stroke outcome after successful mechanical intervention in anterior circulation. *Eur Heart J Suppl.* 2022 Mar 30; 24 (Suppl B): B48-B52. (IF 1,5)

Malikova H, **Kremenova K**, Budera P, Herman D, Weichet J, Lukavsky J, Osmancik P. Silent strokes after thoracoscopic epicardial ablation and catheter ablation for atrial fibrillation: not all lesions are permanent on follow-up magnetic resonance imaging. *Quant Imaging Med Surg.* 2021 Jul; 11(7): 3219-3233. (IF 4,6)

Osmancik P, Herman D, Kacer P, Rizov V, Vesela J, Rakova R, Karch J, Susankova M, Znojilova L, Fojt R, Prodanov P, **Kremenova K**, Malikova H, Peisker T, Stros P, Curila K, Javurkova A, Raudenska J, Budera P. The Efficacy and Safety of Hybrid Ablations for Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021 Dec; 7(12): 1519-1529. (IF 6,1)

Original Article

Early and late infarct growth rate in ischemic stroke patients after successful endovascular treatment in early time window: correlation of imaging and clinical factors with clinical outcome

Hana Malikova^{1,2^}, Karin Křemenova^{1^}, Jiri Lukavsky^{3^}, Michal Holesta^{1^}, David Lauer^{1,4^}, Boris Koznar⁵, Jiri Weichet^{1^}

¹Department of Radiology and Nuclear Medicine, Third Faculty of Medicine, Charles University and Faculty Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Czech Republic; ²Institute of Anatomy, Second Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic; ³Institute of Psychology, Czech Academy of Sciences, Prague, Czech Republic; ⁴Neurology Department, Third Faculty of Medicine, Charles University and Faculty Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Czech Republic; ⁵Cardiology Department, Third Faculty of Medicine, Charles University and Faculty Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Czech Republic

Contributions: (I) Conception and design: H Malikova, J Weichet; (II) Administrative support: K Kremenova, D Lauer, M Holesta; (III) Provision of study materials or patients: K Kremenova, D Lauer, M Holesta, B Koznar; (IV) Collection and assembly of data: H Malikova, K Kremenova, M Holesta, B Koznar, D Lauer; (V) Data analysis and interpretation: H Malikova, K Kremenova, J Lukavsky, D Lauer; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval of manuscript: All authors.

Correspondence to: Hana Malikova, MD, PhD. Department of Radiology and Nuclear Medicine, Third Faculty of Medicine, Charles University, Faculty Hospital Kralovske Vinohrady, Srobarova 1150/50, 100 34 Prague, Czech Republic; Institute of Anatomy, Second Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic. Email: hana.malikova@fnkv.cz.

Background: The prospective study assessed infarct growth rate (IGR) in acute ischemic stroke (AIS) with large vessel occlusion (LVO) after recanalization in early time window. Early IGR (EIGR) and late IGR (LIGR) were correlated with imaging and clinical data; we searched for outcome predictors.

Methods: We included 71 consecutive patients. Subjects underwent computed tomography perfusion (CTP) for ischemic core volume assessment at 99.0 minutes (median) from stroke onset, recanalization was performed at 78.0 minutes (median) from CTP. Final infarct volume (FIV) was measured on 24±2 hours imaging follow-up. EIGR was calculated as the core volume/time between stroke onset and CTP; LIGR was calculated as FIV/time between CTP and imaging follow-up. Twenty-two subjects were assessed as poor outcome, 49 as good outcome. Group differences were tested by Mann-Whitney test and χ^2 test. Bayesian logistic regression models were used to predict clinical outcome, Pearson correlations for the log-transformed predictors.

Results: Subjects with poor outcome were older, median age 78.0 [interquartile range (IQR): 71.8, 83.8] versus 68.0 (IQR: 57.0, 73.0) years; 95% confidence interval (CI): 6.00 to 16.00; $P<0.001$. Their stroke severity scale was higher, median 19.0 (IQR: 16.0, 20.0) versus 15.5 (IQR: 10.8, 18.0); 95% CI: 1.00 to 6.00; $P<0.001$. They had higher EIGR, median 23.9 (IQR: 6.4, 104.0) versus 6.7 (IQR: 1.7, 13.0) mL/h; 95% CI: 3.26 to 53.68; $P=0.002$; and larger core, median 52.5 (IQR: 13.1, 148.5) versus 10.0 (IQR: 1.4, 20.0) mL; 95% CI: 11.00 to 81.00; $P<0.001$. In subjects with poor outcome, infarct growth continued after thrombectomy with LIGR 2.0 (IQR: 1.2, 9.7) versus 0.3 (IQR: 0.0, 0.7) mL/h; 95% CI: 1.10 to 6.10; $P<0.001$; resulting in larger FIV, median 186.5 (IQR: 49.3, 280.8) versus 18.5 (IQR: 8.0, 34.0) mL; 95% CI: 55.30 to 214.00; $P<0.001$. Strong correlations among predictors were found e.g., core and EIGR ($r=0.942$),

[^] ORCID: Hana Malikova, 0000-0002-5453-1347; Karin Křemenova, 0000-0001-5546-1136; Jiri Lukavsky, 0000-0002-1082-229X; Michal Holesta, 0000-0002-3612-7543; David Lauer, 0000-0003-2919-3451; Jiri Weichet, 0000-0001-7321-8850.

LIGR and FIV ($r=0.779$), core and FIV ($r=0.761$). Clinical outcome was best predicted using data from later measurements as FIV and LIGR.

Conclusions: Data from later measurements were more predictive, there was no major benefit to use growth over volume data.

Keywords: Computed tomography perfusion (CTP); core; infarction; progressors

Submitted Feb 07, 2023. Accepted for publication Jun 30, 2023. Published online Aug 03, 2023.

doi: 10.21037/qims-23-153

View this article at: <https://dx.doi.org/10.21037/qims-23-153>

Introduction

Despite massive scientific effort in the diagnosis of acute ischemic stroke (AIS) with large vessel occlusion (LVO) in the anterior circulation and its treatment, time factors and size of the ischemic core remain the main factors that influence clinical outcome (1). In 2006, Saver quantified the number of neurons, synapses, and myelinated fibers lost as a function of time in AIS, and concluded that each minute of AIS leads to the loss of 1.9 million neurons, 14 billion synapses, and 12 km of myelinated fibers (2). Fortunately, it is now known that the above-mentioned scenario is not valid in all cases. The statement “time is brain” is still undisputedly valid; however, it is clear that the processes evolve more slowly in some subjects, and that they may be successfully treated endovascularly in the late time window (3,4).

It is recommended to consider ischemic core volume, estimated on magnetic resonance imaging (MRI) or computed tomography (CT) perfusion (CTP), in the decision-making process for endovascular treatment (EVT) in the late time window or in cases when time of AIS onset or last known well (LKW) is not known. Conversely, in the early time window, the use of CTP is not recommended (5). Opponents of CTP in the early time window generally cite possible overestimation of the acute ischemic core and risk of excluding some patients from casual EVT (6,7). Considering our research in stroke and the application of CTP in acute ischemia (8-10), we believe that carefully-used CTP could bring important information even in the early time window.

In the present study, we focused on infarct growth rate (IGR) in the early time window after LKW and evaluated how infarct growth is affected by urgent recanalization. We evaluated how IGR correlated with other imaging, demographic and clinical variables and factors. We searched for predictors of clinical outcome between factors such as

early infarct growth rate (EIGR), ischemic core, late infarct growth rate (LIGR), final infarct volume (FIV), collateral status and the Alberta stroke program early CT score (ASPECTS). We hypothesized that LIGR is the strongest predictor of clinical outcome. We present this article in accordance with the STROBE reporting checklist (available at <https://qims.amegroups.com/article/view/10.21037/qims-23-153/rc>).

Methods

Study design and patient selection

This prospective, single-center study was initiated in January 2020 and terminated in September 2022. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (as revised in 2013). The study was approved by ethics committee of the Faculty Hospital Kralovské Vinohrady (No. EK-VP/57/0/2021) and informed consent was taken from all individual participants. The study cohort were selected from consecutive patients with AIS due to LVO in the anterior circulation [occlusion of the M1 or M2 segments of the medial cerebral artery (MCA) or occlusion of the internal carotid artery (ICA)] who were treated by EVT in early time window, up 8 hours after LKW. Further inclusion criteria were as follows:

- ❖ Known stroke onset time;
- ❖ Successful EVT scored as TICI 3-2b (11);
- ❖ Initial technically-compliant CTP study available;
- ❖ MRI follow-up, or dual-energy CT follow-up in case of MRI contraindication, 24±2 hours after EVT;
- ❖ Three months clinical follow-up available;
- ❖ Patient agreement with enrolment in the study provided with signed, informed consent.

Exclusion criteria were as follows:

- ❖ Lack of complete initial diagnostic imaging stroke

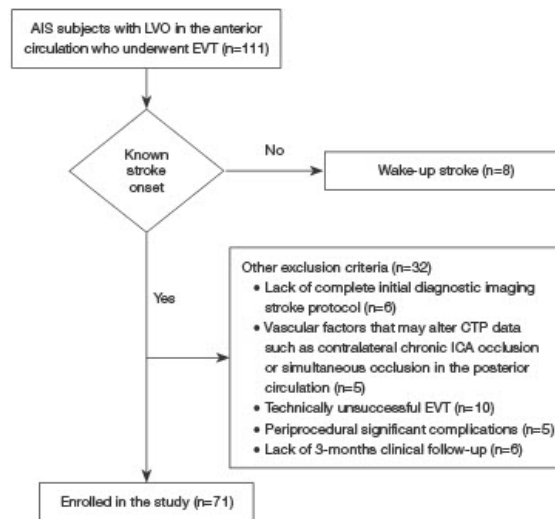


Figure 1 Patient selection flow-chart. AIS, acute ischemic stroke; LVO, large vessel occlusion; EVT, endovascular treatment; CTP, computed tomography perfusion; ICA, internal carotid artery.

protocol at our institution (mostly subjects that were referred only for EVT from other institutions);

- ❖ Vascular factors that may alter CTP data such as contralateral chronic ICA occlusion or simultaneous occlusion in the posterior circulation (both ipsilateral or contralateral);
- ❖ Technically unsuccessful EVT scored as TICI 0, 1, 2a (11);
- ❖ Periprocedural complications of EVT such as clinically-significant haemorrhage, vessel rupture, new vessel occlusion due to significant periprocedural embolization or dissection;
- ❖ Lack of imaging follow-up 24±2 hours after EVT for any reason;
- ❖ Lack of clinical follow-up 3-month after successful treatment (patients that died for any reason at any time up to 3 months after EVT were assessed as poor outcome and were not excluded from the study).

For more details, see also *Figure 1*.

The following additional data were recorded: the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) for assessing the severity of AIS at the time of diagnosis and at the time of discharge from the neurology ward, all temporal data in relation to AIS and its management, and

all clinically-relevant data.

Study outcome

Clinical outcome was assessed using the 3 months modified Rankin Scale (mRS). Good clinical outcome was considered as functional independence (mRS =0–2). Clinical outcome in all subjects was assessed by one neurologist (DL). According to the results of clinical outcome assessment, subjects were divided into 2 subgroups: a subgroup with favorable clinical outcome (mRS =0–2) and a subgroup with poor clinical outcome (mRS >2). All clinical, demographic, temporal and imaging data of the subgroups were further analyzed and subgroups were compared with each other.

Initial diagnostic stroke CT protocol and CTP post-processing

All subjects underwent an initial CT examination using a multidetector dual source Somatom Drive scanner (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany). The standard CT stroke protocol consisted of the following:

- ❖ Non-enhanced CT (NECT) covering the brain from the skull base to the vertex (tube voltage

120 kVp, tube current 273 mAs, rotation time 1 s, primary reconstruction slice thickness/increment: 3/3 mm, field of view (FOV) 250 mm, soft tissue reconstruction filter, multiplanar reconstruction/increment: 3/3 mm slice thickness);

- ❖ CT angiography (CTA) covering the precerebral arteries from the aortic arch and cerebral arteries to the vertex (tube voltage 120 kVp, tube current 84 mAs, rotation time 0.28 s, primary reconstruction slice thickness/increment: 0.75/0.5 mm, FOV 250 mm, soft tissue reconstruction filter, multiplanar reconstruction/increment: 3/3 mm slice thickness, maximum intensity projection 3D reconstruction slice thickness/increment: 10/2 mm) after intravenous (IV) administration of 50 mL iodinated contrast agent with a concentration of 400 mg/mL. Iodinated contrast agent was applied by a power injector with a flow of 5 mL/s followed by saline flush.
- ❖ CTP covering the entire supratentorial brain (100 mm in the z-axis; tube voltage 70 kVp, tube current 200 mAs, rotation time 0.28 s, primary reconstruction slice thickness/increment: 1.5/1 mm, FOV 200 mm, soft tissue reconstruction filter) was performed during IV administration of 50 mL iodinated contrast agent with a concentration of 400 mg/mL, administered by a power injector with a flow of 5 mL/s followed by saline flush.

In the acute scenario, CTP data were not used for EVT decision making process, thus patients were diagnosed in the early time window. CTP data were processed on a dedicated syngo.via workstation using the Neuro Perfusion suite, version VB30A. The ischemic core was defined as an area with cerebral blood flow <20% in comparison to the contralateral, non-affected hemisphere. The penumbra was defined as an area with a time to maximum of >6 s. These settings were selected according to our previous work where we tested the accuracy of different syngo.via CT Neuro Perfusion suite settings (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) in the estimation of the acute ischemic core (10), as they showed the smallest percentage of core overestimation. According to secondary analysis of our previous results (10), we concluded that most overestimated cases showed only minimal core overestimation, up to 5 mL, in comparison with FIV (we consider it as acceptable measurement error and, in those cases, we calculated ischemic core = FIV). In the remaining overestimated cases, we found occlusion in the posterior circulation, which could affect the calculation results. We therefore excluded all

vascular factors that could affect CTP results in the present study, and only included cases with solitary MCA and/or ICA occlusion.

ASPECTS was assessed on NECT. For scientific purposes, ASPECTS was visually and blindly re-evaluated by 2 neuroradiologists with 25 (HM) and 4 years' experience (KK) in random order; those data were used for evaluation (12). However, in the acute scenario, ASPECTS was evaluated differently, primarily using artificial intelligence software or was evaluated visually by non-neuroradiologists. Data from the acute scenario were not used in the present study; however, patients were selected for EVT according to those data.

The pattern of collaterals was assessed visually in random order by the same 2 neuroradiologists, who were blinded to clinical and radiological outcomes. Maximum intensity projection 3D reconstructions of CTA data were used for evaluation. Collateral patterns were assessed according to the method proposed by Regenhardt *et al.* as symmetric, malignant and other (13). For easier statistical evaluation, symmetric collaterals were scored as 1, malignant as 3, and other patterns as 2.

Imaging follow-up and FIV evaluation

Imaging follow-up was performed median 23.4 hours after successful EVT. The majority of subjects underwent MRI (51 subjects). All MRI scans were performed at 1.5 T scanners (Signa HDx 1.5 T, GE Healthcare, Milwaukee, USA; Magnetom Sola, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany). The imaging protocol consisted of the following non-enhanced axial sequences: T2 fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), T2 susceptibility-weighted imaging (SWI), diffusion-weighted imaging [DWI; b-value 0 and 1,000; corresponding apparent diffusion coefficient (ADC) map], 3D time of flight (TOF) angiography. The final infarct on MRI was considered as a hyperintense area on both T2 FLAIR and DWI images with corresponding ADC hypointense area. The 3D TOF native angiography sequence with maximum intensity projection 3D reconstruction was used for confirmation of recanalization stability. T2 SWI was used for hemorrhage exclusion.

Patients with contraindications to MRI (primarily pacemakers or cardioverters) or patients unable to undergo MRI due to overall poor health were examined on a dual source CT scanner (20 patients) (Somatom Drive, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) using the following dual-energy settings: tube A 80 kV, tube B 140 kV with a tin filter. Three sets of CT brain images were reconstructed:

standard 120 kV images, virtual native CT images and iodine map images. Virtual native CT images were used for FIV assessment; a visible hypodense area was assessed as the final infarct.

FIV was segmented manually on both MRI and virtual native CT images, all measurements were performed with dedicated syngo.via volumetric measurement software (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) using DWI or virtual native CT images with 5 mm slice thickness. All manual segmentations and measurements were performed by two neuroradiologists (HM, KK), who were blinded to the CTP results.

IGR calculation

Both EIGR and LIGR were calculated from known and measurable data as follows: EIGR = ischemic core volume on CTP/time from LKW to CTP; LIGR = FIV/time from CTP to imaging follow-up.

Statistics

All statistical tests and evaluations were performed by an experienced statistician (JL). We report descriptive statistics (medians and interquartile ranges) for the whole sample and then split by clinical outcome (good and poor outcome subgroups). Differences between outcome subgroups were evaluated by Mann-Whitney test for continuous variables and χ^2 test for proportions (with no continuity correction and P values simulated using the Monte Carlo method for χ^2 tests). P values below 0.05 were considered statistically significant. We did not correct P values for multiple comparisons as we considered the subgroup comparison as exploratory. All tests were two-sided.

To test which available data provided the best prediction with respect to clinical outcome (mRS >2 versus mRS ≤ 2), we first selected potential predictors (ASPECTS, status of collaterals, CTP, FIV, EIGR and LIGR). Their values were log-transformed to account for skewed distribution (CTP, FIV, EIGR and LIGR) and z-transformed, to allow the use of parametric tests. We used Bayesian logistic regression models to predict clinical outcome. The models were calculated with the brms R package using non-informative priors (14). All evaluated models included a single predictor (from the potential set of ASPECTS, status of collaterals, CTP, FIV, EIGR or LIGR). We compared the models using leave-one-out cross-validation reporting the difference in expected log pointwise predictive density (ELPD difference)

relative to the top-performing model and its standard error (SE). Additionally, we report Pearson correlations for the log-transformed predictors.

Results

Patient selection data

Seventy-one consecutive subjects median age 70.0 [interquartile range (IQR): 59.5, 76.5] years were included in the study; 29 of them females; 36 subjects suffered from left-sided occlusion. Three months after EVT, 49 (69%) patients were evaluated as good clinical outcome (mRS ≤ 2), the remaining 22 (31%) subjects were evaluated as poor clinical outcome (mRS >2). Complete patient selection data are summarized in *Table 1*. Subgroups with good and poor clinical outcomes significantly differed in age and NIHSS assessment at admission. The median age of patients in the subgroup with good clinical outcome was 68.0 (IQR: 57.0, 73.0) years, while the median age in the subgroup with poor clinical outcome was 10 years higher, median 78.0 (IQR: 71.8, 83.8) years; 95% confidence interval (CI): 6.00 to 16.00; $P < 0.001$. NIHSS in all subjects was evaluated as median 16.0 (IQR: 12.0, 19.3); however, NIHSS in patients with poor outcome was assessed as 19.0 (IQR: 16.0, 20.0) and in patients with good clinical outcome NIHSS was 15.5 (IQR: 10.8, 18.0); 95% CI: 1.00 to 6.00; $P < 0.001$. The proportion of patients receiving bridging thrombolysis was higher in the subgroup with good clinical outcome (67.4% versus 40.9%; $\chi^2 = 4.39$, $P = 0.042$). No statistically significant differences were observed in temporal parameters or comorbidities. All subjects underwent initial CT very early after LKW, median 99.0 (IQR: 76.5, 142.0) minutes and immediately underwent EVT, and achieved recanalization after initial CT within median 78.0 (IQR: 62.5, 97.5) minutes.

CT, magnetic resonance and IGR data and correlations

We found statistically significant differences between both subgroups in ASPECTS, collateral patterns, ischemic core on CTP, FIV on MRI/CT follow-up, EIGR and LIGR. For a summary see *Table 2*. The subgroup with poor clinical outcome had significantly worse ASPECTS on initial NECT median 6.0 (IQR: 4.0, 8.0) versus 8.0 (IQR: 7.0, 9.0) in the subgroup with good clinical outcome; 95% CI: -3.00 to -1.00; $P < 0.001$. The distribution of collateral patterns differed in both groups with worse collaterals' status in the

Table 1 Patient selection data and data related to stroke management

Variables	Whole group (n=71)	Good clinical outcome (n=49)	Poor clinical outcome (n=22)	P value/95% CI/ χ^2
Age (years), median (IQR)	70.0 (59.5, 76.5)	68.0 (57.0, 73.0)	78.0 (71.8, 83.8)	<0.001/6.00 to 16.00/NA
Sex (M/F)	42/29	28/21	14/8	0.794/NA/0.26
Occlusion (% of subjects)				
M1 MCA	56.3	63.3	40.9	0.120/NA/3.08
M2 MCA	16.9	14.3	22.7	0.497/NA/0.77
ICA + MCA	19.7	14.3	31.8	0.115/NA/2.80
ICA	7	8.1	4.5	0.581/NA/0.63
Side of occlusion (%)				
Left/right	50.7/49.3	46.9/53.1	59.1/40.9	0.443/NA/0.90
NIHSS score, median (IQR)	16.0 (12.0, 19.3)	15.5 (10.8, 18.0)	19.0 (16.0, 20.0)	<0.001/1.00 to 6.00/NA
Time: LKW-CT (minutes), median (IQR)	99.0 (76.5, 142.0)	92.0 (69.0, 145.0)	107.0 (85.0, 138.3)	0.437/-17.00 to 33.00/NA
Time: CT-recanalization (minutes), median (IQR)	78.0 (62.5, 97.5)	75.0 (61.0, 91.0)	87.0 (71.3, 104.5)	0.071/-2.00 to 28.00/NA
Time: initial CT-MRI/CT follow up (hours), median (IQR)	23.4 (20.3, 24.9)	23.3 (20.3, 24.8)	23.9 (21.1, 25.4)	0.597/-1.55 to 2.23/NA
Bridging IV thrombolysis (% of subjects)	59.2	67.4	40.9	0.042/NA/4.39
Atrial fibrillation (% of subjects)	54.9	42.9	63.6	0.128/NA/2.62
Ventricular tachyarrhythmias (% of subjects)	5.6	5.6	0.0	0.315/NA/1.73
Significant valvular heart disease (% of subjects)	18.3	16.3	22.7	0.500/NA/0.70
Acute or chronic heart failure (% of subjects)	19.7	16.3	27.3	0.321/NA/1.64
Pacemaker/ICD (% of subjects)	11.3	10.2	13.6	0.682/NA/0.32
Hypertension (% of subjects)	81.7	83.7	77.3	0.741/NA/0.42
History of myocardial infarction (% of subjects)	14.1	14.3	13.6	>0.999/NA/0.13
History of previous ischemic stroke (% of subjects)	11.3	10.2	13.6	0.682/NA/0.32
Diabetes (% of subjects)	12.7	12.2	13.6	>0.999/NA/0.03

CI, confidence interval; IQR, interquartile range; NA, non-assessed; M, male; F, female; MCA, medial cerebral artery; ICA, internal carotid artery; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; LKW, last known well; CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; IV, intravenous; ICD, implantable cardioverter-defibrillator.

poor clinical outcome group ($\chi^2=10.80$; $P=0.004$). In the subgroup with good outcome, collaterals were evaluated more often as symmetric (34.7% versus 18.4% malignant), as opposed to the subgroup with poor outcome (9.1% symmetric versus 54.5% malignant). The ischemic core volumes on CTP were significantly larger in subjects with poor outcome, median volume was 52.5 (IQR: 13.1, 148.5) versus 10.0 (IQR: 1.4, 20.0) mL in the subgroup with good clinical outcome; 95% CI: 11.00 to 81.00; $P<0.001$. These data corresponded with significant differences in FIV; in subjects with poor outcome the median FIV was 186.5

(IQR: 49.3, 280.8) versus 18.5 (IQR: 8.0, 34.0) mL in the subgroup with good clinical outcome; 95% CI: 55.30 to 214.00; $P<0.001$. Median EIGR was 6.7 (IQR: 1.7, 13.0) mL/h in subjects with good outcome. After recanalization, infarct growth nearly stopped; LIGR was calculated as median 0.3 (IQR: 0.0, 0.7) mL/h. In subjects with poor clinical outcome, median EIGR was 23.9 (IQR: 6.4, 104.0) mL/h and after successful recanalization growth continued with median LIGR 2.0 (IQR: 1.2, 9.7) mL/h. Differences between both subgroups in EIGR and LIGR were assessed as statistically significant; in case of EIGR 95% CI was

Table 2 CT, MRI and IGR data

Variables	Whole group (n=71)	Good clinical outcome (n=49)	Poor clinical outcome (n=22)	P value/95% CI/ χ^2
ASPECTS, median (IQR)	8.0 (6.0, 9.0)	8.0 (7.0, 9.0)	6.0 (4.0, 8.0)	<0.001/-3.00 to -1.00/NA
[†] Collaterals (n/% of subjects)				
Symmetric (3 points)	19/26.8	17/34.7	2/9.1	0.004/NA/10.80
Other (2 points)	31/43.7	23/46.9	8/36.4	
Malignant (1 point)	21/29.6	9/18.4	12/54.5	
CTP core (mL), median (IQR)	16.0 (4.2, 41.0)	10.0 (1.4, 20.0)	52.5 (13.1, 148.5)	<0.001/11.00 to 81.00/NA
EIGR (mL/h), median (IQR)	8.5 (2.0, 17.5)	6.7 (1.7, 13.0)	23.9 (6.4, 104.0)	0.002/3.26 to 53.68/NA
^{††} n/% of fast progressors with EIGR >10 mL	31/43.7	17/34.7	14/63.6	0.023/NA/5.17
FIV on MRI/CT follow-up (mL), median (IQR)	29.0 (10.8, 83.5)	18.5 (8.0, 34.0)	186.5 (49.3, 280.8)	<0.001/55.30 to 214.00/NA
LIGR (mL/h), median (IQR)	0.5 (0.1, 1.8)	0.3 (0.0, 0.7)	2.0 (1.2, 9.7)	<0.001/1.10 to 6.10/NA

[†], assessment according to Reegenhardt *et al.* 2022 (13); ^{††}, assessment according to Sarraj *et al.* 2021 (16). CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; IGR, infarct growth rate; CI, confidence interval; ASPECTS, Alberta stroke program early CT score; IQR, interquartile range; NA, non-assessed; CTP, computed tomography perfusion; EIGR, early infarct growth rate; FIV, final infarct volume; LIGR, late infarct growth rate.

3.26 to 53.68, $P=0.002$; in LIGR 95% CI was 1.10 to 6.10, $P<0.001$. Both groups significantly differed in number of fast progressors with EIGR >10 mL/h, the good outcome group included 17 fast progressors while the poor outcome group included 14 fast progressors ($\chi^2=5.17$; $P=0.023$). For illustration, see also *Figure 2*.

We found many strong correlations between predictors (see *Figure 3*). Clinical outcome was best predicted by LIGR, closely followed by FIV (ELPD diff =-3.0, SE =1.6). Core on CTP, EIGR and ASPECTS showed similar performance (core on CTP: ELPD diff =-7.4, SE =2.2; EIGR diff =-8.4, SE =2.4; ASPECTS: ELPD diff =-8.4, SE =2.2). Collateral status showed the weakest performance in our dataset (ELPD diff =-10.1, SE =3.0). In general, our analysis showed that data from later measurements are more predictive (FIV, LIGR) and there is no major benefit to using growth over volume data (LIGR, EIGR versus FIV, core on CTP), or vice versa.

Discussion

In a recent study, we assessed IGR and evaluated how IGR affects and correlates with other variables and factors in subjects with AIS with LVO in the anterior circulation diagnosed and recanalized in the early time window. In our subjects, median time since LKW to initial CT scan was 99.0 minutes and median time from CTP to full vessel

recanalization was 78.0 minutes. Despite the positive stroke management temporal data and successful urgent EVT, 31% of subjects did not achieve functional independence at the 3 months clinical follow-up. In the present study, we analyzed available clinical, CT and MRI data, calculated both EIGR and LIGR and correlated them with clinical outcome. Subgroups of subjects with good and poor clinical outcome significantly differed in age, NIHSS, ASPECTS, pattern of collaterals, ischemic core volume on CTP, EIGR, FIV and LIGR. We searched for predictors of clinical outcome and found many large correlations between the predictors. However, clinical outcome was best predicted by LIGR and FIV, while collateral status showed the weakest performance.

The primary focus of our study was both EIGR and LIGR. We found significantly faster EIGR in the group with poor outcome in comparison with subjects with functional independence after EVT (median 23.9 versus 6.7 mL/h). Ischemic core volume also differed between the subgroups, with median 52.5 mL in subjects with poor outcome versus 10.0 mL in functionally independent patients. A strong, positive correlation was detected between EIGR and ischemic core volume. Recently the concept of fast and slow progressors was introduced (15). Sarraj *et al.* secondary analyzed subjects from SELECT study (16,17). They divided subjects according to EIGR into slow (EIGR under 10 mL/h) and fast (EIGR above

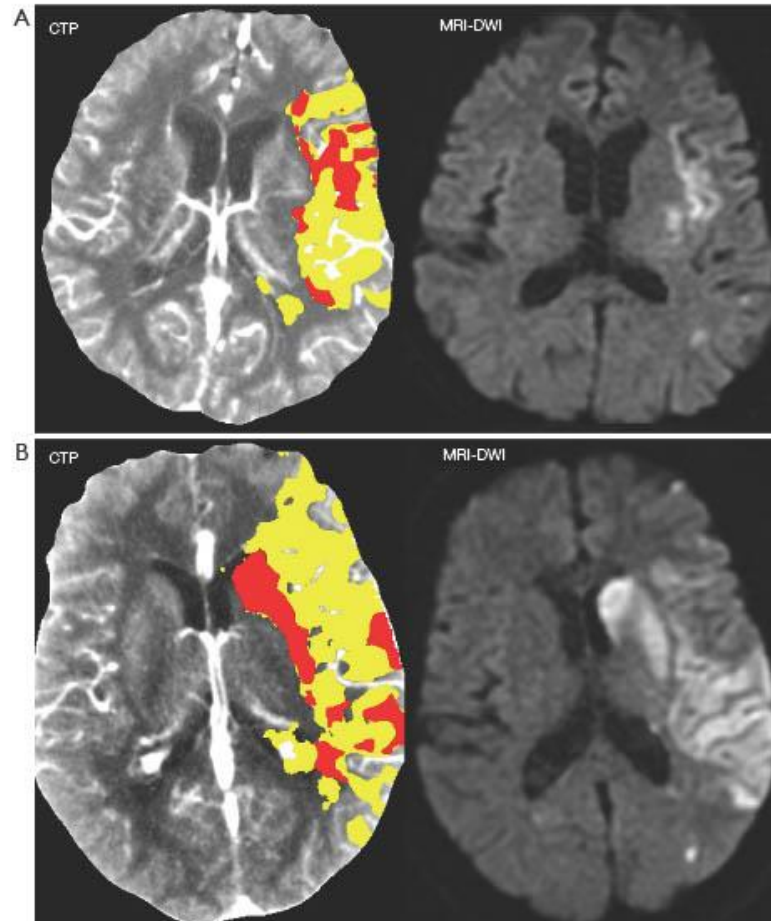


Figure 2 CTP (illustration cases). Two cases are demonstrated. The upper line (A) demonstrates the case when CTP precisely predicts FIV, which is shown on MRI follow-up (DWI) 24 hours after EVT. The lower line (B) demonstrates the case of the fast progressor. Red color on CTP depicts the ischemic core, yellow color depicts the penumbra, potentially salvageable brain tissue. CTP, computed tomography perfusion; MRI, magnetic resonance imaging; DWI, diffusion weighted images; FIV, final infarct volume; EVT, endovascular treatment.

10 mL/h) progressors and found that EIGR independently correlated with functional independence after EVT. According to their calculation, each 5 mL/h EIGR increase led to a 14% decrease in the probability of functional independence after EVT. Additionally, better collaterals were strongly associated with slow progression of ischemic core volume (16). Following EVT, fast progressors achieved worse outcome in both the early and late time windows (16). In our study, 64% of subjects with poor outcome could

be considered as fast progressors, versus 35% in the functionally independent group. In the study by Sarraj *et al.* (16), fast progressors had higher median NIHSS (19 points) in comparison to slow progressors (15 points). We found similar results, as NIHSS was 3.5 points higher in the group with poor outcome than in patients with 3 months functional independence (19.0 versus 15.5). These findings were expected, and NIHSS surely reflects the extent of the ischemic core (18). Pühr-Westerheide

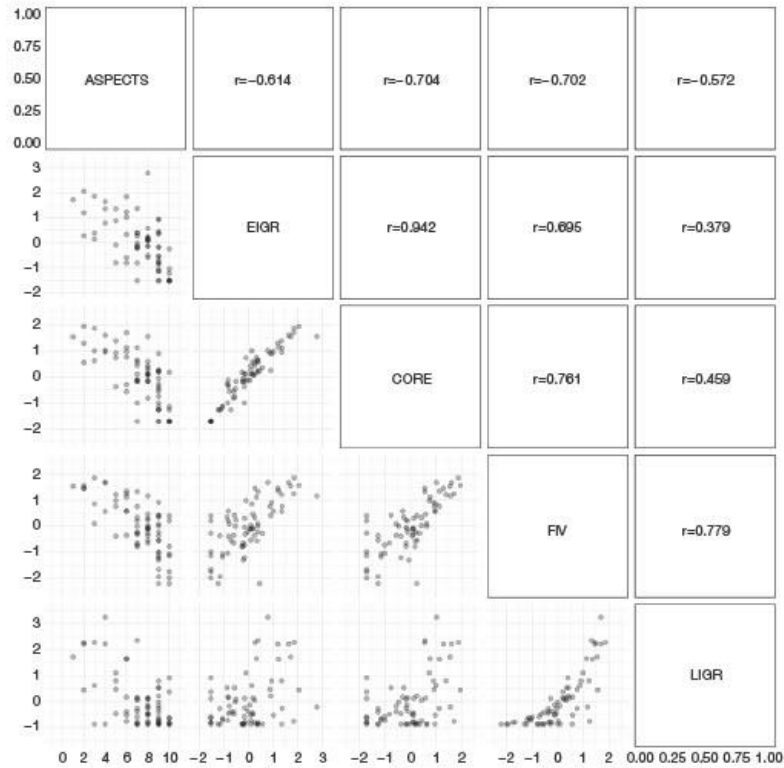


Figure 3 Inter-correlations between predictors. The Pearson correlation coefficients between predictors are depicted above the diagonal, the corresponding scatterplots below the diagonal. The reported P values are not corrected for multiple testing. ASPECTS, Alberta stroke program early CT score; EIGR, early infarct growth rate; CORE, ischemic core volume on computed tomography perfusion; FIV, final infarct volume; LIGR, late infarct growth rate.

et al. analyzed clinical and imaging parameters associated with hyperacute infarct growth in 178 subjects with 137 minutes median time between LKW and CTP. According to their study, hyperacute IGR was assessed at 16.2 mL/h (19). Similar to Sarraj *et al.*, they found strong correlation between infarct growth and collateral status (16,19). Our results are in concordance with results of the above-mentioned studies as our subjects that achieved functional independence had significantly better collateral patterns than subjects with poor outcome. However, we found that the status of collaterals showed the weakest performance with respect to outcome

prediction. Our results could be affected by simplicity of collaterals' status assessment as well as by limited accuracy of single-phase CTA. We also found correlation between ASPECTS and ischemic core volume on CTP, FIV and EIGR. However, we also found significant differences in age between both groups; patients with good outcome were 10 years younger (median 68.0 years). This could affect clinical outcome, as age is known to be a strong predictor of better clinical outcome (18). Studies have reported the target cutoff FIV that predicts good clinical outcome in patients under 70 years of age is approximately 50 mL, and above 80 years of age is only

15 mL (20,21). In the present study, FIV and LIGR were assessed as the strongest predictors of clinical outcome. Subjects that achieved functional independence had a median FIV of 18.5 mL, as opposed to patients with poor outcome where median FIV was 186.5 mL. However, at the time of AIS onset, FIV is an unknown factor. Patients with good outcome in the present study likely benefited from IV thrombolysis; however, we found only weak statistical significance. Despite comorbidities, we surprisingly did not find any statistical differences between both groups.

We calculated LIGR from known temporal factors, time of CTP, time of imaging follow-up and FIV on follow-up. We did not extrapolate EIGR to the time of recanalization; however, we hypothesize that infarct growth continued at a similar pace up to recanalization. Our data shows that recanalization nearly or completely arrested infarct growth in subjects that achieved functional independence; median LIGR was calculated as 0.3 mL/h included the time between CTP to recanalization. From our data it is clear that infarct growth in subjects with poor outcome continued to the time of imaging follow-up; LIGR was calculated as median 2.0 mL/h. LIGR was the strongest predictor of clinical outcome. FIV nearly linearly correlated with ischemic core volume on CTP as well as with ASPECTS. Olive-Gadea *et al.*, also found correlation between ASPECTS and FIV, as well as cerebral blood volume on CTP and ASPECTS (22).

LIGR significantly correlated with FIV. Continued growth of infarct after successful EVT has been described previously (23). This phenomenon has been explained by several conditions such as ischemic reperfusion injury, overestimation of FIV due to edema, progression of infarction due to delays or failure to achieve complete reperfusion, or vascular re-occlusion after EVT (23). However, in the present study, in majority of subjects reperfusion was achieved quickly and stability was proven on follow-up MRI by TOF 3D angiography.

Both subgroups divided by clinical outcome significantly differed in ASPECTS (8 points versus 6 points in the group of poor outcome). ASPECTS as a semiquantitative simplified score, is a critical tool used for estimating acute stroke burden on NECT and is associated with good clinical outcome after EVT (18). Although ASPECTS cannot be considered for the same as a stroke volume, we found that ASPECTS negatively correlated with infarct core volume on CTP, with FIV and both EIGR and LIGR. Some previous studies are not completely in agreement with our results, for instance Haussen *et al.* found great variability between ASPECTS and cerebral blood volume on CTP (24).

In a study by Nannoni *et al.*, only moderate correlation between ASPECTS and ischemic core volume on CTP was reported; they found stronger correlation in subjects with LVO and in patients in the late time window (25). Nannoni *et al.*, similar to our study, reported association of higher ASPECTS and good collateral patterns (25). We however must emphasize that ASPECTS evaluation has some pitfalls, namely poor interrater and even intrarater agreement (26), which may be partially solved by the use of automated software. However, the critical limitation of ASPECTS is that ASPECTS is not a linear scale, the same scale may be different in terms of tissue volume and functional eloquence (27).

Our study has several important limitations. It is a single center, observational, non-randomized study. Selection bias may be relevant, as subjects with clinically-significant hemorrhagic complications after EVT were excluded due to inability to measure FIV. With respect to measurement methods and calculations, FIV was measured on dual energy NECT (as opposed to MRI) in a minority of subjects; we admit that CTP is not the gold standard method for measurement of the ischemic core (17). With the exception of RAPID software (iSchemaView Inc, Menlo Park, CA, USA), several vendors have developed postprocessing software for CTP, e.g., syngo.via CT Neuro Perfusion (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany), Olea (Olea Medical, La Ciotat, France), and IntelliSpace Portal CT Brain Perfusion (Royal Philips Healthcare, Best, The Netherlands). There is mounting evidence that the use of software from various vendors may be problematic due to significant discrepancies in results with the same postprocessing settings (28-31). Furthermore, we used postprocessing settings for the ischemic core calculation that were tested in a previous study, and determined as the most reliable (10). However, there were cases that slightly overestimated core volume on initial CTP up to 5 mL. In those cases, we calculated FIV as equal to core volume, thus we considered that approach as acceptable error in measurement. LIGR calculation is also not precise as we calculated this value from the time between CTP and second day follow-up imaging; however, EVT that patients underwent (median 78.0 minutes from CTP) must have significantly affected IGR. In short, we do not know how large the ischemic core was at the moment of reperfusion. However, from our data it is clear that in subjects that achieved functional independence after EVT, infarct growth was nearly or completely arrested, as opposed to in patients with poor outcome where infarct growth clearly continued

with undeniable speed. Finally, we admit that our results may be affected by the relatively small study group.

Conclusions

Despite the fact that all included subjects underwent EVT in the early time window, 31% of subjects did not achieve functional independence. In those subjects with a median EIGR of 24 mL/h, infarct growth continued following EVT. In contrast, infarct growth was arrested following EVT in subjects with EIGR of roughly 7 mL/h. Fast progressing subjects significantly differed in the age, NIHSS, ASPECTS, the pattern of collaterals, ischemic core volume on CTP, EIGR, FIV and LIGR. Large correlations between the above-mentioned predictors were found. However, our study showed that data from later measurements as FIV and LIGR were more predictive and there was no major benefit to using growth over volume data (LIGR, EIGR versus FIV, core on CTP).

Acknowledgments

Funding: None.

Footnote

Reporting Checklist: The authors have completed the STROBE reporting checklist. Available at <https://qims.amegroups.com/article/view/10.21037/qims-23-153/rc>

Conflicts of Interest: All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form (available at <https://qims.amegroups.com/article/view/10.21037/qims-23-153/coif>). HM serves as an unpaid editorial board member of *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. The other authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Statement: The authors are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (as revised in 2013). The study was approved by ethics committee of the Faculty Hospital Kralovske Vinohrady (No. EK-VP/57/0/2021) and informed consent was taken from all individual participants.

Open Access Statement: This is an Open Access article

distributed in accordance with the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0), which permits the non-commercial replication and distribution of the article with the strict proviso that no changes or edits are made and the original work is properly cited (including links to both the formal publication through the relevant DOI and the license). See: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

References

1. Malikova H, Weichert J. Diagnosis of Ischemic Stroke: As Simple as Possible. *Diagnostics (Basel)* 2022;12:1452.
2. Saver JL. Time is brain—quantified. *Stroke* 2006;37:263-6.
3. Albers GW, Lansberg MG, Kemp S, Tsai JP, Lavori P, Christensen S, Mlynash M, Kim S, Hamilton S, Yeatts SD, Palesch Y, Bammer R, Broderick J, Marks MP. A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3). *Int J Stroke* 2017;12:896-905.
4. Jovin TG, Saver JL, Ribo M, Pereira V, Furlan A, Bonafe A, et al. Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods. *Int J Stroke* 2017;12:641-52.
5. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50:e344-418.
6. Boned S, Padroni M, Rubiera M, Tomasello A, Coscojuela P, Romero N, Muchada M, Rodríguez-Luna D, Flores A, Rodríguez N, Juega J, Pagola J, Alvarez-Sabin J, Molina CA, Ribó M. Admission CT perfusion may overestimate initial infarct core: the ghost infarct core concept. *J Neurointerv Surg* 2017;9:66-9.
7. Martins N, Aires A, Mendez B, Boned S, Rubiera M, Tomasello A, Coscojuela P, Hernandez D, Muchada M, Rodríguez-Luna D, Rodríguez N, Juega JM, Pagola J, Molina CA, Ribó M. Ghost Infarct Core and Admission Computed Tomography Perfusion: Redefining the Role

- of Neuroimaging in Acute Ischemic Stroke. *Interv Neurol* 2018;7:513-21.
8. Malikova H, Kremenova K, Budera P, Herman D, Weichert J, Lukavsky J, Osmancik P. Silent strokes after thoracoscopic epicardial ablation and catheter ablation for atrial fibrillation: not all lesions are permanent on follow-up magnetic resonance imaging. *Quant Imaging Med Surg* 2021;11:3219-33.
 9. Kremenova K, Holesta M, Peisker T, Girsa D, Weichert J, Lukavsky J, Malikova H. Is limited-coverage CT perfusion helpful in treatment decision-making in patients with acute ischemic stroke? *Quant Imaging Med Surg* 2020;10:1908-16.
 10. Kremenova K, Lukavsky J, Holesta M, Peisker T, Lauer D, Weichert J, Malikova H. CT Brain Perfusion in the Prediction of Final Infarct Volume: A Prospective Study of Different Software Settings for Acute Ischemic Core Calculation. *Diagnostics (Basel)* 2022;12:2290.
 11. Yoo AJ, Simonsen CZ, Prabhakaran S, Chaudhry ZA, Issa MA, Fugate JE, Linfante I, Liebeskind DS, Khatri P, Jovin TG, Kallmes DF, Dabus G, Zaidat OO; Cerebral Angiographic Revascularization Grading Collaborators. Refining angiographic biomarkers of revascularization: improving outcome prediction after intra-arterial therapy. *Stroke* 2013;44:2509-12.
 12. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet* 2000;355:1670-4.
 13. Regenhardt RW, González RG, He J, Lev MH, Singhal AB. Symmetric CTA Collaterals Identify Patients with Slow-progressing Stroke Likely to Benefit from Late Thrombectomy. *Radiology* 2022;302:400-7.
 14. Bürkner PC. brms: An R Package for Bayesian Multilevel Models Using Stan. *J Stat Softw* 2017;80:1-28.
 15. Rocha M, Jovin TG. Fast Versus Slow Progressors of Infarct Growth in Large Vessel Occlusion Stroke: Clinical and Research Implications. *Stroke* 2017;48:2621-7.
 16. Sarraj A, Hassan AE, Grotta J, Blackburn S, Day A, Abraham M, et al. Early Infarct Growth Rate Correlation With Endovascular Thrombectomy Clinical Outcomes: Analysis From the SELECT Study. *Stroke* 2021;52:57-69.
 17. Sarraj A, Hassan AE, Grotta J, Sitton C, Cutter G, Cai C, et al. Optimizing Patient Selection for Endovascular Treatment in Acute Ischemic Stroke (SELECT): A Prospective, Multicenter Cohort Study of Imaging Selection. *Ann Neurol* 2020;87:419-33.
 18. Román LS, Menon BK, Blasco J, Hernández-Pérez M, Dávalos A, Majoie CBLM, et al. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol* 2018;17:895-904.
 19. Pühr-Westerheide D, Tiedt S, Rotkopf LT, Herzberg M, Reidler P, Fabritius MP, Kazmierczak PM, Kellert L, Feil K, Thierfelder KM, Dorn F, Liebig T, Wollenweber FA, Kunz WG. Clinical and Imaging Parameters Associated With Hyperacute Infarction Growth in Large Vessel Occlusion Stroke. *Stroke* 2019;50:2799-804.
 20. Lima A, Haussen DC, Rebello LC, Dehkharghani S, Grossberg J, Grigoryan M, Frankel M, Nogueira RG. Endovascular Therapy for Large Vessel Stroke in the Elderly: Hope in the New Stroke Era. *Cerebrovasc Dis* 2016;42:421-7.
 21. Ribo M, Flores A, Mansilla E, Rubiera M, Tomasello A, Coscojuela P, Pagola J, Rodriguez-Luna D, Muchada M, Alvarez-Sabín J, Molina CA. Age-adjusted infarct volume threshold for good outcome after endovascular treatment. *J Neurointerv Surg* 2014;6:418-22.
 22. Olive-Gadea M, Martins N, Boned S, Carvajal J, Moreno MJ, Muchada M, Molina CA, Tomasello A, Ribo M, Rubiera M. Baseline ASPECTS and e-ASPECTS Correlation with Infarct Volume and Functional Outcome in Patients Undergoing Mechanical Thrombectomy. *J Neuroimaging* 2019;29:198-202.
 23. Bala F, Ospel J, Mulpur B, Kim BJ, Yoo J, Menon BK, Goyal M, Federau C, Sohn SI, Hussain MS, Almekhlafi MA. Infarct Growth despite Successful Endovascular Reperfusion in Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2021;42:1472-8.
 24. Haussen DC, Dehkharghani S, Rangaraju S, Rebello LC, Bouzlama M, Grossberg JA, Anderson A, Belagaje S, Frankel M, Nogueira RG. Automated CT Perfusion Ischemic Core Volume and Noncontrast CT ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score): Correlation and Clinical Outcome Prediction in Large Vessel Stroke. *Stroke* 2016;47:2318-22.
 25. Nannoni S, Ricciardi F, Strambo D, Sirimarco G, Wintermark M, Dunet V, Michel P. Correlation between ASPECTS and Core Volume on CT Perfusion: Impact of Time since Stroke Onset and Presence of Large-Vessel Occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2021;42:422-8.
 26. Farzin B, Fahed R, Guilbert F, Poppe AY, Daneault N, Durocher AP, Lanthier S, Boudjani H, Khoury NNN, Roy D, Weill A, Gentric JC, Batista AL, Létourneau-Guillon

- L, Bergeron F, Henry MA, Darsaut TE, Raymond J. Early CT changes in patients admitted for thrombectomy: Intrarater and interrater agreement. *Neurology* 2016;87:249-56.
27. Schröder J, Cheng B, Ebinger M, Köhrmann M, Wu O, Kang DW, Liebeskind DS, Tourdias T, Singer OC, Christensen S, Campbell B, Luby M, Warach S, Fiehler J, Fiebach JB, Gerloff C, Thomalla G; STIR and VISTA Imaging Investigators. Validity of acute stroke lesion volume estimation by diffusion-weighted imaging-Alberta Stroke Program Early Computed Tomographic Score depends on lesion location in 496 patients with middle cerebral artery stroke. *Stroke* 2014;45:3583-8.
 28. Karhi S, Tahminen O, Aherto J, Matikka H, Manninen H, Nerg O, Taina M, Jäkälä P, Vanninen R. Effect of different thresholds for CT perfusion volumetric analysis on estimated ischemic core and penumbral volumes. *PLoS One* 2021;16:e0249772.
 29. Pérez-Pelegri M, Biarnés C, Thió-Henestrosa S, Remollo S, Gimeno A, Cuba V, Teceño M, Martí-Navas M, Serena J, Pedraza S, Ruiz-Constantino JS, Puig J. Higher agreement in endovascular treatment decision-making than in parametric quantifications among automated CT perfusion software packages in acute ischemic stroke. *J Xray Sci Technol* 2021;29:823-34.
 30. Bathla G, Limaye K, Policeni B, Klotz E, Juegens M, Derdeyn C. Achieving comparable perfusion results across vendors. The next step in standardizing stroke care: a technical report. *J Neurointerv Surg* 2019;11:1257-60.
 31. Koopman MS, Berkhemer OA, Geuskens RREG, Emmer BJ, van Walderveen MAA, Jenniskens SFM, van Zwam WH, van Oostenbrugge RJ, van der Lugt A, Dippel DWJ, Beenen LF, Roos YBWEM, Marquering HA, Majoie CBLM; MR CLEAN Trial Investigators. Comparison of three commonly used CT perfusion software packages in patients with acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* 2019;11:1249-56.

Cite this article as: Malikova H, Kremenova K, Lukavsky J, Holesta M, Lauer D, Koznar B, Weichet J. Early and late infarct growth rate in ischemic stroke patients after successful endovascular treatment in early time window: correlation of imaging and clinical factors with clinical outcome. *Quant Imaging Med Surg* 2023. doi: 10.21037/qims-23-153

Article

CT Brain Perfusion in the Prediction of Final Infarct Volume: A Prospective Study of Different Software Settings for Acute Ischemic Core Calculation

Karin Kremenova ^{1,*}, Jiri Lukavsky ², Michal Holesta ¹, Tomas Peisker ³, David Lauer ³, Jiri Weichet ¹ and Hana Malikova ^{1,4}

- ¹ Radiology Department, Third Faculty of Medicine, Charles University, Faculty Hospital Kralovske Vinohrady, 100 34 Prague, Czech Republic
² Institute of Psychology, Czech Academy of Sciences, 110 00 Prague, Czech Republic
³ Neurology Department, Third Faculty of Medicine, Charles University, Faculty Hospital Kralovske Vinohrady, 100 34 Prague, Czech Republic
⁴ Institute of Anatomy, Second Faculty of Medicine, Charles University, 150 00 Prague, Czech Republic
* Correspondence: karin.kremenova@fnkv.cz



Citation: Kremenova, K.; Lukavsky, J.; Holesta, M.; Peisker, T.; Lauer, D.; Weichet, J.; Malikova, H. CT Brain Perfusion in the Prediction of Final Infarct Volume: A Prospective Study of Different Software Settings for Acute Ischemic Core Calculation. *Diagnostics* **2022**, *12*, 2290. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12102290>

Academic Editor: Hidehiko Okazawa

Received: 8 August 2022

Accepted: 19 September 2022

Published: 22 September 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: CT perfusion (CTP) is used for the evaluation of brain tissue viability in patients with acute ischemic stroke (AIS). We studied the accuracy of three different syngo.via software (SW) settings for acute ischemic core estimation in predicting the final infarct volume (FIV). The ischemic core was defined as follows: Setting A: an area with cerebral blood flow (CBF) < 30% compared to the contralateral healthy hemisphere. Setting B: CBF < 20% compared to contralateral hemisphere. Setting C: area of cerebral blood volume (CBV) < 1.2 mL/100 mL. We studied 47 AIS patients (aged 68 ± 11.2 years) with large vessel occlusion in the anterior circulation, treated in the early time window (up to 6 h), who underwent technically successful endovascular thrombectomy (EVT). FIV was measured on MRI performed 24 ± 2 h after EVT. In general, all three settings correlated with each other; however, the absolute agreement between acute ischemic core volume on CTP and FIV on MRI was poor; intraclass correlation for all three settings was between 0.64 and 0.69, root mean square error of the individual observations was between 58.9 and 66.0. Our results suggest that using CTP syngo.via SW for prediction of FIV in AIS patients in the early time window is not appropriate.

Keywords: stroke imaging; magnetic resonance imaging; endovascular thrombectomy; penumbra; syngo.via

1. Introduction

Endovascular thrombectomy (EVT) provides the best clinical outcome in patients with acute ischemic stroke (AIS) due to large vessel occlusion (LVO) in the anterior circulation, in both early (within 6 h) and late (beyond 6 h) periods from onset [1–4]. In addition to non-enhanced CT (NECT) and CT angiography (CTA), CT perfusion (CTP) has become an inseparable part of ischemic “code-stroke” protocols in some centers. It is believed that CTP is able to distinguish non-salvageable, irreversible ischemic brain tissue (core) from salvageable, reversible ischemia (penumbra) [5,6]. Moreover, CTP results are included in the EVT guidelines in patients with AIS with LVO in the anterior circulation presenting beyond the 6 h time window from onset and in patients with unknown time of last known well (LKW) [1,3].

Over the years, several post-processing software (SW) packages for CTP have been developed by different vendors, e.g., RAPID (iSchemaView Inc, Menlo Park, CA, USA), syngo.via CT Neuro Perfusion (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany), Olea (Olea Medical, La Ciotat, France), and IntelliSpace Portal CT Brain Perfusion (Royal Philips Healthcare, Best, The Netherlands). RAPID is used by more than 1000 institutions worldwide, and studies using RAPID SW were decisive for the adjustment of the guidelines for

EVT in the late time window [3,7]. However, not all hospitals have access to RAPID and use SW from various vendors. According to a number of recent studies, the use of various SW platforms may be problematic due to the significant discrepancy in estimates of the ischemic core and penumbra [8–14]. In some cases, CTP results are used as a relevant criterion for treatment decision making; SW-generated volumes should be consistent regardless of the platform. There is an effort to adjust the calculation parameters to achieve the most accurate results with regard to the final infarct volume (FIV).

We have been studying diagnostic and therapeutic possibilities in AIS patients for several years [15–17]. In the present study, we evaluated the accuracy of three different syngo.via settings in the estimation of the acute ischemic core on CTP. We compared the CTP ischemic core volume calculated according to different settings with FIV measured on magnetic resonance imaging (MRI) performed 24 ± 2 h after successful EVT. We hypothesized that the FIV measured on MRI would be similar or slightly larger (due to ischemic growth) than the estimated ischemic core volume on CTP.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Patient Selection

Our prospective, single-center study was initiated in January 2020 and terminated in May 2022. The study was approved by the Institutional Ethics Committee. Signed, informed consent was provided by all patients to participate in the study.

We enrolled consecutive patients who suffered from AIS with LVO in the anterior circulation (occlusion of the M1 or M2 segments of the medial cerebral artery or occlusion of the internal carotid artery) indicated for EVT according to neurological guidelines [1]. Further inclusion criteria were as follows:

- Underwent technically successful EVT immediately after initial CT;
- Technically compliant initial CTP study available;
- Underwent MRI 24 ± 2 h after EVT;
- Agreed with enrolment in the study and provided signed, informed consent.

Exclusion criteria were as follows:

- Unsuccessful EVT: TICI (Thrombolysis in cerebral infarction scale) $< 2b$; periprocedural complications such as arterial dissection, intracranial hemorrhage, etc.;
- Inability to undergo MRI follow-up due to poor overall condition of a patient after EVT, contraindications to MRI as pacemakers, implantable cardioverter-defibrillator, or claustrophobia;
- Patient disagreement with enrolment in the study or MRI follow-up.

In all patients, the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) for assessing the severity of AIS was evaluated by a neurologist, and all time data in relation to AIS and its management were recorded [18].

2.2. Initial CT Imaging and Post-Processing

All patients were imaged using a multidetector dual source Somatom Drive scanner (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany). All subjects initially underwent our institutional standard imaging stroke protocol consisting of NECT, CTA, and CTP. On NECT, acute ischemic changes were evaluated using the Alberta stroke program early CT score (ASPECTS) by 2 neuroradiologists (with 25 and 5 years' experience) [19]. On CTA, the presence of occlusion and laterality were assessed. CTA covering precerebral and cerebral arteries (from aortic arch to vertex) was performed after the administration of a contrast agent with a concentration of 400 mg/mL intravenously by a power injector with the following parameters: 50 mL with a flow of 3 mL/s followed by saline flush. CTP covering 100 mm in the z-axis (the entire supratentorial anatomy of the brain) was performed after the administration of a contrast agent with a concentration of 400 mg/mL intravenously by a power injector with the following parameters: 50 mL with a flow of 5 mL/s followed by

saline flush. CTP was assessed out of the acute setting and EVT was indicated regardless of CTP results. Detailed technical parameters of CT scans are provided in Table 1.

Table 1. Acquisition and reconstruction parameters of non-enhanced CT, CT angiography, and CT perfusion.

Parameter	NECT	CTA	CTP
Rotation time (s)	1	0.28	0.28
Tube voltage (kVp)	120	120 **	70
Tube current (mAs)	273 *	84 *	200
Gantry tilt	no	no	no
Field of view (mm)	250	250	200
Iterative reconstruction	Yes	Yes	No
Reconstruction filter	Soft tissue	Soft tissue	Soft tissue
Primary reconstruction slice thickness/increment (mm)	3/3	0.75/0.5	1.5/1
Multiplanar reconstruction slice thickness/increment (mm)	3/3	10/2	-

* Scan performed with tube current modulation, reference value given; ** Scan performed with tube voltage modulation, reference value given. CTA, CT angiography; CTP, CT perfusion; NECT, non-enhanced CT.

CTP post-processing was performed on a dedicated syngo.via workstation (NeuroPerfusion suite, version VB30A). We used the following three different settings to calculate the volume of the ischemic core and penumbra:

- Setting A (our adjustment of default syngo.via settings)

The ischemic core was defined as an area with cerebral blood flow (CBF) < 30% in comparison with the contralateral hemisphere without acute ischemia. The penumbra was defined as an area with a time to maximum (TMAX) > 6 s. TMAX was defined as the time from inflow of an intraarterial contrast agent to the area of interest to the peak density in the area.

- Setting B (adjustment of syngo.via settings by Siemens professionals)

The ischemic core was defined as an area with CBF < 20% in comparison with the contralateral hemisphere without acute ischemia. The penumbra was defined as an area with TMAX > 6 s.

- Setting C (default syngo.via settings)

The ischemic core was defined as an area with cerebral blood volume (CBV) < 1.2 mL/100 mL. The penumbra was defined as an area with CBF < 27 mL/100 mL/min.

2.3. Follow-Up MRI and Evaluation

Follow-up MRI was performed 24 ± 2 h after successful EVT. MRI scans were performed on a 1.5T MRI scanner (Signa HDx 1.5 T, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) using an HD 8 Channel High-Resolution Brain Array Coil. The imaging protocol consisted of the following axial sequences: T2 fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), T2 gradient echo (GRE), diffusion-weighted imaging (DWI) (b-value 0 and 1000, ADC map), 3D time of flight angiography (TOF). No contrast agent was applied. The technical parameters of all MRI sequences are provided in Table 2.

Table 2. Acquisition parameters of magnetic resonance imaging.

Sequence	TR (ms)	TE (ms)	TI (ms)	Slice Thickness (mm)
T2 FLAIR	8500	123.66	2000	5
GRE T2*	800	20	-	5
DWI	8000	20	-	5
3D TOF	27	6.8	-	1.2

DWI, diffusion-weighted imaging; FLAIR, fluid-attenuated inversion recovery; GRE, gradient echo; TE, echo time; TI, inversion time; TOF, time of flight angiography; TR, repetition time.

A visible hyperintense area on both T2 FLAIR and DWI images with ADC decrease was assessed as the final infarct. Manual segmentation of the final infarct was performed on syngo.via volumetric measurement SW using 5 mm slices. All manual segmentations and measurements were performed by one neuroradiologist, who was blinded to the CTP results.

Recanalization stability was confirmed using a 3D TOF sequence with MIP 3D reconstruction.

2.4. Statistical Analysis

In our analyses, we first compared the ischemic core volumes obtained via Settings A, B, and C using Pearson correlation. Our primary question was whether the values of ischemic core volumes (for any syngo.via setting) numerically correspond to the FIV measured on follow-up MRI. To measure this agreement, we used intraclass correlation (ICC) and its 95% confidence interval (two-way mixed effects model for absolute agreement, single measurement) and root mean square error of the individual observations (RMSE). We include Bland–Altman plots to visualize the agreement. To describe how well CTP values predicted the FIV (without the requirement of absolute agreement), we report Pearson correlation coefficients (high correlation is necessary but not a sufficient requirement for high agreement). Additionally, we also compared the penumbra volumes from each setting with Pearson correlation. We used the threshold $\alpha = 0.05$ for statistical significance.

3. Results

3.1. Patient Selection

During the study period, 82 patients with AIS due to LVO in the anterior circulation who were indicated to EVT underwent a complete imaging protocol including CTP. However, 35 patients were excluded for the following reasons: in 10 patients EVT was technically unsuccessful or with periprocedural complications; 18 patients were not able to undergo MRI due to their poor overall condition; 2 patients had contraindications to MRI; 3 patients refused to undergo MRI; and in 2 patients, the CTP scan was of low quality and core calculation was not possible.

A total of 47 patients (15 females, 32 males) were included in the study. Table 3 summarizes relevant patient clinical and demographic data.

Table 3. Relevant initial clinical, imaging, and stroke treatment data.

		No. of Patients (%)	Mean \pm SD
	Age	-	68 \pm 11.2
Sex	Female	15 (32)	-
	Male	32 (68)	-
Occluded artery	M1 segment of MCA	21 (45)	-
	M2 segment of MCA	12 (26)	-
	ICA	3 (6)	-
	Tandem occlusion	11 (23)	-

Table 3. Cont.

		No. of Patients (%)	Mean \pm SD
Side of occlusion	Right	21 (45)	-
	Left	26 (55)	-
ASPECTS		-	7.5 \pm 1.9
NIHSS		-	13.5 \pm 5.1
LKW-CT time (min)		-	126 \pm 83
CT-groin puncture time (min)		-	50 \pm 16
LKW-recanalization time (min)		-	213 \pm 86
Bridging IVT		29 (62)	

ASPECTS, the Alberta stroke program early CT score; EVT, endovascular thrombectomy; ICA, internal carotid artery; IVT, intravenous thrombolysis; LKW, last known well; MCA, medial cerebral artery; NIHSS, the National Institute of Health Stroke Scale; No, number; SD, standard deviation.

3.2. CTP and MRI Data

CTP data:

- Setting A (CBF < 30%, TMAX > 6 s): The median ischemic core volume was 34 mL (IQR 46.5 mL).
- Setting B (CBF < 20%, TMAX > 6 s): The median ischemic core volume was 10 mL (IQR 24 mL).
- Setting C (CBV < 1.2 mL/100 mL, CBF < 27 mL/100 mL/min): The median ischemic core volume was 23 mL (IQR 22 mL).

MRI data:

The median FIV was 20 mL (IQR 44.1 mL). Recanalization stability was confirmed in 46 patients (97.9%).

3.3. Agreement of CTP and MRI Data

In general, all three settings correlated each other (see Figure 1; Settings A–B: $r = 0.963$; A–C: $r = 0.886$, B–C: $r = 0.925$; all p 's < 0.001).

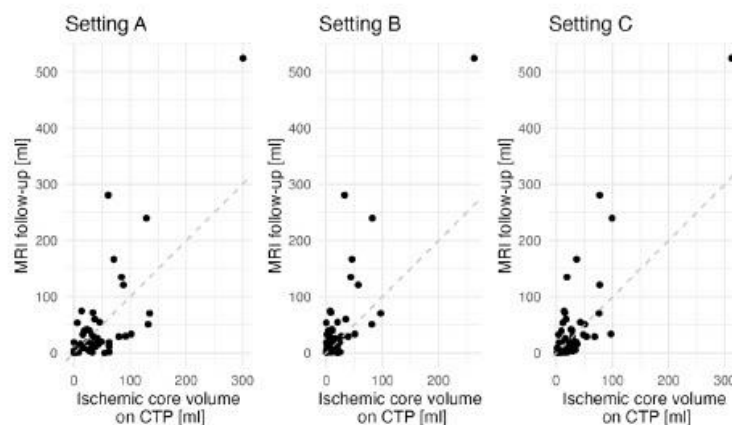


Figure 1. Comparison of ischemic core volume on CT perfusion with final infarct volume on magnetic resonance imaging follow-up for three different settings.

However, they were not very tightly related to FIV measured on follow-up MRI. Setting B had the weakest agreement (ICC = 0.642, 95% confidence interval CI [0.438, 0.784],

RMSE = 66.0), but the differences between Setting A (ICC = 0.668, 95% CI [0.473, 0.8], RMSE = 60.5) and Setting C (ICC = 0.693, 95% CI [0.509, 0.817], RMSE = 58.9) were negligible. The corresponding Bland–Altman plots are depicted in Figure 2. See also Figure 3 for a better understanding.

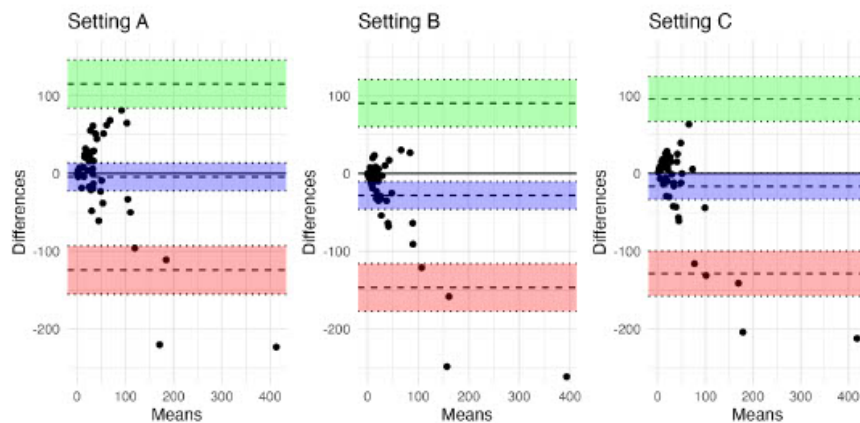


Figure 2. Bland–Altman plots comparing ischemic core volume on CT perfusion for each setting and the final infarct volume on magnetic resonance imaging follow-up. Shaded areas represent 95% confidence intervals for the upper/lower limit of agreement (green/red) and for bias (blue).

When inspecting the correlations (i.e., dropping the requirement of absolute agreement), we found the highest correlations in Settings B and C (B: $r = 0.841$, C: $r = 0.846$) relative to Setting A ($r = 0.775$; all p -values < 0.001). Altogether, the correlation between individual settings and follow-up MRI was high, but hardly indicative of good absolute agreement. Given our sample size, the differences were too small to select which settings corresponded best with MRI values. Although we found that settings were highly correlated for ischemic core volumes, the correlations were much lower for penumbra volumes (Settings A–B: $r = 0.767$, $p < 0.001$; A–C: $r = 0.288$, $p = 0.049$; B–C: $r = 0.326$; $p = 0.025$).

Our dataset included six patients with MRI volumes above 120 mL. As more extreme values could affect the results (inflate RMSE or increase correlation), we reran the analysis on a smaller dataset excluding these six measurements. As expected, we observed smaller RMSE errors, but more importantly both the agreement (ICC values) and correlations with MRI values dropped (Setting A: ICC = 0.322, $p = 0.019$; RMSE = 34.5; $r = 0.351$, $p = 0.024$; Setting B: ICC = 0.449, $p = 0.001$; RMSE = 23.8; $r = 0.45$, $p = 0.003$; Setting C: ICC = 0.331, $p = 0.016$; RMSE = 24.3; $r = 0.323$, $p = 0.04$). To summarize, even on smaller volumes below 120 mL, we saw relatively large mean errors over 20 and both lower agreement and correlation with MRI measurements.

When visually checking for bias, we concluded that Setting A as well as Setting C showed an overestimation of FIV in absolute values in 25 patients (53.2%), whereas Setting B showed an overestimation in 12 patients (25.5%).

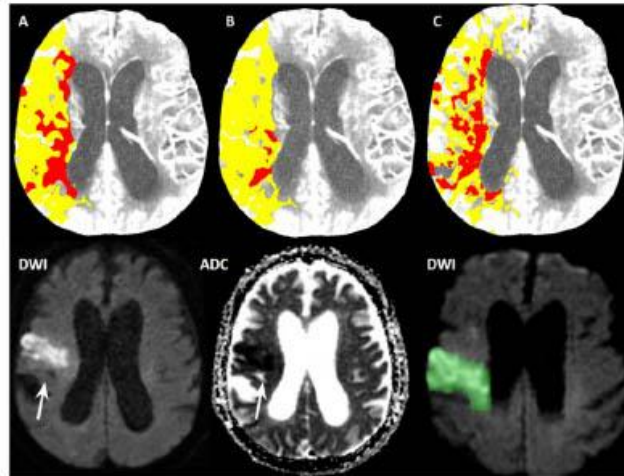


Figure 3. Comparison of three different syngo.via software settings with final infarct volume on magnetic resonance imaging follow-up in an exemplary patient. A 75-year-old man with acute ischemic stroke due to right middle cerebral artery occlusion confirmed on CT angiography. CT perfusion maps (upper row) obtained using different syngo.via software settings depicting the different extent of ischemic core (red area) and penumbra (yellow area). Using Setting A, the ischemic core was 35 mL (A), for Setting B, the ischemic core was 6 mL (B) and for Setting C, the ischemic core was 54 mL (C). Magnetic resonance imaging follow-up (lower row) 24 h after endovascular treatment depicted the final infarct as a hyperintense area on diffusion-weighted images (DWI) with a hypointense area on an apparent diffusion coefficient (ADC) map (arrow). Final infarct volume (green area) measured on magnetic resonance imaging was 29 mL.

4. Discussion

The purpose of our study was to compare three different syngo.via CTP settings for ischemic core volume calculation and to evaluate their accuracy in the prediction of FIV. Our study group consisted of AIS patients with LVO in the anterior circulation treated with technically successful EVT, and FIV was assessed on MRI 24 h after EVT. We were interested in absolute agreement between the ischemic core volume on CTP and FIV on MRI. We hypothesized that the ischemic core volume on CTP would be the same or slightly smaller than FIV. According to our results, all three settings correlated with each other and the correlation between individual settings and MRI follow-up was high; however, this was hardly indicative of good absolute agreement. The absolute agreement between acute ischemic core on CTP and FIV on MRI was poor, even after the exclusion of extreme values from the calculation. ICC for all three settings was between 0.64 and 0.69 and RMSE was between 58.9 and 66.0. After the exclusion of extreme values, ICC improved to 0.32–0.45 and RMSE to 23.9–34.5; however, this was still unsatisfactory. According to statistical analysis, the best agreement between the ischemic core volume on CTP and FIV was achieved using Setting C (the default syngo.via setting). The weakest agreement was achieved using Setting B (syngo.via adjustment by Siemens professionals). This setting overestimated the FIV in 25.5% of patients in contrast to Settings A and C with an overestimation of FIV in about 53% of patients. We hypothesized that FIV would not be less than the estimated ischemic core volume on CTP, as we assume that the ischemic core is non-salvageable brain tissue.

Overestimation of the FIV on initial CTP, especially in patients with a short time window from LKW to CTP, has been proven in some recent studies [15,20–23]. The term

ghost infarct core (GIC) was established for this phenomenon and it is considered to be one of the greatest limitations of CTP, which could lead to the erroneous exclusion of some patients from causative treatment, which is in the case of LVO EVT [18,20,21,24]. Moreover, advanced methods such as CTP are also used in selecting patients for intravenous thrombolysis in a time window longer than 4.5 h or in wake-up strokes [25]. Again, there is a risk that a substantial number of patients could be excluded from treatment. However, our study does not support the presence of GIC; although, our patients were imaged in the early time window and had fast reperfusion; mean time from LKW to EVT was only 213 ± 86 min, and mean time between LKW and CT was 126 ± 83 min. It must be noted that the above-mentioned studies reported GIC had important limitations, as they used only NECT follow-up for the evaluation of FIV. That approach was likely error-prone as MRI has been shown to be the most accurate diagnostic method for assessing acute ischemic changes [26–29]. Due to consistent MRI follow-up, we consider our volumetric FIV data to be more reliable; moreover, all subjects underwent MRI within the same time interval, scans were performed on the same 1.5T MRI scanner and the FIV was measured by one neuroradiologist.

Several recent comparative studies have shown differences in the ischemic core and penumbra volumes on CTP depending on the postprocessing SW [7,9,30,31]. The discrepancy in volumes between various SW is due to differences in acquisition techniques, contrast agent delivery, thresholds for calculation of the ischemic core and penumbra, reference values for grey and white matter, differences in post-processing steps such as smoothing, and defining arterial input and venous output functions [8,9]. RAPID SW, which was used in many studies including the multicenter DEFUSE 3 study, is considered the most reliable [3,30,32]. In a study by Austein et al. focusing on the accuracy of commercial CTP SW in predicting FIV, RAPID showed the highest accuracy in the prediction of FIV in comparison to other SW used in clinical practice [30]. Koopman et al. conducted a study to compare the results of different syngo.via settings with RAPID SW results [9]. When they used the default syngo.via setting (Setting C in the present study) with the ischemic core defined as $CBV < 1.2$ mL/100 mL, ischemic core volumes were larger in comparison with RAPID. They then used the same setting as in RAPID (Setting A in the present study) with the ischemic core defined as $CBF < 30\%$ in comparison with the contralateral hemisphere without acute ischemia; however, core volumes were significantly larger in comparison with the RAPID calculation. However, their study had some substantial limitations. For the measurement of FIV, they used a 5–7-day NECT follow-up. It is well known that CT sensitivity for acute ischemic changes is lower than MRI sensitivity [26–29]. Moreover, the follow-up was conducted 5–7 days after EVT, which is an important difference from our follow-up, which was conducted one day after EVT. According to our opinion, the measurement of FIV in their study may have been affected by vasogenic edema. Xiong et al. compared Olea and RAPID SW. In their study, RAPID showed a greater correlation of ischemic core volume with FIV on MRI than Olea in patients with technically successful EVT [7].

Although our study had a prospective design, there are some important limitations. The sample of studied subjects was relatively small and our research was conducted as a single center study. The vast majority of subjects were treated in the early time window; therefore, we do not have subjects treated in the extended time window for comparison. Moreover, RAPID SW was not available for comparison.

5. Conclusions

In the present prospective study, the absolute agreement between acute ischemic core volume on CTP and FIV on MRI follow-up after technically successful EVT was poor. Despite the use of three different syngo.via SW settings, none were accurate enough in the satisfying prediction of the FIV. Our results suggest that using CTP syngo.via SW to predict FIV in AIS patients imaged and treated in the early time window is not appropri-

ate, as there is a non-negligible risk of excluding a substantial number of patients from causative treatment.

Author Contributions: Conceptualization, H.M.; Data curation, K.K.; Formal analysis, J.L.; Investigation, K.K., M.H., T.P., D.L. and J.W.; Methodology, H.M.; Project administration, K.K.; Supervision, H.M.; Visualization, J.L.; Writing—original draft, K.K., J.L. and H.M.; Writing—review and editing, K.K., J.L., M.H., T.P., D.L., J.W. and H.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the Faculty Hospital Kralovske Vinohrady in Prague, Czech Republic (EK-VP/57/0/2021).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Data are available upon a reasonable request to the study investigators.

Acknowledgments: We would like to express our thanks to all our cooperators from the Radiology, Neurology, and Angiography departments.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Powers, W.J.; Rabinstein, A.A.; Ackerson, T.; Adeoye, O.M.; Bambakidis, N.C.; Becker, K.; Biller, J.; Brown, M.; Demaerschalk, B.M.; Hoh, B.; et al. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **2019**, *50*, e344–e418.
2. Goyal, M.; Menon, B.K.; van Zwam, W.H.; Dippel, D.W.; Mitchell, P.J.; Demchuk, A.M.; Dávalos, A.; Majoie, C.B.; van der Lugt, A.; de Miquel, M.A.; et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* **2016**, *387*, 1723–1731. [[CrossRef](#)]
3. Albers, G.W.; Lansberg, M.G.; Kemp, S.; Tsai, J.P.; Lavori, P.; Christensen, S.; Mlynash, M.; Kim, S.; Hamilton, S.; Yeatts, S.D.; et al. A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3). *Int. J. Stroke* **2017**, *12*, 896–905. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Jovin, T.G.; Ribo, M.; Pereira, V.; Furlan, A.; Bonafe, A.; Baxter, B.; Gupta, R.; Lopes, D.; Jansen, O.; Smith, W.; et al. Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods. *Int. J. Stroke* **2017**, *12*, 641–652. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Alves, J.E.; Carneiro, Á.; Xavier, J. Reliability of CT perfusion in the evaluation of the ischaemic penumbra. *Neuroradiol. J.* **2014**, *27*, 91–95. [[CrossRef](#)]
6. Malikova, H.; Weichert, J. Diagnosis of Ischemic Stroke: As Simple as Possible. *Diagnostics* **2022**, *12*, 1452. [[CrossRef](#)]
7. Xiong, Y.; Huang, C.C.; Fisher, M.; Hackney, D.B.; Bhadelia, R.A.; Selim, M.H. Comparison of Automated CT Perfusion Softwares in Evaluation of Acute Ischemic Stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **2019**, *28*, 104392. [[CrossRef](#)]
8. Bathla, G.; Limaye, K.; Policeni, B.; Klotz, E.; Juergens, M.; Derdeyn, C. Achieving comparable perfusion results across vendors. The next step in standardizing stroke care: A technical report. *J. Neurointerv. Surg.* **2019**, *11*, 1257–1260. [[CrossRef](#)]
9. Koopman, M.S.; Berkhemer, O.A.; Geuskens, R.; Emmet, B.J.; van Walderveen, M.; Jenniskens, S.; van Zwam, W.H.; van Oostenbrugge, R.J.; van der Lugt, A.; Dippel, D.W.J.; et al. Comparison of three commonly used CT perfusion software packages in patients with acute ischemic stroke. *J. Neurointerv. Surg.* **2019**, *11*, 1249–1256. [[CrossRef](#)]
10. Karhi, S.; Tähtinen, O.; Alberto, J.; Matkka, H.; Manninen, H.; Nerg, O.; Taina, M.; Jäkälä, P.; Vanninen, R. Effect of different thresholds for CT perfusion volumetric analysis on estimated ischemic core and penumbral volumes. *PLoS ONE* **2021**, *16*, e0249772. [[CrossRef](#)]
11. Mangla, R.; Ekholm, S.; Jahromi, B.S.; Almast, J.; Mangla, M.; Westesson, P.L. CT perfusion in acute stroke: Know the mimics, potential pitfalls, artifacts, and technical errors. *Emerg. Radiol.* **2014**, *21*, 49–65. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Zussman, B.M.; Boghosian, G.; Gorniak, R.J.; Olszewski, M.E.; Read, K.M.; Siddiqui, K.M.; Flanders, A.E. The relative effect of vendor variability in CT perfusion results: A method comparison study. *AJR Am. J. Roentgenol.* **2011**, *197*, 468–473. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Kudo, K.; Sasaki, M.; Yamada, K.; Momoshima, S.; Utsunomiya, H.; Shirato, H.; Ogasawara, K. Differences in CT perfusion maps generated by different commercial software: Quantitative analysis by using identical source data of acute stroke patients. *Radiology* **2010**, *254*, 200–209. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

14. Pérez-Pelegri, M.; Biarnés, C.; Thió-Henestrosa, S.; Remollo, S.; Gimeno, A.; Cuba, V.; Teceño, M.; Martí-Navas, M.; Serena, J.; Pedraza, S.; et al. Higher agreement in endovascular treatment decision-making than in parametric quantifications among automated CT perfusion software packages in acute ischemic stroke. *J. X-ray Sci. Technol.* **2021**, *29*, 823–834. [[CrossRef](#)]
15. Kremenova, K.; Holesta, M.; Peisker, T.; Girsá, D.; Weichet, J.; Lukavsky, J.; Malikova, H. Is limited-coverage CT perfusion helpful in treatment decision-making in patients with acute ischemic stroke? *Quant. Imaging Med. Surg.* **2020**, *10*, 1908–1916. [[CrossRef](#)]
16. Malikova, H.; Kremenova, K.; Budera, P.; Herman, D.; Weichet, J.; Lukavsky, J.; Osmancik, P. Silent strokes after thoracoscopic epicardial ablation and catheter ablation for atrial fibrillation: Not all lesions are permanent on follow-up magnetic resonance imaging. *Quant. Imaging Med. Surg.* **2021**, *11*, 3219–3233. [[CrossRef](#)]
17. Peisker, T.; Vaško, P.; Mikulénka, P.; Lauer, D.; Kožnar, B.; Sulženko, J.; Roháč, F.; Kučera, D.; Girsá, D.; Kremeňová, K.; et al. Clinical and radiological factors predicting stroke outcome after successful mechanical intervention in anterior circulation. *Eur. Heart J. Suppl. J. Eur. Soc. Cardiol.* **2022**, *24*, B48–B52. [[CrossRef](#)]
18. Fabritius, M.P.; Wölfer, T.A.; Herzberg, M.; Tiedt, S.; Pühr-Westerheide, D.; Grosu, S.; Maurus, S.; Geyer, T.; Curta, A.; Kellert, L.; et al. Course of Early Neurologic Symptom Severity after Endovascular Treatment of Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Stroke: Association with Baseline Multiparametric CT Imaging and Clinical Parameters. *Diagnostics* **2021**, *11*, 1272. [[CrossRef](#)]
19. Barber, P.A.; Demchuk, A.M.; Zhang, J.; Buchan, A.M. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet* **2000**, *355*, 1670–1674. [[CrossRef](#)]
20. Martins, N.; Aires, A.; Mendez, B.; Boned, S.; Rubiera, M.; Tomasello, A.; Coscojuela, P.; Hernandez, D.; Muchada, M.; Rodríguez-Luna, D.; et al. Ghost Infarct Core and Admission Computed Tomography Perfusion: Redefining the Role of Neuroimaging in Acute Ischemic Stroke. *Interv. Neurol.* **2018**, *7*, 513–521. [[CrossRef](#)]
21. Boned, S.; Padroni, M.; Rubiera, M.; Tomasello, A.; Coscojuela, P.; Romero, N.; Muchada, M.; Rodríguez-Luna, D.; Flores, A.; Rodríguez, N.; et al. Admission CT perfusion may overestimate initial infarct core: The ghost infarct core concept. *J. Neurointerv. Surg.* **2017**, *9*, 66–69. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Rodrigues, G.M.; Mohammaden, M.H.; Haussen, D.C.; Bousslama, M.; Ravindran, K.; Pisani, L.; Prater, A.; Frankel, M.R.; Nogueira, R.G. Ghost infarct core following endovascular reperfusion: A risk for computed tomography perfusion misguided selection in stroke. *Int. J. Stroke* **2022**, *17*, 897–905. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Rotem, S.H.; Mor, S.; Chen, B.; Firas, S.; Elliot, S.; Ayelet, E.; Eitan, A.; Gregory, T. Infarct Core Reliability by CT Perfusion is a Time-Dependent Phenomenon. *J. Neuroimaging* **2020**, *30*, 240–245. [[PubMed](#)]
24. Mendez, A.A.; Quispe-Orozco, D.; Dandapat, S.; Samaniego, E.A.; Tamadonfar, E.; Zevallos, C.B.; Farooqui, M.; Derdeyn, C.P.; Ortega-Gutierrez, S. Overestimation of core infarct by computed tomography perfusion in the golden hour. *Brain Circ.* **2020**, *6*, 211–214.
25. Berge, E.; Whiteley, W.; Audebert, H.; De Marchis, G.M.; Fonseca, A.C.; Padiglioni, C.; de la Ossa, N.P.; Strbian, D.; Tsivgoulis, G.; Turc, G. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur. Stroke J.* **2021**, *6*, 1–62. [[CrossRef](#)]
26. Schaefer, P.W. Applications of DWI in clinical neurology. *J. Neurol. Sci.* **2001**, *186*, 25–35. [[CrossRef](#)]
27. Kidwell, C.S.; Chalela, J.A.; Saver, J.L.; Starkman, S.; Hill, M.D.; Demchuk, A.M.; Butman, J.A.; Patronas, N.; Alger, J.R.; Latour, L.L.; et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* **2004**, *292*, 1823–1830. [[CrossRef](#)]
28. Vilela, P.; Rowley, H.A. Brain ischemia: CT and MRI techniques in acute ischemic stroke. *Eur. J. Radiol.* **2017**, *96*, 162–172. [[CrossRef](#)]
29. Molad, J. CT Perfusion: More Than What You Thought. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **2021**, *42*, 73–74. [[CrossRef](#)]
30. Austein, F.; Riedel, C.; Kerby, T.; Meyne, J.; Binder, A.; Lindner, T.; Huhndorf, M.; Wodarg, F.; Jansen, O. Comparison of Perfusion CT Software to Predict the Final Infarct Volume After Thrombectomy. *Stroke* **2016**, *47*, 2311–2317. [[CrossRef](#)]
31. Fahmi, F.; Marquering, H.A.; Streekstra, G.J.; Beenen, L.F.; Velthuis, B.K.; VanBavel, E.; Majoie, C.B. Differences in CT perfusion summary maps for patients with acute ischemic stroke generated by 2 software packages. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **2012**, *33*, 2074–2080. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Hoving, J.W.; Marquering, H.A.; Majoie, C.; Yassi, N.; Sharma, G.; Liebeskind, D.S.; van der Lugt, A.; Roos, Y.B.; van Zwam, W.; van Oostenbrugge, R.J.; et al. Volumetric and Spatial Accuracy of Computed Tomography Perfusion Estimated Ischemic Core Volume in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Stroke* **2018**, *49*, 2368–2375. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



Is limited-coverage CT perfusion helpful in treatment decision-making in patients with acute ischemic stroke?

Karin Kremenova¹, Michal Holesta¹, Tomas Peisker², David Girsal¹, Jiri Weichet¹, Jiri Lukavsky³, Hana Malikova^{1,4}

¹Department of Radiology, Third Faculty of Medicine, Charles University, Faculty Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Czech Rep; ²Department of Neurology, Third Faculty of Medicine, Charles University, Faculty Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Czech Rep; ³Psychology Department, Faculty of Arts, Charles University, Prague, Czech Rep; ⁴Institute of Anatomy, Second Medical Faculty, Charles University, Prague, Czech Rep

Correspondence to: Hana Malikova, Department of Radiology, Third Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Faculty Hospital Kralovske Vinohrady, Srobarova 1150/50, 11000 Prague, Czech Republic. Email: hana.malikova@fnkv.cz

Background: The initial core infarct volume predicts treatment outcome in patients with acute ischemic stroke (AIS) due to large vessel occlusion (LVO). According to the literature, CT perfusion (CTP) is able to evaluate cerebral parenchymal viability and assess the initial core in AIS. We prospectively studied whether limited-coverage CTP with automated core calculation correlates with the final infarct volume on follow-up non-enhanced CT (NECT) in patients successfully treated by mechanical thrombectomy.

Methods: We enrolled 31 stroke patients (20 women aged 74.4±12.9 years and 11 men aged 66±15.4 years; median initial NIHSS score 15.5) with occlusion of the medial cerebral artery and/or the internal carotid artery that were treated by successful mechanical thrombectomy. CTP performed in a 38.6 mm slab at the level of basal ganglia was included in the CT stroke protocol, but was not used to determine indication for mechanical thrombectomy. The infarction core volume based on CTP was automatically calculated using dedicated software with a threshold defined as cerebral blood flow <30% of the value in the contralateral healthy hemisphere. The final infarction volume was measured on 24-hour follow-up NECT in the same slab with respect to CTP. Pearson and Spearman correlation coefficients and robust linear regression were used for comparison of both volumes, P values <0.05 were considered as statistically significant.

Results: The median time from stroke onset to CT was 77 minutes (range, 31–284 minutes), and the median time from CT to vessel recanalization was 95 minutes (range, 55–215 minutes). The mean CTP-calculated core infarct volume was 24.3±19.2 mL (median 19 mL, range 1–79 mL), while the mean final infarct volume was 21.5±39.5 mL (median 8 mL; range 0–210 mL). Only a weak relationship was found between the CTP-calculated core and final infarct volume [$P_{r(29)}=0.32$, $P=0.078$; $\rho=0.40$, $P=0.028$]. Regression analysis showed CTP significantly overestimated lower volumes.

Conclusions: In our prospective study, the infarction core calculated using limited-coverage CTP only weakly correlated with the final infarction volume measured on 24-hour follow-up NECT; moreover, CTP significantly overestimated lower volumes. Our results do not support the use of limited-coverage CTP for guiding treatment recommendations in patients with AIS.

Keywords: Stroke imaging; perfusion imaging; middle cerebral artery; core; mechanical thrombectomy

Submitted Apr 10, 2020. Accepted for publication Jun 23, 2020.

doi: 10.21037/qims-20-555

View this article at: <http://dx.doi.org/10.21037/qims-20-555>

Introduction

Globally, stroke is the second most common cause of death after ischemic heart disease, with an annual incidence in Europe ranging from 95–290 per 100,000 inhabitants (1). In the Czech Republic, the annual mortality rate of stroke is roughly 56 per 100,000 inhabitants (2). Stroke is also associated with significant long-term disability, affecting up to 50% of patients (3,4). Long-term disability may be evaluated by various outcome scales, with the modified Rankin Scale (mRS) being commonly used (3,4). The most important risk factors for stroke include diabetes mellitus, hypertension, hypercholesterolemia, age, smoking, and alcohol consumption (3).

Stroke is a generic term that describes a clinical event of sudden-onset neurologic deficit due to vascular occlusion or hemorrhage. Stroke syndromes have significant clinical and pathological heterogeneity, however, arterial ischemia or infarction are by far the most common cause of stroke, accounting for 80–85% of cases due to impaired blood supply to the brain with subsequent loss of function (5). Roughly 24–46% of acute ischemic strokes (AIS) are caused by large vessel occlusion (LVO) (6).

Rapid neuroimaging is crucial for the successful therapeutic management of stroke. Routine stroke imaging protocols generally include non-enhanced CT (NECT) and CT angiography (CTA). NECT very quickly answers the first important question in the workup of stroke: is intracranial hemorrhage or a stroke “mimic” present? Once intracranial hemorrhage and stroke mimic are excluded, the next critical question must be answered: is there LVO with a “retrievable” intravascular thrombus present? To answer that question, CTA is the method of choice. CTA can demonstrate not only intravascular thrombus and the site of occlusion, but also collateral blood flow. Additionally, ischemic changes visible on NECT must be evaluated. For the territory of the medial cerebral artery (MCA), the Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS) is a quick, straightforward and reproducible measure of early ischemic changes. The MCA territory is divided into 10 regions and assigned 1 point per region; ASPECTS is then calculated by subtracting 1 point for each of 10 regions affected (7). ASPECTS ≤ 6 equates to $\geq 1/3$ of the MCA territory and is associated with increased risk of hemorrhage and poor outcome after reperfusion (8). Based on NECT and CTA findings, patients are referred for appropriate therapy. In the case of AIS with LVO, mechanical thrombectomy provides the best clinical outcome (8,9).

Indication criteria for mechanical thrombectomy are the causative occlusion of the internal carotid artery (ICA) or MCA segments 1/2 (M1, M2), age ≥ 18 , ASPECTS ≥ 6 , the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) ≥ 6 , pre-stroke mRS 0–3 and ideally treatment initiated (groin puncture) within 6 hours from symptomatic stroke onset (9).

CT perfusion (CTP) is an established method used to evaluate the viability of cerebral parenchyma, which is key to acute stroke management. The method has been in use for many years, with controversial results (10). After a period of diminished use, CTP had a resurgence in 2017 following the large multicenter Dawn and Defuse 3 trials, which used the infarction volume (core) and the volume of salvageable tissue (penumbra) calculated from CTP as predictive factors for clinical outcome in patients treated by mechanical thrombectomy (11,12).

We evaluated patients with AIS with LVO that were successfully treated by mechanical thrombectomy. The aim of our prospective study was to evaluate whether limited-coverage CTP with automated core calculation correlates with the final infarction volume on follow-up NECT in the same volume slab as CTP was performed.

Methods

Patient selection

We prospectively included all consecutive patients with AIS, NIHSS ≥ 6 , pre-stroke mRS 0–1, age ≥ 18 , that underwent initial NECT with ASPECTS ≥ 6 and CTA-proven LVO (M1 segment of the MCA and/or ICA). Moreover, CTP was performed in all subjects, however CTP was not evaluated in the acute setting and was not used to guide indication for mechanical thrombectomy. All patients underwent technically-successful mechanical thrombectomy, follow-up NECT was performed 24 hours after thrombectomy.

The study was approved by the Ethics committee of Faculty Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Czech Republic. Signed, informed consent was provided by all patients to participate in the study. The study was initiated in January 2019 and terminated early in August 2019 due to preliminary results.

CT imaging

All examinations were performed on a 128-slice CT scanner (Definition AS+, Siemens, Erlangen, Germany). Initially, before treatment, all patients underwent NECT

Table 1 Acquisition and reconstruction parameters of non-enhanced CT, CT angiography and CT perfusion

Parameter	NECT	CTA	CTP
Rotation time (s)	1	0.5	1
Tube voltage (kVp)	120	100	80
Tube current (mA)	350	175	270
Gantry tilt	yes	no	yes
Field of view (mm)	250	250	200
Iterative reconstruction	Yes [^]	Yes [^]	No
Reconstruction filter/kernel	Soft tissue	Soft tissue	Soft tissue
Primary reconstruction slice thickness/increment (mm)	3/3	0.75/0.5	3/3
Multiplanar reconstruction (slice/increment mm)	4/4 transversal, coronal, sagittal	3/3 transversal, sagittal	□
Maximum intensity projection (slice/increment mm)	–	12/2 transversal; 10/2 coronal, sagittal	□
Iodine contrast agent concentration (mgI/mL)	–	370–400	370–400
Contrast volume (mL)	–	80	50
Injection rate (mL/s)	–	5	8
Z-axis coverage	Whole brain	From aortic arch to vertex	38.6 mm

□, CTP was evaluated in entire acquired volume automatically by dedicated software; [^], Raw data based iterative reconstruction. CTA, CT angiography; CTP, CT perfusion; NECT, non-enhanced CT.

and CTA followed by CTP. Acquisition and reconstruction parameters for NECT, CTA and CTP are summarized in Table 1.

Imaging analysis and evaluation

All image analyses and measurements were performed using Syngo.via software (Siemens Healthineers). CTP was performed in a limited volume slab (38.6 mm in the z-axis) only at the level of the basal ganglia. The ischemic core was automatically calculated on CTP by dedicated software. The core was defined as an area with cerebral blood flow (CBF) <30% of CBF in the contralateral healthy hemisphere. The penumbra was defined as an area with a time to maximum (TMAX) over 6 seconds. TMAX was defined as the time from inflow of an intraarterial contrast agent to the area of interest to the peak density in the area.

Definitive infarction on 24-hour follow-up NECT was defined as a visible hypodense area with indistinct gray-white matter borders. The volume of definitive infarction was manually segmented using 1.5 mm slices. This manual segmentation was performed only in the same volume (38.6 mm in the z-axis) as CTP was performed. All manual

segmentations and measurements were performed using Syngo.via software by one radiologist, who was blinded to the initial automatic measurement results.

Statistics

Data were expressed as mean ± SD and median. We report both Pearson and Spearman correlation coefficients to describe the relationship between the core volume calculated on CTP and the final infarct volume measured on follow-up NECT, 24 hours after initial imaging. Robust linear regression (13) was used to model the relationship between the core volume calculated on CTP (dependent variable) and the final infarct volume measured on NECT (predictor), where we report parameter confidence intervals. The Mann-Whitney U test was used to compare differences between patient groups, based on CTP and follow-up NECT volumetric differences. P values <0.05 were considered as statistically significant.

We additionally included all participants fulfilling the inclusion criteria in a post-hoc power analysis. While the sample size appears low, the two methods need to be very highly correlated to be useful in clinical settings. Even if we

Table 2 Patient selection and demographic data (31 subjects; 20 females, 11 males)

Parameters	Mean	Median	SD	Minimum	Maximum
Age (years)	72.1	72	13.7	41	96
Age female (years)	74.4	77	10	49	96
Age male (years)	68	62	15.4	41	92
NIHSS	14.5	15.5	6.5	6	30
ASPECTS	8	8	1.3	6	10
Time from stroke onset to CT (minutes)	95	77	57.5	31	284
Time from CT to mechanical recanalization (minutes)	107.5	95	43	55	215

ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT score; CT, computed tomography; CTA, CT angiography; CTP, CT perfusion; NECT, non-enhanced CT; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; SD, standard deviation.

assume conservatively that $r=0.80$ would be sufficient, the achieved power is very high: power =0.999 for alpha =0.05 and $N=31$.

Results

Patient selection

Thirty-one subjects (20 females, 11 males) fulfilled all inclusion criteria and were enrolled in the study. Eighteen subjects received additional bridging intravenous thrombolysis before mechanical thrombectomy. The median NIHSS score of included subjects was 15.5. The median time from stroke onset to CT was 77 minutes (range, 31–284 minutes), while the median time from CT examinations to vessel recanalization was 95 minutes (range, 55–215 minutes). Selection and demographic data of all included subjects are summarized in *Table 2*.

Volume measurements and statistics

The volume of the ischemic core (38.6 mm slab in the z-axis) according to the above-described automatic calculation was mean 24.3 ± 19.2 mL (median 19 mL, range, 1–79 mL). The final infarction volume on 24-hour follow-up NECT measured in the same slab was mean 21.5 ± 39.5 mL (median 8 mL, range 0–210 mL).

We found a weak relationship between CTP and follow-up NECT core measurements [$r_{(29)} = 0.32$, $P=0.078$; Spearman $\rho = 0.40$, $P=0.028$]. Even for Spearman ρ , the bootstrapped 95% confidence interval (0.00–0.71) showed the correlation coefficient was substantially lower than we expected from the two measurements. As our

sample primarily contained patients with low values in both measurements, and patients with large values (especially in the final infarct volume) could constitute outliers, we used robust linear regression to evaluate the nature of the relationship. We tested a linear regression model predicting perfusion measurements from final infarct volume measurements ($V_{\text{perfusion}} = a + b * V_{\text{core}}$). We found that CTP significantly overestimated lower values (estimated parameter $a = 12.4$; 95% confidence interval 8.6–16.1), and its values change slower with higher core values ($b = 0.55$; 95% confidence interval 0.45–0.64). The association is demonstrated in *Figure 1*.

Subjects were further divided into 3 subgroups according to the difference between the initial core volume calculated by CTP and the volume of final infarct manually measured on follow-up NECT (CTP core volume minus the final infarct volume on follow-up NECT), with cut-off values of 10 mL. In subgroup 1, which consisted of 6 (19%) patients, the final infarct volume was underestimated by more than 10 mL using CTP (*Figure 2*). Subgroup 2 consisted of 12 patients and had ± 10 mL volumetric differences. In the remaining 13 patients (42%) in subgroup 3, the final infarct volume was overestimated by more than 10 mL using CTP (*Figure 3A,B*). In subgroup 3, in comparison with subgroups 1 and 2, a shorter time from CT to recanalization was found; however, no differences in times from stroke onset to CT and from CT to recanalization were significant (all $P > 0.05$). For further details see *Table 3*.

Discussion

The purpose of our study was to evaluate whether initial CTP can accurately predict the final infarct volume in

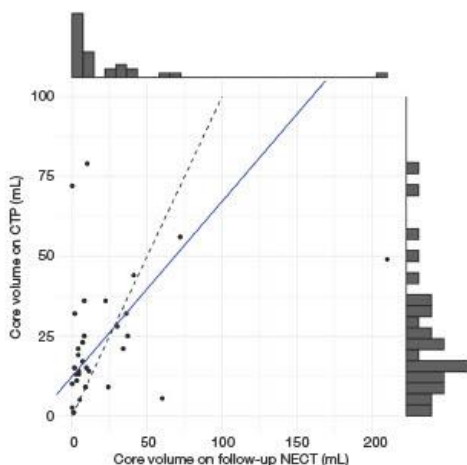


Figure 1 Correlation of ischemic core volume on CT perfusion with definitive infarct volume measured on non-enhanced follow-up CT. The dashed line represents the identity of both measurements and the blue line represents the regression line. The marginal plots depict the distribution of the volume data.

patients treated by successful mechanical thrombectomy. We compared the initial core volume automatically calculated from CTP and the final infarct volume manually measured on 24-hour follow-up NECT. All patients suffered from AIS due to occlusion of the MCA (the M1 segment) and/or the ICA and fulfilled indication criteria for mechanical thrombectomy (9). Mechanical thrombectomy was indicated regardless of CTP results; CTP data were evaluated separately at a later time using dedicated, automated software.

We found only a weak correlation between the initial CTP-measured core and the final infarct volume. However, we found CTP significantly overestimated lower volumes. We conclude that CTP performed in a 38.6 mm volume slab is not a suitable method for the selection of patients for interventional treatment, as according to our data, several patients that profited from mechanical thrombectomy would have been excluded from interventional treatment based on CTP results. Therefore, the study was terminated early; we did not detect any benefit to exposing our patients to a higher radiation dose in performing CTP. Moreover, additional CTP scans required double administration of an iodine-based contrast agent that poses risks for renal

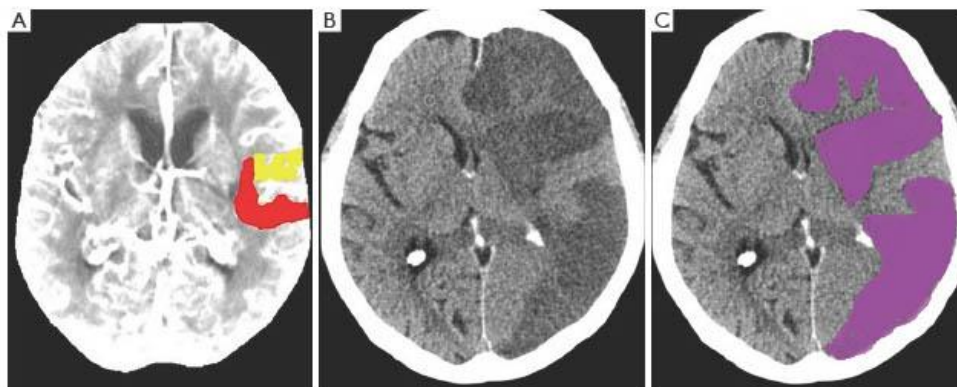


Figure 2 Underestimation of infarct core volume on CT perfusion map. CT perfusion map (A) obtained initially before mechanical thrombectomy depicts core (red) and penumbra (yellow). Non-enhanced follow-up CT (B) depicts large final infarct (purple) in the left hemisphere (C).

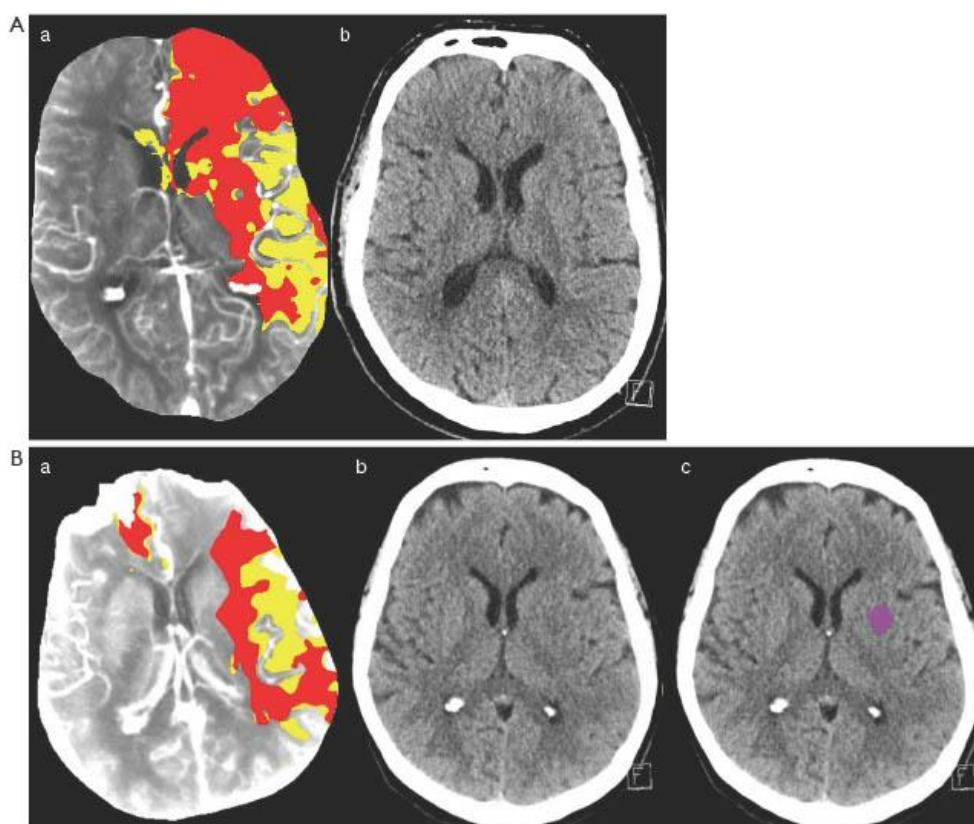


Figure 3 Overestimation of infarct core volume on CT perfusion map. (A) CT perfusion map (a) obtained initially before mechanical thrombectomy depicts core (red) and penumbra (yellow). Non-enhanced follow-up CT (b) is without unambiguous infarct. (B) CT perfusion map (a) obtained initially before mechanical thrombectomy depicts core (red) and penumbra (yellow). Non-enhanced follow-up CT (b) demonstrates overestimation of the core volume by CT Perfusion. Non-enhanced CT depicts only small infarct (purple) in the left basal ganglia (c).

function decline, especially in elderly patients.

Our findings are in concordance with a study by Tsang *et al.* [2018] (14), who reported a poor correlation between the CTP ischemic core volume and the volume of definitive infarction on 24-hour follow-up NECT. They included 86 patients with a mean age of 70 years with LVO that underwent successful mechanical thrombectomy. In contrast to the present study, they performed whole brain CTP, as opposed to limited coverage. Similar results were also

published in a study by Geuskens *et al.* (15), who similarly included a relatively small number of patients ($n=35$). However, they used more than 100 mm brain coverage CTP and the final infarct volume was measured on 5–7-day follow-up NECT.

Some recent studies have reported overestimation of the final infarct volume by initial CTP, and the term ghost infarct core (GIC) has been established (16,17). GIC is defined as the CTP initial core volume minus the final

Table 3 Characteristics of patient subgroups based on volume differences on CT perfusion and non-enhanced follow-up CT

Core volumes on CTP minus infarct volumes on follow-up NECT (mL)	Subgroup 1 (<-10)	Subgroup 2 (-10 – 10)	Subgroup 3 (>10)
Number of patients	6	12	13
Time from stroke onset to CT (minutes)	77±42	121±78	79±30
Time from CT to mechanical recanalization (minutes)	133±55	114±44	88±27
Core volumes on CTP (mL)	27.6±20.8	15.7±12.8	30.8±21.6
Infarct volumes on follow-up NECT (mL)	72.8±69.5	12.9±14.3	12.9±14.3

Data are reported as mean values ± standard deviation. CT, computed tomography; CTP, CT perfusion; NECT, non-enhanced CT.

infarct volume on NECT >10 mL and has been observed especially in patients imaged within a short time frame (from stroke onset to CT) with fast and complete recanalization (16,17). Martins *et al.* (16), in their retrospective single-center study, reported GIC phenomenon in 20 (16%) of 123 patients. The GIC phenomenon was associated with a short time frame to recanalization (150 minutes) and a larger initial CBF core volume (38 mL). In another study by Boned *et al.* (17), 79 patients were included, 30 (38%) of which fulfilled criteria for the GIC phenomenon. The subjects underwent CTP in an early time frame from symptomatic stroke onset; the mean time from stroke onset to CTP was 165 minutes, and the mean time from CTP to recanalization was 136 minutes. In the present study, all subjects were divided into 3 subgroups according to differences between the final infarct volume and the core volume on CTP, using a threshold of 10 mL. The core volume on CTP overestimated the final infarct volume more than 10 mL in 13 subjects, which we consider GIC phenomenon. The time frame from CT to recanalization in this subgroup was shorter than in the rest of subjects, although not significant probably due to limited sample size. We must stress the fact that we used limited-coverage CTP and were able to assess the core volume and the final infarct volume only in a 38.6 mm slab at the level of basal ganglia. Thus, our results are not entirely comparable with the results of previous studies. However, our study and the above-mentioned studies suggest that therapy guidance based on the CTP-calculated core volume could lead to the incorrect exclusion of some patients that would benefit from mechanical thrombectomy.

An alternative imaging method to NECT and CTP is magnetic resonance imaging (MRI) with diffusion weighted imaging (DWI), which can reliably identify ischemic areas affected by cytotoxic edema within several minutes after stroke onset. According to recommendations and guidelines

of the American Academy of Neurology [2010], MRI with DWI should be performed for the most accurate diagnosis of AIS (18). However, there is emerging evidence that DWI fails to identify AIS in a substantial minority of patients. According to a meta-analysis by Edlow *et al.* published in 2017 (19), the pooled prevalence of DWI-negative AIS was 6.8%. Neurologic deficits consistent with posterior circulation ischemia were significantly associated with DWI-negative AIS, as patients with posterior circulation ischemia were 5 times more likely than patients with anterior circulation ischemia to present with a negative DWI scan. According to the above-mentioned results, MRI with DWI is a reliable method for acute ischemia/infarct assessment in the MCA territory. However, the findings of Edlow *et al.* suggest that AIS should remain a clinical diagnosis and clinicians should not exclude patients from reperfusion therapies based on a negative DWI scan.

Our study has several important limitations. First, it was a single center study. Another very important limitation was performing CTP only in a 38.6 mm (z-axis) slab of the brain due to technical limitations of our CT scanner. Another limitation was the measurement of the final infarct volume on NECT, measurement of the definitive infarct volume on MRI would likely be more precise. Moreover, all volumetric measurements were performed by a single radiologist, and the study had a limited number of subjects due to early termination.

Conclusions

In the present prospective study, the ischemic core calculated using limited-coverage CTP only weakly correlated with the final infarction volume measured on 24-hour follow-up NECT; most importantly, CTP significantly overestimated lower volumes. This led to the early termination of the study. Our results suggest that

using limited-coverage CTP for the selection of patients for interventional treatment is not justified, considering additional radiation burden and risk associated with double iodine-based contrast media applications.

Acknowledgments

Funding: This study was supported by the Czech government research program INTERCARDIS, Reg. č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_026/0008388 and by the Charles University research program PROGRES Q28.

Footnote

Availability of Data and Materials: Data and materials are presented in the main body of the article and in supplemental tables. The raw imaging data and clinical data are stored digitally at Faculty Hospital Kralovske Vinohrady Prague, Czech Republic.

Conflicts of Interest: All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form (available at <http://dx.doi.org/10.21037/qims-20-555>). MH serves as an unpaid editorial board member of *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. The other authors have no conflict of interests to declare.

Ethical Statement: This study conforms to the Declaration of Helsinki. The study was part of the PRAGUE-16 study and was approved by the Ethics committee of Faculty Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Czech Republic. Signed, informed consent was provided by all patients.

Open Access Statement: This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0), which permits the non-commercial replication and distribution of the article with the strict proviso that no changes or edits are made and the original work is properly cited (including links to both the formal publication through the relevant DOI and the license). See: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

References

1. Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *La Presse Médicale* 2016;45:e391-8.
2. Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic. Available online: <https://reporting.uzis.cz/cz/index.php?pg=statisticke-vystupy--ukazatele-zdravotniho-stavu--dalsi-onemocneni--mozkova-mrvice> (accessed 28th February 2020).
3. Donkor ES. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat* 2018;2018:3238165.
4. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke* 2017;48:2007-12.
5. Chen CY, Li CW, Mak HK, Lin MF, Chan WP. Combined native magnetic resonance angiography, flow-quantifying, and perfusion-imaging for impending second stroke assessment. *Quant Imaging Med Surg* 2019;9:521-9.
6. Rennert RC, Wali AR, Steinberg JA, Santiago-Dieppa DR, Olson SE, Pannell JS, Khalessi AA. Epidemiology, Natural History, and Clinical Presentation of Large Vessel Ischemic Stroke. *Neurosurgery* 2019;85:S4-8.
7. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevrick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, Hu WY, Buchan AM. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for Assessing CT Scans in Patients with Acute Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1534-42.
8. Zivelonghi C, Tamburin S. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: the therapeutic window is larger but still time is brain. *Funct Neurol* 2018;33:5-6.
9. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018;49:e46-110.
10. Mazzei MA, Preda L, Cianfoni A, Volterrani L. CT perfusion: technical developments and current and future applications. *Biomed Res Int* 2015;2015:397521.
11. Albers GW, Lansberg MG, Kemp S, Tsai JP, Lavori P, Christensen S, Mlynash M, Kim S, Hamilton S, Yeatts SD, Palesch Y, Bammer R, Broderick J, Marks MP. A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3). *Int J Stroke* 2017;12:896-905.
12. Jovin TG, Ribo M, Pereira V, Furlan A, Bonafe A, Baxter B,

- Gupta R, Lopes D, Jansen O, Smith W, Gress D, Hetts S, Lewis RJ, Shields R, Berry SM, Graves TL, Malisch T, Rai A, Sheth KN, Liebeskind DS, Nogueira RG. Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods. *Int J Stroke* 2017;12:641-52.
13. Wang J, Zamar R, Marazzi A, Yohai V, Salibian-Barrera M, Maronna R, Zivot E, Rocke D, Martin D, Maechler M, Konis K. (2020). *robust: Part of the S+ "Robust Library"*. R package version 0.5-0.0. Available online: <https://CRAN.R-project.org/package=robust>
 14. Tsang ACO, Lenck S, Hilditch C, Nicholson P, Brinjikji W, Krings T, Pereira VM, Silver FL, Schaafsma JD. Automated CT Perfusion Imaging Versus Non-contrast CT for Ischemic Core Assessment in Large Vessel Occlusion. *Clin Neuroradiol* 2020;30:109-14.
 15. Geuskens RREG, Borst J, Lucas M, Boers AMM, Berkhemer OA, Roos YBWEM, van Walderveen MAA, Jenniskens SFM, van Zwam WH, Dippel DWJ, Majoie CMLM, Marquering HA. Characteristics of Misclassified CT Perfusion Ischemic Core in Patients with Acute Ischemic Stroke. *PLoS One* 2015;10:e0141571.
 16. Martins N, Aires A, Mendez B, Boned S, Rubiera M, Tomasello A, Coscojuela P, Hernandez D, Muchada M, Rodríguez-Luna D, Rodríguez N, Juega JM, Pagola J, Molina CA, Ribó M. Ghost Infarct Core and Admission Computed Tomography Perfusion: Redefining the Role of Neuroimaging in Acute Ischemic Stroke. *Interv Neurol* 2018;7:513-21.
 17. Boned S, Padroni M, Rubiera M, Tomasello A, Coscojuela P, Romero N, Muchada M, Rodríguez-Luna D, Flores A, Rodríguez N, Juega J, Pagola J, Alvarez-Sabin J, Molina CA, Ribó M. Admission CT perfusion may overestimate initial infarct core: the ghost infarct core concept. *J Neurointerv Surg* 2017;9:66-9.
 18. Schellinger PD, Bryan RN, Caplan LR, Detre JA, Edelman RR, Jaigobin C, Kidwell CS, Mohr JP, Sloan M, Sorensen AG, Warach S; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: The role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010;75:177-85.
 19. Edlow BL, Hurwitz S, Edlow JA. Diagnosis of DWI-negative acute ischemic stroke. A meta-analysis. *Neurology* 2017;89:256-62.

Cite this article as: Kremenova K, Holesta M, Peisker T, Girsa D, Weichet J, Lukavsky J, Malikova H. Is limited-coverage CT perfusion helpful in treatment decision-making in patients with acute ischemic stroke? *Quant Imaging Med Surg* 2020;10(10):1908-1916. doi: 10.21037/qims-20-555