

Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Plzni



Obor: Chirurgie

**Určení jádra mozkového infarktu pomocí
zdrojových řezů výpočetní tomografické angiografie
u pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou
příhodou**

Doktorská dizertační práce

MUDr. Vladimír Rohan

autor

prim. MUDr. Milan Choc, CSc.

školitel

Plzeň 2011

Obsah

1	Úvod a přehled současného stavu problematiky	4
1.1	Vyšetření akutní ischemie mozku	4
1.2	CT mozku u akutní mozkové ischemie	6
1.2.1	Obecné principy CT zobrazení.....	6
1.2.2	Nekontrastní CT mozku	6
1.2.3	Perfúzní CT vyšetření mozku.....	8
1.2.3.1	Obecné principy	8
1.2.3.2	Perfúzní parametry	10
1.2.3.3	Teorie a modelování.....	11
1.2.3.4	Výpočet CBV	11
1.2.3.5	Matematické modely pro výpočet CBF a MTT	13
1.2.3.5.1	Non-dekonvoluční metoda	14
1.2.3.5.2	Dekonvoluční metoda	16
1.2.3.6	Zpracování zdrojových CTP snímků.....	17
1.2.4	Interpretace CTP map.....	19
1.3	CT angiografie.....	22
1.3.1	Obecné principy CTA	22
1.3.2	Zpracování zdrojových CTA snímků.....	23
2	Cíl dizertační práce.....	27
2.1	Ověření korelace PBV map s výsledným infarktem	28
2.2	Určení kritické hodnoty PBV	28
3	Metoda.....	29

3.1	Soubor	29
3.2	Zobrazovací protokol	29
3.3	Zpracování obrazových dat	31
3.4	Statistické metody	33
4	Výsledky.....	34
4.1	Soubor	34
4.2	Korelační analýza jádra infarktu	36
4.3	Logistická regrese	39
4.4	Analýza objemu jádra ischemie	41
5	Diskuze.....	45
6	Závěr.....	52
6.1	Ověření korelace PBV map s výsledným infarktem	52
6.2	Určení kritické hodnoty PBV	52
	Literatura	56
	Statisická příloha	65

1 Úvod a přehled současného stavu problematiky

1.1 Vyšetření akutní ischemie mozku

Cévní mozkové příhody (CMP) jsou ve vyspělých zemích po kardiovaskulárních a nádorových onemocněních třetí nejčastější příčinou smrti (1) a nejčastější příčinou invalidity obyvatelstva ve věku nad 60 let. Mají proto značný osobní i společenský dopad. Ischemické CMP tvoří 80-85 % všech cévních mozkových příhod, jejich roční incidence v ČR je přibližně 250 případů na 100 000 obyvatel (2).

Rozvoj poznatků o patofyziologii ischemického iktu, zejména poznání, že část mozku vystavená akutní ischemii, ischemická penumbra (3), se může ušetřit, změnilo původní klinický nihilismus ke hledání nových terapeutických možností. Zavedení trombolytické terapie v akutním stádiu (4,5,6,7,8) je nesporným přínosem. Dosud uznávaná indikační kritéria jsou založena na časovém faktoru, tíži a dynamice klinické symptomatiky a posouzení pokročilosti ischemických změn pomocí nekontrastního zobrazení mozku výpočetní tomografií (CT) (7). Tato kritéria jsou ohledem na časový interval poněkud restriktivní, na druhé straně nedokáží zcela eliminovat výskyt intracerebrálních krvácení při reperfúzi příliš pokročilého ischemického ložiska (9). Vzhledem k dále se rozvíjejícím rekanalizačním metodám (intraarteriální trombolýza a trombotrypse, sonotrypse...) se stává samotné nekontrastní CT (NCCT) mozku pro posouzení patofyziologie iktu a pokročilosti ischemických změn insuficientní.

Informace o aktuálním stavu mozkové perfúze lze získat celou škálou grafických metod: výpočetní tomografie (CT), magnetické rezonance (MR), xenonová CT (XeCT), jednofotonová emisní počítačové tomografie (SPECT), pozitronové emisní tomografie (PET), sonografie nebo jejich kombinacemi.

Při kontaktu s pacientem s pravděpodobnou diagnózou ischemické CMP máme před sebou tyto základní otázky, jejichž správné zodpovězení značně přispěje ke správnému zvolení adekvátní léčby:

- Jedná se opravdu o ischemickou CMP?
- Jaká je lokalizace a velikost ischemického ložiska?
- Jaký je aktuální rozsah infarktových změn s ohledem na potenciálně životaschopnou tkáň?
- Jaká je příčina ischemie, je přítomen cévní uzávěr nebo jde o hemodynamický iktus?

V akutním stádiu iktu má na získání těchto informací klinik a hlavně pacient značně omezený časový prostor, a proto je třeba zvolit metodu dostupnou místně i časově, kterou lze provést i u pacienta omezeně kooperujícího, mnohdy s velmi kusými anamnestickými údaji.

Jak multimodální CT (10), tak (MR) (11,) se ukázaly z tohoto hlediska jako přínosné a prakticky použitelné. U pacienta s akutně vzniklým neurologickým deficitem centrálního původu je NCCT mozku v našich podmínkách standardnímu vyšetření. Rozšíření CT vyšetření o kontrastní vyšetření kombinací perfúzního (CTP) a angiografického (CTA) se jeví v současné době jako optimální vzhledem ke stále širší dostupnosti multidetektorových CT přístrojů, jednoduchosti, rychlosti a relativní bezpečnosti provedení i u polymorbidních, omezeně kooperujících nemocných bez nutnosti delší sedace nebo intubace (12).

1.2 CT mozku u akutní mozkové ischemie

1.2.1 Obecné principy CT zobrazení

CT je obdobně jako klasické rentgenové vyšetření transmisní radiologickou zobrazovací metodou, založenou na atenuaci rentgenového záření vyšetřovanou tkání. Paprsek generovaný rentgenkou je při průchodu vyšetřovanou tkání částečně absorbován a poté zachycen detektorem, přičemž kritériem absorpce je elektronová denzita vyšetřované tkáně. V současné době užívané CT přístroje jsou většinou tzv. III. generace, kdy během akvizice dat v gantry přístroje rotuje spolu okolo vyšetřovaného objektu rentgenka a detektorová soustava, současně je tento objekt s vyšetřovacím stolem posouván skrze gantry, takže jsou získávány jednotlivé řezy. V případě tzv. spirální CT přístrojů dochází ke kontinuálnímu posunu vyšetřovaného objektu, takže získáváme datovou stopu helikálního tvaru tvořící prostorové pole dat, jejichž segmentací a rekonstrukcí opět získáme jednotlivé řezy. Výhodou těchto přístrojů je podstatně vyšší prostorová rozlišovací schopnost a rychlost vyšetření (13).

1.2.2 Nekontrastní CT mozku

Samotné NCCT vyšetření téměř s jistotou vyloučí intracerebrální krvácení. Oproti tomu senzitivita pro akutní ischemii mozku v prvních 6 hodinách zůstává kolem 75 % ve srovnání s difúzně váženým MR zobrazením (MR-DWI) (14,15,16,17,18). Tato hodnota může být vylepšena při znalosti anamnézy a objektivního neurologického nálezu (18). Mezi známky akutní ischemie mozku v CT obraze patří hypodenzita, setření rozlišení šedé a bílé hmoty kortikálních a subkortikálních struktur, zúžení sulků a vyhlazení gyrifikace. Jsou to známky časného cytotoxického edému a ireverzibilního poškození ischemické tkáně (19). Především hypodenzita v NCCT zobrazení ischemie do 6 hodin je značně specifická pro nevratné poškození mozku (20), ačkoliv v některých případech, jako přítomnost vasogenního edému,

mohou být tyto změny vratné. Dalším nálezem potvrzujícím podezření na ischemické postižení může být hyperdenzní zobrazení kmene nebo velkých větví trombózané mozkové tepny zásobující příslušnou oblast mozku („hyperdensity media sign“). Ischemické změny v časných fázích iktu mohou být pouze diskrétní a jejich hodnocení do značné míry subjektivní, záležející na zkušenosti hodnotícího lékaře (21,22). Určitého zlepšení senzitivity CT vyšetření lze dosáhnout nastavením optimálních parametrů zobrazení (window width, center level)) (23).

Ve fázi IV severoamerické studie byl vypracován kvantitativní systém hodnocení časných CT změn (the Alberta Stroke Programme Early CT Score, ASPECTS). Podle této studie rozsah ischemických změn koreloval s vyšší četností intracerebrálních krvácení (ICH) a špatným klinickým stavem po 3 měsících (24). Podobné závěry byly učiněny i dalšími autory (25,26,27,28,29). Na druhou stranu, retrospektivní analýzou dat od NINDS skupiny (4) v tříhodinovém časovém okně po očištění od dalších faktorů závislost výskytu symptomatických ICH na výskytu časných ischemických změn nalezena nebyla (30). Shodně ani ve studii ASK (The Australian Streptokinase Trial) v čtyřhodinovém časovém okně a studii Proact II (The second Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism Trial) v 6hodinovém časovém okně tato závislost nebyla potvrzena (31,32). Tyto rozdílné výsledky mohou být dány jednak zanedbáním dalších faktorů jako krevní tlak a tíže neurologického deficitu ve studii ASPECTS, ale i nižším záchytem ischemických změn ve studii NINDS a ASK danou staršími CT přístroji nižší třídy s menší technickou kvalitou a citlivostí zobrazení (33). Recentní trombolytické studie DIAS (The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial) (11) a DEDAS (Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke) (34) založené na výběru pacientů pomocí MRI ukázaly další faktory ovlivňující riziko ICH, jako věk, tíže neurologického deficitu, hypertenze, hyperglykémie a hypofibrinogémie. Uvedené

informace ukazují nejednotnost názorů na možnosti NCCT vyšetření mozku detekovat akutní ischemické změny a určit riziko ICH při podání trombolytické léčby.

Lze shrnout, že NCCT mozku pacienta v akutním stádiu CMP slouží především k vyloučení nitrolebního krvácení a pokročilých ischemických změn jako hypodenze více než 1/3 povodí a. cerebri media, které jsou většinou autorů považovány za kontraindikace podání trombolytické terapie do 4,5 hodin od počátku příhody, ale zůstává samo o sobě pro posouzení rozsahu ischemie nedostatečné. Rozšíření CT protokolu o vyšetření s podáním kontrastní látky (KL) se nabízí jako nejjednodušší způsob získání dalších informací o patofyziologii ischemického postižení.

1.2.3 Perfúzní CT vyšetření mozku

1.2.3.1 Obecné principy

Perfúzní CT (CTP) je ve své podstatě funkční vyšetření mozkové tkáně charakterizující stav mozkové perfúze na kapilární úrovni pomocí několika parametrových map, získaných sériovou akvizicí dat při průchodu bolu KL mozkovou tkání. I když tyto dynamické studie byly prováděny již od počátků CT (35), byly omezeny pro technickou náročnost pouze na sledování určité oblasti. Průchod bolu KL mozkem trvající několik sekund umožnily kvalitně zachytit až moderní multidetektorové spirální CT přístroje, schopné získat a zpracovat velké množství dat v tomto krátkém časovém úseku. Během CTP vyšetření se po rychlé aplikaci bolu 40 ml KL (dávkovačem cca 4-7 ml/s do periferní žíly kanylou průměru alespoň 18 G (1,2 mm)) provádí sériová akvizice dat vrstvy mozkové tkáně s odstupem 0,75-1,0 s po dobu 40-60 s postačující k zachycení prvního průchodu KL celým mozkovým řečištěm, i s ohledem na individuální srdeční výdej a opožděný průtok leptomeningeálními anastomózami. Rozsah vyšetření a parametry snímání se liší podle jednotlivých přístrojů, výběr řezů je dán

očekávanou patologií a nutností ortogonálního zachycení velké mozkové tepny pro správné nastavení vstupních parametrů pro výpočet perfúzních map. Moderní 64-detektorové CT přístroje poskytují pokrytí celé mozkové tkáně od zadní jámy po vertex na jeden bolus KL.

Srovnání CT a MR perfúzního zobrazení (MR-PWI – perfusion-weighted imaging)

I když se CTP i MR-PWI snaží zhodnotit složitost hemodynamiky na kapilární úrovni, jsou mezi těmito technikami nezanedbatelné rozdíly. MR-PWI DSC (dynamic susceptibility contrast) technika je založena na nepřímém T2* efektu indukovaném v okolní tkáni vysokou koncentrací intravaskulárního gadolinia. Podstatou CTP je přímá vizualizace kontrastního materiálu. Lineární vztah mezi koncentrací KL a CT atenuací lépe umožňuje kvantifikaci mozkové perfúze, což u MR-PWI není možné. MR-PWI je náchylnější na kontaminaci velkými cévními strukturami a je omezeno v některých oblastech efektem magnetické susceptibility okolních struktur. Tyto faktory se mohou podílet na lepším vizuálním zhodnocení jádra a penumbry ischemie při CTP než MR perfúzi (36).

Nepominutelnou výhodou CT je praktická dostupnost a jednoduchost vyšetření, zvláště pokud jde o nespolupracující nebo kriticky nemocné pacienty vyžadující monitorování, případně podporu vitálních funkcí. CT je také volba pro pacienty s absolutní kontraindikací MR vyšetření, např. implantovaný kardiostimulátor, nebo ty, u kterých toto nelze vyloučit. Hlavní nevýhodou současné CTP techniky je omezený rozsah vyšetření, to je však závislé hlavně na dostupné CT technologii. CTP vyšetření vyžaduje ionizující záření a jodovou KL. Bezpečnost se neliší od standardního kontrastního CT vyšetření mozku a je v literatuře rozsáhle diskutována (37). I když je protokol CTP je z tohoto hlediska optimalizován k dosažení maximálního rozlišení při minimu radiační dávky při nižší použité voltáži je radiační dávka při perfúzním vyšetření pokrývající celý objem mozkové tkáně zhruba šestinásobkem dávky nekontrastního CT vyšetření. Proto je při indikaci PCT, zvláště při

opakovaných vyšetřeních, nutno tento aspekt vážit s ohledem na přínos vyšetření v dalším léčebném postupu (38).

Neionická jodová KL se ukázala jako bezpečná z hlediska poškození mozku i v případě mozkové ischemie (38,40,41). K samotnému CTP vyšetření je podle současných protokolů potřeba 40 ml jodové KL. Dalších 60-100 ml aplikovaných při CT angiografii (CTA) představuje celkové množství, které u starých, většinou aktuálně ještě dehydratovaných pacientů nelze pominout z hlediska možného rozvoje kontrastem navozené nefropatie (42). Adekvátní hydratace, případně použití isoosmolární neionické KL toto riziko minimalizuje. Počítačové zpracování zdrojových CTP a CTA řezů je obdobně časově náročné jako u MRA a MR-PWI, a lze tak během několika minut získat kvantitativní perfúzní mapy i kvalitativní 3D rekonstrukce celého mozkového cévního řečiště.

1.2.3.2 Perfúzní parametry

Termín mozková perfúze znamená průtok krve mozkem na tkáňové úrovni. Tento průtok může být charakterizován různými parametry, z nichž nejvíce užívané jsou průtok krve mozkem (CBF, cerebral blood flow), objem krve v mozkové tkáni (CBV, cerebral blood volume) a střední čas průchodu krve mozkovou tkání (MTT, mean transit time), jejichž normální hodnoty uvádí tabulka (tab. 1). Porozumění dynamickým vztahům těchto parametrů při poklesu mozkového perfúzního tlaku při akutní CMP je nezbytné pro interpretaci perfúzních map. Definice těchto parametrů jsou následující:

CBV je definován jako celkový objem krve v dané jednotce objemu mozku. Tato definice zahrnuje krev ve tkáni i ve velkých kapacitních cévách jako arterie, arterioly, kapiláry, venuly a žíly. Jeho jednotkou je ml/100 g mozkové tkáně. CBV mapa se získá matematickou integrací funkce koncentrace KL v čase.

CBF je definován jako objem krve, který proteče daným objemem mozkové tkáně za danou dobu, jednotkou je ml/ 100 g/min.

MTT je definován jako průměrná hodnota času, za který daným objemem tkáně proteče krev z arteriální do žilní části řečiště. Tranzitní čas krve mozkovou tkání je závislý na vzdálenosti mezi arteriálním přítokem a žilním odtokem. Matematická závislost MTT, CBV a CBF je podle principu centrálního objemu dána vztahem $MTT = CBV / CBF$ (43,44,45).

1.2.3.3 Teorie a modelování

I když jsou perfúzní parametry celkem jasně definovány, jejich kvantifikace může být obtížná. Při CTP vyšetření se využívá sériového snímání změny denzity mozkové tkáně při prvním průchodu (first-pass effect) bolu intravenózně podané jodové KL. Vychází se z předpokladu, že KL není difúzibilní, při svém průchodu mozkem není ani absorbována, ani metabolizována. Únik KL mimo intravaskulární prostor, ke kterému může dojít poruchou hematoencefalické bariéry při nádorech nebo zánětech, způsobuje nadhodnocení CBV(46), proto vyžaduje odlišný, složitější matematický model. Jiné metody vyšetření mozkové perfúze, jako např. XeCT, SPECT, PET využívají model s difúzibilní značenou látkou, který je vzhledem k dosažení ustáleného stavu obecně jednodušší než metody využívající dynamický first-pass effect model užívaný při MR a CT perfúzním zobrazení.

1.2.3.4 Výpočet CBV

Určování mozkové perfúze při použití CTP je založeno na porovnávání vztahu mezi změnou enhancementu tepen, tkáně a žil při průchodu bolu KL. Dle kinetické teorie značené látky (tracer kinetic theory) lze určit distribuční objem látky (tj. frakční cévní objem) a rychlost

jejího vymývání (tj. průtok v určitém objemu) v daném voxelu při znalosti vstupu a výstupu kontrastní látky (47,48). Frakční cévní objem f je pak definován následujícím vztahem:

$$1) \quad f = \frac{V_{\text{vasc}}}{V_{\text{vasc}} + V_{\text{interstitium}} + V_{\text{cell}}} = \frac{V_{\text{vasc}}}{V},$$

kde V_{vasc} , $V_{\text{interstitium}}$ a V_{cell} jsou objemy zaujímané cévními prostory, intersticiem a buňkami.

Pokud měřený prostor neobsahuje velké cévy, pak změna atenuace v CT obraze po podání KL bude obrazem cévního prostoru – CBV. Koncentrace KL v mozkové tkáni C_t měřená CT je oproti koncentraci v cévě C_{vasc} nižší o frakci f :

$$2) \quad C_t = f \cdot C_{\text{vasc}} .$$

Celkové množství KL dodané do tkáně tepnami je produktem CBF a integrálu arteriální koncentrace $C_a(t)$. Na základě principu zachování hmoty musí být toto množství shodné s množstvím opouštějící tkáň, tedy CBF a integrálu $C_{\text{vasc}}(t)$ (47):

$$3) \quad CBF \cdot \int_0^T C_t(t) dt = CBF \cdot \int_0^T C_{\text{vasc}}(t) dt .$$

Odtud ze vztahu 2 a 3 vyplývá, že:

$$4) \quad f = \frac{\int_0^T C_t(t) dt}{\int_0^T C_a(t) dt} .$$

CBV může být vypočten ze vztahu 4 pokud zohledníme atenuaci mozkové tkáně ρ a koncentrační faktor CH pro korekci difference mezi arteriálním a kapilárním hematokritem (49,50,51). Pak bude platit:

$$5) \quad CBV = \frac{CH}{\rho} \cdot \frac{\int_0^T C_t(t)dt}{\int_0^T C_a(t)dt}.$$

Koregistrací a subtrakcí kontrastních a nekontrastních CT řezů lze získat kvantitativní CBV mapy. Vzhledem k lineární závislosti atenuace na koncentraci jodové KL v tkáni lze využít poměr změny atenuace v arterii (ΔHU_a) a mozkové tkáni (ΔHU_t) k odhadu CBV využitím vztahu 5)

a CBV lze vyjádřit v ml/100 g mozkové tkáně:

$$6) \quad CBV = \frac{\Delta HU_t}{\Delta HU_a} \cdot V_{voxel} \cdot N,$$

kde V_{voxel} je objem voxelu a N je vypočtený počet voxelů na 100 g mozkové tkáně (52).

1.2.3.5 Matematické modely pro výpočet CBF a MTT

Pro výpočet těchto parametrů lze použít dvě matematické metody, dekonvoluční a non-dekonvoluční metodu. Dekonvoluční metoda je náročnější, k jejímu výpočtu je potřebný složitější a časově náročnější matematické zpracování, non-dekonvoluční metoda je přímočařejší, ale je založena na značně zjednodušených předpokladech, zvláště pokud jde o cévní architekturu mozkové tkáně. To má za následek v některých situacích nižší výpovědní hodnotu.

1.2.3.5.1 Non-dekonvoluční metoda

Non-dekonvoluční metoda, stejně jako dekonvoluční, je založena na aplikaci Fickova principu na danou zájmovou oblast (ROI, region of interest) mozku v průběhu průchodu bolu kontrastní látky. Podle tohoto principu akumulovaná dávka KL $Q(T)$ v dané ROI za dobu kompletního přítoku i odtoku KL odpovídá produktu CBF a integrálu arteriovenózní difference koncentrace KL:

$$7) \quad Q(T) = CBF \cdot \int_0^T [C_a(t) - C_v(t)] dt ,$$

kde $C_t(t)$ je koncentrace kontrastní látky ve tkáni v čase (také označována jako TDC, time density curve), $C_a(t)$ je koncentrační křivky přívodné arterie (také AIF – arterial input function) a $C_v(t)$ je koncentrační křivka drénující žíly (také VOF – venous output function). Pokud předpokládáme že během průtoku KL tkání nedoteče žádná KL do žil lze výpočet vztahu značně zjednodušit. Tento předpoklad platí pouze pro $T < 4 - 6$ s, což je minimální doba průtoku krve mozkovou tkání. Potom:

$$8) \quad Q(T) = CBF \cdot \int_0^T C_a(t) dt .$$

známý jako Mullani-Gould jednokompartmentová formulace (53),

Tento vztah lze také zapsat ve formě derivátu:

$$9) \quad \left[\frac{dQ(t)}{dt} \right]_{t=T} = CBF \cdot C_a(T) .$$

Z toho vyplývá, že k akumulaci kontrastní látky bude vrcholit při maximální arteriální koncentraci:

$$10) \quad \left[\frac{dQ(t)}{dt} \right]_{Max} = CBF \cdot [C_a(t)]_{Max} \cdot$$

Pak CBF bude poměrem maxima vzestupu tkáňové akumulace $Q(t)$ a maxima arteriální koncentrace. Tento vztah je vyjádřením „maximum slope method“. Výhodou této metody je jednoduchost a tím pádem rychlost výpočtu perfúzních parametrů. Model vyžaduje, aby maxima AIF bylo dosaženo před vzestupem VOF, což vyžaduje rychlé podání bolu kontrastní látky a dobrý srdeční výdej pacienta. Klinicky bylo ověřeno, že hodnoty CBF byly jinak systematicky podhodnocovány (54). V praxi však postačují rychlosti aplikace 5-6ml/s. CBV, definovaný jako poměr objemu krve v daném objemu tkáně, může být vyjádřen jako maximální enhancement dané tkáně vztažený k maximálnímu enhancementu v čistém cévním objemu. To lze jednoduše určit z maxima TDC dané tkáně a TDC sinus sagitalis sup. (VOF). Výhoda této metody spočívá v tom, že k výpočtu CBV i CBF využívá pouze krátký úsek TDC do prvního maxima a není tudíž zapotřebí gama-variantní úpravy. To činí metodu méně citlivou k pohybovým artefaktům a zároveň výrazně zrychluje matematické zpracování. Na druhou stranu, tato metoda poskytuje pouze relativní údaje, nikoliv přesná kvantitativní data. Současné CTP software, které nepočítají s recirkulační korekcí a dekonvolučním algoritmem jsou závislé na časových parametrech jako TP (time to peak perfusion) a TS (time to start perfusion) místo MTT. TP je definován jako doba vzestupné části TDC dané části tkáně, TS zpoždění počátku vzestupné části TDC tkáně oproti počátku vzestupu AIF.

1.2.3.5.2 Dekonvoluční metoda

Při průchodu bolu kontrastní látky daným voxelu mozkové tkáně můžeme její koncentraci $C_t(t)$ popsat pomocí dvou funkcí:

1) Tzv. reziduální funkce (residue function) $R(t)$, impulse residue function, vyjadřuje hemodynamické vlastnosti daného voxelu a je definována jako teoretická ideální TDC daného voxelu, která by byla získána, pokud by byl bolus KL aplikován najednou přímo do přírodní arterie této oblasti. Tato klesající funkce vyjadřuje úbytek KL v čase, takže v čase $t = 0$ je $R_{(0)} = 1$ a po vymytí KL je $R_{(\infty)} = 0$. Trvání plateau funkce $R(t)$ odráží délku času, po který je aplikovaná kontrastní látka v kapilárním řečišti (minimum transit time).

2) AIF (arterial input function), $C_a(t)$ je koncentrační křivka přírodní arterie. Výpočet CBF vyžaduje měření průběhu AIF i TDC. Pravý arteriální přívod do daného voxelu nemůže být měřen přímo, v praxi se proto používá AIF měřená z některé z velkých cév (vrchol a. carotis interna, arteria cerebri media, arteria cerebri anterior) s předpokladem že reprezentuje přesný vstup do dané oblasti. Jakékoliv zpoždění nebo disperze bolu KL pak nutně vnáší chybu při kvantifikaci CBF.

Sledovaná TDC reprezentuje kombinaci efektu AIF a hemodynamických vlastností dané oblasti (voxelu) reprezentovaného $R(t)$. To lze matematicky vyjádřit jako:

$$\begin{aligned} 11) \quad C_t(t) &= \frac{\rho}{CH} \cdot CBF \cdot [C_a(t) \otimes R(t)] \\ &= \frac{\rho}{CH} \cdot CBF \cdot \int_{\tau}^t C_a(t) R(t - \tau) dt, \end{aligned}$$

kde ρ představuje atenuaci mozkové tkáně, CH koncentrační faktor pro korekci difference mezi arteriálním a kapilárním hematokritem, \otimes představuje matematický konvoluční

operátor, $C_i(t)$ a $C_a(t)$ jsou měřené přímo z TDC při sériovém snímání denzit při průchodu bolu KL. Pomocí různých dekonvolučních metod pak můžeme vypočítat $R(t)$ a CBF, které lze rozdělit do dvou hlavních kategorií. Parametrické metody analyticky odhadují specifický tvar $R(t)$, ten však nemůže být předem znám s dostatečnou přesností, proto jsou častěji používány neparametrické metody, které specifický tvar $R(t)$ nezohledňují. Protože je dekonvoluční proces značně citlivý na přítomnost experimentálního „šumu“, vyžaduje pro analýzu dat speciální matematické algoritmy, např. Fourierovu transformaci (56) nebo metodu singular value decomposition (57). Tyto metody se liší svou citlivostí na faktory jako přesná cévní anatomie vyšetřované mozkové tkáně a míra zpoždění a rozložení (disperze) bolu kontrastní látky mezi TDC přívodné cévy a mozkové tkáně (58). V současnosti klinický software používá častěji metodu singular value decomposition, která je právě více citlivá k faktorům časové disperze kontrastu než specifické lokální cévní anatomii. Dekonvoluční metoda poskytuje jak kvalitativní, tak kvantitativní data o průtoku krve a narozdíl od non-dekonvoluční metody připouští pomalejší aplikaci bolu kontrastu (55), a je úspěšně užívána pro perfúzní CT i MR zobrazení (59,60).

1.2.3.6 Zpracování zdrojových CTP snímků

V urgentních případech lze změny perfúze odhadovat okamžitě po snímání vizuálním hodnocením zdrojových řezů na monitoru CT přístroje, případně na monitoru nemocniční počítačové sítě pomocí některého z grafických systémů (např. Picture Archiving and Communication System - PACS). Sledováním nástupu kontrastu lze zhruba identifikovat oblasti s výrazným prodloužením TP a snížením CBV. K přesnějšímu zhodnocení jemných změn a kvantifikaci je však zapotřebí počítačová analýza sériově nasnímaných zdrojových snímků. Výpočet kvantitativních perfúzních map obvykle vyžaduje zadání následujících vstupů:

Arteriální oblast (arterial input ROI) – ve středu ortogonálně zachycené velké tepny k výpočtu AIF s maximální vrcholovou hodnotou, většinou a. cerebri media nebo a. cerebri anterior .

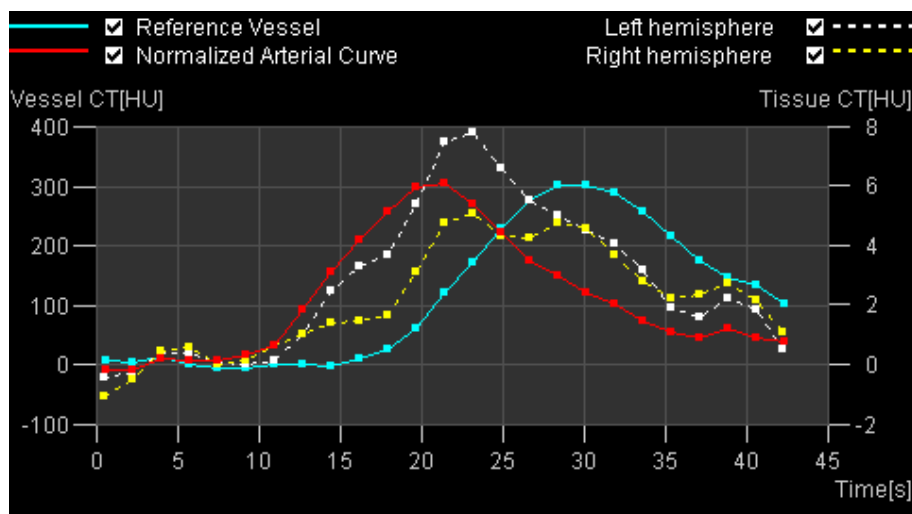
Žilní oblast (venous outflow ROI) - ve středu zachyceného žilního splavu, většinou sinus sagitalis sup.

Základní linie (baseline) - plochá část AIF před vzestupem daným přítomností kontrastní látky.

Koncový bod analýzy TDC před opětovným vzestupem daným recirkulací kontrastní látky.

Zadání těchto hodnot je u moderních programů poloautomatické a vyžaduje pouze případnou korekci, stejně jako nastavení ostatních parametrů k dosažení validního výsledku (45).

Na základě těchto vstupů dokáže moderní CT software vygenerovat kvalitativní nebo semikvantitativní mapy jednotlivých perfúzních parametrů zobrazených v barevné škále.



Obrázek 1. Křivky AIF (červená) a VOF (modrá), změna hodnoty atenuace dosahuje cca 300 HU. Průměrná TDC křivka změny atenuace pro pravou mozkovou hemisféru (žlutě) a levou mozkovou hemisféru (bílá), hodnoty dosahují cca 5 HU pro pravou hemisféru a 8 HU pro levou hemisféru.

1.2.4 Interpretace CTP map

Cílem perfúzního vyšetření u akutní mozkové ischemie je detekce ischemické mozkové tkáně a posouzení její životaschopnosti, tedy odlišení jádra ischemie a penumbry, potenciálně životaschopné tkáně.

Dosud publikované studie jsou založeny převážně na identifikaci penumbry a jádra infarktu pomocí MRI (11,34). Na rozdíl od MR-DWI, které detekuje jádro infarktu na základě snížení pohyblivosti vodíkových jader v extracelulárním prostoru při cytotoxickém edému, CTP ukazuje snížení mozkové perfúze pod hranici minima k zachování integrity mozkové tkáně. Řada studií prokázala, že jak MR-DWI, CBV mapy jsou použitelné pro zobrazení jádra ischemie bez ohledu na případnou úspěšnou rekanalizaci (61,62). Jedna studie porovnávající velikost finálního infarktu pomocí MR FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) sekvencí ukázala lepší korelaci s časnými CBV mapami než s MR-DWI (63). Při konstrukci kvantitativních CBV map metodou CTP se pro identifikaci jádra infarktu v porovnání s vstupním MR-DWI jako optimální ukázala hodnota 2 ml/100 g mozkové tkáně, ale vzhledem k rozsahu dokončené ischemie v MR-DWI obraze po úspěšné rekanalizaci velké cévy se prahová hodnota pohybovala mezi 2,0 a 2,3 ml/100 g i v závislosti na velikosti infarktového ložiska a referenčním vyšetření (64). V další menší studii byly nalezeny prahové hodnoty jádra ischemie CBV 2,2 ml/100g a CTP 12,7 ml/min/100g mozkové tkáně s relativními hodnotami 0,68% a 0,32% normální hodnoty, přičemž nebyly nalezeny rozdíly mezi prahovými hodnotami pro šedou a bílou hmotu mozku (65).

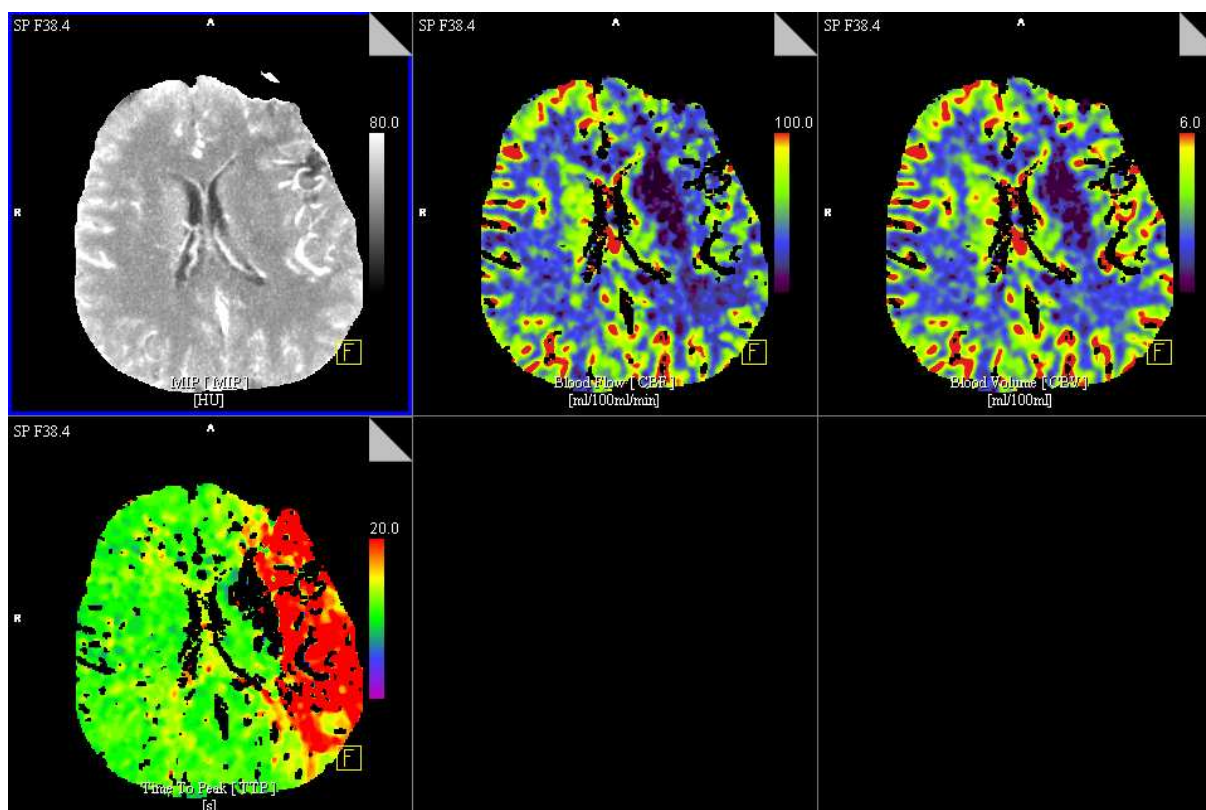
K definování penumbry na základě CTP parametrů jsou různé koncepty založené jednak na absolutním CBF prahu (65,66,67), nebo na základě cerebrální vaskulární autoregulace s kombinací CBF a CBV hodnot (62,65,68,69,70,71,72,).

V oblasti ischemické penumbry je průtok krve snížen pod hranici nutnou k udržení funkce, ale dostatečný k alespoň dočasnému zachování integrity mozkové tkáně. Vzhledem

k zachování cévní autoregulace dochází k vasodilataci, otevření případných kolaterál, a tím zvýšení objemu krve tekoucí nižší rychlostí. Proto penumbra může být charakterizována kromě snížení CBF zvýšením CBV a prodloužením MTT. Prodloužení průtoku kontrastní látky je nejvýraznějším znakem snížené perfúze. Na druhou stranu, absolutní prodloužení MTT a TP může být dáno i extracerebrálními faktory jako nízký srdeční výdej nebo hypotenze. Regionální prodloužení pak může nastat v případě proximální cévní obstrukce, kde dostatečná perfúze může být zachována prostřednictvím kolaterálního zásobení. Na časových mapách je objem ischemické oblasti největší. Snížení CBF je pro ischemii mozkové tkáně specifitější, ale vzhledem k tomu, že normální hodnoty CBF v šedé a bílé hmotě se značně liší (Tabulka 1) a jsou i věkově závislé (73), nejsou absolutní hodnoty CBF pro identifikaci penumbry ideálním parametrem. Při porovnávání relativních hodnot CBF oproti kontralaterálním nepostíženým oblastem byla pro životachopnou tkáň zjištěna hranice poklesu CBF maximálně na 50%, zatímco oblasti s poklesem relativním CBF pod 66% s vysokou pravděpodobností podlely infarktu (65). I když hodnoty MTT se mezi šedou a bílou hmotou liší méně, absolutní hodnota MTT může být značně prodloužena i u reverzibilní ischemie. To vysvětluje, proč prodloužení MTT musí být k identifikaci ohrožené tkáně značné (MTT>7 s, relativní MTT>145 %,) (64).

Mozková tkáň	CBF	CBV	MTT
Šedá hmota	60 ml/100 g/min	4 ml/100 g	4 s
Bílá hmota	25 ml/100 g/min	2 ml/100 g	4,8 s

Tabulka 1. Normální hodnoty perfúzních parametrů mozkové tkáně
Upraveno podle: Calamante F, Gadaian DG, Connelly A, Delay and dispersion effect in dynamic susceptibility contrast MRI: simulations using singular value decomposition. Magn Reson Med 2000; 44(3): 466-73.



A B C
D

Obrázek 1. PCT vyšetření pacienta s uzávěrem kmene arteria cerebri media vlevo: MIP rekonstrukce (A), CBF mapa (B), CBV mapa (C) nejlépe ozřejmuje pravděpodobné jádro ischemie v oblasti bazálních ganglií a předního raménka capsula interna vlevo, TTP mapa (D) ukazuje zpomalení průtoku v celém povodí uzavřené tepny, nejvíce postižená oblast koresponduje s CBV mapou. Zobrazení v barevné škále poskytuje pouze relativní hodnoty perfúzních parametrů.

Vzhledem k ne zcela dořešeným teoretickým problémům matematického modelování mozkové perfúze a technické problematice získávání zdrojových dat (optimalizace kinetiky kontrastní látky, nastavení technických parametrů přístroje, filtrace šumu, pohybových artefaktů...) se zatím jeví očekávání přesných kvantitativních hodnot perfúze jako nerealistické. To ukazuje i srovnávací studie perfúzní map získaných zpracováním identických zdrojových dat pomocí různých komerčních software využívajících rozdílné matematické modely. Jako relativně konstantní parametr se ukázal CBV oproti CBF a MTT,

kteřé závisely na použitém matematickém modelu, zvláště na jeho citlivosti ke zpoždění bolu KL (74). Z praktického pohledu se za současného stavu zdá optimální hodnocení relativních hodnot perfúzních parametrů vzhledem k okolní i kontralaterální mozkové tkáni. Parametrem nejvíce odpovídajícím jádru mozkového infarktu je regionální pokles CBV, zvláště v korelaci s prodloužením časových parametrů (TP, MTT). Ohroženou, potencionálně zachovatelnou tkáň charakterizuje prodloužení MTT, případně TP bez výraznějšího poklesu CBV, který může být i zvýšen.. Hodnocení samotných CBF map k identifikaci penumbry a jádra ischémie je nevhodné (64,72).

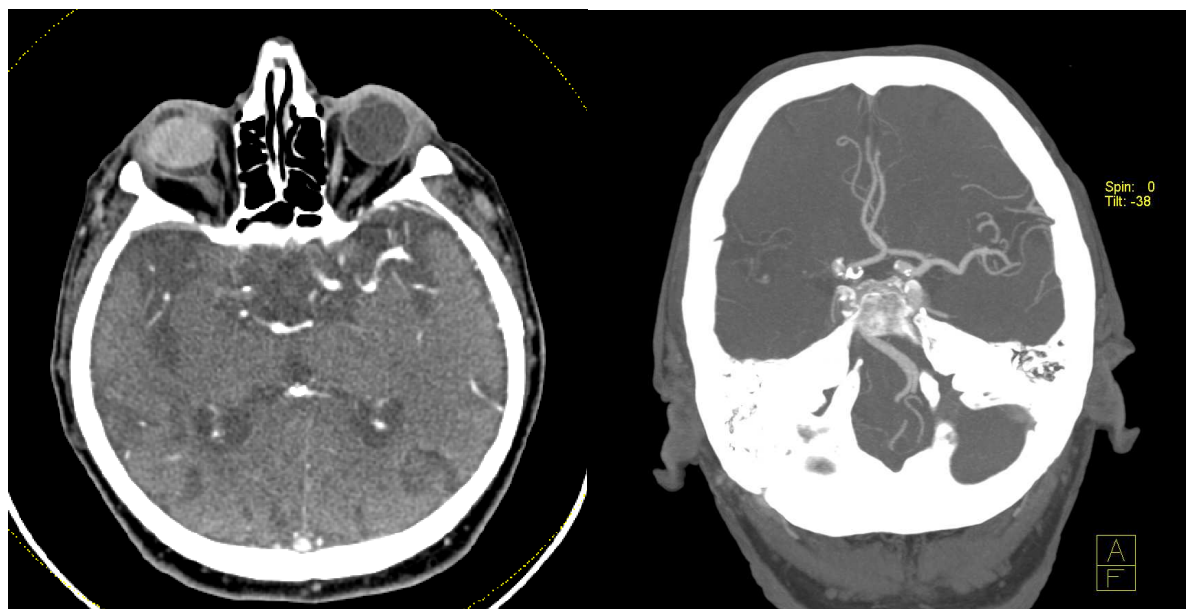
1.3 CT angiografie

1.3.1 Obecné principy CTA

Podstatou CT angiografie (CTA) je akvizice dat z objemu dané tkáně obsahující intravaskulárně kontrastní látku. V případě CMP se provádí vyšetření od aortálního oblouku po vertex. Primárním cílem CTA u akutní ischemické CMP je přímé zobrazení tepenného uzávěru, zhodnocení cévního řečiště a identifikace případného zdroje embolizace, hlavně při patologii v oblasti karotické bifurkace. CTA má v porovnání s digitální subtrakční angiografií (DSA) jako zlatým standardem výbornou senzitivitu (98,4 %) i specifitu (98.1 %) v detekci intrakraniálních stenóz a okluzí velkých cév (80), odlišení okluze a vlasové stenózy extrakraniální krkavice je o něco horší (95 % a 85 %) (75).

Vzhledem k tomu, že vyšetření CTA využívá snímkování za relativně ustáleného stavu kontrastní látky v arteriálním řečišti, lze zdrojové řezy (CTA-SI – source images) hodnotit také z hlediska CBV. I když CTA-SI poskytují informaci pouze o snížení aktuálního objemu krve, nikoliv o životaschopnosti tkáně, při srovnání s DWI nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly v objemu postižené tkáně (76). Stupeň snížení denzity tkáně se ukázal jako

rizikový faktor pro rozvoj hemorhagické transformace po intraarteriální trombolýze (77).
Vyšetření se provádí v návaznosti na nativní CT, případně CTP vyšetření. Bolus neionické jodové kontrastní látky je podán do periferní žíly (preferenčně pravé kubitální žíly) kanylou minimálně 20 G v množství většinou 60 ml rychlostí 4 ml/s po dobu 40 s pokračující aplikací 50 ml fyziologického roztoku stejnou rychlostí k dosažení maximální opacifikace v celém průběhu současné akvizice dat. Získávají jsou 0,6 mm řezy od aortálního oblouku po vertex, při použití moderních multidetektorových spirálních přístrojů trvá akvizice dat cca 5 s.

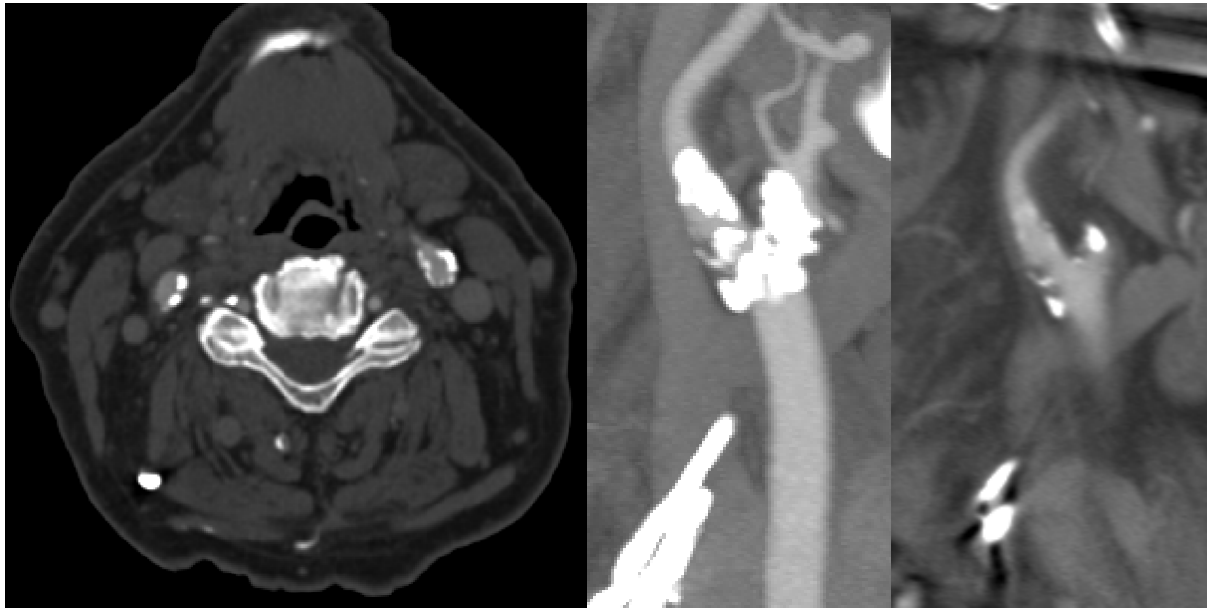


Obrázek 2. Uzávěr kmene pravé arteria cerebri media (MCA/M1): CTA-SI vlevo a MIP vpravo.

1.3.2 Zpracování zdrojových CTA snímků

Již bezprostředně při snímkování lze při listování CTA-SI identifikovat výpad opacifikace velkých cévních kmenů, případně výpad sycení mozkové tkáně v povodí uzavřené mozkové tepny. Pro podrobnější zhodnocení zvláště v oblasti vinutých cév a periferie je však zapotřebí počítačové zpracování.

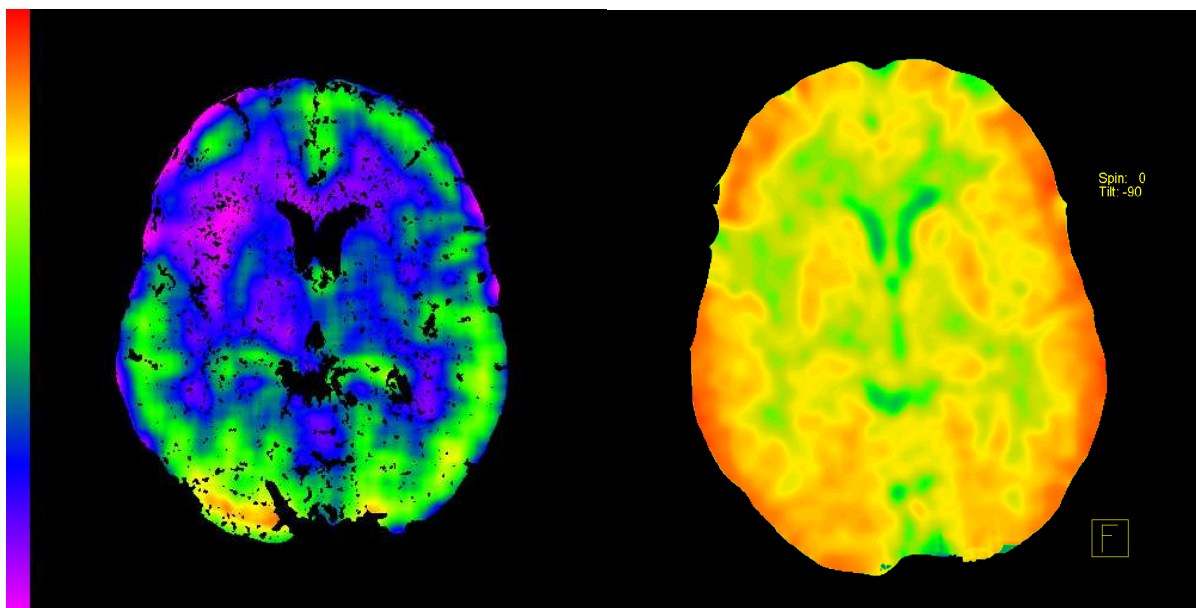
Nejrychlejším způsobem je poloautomatická rekonstrukce ve formě MIP (maximal intensity projection), kdy v daném objemu jsou promítnuty do požadované roviny oblasti s maximální intenzitou. I při použití subtrakce kostních struktur toto zobrazení je částečně limitováno v zobrazení kalcifikovaných stenóz a kostních úseků cév.



Obrázek 3. Sklerotické pláty v arteria carotis interna bilat., více vlevo, samotné CTA-SI zobrazení (vlevo) nedává úplnou představu o rozsahu plátu, MIP rekonstrukce nepřehledná pro výrazné kalcifikace (uprostřed), MPR rekonstrukce dobře zobrazí složení plátu, rozsah a významnost stenózy (vpravo).

Obdobou MIP s lepším rozlišením kalcifikovaných plátu je rekonstrukce MPR (multiplanar reformat) pracující se střední hodnotou atenuace, ukazující v tenkých řezech lépe reziduální lumen v oblasti kalcifikované stenózy. V případě zobrazení vinutých cév je výhodnější rekonstrukce v rovině kopírující osu cévy, která umožňuje i přesná měření v dané rovině CPR, CR (curved reformat, curved planar reconstruction). Poloautomatická 3D rekonstrukce VRT (volume rendering technique) zobrazující prostorově pouze cévní a kostní struktury slouží k rychlému přehlednutí celého cévního řečiště a vyhledání patologie, kterou však nutno hodnotit na základě studia zdrojových řezů, případně výše uvedených cílených rekonstrukcí (45).

CTA-SI lze použít i pro posouzení mozkové perfúze. Schramm et al (78) prokázal dobrou korelaci CTA-SI hypodenzity s MR-DWI při průkazu jádra ischemie. Na druhou stranu jiní autoři zjistili, že při časně úplné rekanalizaci, stejně tak jako MR-DWI, ani CTA-SI hypodenzita nemusí zcela odpovídat konečnému infarktu (79). CTA-SI lze též použít k vytvoření tzv. PBV (perfused blood volume) map subtrahací CTA-SI a NCCT řezů (51,52,81).



Obrázek 4. Akutní uzávěr větve arteria cerebri media vpravo (MCA/M2). PVB mapy získané z identických zdrojových dat: prototyp software vyvinutý na ZČU Plzeň (vlevo), komerční software (vpravo) (syngo NeuroPBV, Siemens Healthcare, Forchheim, Germany) shodně ukazují hypoperfúzi v periinzulární oblasti vpravo.

Zhotovení PBV lze schématicky shrnout do několika kroků. Nejdříve je provedena koregistrace CTA-SI řezů vzhledem odpovídajícím NCCT řezům s případnou korekcí pohybových artefaktů. V dalším kroku je provedena segmentace dat, kdy jsou pro další analýzu použity pouze pixely zobrazující mozkovou tkáň a mozkové cévy. Ty jsou určeny z NCCT dat na základě denzit, kdy mozkové tkáni odpovídají denzity v rozmezí 10-100 HU. Z korespondujících pixelů CTA-SI řezů jsou pak na základě rozdílu denzit určeny pixely odpovídající velkým mozkovým cévám.(hodnoty >200 HU). Rozdíl denzit CTA-SI a NCCT

zobrazení v cévním kompartmentu je použit jako základ pro výpočet PBV map. Následně je provedena subtrakce hodnot denzity korespondující pixelů odpovídajících mozkové tkáni a zhotoveny PBV mapy. Nezbytnou součástí algoritmu je filtrace šumu, vzniklého nepřesnostmi koregistraci, i přes případnou korekci pohybových artefaktů.

Tato metoda zatím není obecně rozšířena a validována i když se objevují první práce porovnávající tuto metodu s již zavedenými perfúzními vyšetřeními (82,83,84,85).

2 Cíl dizertační práce

Vyšetření mozkové perfúze u akutní ischemické CMP může přinést významné informace k rozhodnutí o dalším postupu léčby a prognóze nemocného. Samotné nativní CT mozku se z tohoto hlediska i vzhledem k postupně se rozvíjejícím dalším rekanalizačním metodám (intraarteriální trombolýza a trombotrypse, sonotrypse...) stává insuficientní. Rozšíření nativního CT vyšetření o kontrastní vyšetření kombinací CTP a CTA se jeví v současné době jako optimální vzhledem ke stále širší dostupnosti multidetektorových CT přístrojů, jednoduchosti, rychlosti a relativní bezpečnosti provedení i u polymorbidních, omezeně kooperujících nemocných bez nutnosti delší sedace nebo intubace (12,13). PCT podává podstatně lepší informaci o pokročilosti ischemických změn, jak o jádru, tak polostínu mozkového infarktu ve srovnání s NCCT. Má však jistá omezení pokud jde o pokrytí celého rozsahu mozkové tkáně v závislosti na typu přístroje, podaném množství kontrastní látky (KL) a dávce radiačního záření. Rovněž vzhledem k dynamickému charakteru vyšetření nelze v některých případech zcela eliminovat pohybové artefakty u neklidných nemocných. CTA poskytuje poměrně přesnou informaci o stavu cévního mozkového řečiště, současně obsahuje i informace o mozkové hemodynamice. Z hlediska posouzení mozkové perfúze lze použít zdrojové CT řezy (CTA-SI) k vytvoření tzv. PBV (perfused cerebral blood volume) mapy vytvořené subtrakcí CTA-SI a NCCT řezů (51,52). Tato metoda by mohla být komplemetární k dynamickému PCT, případně sloužit jako jeho náhrada v případě nehodnotitelnosti dynamického vyšetření.

2.1 Ověření korelace PBV map s výsledným infarktem

Cílem této práce je ověřit možnosti předpovědi jádra mozkové ischemie u pacientů s akutní CMP pomocí automatického zpracování CTA-SI a NCCT dat vytvořením PBV map celého mozku u pacientů s akutním ischemickým iktem. Zjistit korelaci takto vytvořených map s rozsahem výsledného infarktu.

2.2 Určení kritické hodnoty PBV

Dalším cílem práce je určit analýzou takto vytvořených perfúzních map určit optimální kvantitativní kritickou hodnotu PBV pro identifikaci jádra ischemie v akutním stadiu ischemického iktu.

3 Metoda

3.1 Soubor

Soubor tvoří pacienti léčení na Neurologické klinice FN Plzeň v letech 2008-2010 pro akutní ischemický iktus v přední cirkulaci intravenózní trombolýzou, kterým bylo v rámci standardního příjmového vyšetření provedeno multimodální CT vyšetření. Všichni pacienti splnili kritéria pro podání systémové trombolýzy, byli léčení a sledováni dle standardního protokolu. S odstupem 24 \pm 2 h bylo provedeno kontrolní CT vyšetření k posouzení ischemického ložiska, vyloučení hemoragické transformace a případné rekanalizace uzavřené tepny.

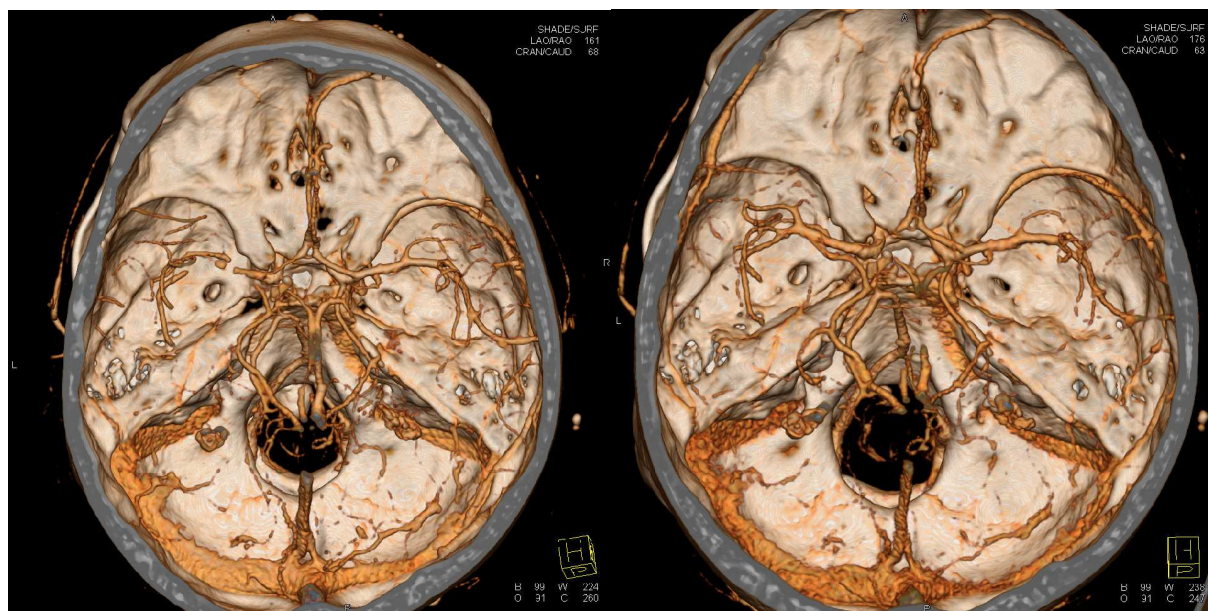
Na základě provedených grafických vyšetření byli vybráni pacienti, u kterých byl na vstupním CTA vyšetření prokázán uzávěr mozkové cévy a na kontrolním vyšetření po intravenózní trombolýtické léčbě prokázána rekanalizace tohoto uzávěru.

3.2 Zobrazovací protokol

CT vyšetření byla provedena na přístroji multidetektorovém CT přístroji s použitím duální energie (Somatom Definition, Siemens Healthcare, Forchheim, Germany), skládající se z nekontrastního vyšetření za použití spirální techniky (kolimace 2 \times (32 \times 0,6 mm) se simultální akvizicí 64 řezů způsobem z-flying focal spot (double z-sampling), rekonstrukce šíře vrstvy 6 mm bez překrývání a dále 0,75 mm řezy s inkrementem 0,5 mm. Bylo použito střední potlačení denzitních rozhraní head kernel (H25) pro všechny rekonstrukce.

CT angiografie v rozsahu od oblouku aorty po vrchlík byly provedeny za použití duální energie 140-kV a 80-kV. Kolimace byla opět $2 \times (32 \times 0.6 \text{ mm})$ se simultánní akvizicí 64 řezů způsobem z-flying focal spot (double z-sampling). Vyšetření byla provedena po podání jodové kontrastní (60 ml) koncentrace 400 mg/ml průtokem 4 ml/s s následným proplachem 50 ml fyziologického roztoku, obojí za použití přetlakového injektoru (Ohio, Ulrich, Ulm, Germany). Akvizice CT dat byla automaticky zpuštěna po intravenózním podání kontrastní látky, když CT denzita v oblasti vzestupné aorty přesáhla 100 HU.

Z obou vyšetření byly rekonstruovány dvě série obrazových dat, 140 kV a 80 kV. Pro vlastní zpracování byla z obou vyšetření pro následné hodnocení zhotovena zprůměrněná obrazová data (poměrný faktor $80 \text{ kV}/140 \text{ kV} = 0.3$). Tyto zprůměrněné CT řezy jsou ekvivalentní standardním CT řežům získaným při napětí 120 kV. Opět bylo použito střední potlačení denzitních rozhraní head kernel (H25) pro všechny rekonstrukce.



Obrázek 5. Vstupní a kontrolní CTA vyšetření pacienta č. 37, na VRT rekonstrukci patrný uzávěr kmene arteria cerebri media vlevo (MCA/M1) (vpravo), s dobrou rekanalizací na kontrolním CTA vyšetření (vlevo).

3.3 Zpracování obrazových dat

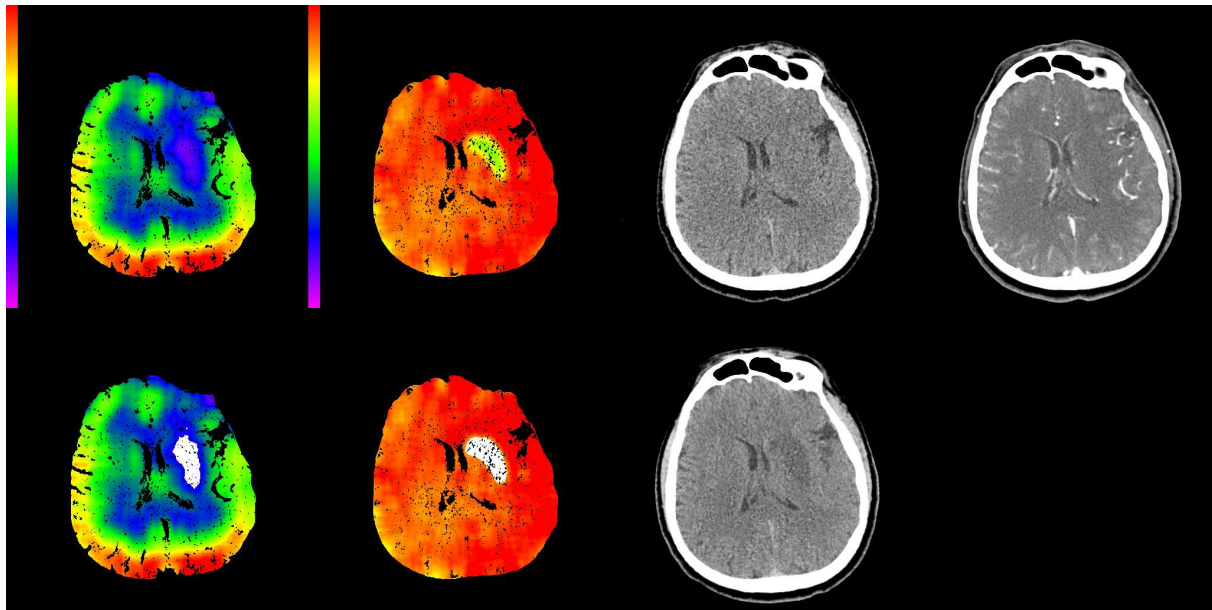
Pro vytvoření perfúzních map mozku byl vyvinut ve spolupráci se Západočeskou univerzitou v Plzni prototyp software (86) vycházející z práce Hambergové a Huntera (51,52).

Za předpokladu diluce kontrastní látky pouze v intravaskulárním prostoru a lineární závislosti atenuace v Hounsfieldových jednotkách (HU) po podání jodové KL na její koncentraci ve tkáni lze určit podíl krevního objemu ve tkáni vzhledem k plnému krevnímu objemu ve velké mozkové cévě. Tento poměr představuje poměrný perfundovaný objem krve PBV (perfused blood volume), který možno vyjádřit procentuálně v daném objemu (%PBV) nebo absolutně při znalosti denzity mozkové tkáně a korekci na změnu hematokritu v malých mozkových cévách (52). Jako korekční faktor byla použita hodnota 0,85 (87) hodnota hustoty mozkové tkáně 1,05 g/ml (88).

Obrazová data z nemocničního klinického informačního systému byla po anonymizaci (89) automaticky zpracovávána v Centru biomedicínského výzkumu Západočeské univerzity v Plzni.

U pacientů s prokázanou rekanalizací mozkové tepny byly z CTA-SI zrekonstruovány CTA řezy odpovídající NCCT řezům. Subtrakcí vstupních NCCT a zrekonstruovaných CTA řezů byly získány PBV mapy. Byla provedena rekonstrukce řezů vstupního a kontrolního NCCT vyšetření s následnou subtrakcí odpovídajících řezu k vytýčení map výsledného infarktového ložiska. U pacientů bez dokončené ischemie byla určena minimální hodnota PBV.

U pacientů s dokončeným infarktem byla provedena analýza pixel-by-pixel PBV a NCCT map.



A B C D
E F G

Obrázek 6. PBV mapa. Pacient č.27, 51letý muž s uzávěrem levé ICA v odstupu a MCA v úseku M1 vlevo. A - PBV mapa, B – mapa výsledného infarktu na základě subtrakce vstupního NCCT (C) a kontrolního NCCT (G), D – CTA-SI, E – na PBV mapě bíle zvýrazněna oblast jádra ischemie při kritické hodnotě PBV 1,6 ml/100 g , F - na mapě výsledného infarktu bíle zvýrazněna oblast dokončené ischemie.

Pixely s absolutní hodnotou $PBV < 3,0$ ml/100 g byly označeny jako jádro infarktu. Bylo určeno, zda daný pixel (s hodnotou $CBV < 3,0$ ml/100 g) odpovídá výslednému infarktu, tedy je pozitivní („true-positive – TP) nebo falešně pozitivní ("false-positive" - FP). Ostatní pixely (s hodnotou $CBV \geq 3,0$ ml/100 g) byly označeny za negativní ("true negative" - TN) nebo falešně negativní ("false-negative" - FN), pokud odpovídaly výslednému infarktovému ložisku. Na základě počtu TP,FP,TN a FN hodnocených pixelů byla vypočtena senzitivita ($TP/(TP+FN)$) a specificita ($TN/(TN+FP)$) a Matthews correlation coefficient (MCC) pro predikci výsledného infarktu pro hodnotu $CBV 3,0$ ml/100 g.

Tato analýza byla opakována pro sestupné hodnoty PBV od 3,0 ml/100 g po 0,2 ml/100 g do hodnoty 1,0 ml/100 g jak pro každého pacienta jednotlivě (všechny pixely jednoho pacienta), tak pro celou skupinu (všechny pixely všech pacientů dohromady). Pro každého pacienta s prokázanou dokončenou ischemií na kontrolním CT vyšetření byla na základě maximální

hodnoty MCC určena optimální kritická hodnota PBV a vypočten objem jádra ischémie. Kritická hodnota PBV byla stejným způsobem určena na základě analýzy všech pixelů všech pacientů, byl vypočten interval spolehlivosti pro senzitivitu a specificitu pro tuto hodnotu. Rovněž byly pro tuto hodnotu přepočteny objemy jádra ischémie u jednotlivých pacientů. Byl vytvořen logistický regresivní model se závislou proměnnou „přítomnost dokončeného infarktu“ ano -1, ne -0 v závislosti na kritické hodnotě PBV u pacientů s dokončenou ischémii a minimální hodnotou PBV u pacientů bez dokončené ischémie (90). Na základě tohoto dichotomického rozdělení byla pro testované hodnoty PBV vypočtena log-normal regresivní křivka udávající pravděpodobnost dokončení ischémie jako funkci PBV. Byla určena kritická hodnota PBV pro 50% pravděpodobnost dokončení jádra ischémie a pro tuto hodnotu přepočteny objemy ischémii pro jednotlivé pacienty.

3.4 Statistické metody

Objemy jádra ischémie vypočtené pro kritické hodnoty PBV získané korelační analýzou a logistickou regresí byly porovnány s objemem dokončeného infarktu pomocí lineární regrese a Spearmanova korelačního koeficientu a Wilcoxonova párového testu. Pro statistické zhodnocení byl použit volně dostupný statistický software (91,92). Popisná statistika je uváděna pomocí mediánu, rozsahu, průměru a směrodatné odchylky.

4 Výsledky

4.1 Soubor

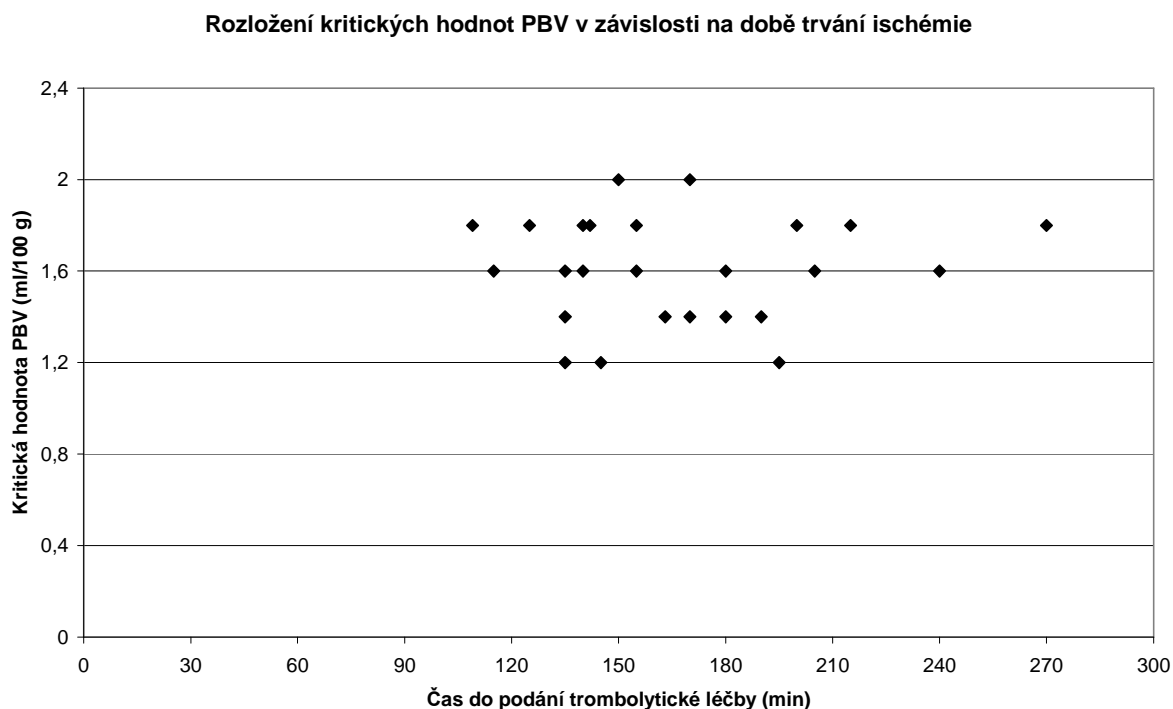
Z 297 pacientů léčených na Neurologické klinice FN v Plzni v letech 2008-2010 intravenózní trombolýzou bylo indentifikováno 37 pacientů, u kterých byl na vstupním CTA vyšetření prokázán uzávěr velké tepny a na kontrolním vyšetření rekanalizace uzávěru. Ostatní pacienti byli vyřazení pro nekompletnost CT vyšetření – nebyla provedeno vstupní nebo kontrolní CTA, u kompletně vyšetřených pacientů pak absenci průkazu uzávěru tepny na vstupním CTA vyšetření nebo přetrvávající cévní uzávěr na kontrolním CTA vyšetření. Soubor tvoří 16 žen a 21 mužů ve věku 42 až 86 let ($67,7 \pm 11,5$ let). Tíže neurologického deficitu dle National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) byla v rozmezí 4 až 23 bodů ($11,9 \pm 5,4$). Vstupní CT vyšetření (NCCT, PCT a CTA) bylo provedeno 1:03 h až 3:38 h od počátku příznaků iktu (110 ± 31 min). U všech pacientů byl prokázán uzávěr mozkové cévy, z toho arteria carotis interna (ICA) v 6 případech, arteria cerebri media (MCA) u 31 pacientů, z toho 14 uzávěrů kmene (M1), 13 uzávěrů větve 1. řádu (M2), 4 uzávěry větve 2. řádu (M3), jednu arteria cerebri anterior (ACA) za odstupem přední spojovací tepny (A2) a arteria cerebri posterior (PCA) u 2 pacientů, jednu v odstupu (P1) a jednu za odstupem zadní spojovací tepny (P2). Intravenózní trombolytická léčba byla podána v rozmezí 95 min až 270 min od počátků příznaků iktu. (158 ± 37 min). Kontrolní vyšetření bylo provedeno s odstupem 20 až 35 h od počátku iktu ($25,8 \pm 2,0$ h). U všech pacientů byla prokázána rekanalizace intrakraniální tepny, u 12 pacientů nebyly nalezeny známky dokončené ischemie, u 25 pacientů byla prokázána dokončená ischemie. Detailní charakteristika souboru je obsažena v Tabulce 2.

Pacient	Věk	Vstupní hodnota NIHSS	Pohlaví	Uzávěr cévy	Čas od vzniku iktu do CT vyšetření (min)	Čas od vzniku iktu do podání trombolýzy (min)	Objem dokončené ischemie (ml)	Optimální objem jádra infarktu (ml)	Optimální kritická hodnota PBV (ml/100 g)	Objem jádra infarktu pro celkovou korelační hodnotu PBV (ml)	Objem jádra infarktu pro celkovou regresivní hodnotu PBV (ml)
1	75	18	M	M1	97	155	0	0	2,6	0	0
2	70	4	M	P2	153	180	6	8	1,4	11	15
3	64	10	F	M1	68	95	0	0	2,2	0	0
4	68	19	M	M1	63	115	20	25	1,6	25	32
5	79	11	F	M3	112	170	5	4	1,4	8	15
6	69	5	F	M2	89	180	0	0	1,8	0	15
7	85	12	M	M1/2	94	163	10	11	1,4	17	30
8	59	6	M	ICA+M2	78	205	50	64	1,6	64	77
9	56	8	M	ICA+M2	218	270	60	72	1,8	45	65
10	83	13	F	M1	92	115	0	0	2,4	0	0
11	79	17	M	A2	122	155	0	0	2,2	0	0
12	61	18	F	ICA	198	240	30	34	1,6	34	45
13	76	10	M	ICA	118	125	83	70	1,8	59	98
14	77	13	M	M3	102	135	7	4	1,2	15	20
15	52	19	M	M1	108	140	121	140	1,8	100	150
16	52	19	F	M1	110	142	102	110	1,8	81	130
17	63	8	F	M1	127	190	3	2	1,4	12	15
18	80	17	F	M2	101	170	0	0	2,4	0	0
19	74	10	F	M2	93	130	0	0	2,2	0	0
20	63	7	M	P1	106	140	21	25	1,6	25	35
21	70	10	M	M2	117	155	72	97	1,8	62	100
22	71	5	M	M2	100	155	0	0	2,4	0	0
23	53	4	M	M3	113	195	6	4	1,2	21	15
24	65	5	M	ICA	84	150	0	0	2	0	0
25	74	17	M	M1	89	135	4	3	1,4	9	50
26	63	15	F	M2	119	170	0	0	2	0	0
27	51	23	M	ICA+M1	109	135	23	27	1,6	27	31
28	42	11	M	M2	161	215	68	73	1,8	51	102
29	85	16	F	M3	76	105	0	0	2,2	0	0
30	62	11	M	M2	81	150	48	63	2	79	63
31	82	10	F	M1/2	105	155	8	7	1,6	7	21
32	56	4	M	M2	79	120	0	0	2,4	0	0
33	86	21	F	M2	83	109	12	4	1,8	19	35
34	52	6	M	ICA+M1	118	170	32	35	2	5	35
35	70	20	F	M1	135	200	30	25	1,8	15	57
36	82	10	F	M2	125	145	3	1	1,2	11	10
37	55	8	F	M1	114	180	28	22	1,6	22	45
Median	69	11			106	155	7	4	1,8	12	21
Rozsah	42 - 86	4 - 23			63 - 218	95 - 270	0 - 121	0 - 140	1,2 - 2,6	0 - 150	0 - 100
Průměr	67,68	11,89			109,65	158,35	23,03	25,14	1,81	22,27	35,30
Sm.odch.	11,47	5,45			31,62	36,75	31,19	35,64	0,37	26,64	38,85

M muž, F žena, M1 kmen a. cerebri media, M2 větev 1. řádu a. cerebri media, M3 větev 2. řádu a. cerebri media, A2 a.cerebri anterior za odstupem a. communicans anterior, P1 kmen a. cerebri posterior, ICA a. carotis interna

Tabulka 2. Soubor pacientů. Vstupní tíže neurologického deficitu v NIHSS škále, lokalizace cévního uzávěru, interval do vyšetření a podání intravenózní trombolýzy od počátku příznaků, objemy dokončené ischemie a objemy vypočteného jádra infarktu s optimální kritickou hodnotou PBV.

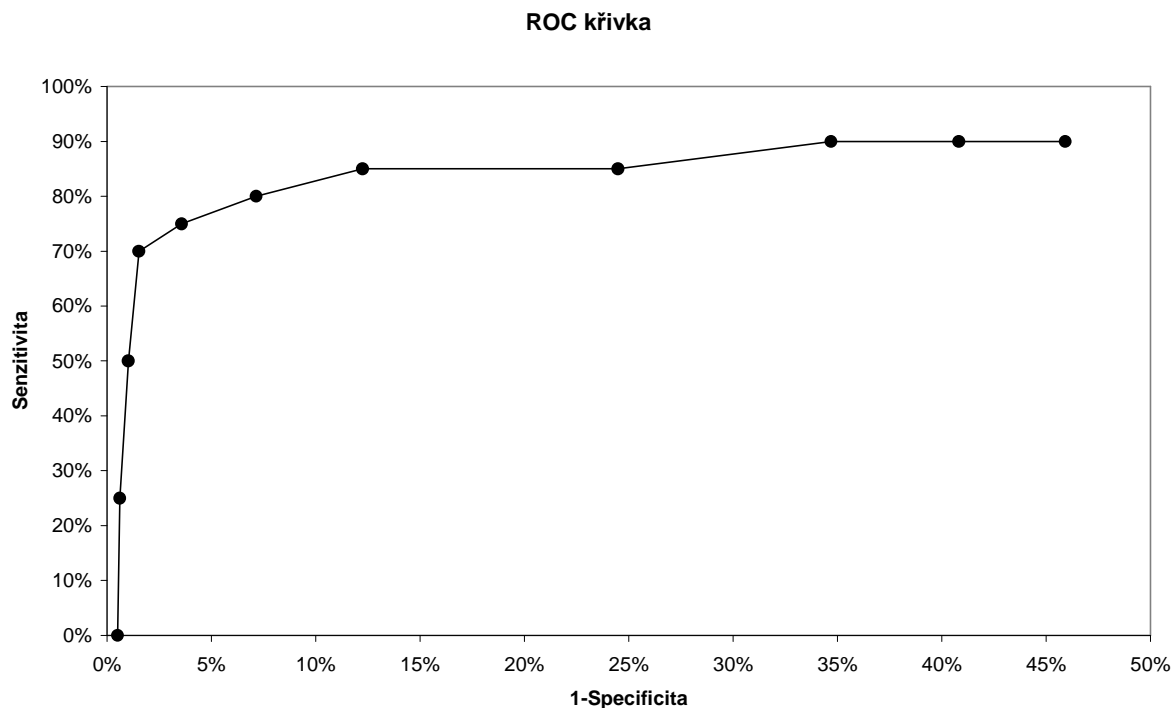
Rozložení kritických hodnot PBV v závislosti na předpokládané době trvání ischemie ukazuje Graf 2, kde není patrný žádný trend.



Graf 2. Rozložení kritických hodnot PBV v jádru ischemie u pacientů s dokončeným infarktem na kontrolním NCCT vyšetření. Není patrna žádná závislost.

Analýzou všech pixelů byla získána maximální hodnota MCC pro kritickou hodnotu PBV 1,6 ml/100 g (MCC = 0,57), pro 95% IS senzitivita (0,50; 0,90), specificita (0,98; 0,99).

Hodnoty senzitivity a specificity pro jednotlivé hodnoty PBV v testovaném rozsahu rovněž vyneseny do Receiver operating characteristic (ROC) křivky s hodnotami 1- specificita na ose x a senzitivita na ose y (Graf 3).



Graf 3. Receiver operating characteristic křivka. Analýza 708 050 944 pixelů vyšetření všech 37 pacientů. Hodnoty senzitivity a specificity pro jednotlivé hodnoty PBV v testovaném rozsahu rovněž vyneseny do ROC křivky s hodnotami 1- specificita na ose x a senzitivita na ose y Maximální hodnota MCC dosažena při kritické hodnotě PBV 1,6 ml/100 g (MCC = 0,57), pro 95% IS senzitivita (0,50; 0,90), specificita (0,98; 0,99).

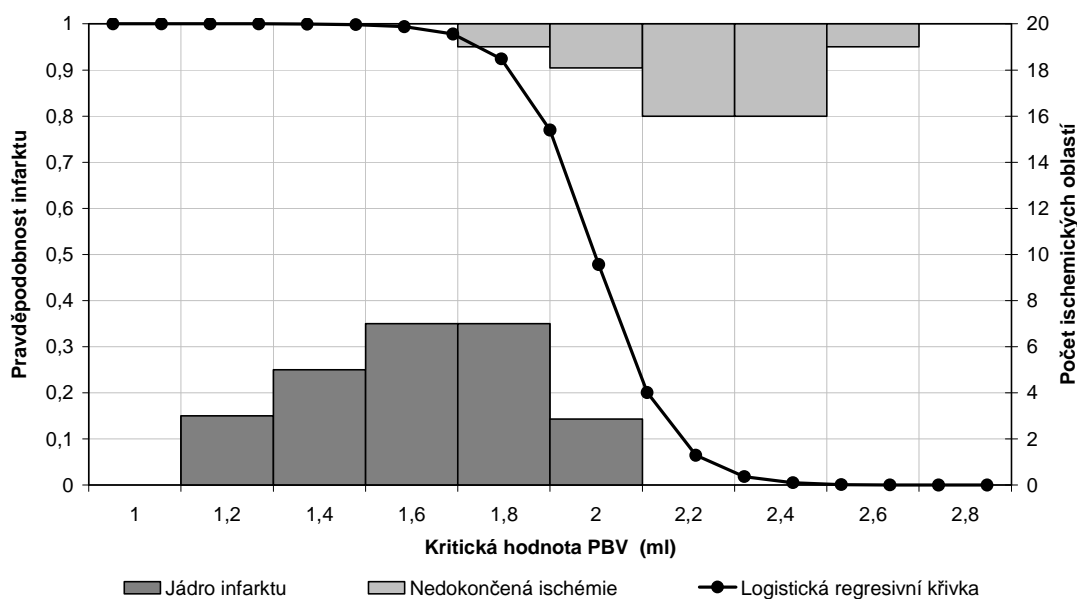
4.3 Logistická regrese

Logistickou regresí jsme ověřovali existenci modelu: infarkt ~ kritická Hodnota CBV, kde jsme na hladině významnosti 0.01 ($p = 0,009$) hypotézu potvrdili. Model je popsán rovnicí o jedné proměnné $N=1$ s hodnotami konstant $b_0=25,813$; $b_1=-12,955$ a je popsán rovnicí:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(25,813-12,95x)}}$$

Výsledky logistické regrese jsou shrnuty v Grafu 4. Do grafu je vynesena logistická regresivní křivka pravděpodobnosti dokončeného infarktu (osa y) jako funkce kritické hodnoty PBV (osa x). Střední hodnota (0,5 pravděpodobnosti dokončení ischemie) odpovídá hodnotě PBV 1,95 ml/100 g mozkové tkáně, pro kterou též vychází nejlepší korelace ($MCC = 0,82$), pro 95% IS je senzitivita (1,0) a specifická (0,50; 0,99). Rovněž vyneseny frekvenční histogramy kritické (maximální) hodnoty PBV v oblasti jádra ischemie nejlépe odpovídající dokončenému infarktu na kontrolním vyšetření (vlevo dole) a minimální hodnoty PBV v oblasti ischemie u pacientů bez dokončeného infarktu na kontrolním vyšetření (pro lepší přehlednost vyneseny obráceně vpravo nahoře). Pro střední kritickou hodnotu PBV u pacientů s dokončeným infarktem ($PBV \leq 1,6$ ml/100 g) vychází pravděpodobnost dokončení infarktu 0,99, pro střední hodnotu minimálních hodnot PBV u pacientů bez dokončené ischemie ($PBV \geq 2,2$ ml/100 g) vychází pravděpodobnost dokončení infarktu 0,06.

Logistická regrese jádra infarktu

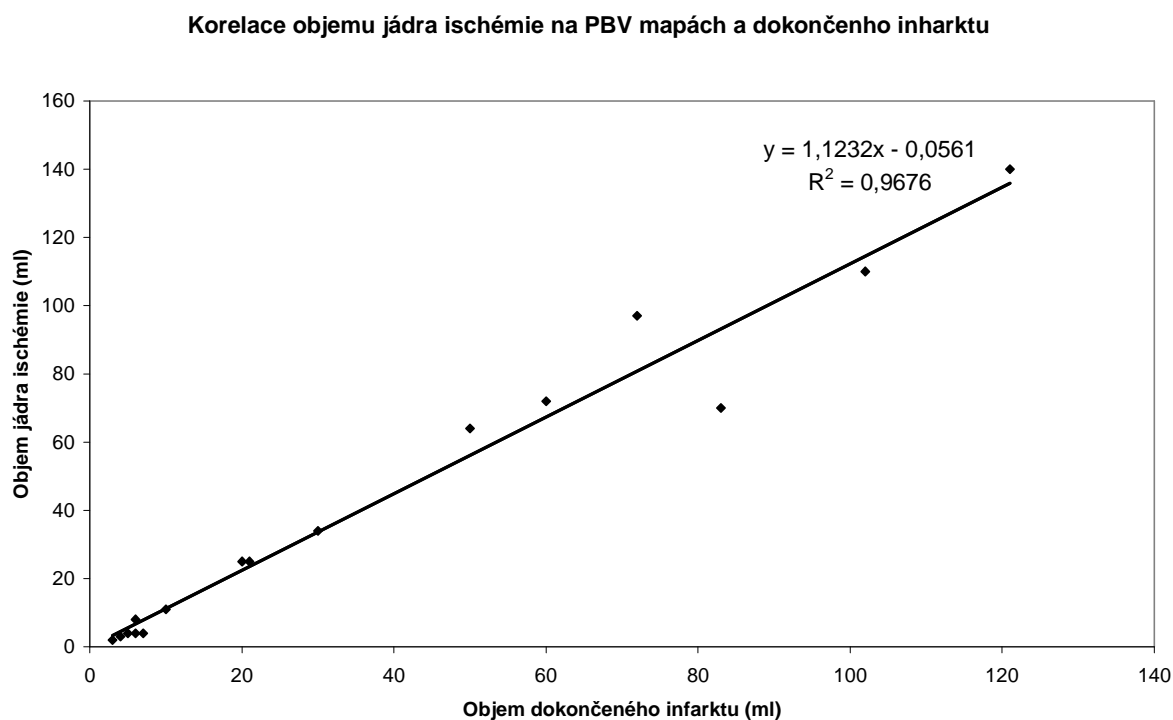


Graf 4. Logistická regresivní křivka pravděpodobnosti dokončeného infarktu. Na ose y vyneseny hodnoty pravděpodobnosti dokončení infarktu, na ose x testované kritické hodnoty PBV. Střední hodnota (0,5 pravděpodobnost dokončení ischemie) odpovídá hodnotě PBV 1,95 ml/100 g mozkové tkáně. Rovněž vyneseny frekvenční histogramy kritické (maximální) hodnoty PBV v oblasti jádra ischemie nejlépe odpovídající dokončenému infarktu na kontrolním vyšetření (vlevo dole) a minimální hodnoty PBV v oblasti ischemie u pacientů bez dokončeného infarktu na kontrolním vyšetření (vpravo nahoře).

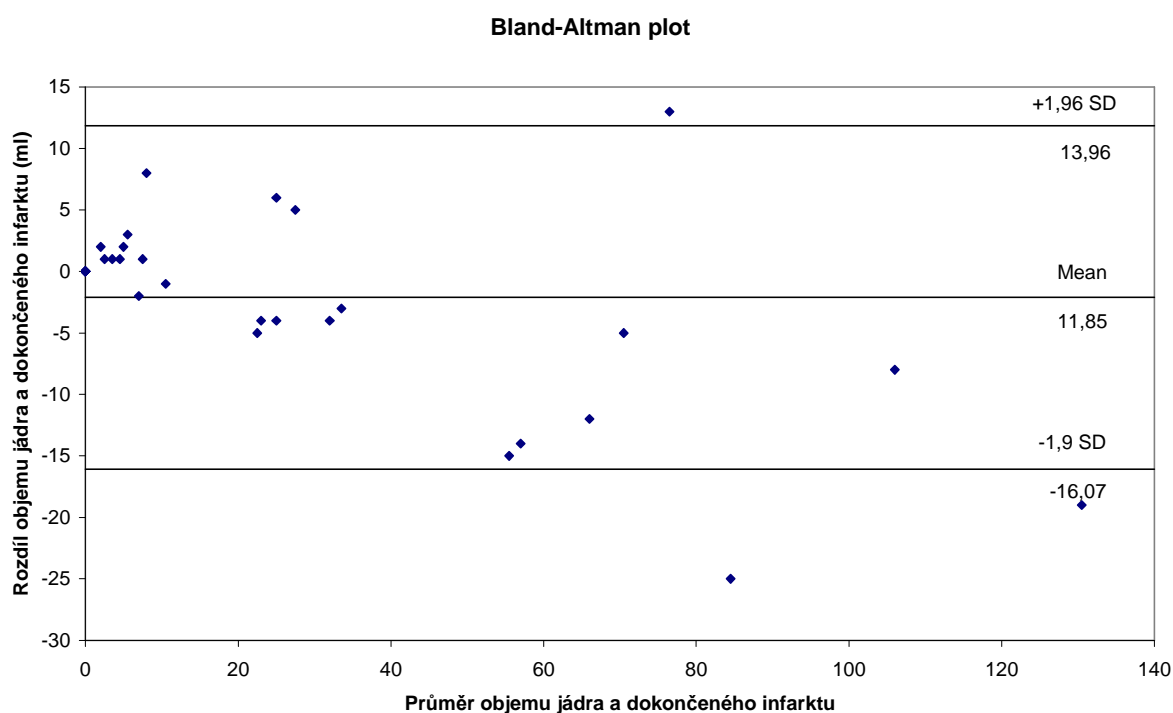
4.4 Analýza objemu jádra ischemie

Střední hodnota objemu dokončené ischemie na kontrolním CT vyšetření byla 7 ml (23,03+/-31,19 ml). Při výpočtu jádra ischemie za použití optimální hodnoty pro daného pacienta činí střední hodnota 4 ml (25,14+/-35,64 ml). Po vyřazení pacientů bez prokázané dokončené ischemie činily hodnoty 23 ml (34,08+/-32,60 ml) a 25 ml (37,20+/-37,83 ml). Při porovnání obou hodnot byla zjištěna dobrá korelace objemů ($\rho = 0,990$, $p < 0,00001$, Spearman -rank) a na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ nebyla prokázána statisticky významná diference objemů ($p = 0,138$, Wilcoxon), Graf 5, 6.

Pro kritickou hodnotu PBV 2,0 odpovídající 0,48 pravděpodobnosti dokončení infarktu byla střední hodnota jádra ischemie 21 ml (35,30+/-38,85 ml), těsná korelace korelace ($\rho = 0,940$, $p < 0,00001$, Spearman -rank), ale dochází k systematickému nadhodnocování objemu jádra ischemie ($p \leq 0,0001$, Wilcoxon) viz též Graf 9, 10.



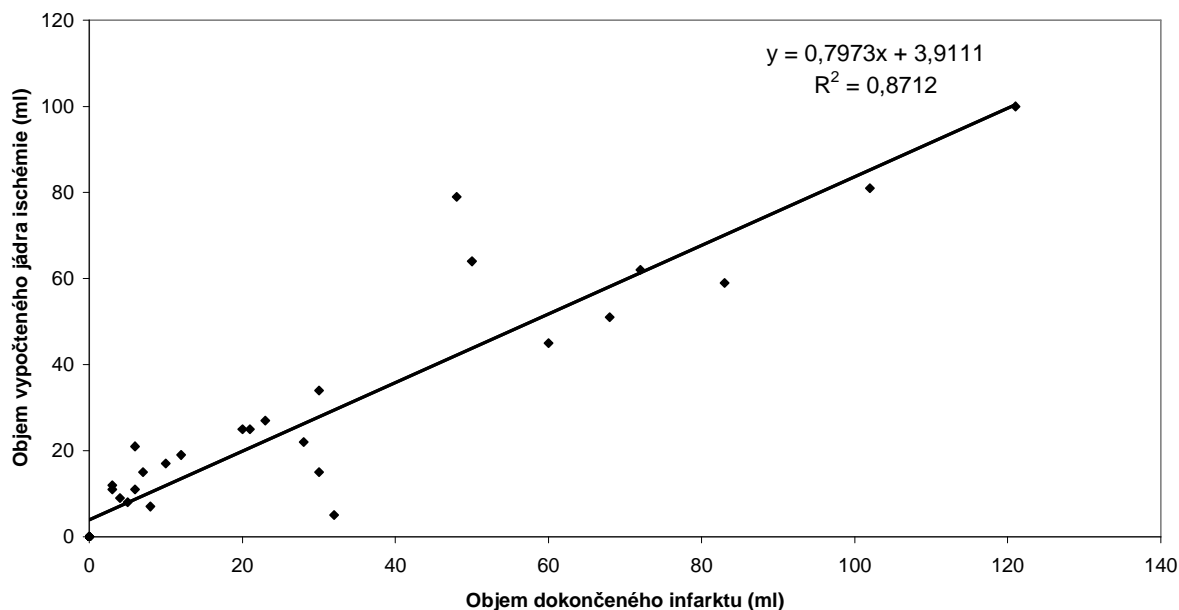
Graf 5. Korelace objemu jádra ischemie vypočtené pro optimální kritickou hodnotu PBV pro daného pacienta s objemem výsledného infarktu.



Graf 6. Korelace objemu jádra ischemie vypočtené pro optimální kritickou hodnotu PBV pro daného pacienta s objemem výsledného infarktu. Bland-Altmanův graf neukazuje žádný signifikantní rozdíl objemu takto vypočteného jádra ischemie a dokončeného infarktu.

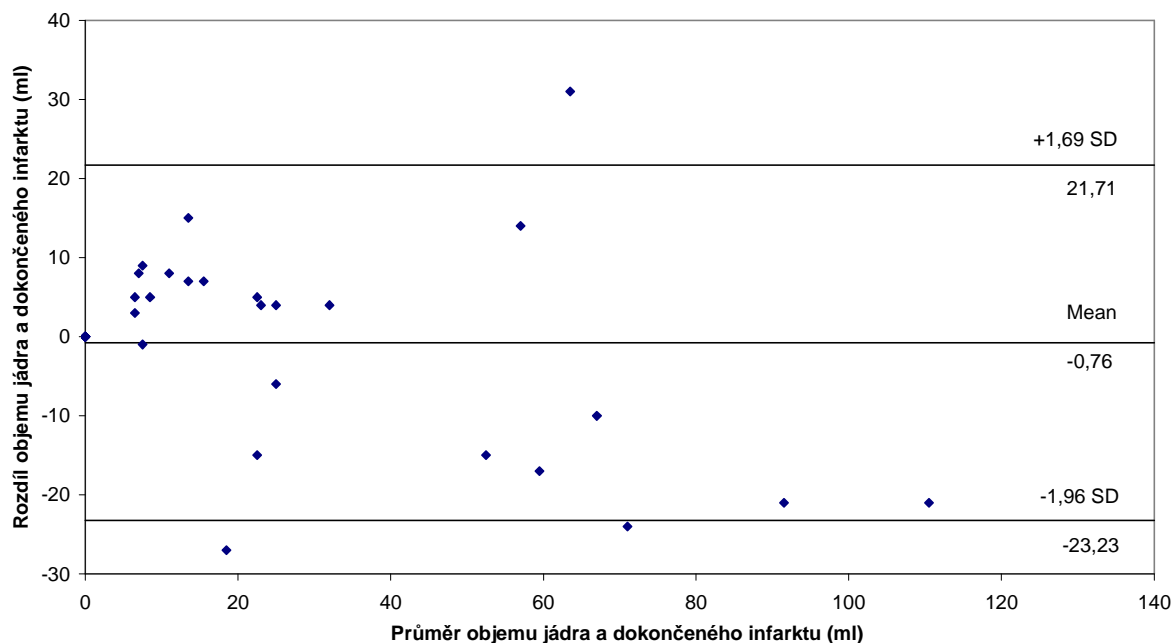
Při přepočtu jádra ischemie pro optimální hodnotu kritickou hodnotu PBV 1,6 ml/100 g získanou korelací všech pixelů všech nemocných byly zjištěna střední hodnota objemu jádra ischemie 12 ml (22,27 \pm 26,64 ml), rovněž dobrá korelace ($\rho = 0,936$, $p < 0,00001$, Spearman -rank), stejně tak na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ nebyla prokázána statisticky významná difference velikostí objemu jádra ischemie a dokončeného infarktu ($p = 0,35$, Wilcoxon), Graf 7, 8.

Korelace vypočteného objemu jádra ischemie pro optimální korelační hodnotu PBV a dokončeného infarktu



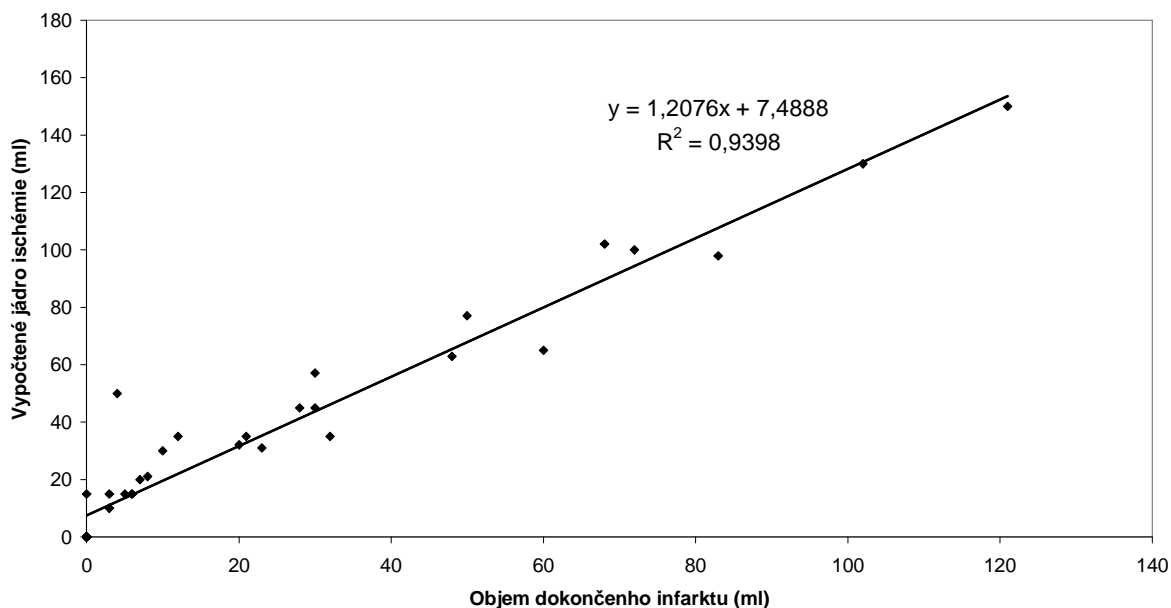
Graf 7. Korelace objemu jádra ischemie vypočtené pro optimální kritickou hodnotu při hromadné analýze všech pixelů celého souboru 37 pacientů PBV = 1,6 ml/100 g s objemem výsledného infarktu.

Bland-Altman plot pro PBV 1,6 ml/100g



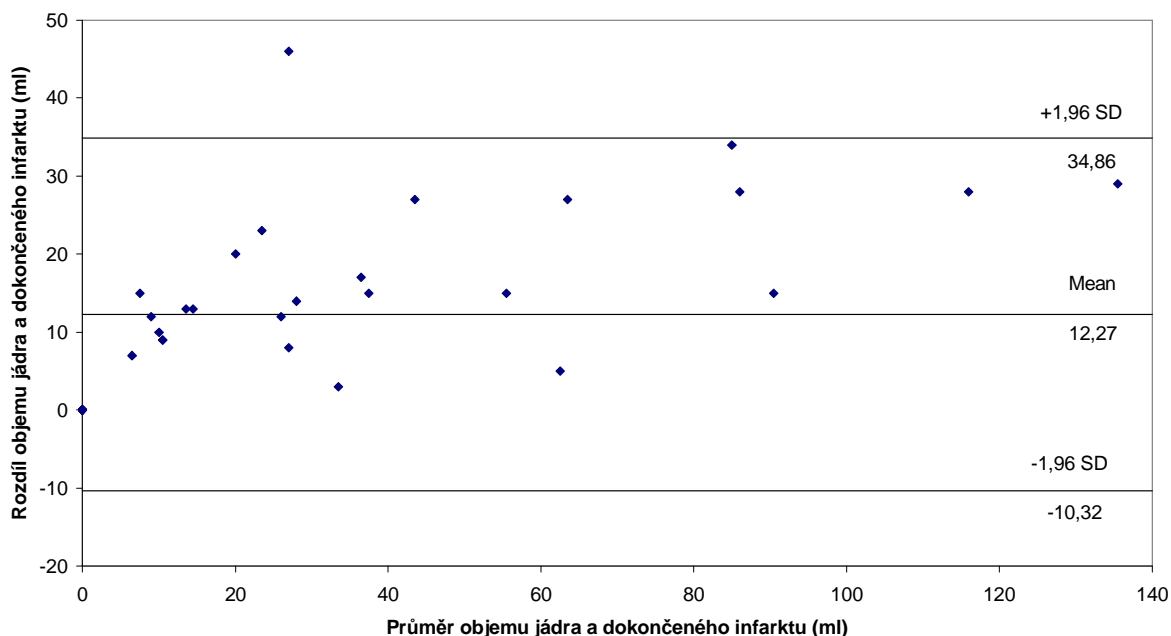
Graf 8. Korelace objemu jádra ischemie vypočtené pro optimální kritickou hodnotu při hromadné analýze všech pixelů celého souboru 37 pacientů PBV = 1,6 ml/100 g s objemem výsledného infarktu. Bland-Altmanův graf neukazuje žádný signifikantní rozdíl objemu takto vypočteného jádra ischemie a dokončeného infarktu.

Korelace vypočteného jądra ischémie pro celkovou regresivní hodnotu PBV a dokončeno infarktu



Graf 9. Korelace objemu jądra ischémie vypočtené pro kritickou hodnotu PBV = 2,0 ml/100 g odpovídající 0,48 pravděpodobnosti rozvoje dokončeno infarktu s objemem výsledného infarktu.

Bland-Altman plot pro PBV 2,0 ml/100g



Graf 10. Korelace objemu jądra ischémie vypočtené pro kritickou hodnotu PBV = 2,0 ml/100 g odpovídající 0,48 pravděpodobnosti rozvoje dokončeno infarktu s objemem výsledného infarktu. Bland-Altmanův graf ukazuje systematické nadhodnocení takto vymazaného jądra infarktu.

5 Diskuze

Přínosem multimodálních zobrazovacích vyšetření u akutní ischemické CMP je výběr pacientů profitujících z trombolytické terapie a naopak těch, u kterých je vysoké riziko krvácivých komplikací, prodloužení čtyřapůlhodinového časového okna pro intravenózní a šestihodinového pro intraarteriální trombolýzu, ověření pokročilosti ischemických změn u ikty bez přesného časového určení, jako ikty vzniklé ve spánku nebo s epileptickým záchvatem v úvodu. Vzhledem k stále rostoucí dostupnosti multidetektorových CT přístrojů schopných multimodálního CT vyšetření včetně CTP a CTA od aortálního oblouku po vertex se jeví CT metoda v běžné klinické praxi jako rutinně použitelná. K definování penumbry na základě CTP parametrů jsou různé koncepty založené jednak na absolutním CBF prahu (65,66,67), nebo na základě cerebrální vaskulární autoregulace s kombinací CBF a CBV hodnot (62,65,68,69,70,71,72). V této práci byl zkoumán přínos vyhodnocení zdrojových CTA řezů z hlediska mozkové perfúze jako možné komplementární součásti multimodálního CT vyšetření.

Na rozdíl od MR-DWI, které detekuje jádro infarktu na základě snížení pohyblivosti vodíkových jader v extracelulárním prostoru při cytotoxickém edému, CTA-SI ukazuje snížení CBV pod hranici minima k zachování integrity mozkové tkáně. Při okluzivní mozkové ischemii dochází vlivem lokálních faktorů a alterace biochemických pochodů reflexně k maximální dilataci cév. Takto vyvolaná dilatace artérií a nábor kapilár vede k vzestupu kapacity krevního řečiště, tedy zvýšení CBV v hypoperfundované oblasti. Průkaz této vazodilatace a zvětšení CBV pomocí intravenózně podané KL je závislý na průtoku krve mozkovou tkání. Za fyziologických podmínek je udržována proporcionalita a vzájemná

závislost perfúzních parametrů CBF a CBV, při snížení přítoku krve dochází pro udržení mozkové perfúze k zvětšení CBV. Pokud však přítok krve s KL klesá pod určitou hranici, nelze díky snížení a zpomalení dodávky KL do ischemické oblasti zvětšení kapacity cévního řečiště v čase akvizice dat prokázat a měřením získáme naopak hodnoty nižší i při předpokládané maximální vazodilataci. Proto při měření CBV pomocí jednorázové akvizice dat při CTA vyšetření je používán termín perfused blood volume (PBV) spíše než CBV, který lze přesněji určit pomocí funkčních vyšetření za použití sériové akvizice dat nebo emisních metod. PBV tedy zůstává proporcionální CBF i při maximální vazodilataci v případě tkáňové ischemie nebo infarktu, kdy jsou nízké hodnoty CBF i PBV, ale skutečná cévní kapacita je vysoká. Z toho plyne ze parametr PBV může reprezentovat prakticky užitečný parametr k posouzení mozkové perfúze jak za fyziologických, tak patologických podmínek. Při hodnocení PBV map je nutno brát v úvahu zpoždění a disperzi bolu KL danou případnou proximální stenózou nebo okluzí přívodné tepny a eventuální přítomností kolaterálního zásobení ischemické oblasti. Zvláště při nízkém srdečním výdeji nemusí v době akvizice dat být dosaženo dostatečné náplně mozkového řečiště a může dojít k podhodnocení PBV (51).

Vzhledem k dosud malému rozsahu prací zabývajících se vyšetřování mozkové perfúze pomocí PBV map je pro hodnocení našich výsledků vhodné detailnější porovnání dosud použitých metodik.

Vyšetřování PBV subtrakcí CTA-SI a NCCT vyšetření je založena na původní práci Hambergové et al (51), kdy byla tato metodika ověřena na králičím modelu ischemie. Tuto metodu ověřil stejný autorský kolektivu pod vedením Huntera (52) u pacientů s hyperakutním iktem, dokončeným iktem a na skupině zdravých kontrol. Byly určeny normální hodnoty PBV zdravých jedinců pro různé oblasti mozkové tkáně (Tabulka 3) s hodnotami %PBV od 1,66 % pro mozkový kmen po 4,6 % pro mozkovou kůru (52). Při

vizuálním hodnocení PBV map u 4 pacientů byl a prokázána snížená hodnota perfúze korespondující teritoriu uzavřené cévy. U pacientů s dokončeným iktem byly rovněž zjištěny abnormality na PBV mapách v oblastech ischemie. V další práci stejných autorů byla zjišťována relativní hodnota poklesu PBV v jádru ischemie oproti druhostranné normální mozkové tkáni u 28 pacientů s akutním iktem pře plánovanou intraarteriální trombolýzou. Výsledný infarkt byl vizuálně ohraničen na kontrolním CT vyšetření s odstupem 1-4 dny. Byl zjištěn signifikantní rozdíl v relativní průměrné hodnotě PBV% a určena optimální prahová hodnota poklesu na 58% oproti kontralaterální zdravé tkáni se senzitivitou 90,5%, specificitou 89,5% (**Chyba! Nenalezen zdroj odkazů.**).

Mozková tkáň	%PBV
šedá hmota – mozková kůra	4.6 ± 0.15%
bílá hmota	1.75 ± 0.09%
nc. caudatus	3.18 ± 0.10%
putamen	2.84 ± 0.23%
thalamus	2.92 ± 0.29%
cerebellum	2.91 ± 0.20%
mozkový kmen	1.66 ± 0.03%

Tabulka 2. Normální poměrné hodnoty perfused blood volume (%PBV)

Upraveno podle: Hunter GJ, Hamberg LM, Ponzio JA, et al. Assessment of cerebral perfusion and arterial anatomy in hyperacute stroke with three-dimensional functional CT: early clinical results. AJNR Am J Neuroradiol 1998;19:29–37.

V pracích německých autorů podílejících se na vývoji komerčního CT software (syngo NeuroPBV, Siemens Healthcare, Forchheim, Germany), byla při pouze vizuálním hodnocení PBV map nalezena dobrá korelace s objemem výsledného infarktu určeným na základě

kontrolního MR-DWI nebo NCCT zobrazení u pacientů s prokázanou rekanalizací (82). V jejich následující práci byly u 48 pacientů PBV mapy porovnávány s CBV mapami získanými dynamickým CTP vyšetřením. Při předem zvolené prahové hodnotě CBV 2ml/100g převzaté z práce Wintermarka et al (64) bylo automaticky ohraničeno jádro infarktu na třech po sobě následujících CBV mapách v oblasti ischemie odpovídající abnormitě na MTT mapách. Obsah a objem takto ohraničené ischemie byl porovnáván s vizuálně ohraničenou oblastí abnormity na třech korespondujících PBV mapách, přičemž byla zjištěna dobrá korelace hodnot (83). Poslední recentní práce čínských autorů využívající rovněž tento komerční software a obdobnou metodiku opět porovnávají objemy vizuálně ohraničeného jádra ischemie na vstupních PBV mapách a mapami dynamické CTP, rovněž vizuálně vyhodnocovaných s kontrolním NCCT a nacházejí dobrou korelaci PBV map s kontrolním NCCT (84,85).

Cílem této práce bylo ověřit anatomickou korelaci jádra ischemie určeného pomocí PBV map s rozsahem dokončené ischemie při prokázané úspěšné rekanalizaci uzavřené cévy a zjistit kritickou hodnotu PBV, při které dochází k nevratnému poškození mozkové tkáně. Při výběru metodiky byl kladen důraz na co možná nejvyšší objektivitu, proto byla k vytýčení dokončeného infarktu použita stejná metoda jako pro konstrukci PBV map automatickou koregistrací a subtrakcí vstupního a kontrolního vyšetření. Takto prostorově vymezená oblast byla automaticky porovnávána s oblastmi na PBV mapách charakterizovanými maximální předem stanovenou hodnotou PBV, postupně volenou v rozsahu předpokládané prahové hodnoty 1,0 – 3,0 ml/100g. Pro optimální anatomickou korelaci u jednotlivých pacientů se pohybovaly kritické hodnoty PBV v relativně širokém rozmezí 1,2 – 2,0 ml/100 g. Tento rozptyl hodnot byl pozorován i při určování kritické hodnoty CBV dynamickým PCT s širokou distribucí 1,7 – 2,9 ml/100 g kolem hodnoty 2,3 ml/100 g, přičemž v souladu s naším pozorováním byla vysledována určitá závislost na velikosti infarktu (64). Tento fakt

Ize vysvětlit pozdější rekanalizaci cévy velkého kalibru, kdy při déletrvající ischemii podlehe nekróze i hraničně perfundovaná oblast při insuficienci kolaterálního oběhu, případně embolizací při trombolýze proximálního uzávěru do periferního koncového řečiště. U menšího infarktu, kdy se jedná většinou o uzávěr konečné tepny se kolaterální zásobní v takové míře neuplatní a pokles PBV je od počátku výraznější.

Při souhrnné analýze všech vyšetřovaných pixelů nejlépe korelovala hodnota 1,6 ml/100 g při odpovídající %PBV = 1,68%. Při porovnání s hodnotami zjištěnými pro normální mozkovou tkáň obdobnou metodou (52), dostáváme snížení PBV oproti normální tkáni v bílé hmotě pouze na 96% normální hodnoty a v oblasti mozkové kůry až na 36% normální hodnoty.

Z tohoto porovnání je evidentní riziko značného nadhodnocení rozsahu ischemie při zvolené vyšší prahové hodnotě, což bylo v jednotlivých případech pozorováno i v našem souboru.

Při snaze o identifikaci hodnoty PBV pro nejlepší separaci mezi jádrem infarktu a penumbrou byly porovnávány maximální hodnoty PBV v oblastech odpovídajících dokončené ischemii s minimálními hodnotami PBV zjištěnými u pacientů bez prokázané dokončené ischemie na kontrolním NCCT vyšetření. Na základě frekvenční distribuce kritických hodnot byla metodou logistické regrese vypočtena pravděpodobnostní křivka pro jednotlivé hodnoty PBV. Vzhledem k rozdílnosti metody nelze námi zjištěnou hodnotu beze zbytku porovnávat s výše zmiňovanou Hunterovou prací (81), kde byla jako optimální zjištěna hodnota relativního snížení PBV% pod 58% normální hodnoty v posuzované oblasti zahrnující šedou a bílou hmotu, což by po přepočtu na normální hodnoty mozkové tkáně zjištěné stejnou metodou (52) odpovídalo absolutní hodnotě PBV v rozmezí cca 0,97 až 2,54 ml/100g .

Přestože hodnoty CBV získané dynamickou CTP nelze beze zbytku porovnávat v hodnotami PBV získanými jednorázovou akvizicí dat, vzhledem k tomu, že bylo zjištěno, že hodnoty CBV určené dynamickou PCT se v jádru ischemie mezi šedou a bílou hmotou významně

neliší (65) i přes rozdílné mikroanatomické uspořádání kapilární sítě (93), lze považovat námi zjištěnou hodnotu jako reálnou.

Pro statistické zhodnocení výsledků byl použit Matthews correlation coefficient jako obdoba χ^2 statistiky s jasnou interpretací. Pro otestování vztahu mezi prahovou hodnotou PBV a pravděpodobnosti dokončení ischemie byla vzhledem k předpokládanému nelineárnímu vztahu zvolena metoda logistické regrese. Vzhledem k asymetrickému rozložení hodnot porovnávaných hodnot objemů byly pro statistické zhodnocení použity neparametrické testy v příslušném párovém nebo nepárovém uspořádání.

Při hodnocení výsledků nutno zmínit některé limity této práce. Prvně, byla zkoumána skupina pacientů s prokázaným cévním uzávěrem dle CTA vyšetření, který byl rekanalizován intravenózní trombolytickou léčbou dle kontrolního CTA vyšetření. I když je znám časový odstup začátku ischemie i CT vyšetření do podání trombolytické léčby, přesný okamžik rekanalizace znám není, tudíž není známa ani přesná doba trvání mozkové ischemie.

Vzhledem k dynamické povaze ischemie s časovou závislostí přeměny penumbry v dokončenou ischemii může tento faktor rovněž ovlivňovat námi zjištěnou prahovou hodnotu PBV. Za druhé, zatím stále není jednota v posuzování rozsahu výsledného infarktového ložiska. Jsou používány různé protokoly využívající CT a MR v různých časových odstupech od příhody. Při kvantitativním stanovení kritických hodnot CBV pomocí dynamického CTP vyšetření byly zjištěny odlišné hodnoty při porovnávání s vstupním MR-DWI zobrazením a kontrolnímu FLAIR/DWI (64). V naší práci byla využita data vyšetření indikovaných pouze v rámci standardního léčebného protokolu pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou, jež standardně zahrnuje pouze kontrolní CT vyšetření s odstupem 24 h, kdy ještě nemusí být ohraničení výsledného infarktového ložiska v CT obraze dokončeno. Za třetí, vliv jednotlivých faktorů ovlivňující prahovou kritickou hodnotu PBV jako velikost a trvání ischemie je nutno stále považovat jako hypotetický, neboť je pravděpodobné, že se vzájemně

ovlivňují. Pro komplexní zhodnocení jejich vzájemných vazeb a statistické ověření hypotéz logistickým regresivním modelem o více proměnných by byl nutný větší rozsah souboru

6 Závěr

6.1 Ověření korelace PBV map s výsledným infarktem

V práci byla ověřena metoda vyšetření mozkové perfúze konstrukcí kvantitativních PBV map. Byla zjištěna vysoká míra korelace abnormality PBV a dokončeného infarktu u pacientů v akutním stadiu mozkové ischemie ($MCC = 0,57$) s vysokou senzitivitou (0,50; 0,90) a specificitou (0,98; 0,99).

6.2 Určení kritické hodnoty PBV

Byla navržena optimální kritická hodnota PBV k identifikaci jádra v akutním stádiu ischemického infarktu. Hodnota $PBV < 2,0$ ml/100 g je vysoce senzitivní po kriticky perfundovanou mozkovou tkáň, hodnota $PBV 1,6$ ml/100 g byla určena jako optimální pro vymezení jádra ischemického infarktu.

Konstrukce PBV map využívá standardní zdrojová CTA data. Při provedení CTA vyšetření lze zhodnotit mozkovou perfúzi bez nutnosti zvýšení radiační zátěže pacienta a dávky aplikované kontrastní látky. Hodnocení mozkové perfúze pomocí PBV map nemůže beze zbytku nahradit dynamické CTP vyšetření, které v optimálním případě kromě poměrně přesného určení jádra ischemie zobrazí i mozkovou tkáň potenciálně ohroženou ischemií. I když se stále technika CTP zdokonaluje po stránce hardware i software a objevují se již přístroje schopné pokrýt vyšetřením celou mozkovou tkáň, zůstává hlavním limitem této metody právě omezený rozsah vyšetření. Dalším limitujícím faktorem u neklidných pacientů je množství pohybových artefaktů, jejichž riziko je úměrné akviziční době vyšetření, a může

tak CTP vyšetření zcela znehodnotit. Vzhledem k tomu, že standardní protokol multimodálního CT vyšetření pacienta s ischemickým iktem obsahuje NCCT, CTP i CTA vyšetření, může konstrukce PBV map zvláště při selhání CTP vyšetření poskytnout další cenné informace o stavu mozkové perfúze a přispět k volbě správné léčebné strategie.

Zkratky

ACA	arteria cerebri anterior
AIF	arterial input function
ASK	The Australian Streptokinase Trial
ASPECTS	The Alberta Stroke Programme Early CT Score
CBF	cerebral blood flow
CBV	cerebral blood volume
CMP	cévní mozková příhoda
CPR	curved planar reconstruction
CR	curved reformat
CT	výpočetní tomografie
CTA	CT angiografie
CTA-SI	zdrojové řezy CT angiografie
CTP	perfúzní výpočetní tomografie
DEDAS	Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke
DIAS	The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial
DSA	digitální subtrakční angiografie
DSC	dynamic susceptibility contrast
DWI	difúzně vážené zobrazení magnetickou rezonancí
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery
ICA	arteria carotis interna
ICH	intracerebrální krvácení
KL	kontrastní látka
MCA	arteria cerebri media

MIP	maximal intensity projection
MPR	multiplanar reformat
MR	magnetické rezonance
MRA	magnetická rezonanční angiografie
MTT	mean transit time
NINDS	The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study
PACS	Picture Archiving and Communication System
PBV	Perfused blood volume
PCA	arteria cerebri posterior
PET	pozitronové emisní tomografie
Proact II	The second Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism Trial
PWI	perfúzní magnetická rezonance
ROI	region of interest
SPECT	jednofotonová emisní počítačové tomografie
TDC	time density curve
TP	time to peak perfusion
TS	time to start perfusion
VOF	venous output function
VRT	volume rendering technique
XeCT	xenonová výpočetní tomografie

Literatura

1. 1999 World Health Organization. International society of hypertension guidelines for the management of hypertension. Guidelines subcommittee. *J.Hypertens* 1999; 17: 151-83.
2. Cerebrovaskulární sekce České lékařské společnosti JEP. Národní cerebrovaskulární program. Available from: URL: <http://www.cmp.cz/ncp.doc>
3. Astrup J, Siesjo BK, Simon L. Thresholds in cerebral ischemia: the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12: 723-5.
4. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-7.
5. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: The PROACT II Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 2003-11.
6. Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott TG, Lyden PC, Grotta JC, et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology* 2000; 55(11): 1649-55.
7. Cerebrovaskulární sekce České lékařské společnosti JEP. Standard pro podání systémové trombolýzy pacientům s akutním mozkovým infarktem. Available from: URL: <http://www.czech-neuro.cz/att/L/s/R/phpLsR6Iq.doc>
8. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. Available from: URL: http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO08_Guidelines_English.pdf
9. Mayer TE, Schulte-Altendorneburg G, Dorste DW, Brückmann H. Serial CT and MRI of ischemic cerebral infarcts: frequency and clinical impact of haemorrhagic transformation. *Neuroradiology* 2000; 42: 233-9.
10. R. E. Latchaw, M. J. Alberts, M. H. Lev, J. J. Connors, R. E. Harbaugh, R. T. Higashida, R. Hobson, C. S. Kidwell, W. J. Koroshetz, V. Mathews, et al. Recommendations for Imaging of Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement

- From the American Heart Association. Stroke, November 1, 2009; 40(11): 3646 - 3678.
11. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. Stroke 2005; 36:66–73.
 12. Rohan V, Ševčík P, Ferda J, Polívka J, Kreuzberg B, Ambler Z. Klinický pohled na výpočetní tomografii u akutní ischémie mozku. Česk Slov Neurol N 2007; 70/103(6): 642-652.
 13. Jiří Ferda, Hynek Mírka, Jan Baxa. Multidetektorová výpočetní tomografie. Technika vyšetření. 1 st ed. Praha: Galén; 2009
 14. Barber PA, Darby DG, Desmond PM, Gerraty RP, Zang O, Li T, et al. Identification of major ischemic change. Diffusion-weighted imaging versus computed tomography. Stroke 1999; 30: 2059-65.
 15. Feibach J, Jansen O, Schellinger P, Knauth M, Hartmann M, Heiland S, et al. Comparison of CT with diffusion-weighted MRI in patients with hyperacute stroke. Neuroradiology 2001; 43: 628-32.
 16. Jaillard a, Hommel M, Baird AE, Linfante I, Llinas RH, Caplan LR, et al. Significance of early CT signs in acute stroke – a CT scan-diffusion MR study. Cerebrovasc Dis 2002; 13: 47-56.
 17. Lansberg MG, Albers GW, Beaulieu C, Marks MP. Comparison of diffusion-weighted MRI and CT in acute stroke. Neurology 2000; 54: 1557-61.
 18. Mullins ME, Lev MH, Schellingerhout D, Koroshetz WJ, Gonzalez RG. Influence of availability of clinical history on detection of early stroke using unenhanced CT and diffusion-weighted MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol 2002; 179: 223-8.
 19. Del Zoppo GJ, von Kummer R, Hamann GF. Ischemic damage of brain microvessels: inherent risks for trombolitic treatment in stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 65: 1-9.
 20. von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, Bozzao L, Manelfe C, Meier D, et al. Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. Radiology 2001; 219: 95-100.
 21. von Kummer R. Effect of training in reading CT scans on patient selection for ECASS II. Neurology 1998; 51: 850–2.

22. Grotta JC, Chiu D, Lu M, Patel S, Levine SR, Tilley BC, et al. Agreement and variability in the interpretation of early CT changes in stroke patients qualifying for intravenous rtPA therapy. *Stroke* 1999; 30: 1528–33.
23. Lev MH, Farkas J, Gemmete JJ, Hossain ST, Hunter GJ, Koroshetz WJ, et al. Acute stroke: improved nonenhanced CT detection: benefits of soft-copy interpretation by using variable window width and center level settings. *Radiology* 1999; 213: 150–5.
24. 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.
25. Levy DE, Brott TG, Haley EC Jr, Marler JR, Sheppard GL, Barsan W, et al. Factors related to intracranial hematoma formation in patients receiving tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Stroke* 1994; 25: 291–7.
26. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017–25.
27. Larrue V, von Kummer RR, Muller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke* 2001; 32: 438–41.
28. Jaillard A, Cornu C, Durieux A, Moulin T, Boutitie F, Lees KR, et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: the MAST-E study. MAST-E Group. *Stroke* 1999; 30: 1326–32.
29. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation* 2002; 105: 1679–85.
30. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, et al. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001; 286: 2830–8.
31. Gilligan A, Markus R, Read S, Srikanth V, Hirano T, Fitt G, et al. Baseline blood pressure and not early CT changes predict major hemorrhage after streptokinase in acute ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 2236–42.

32. Roberts HC, Dillon WP, Furlan AJ, Wechsler LR, Rowley HA, Fischbein NJ, et al. Computed tomographic findings in patients undergoing intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke due to middle cerebral artery occlusion: results from the PROACT-II trial. *Stroke*. 2002; 33: 1557–1565.
33. Donnan GA, Davis SM. Neuroimaging, the ischemic penumbra, and selection of patients for acute stroke therapy. *Lancet Neurology* 2002; 1: 417-25.
34. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, et al. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3–9-hours after stroke onset. *Stroke* 2006; 37:1227–31.
35. Traupe H, Heiss WD, Hoeffken W, Zulch KJ. Hyperperfusion and enhancement in dynamic computed tomography of ischemic stroke patients. *J Comput Assist Tomogr* 1979; 3: 627-32.
36. Coutts SB, Simon JE, Tomanek AI, Barber PA, Chan J, Hudon ME, et al. Reliability of assessing percentage of diffusion-perfusion mismatch. *Stroke* 2003; 34(7): 1681-3.
37. Cohnen M, Wittsack HJ, Assadi S, Muskalla K, Ringelstein A, et al. Radiation Exposure of Patients in Comprehensive Computed Tomography of the Head in Acute Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1741-5.
38. Wintermark M, Lev MH. FDA investigates the safety of brain perfusion CT. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010; 31: 2–3.
39. Kendell B, Pulliciono P. Intravascular contrast injection in ischemic lesions, II. Effect on prognosis. *Neuroradiology* 1980; 19: 241-3.
40. Doerfler A, Engelhorn T, von Kummer R, Weber J, Knauth M, Sartor K, et al. Are iodinated contrast agents detrimental in acute cerebral ischemia? An experimental study in rats. *Radiology* 1998; 206: 211-7.
41. Palomaki H, Muuronen A, Raininko R, Piilonen A, Kaste M. Administration of nonionic iodinated contrast medium does not influence the outcome of patients with ischemic brain infarction. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15(1–2):45-50.
42. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Lundkvist J. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348(6): 491-9.
43. Meier P, Zieler K. On the theory of the indicator dilution method for measurement of blood flow and volume. *J Appl Physiol* 1954; 6: 731-44.
44. Roberts G, Larson K. The interpretation of mean transit time measurements for multi-phase tissue systems. *J Theor Biol* 1973; 39:447-75.

45. Ferda J. CT angiografie. 1st ed. Praha: Galén; 2004
46. . Roberts HC, Roberts TP, Brasch RC, et al. Quantitative measurement of microvascular permeability in human brain tumors achieved using dynamic contrast-enhanced MR imaging: correlation with histologic grade. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 891–99.
47. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography. *Radiology* 1980;137:679–86
48. Zierler KL. Theoretical basis of indicator-dilution methods for measuring flow and volume. *Circ Res* 1962;10:393–407.
49. Klitzman B, Duling BR. Microvascular hematocrit and red cell flow in resting and contracting striated muscle. *Am J Physiol* 1979;237:H481–90.
50. Phelps ME, Grubb RL Jr, Ter-Pogossian MM. In vivo regional cerebral blood volume by x-ray fluorescence: validation of method. *J Appl Physiol* 1973;35:741–47.
51. Hamberg LM, Hunter GJ, Kierstead D, et al. Measurement of cerebral blood volume with subtraction three-dimensional functional CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:1861–69.
52. Hunter GJ, Hamberg LM, Ponzo JA, et al. Assessment of cerebral perfusion and arterial anatomy in hyperacute stroke with three-dimensional functional CT: early clinical results. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:29–37.
53. Mullani NA, Gould KL. First-pass measurements of regional blood flow with external detectors. *J Nucl Med* 1983;24:577–81.
54. König M, Klotz E, Heuser L. Cerebral perfusion CT: theoretical aspects, practical implementation and clinical experience in acute ischemic stroke (German). *Fortschr Röntgenstr* 2000; 172: 210-8.
55. Wintermark M, Maeder P, Thiran JP, Schnyder P, Meuli R. Quantitative assessment of regional cerebral blood flows by perfusion CT studies at low injection rates: a critical review of the underlying theoretical models. *Eur Radiol* 2001; 11(7): 1220-30.
56. Ostergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA, et al. High resolution of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I. Mathematical approach and statistical analysis. *Magn Reson Med* 1996;36:715–25.
57. Van Huffel S, Vandewalle J, De Roo MC, Willems JL. Reliable and efficient deconvolution technique based on total linear least squares for calculating the renal retention function. *Med Biol Eng Comput* 1987; 25 (1): 26-33.

58. Wirestam R, Andersson L, Ostergaard L, Bowling M, , et al. Assessment of regional cerebral blood flow by dynamic susceptibility contrast MRI using different deconvolution techniques. *Magn Reson Med* 2000; 43(5): 691-700
59. Cenic A, Nabavi DG, Craen RA, Gelb AW, Lee TY. Dynamic CT measurement of cerebral blood flow: a validation study. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20(1): 63-73.
60. Nabavi DG, Cenic A, Craen RA, et al. CT assessment of cerebral perfusion: experimental validation and initial clinical experience. *Radiology* 1999; 213(1): 141-9.
61. Lev MH, Segal AZ, Farkas J, Hossain ST, Putman C, Hunter GJ, et al. Utility of perfusion-weighted CT imaging in acute middle cerebral artery stroke treated with intraarterial thrombolysis: prediction of final infarct volume and clinical outcome. *Stroke* 2001; 32(9): 2021-8.
62. Wintermark M, Fischbein NJ, Smith WS, Ko NU, Quist M, Dillon WP. Accuracy of dynamic perfusion CT with deconvolution in detecting acute hemispheric stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26(1): 104-12.
63. Bisdas S, Donnerstag F, Ahl B, et al. Comparison of perfusion computed tomography with diffusion- weighted magnetic resonance imaging in hyperacute ischemic stroke. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28(6): 747-55
64. Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, Meuli R, van Leeuwen M, Goldsher D, et al. Perfusion-CT Assessment of Infarct Core and Penumbra. *Stroke* 2006; 37: 979-85.
65. Schaefer PW, Roccatagliata L, Ledezma C, Hoh B, Schwamm LH, Koroshetz W, Gonzalez RG, Lev MH. First-pass quantitative CT perfusion identifies thresholds for salvageable penumbra in acute stroke patients treated with intra-arterial therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 20-5.
66. Eastwood JD, Lev MH, Wintermark M, Fitzek C, Barboriak DP, Delong DM, et al. Correlation of early dynamic CT perfusion imaging with whole-brain MR diffusion and perfusion imaging in acute hemispheric stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1869-75.
67. Eastwood JD, Lev MH, Azhari T, Lee TY, Barboriak DP, Delong DM, et al. CT perfusion scanning with deconvolution analysis: pilot study in patients with acute middle cerebral artery stroke. *Radiology* 2002; 222: 227-36.
68. Wintermark M, Reichhart M, Cuisenaire O, Maeder P, Thiran JP, Schnyder P, et al. Comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke patients. *Stroke* 2002; 33: 2025-31.

69. Wintermark M, Reichhart M, Thiran JP, Maeder P, Chalaron M, Schnyder P, et al. Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol* 2002; 51: 417–32.
70. Mayer TE, Hamann GF, Baranczyk J, Rosengarten B, Klotz E, Wiesmann M, et al. Dynamic CT perfusion imaging of acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1441–9.
71. Reichenbach JR, Rother J, Jonetz-Mentzel L, Rosengarten B, Klotz E, Wiesmann M, et al. Acute stroke evaluated by time-to-peak mapping during initial and early follow-up perfusion CT studies. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1842–50.
72. Murphy BD, Fox AJ, Lee DH, Sahlas DJ, Black SE, Hogan MJ, et al. Identification of penumbra and infarct in acute ischemic stroke using computed tomography perfusion-derived blood flow and blood volume measurements. *Stroke* 2006; 37: 1771–7.
73. Marchal G, Rioux P, Petit-Taboue MC, Sette G, Traverso JM, Le Poec C, et al. Regional cerebral oxygen consumption, blood flow, and blood volume in healthy human aging. *Arch Neurol* 1992; 49: 1013–20.
74. 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.
75. Lev MH, Romero JM, Goodman DNF, Bagga R, Kim HYK, Gonzalez RG. Total occlusion versus hairline residual lumen of the internal carotid arteries accuracy of single section helical CT angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003 24: 1123–9.
76. Schramm P, Schellinger PD, Klotz E, Maeder P, Thiran JP, Schnyder P, et al. Comparison of perfusion computed tomography and computed tomography angiography source images with perfusion-weighted imaging and diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke of less than 6 hours' duration. *Stroke* 2004; 35: 1652–8.
77. Schwamm LH, Rosenthal ES, Swap CJ, Rosand J, Rordorf G, Lev HM, et al. Hypoattenuation on CT Angiographic Source Images Predicts Risk of Intracerebral Hemorrhage and Outcome after Intra-Arterial Reperfusion Therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1798-1803.
78. Schramm P, Schellinger PD, Fiebich JB, Heiland S, Jansen O, Knauth M, et al. Comparison of CT and CT angiography source images with diffusion-weighted

- imaging in patients with acute stroke within 6 hours after onset. *Stroke* 2002; 33(10): 2426-32.
79. Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, et al. Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2000; 47(4): 462-9.
 80. Lev MH, Farkas J, Rodriguez VR, Schwamm LH, Hunter GJ, Gonzalez RG, et al. CT angiography in the rapid triage of patients with hyperacute stroke to intraarterial thrombolysis accuracy in the detection of large vessel thrombus. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25(4): 520–8.
 81. Hunter GJ, Silvennoinen HM, Hamberg LM, et al. Whole-brain CT perfusion measurement of perfused cerebral blood volume in acute ischemic stroke: probability curve for regional infarction. *Radiology* 2003; 227(3): 725-30.
 82. Kloska SP, Fischer T, Nabavi DG, Dittrich R, Ditt H, Klotz E, Fischbach R, Ringelstein EB, Heindel W. Color-coded perfused blood volume imaging using multidetector CT: initial results of whole-brain perfusion analysis in acute cerebral ischemia. *Eur Radiol*. 2007 Sep;17(9):2352-8.
 83. Wittkamp G, Buerke B, Dziewas R, Ditt H, Seidensticker P, Heindel W, Kloska SP. Whole brain perfused blood volume CT: visualization of infarcted tissue compared to quantitative perfusion CT. *Acad Radiol*. 2010 Apr;17(4):427-32.
 84. Zhu, H.-Y., Geng, D.-Y., Geng, C.-M. and Wei, D.-M. , An Initial Study of Three-Dimensional Perfused Blood Volume Computed Tomography Imaging of Patients with Anterior Circulation Hyperacute Cerebral Infarction. *J Neuroimaging*. 2011: in press. doi: 10.1111/j.1552-6569.2010.00573.x.
 85. Lu J, et al., Three-dimensional whole-brain perfused blood volume imaging with multimodal CT for evaluation of acute ischaemic stroke, *Clinical Radiology* 2011: in press. doi:10.1016/j.crad.2011.01.003.
 86. Maule P, Rohan V, Klečková J. Whole Brain CT Perfusion Maps. The Fourth International Conference on Systems 2009, 1.-6.3.2009, Cancun, Mexico icons pp. 247-250. Available from: URL: <http://doi.ieeecomputersociety.org/10.1109/ICONS.2009.37>
 87. Phelps ME, Grubb RL Jr, Ter-Pogossian MM. In vivo regional cerebral blood volume by x-ray fluorescence: validation of method. *J Appl Physiol* 1973;35:741–47.

88. Sabatini U, Celsis P, Viallard G, Rascol A, Marc-Vergens J-P. Quantitative assessment of cerebral blood volume by singlephoton emission computed tomography. *Stroke* 1991;22: 324–330
89. Včelák P, Klečková J. AnonMed -- Automatic Rule-Based De-Identification Tool for Medical Data [online]. 2010 [cit. 2011-03-17]. AnonMed. Available from: URL: <http://home.zcu.cz/~vcelak/sw/anonmed/>
90. Ryan TP. Logistic regression In: *Modern regression methods*. New York, NY: Wiley, 1997; 255-314
91. R Development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [online]. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available from: URL: <http://www.R-project.org/> ISBN 3-900051-07-0.
92. Wessa, P. (2011), *Free Statistics Software*, Office for Research Development and Education, version 1.1.23-r6, URL <http://www.wessa.net/>
93. Tonar Z, Kochová P, Cimrman R, Witter K, Janáček J, Rohan V. Microstructure Oriented Modelling of Hierarchically Perfused Porous Media for Cerebral Blood Flow Evaluation. *Key Engineering Materials* 2011; 465: 286-289. doi:10.4028/www.scientific.net/KEM.465.286

Statistická příloha

Logistická regrese kritické hodnoty PBV a dokončeného infarktu

Descriptives...

12 cases have Y=0; 25 cases have Y=1.

Variable	Avg	SD
1	1.8162	0.3702

Iteration History...

-2 Log Likelihood = 46.6264 (Null Model)
-2 Log Likelihood = 21.5268
-2 Log Likelihood = 16.2073
-2 Log Likelihood = 14.3789
-2 Log Likelihood = 13.9856
-2 Log Likelihood = 13.9571
-2 Log Likelihood = 13.9569
-2 Log Likelihood = 13.9569 (Converged)

Overall Model Fit...

Chi Square= 32.6695; df=1; p= 0.0000

Coefficients and Standard Errors...

Variable	Coeff.	StdErr	p
1	-12.9546	4.9677	0.0091
Intercept	25.8129		

Odds Ratios and 95% Confidence Intervals...

Variable	O.R.	Low	High
1	0.0000	0.0000	0.0400

X1	Y	Calc Prob
2.6000	0	0.0004
1.4000	1	0.9995
2.2000	0	0.0637
1.6000	1	0.9939
1.4000	1	0.9995
1.8000	0	0.9238
1.4000	1	0.9995
1.6000	1	0.9939
2.0000	1	0.4759
2.4000	0	0.0051
2.2000	0	0.0637
1.6000	1	0.9939
1.8000	1	0.9238
1.2000	1	1.0000
1.8000	1	0.9238
1.8000	1	0.9238
1.4000	1	0.9995
2.4000	0	0.0051
2.2000	0	0.0637
1.6000	1	0.9939
1.8000	1	0.9238
2.4000	0	0.0051
1.2000	1	1.0000
2.0000	0	0.4759
1.4000	1	0.9995
2.0000	0	0.4759
1.6000	1	0.9939
1.8000	1	0.9238
2.2000	0	0.0637
2.0000	1	0.4759
1.6000	1	0.9939
2.4000	0	0.0051
1.8000	1	0.9238
2.0000	1	0.4759
1.8000	1	0.9238
1.2000	1	1.0000
1.6000	1	0.9939

Korelace objemu objemu jádra ischémie na PBV mapách a objemu dokončeného infarktu pro optimální individuální hodnotu PBV

Spearman Rank Correlation	
rho	0.99078816442333
2-sided p-value	5.49036244081839e-32
S	77.7110449247829

Summary of computational transaction	
Raw Input	view raw input (R code)
Raw Output	view raw output of R engine
Computing time	1 seconds
R Server	'Herman Ole Andreas Wold' @ www.yougetit.org

Two Sample t-test (paired)	
Difference: Mean1 - Mean2	-2.10810810810811
t-stat	-1.77560845204736
df	36
p-value	0.0842520326991653
H0 value	0
Alternative	two.sided
CI Level	0.95
CI	[-4.51598209774953,0.299765881533317]
F-test to compare two variances	
F-stat	0.765933021839104
df	36
p-value	0.427613419279092

H0 value	1
Alternative	two.sided
CI Level	0.95
CI	[0.394380659421019,1.48753084090085]

Welch Two Sample t-test (paired)	
Difference: Mean1 - Mean2	-2.10810810810811
t-stat	-1.77560845204736
df	36
p-value	0.0842520326991653
H0 value	0
Alternative	two.sided
CI Level	0.95
CI	[-4.51598209774953,0.299765881533317]

Wicoxon rank sum test with continuity correction (paired)	
W	107
p-value	0.138297154265978
H0 value	0
Alternative	two.sided
Kolmogorov-Smirnov Test to compare <i>Distributions</i> of two Samples	
KS Statistic	0.108108108108108
p-value	0.982068356359166
Kolmogorov-Smirnov Test to compare <i>Distributional Shape</i> of two Samples	
KS Statistic	0.378378378378378
p-value	0.0100102046418725

Korelace vypočteného objemu jádra ischémie pro celkovou regresivní hodnotu PBV 2,0 ml/100g a objemu dokončenho infarktu

Spearman Rank Correlation	
rho	0.939787254209111
2-sided p-value	6.79954252284128e-18
S	507.954723491938

Two Sample t-test (paired)	
Difference: Mean1 - Mean2	12.2702702702703
t-stat	6.38620724367894
df	36
p-value	2.12415199246236e-07
H0 value	0
Alternative	two.sided
CI Level	0.95
CI	[8.3735502647967,16.1669902757438]
F-test to compare two variances	
F-stat	1.55190652830132
df	36
p-value	0.192181051056588
H0 value	1
Alternative	two.sided
CI Level	0.95
CI	[0.799080210070676,3.01398262931732]

Welch Two Sample t-test (paired)	
Difference: Mean1 - Mean2	12.2702702702703
t-stat	6.38620724367894
df	36
p-value	2.12415199246236e-07
H0 value	0
Alternative	two.sided
CI Level	0.95
CI	[8.3735502647967,16.1669902757438]

Wicoxon rank sum test with continuity correction (paired)	
W	351
p-value	8.69416597071714e-06
H0 value	0
Alternative	two.sided
Kolmogorov-Smirnov Test to compare <i>Distributions</i> of two Samples	
KS Statistic	0.27027027027027
p-value	0.134007882647733
Kolmogorov-Smirnov Test to compare <i>Distributional Shape</i> of two Samples	
KS Statistic	0.324324324324324
p-value	0.0408130576063492

Korelace vypočteného objemu jádra ischémie pro optimální korelační hodnotu PBV 1,6 ml/100 g a objemu dokončeno infarktu

Spearman Rank Correlation	
rho	0.936356941205352
2-sided p-value	1.74427773608027e-17
S	536.892843991652

Two Sample t-test (paired)	
Difference: Mean1 - Mean2	-0.756756756756757
t-stat	-0.396063419680787
df	36
p-value	0.694395998479608
H0 value	0
Alternative	two.sided
CI Level	0.95
CI	[-4.63182767296702,3.11831415945351]
F-test to compare two variances	
F-stat	0.729678465766591
df	36
p-value	0.34876193843892
H0 value	1
Alternative	two.sided
CI Level	0.95
CI	[0.375713105831852,1.41712028443791]

Welch Two Sample t-test (paired)	
Difference: Mean1 - Mean2	-0.756756756756757
t-stat	-0.396063419680787
df	36
p-value	0.694395998479608
H0 value	0
Alternative	two.sided
CI Level	0.95
CI	[-4.63182767296702,3.11831415945351]

Wicoxon rank sum test with continuity correction (paired)	
W	154
p-value	0.82945426642227
H0 value	0
Alternative	two.sided
Kolmogorov-Smirnov Test to compare <i>Distributions</i> of two Samples	
KS Statistic	0.135135135135135
p-value	0.888107921944842
Kolmogorov-Smirnov Test to compare <i>Distributional Shape</i> of two Samples	
KS Statistic	0.324324324324324
p-value	0.0408130576063492

Závislost kritické hodnoty PBV na velikosti jádra ischemie

Spearman Rank Correlation	
rho	0.825745998584009
2-sided p-value	3.73156669148419e-07
S	453.060403681577

Závislost kritické hodnoty PBV na předpokládané době trvání ischemie

Spearman Rank Correlation	
rho	-0.00378143486339254
2-sided p-value	0.985687359591752
S	2609.83173064482